Vaccination contre la grippe

Professeur Daniel FLORET
Université Claude Bernard Lyon1

Webinaire CRES PACA 15 septembre 2022

Historique

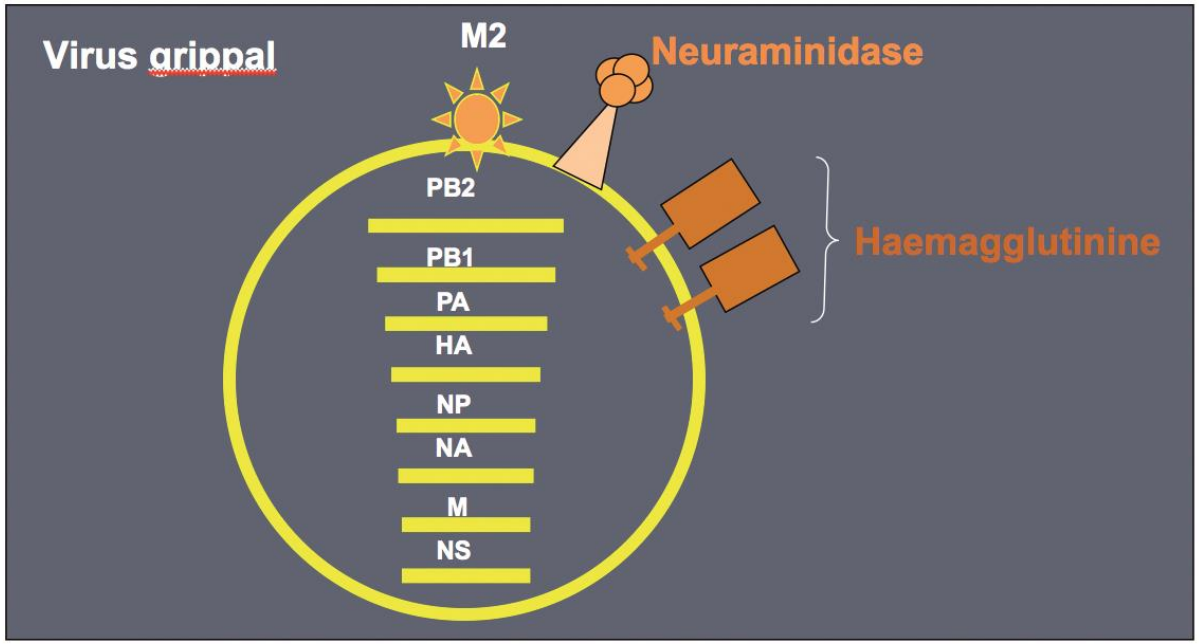
- Épidémies et pandémies probablement grippales rapportées depuis le XVI^{ème} siècle
- Grippe attribuée initialement à *Haemophilus influenzae,* notamment pandémie de 1918
- Découverte du virus influenza A en 1933 (*Smith W, Lancet 1933)*
- Premier vaccin 1937 (*Stokes J, J Clin Invest 1937)*

Originalités

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

Virus Grippal

- Myxovirus Influenzae : famille des Orthomyxoviridae avec 3 types immunologiques : A, B et C
- Génome fragmenté (8 segments) permettant les échanges de gènes : réassortiments génétiques



Déterminants antigéniques du virus grippal

- 2 déterminants antigéniques majeurs, portés par les glycoprotéines insérées dans l'enveloppe
  - haemagglutinine (HA), ⇨ récepteur de la cellule hôte
    - attachement et internalisation
    - H_1, H_2, H_3 … (16 sous-types)
    - cible des Ac neutralisants
  - neuraminidase (NA)
    - bourgeonnement et détachement du virus
    - N_1, N_2… (9 sous-types)
- Caractérisés par leur variabilité (drift, shift)

Adaptation annuelle des vaccins grippaux saisonniers

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

Recommandations pour 2022-2023 (hémisphère nord)

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/amended-biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-eu-recommendations-seasonal/2023_en.pdf

Vaccins grippaux saisonniers avec AMM selon disponibilité pour la saison 2022-2023 en France

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

Les vaccins grippaux tétravalents

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

La future campagne de vaccination grippale

- Devrait débuter à la période habituelle (malgré les incertitudes concernant la future épidémie de grippe et sa concomitance éventuelle avec une nouvelle vague de COVID-19)
- La campagne de vaccination grippale devrait coïncider avec une campagne de rappel de vaccination COVID-19 avec possibilité de co administration des 2 vaccins pour les personnes éligibles aux 2 vaccinations malgré des données limitées de co-administration :
- Lazarus RA, & al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. Lancet https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1 : pas d'interférence significative sur la réponse immune ni majoration des EI

Les recommandations vaccinales françaises (calendrier vaccinal 2022)

- La stratégie vaccinale française (et de la plupart des pays) contre la grippe consiste à éviter les formes graves et les décès
- La vaccination cible donc les personnes à risque élevé de grippe grave pour qui la vaccination est recommandée annuellement
- Recommandations générales : personnes âgées de 65 ans et plus
- Recommandations particulières : femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse
- Recommandations particulières: personnes à risque (voir détail dans le calendrier vaccinal 2022 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf

Recommandations vaccinales personnes à risque âgées de 6 mois et plus (1)

- Affections respiratoires chroniques (dont BPCO, asthme, maladies neuromusculaires, broncho dysplasies, mucoviscidose…)
- Maladies cardiovasculaires (dont cardiopathies congénitales, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, maladies des coronaires…)
- Maladies neurologiques (dont antécédent d'AVC, maladies neuromusculaires, paraplégie avec atteinte diaphragmatique…)
- Néphropathies chroniques graves et syndrome néphrotique
- Drépanocytose homozygote, SC, thalasso drépanocytose
- Diabète de type 1 et 2

Recommandations vaccinales personnes à risque âgées de 6 mois et plus (2)

- Maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose
- Déficits immunitaires primitifs ou acquis
- Pathologie oncologique et hématologique, transplantation d'organe et de cellules souches, déficits immunitaires héréditaires
- Maladies inflammatoires / auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur
- Personnes infectées par le VIH quel que soit l'âge et le statut immunovirologique
- Personnes obèses avec un IMC ≥ 40kg/m^2

Recommandations vaccinales grippe (3)

- Personne séjournant dans un établissement de soins de suite ou établissement médico-social quelque soit l'âge
- Entourage des nourrissons < 6 mois avec FDR (prématurés, broncho dysplasie, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire…)
- Entourage des personnes immunodéprimées
- **En milieu professionnel :**
  - Professionnels de santé et personnels en contact régulier avec des personnes à risque de grippe sévère
  - Personnels navigant des bateaux de croisière et des avions, personnels de l'industrie des voyages accompagnant les voyageurs
  - Professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires

Immunogénicité des vaccins grippaux

- Jusqu'à 2015-2016, les vaccins étaient enregistrés en Europe s'ils avaient au moins 1 de ces critères :
  - Taux de séroconversion (ou augmentation significative du taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination)
  - Multiplication par 2,5 de la moyenne géométrique des anticorps (2 pour les sujets ≥ 61 ans)
  - Plus de 70% (60% pour les sujets ≥ 61 ans) des individus vaccinés atteignent un taux d'AC inhibant l'hémagglutination ≥ 40

- Critères désormais abandonnés

Les difficultés d'évaluation des vaccins grippaux

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

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C.
Vaccines for preventing influenza in healthy adults.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269.
DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.

Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)

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

Patient or population: healthy adults
Setting: community-based studies in North America, South America, and Europe (1969 to 2009)
Intervention: inactivated parenteral influenza vaccine
Comparison: placebo or 'do nothing'

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or 'do nothing'	Risk with inactivated parenteral influenza vaccine				
Influenza assessed by laboratory confirmation Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Study population[1]		RR 0.41 (0.36 to 0.47)	71,221 (25 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [23]	**EV 59% (53- 64%)**
	23 per 1000	9 per 1000 (8 to 11)				
Influenza-like illness assessed by subjective report Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Low[1]		RR 0.84 (0.75 to 0.95)	25,795 (16 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [24]	**EV 16% (5- 25%)**
	40 per 1000	34 per 1000 (30 to 38)				
	Moderate					
	215 per 1000	181 per 1000 (161 to 205)				
	High					
	910 per 1000	764 per 1000 (683 to 864)				

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

Vaccination contre la grippe des personnes âgées

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

- Tentatives de justification a posteriori sur
  - Méta analyses
  - Études de cohorte

Efficacité vaccinale chez les personnes âgées

- Des études de cohorte biaisées ont abouti à des résultats absurdes : réduction de l'ordre de 50% de la mortalité toutes causes confondues (alors que la grippe n'est responsable que de 5 à 10%% de la mortalité globale)

- Les méta analyses ont fourni des résultats divergents mais plutôt défavorables :
  - Cochrane 2010 (*Jefferson T, & al. Cochrane Database Syst Rev. 2010*) :
    « The available evidence is of poor quality and provides no guidance regarding the safety, efficacy or effectiveness of influenza vaccines for people aged 65 years or older »

  - Méta analyse *Osterholm MT, & al. Lancet Infect Dis 2012 :* grippe confirmée par culture ou PCR. Globalement efficacité démontrée pour 8/ 12 saisons (59%). Absence de données suffisantes concernant la classe d'âge de 65 ans et plus, rendant impossible toute conclusion sur l'efficacité vaccinale

  - Méta analyse réarrangée (*Walter EP, & al. Vaccine 2013) :*
    efficacité vaccinale entre 30 et 60% selon les critères

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A.
Vaccines for preventing influenza in the elderly.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876.
DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.

Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review)

Influenza vaccine compared to placebo for preventing influenza in the elderly

Patient or population: people aged over 65 years
Setting: community and residential care institutions in the USA and Europe during influenza seasons between 1965 and 2000
Intervention: influenza vaccine
Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with influenza vaccine				
Influenza assessed with: laboratory confirmation Follow-up was conducted over an influenza season.	Study population[1]		RR 0.42 (0.27 to 0.66)	2217 (3 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [2,3]	EV: 58% (34-73%)
	57 per 1000	24 per 1000 (15 to 38)				
Influenza-like illness assessed with: subjective report Follow-up was conducted over an influenza season.	Study population[1]		RR 0.59 (0.47 to 0.73)	6894 (4 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [2]	EV 41% (27- 53%)
	59 per 1000	35 per 1000 (28 to 43)				

Pas de conclusions pour prévention de l'hospitalisation, des pneumonies.
Non significatif pour prévention des décès toutes causes confondues.
Pas de données significatives pour EI (fièvre et nausées)

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

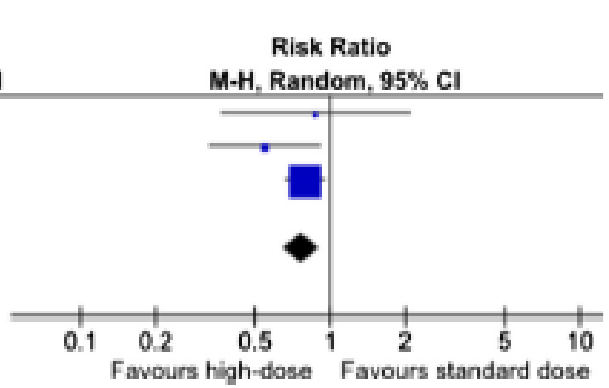
Krista Wilkinson [a,b,*], Yichun Wei [b], Andrea Szwajcer [c], Rasheda Rabbani [a,d], Ryan Zarychanski, Ahmed M. Abou-Setta [a,d], Salaheddin M. Mahmud [a,d]

Vaccine 35 (2017) 2775-2780

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

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DiazGranados 2013	14	6107	8	3051	3.7%	0.87 [0.37, 2.08]
DiazGranados 2014, Y1	23	7253	42	7244	10.9%	0.55 [0.33, 0.91]
DiazGranados 2014, Y2	205	8737	259	8749	85.4%	0.79 [0.66, 0.95]
Total (95% CI)		**22097**		**19044**	**100.0%**	**0.76 [0.65, 0.90]**
Total events	242		309			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.92$, df = 2 (P = 0.38); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)



The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE
2017;0000:1–8

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

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

Vaccin grippal inactivé contenant 60µg d'antigène/ souche (versus 15µg)

Année 2012-2013 (virus dominant A(H3N2) :

1 039 645 haute dose versus 1 683 264 dose normale

différentiel d'efficacité (haute dose) : 36,4% (9; 56%)

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

1 508 376 haute dose versus 1 877 347 dose normale

différentiel d'efficacité (haute dose) 2,5% (-47; +35%)

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

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

Vaccin EFLUELDA

- La HAS estime que le vaccin EFLUELDA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM (à partir de l'âge de 60 ans) dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe
- Posologie : 1 dose unique de 0,7ml par voie IM (voie SC possible)

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

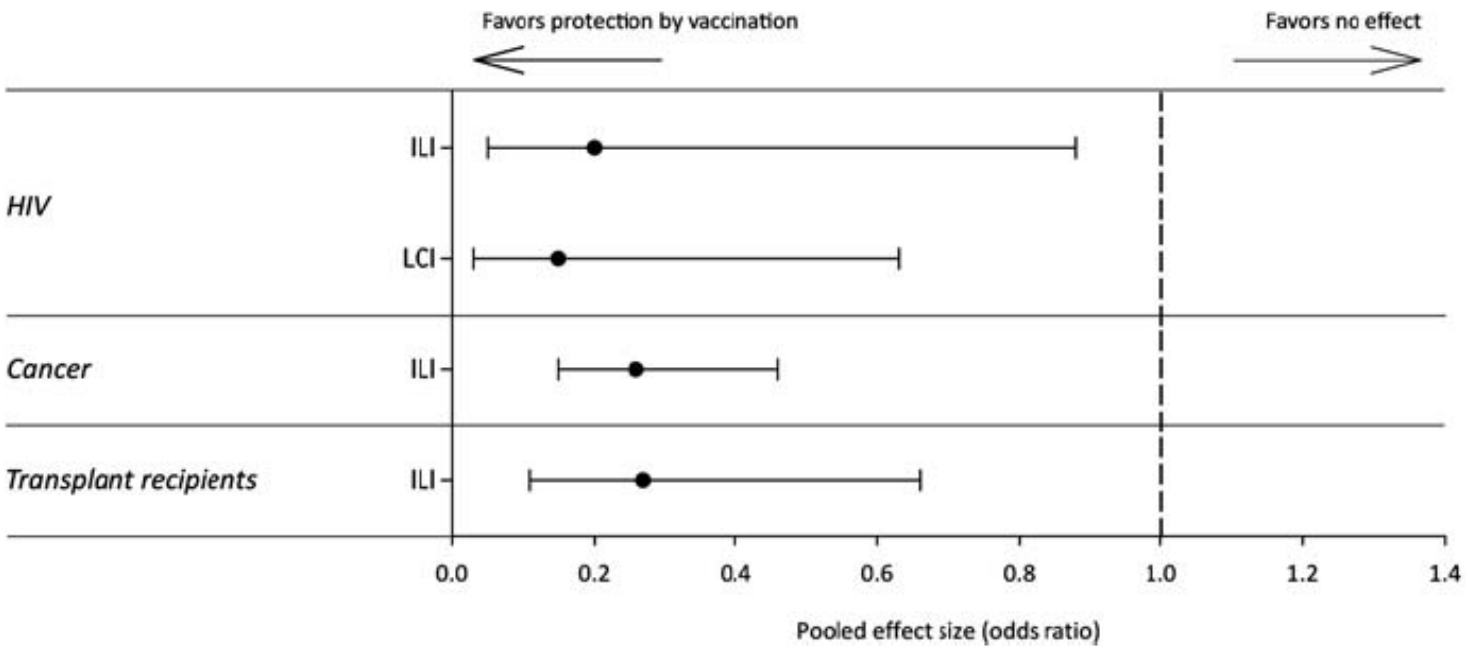
Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

Validé par le Collège le 20 mai 2020

Adultes porteurs de maladies chroniques

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



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

Charles R. Beck,[1] Bruce C. McKenzie,[1] Ahmed B. Hashim,[1] Rebecca C. Harris,[2] University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIIC) Study Group,[a] and Jonathan S. Nguyen-Van-Tam[1]

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V.
Vaccines for preventing influenza in healthy children.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879.
DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

Vaccins inactivés : enfants de 2 à 16 ans

Efficacité vaccinale prévention de la grippe : 64% (52- 72%)
Vacciner 5 enfants pour prévenir une grippe

Efficacité vaccinale pour prévention ILI : 28% (21- 35%)
Vacciner 12 enfants pour éviter un ILI

Pas de données ou résultats non significatifs pour :

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

Vaccins inactivés : enfants < 2 ans

Très peu d'études : pas de conclusions possibles

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V.
Vaccines for preventing influenza in healthy children.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879.
DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

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

Patient or population: healthy, community-dwelling children younger than 16 years of age
Setting: influenza seasons in the USA, Western Europe, Russia, and Bangladesh
Intervention: live attenuated influenza vaccine
Comparison: placebo or do nothing

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or do nothing	Risk with influenza vaccine				
Influenza assessed by laboratory confirmation Follow-up over 1 or 2 influenza seasons	Low		RR 0.22 (0.11 to 0.41)	7718 (7 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[23]	**EV 78% (59- 89%)**
	130 per 1000[1]	29 per 1000 (14 to 53)				
	Moderate					
	180 per 1000	40 per 1000 (20 to 74)				
	High					
	480 per 1000	106 per 1000 (53 to 197)				
Influenza-like illness assessed by subjective report Follow-up over a single influenza season	Low		RR 0.69 (0.60 to 0.80)	124,606 (7 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[45]	**EV 31% (20- 40%)**
	121 per 1000[1]	83 per 1000 (73 to 97)				
	Moderate					
	172 per 1000	119 per 1000 (103 to 138)				
	High					
	341 per 1000	235 per 1000 (205 to 273)				

Pas de données
ou données
non significatives pour :
- prévention otite
- prévention absence scolaire
- prévention absence des parents au travail
- prévention hospitalisation
- El fièvre

Problématique de la vaccination des femmes enceintes

- Les femmes enceintes ont un risque augmenté d'être hospitalisées pour complications respiratoires et cardiovasculaires liées à la grippe saisonnière au cours des 2ème et surtout 3ème trimestre de la grossesse. Risque fœtal (mort fœtale, naissance prématurée démontré uniquement pour grippes pandémiques)
- Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse (AMM). La vaccination est recommandée quel que soit le stade de la grossesse (calendrier vaccinal)
- Peu de données d'efficacité de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte
- Aucun signal de pharmacovigilance tant pour la femme enceinte que pour le fœtus ou l'issue de la grossesse (mais données limitées pour le 1er trimestre)
- La vaccination pendant la grossesse protège (50 à 60%) l'enfant pendant les 6 premiers mois

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C.
Vaccines for preventing influenza in healthy adults.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269.
DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

Efficacité de la vaccination des femmes enceintes

Prévention de le grippe A(H1N1)pdm chez la mère : 50% (14 - 71%)
Vacciner 55 femmes pour éviter une grippe

Prévention de la grippe chez l'enfant 0 - 24 semaines : 49% (12 - %)
Vacciner 56 femmes pour éviter 1 grippe chez l'enfant

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

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

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

Pas d'effet significatif sur avortement ou mort fœtale

Vaccination des professionnels de santé

- Risque de grippe chez les PS variable selon les études :
  - Taux d'attaque 13 à 23%, dans certaines études plus lié à la situation familiale qu'à l'exercice professionnel
  - Revue littérature : 29 études (58 285 personnes) : sur-risque significatif d'infection documentée chez soignants (*Kuster SP, & al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers : a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011; 6:e26239*).

- Risque de grippe nosocomiale liée aux soignants :
  - Sur 26 études publiées (*Voirin N, & al. J Hosp Infect 2009;7:1-14*) : confirmation du rôle des soignants dans la contamination des patients et des collègues. Mortalité élevée
  - Étude InVS 2001-2010 : 129 épisodes, près de 50% touchent les soignants souvent à l'origine (*Bonmarin I, & al. BEH 2011;35-36:379-81*)

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

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

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

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

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

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

Gaston De Serres[1,2☯*], Danuta M. Skowronski[3,4☯], Brian J. Ward[5], Michael Gardam[6], Camille Lemieux[6], Annalee Yassi[4], David M. Patrick[3,4], Mel Krajden[3,4], Mark Loeb[7], Peter Collignon[8,9], Fabrice Carrat[10,11,12]

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

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

Durée de protection

- Après maladie naturelle, les anticorps anti HA persistent pendant des décades (lors de la réapparition en 1987-1988 du H_1N_1, les sujets nés avant 1950 n'ont pas été affectés)
- Après vaccination, pic d'anticorps entre 4 et 6 semaines, puis disparition progressive (50% en 6 mois)
- Le sujet âgé répond moins bien, plus tardivement avec un retour plus rapide aux taux de base

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

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

Vaccine 36(2018) 3434-3444

Cette méta analyse (5 essais cliniques randomisés et 28 études observationnelles) ne montre pas de différences d'efficacité entre les personnes vaccinées lors de 2 saisons consécutives et celles vaccinées uniquement lors de la dernière saison.
Mais le niveau de preuve est faible et ne permet pas d'exclure un effet.

Mais plusieurs études suggèrent que la répétition annuelle des doses de vaccin pourrait avoir un impact négatif sur la réponse immune (Leung TKY, & al Vaccine 2017; 35: 2558-68) ou l'efficacité (Castilla J, & al. Eurosurveillance2017;22(7):pii= 30465; Ohmit SE, & al. CID 2016; 58: 319)

Tolérance

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

Tolérance

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

Modalités de la vaccination (vaccins disponibles)

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

Modalités - Co-administrations

- Adultes : 1 dose par voie IM préférentiellement dans le deltoïde.
  Voie SC profonde autorisée
- Les vaccins grippaux peuvent être co-administrés avec tous les autres vaccins notamment
  - dTP
  - Vaccins pneumococciques
  - Zona
- En des points différents du corps (distance 2,5 cm)
- Lors de la prochaine campagne les personnes qui relèveront de la vaccination grippale et du rappel de vaccination COVID-19 pourront recevoir les 2 vaccins au cours de la même séance. Sinon, aucun délai à respecter entre les 2 vaccinations

Contre indications : vaccins inactivés

- Seule contre indication : allergie de type anaphylactique à un des composants du vaccin
- Allergie anaphylactique à l'œuf : prévalence 0,0026 % dans la population adulte française (Cercle d'investigation clinique et biologique en allergie alimentaire, http://www.cicbaa.com/). Plus élevée chez l'enfant
- Le risque d'accident anaphylactique est quasi nul lorsque la concentration de protéines de l'œuf est < 1,2µg/ml, ce qui est toujours le cas dans les vaccins actuels
- Allergie aux aminosides: risque théorique : aucun cas rapporté
- Les personnes identifiées par le pharmacien lors de l'entretien pré-vaccinal comme présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure sont orientées vers leur médecin traitant (Arrêté du 23 avril 2019)

Personnes à risque hémorragique

- Concerne les personnes thrombopéniques, présentant un trouble congénital de la crase sanguine ou soumises à un traitement anticoagulant (à l'exception des anti aggrégant plaquettaires)
- « Comme avec tous les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, car des saignements peuvent survenir suite à une administration intramusculaire chez ces sujets » AMM
- Utilisation possible de la voie SC profonde
- La plupart des experts estiment que la vaccination peut être faite par voie IM, à condition d'utiliser le deltoïde, une aiguille fine et de faire une compression prolongée

Couvertures vaccinales

Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge (source : SNDS – DCIR- tous régimes – Traitement Santé publique France)					
Saison grippale	**16-17**	**17-18**	**18-19**	**19-20**	**20-21**
Moins de 65 ans	28,7%	28,9%	29,7%	31,0%	38,7
65 ans ou +	50,0%	49,7%	51,0%	52,0%	59,9
TOTAL	**45,7%**	**45,6%**	**46,8%**	**47,8%**	**55,8%**

https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/grippe

Couverture vaccinale des professionnels de santé 2018-2019 *Santé publique France – Bulletin de Santé Publique Octobre 2019*

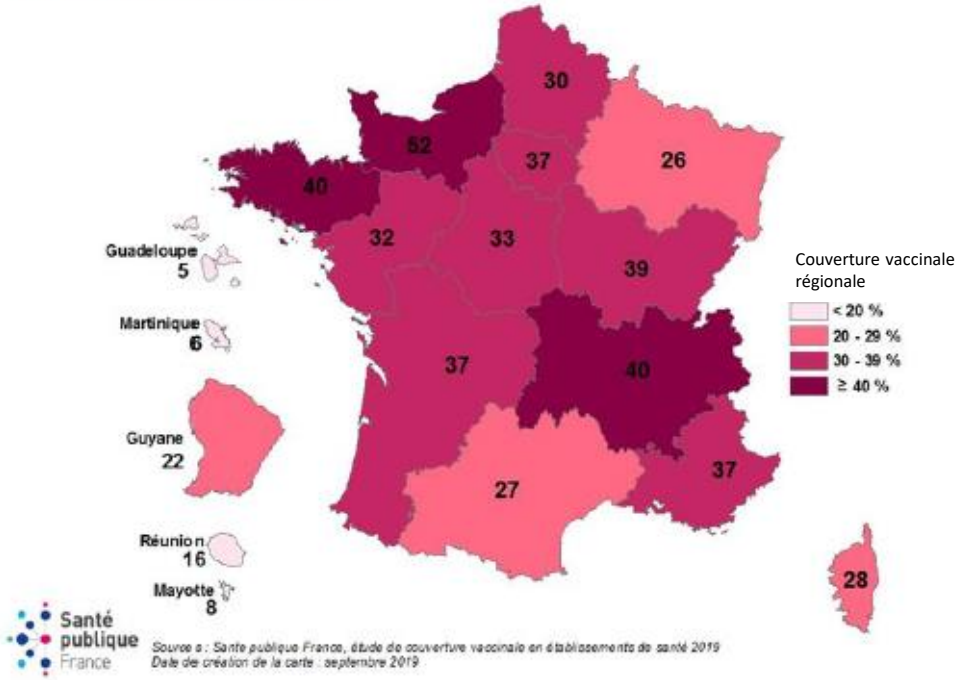
• Estimations des couvertures vaccinales contre la grippe

La couverture vaccinale antigrippale des professionnels de santé en établissement de santé pour la saison 2018-2019 en France est estimée à : 34,8% [IC95% : 32,4-37,4]

Cette couverture varie notamment en fonction :

- **de la profession :** en diminuant avec le niveau d'étude (médecin : 67,2%, sage-femme : 47,8%, infirmier(e) : 35,9%, aide-soignant(e) : 20,9%),
- **de l'âge** : en augmentant de 22,2% chez les moins de 30 ans à 39,2% chez les 50 ans et plus,
- **du sexe :** homme : 47,1%, femme 32,8%, et
- **de la région**. La couverture antigrippale est estimée à :
  - à **11,8% [8,3-16,4] dans les DOM**,
  - à **35,4% [32,9-38,0] en France métropolitaine**.

Couvertures vaccinales régionales contre la grippe, tous professionnels de santé confondus, saison 2018-2019. Enquête de couverture vaccinale des professionnels de santé en établissements de santé, France, 2019.



Couverture vaccinale en EHPAD 2018-2019

Santé publique France – Bulletin de Santé Publique Octobre 2019

La couverture vaccinale antigrippale des professionnels de santé en Ehpad pour la saison 2018-2019 en France est estimée à :

31,9% [IC95% : 29,7-34,1]

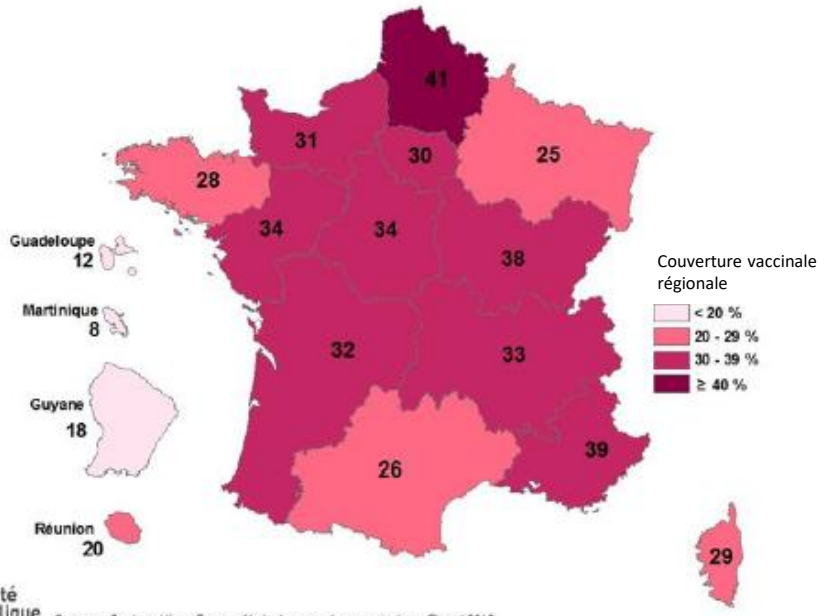
Cette couverture varie notamment en fonction :

- **de la profession :** médecin : 75,5%, infirmier(e) : 42,9%, aide-soignant(e) : 26,7% et autres para-médicaux :34,0%,
- **de la région**. La couverture antigrippale est estimée à :
  - à **13,8% [6,8-20,8] dans les DOM**,
  - à **32,1% [29,8-34,30] en France métropolitaine**.

La comparaison avec les données historique de 2009, montre une évolution contrastée en fonction des professionnels [2]. Il est observé une hausse pour les médecins, une relative stabilité pour les infirmières et une baisse pour les aides-soignant(e)s.

Globalement, tous professionnels confondus, la couverture vaccinale antigrippale est en baisse par rapport à 2009 (37,2% [35,7-39,4]).

Couvertures vaccinales régionales contre la grippe, tous professionnels de santé confondus, saison 2018-2019. Enquête de couverture vaccinale des professionnels de santé dans les Ehpad, France, 2019.



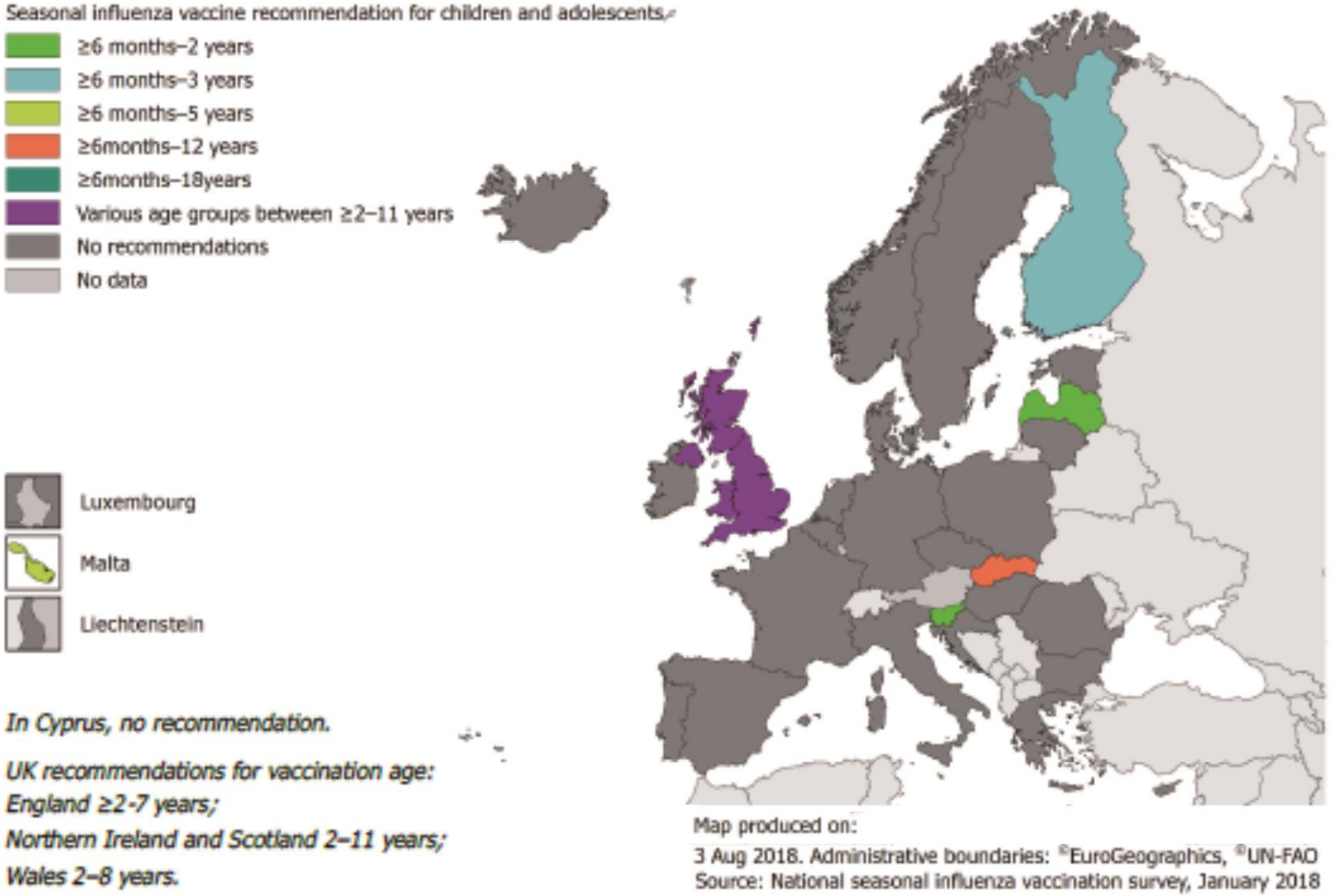
Santé publique France

Sources : Santé publique France, étude de couverture vaccinale en Ehpad 2019
Date de création de la carte : septembre 2019

Faut-il faire évoluer les recommandations ?

- Poids de la grippe chez l'enfant significatif
- Rôle dans la propagation de la maladie
- Les nourrissons < 1 an sont les plus à risque, notamment ceux < 6 mois avec mortalité significative
- La vaccination des enfants aurait un triple objectif :
  - Protection directe, notamment des plus jeunes
  - Réduire l'incidence de la maladie par la protection indirecte
  - Protection indirecte des plus vulnérables répondant moins bien à la vaccination (personnes âgées)

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



https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Seasonal-influenza-antiviral-use-EU-EEA-Member-States-December-2018_0.pdf

Acceptabilité ?

- Vacciner les enfants pour protéger les adultes : message acceptable?
  - Pour une vaccination nécessitant une injection annuelle
  - Alors que la grippe de l'enfant est le plus souvent une maladie bénigne
- Le vaccin vivant nasal atténué peut-il améliorer l'acceptabilité? Etude française récente parents d'enfants ayant reçu (selon les années) le vaccin inactivé ou le vaccin Fluenz: 81% ont préféré Fluenz [Marien A-G, et al. Parental acceptance of an intranasal vaccine: Example of influenza vaccine. Archives de Pédiatrie (2019)]. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.11.002
- Une couverture vaccinale significative peut-elle être obtenue dans le système actuel en France (vaccination à l'école pour les enfants d'âge scolaire au RU)?
- Avis de la HAS attendu avant la fin de l'année 2022

En conclusion

- La vaccination contre la grippe est difficile du fait d'une perception :
  - D'une maladie bénigne (partiellement vrai)
  - D'une efficacité limitée (vrai)
  - D'un risque d'effets secondaires (faux)
- Les vaccins grippaux sont d'une efficacité limitée, notamment chez les personnes âgées : il est nécessaire de mettre au point des vaccins plus efficaces
- Nombreux vaccins nouveaux/ candidats vaccins et recherches pour vaccins innovants : vaccins recombinants, vaccins ARNm, vaccins grippe « universels ». Ces vaccins devront être évalués correctement par des études d'efficacité
- Des stratégies alternatives ou complémentaires sont envisageables (vaccination des enfants) : les résultats (actuellement très partiels) de l'expérience anglaise seront très utiles