



## Contents

- 461 Vaccines against influenza  
WHO position paper –  
November 2012

## Sommaire

- 461 Note de synthèse de l'OMS  
concernant les vaccins anti-  
grippaux – novembre 2012

## Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Since the publication of the previous WHO position paper on influenza vaccines in 2005, there have been important developments in this field such as new data on the epidemiology of influenza in developing and tropical countries, new evidence on the consequences of influenza virus infection in pregnant women, and information on pandemic as well as seasonal manifestations of the A(H1N1)pdm09 strain of influenza virus.

## Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012

Conformément à son mandat consistant notamment à donner aux États Membres des orientations sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies ayant une incidence sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles récapitulent les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins considérés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.

Ces notes ont été examinées par des spécialistes de l'OMS et des experts externes et sont également soumises à l'examen et à l'approbation du Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). Elles sont rédigées à l'intention des responsables nationaux de la santé publique et des administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les milieux scientifiques et le public. Une description des processus suivis pour le développement des notes de synthèse sur les vaccins est disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Depuis la publication de la précédente note de synthèse (antérieurement note d'information) de l'OMS sur les vaccins antigrippaux en 2005, des éléments nouveaux importants sont apparus dans ce domaine comme des données sur l'épidémiologie de la grippe dans les pays en développement et les pays tropicaux, sur les conséquences d'une infection par le virus grippal chez la femme enceinte et sur les manifestations pandémiques et saisonnières de la souche A(H1N1)pdm09 de virus grippal.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

11.2012  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

This updated position paper, which replaces the corresponding 2005 document, is concerned with vaccines and vaccination against seasonal (epidemic) influenza. However, brief reference is also made to pandemic influenza and pandemic influenza vaccines as evidence to support seasonal influenza vaccine usage in specific populations at risk of severe infection.

Recommendations on the use of influenza vaccines were discussed by SAGE at its meetings in November 2011 and April 2012. Evidence presented at these meetings can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Background

### Epidemiology

Influenza A and B viruses are important human respiratory pathogens which are transmitted mainly by droplets and aerosols originating from the respiratory secretions of infected people, but occasionally also through contact with virus contaminated fomites. Both A and B viruses cause seasonal influenza epidemics and out-of-season sporadic cases and outbreaks. Influenza occurs globally with an annual attack rate estimated at 5%–10% in adults and 20%–30% in children. In temperate climates, seasonal epidemics are experienced mainly during the winter while in tropical regions, influenza may occur throughout the year, causing outbreaks more irregularly.

Influenza A viruses may also cause worldwide pandemics characterized by rapid dissemination of new influenza A subtypes (or strains of subtypes) that have the capacity for human-to-human transmission and are sufficiently different antigenically from recently circulating influenza viruses to escape control by strain-specific immunity in the population. Recorded since the middle of the 18th century, major pandemics have occurred at intervals of 10–40 years. Of these pandemics, the 1918 pandemic of the “Spanish flu” was the most severe, causing an estimated 20–40 million or more deaths worldwide. Less severe pandemics occurred in 1957 (“Asian flu”) and 1968 (“Hong Kong flu”). In 2009, global outbreaks caused by the A(H1N1) strain designated as A(H1N1)pdm09 attained pandemic proportions although it gradually evolved into a seasonal pattern in 2010.

The morbidity and mortality from influenza are likely to be underestimated in the tropics and subtropics. A systematic review covering 30 years of seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa showed that on average, influenza accounted for about 10% (range 1%–25%) of all outpatient visits and for about 6.5% (range 0.6%–15.6%) of hospital admissions for acute respiratory infections in children. However, for most of these countries, data were considered insufficient to allow prioritization of strategies for influenza prevention and control.<sup>1</sup>

Cette note de synthèse actualisée, qui remplace le document correspondant de 2005, porte sur les vaccins et la vaccination contre la grippe saisonnière (épidémique). Néanmoins, elle fait aussi brièvement référence à la grippe pandémique et aux vaccins contre cette grippe pour appuyer l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière chez des populations spécifiques encourant un risque d'infection grippale grave.

Les recommandations concernant l'utilisation des vaccins anti-grippaux ont été discutées par le SAGE dans le cadre de ses réunions de novembre 2011 et d'avril 2012. Les éléments présentés lors de ces réunions peuvent être consultés à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Considérations générales

### Épidémiologie

Les virus grippaux de type A et B sont des agents pathogènes respiratoires importants pour l'homme qui se transmettent principalement par le biais des gouttelettes et des aérosols de sécrétions respiratoires émis par les personnes infectées, mais aussi occasionnellement par contact avec du matériel contaminé par le virus. Les 2 types de virus sont à l'origine d'épidémies saisonnières, de cas sporadiques et de flambées survenant hors saison grippale. La grippe sévit à l'échelle mondiale, avec un taux d'atteinte annuel estimé à 5-10% chez l'adulte et à 20-30% chez l'enfant. Sous les climats tempérés, les épidémies saisonnières surviennent principalement pendant l'hiver, tandis que dans les régions tropicales, la grippe peut frapper tout au long de l'année et déclencher des flambées de manière plus irrégulière.

Les virus grippaux de type A peuvent aussi être à l'origine de pandémies mondiales caractérisées par une dissémination rapide de nouveaux sous-types grippaux A (ou souches de sous-types) capables de se transmettre d'homme à homme et suffisamment différents sur le plan antigénique des virus grippaux récemment en circulation pour échapper aux défenses immunitaires spécifiquement constituées contre la souche dans la population. Enregistrées depuis le milieu du XVIIIe siècle, les grandes pandémies de grippe interviennent tous les 10-40 ans. Parmi ces pandémies historiques, celle de «grippe espagnole» survenue en 1918 a été la plus sévère, causant 20 à 40 millions de morts voire plus, selon les estimations, dans l'ensemble du monde. Des pandémies moins sévères sont apparues en 1957 («grippe asiatique») et en 1968 («grippe de Hong Kong»). En 2009, des flambées d'ampleur mondiale dues à une souche A(H1N1) appelée A(H1N1)pdm09 ont atteint des proportions pandémiques, même si elles ont évolué progressivement par la suite en 2010 vers un schéma saisonnier.

Dans les zones tropicales ou subtropicales, la morbidité et la mortalité dues à la grippe sont probablement sous-estimées. Une revue systématique couvrant 30 ans d'épidémiologie de la grippe saisonnière en Afrique sub-saharienne a fait apparaître qu'en moyenne, la grippe était à l'origine d'environ 10% (fourchette: 1-25%) des consultations ambulatoires et d'environ 6,5% (fourchette: 0,6%-15,6%) des hospitalisations pédiatriques pour infection respiratoire aiguë. Néanmoins, pour la plupart des pays concernés, les données ont été considérées comme insuffisantes pour que l'on donne la priorité aux stratégies visant à prévenir et combattre la grippe.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gessner BD et al. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infectious Disease*, 2011, 11:223–235.

<sup>1</sup> Gessner BD et al. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infectious Disease*, 2011, 11:223–235.

## Particular risk groups for influenza

Risk groups for influenza include those at increased risk of exposure to influenza virus as well as those at particular risk of developing severe disease, i.e. disease resulting in hospitalization or death.<sup>2</sup> The former group includes health-care workers (HCWs) whereas groups at particular risk of severe influenza include pregnant women, children aged <5 years, the elderly, and individuals with underlying health conditions such as HIV/AIDS, asthma, and chronic heart or lung diseases. The risk groups for influenza in low- and middle-income countries are less well defined.

Pregnant women have increased risk of severe disease and death from influenza; the infection may also lead to complications such as stillbirth, neonatal death, pre-term delivery, and decreased birth weight.<sup>3</sup> With the 2009 A(H1N1)pdm strain, pregnant women in New York City were 7.2 times more likely to be hospitalized and the rate of hospitalization for severe influenza was 4.3 times higher than for comparable non-pregnant women.<sup>4</sup> The risk of severe infection in pregnancy is exacerbated by the presence of co-morbid conditions such as asthma, diabetes mellitus, and obesity.<sup>5</sup>

Children aged <5 years, and particularly those <2 years of age, have a high burden of influenza. A systematic review of the global disease burden of influenza in children, representing studies on a total of around 8 million children <5 years of age, estimated that in 2008, there were 90 million (95%, CI 49–162 million) new cases of seasonal influenza, 20 million (95%, CI 13–32 million) cases of influenza-associated acute lower respiratory infections (ALRI), and 1–2 million cases of influenza-associated severe ALRI, including 28 000–111 500 deaths. The great majority of deaths from influenza occurred in developing countries.<sup>6</sup> However, sufficient data to estimate precisely the contribution of influenza to childhood mortality, especially in developing countries, are not available.

In the USA, rates of hospitalization among pre-school-aged children are comparable to those observed for persons 50–64 years of age. In one study, hospitalization rates among infants <6 months of age were 240/100 000, while rates among children 2–5 years of age were 20/100 000 children.<sup>7</sup>

## Groupes à risque pour la grippe

Parmi les groupes à risque pour la grippe, figurent ceux encourant un risque accru d'être exposés au virus grippal et ceux présentant un risque particulier de contracter une forme sévère de la maladie, c'est-à-dire entraînant une hospitalisation ou un décès.<sup>2</sup> Les premiers groupes incluent les personnels soignants tandis que les groupes présentant un risque particulier de forme grave comprennent les femmes enceintes, les enfants de <5 ans, les personnes âgées, les individus présentant des affections sous-jacentes comme le VIH/SIDA, de l'asthme ou une pathologie cardiaque ou pulmonaire chronique. Les groupes à risque pour la grippe sont moins bien définis dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Les femmes enceintes présentent un risque accru de contracter une forme grave ou de mourir de la grippe; l'infection grippale peut aussi entraîner des complications telles que mortinassance, décès néonatal, prématurité ou faible poids de naissance.<sup>3</sup> Avec la souche A(H1N1)pdm de 2009, les femmes enceintes à New York avaient une probabilité 7,2 fois plus forte d'être hospitalisées et un taux d'hospitalisation pour une grippe sévère 4,3 fois plus élevé que les femmes présentant des caractéristiques comparables, mais non gravides.<sup>4</sup> Le risque d'infection sévère pendant la grossesse est majoré par la présence d'une comorbidité telle qu'un asthme, un diabète ou une obésité.<sup>5</sup>

Les enfants <5 ans et plus particulièrement ceux <2 ans, sont lourdement touchés par la grippe. Une revue systématique de la charge de morbidité mondiale due à la grippe chez les enfants qui englobait des études portant sur près de 8 millions d'enfants <5 ans au total a estimé qu'en 2008, il y avait eu 90 millions [intervalle de confiance (IC) à 95%: 49-162 millions] de nouveaux cas de grippe saisonnière, 20 millions (IC à 95%: 13-32 millions) de cas d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IARI) associée à la grippe et 1-2 millions de cas d'IARI sévère associée à la grippe, parmi lesquels 28 000-111 500 décès. La grande majorité des décès dus à la grippe se sont produits dans des pays en développement.<sup>6</sup> Cependant, on ne dispose pas de données suffisantes pour estimer avec précision la contribution de la grippe dans la mortalité de l'enfant, en particulier dans les pays en développement.

Aux États-Unis, les taux d'hospitalisation chez les enfants d'âge préscolaire sont comparables à ceux observés chez les personnes âgées de 50-64 ans. Dans une étude, on a relevé des taux d'hospitalisation de 240/100 000 chez les nourrissons de <6 mois et de 20/100 000 chez les enfants de 2 à 5 ans.<sup>7</sup>

<sup>2</sup> See [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1\\_Background\\_Paper\\_Mar26\\_v13\\_cleaned.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf)

<sup>3</sup> Omer SB et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1000441.

<sup>4</sup> Creanga AA et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*, 2010, 115:717–726.

<sup>5</sup> Mosby LG et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, 205:10–18.

<sup>6</sup> Nair H et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.

<sup>7</sup> Neuzil KM et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342:225–231.

<sup>2</sup> Consulter [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1\\_Background\\_Paper\\_Mar26\\_v13\\_cleaned.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf)

<sup>3</sup> Omer SB et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1000441.

<sup>4</sup> Creanga AA et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*, 2010, 115:717–726.

<sup>5</sup> Mosby LG et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, 205:10–18.

<sup>6</sup> Nair H et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.

<sup>7</sup> Neuzil KM et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342:225–231.

Influenza is an important contributor to mortality in the elderly. In urban China, 86% of the influenza-associated excess deaths during the period 2003–2008 occurred among people aged  $\geq 65$  years.<sup>8</sup> During the period 1976–2007, individuals aged  $\geq 65$  years consistently accounted for approximately 90% of all influenza-related deaths in the USA.<sup>9</sup> In the UK, during the period 1999–2010, an estimated 2.5%–8.1% of deaths among those aged  $\geq 75$  years were due to influenza.<sup>10</sup> In Singapore, influenza-associated deaths were 11.3 times more likely among individuals aged  $\geq 65$  years than among the general population.<sup>11</sup> Estimates using all-cause excess mortality models in Portugal<sup>12</sup> and all-cause, respiratory and cardiovascular mortality in Australia<sup>13</sup> also identified an increased influenza-associated mortality in elderly individuals. In low- and middle-income countries, influenza-associated mortality among elderly populations may be several times higher than in high-income countries.<sup>14</sup>

A recent systematic review calculated a pooled incidence of influenza among unvaccinated HCWs of 18.7% (95% CI 16% – 22%) per season, 7.5% of which were symptomatic.<sup>15</sup> In addition, HCWs may play a key role in nosocomial transmission of influenza viruses to high-risk patients under their care.

### Pathogen, disease, treatment, and laboratory diagnosis

Influenza viruses belong to the family *Orthomyxoviridae* and are characterized by a single-stranded, segmented RNA genome. The influenza viruses are classified into types A, B and C on the basis of their nucleoprotein, whereas the subtypes of influenza A viruses are determined by envelope glycoproteins possessing either haemagglutinin (HA) or neuraminidase (NA) activity. The high mutation rates of these viruses contribute to great variability of the HA and NA antigens. Minor mutations causing small changes (“antigenic drift”) in the HA gene occur relatively often. Antigenic drift enables the virus to evade immune recognition, resulting in seasonal influenza outbreaks during inter-pandemic years. Major changes in the HA antigen (“antigenic shift”) are mainly caused by the reassortment of genetic material (particularly the HA gene) from different A subtypes. Type B influenza viruses have not exhibited antigenic

La grippe contribue de manière importante à la mortalité des personnes âgées. Dans la Chine urbaine, 86% des décès excédentaires associés à la grippe survenus entre 2003 et 2008 ont concerné des personnes  $\geq 65$  ans.<sup>8</sup> Sur la période 1976–2007, la tranche d'âges  $\geq 65$  ans a représenté régulièrement 90% environ des décès dus à la grippe aux États-Unis.<sup>9</sup> Au Royaume-Uni, sur l'intervalle 1999–2010, on estime que 2,5 à 8,1% des décès touchant des personnes  $\geq 75$  ans étaient dus à la grippe.<sup>10</sup> À Singapour, la probabilité de décès lié à la grippe était 11,3 fois plus forte chez les individus  $\geq 65$  ans que dans la population générale.<sup>11</sup> Des estimations faisant appel à des modèles de l'excès de mortalité toutes causes confondues au Portugal<sup>12</sup> et à la mortalité toutes causes respiratoires et cardiovasculaires confondues en Australie<sup>13</sup> ont aussi identifié une augmentation de la mortalité associée à la grippe chez les personnes âgées. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, cette surmortalité peut être plusieurs fois supérieure à ce qu'elle est dans les pays à revenu élevé.<sup>14</sup>

Dans le cadre d'une revue systématique récente, on a déterminé par calcul une incidence groupée de la grippe chez le personnel soignant non vacciné de 18,7% (IC à 95%: 16 – 22%) par saison, incluant 7,5% d'infections symptomatiques.<sup>15</sup> En outre, le personnel soignant peut jouer un rôle clé dans la transmission nosocomiale des virus grippaux aux patients à haut risque dont ils s'occupent.

### Agent pathogène, maladie, traitement et diagnostic en laboratoire

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont caractérisés par un génome segmenté composé d'ARN simple brin. Ils se répartissent en 3 types A, B et C en fonction de leur nucléoprotéine, tandis que les sous-types de virus grippal A sont déterminés par l'activité hémagglutinine (HA) ou neuraminidase (NA) que présentent les glycoprotéines d'enveloppe. Les taux de mutation élevés de ces virus contribuent à la grande variabilité des antigènes HA et NA. Des mutations mineures, à l'origine de changements de faible ampleur, («dérive antigénique») se produisent souvent au niveau du gène de l'hémagglutinine (HA). La dérive antigénique permet aux virus de ne pas être reconnus par le système immunitaire, d'où des flambées de grippe saisonnière au cours des années inter-pandémiques. Les modifications majeures de l'antigène HA («dérive antigénique») sont dues principalement au réassortiment de matériel génétique (en particulier du gène de l'hémagglutinine) entre différents sous-types A. Les virus grippaux de type B ne

<sup>8</sup> Feng L et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003–2008. *Bulletin of the World Health Organization*, 2012, 90:279–288B.

<sup>9</sup> Fiore AE et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2010, 59(RR 08):1–62.)

<sup>10</sup> Hardelid P et al. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999–2010. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00345.x.

<sup>11</sup> Chow A et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:114–121.

<sup>12</sup> Nunes B et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One*, 2011, 6:e20661.

<sup>13</sup> Newall AT et al. Influenza-related hospitalisation and death in Australians aged 50 years and older. *Vaccine*, 2008, 26:2135–2141.

<sup>14</sup> Cohen C et al. Elevated influenza-related excess mortality in South African elderly individuals, 1998–2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51:1362–1369.

<sup>15</sup> Kuster SP et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2011, 6:e26239.

<sup>8</sup> Feng L et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003–2008. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2012, 90:279–288B.

<sup>9</sup> Fiore AE et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2010, 59(RR 08):1–62.)

<sup>10</sup> Hardelid P et al. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999–2010. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00345.x.

<sup>11</sup> Chow A et al. Influenza-associated deaths in tropical Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:114–121.

<sup>12</sup> Nunes B et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One*, 2011, 6:e20661.

<sup>13</sup> Newall AT et al. Influenza-related hospitalisation and death in Australians aged 50 years and older. *Vaccine*, 2008, 26:2135–2141.

<sup>14</sup> Cohen C et al. Elevated influenza-related excess mortality in South African elderly individuals, 1998–2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51:1362–1369.

<sup>15</sup> Kuster SP et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2011, 6:e26239.

shifts due to the absence of viral reservoirs in animals and are not divided into subtypes. However, co-circulation of 2 antigenically distinct lineages of influenza B (Victoria and Yamagata) has been reported from many parts of the world.<sup>16</sup>

Influenza A viruses infect a range of mammalian (e.g. pigs and horses) and avian species, whereas type B and C infections are largely restricted to humans. Only types A and B viruses cause human disease of any concern. The majority of the currently identified 17 HA and 10 NA subtypes of influenza A virus are maintained in wild avian populations, except for the new H17N10 subtype which has been found in bats. Humans are generally infected by virus of the subtypes H1, H2 or H3, and N1 or N2.

The incubation period of influenza ranges from 1 to 4 days, with an average of 2 days. In infants and young children, transmission through viral shedding may start shortly before onset of symptoms and last into the second week of clinical disease, whereas in adults, viral shedding generally lasts for a few days only. Children attending day-care centres and schools are important transmitters of influenza in the community.<sup>17,9</sup>

Influenza illness can include any or all of the following symptoms: fever, cough, sore throat, runny nose, headache, muscle and joint pain and severe malaise. The fever and body ache may last 3–5 days and the cough for 2 or more weeks. In children, signs of severe disease include apnoea, tachypnea, dyspnea, cyanosis, poor feeding, dehydration, altered mental status, and extreme irritability. Secondary bacterial pneumonia commonly caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Staphylococcus aureus* is a frequent complication of influenza, particularly in elderly people and individuals with certain chronic diseases. Vaccination against *Pneumococcus*, or case management of severe disease with antimicrobials, may reduce mortality from influenza-associated respiratory infections.<sup>17</sup>

There are 2 classes of antiviral drugs for influenza: (i) transmembrane ion channel (M2 protein) inhibitors (amantadine, rimantadine) and (ii) neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir, and more recently peramivir and laninamivir). WHO recommends neuraminidase inhibitors as the first-line treatment for those requiring antiviral therapy, as most of the currently circulating viruses are resistant to the M2 inhibitors. For high-risk individuals, NA inhibitors should be administered early in the course of the disease.<sup>18</sup> Among NA inhibitors, oseltamivir is most widely used, with ac-

subissent pas de dérive antigénique en raison de l'absence de réservoir animal pour le virus et ne se subdivisent pas en sous-types. Cependant, la co-circulation de 2 lignées de virus grippaux B distinctes sur le plan antigénique (Victoria et Yamagata) a été signalée dans de nombreuses parties du monde.<sup>16</sup>

Les virus grippaux de type A infectent divers mammifères (porcs et chevaux, par exemple) et des espèces aviaires, tandis que les infections par des virus de type B ou C se limitent dans une large mesure à l'homme. Seuls les virus grippaux de type A ou B peuvent provoquer chez l'homme une maladie préoccupante. La majorité des 17 sous-types de HA et des 10 sous-types de NA du virus grippal A actuellement identifiés restent confinés chez les populations d'oiseaux sauvages, à l'exception du nouveau sous-type H17 N10 que l'on a retrouvé chez des chauves-souris. Les êtres humains sont habituellement infectés par des virus appartenant aux sous-types H1, H2, H3 et N1 ou N2.

La période d'incubation de la grippe dure entre 1 et 4 jours, soit 2 jours en moyenne. Chez le nourrisson ou le jeune enfant, la transmission par excrétion du virus peut commencer peu de temps avant l'apparition des symptômes et se prolonger durant la deuxième semaine de maladie clinique, tandis que chez l'adulte, l'excrétion virale ne dure généralement que quelques jours. Les enfants qui fréquentent les crèches et les écoles sont des sources importantes de transmission de la grippe dans les communautés.<sup>17,9</sup>

La grippe clinique peut se signaler par certains ou la totalité des symptômes suivants: fièvre, toux, mal de gorge, écoulement nasal, céphalées, douleurs musculaires et articulaires et vertiges sévères. La fièvre et les douleurs corporelles peuvent perdurer pendant 3-5 jours et la toux pendant 2 semaines ou plus. Chez l'enfant, les signes de forme grave incluent l'apnée, la tachypnée, la dyspnée, la cyanose, la prise alimentaire insuffisante, la déshydratation, l'altération de l'état mental et l'extrême irritabilité. Les pneumonies bactériennes secondaires causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* sont des complications fréquentes de la grippe, en particulier chez les personnes âgées et les individus souffrant de certaines pathologies chroniques. La vaccination contre le pneumocoque ou la prise en charge des cas de maladie grave avec des antimicrobiens peut permettre de réduire la mortalité résultant des infections respiratoires associées à la grippe.<sup>17</sup>

Il existe 2 classes de médicaments antiviraux contre la grippe: i) les inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires (protéine M2) (amantadine, rimantadine) et ii) les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir et plus récemment peramivir and laninamivir). L'OMS recommande d'utiliser des inhibiteurs de la neuraminidase en tant que traitement de première intention pour les patients nécessitant un traitement antiviral, dans la mesure où la plupart des virus circulant actuellement sont résistants aux inhibiteurs de la M2. Chez les individus à haut risque, les inhibiteurs de la NA doivent être administrés à un stade précoce de l'évolution de la maladie.<sup>18</sup>

<sup>16</sup> Belshe RB et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*, 2010, 28:2149–2156.

<sup>17</sup> Bridges CB et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA. WB Saunders Company, 2008: 258–290.

<sup>18</sup> WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva, World Health Organization, 2009. Available from [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html); accessed November 2012.

<sup>16</sup> Belshe RB et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*, 2010, 28:2149–2156.

<sup>17</sup> Bridges CB et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA. WB Saunders Company, 2008: 258–290.

<sup>18</sup> WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012. Disponible sur [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html); consulté en novembre 2012.

cumulated safety data that include treatment in young children and pregnant women. Early and widespread use of NA inhibitors has been associated with reduced hospitalization and mortality, particularly during the 2009 pandemic.<sup>19</sup> Prophylactic use of NA inhibitors or treatment of immunosuppressed patients are associated with higher probability of emergence of antiviral resistance, hence careful monitoring is warranted.

Etiological diagnosis of influenza, in particular of sporadic cases, requires laboratory confirmation as the symptoms of this disease cannot be distinguished from those caused by several other infectious agents.

Diagnostic tests for influenza include viral culture, rapid antigen testing including "point of care" rapid antigen tests, immunofluorescence assays, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and haemagglutination inhibition (HI). The rapid antigen tests can detect influenza A and/or influenza B virus within 15 minutes. The specificity of these tests is approximately 90%–95% and their sensitivity approximately 50%–70% when compared with viral culture or RT-PCR. However, the sensitivity varies, and is in general higher in children than in adults and higher for influenza A than for influenza B.<sup>20, 21</sup>

### Influenza vaccines

Most of the current seasonal influenza vaccines include 2 influenza A strains and 1 influenza B strain. Trivalent inactivated vaccines (TIV) and live attenuated influenza vaccines (LAIV) are available. A quadrivalent LAIV for intranasal application containing 2 influenza A strains and 2 influenza B strains was licensed in the USA in 2012. The manufacture of influenza vaccines is based on viral propagation in embryonated eggs or appropriate cell cultures. To ensure optimal vaccine efficacy against prevailing strains in both the northern and southern hemispheres, the antigenic composition of the vaccines is revised twice annually and adjusted to the antigenic characteristics of circulating influenza viruses obtained within the WHO global influenza surveillance and response system (GISRS). The most recent WHO recommendations are available at <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/index.html>.

TIVs are the only influenza vaccines licensed for vaccination of children <2 years of age, persons aged ≥50 years, and for pregnant women. Non-pregnant individuals aged 2–49 years may receive either TIV or LAIV in accordance with national policy. The LAIV influenza vaccine manufactured in Russia is licensed for individuals aged ≥3 years.

Parmi les inhibiteurs de la NA, l'oseltamivir est le plus largement utilisé, avec des données d'innocuité qui s'accumulent, notamment pour le traitement des jeunes enfants et des femmes enceintes. L'administration précoce et à grande échelle des inhibiteurs de la NA s'est accompagnée d'une réduction des hospitalisations et de la mortalité, en particulier pendant la pandémie de 2009.<sup>19</sup> L'utilisation prophylactique de ces médicaments ou le traitement des personnes immunodéprimées sont associés à un accroissement de la probabilité d'émergence d'une résistance aux antiviraux, d'où la nécessité d'une surveillance étroite.

Le diagnostic étiologique de grippe, en particulier pour les cas sporadiques, requiert une confirmation en laboratoire car les symptômes de cette maladie sont difficiles à distinguer de ceux causés par plusieurs autres agents infectieux.

Parmi les tests diagnostiques de la grippe figurent la culture virale, des tests antigéniques rapides, dont des tests «au point de soins», des épreuves d'immunofluorescence, la technique transcription inverse – amplification génique (RT-PCR) en temps réel et le test d'inhibition de l'hémagglutination (HI). Les tests diagnostiques rapides peuvent détecter les virus grippaux de type A et/ou B en 30 minutes. La spécificité de ces tests est de 90-95% environ et leur sensibilité de 50-70% environ par comparaison avec la culture virale ou la RT-PCR. Néanmoins, cette sensibilité est variable et en général plus forte chez les enfants que chez les adultes et pour la grippe A que pour la grippe B.<sup>20, 21</sup>

### Vaccins antigrippaux

La plupart des vaccins actuels contre la grippe saisonnière contiennent 2 souches grippales A et 1 souche grippale B. Des vaccins trivalents inactivés (VTI) et des vaccins vivants atténués sont disponibles. Un vaccin vivant atténué quadrivalent (renfermant 2 souches grippales A et 2 souches grippales B) pour administration intranasale a été homologué aux Etats-Unis en 2012. La fabrication des vaccins antigrippaux repose sur la propagation du virus dans des œufs embryonnés ou dans des cultures cellulaires appropriées. Pour garantir une efficacité optimale du vaccin contre les souches prévalentes dans les hémisphères Nord et Sud, la composition antigénique des vaccins est revue 2 fois par an et ajustée en fonction des caractéristiques antigéniques des virus grippaux circulants obtenues par le Système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS). Les recommandations de l'OMS les plus récentes sont disponibles à l'adresse: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/index.html>.

Les VTI sont les seuls vaccins antigrippaux homologués pour la vaccination des enfants <2 ans, des personnes ≥50 ans et des femmes enceintes. Les individus non gravides de 2 à 49 ans peuvent recevoir un VTI ou un vaccin vivant atténué selon la politique nationale. Le vaccin antigrippal vivant atténué fabriqué dans la Fédération de Russie est homologué pour les individus ≥3 ans.

<sup>19</sup> Yu H et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *British Medical Journal*, 2010, 341:c4779

<sup>20</sup> *Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*. Geneva, World Health Organization, 2011. Available from [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf); accessed November 2012.

<sup>21</sup> Centers for disease control and prevention, 2010. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Available from <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>; accessed November 2012.

<sup>19</sup> Yu H et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *British Medical Journal*, 2010, 341:c4779.

<sup>20</sup> *Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. Disponible sur [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf); consulté en novembre 2012.

<sup>21</sup> Centers for disease control and prevention, 2010. *Seasonal influenza, rapid diagnostic testing for influenza*. Disponible sur <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>; consulté en novembre 2012.

Influenza vaccination is recommended annually to ensure optimal match between the vaccine and prevailing influenza strains, and because, unlike the long-lasting, strain-specific immunity following natural infection, influenza vaccines induce protection of relatively short duration, particularly in the elderly.<sup>17</sup>

### **Trivalent inactivated influenza vaccines**

There are 3 types of TIVs: whole virus vaccines, split virus vaccines, and subunit vaccines. In most countries, whole virus vaccines have been replaced by less reactogenic split virus vaccines and subunit vaccines. In split virus vaccines, the virus has been disrupted by a detergent whereas in subunit vaccines, the HA and NA antigens have been purified by removal of other viral components. In order to enhance immunogenicity, some current formulations of TIV include adjuvants such as oil-in-water adjuvants or virosomes. Most multi-dose vials of TIV contain the preservative thiomersal; limited supplies of TIV in thiomersal-free, single-vial and pre-filled syringes are available, but at higher cost.

The vaccines should be kept at 2–8 °C and be protected from light. Freezing must be avoided. The potency of TIVs is determined using immunological assays such as single radial immunodiffusion of purified HA against a HA-specific antiserum. TIV for individuals aged ≥3 years contain 15µg of each of the 3 HA subtypes per dose, whereas for children aged 6–36 months of age the corresponding HA concentration is either 7.5µg or 15µg per dose. Current TIVs are not licensed for children <6 months of age. In some countries an intradermally administered TIV formulation containing 9µg of HA per vaccine strain is licensed for use in adults aged 18–64 years. A TIV adjuvanted with an oil-in-water emulsion (MF59) is licensed in some countries for elderly individuals (>65 years of age). Similarly, a formulation of TIV containing 60µg of HA per included strain has been licensed in the USA, mainly for use in persons aged ≥65 years.<sup>9</sup>

TIVs intended for intramuscular use are injected into the deltoid muscle (for vaccinees aged >1 year) or the antero-lateral aspect of the thigh (for vaccinees aged 6–12 months). Previously unvaccinated children aged <9 years should receive 2 injections, administered at least 1 month apart. A single dose of the vaccine is appropriate for school children aged ≥9 years and healthy adults.

Inactivated influenza vaccines appear not to interfere with concomitantly administered vaccines of the routine childhood immunization programme.

### **Serological correlates of protection for TIVs**

In general, HI antibody titers of 1:40 or greater have been shown to provide 50% efficacy of protection in healthy adults and this concentration of vaccine-induced anti-HI is used as a correlate of protection during assessments of vaccines for registration.<sup>17</sup>

Il est recommandé de se faire vacciner contre la grippe chaque année pour garantir une correspondance optimale entre le vaccin et les souches grippales prévalentes et parce qu'à la différence de l'immunité spécifique à une souche et durable induite par une infection naturelle, la protection conférée par les vaccins antigrippaux, notamment chez les personnes âgées, a une durée relativement courte.<sup>17</sup>

### **Vaccins antigrippaux trivalents inactivés**

Il existe 3 types de VTI: les vaccins à virus entier, les vaccins à virus fragmenté et les vaccins sous-unitaires. Dans la plupart des pays, les vaccins à virus entier ont été remplacés par des vaccins à virus fragmentés ou sous-unitaires moins réactogènes. Dans le cas des vaccins à virus fragmenté, le virus a été dissocié au moyen d'un détergent, tandis que dans celui des vaccins sous-unitaires, les antigènes HA et NA ont été purifiés en éliminant les autres constituants viraux. Pour obtenir une plus grande immunogénicité, certaines formulations actuelles de VTI contiennent des adjuvants (émulsion huile dans l'eau ou virosomes, par exemple). La plupart des flacons multidoses de VTI contiennent l'agent conservateur thiomersal; il est possible de se s'approvisionner de manière limitée en VTI exempt de thiomersal sous forme de flacons monodose ou de seringues préremplies, mais pour un coût plus élevé.

Les vaccins doivent être conservés entre 2 et 8 °C et protégés de la lumière. Il faut éviter de les congeler. L'activité des VTI est déterminée par des épreuves immunologiques telles que l'immunodiffusion radiale de l'hémagglutinine HA purifiée face à un antisérum spécifique de HA. Les VTI destinés aux individus ≥3 ans contiennent 15 µg de chacun des 2 sous-types HA par dose, tandis que pour les enfants âgés de 6 à 36 mois, la concentration de HA correspondante est de 7,5 µg ou de 15 µg par dose. Les VTI actuels ne sont pas homologués pour les enfants de <6 mois. Dans certains pays, une formulation de VTI administrée par voie intradermique et contenant 9 µg of HA par souche vaccinale est homologuée pour la vaccination des adultes de 18 à 64 ans. Un VTI adjuvanté avec une émulsion huile dans l'eau (MF59) est homologué dans certains pays pour les individus âgés (>65 ans). De même, une formulation de VTI renfermant 60 µg de HA par souche incluse a été homologuée aux Etats-Unis, à l'intention principalement des personnes de ≥65 ans.<sup>9</sup>

Les VTI destinés à une administration intramusculaire sont injectés dans le deltoïde (vaccinés âgés >1 an) ou dans la face antéro-latérale de la cuisse (vaccinés de 6 à 12 mois). Les enfants de <9 ans n'ayant pas été vaccinés antérieurement recevront 2 injections, espacées d'au moins 1 mois. Une dose unique de vaccin convient pour les enfants scolarisés de ≥9 ans et les adultes en bonne santé.

Les vaccins antigrippaux inactivés n'interfèrent pas avec les vaccins du programme de vaccination systématique de l'enfant administrés en même temps.

### **Corrélations entre la sérologie et la protection par les VTI**

D'une manière générale, il a été montré que la présence de titres d'anticorps anti-HI ≥ 1:40 fournissait une protection efficace à 50% chez les adultes en bonne santé et cette concentration d'anticorps anti-HI induite par la vaccination est utilisée comme corrélat de la protection dans le cadre de l'évaluation des vaccins en vue de leur enregistrement.<sup>17</sup>

## Efficacy/effectiveness<sup>22</sup> of influenza vaccines

The reported efficacy/effectiveness of influenza vaccines varies substantially with factors such as the case definition (e.g. laboratory-confirmed influenza disease or the less specific influenza-like illness (ILI), and with the match between the vaccine strains and prevailing influenza strains.

## Efficacy/effectiveness of TIV in pregnancy and in different age groups

Influenza vaccination in pregnancy will protect both pregnant women and their newborns against influenza. The quality of scientific evidence for the effects of TIV vaccination in pregnancy against influenza infection and severe outcomes of infection in pregnant women is graded in Table 1a;<sup>23</sup> similarly, Table 1b<sup>24</sup> provides grading of the evidence for the effects of TIV against influenza infection and severe outcomes of infection in infants <6 months of age. The scientific evidence for the ability of TIV to prevent influenza infection in children aged 6 months to 2 years and in children aged 2–6 years is provided in Tables 2a and 2b, respectively.<sup>25, 26</sup>

Limited data indicate that immunization of children and adolescents may confer protection not only of the vaccinees, but also indirect protection of unvaccinated household members (herd immunity) and community contacts.<sup>27</sup>

When the vaccine strains closely match the circulating influenza viruses, efficacy rates in individuals younger than 65 years of age typically range from 70% to 90%,<sup>9</sup> whereas the efficacy of TIV to prevent influenza infection in individuals aged ≥65 years is at best modest, irrespective of setting, population and study design. Grading of the scientific evidence for efficacy/effectiveness of TIV in the elderly is presented in Table 3.<sup>28</sup> An increased antibody response in individuals aged ≥65 years, as compared to the response to standard TIVs, is elicited by the high-dose formulation of TIV

## Efficacités théorique/réelle<sup>22</sup> des vaccins antigrippaux

L'efficacité théorique ou réelle rapportée des vaccins antigrippaux varie de manière substantielle avec des facteurs tels que la définition de cas [grippe clinique confirmée en laboratoire ou syndrome de type grippal moins spécifique (STG), par exemple] et le degré de correspondance entre les souches grippales vaccinales et les souches grippales prévalentes.

## Efficacités théorique/réelle des VTI pendant la grossesse et dans différentes tranches d'âges

La vaccination antigrippale pendant la grossesse protégera contre la grippe à la fois la femme enceinte et l'enfant à naître. La qualité des preuves scientifiques des effets du VTI contre l'infection grippale et les issues sévères de cette infection chez la femme enceinte est cotée dans le tableau 1a;<sup>23</sup> de manière similaire, le Tableau 1b<sup>24</sup> présente la cotation des preuves des effets du VTI contre l'infection grippale et ses issues sévères chez les nourrissons de <6 mois. Les preuves scientifiques de la capacité du VTI à prévenir cette infection chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans et chez ceux de 2 à 6 ans sont fournies dans les Tableaux 2a et 2b respectivement.<sup>25, 26</sup>

Des données limitées indiquent que la vaccination des enfants et des adolescents peut non seulement protéger les vaccinés, mais aussi apporter une protection indirecte aux membres non vaccinés des foyers (immunité collective) et à leurs contacts dans la communauté.<sup>27</sup>

Si les souches vaccinales correspondent étroitement aux virus grippaux en circulation, le taux d'efficacité vaccinale chez les individus de <65 ans se situe typiquement entre 70 et 90%,<sup>9</sup> tandis que l'efficacité du VTI dans la prévention de l'infection vaccinale chez des individus âgés ≥65 ans est au mieux modeste, indépendamment du contexte, de la population et du type d'étude. La cotation des preuves scientifiques de l'efficacité théorique/réelle du VTI chez les personnes âgées est présentée dans le Tableau 3.<sup>28</sup> Chez les individus âgés ≥65 ans, la réponse en anticorps suscitée par une formulation fortement dosée homologuée aux Etats-Unis en 2010 est plus forte que celle

<sup>22</sup> *Efficacy* measures how well a vaccine works in clinical trials, whereas *effectiveness* relates to how well it works when used in routine immunization programmes.

<sup>23</sup> Grading of scientific evidence – Table 1a. Is inactivated influenza vaccine versus no intervention or non-influenza vaccine in pregnant women effective to prevent influenza infection and severe outcomes of infection in pregnant women? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_maternal\\_outcomes.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_maternal_outcomes.pdf)

<sup>24</sup> Grading of scientific evidence – Table 1b. Is inactivated influenza vaccine versus no intervention or non-influenza vaccine in pregnant women effective to prevent influenza infection and severe outcomes of infection in infants below 6 months of age? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_infant\\_outcomes.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_infant_outcomes.pdf)

<sup>25</sup> Grading of scientific evidence – Table 2a. Is inactivated influenza vaccine versus placebo or control vaccine effective to prevent influenza infection in children aged 6 months to 2 years of age? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_age\\_6to24\\_months.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_age_6to24_months.pdf)

<sup>26</sup> Grading of scientific evidence – Table 2b. Is inactivated influenza vaccine versus placebo or control vaccine effective to prevent influenza infection in children aged 2 to below 6 years? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_age\\_2to6\\_years.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_age_2to6_years.pdf)

<sup>27</sup> Loeb M et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2010, 303:943–950.

<sup>28</sup> Grading of scientific evidence – Table 3. Is matched, inactivated influenza vaccine versus placebo effective to prevent influenza infection in individuals aged 65+? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_elderly.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_elderly.pdf)

<sup>22</sup> *L'efficacité théorique* évalue le fonctionnement du vaccin dans les essais cliniques, tandis que *l'efficacité réelle* qualifie son fonctionnement dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

<sup>23</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 1a. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale et les issues sévères de cette infection chez la femme enceinte par comparaison avec l'absence d'intervention ou l'administration d'un vaccin ne visant pas la grippe? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_maternal\\_outcomes.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_maternal_outcomes.pdf)

<sup>24</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 1b. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé des femmes enceintes est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale et les issues sévères de cette infection chez les enfants de moins de 6 mois, par comparaison avec l'absence d'intervention ou l'administration d'un vaccin ne visant pas la grippe? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_infant\\_outcomes.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_infant_outcomes.pdf)

<sup>25</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 2a. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les enfants de 6 mois à 2 ans par comparaison avec l'administration d'un placebo ou d'un vaccin témoin? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_age\\_6to24\\_months.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_age_6to24_months.pdf)

<sup>26</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 2b. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les enfants de 2 à 6 ans par comparaison avec l'administration d'un placebo ou d'un vaccin témoin? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_age\\_2to6\\_years.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_age_2to6_years.pdf)

<sup>27</sup> Loeb M et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2010, 303:943–950.

<sup>28</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 3. La vaccination par un vaccin antigrippal inactif correspondant aux souches prévalentes est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les individus de plus de 65 ans? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_elderly.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_elderly.pdf)



which was licensed in the USA in 2010.<sup>9</sup> In addition, the risk of hospitalization for influenza or pneumonia in elderly people was 25% lower for an MF59-adjuvanted relative to non-adjuvanted TIV (relative risk = 0.75, 95%, CI 0.57– 0.98).<sup>29</sup>

Data are limited on the vaccine efficacy/effectiveness of TIV in tropical regions. A randomized controlled trial (RCT) conducted in Thailand showed a relative risk reduction of ILI of 56% among adults  $\geq 60$  years living in the community<sup>30</sup> whereas in Malaysia, the corresponding risk reduction was 55%–76% among elderly nursing home residents.<sup>31</sup> Following annual mass vaccination campaigns for adults aged  $\geq 65$  years in Sao Paulo, Brazil, a 26% reduction in age-specific mortality attributable to influenza was observed.<sup>32</sup>

### Efficacy/effectiveness of TIV in individuals with underlying medical conditions

A systematic review in 2011 of studies on vaccine performance among different vaccine target groups found limited good quality evidence of vaccine effectiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in elderly individuals with co-morbid conditions such as diabetes, chronic lung disease, cardiovascular disease, kidney or liver disease and immune suppression.<sup>33,34</sup> Grading of the scientific evidence for the effects of influenza vaccination in asthmatic patients and in HIV-infected patients is shown in Tables 4a and 4b, respectively.<sup>35,36</sup>

Among cancer patients and transplant recipients, a single dose of non-adjuvanted or adjuvanted TIV elicited only moderate immunological responses in both adults<sup>37</sup> and children.<sup>38</sup> Some of these studies found that a second vaccine dose significantly improved the proportion of those acquiring serologically defined protection.<sup>37</sup> The use of adjuvanted vaccines may prove to be beneficial in these individuals as demonstrated in var-

induite par des VTI standard.<sup>9</sup> En outre, le risque d'hospitalisation pour grippe ou pneumonie chez les personnes âgées ayant reçu un vaccin VTI renfermant l'adjuvant MF59 est inférieur de 25% à celui observé après vaccination avec un VTI non adjuvanté (risque relatif = 0,75, IC à 95%: 0,57- 0,98).<sup>29</sup>

On dispose de données limitées sur l'efficacité théorique/réelle du VTI dans les régions tropicales. Un essai contrôlé randomisé (ECR) réalisé en Thaïlande a mis en évidence une réduction du risque relatif de STG de 56% chez les adultes âgés  $\geq 60$  ans vivant dans la communauté,<sup>30</sup> tandis qu'en Malaisie, la réduction du risque relevée était de 55-76% chez les résidents d'une maison de retraite.<sup>31</sup> À la suite des campagnes de vaccination de masse menées chez les adultes âgés  $\geq 65$  ans à Sao Paulo, au Brésil, on a constaté une réduction de 26% de la mortalité selon l'âge attribuable à la grippe.<sup>32</sup>

### Efficacité théorique/réelle des VTI chez les individus présentant des pathologies sous-jacentes

En 2011, une revue systématique des études évaluant les performances des vaccins parmi différents groupes cibles a relevé des preuves de bonne qualité mais limitées de l'efficacité réelle de ces vaccins chez des personnes atteintes d'une maladie pulmonaire obstructive chronique et chez des individus âgés présentant une comorbidité telle qu'un diabète, une affection pulmonaire chronique, une maladie cardiovasculaire, rénale ou hépatique ou un état d'immunodépression.<sup>33,34</sup> La cotation des preuves scientifiques des effets de la vaccination antigrippale chez des sujets asthmatiques et infectés par le VIH est présentée dans les Tableaux 4a et 4b respectivement.<sup>35,36</sup>

Chez les personnes atteintes d'un cancer ou bénéficiaires d'une transplantation, une dose unique de VTI adjuvanté ou non n'induit qu'une réponse immunitaire modérée qu'il s'agisse d'adultes<sup>37</sup> ou d'enfants.<sup>38</sup> Certaines des études examinées ont constaté qu'une seconde dose de vaccin augmentait significativement la proportion d'individus acquérant une protection sérologiquement établie.<sup>37</sup> L'utilisation de vaccins adjuvantés peut s'avérer bénéfique chez ces individus comme le montrent diverses études

<sup>29</sup> Mannino S et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 176:527–533.

<sup>30</sup> Praditsuwan R et al. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2005, 88:256–264.

<sup>31</sup> Isahak I et al. Effectiveness of influenza vaccination in prevention of influenza-like illness among inhabitants of old folk homes. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2007, 38:841–848.

<sup>32</sup> Antunes JL et al. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1319–1326.

<sup>33</sup> Michiels B et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*, 2011, 29:9159–9170.

<sup>34</sup> Ciszewski A et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *European Heart Journal*, 2008, 29:1350–1358.

<sup>35</sup> Grading of scientific evidence – Table 4a. Is inactivated influenza vaccine versus placebo effective to prevent influenza-related asthma exacerbations in patients with asthma? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_asthma.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_asthma.pdf)

<sup>36</sup> Grading of scientific evidence – Table 4b. Is inactivated influenza vaccine versus placebo effective to prevent influenza infection in individuals living with HIV/AIDS? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HIV.pdf)

<sup>37</sup> de Lavallade H et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*, 2011, 96:307–314.

<sup>38</sup> Meier S et al. Antibody responses to natural influenza A/H1N1/09 disease or following immunization with adjuvanted vaccines, in immunocompetent and immunocompromised children. *Vaccine*, 2011, 29:3548–3557.

<sup>29</sup> Mannino S et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 176:527–533.

<sup>30</sup> Praditsuwan R et al. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2005, 88:256–264.

<sup>31</sup> Isahak I et al. Effectiveness of influenza vaccination in prevention of influenza-like illness among inhabitants of old folk homes. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2007, 38:841–848.

<sup>32</sup> Antunes JL et al. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36:1319–1326.

<sup>33</sup> Michiels B et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*, 2011, 29:9159–9170.

<sup>34</sup> Ciszewski A et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *European Heart Journal*, 2008, 29:1350–1358.

<sup>35</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 4a. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir les exacerbations de l'asthme liées à la grippe chez les patients asthmatiques par comparaison avec l'administration d'un placebo? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_asthma.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_asthma.pdf)

<sup>36</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 4b. La vaccination par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les personnes vivant avec le VIH/sida par comparaison avec l'administration d'un placebo? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HIV.pdf)

<sup>37</sup> de Lavallade H et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*, 2011, 96:307–314.

<sup>38</sup> Meier S et al. Antibody responses to natural influenza A/H1N1/09 disease or following immunization with adjuvanted vaccines, in immunocompetent and immunocompromised children. *Vaccine*, 2011, 29:3548–3557.

ious studies with MF59-adjuvanted seasonal and pandemic A(H1N1)2009 vaccines in adults and in children infected with HIV.<sup>39</sup>

### Efficacy/effectiveness of TIV in health-care workers (HCWs)

There is scientific evidence for a protective effect of vaccinating HCWs against influenza infection, see Grading table 5a,<sup>40</sup> but less evidence that vaccination of HCWs prevents influenza morbidity and mortality in residents of long-term care facilities for the elderly, see Grading table 5b.<sup>41</sup>

### Safety of TIV

TIV vaccines are generally considered safe although transient local reactions at the injection site occur frequently (>1/100), and fever, malaise, myalgia, and other systemic adverse events may affect persons without previous exposure to the influenza vaccine antigens, such as young children. In a study of 791 healthy children aged 1–15 years, post-vaccination fever was noted in 12% of those aged 1–5 years, 5% among those aged 6–10 years, and 5% among those aged 11–15 years.<sup>42</sup> In general, such adverse events occur less frequently in adults.<sup>9</sup>

A post-licensure, population-based study assessing TIV safety in 251 600 children aged <18 years (including 8476 vaccinations in children aged 6–23 months) did not reveal evidence of important medically-attended events associated with TIV.<sup>43</sup> Similarly, no new safety concerns emerged after a review of 15 years of post-licensure surveillance data covering nearly 750 million TIV vaccinations in the USA.<sup>44</sup>

RCTs from the USA and Bangladesh analyzing the safety of influenza vaccination in pregnancy found no significant adverse reactions, and no fetal, perinatal, or infant complications among offspring of vaccinated women.<sup>45, 46</sup> For grading of the scientific evidence on the

portant sur l'administration de vaccins contre la grippe saisonnière ou pandémique A(H1N1)2009 renfermant du MF59 comme adjuvant chez des adultes et des enfants infectés par le VIH.<sup>39</sup>

### Efficacité théorique/réelle des VTI chez le personnel soignant

Il existe des preuves scientifiques d'un effet protecteur de la vaccination du personnel soignant contre l'infection grippale (voir Tableau de cotation 5a<sup>40</sup>), mais il est moins prouvé que cette vaccination prévienne la morbidité et la mortalité parmi les résidents des unités de soins de longue durée pour personnes âgées (voir Tableau de cotation 5b).<sup>41</sup>

### Innocuité des VTI

Les vaccins du type VTI sont généralement considérés comme sans danger, même si les réactions locales transitoires au point d'injection sont relativement fréquentes (>1/100) et si les vaccinés n'ayant jamais été exposés auparavant aux antigènes grippaux contenus dans le vaccin, comme les jeunes enfants, peuvent présenter de la fièvre, des vertiges, une myalgie ou d'autres effets indésirables systémiques. Dans une étude portant sur 791 enfants en bonne santé de 1 à 15 ans, on a observé de la fièvre suite à la vaccination chez 12% des enfants de 1-5 ans, chez 5% des enfants de 6-10 ans et chez 5% des enfants de 11-15 ans.<sup>42</sup> En général, ces manifestations indésirables apparaissent moins fréquemment chez les adultes.<sup>9</sup>

Une étude post-homologation en population, évaluant l'innocuité des VTI chez 251 600 enfants âgés <18 ans (dont 8476 enfants de 6 à 23 mois), n'a fait apparaître aucun élément en faveur d'une association entre ce type de vaccin et des événements importants nécessitant le recours à un médecin.<sup>43</sup> De même, aucune préoccupation quant à l'innocuité de ces vaccins n'a émergé de la revue de 15 années de données de surveillance post-homologation, couvrant près de 750 millions de vaccinations par un VTI aux États-Unis.<sup>44</sup>

Des ERC menés aux États-Unis et au Bangladesh sur l'innocuité de la vaccination antigrippale pendant la grossesse n'ont relevé aucune réaction indésirable notable et aucune complication au stade fœtal, périnatal ou infantile chez la descendance des femmes vaccinées.<sup>45, 46</sup> Pour la cotation des preuves scientifiques

<sup>39</sup> Palma P et al. Safety and immunogenicity of a monovalent MF59®-adjuvanted A/H1N1 vaccine in HIV-infected children and young adults. *Biologicals*, 2012, 40:134-139.

<sup>40</sup> Grading of scientific evidence – Table 5a. Is influenza vaccine versus placebo or non-influenza vaccine in health care worker effective to prevent influenza infection of health care worker themselves? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_HCW.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HCW.pdf)

<sup>41</sup> Grading of scientific evidence – Table 5b. Is influenza vaccine versus no intervention in health care worker effective to prevent influenza morbidity and mortality in residents of long term care facilities for the elderly? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_impact\\_elderly\\_HCW\\_vaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_impact_elderly_HCW_vaccination.pdf)

<sup>42</sup> Neuzil KM et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20:733-740.

<sup>43</sup> France EK et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2004, 158: 1031-1036.

<sup>44</sup> Vellozzi C et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*, 2009, 27:2114-2120.

<sup>45</sup> Englund JA et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *The Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:647-656.

<sup>46</sup> Zaman K et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:1555-1564.

<sup>39</sup> Palma P et al. Safety and immunogenicity of a monovalent MF59®-adjuvanted A/H1N1 vaccine in HIV-infected children and young adults. *Biologicals*, 2012, 40:134-139.

<sup>40</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 5a. La vaccination du personnel soignant par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les membres de ce personnel par comparaison avec l'administration d'un placebo ou d'un vaccin ne visant pas la grippe? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_HCW.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_HCW.pdf)

<sup>41</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 5b. La vaccination du personnel soignant par un vaccin antigrippal inactivé est-elle efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité dues à la grippe chez les résidents des unités de soins de longue durée destinées aux personnes âgées par comparaison avec l'absence d'intervention? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_impact\\_elderly\\_HCW\\_vaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_impact_elderly_HCW_vaccination.pdf)

<sup>42</sup> Neuzil KM et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20:733-740.

<sup>43</sup> France EK et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2004, 158: 1031-1036.

<sup>44</sup> Vellozzi C et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*, 2009, 27:2114-2120.

<sup>45</sup> Englund JA et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *The Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:647-656.

<sup>46</sup> Zaman K et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:1555-1564.

safety of influenza vaccines in pregnancy, see Grading table 6.<sup>47</sup>

No vaccines against seasonal (epidemic) influenza contain the AS03-adjuvant which has been associated with rare cases of narcolepsy/cataplexy following large-scale use of an AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine, primarily in the Nordic countries.<sup>48</sup>

During some influenza seasons, TIVs have been associated with a slight increase in the risk of Guillain-Barré syndrome (GBS) in older adults, estimated at approximately 1 additional case per 1 million persons vaccinated.<sup>49</sup> Precautions for TIV vaccination include GBS <6 weeks after a previous dose of influenza vaccine and moderate or severe acute illness with or without fever. Administration of TIV is contraindicated in cases of severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) after a previous dose or to a vaccine component, including egg protein.

### Live attenuated influenza vaccines (LAIV)

For over 50 years, nasal application of LAIV has been used successfully in the Russian Federation. The current trivalent lyophilized Russian vaccine is based on cold-adapted, live attenuated viruses derived from a subtype A donor strain which is reassorted with the recommended seasonal A(H1N1) and A(H3N2) vaccine strains. These influenza A vaccine strains are combined with a similar reassortant of seasonal B virus. The temperature-sensitive vaccine viruses replicate well in the cooler environment of the nasopharynx, but poorly at body temperature in the lower respiratory tract.

In 2003, a trivalent live attenuated, cold-adapted influenza vaccine (CAIV-T), based on a different attenuated subtype-A donor strain was licensed in the USA for intranasal use in healthy individuals aged 2–49 years. This single-dose packaged preservative-free LAIV must be kept refrigerated (2–8 °C). The manufacturer recommends 1 dose only, except for children aged 2–8 years who did not receive any seasonal influenza vaccine during the previous influenza season; those children should receive 2 doses at least 4 weeks apart.

### LAIV efficacy/effectiveness

A series of controlled trials on the efficacy of the trivalent Russian LAIV involving nearly 130 000 children aged 3–15 years showed that the incidence of influenza-like illness was approximately 30%–40% lower in the

de l'innocuité des vaccins antigrippaux pendant la grossesse, se référer au Tableau de cotation 6.<sup>47</sup>

Aucun vaccin contre la grippe saisonnière (épidémique) ne contient l'adjuvant AS03, qui a été associé à de rares cas de narcolepsie/cataplexie suite à l'administration à grande échelle d'un vaccin contre la grippe pandémique H1N1 adjuvanté avec de l'AS03, principalement dans les pays nordiques.<sup>48</sup>

Au cours de certaines saisons grippales, les vaccins de type VTI ont été associés à une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez les adultes d'un certain âge, estimée à 1 cas supplémentaire environ pour 1 million de personnes vaccinées.<sup>49</sup> Les situations nécessitant des précautions pour la vaccination par un VTI sont entre autres l'apparition d'un GBS dans les 6 semaines suivant une dose antérieure de vaccin antigrippal et la présence d'une affection aiguë modérée ou sévère, avec ou sans fièvre. L'administration d'un VTI est contre-indiquée en cas de réaction allergique sévère (anaphylactique, par exemple) à la suite de l'administration d'une dose antérieure ou à un constituant du vaccin (protéines de l'œuf, par exemple).

### Vaccins antigrippaux vivants atténués

Pendant plus de 50 ans, l'administration par voie intranasale d'un vaccin antigrippal vivant atténué a été pratiquée avec succès dans la Fédération de Russie. Le vaccin trivalent lyophilisé russe actuel est préparé à partir de virus vivants atténués adaptés au froid, dérivés d'une souche donneuse appartenant au sous-type A, qui est réassortie avec les souches vaccinales saisonnières recommandées A(H1N1) et A(H3N2). Ces souches vaccinales A sont combinées à un virus de la grippe saisonnière B réassorti, également adapté au froid. Ces virus vaccinaux thermosensibles se répliquent bien dans l'environnement relatif froid du nasopharynx, mais plus difficilement dans les voies respiratoires inférieures à la température du corps.

En 2003, un vaccin antigrippal vivant atténué trivalent, adapté au froid (CAIV-T) et préparé à partir d'une souche donneuse du sous-type A atténuée différente, a été homologué aux Etats-Unis pour être administrés par voie intranasale à des individus en bonne santé de 2 à 49 ans. Ce vaccin antigrippal vivant atténué exempt de conservateur et conditionné sous forme de dose unique doit être conservé en conditions réfrigérées (2–8 °C). Le fabricant recommande de n'utiliser qu'une dose, sauf pour les enfants de 2 à 8 ans n'ayant reçu aucun vaccin contre la grippe saisonnière au cours de la saison grippale précédente; ces enfants devront recevoir 2 doses, espacées de 4 semaines au moins.

### Efficacité théorique/réelle des vaccins antigrippaux vivants atténués

Une série d'essais contrôlés sur l'efficacité du vaccin antigrippal vivant atténué trivalent russe, portant sur près de 130 000 enfants de 3 à 15 ans, a montré que l'incidence du syndrome de type grippal était plus faible de 30 à 40% environ dans les groupes

<sup>47</sup> Grading of scientific evidence – Table 6. Is influenza vaccines safe for use in pregnant women? Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_safety\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_safety_pregnancy.pdf)

<sup>48</sup> Partinen M et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*, 2012, 7:e33723.

<sup>49</sup> Juurlink DN et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166:2217–2221.

<sup>47</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 6. Les vaccins antigrippaux sont-ils sans danger chez les femmes enceintes? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_safety\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_safety_pregnancy.pdf)

<sup>48</sup> Partinen M et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*, 2012, 7:e33723.

<sup>49</sup> Juurlink DN et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166:2217–2221.

vaccinated groups than in the control groups.<sup>50</sup> TIV and LAIV were found to be similarly efficacious, 50% and 51%, respectively, in Russian adults aged  $\geq 60$  years.<sup>51</sup> When applied nasally, LAIV was highly efficacious following a single dose in adults and children  $>3$  years of age.<sup>52</sup>

A Cochrane review of RCTs evaluating LAIV in healthy children aged  $>2$  years found an overall efficacy against laboratory confirmed influenza of 82% (95%, CI 71% – 89%) and an effectiveness against ILI of 33% (95%, CI 28% – 38%). Inactivated vaccines had a lower efficacy of 59% (95%, CI 41% – 71%) but similar effectiveness at 36% (95%, CI 24% – 46%).<sup>53</sup> LAIVs have also been found to provide community-wide indirect protection when administered to children aged 5–11 years in school-based clinics.<sup>54</sup> The scientific evidence for the efficacy of LAIV in preventing influenza infection in children aged 2 to  $<6$  years is graded in Table 7.<sup>55</sup>

The efficacy/effectiveness of LAIV for protection of laboratory-confirmed influenza in the elderly is poorly documented.<sup>56</sup>

No interference with the immunogenicity of the respective vaccines was reported when the US LAIV was co-administered with measles, mumps and rubella vaccine or with varicella vaccine in children aged 12–15 months.<sup>9</sup>

No serological correlate of protection has been established for LAIV.

### Safety of LAIV

Except for transient febrile reactions occurring in  $<1\%$  of the children after vaccination, studies on the Russian LAIV involving nearly 130 000 children aged 3–15 years did not disclose any serious adverse events.<sup>50</sup> The adverse reactions most commonly associated with the US-manufactured LAIV were transient runny nose/nasal congestion and low-grade fever, although at frequencies close to those observed in the control groups. However, medically significant wheezing was increased in children 6–23 months of age who had received LAIV, but was not increased in vaccinees 2–5 years of age. As a

vaccinés que dans les groupes témoins.<sup>50</sup> Elle a relevé des efficacités similaires pour les vaccins de type VTI et vivants atténués, soit 50% et 51%, respectivement, chez des adultes russes âgés  $\geq 60$  ans.<sup>51</sup> Lorsqu'il était administré par voie intranasale, le vaccin vivant atténué était hautement efficace sous forme de dose unique chez l'adulte et l'enfant de  $>3$  ans.<sup>52</sup>

Une revue Cochrane des ECR évaluant le vaccin antigrippal vivant atténué chez des enfants en bonne santé âgés  $>2$  ans a relevé une efficacité globale contre la grippe confirmée en laboratoire de 82% (IC à 95%: 71 – 89%) et contre le STG de 33% (IC à 95%: 28 – 38%). Les vaccins inactivés présentaient une efficacité plus faible de 59% (IC à 95%: 41-71%) contre la grippe, mais similaire de 36% contre le STG (IC à 95%: 24 - 46%).<sup>53</sup> Il a été constaté que les vaccins antigrippaux vivants atténués procuraient une protection indirecte à l'échelle de la communauté lorsqu'ils étaient administrés aux enfants de 5 à 11 ans dans les dispensaires associés aux écoles.<sup>54</sup> La cotation des preuves scientifiques de l'efficacité de ces vaccins dans la prévention de l'infection grippale chez les enfants âgés de 2 à 6 ans est présentée dans le Tableau 4c.<sup>55</sup>

Il existe peu d'éléments concernant l'efficacité théorique/réelle du vaccin vivant atténué dans la protection contre la grippe confirmée en laboratoire des personnes âgées.<sup>56</sup>

Aucune interférence avec l'immunogénicité des autres vaccins n'a été rapportée lorsque le vaccin antigrippal vivant atténué américain était administré en même temps que le vaccin anti-rougeoleux, anti-ourlien et antirubéoleux ou que le vaccin anti-varicelleux chez des enfants âgés de 12-15 mois.<sup>9</sup>

Aucune corrélation n'a été établie entre la sérologie et la protection conférée par le vaccin antigrippal vivant atténué.

### Innocuité des vaccins antigrippaux vivants atténués

A l'exception de réactions fébriles transitoires intervenant chez  $<1\%$  des enfants après la vaccination, les études évaluant le vaccin antigrippal vivant atténué russe sur près de 130 000 enfants de 3 à 15 ans n'ont révélé aucune manifestation indésirable grave.<sup>50</sup> Les réactions indésirables les plus couramment associées au vaccin vivant atténué fabriqué aux Etats-Unis étaient une congestion ou un écoulement nasal transitoire et une fièvre de bas grade, la fréquence observée de ces réactions dans les groupes vaccinés étant cependant proche de celle relevée dans les groupes témoins. Néanmoins, on a constaté une augmentation du sifflement asthmatiforme médicalement signi-

<sup>50</sup> Rudenko LG et al. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bulletin of the World Health Organization*, 1996, 74:77–84.

<sup>51</sup> Rudenko LG et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*, 2000, 19:308–318.

<sup>52</sup> Alexandrova GI et al. Recombinant cold-adapted attenuated influenza A vaccines for use in children: reactogenicity and antigenic activity of cold-adapted recombinants and analysis of isolates from the vaccinees. *Infection and Immunity*, 1984, 44:734–739.

<sup>53</sup> Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2008, 16:CD004879.

<sup>54</sup> Glezen WP et al. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010, 202:1626–1633.

<sup>55</sup> Grading of scientific evidence – Table 7. Is live attenuated influenza vaccine (LAIV) versus placebo or no intervention effective to prevent influenza infection in children aged 2 to below 6 years? Available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_safety\\_LAIV\\_children.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_safety_LAIV_children.pdf)

<sup>56</sup> Osterholm MT et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12:36–44.

<sup>50</sup> Rudenko LG et al. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 1996, 74:77–84.

<sup>51</sup> Rudenko LG et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*, 2000, 19:308–318.

<sup>52</sup> Alexandrova GI et al. Recombinant cold-adapted attenuated influenza A vaccines for use in children: reactogenicity and antigenic activity of cold-adapted recombinants and analysis of isolates from the vaccinees. *Infection and Immunity*, 1984, 44:734–739.

<sup>53</sup> Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2008, 16:CD004879.

<sup>54</sup> Glezen WP et al. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010, 202:1626–1633.

<sup>55</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 7. La vaccination par un vaccin antigrippal vivant atténué est-elle efficace pour prévenir l'infection grippale chez les enfants de 2 à 6 ans par comparaison avec l'administration d'un placebo ou l'absence d'intervention? Disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_safety\\_LAIV\\_children.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_safety_LAIV_children.pdf)

<sup>56</sup> Osterholm MT et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12:36–44.

result, LAIV is currently not recommended for the former age group in the USA.<sup>57</sup>

Following nasal administration, children shed LAIV vaccine viruses for an average duration of 7–8 days (range 1–21 days). Transmission of the vaccine virus to exposed non-immune persons appears to be rare and is without known public health significance.

In a South African RCT on the safety of LAIV in adults aged  $\geq 60$  years, reactogenicity events were more frequent among LAIV than placebo recipients during 11 days post-vaccination ( $P=0.042$ ), symptoms including runny nose/nasal congestion, cough, sore throat, headache, muscle aches, tiredness, and decreased appetite. However, rates of serious adverse events were similar for LAIV and placebo recipients.<sup>58</sup>

Significant adverse events or prolonged viral shedding have not been observed in persons belonging to risk groups for influenza complications following inadvertent exposure to LAIV. Individuals who have contact with persons at higher risk for influenza-related complications may receive LAIV.<sup>9</sup>

Contraindications for LAIV use include asthma, anaphylactic reactions to eggs, a history of GBS, patients aged  $<18$  years on long-term aspirin therapy, and advanced immunosuppression.

### Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination

Most cost-effectiveness analyses to date have focused on high-income countries and the results may not apply to low and middle income countries. Systematic reviews of cost-effectiveness analyses among elderly populations found influenza vaccination to be cost-effective or cost-saving,<sup>59</sup> although variations in methodology between studies made comparisons difficult. Also, economic evaluations of vaccinating children have generally found this strategy to be either cost-saving or cost-beneficial. In the USA, a comparison of the economics of vaccinating children with TIV or LAIV found similar cost savings between the two vaccines, with an increased cost for both vaccines for older versus younger children.<sup>60</sup> Vaccination programmes targeting pregnant

ficatif chez les enfants ayant reçu le vaccin vivant atténué de 6 à 23 mois, mais non chez ceux appartenant à la tranche d'âges 2-5 ans. En conséquence, le vaccin antigrippal vivant atténué n'est actuellement pas recommandé pour la tranche d'âges 6-23 mois aux Etats-Unis.<sup>57</sup>

Après l'administration par voie intranasale du vaccin antigrippal vivant atténué, les enfants excrètent les virus vaccinaux sur une durée moyenne de 7-8 jours (fourchette: 1-21 jours). La transmission du virus vaccinal à des personnes exposées non immunisées semble rare et n'a pas d'importance connue pour la santé publique.

Dans le cadre d'un ECR mené en Afrique du Sud sur l'innocuité du vaccin antigrippal vivant atténué chez les adultes de 60 ans et plus, on a relevé une réactogénicité plus fréquente parmi les sujets vaccinés que chez ceux ayant reçu un placebo pendant les 11 jours suivant la vaccination ( $p=0,042$ ), avec des symptômes tels que congestion/écoulement nasal, toux, mal de gorge, céphalées, douleurs musculaires, fatigue et diminution de l'appétit. Néanmoins, les taux de manifestations indésirables graves étaient similaires chez les vaccinés et les sujets ayant reçu le placebo.<sup>58</sup>

Il n'a pas été observé de manifestation indésirable importante ou d'excrétion virale prolongée chez des personnes appartenant à des groupes à risque pour les complications grippales et ayant subi une exposition involontaire au vaccin antigrippal vivant atténué. Les individus en contact avec des personnes à haut risque pour les complications liées à la grippe peuvent recevoir ce vaccin.<sup>9</sup>

Les contre-indications à l'usage du vaccin antigrippal vivant atténué sont entre autres l'asthme, les réactions anaphylactiques aux œufs, les antécédents de SGB, la prise d'un traitement au long cours par l'aspirine chez les  $<18$  ans, la grossesse et un état avancé d'immunodépression.

### Rapport coût/efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière

La plupart des études coût/efficacité réalisées à ce jour concernaient principalement les pays à revenu élevé et leurs résultats peuvent ne pas être applicables aux pays à revenu faible ou intermédiaire. Des revues systématiques des analyses coût/efficacité pour la vaccination antigrippale chez des populations âgées ont constaté que cette intervention présentait un bon rapport coût/efficacité ou entraînait des économies,<sup>59</sup> même si des différences de méthodologie entre les études rendaient les comparaisons difficiles. De même, les évaluations économiques de la vaccination antigrippale chez l'enfant trouvent généralement que cette démarche est intéressante sur le plan financier ou permet d'économiser sur les coûts. Aux Etats-Unis, une comparaison sur le plan économique de la vaccination des enfants par un VTI et un vaccin antigrippal vivant atténué a mis en évidence des coûts similaires pour les 2 vaccins, avec une augmentation de ces coûts dans les 2 cas lorsqu'on passe des jeunes enfants aux enfants plus âgés.<sup>60</sup> Il a été montré que les programmes de vaccination visant les femmes

<sup>57</sup> Belshe RB et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356:685–696.

<sup>58</sup> De Villiers PJ et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine*, 2009, 28:228–234.

<sup>59</sup> Postma MJ et al. Further evidence for favorable cost-effectiveness of elderly influenza vaccination. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2006, 6:215–227.

<sup>60</sup> Prosser LA et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12: 1548–1558.

<sup>57</sup> Belshe RB et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356:685–696.

<sup>58</sup> De Villiers PJ et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine*, 2009, 28:228–234.

<sup>59</sup> Postma MJ et al. Further evidence for favorable cost-effectiveness of elderly influenza vaccination. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2006, 6:215–227.

<sup>60</sup> Prosser LA et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12: 1548–1558.

women were shown to be cost-effective<sup>61</sup> and vaccination of pregnant women with additional co-morbidities was found to be cost-saving.<sup>62</sup>

### WHO position and recommendations

Although influenza vaccination aims primarily at protecting vulnerable high risk groups against severe influenza-associated disease and death, influenza causes considerable morbidity worldwide even beyond these groups and therefore represents a public health problem with significant socioeconomic implications.

Internationally available vaccines for the control of seasonal influenza are safe and efficacious and have the potential to prevent significant annual morbidity and mortality.

Whereas reliance on supranational/regional data may be necessary for many countries to assess the overall epidemiological situation, individual national decisions on the use of influenza vaccines will be determined by national capacity and resources. To this end, country-specific information about risk groups, disease burden and cost-effectiveness are important to aid national policy makers and health programme planners in making informed decisions about target groups and timing for vaccination.

For countries considering the initiation or expansion of programmes for seasonal influenza vaccination, WHO recommends that pregnant women should have the highest priority. Additional risk groups to be considered for vaccination, in no particular order of priority, are children aged 6–59 months, the elderly, individuals with specific chronic medical conditions, and health-care workers. Countries with existing influenza vaccination programmes targeting any of these additional groups should continue to do so and should incorporate immunization of pregnant women into such programmes.

*Pregnant women* should be vaccinated with TIV at any stage of pregnancy. This recommendation is based on evidence of a substantial risk of severe disease in this group and evidence that seasonal influenza vaccine is safe throughout pregnancy and effective in preventing influenza in the women as well as in their young infants, in whom the disease burden is also high. Additional considerations for targeting pregnant women include the operational feasibility, given existing mechanisms for delivering tetanus toxoid vaccine to pregnant women in low- and middle-income countries and the opportunity to strengthen maternal immunization programmes.

*Children aged <6 months* are not eligible to receive currently licensed influenza vaccines and should be pro-

teintes offraient un bon rapport coût/efficacité<sup>61</sup> et que la vaccination des femmes gravides présentant d'autres comorbidités permettait de réaliser des économies.<sup>62</sup>

### Position et recommandations de l'OMS

Même si la vaccination antigrippale vise principalement à protéger les groupes vulnérables à haut risque contre les maladies et les décès associés aux formes graves de la grippe, cette dernière est à l'origine d'une morbidité considérable dans le monde, même en dehors de ces groupes, et représente donc un problème de santé publique ayant des incidences socio-économiques conséquentes.

Les vaccins disponibles à l'échelle internationale pour lutter contre la grippe saisonnière sont sans danger et ont la capacité de prévenir une morbidité et une mortalité annuelles importantes.

Bien qu'il puisse être nécessaire dans de nombreux pays de se fier aux données supranationales/régionales pour évaluer la situation épidémiologique globale, les décisions nationales individuelles concernant l'utilisation des vaccins antigrippaux devront dépendre des capacités et des ressources nationales. À cette fin, il est important que les décideurs nationaux et les planificateurs des programmes sanitaires disposent d'informations par pays sur les groupes à risque, la charge de morbidité et le rapport coût/efficacité des interventions pour prendre des décisions informées sur les groupes à cibler et l'organisation temporelle de la vaccination.

Aux pays qui prévoient de lancer ou d'étendre des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière, l'OMS recommande de donner la plus grande priorité aux femmes enceintes. Les autres groupes à risque qu'il faut envisager de vacciner sont les enfants de 6 à 59 mois, les personnes âgées, les individus atteints de certaines affections chroniques et le personnel soignant, sans que l'ordre dans lequel ces groupes sont mentionnés indique une différence de priorité. Les pays disposant déjà de programmes de vaccination contre la grippe visant l'un quelconque de ces autres groupes devront continuer de les mettre en œuvre et intégrer la vaccination des femmes enceintes à ces programmes.

*Les femmes enceintes* devront être vaccinées avec un VTI à un stade quelconque de la grossesse. Cette recommandation repose sur des preuves d'un risque substantiel de maladie grave parmi ce groupe et sur des preuves de l'innocuité du vaccin contre la grippe saisonnière pendant toute la grossesse et de son efficacité dans la prévention de la grippe chez les mères et les enfants à naître, lesquels supportent également une forte charge de morbidité. Parmi les autres considérations incitant à cibler les femmes enceintes, figure la faisabilité opérationnelle de cette intervention, compte tenu des mécanismes existants pour la délivrance du vaccin à base d'anatoxine tétanique aux femmes enceintes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et de la possibilité de renforcer les programmes de vaccination maternelle.

*Les enfants âgés de <6 mois* La vaccination de ces enfants avec les vaccins antigrippaux actuellement homologués n'est pas

<sup>61</sup> Jit M et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*, 2010, 29:115–122.

<sup>62</sup> Skedgel C et al. An incremental economic evaluation of targeted and universal influenza vaccination in pregnant women. *Canadian Journal of Public Health*, 2011, 102:445–450.

<sup>61</sup> Jit M et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*, 2010, 29:115–122.

<sup>62</sup> Skedgel C et al. An incremental economic evaluation of targeted and universal influenza vaccination in pregnant women. *Canadian Journal of Public Health*, 2011, 102:445–450.

tected against influenza through vaccination of their mothers during pregnancy and through ensuring vaccination of close contacts to limit transmission of influenza viruses to the young infant.

*Children aged 6–23 months*, because of a high burden of severe disease in this group, should be considered a target group for influenza immunization when sufficient resources are available and with due consideration for competing health priorities and operational feasibility. Preventing influenza disease in this influenza-naïve population is currently challenging, as effective immunization requires 2 doses and is highly dependent on vaccine strains matching the circulating influenza viruses. Future availability of other vaccines which can be more effective at priming the immune response, whether adjuvanted or live-attenuated, will further increase the benefits and potentially reduce the need for 2 doses of influenza vaccine in this age group.

*Children aged 2–5 years* have a high burden of disease, but less than those aged <2 years. Children aged 2–5 years respond better to vaccination with TIV than younger children and when available, LAIV provides broader and higher levels of protection in this age group.

*Elderly persons* ( $\geq 65$  years of age) have the highest risk of mortality from influenza, and vaccination of the elderly has traditionally been the main focus of influenza vaccine policy. Elderly people continue to be an important target for vaccination. Although increasing evidence demonstrates that available influenza vaccines are less effective in this population compared to younger adults, vaccination is still the most efficacious public health tool currently available to protect elderly individuals against influenza.

*Persons with specific chronic diseases* are at high risk for severe influenza and continue to be an appropriate target group for vaccination. However, identification of these individuals and delivering vaccination are often challenging and require considerable effort and investment. In some settings, indigenous populations may be considered a priority for influenza vaccination due to increased risk of infection and higher than average rates of predisposing chronic conditions.

*Health-care workers* are an important priority group for influenza vaccination, not only to protect the individual and maintain health-care services during influenza epidemics, but also to reduce spread of influenza to vulnerable patient groups. Vaccination of HCWs should be considered part of a broader infection control policy for health-care facilities.

*For international travelers* belonging to any of the aforementioned risk groups, influenza vaccination should be part of the routine immunization programme, in particular during influenza seasons.

autorisée et leur protection contre la grippe devra passer par la vaccination de leur mère pendant la grossesse et par celle de leurs contacts proches en vue de limiter la transmission des virus grippaux au jeune enfant.

*Les enfants âgés de 6 à 23 mois*. Ce groupe supportant une forte charge de morbidité grave, il convient de le considérer comme un groupe cible pour la vaccination antigrippale lorsque les ressources disponibles sont suffisantes, en prenant dûment en compte les priorités sanitaires concurrentes et la faisabilité opérationnelle. La prévention de la grippe clinique dans cette population naïve pour cette maladie pose actuellement un défi car une vaccination efficace nécessite 2 doses et dépend fortement de la concordance entre les souches vaccinales et les virus grippaux circulants. La disponibilité dans l'avenir d'autres vaccins, qu'ils soient adjuvants ou vivants atténués, capables de déclencher plus efficacement une réponse immunitaire, renforcera les bénéfices de cette vaccination et réduira potentiellement la nécessité d'administrer 2 doses de vaccin antigrippal dans cette tranche d'âges.

*Les enfants âgés de 2 à 5 ans* supportent une charge de morbidité importante, mais moindre que celle qui pèse sur les enfants âgés <2 ans. Ils répondent mieux à la vaccination par un VTI que les enfants plus jeunes et lorsqu'il est disponible, le vaccin vivant atténué fournit une protection plus large et plus solide dans cette tranche d'âges.

*Les personnes âgées* ( $\geq 65$  ans) sont les plus exposées au risque de décès dû à la grippe et ont été traditionnellement la principale cible des politiques de vaccination contre cette maladie. Elles continuent d'être visées en priorité par la vaccination. Même si de plus en plus d'éléments attestent d'une moindre efficacité des vaccins antigrippaux disponibles dans cette population par rapport à celle des adultes plus jeunes, la vaccination demeure l'outil de santé publique le plus efficace dont on dispose actuellement pour protéger les aînés contre la grippe.

*Les personnes atteintes de certaines maladies chroniques* sont exposées à un risque important de forme grave de la grippe et continuent d'être un groupe cible approprié pour la vaccination. Néanmoins, l'identification de ces individus et leur vaccination sont souvent difficiles et nécessitent des efforts et des investissements considérables. À certains endroits, les populations indigènes peuvent être considérées comme prioritaires pour la vaccination antigrippale en raison du risque accru d'infection et de la fréquence supérieure à la moyenne des affections chroniques prédisposantes dans ces populations.

*Les personnels soignants* sont un groupe prioritaire important pour la vaccination antigrippale, dans la perspective non seulement de protéger les individus concernés et de maintenir opérationnels les services de santé pendant les épidémies grippales, mais également de limiter la propagation de la grippe aux groupes de patients vulnérables. La vaccination de ces personnels devra être considérée comme faisant partie des politiques plus larges de lutte contre l'infection dans les établissements de soins.

*Pour les voyageurs internationaux* appartenant à l'un quelconque des groupes à risque précédemment mentionnés, la vaccination antigrippale devra faire partie du programme de vaccination systématique, notamment pendant les saisons grippales.

TIV is administered intramuscularly (except for intradermal formulations). Children aged 6–35 months should receive a paediatric dose, and previously unvaccinated children aged <9 years should receive 2 injections administered at least 4 weeks apart. A single dose of the vaccine is appropriate for school children aged ≥9 years and healthy adults. LAIV is given as nasal spray, 1 dose only, but children aged 2–8 years who have not received seasonal influenza vaccine during the previous influenza season should receive 2 doses, at least 4 weeks apart. Quadrivalent influenza vaccines that could potentially provide wider protection against influenza B viruses are becoming available and recommendations should not be limited to trivalent vaccine formulations.

Annual vaccination (or re-vaccination, if the vaccine strains are identical) is recommended, particularly for high-risk groups.

Apart from allergy to any of the components included in the vaccines, there are no contraindications to the use of TIV. With LAIV, apart from allergy to vaccine components, vaccination is contraindicated in children with severe asthma and in states of advanced immunodeficiency. Although LAIV has been found to be safe and efficacious for healthy adults, there is insufficient information on the safety of LAIV in pregnant women.

Successful introduction of influenza vaccines to healthy younger populations, including pregnant women and young children, will require effective educational programmes and communication. Another critical element of programme implementation for pregnant women is year-round availability of influenza vaccines, including both northern and southern hemisphere formulations. Strengthening of seasonal influenza programmes would assist in programmatic preparedness for pandemic vaccine introduction.

Influenza surveillance platforms are critical for monitoring and communicating the impact of introducing seasonal influenza vaccination. Modeling of the economic consequences of vaccination in the risk groups, particularly in low- and middle-income countries, should be pursued. ■

Les VTI sont administrés par voie intramusculaire (sauf dans le cas des formulations destinées à une administration intradermique). Les enfants de 6 à 35 mois devront recevoir une dose pédiatrique et les enfants de <9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant devront recevoir 2 injections, espacées de 4 semaines au moins. Une dose unique de vaccin convient pour les enfants scolarisés de ≥9 ans et pour les adultes en bonne santé. Le vaccin antigrippal vivant atténué est administré sous forme de spray nasal, à raison d'une dose seulement, mais les enfants de 2 à 8 ans n'ayant pas été vaccinés contre la grippe saisonnière au cours de la saison grippale précédente devront recevoir 2 doses, espacées de 4 semaines au moins. Des vaccins antigrippaux quadrivalents, potentiellement capables de fournir une protection plus large contre les virus grippaux B, commencent à être disponibles et les recommandations ne devraient pas se limiter aux formulations vaccinales trivalentes.

Une vaccination (ou revaccination si les souches vaccinales sont identiques) annuelle est recommandée, en particulier pour les groupes à haut risque.

En dehors d'une allergie à l'un quelconque des constituants du vaccin, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'un VTI. Dans le cas des vaccins antigrippaux vivants atténués, outre les cas d'allergie à l'un des constituants, il est également contre-indiqué de vacciner les enfants présentant un asthme sévère ou un état avancé d'immunodépression. Bien que ces derniers vaccins aient été constatés comme sans danger et efficaces chez les adultes en bonne santé, les informations dont on dispose sur leur innocuité pour les femmes enceintes sont insuffisantes.

L'introduction avec succès des vaccins antigrippaux dans des populations plus jeunes et en bonne santé comme les femmes enceintes et les jeunes enfants nécessitera des programmes d'éducation et de communication efficaces. Il est également indispensable pour la mise en œuvre des programmes à l'intention des femmes enceintes de disposer de vaccins antigrippaux tout au long de l'année, et notamment de vaccins formulés pour l'hémisphère Sud comme pour l'hémisphère Nord. Le renforcement des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière devrait aider les programmes à préparer l'introduction du vaccin contre la grippe pandémique.

Il est très important de disposer de plateformes de surveillance de la grippe pour suivre et faire connaître l'impact de l'introduction de la vaccination contre la grippe saisonnière. Il convient de poursuivre les efforts pour modéliser les conséquences économiques de la vaccination des groupes à haut risque, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. ■