

## AVIS

### relatif à l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière notamment chez les personnes âgées et à la place de la vaccination des professionnels de santé dans la stratégie de prévention de la grippe

28 mars 2014

Suite à la publication d'articles et de méta-analyses susceptibles de remettre en cause l'efficacité et la pertinence de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées ainsi que chez les professionnels de santé, le Directeur général de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique le 26 août 2013.

Il est demandé au HCSP :

- de procéder à une analyse critique des données existantes sur l'efficacité des vaccins grippaux, ainsi que sur l'efficacité de la vaccination des professionnels sur la protection des patients à risque ;
- d'en dégager une synthèse sur l'état des connaissances ainsi que des éléments sur lesquels fonder une information éclairée de la population et des professionnels de santé.

et le cas échéant de formuler :

- des propositions d'aménagement de la stratégie de vaccination ;
- et /ou des suggestions d'études à mener en vue d'améliorer la connaissance nécessaire aux choix de stratégie.

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

***L'impact de la grippe saisonnière*** qui touche annuellement 2 à 8 millions de personnes en France et entraîne le décès de plusieurs milliers de personnes, essentiellement des personnes très âgées.

***L'historique des recommandations vaccinales contre la grippe saisonnière*** : la vaccination a été recommandée en premier lieu en 1945 chez les militaires aux Etats-Unis, après que des essais cliniques ont montré une efficacité protectrice de 69 % contre la grippe symptomatique dans cette population [1]. En 1960 les recommandations américaines de vaccination contre la grippe ont été étendues aux personnes âgées de 65 ans et plus et aux personnes jugées à risque particulier vis-à-vis de la grippe : femmes enceintes et personnes atteintes de maladies chroniques, sans que des données robustes justifient ces recommandations et notamment **en ce qui concerne l'efficacité de la vaccination dans ces groupes de population**. Ces recommandations ont été progressivement appliquées dans la plupart des pays industrialisés dont la France en 1985, ce qui a rendu difficile la réalisation ultérieure d'études randomisées *versus* placebo mesurant l'efficacité de la vaccination dans ces populations (et notamment chez les personnes âgées).

**Les difficultés d'évaluation de l'impact de la vaccination antigrippale à travers les études pour de multiples raisons :**

- absence de spécificité clinique du syndrome grippal, imposant une documentation virologique des cas pour confirmer le diagnostic de grippe. Outre la lourdeur et le coût imposés par cette contrainte dans des études à grand effectif, les techniques de diagnostic virologique se sont améliorées au cours du temps, chacune ayant des spécificités et sensibilités différentes: sérologie, culture, tests de diagnostic rapide, puis diagnostic direct de mise en évidence du génome par biologie moléculaire (RT-PCR, considérée actuellement comme la technique de référence) ;
- variation d'une année à l'autre de la part des virus grippaux circulant chez l'homme sélectionnés pour entrer dans la composition du vaccin, entraînant des changements de l'intensité des épidémies et des catégories de population préférentiellement touchées. De ce fait, les études d'efficacité doivent porter sur plusieurs années ;
- glissements antigéniques possibles des souches de virus *influenzae* à l'origine de mauvaise concordance entre les souches circulantes et les souches contenues dans le vaccin. L'impact de ces inadéquations (« mismatch ») est très variable selon le nombre et l'importance des mutations et le fait qu'elles portent ou non sur la souche circulant de manière prépondérante. Ainsi, les inadéquations survenues vis-à-vis du virus A(H3N2) durant la saison 2012-2013 expliquent la faible efficacité observée du vaccin chez les personnes âgées, majoritairement affectées par ce virus [2] ;
- impact de la vaccination difficile à apprécier : la plupart des décès secondaires à une décompensation d'une maladie sous-jacente, parfois à distance de l'épisode grippal. L'appréciation de la part de la grippe dans cette mortalité ne peut reposer que sur des méthodes indirectes ; plus de 90 % des décès liés à la grippe concernent les personnes âgées de plus de 65 ans ;
- critères de sélection des articles retenus dans les récentes méta-analyses qui amènent à ne retenir qu'un nombre limité d'études, de sorte qu'une efficacité ne peut être mise en évidence dans des populations sélectionnées, en raison d'une puissance limitée. Ainsi, les dernières méta-analyses tant chez les personnes âgées [3-4] que chez professionnels [5] ne démontrent pas d'efficacité de la vaccination, ce qui est souvent interprété à tort comme une preuve d'inefficacité. Des modifications des critères d'analyse en utilisant les mêmes études permettent d'ailleurs d'obtenir des résultats très différents [6].

**Les modalités d'évaluation des vaccins grippaux saisonniers.** Les vaccins grippaux saisonniers sont fabriqués chaque année, incluant les souches recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'actualisation de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins est octroyée à partir de données d'immunogénicité et de tolérance portant sur un nombre limité d'adultes et de personnes âgées. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ne requerra plus ces dernières à partir de 2015. En effet, elles ne sont pas jugées suffisamment informatives en termes d'efficacité et de tolérance.

**La bonne tolérance des vaccins grippaux saisonniers** est reconnue dans les diverses méta-analyses [3-5]. Les réactions indésirables liées aux vaccins sont bénignes et transitoires : douleurs et érythèmes au site d'injection et réactions systémiques (myalgies, malaises, céphalées et/ou une fièvre légère) [7]. Enfin, divers symptômes ou affections neurologiques tels que névralgie, paresthésie, névrite, encéphalomyélite, paralysie périphérique des nerfs crâniens (parésie faciale) ou syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont également été observés très rarement (<1/10 000) [7]. Une revue de la littérature montre que le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré est d'environ 1 cas de plus par million de personnes vaccinées par rapport à la fréquence attendue du SGB dans la population adulte, qui est de l'ordre de 2,8 cas par an pour 100 000 habitants dans la population générale française [8-9]. En revanche, la grippe est

considérée comme un des facteurs de risque possible du SGB avec une incidence de l'ordre de 4 à 7 pour 100 000 sujets grippés [10].

### **Concernant la vaccination des personnes âgées, le HCSP a pris en considération**

#### ***Le phénomène d'immunosénescence*** [11].

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des monocytes et des cellules dendritiques impliquées dans l'immunité innée, d'une plus faible expression des toll-like récepteurs et d'une production de cytokines inappropriée. L'atrophie thymique, la baisse de production des progéniteurs des lymphocytes B et T et la baisse des capacités répliquatives et fonctionnelles de ces cellules B et T se traduisent par une diminution de production d'immunoglobulines spécifiques.

#### ***Les biais des études de cohorte destinées à justifier a posteriori la vaccination***

Ces études avaient conduit à attribuer à la vaccination une efficacité de 25 à 50 % pour la réduction de la mortalité toutes causes confondues chez les personnes vaccinées âgées de 65 ans et plus [12-15]. La communication sur de tels résultats absurdes (dans la mesure où, au sein de cette mortalité toutes causes confondues, l'excès de mortalité lié à la grippe n'est que de 5 à 10 % [16-17]) a contribué à décrédibiliser cette vaccination. La démonstration de l'existence de biais dans ces études a été apportée par des travaux récents [18] qui montrent que l'efficacité vaccinale persiste durant les périodes de l'année où les virus grippaux ne circulent pas. Les auteurs [1,17,19] retiennent que le biais essentiel provient du fait que les personnes les plus à risque de décéder durant les périodes hivernales (personnes en fin de vie, en très mauvais état général) se font moins vacciner que les personnes en bonne santé, ce qui majore artificiellement l'efficacité de la vaccination.

#### ***Les études ayant utilisé diverses techniques permettant de limiter les biais sus mentionnés***

- l'application sur la cohorte de la Kaiser Permanente en Californie de la méthode dite de la « différence sur la différence » [20] consiste à déduire de la réduction de la mortalité globale celle observée durant les périodes où la grippe ne circule pas (ce qui représente le biais). Ainsi, la réduction de la mortalité globale liée à la vaccination est estimée à 4,6 % (95% IC : 0,7- 8,3) chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Ce résultat est obtenu avec une couverture vaccinale de 60 % environ avec un excès de mortalité lié à la grippe de 7,8 %. Les auteurs estimaient que si aucun des seniors n'avait été vacciné, l'excès de mortalité aurait été de 9,8 %, ce qui signifie que la vaccination a évité 47 % (4,6/9,8) des décès qui seraient survenus si personne n'avait été vacciné ;
- cette équipe a appliqué la même méthodologie pour évaluer l'efficacité de la vaccination antigrippale chez les adultes âgés de 50 ans et plus pour la prévention de l'hospitalisation pour pneumonie et grippe [21]. L'efficacité vaccinale vis à vis de l'hospitalisation pour pneumonie et grippe est ainsi estimée à 8,5 % (95% CI: 3.3–13,5) chez celles âgées de 65 ans et plus.
- une autre technique dite « Instrumental variable » (IV) a été appliquée aux patients âgés de 65 ans et plus de la base de données de l'Ontario [22]. L'application de la méthode IV permet de calculer une réduction de 6 % (-3 ; 16) de la mortalité toute cause confondue durant les périodes de circulation virale et de 14 % (8 ; 21) du risque d'hospitalisation pour grippe, pneumonie et mortalité toutes causes confondues.

#### ***Les évaluations françaises de l'efficacité vaccinale contre les décès***

L'InVS a appliqué la méthode ci-dessus au nombre hebdomadaire de décès des personnes de 65 ans et plus survenus en France, entre juillet 2000 et mai 2009 (source : CépiDC), en utilisant l'estimation d'efficacité du vaccin contre les décès toutes causes de 4,6 % [95% IC : 0,7-8,3] de l'étude américaine et une couverture vaccinale de 63 % en moyenne sur la période d'étude. Le nombre moyen de décès attribuables à la grippe a ainsi été estimé à 8 700, soit 10 % des décès pendant la période épidémique. La vaccination éviterait 2500 [375-4 700] décès en moyenne

chaque saison. L'efficacité du vaccin pour éviter un décès dû à la grippe a été estimée à 36 % [7-56] et il faudrait environ 2 620 vaccinations pour éviter un décès. Pour des couvertures vaccinales actuelles (environ 50 %), le nombre de décès liés à la grippe serait autour de 9 000 [7 600-10 900] et la vaccination éviterait 2 000 [310-3 700] décès environ. L'estimation du nombre de décès liés à la grippe est en concordance avec les données françaises ou américaines publiées [23-25].

### ***Les récentes méta-analyses relatives à la vaccination contre la grippe des sujets âgés***

- La méta-analyse Cochrane de 2010 [3] a inclus toutes les études d'efficacité vaccinale concernant des patients âgés de 65 ans et plus en population générale. Si l'on s'en tient aux essais randomisés, malgré ces critères peu sélectifs, seules deux études ont été retrouvées pour les vaccins inactivés. Les résultats obtenus étaient une efficacité du vaccin antigrippal de 58 % [IC95%, 34-73] sur un critère de jugement « infection grippale confirmée par sérologie » (23) et de 43 % (IC95%, 21-58) sur un critère de jugement « syndrome grippal » [26-27]. La conclusion des auteurs est que les données disponibles sont de mauvaise qualité et ne permettent pas de conclure quant à la tolérance et l'efficacité de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Pour lever ces incertitudes, des études randomisées contre placebo à financement public sur plusieurs saisons grippales devraient être conduites ;
- Une méta-analyse plus sélective s'est intéressée aux études randomisées, dont la confirmation virologique des cas de grippe avait été faite par RT-PCR ou culture [4]. Lors de la recherche bibliographique préparatoire de cette méta-analyse, aucune étude n'a été retrouvée pour les vaccins inactivés, et une seule pour les vaccins vivants atténués [28]. Le résultat de cette étude unique était une efficacité vaccinale de 42 % (IC 95%, 21-57) chez les sujets âgés de 60 ans et plus. Cette méta-analyse a montré que, globalement, l'efficacité vaccinale des vaccins trivalents inactivés n'était démontrée que pour 8 des 12 saisons grippales étudiées, avec une efficacité poolée chez l'adulte de 59 % (51 ; 67). Ce travail a par contre conclu à l'absence de données suffisantes concernant la classe d'âge de 65 ans et plus, rendant impossible toute conclusion sur l'efficacité vaccinale ;
- Enfin, l'analyse critique de la méta-analyse Cochrane de 2010, en réanalysant les mêmes études conduites sur une période de 40 ans et en les stratifiant selon les séquences des événements de la grippe chez le patient (exposition, infection, évolution clinique), a montré une efficacité vaccinale de 30 % vis-à-vis de la prévention des complications létales et non létales de la grippe, de 40 % pour la prévention de la grippe clinique, de 50 % vis-à-vis de la grippe confirmée virologiquement et de 60 % vis-à-vis de la prévention de l'infection grippale biologique [6].

**Au total**, les données scientifiques disponibles à ce jour relatives à l'efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus ne permettent pas de conclusion car :

- les essais randomisés manquent ou sont basés sur des critères non suffisamment robustes ;
- les études observationnelles et de cohorte sont entachées de biais qui ont amené à surestimer l'efficacité de la vaccination sur la mortalité globale ;
- les méta-analyses, du fait des problèmes sus cités ont exclu la plupart des études, et de ce fait n'ont pas la puissance statistique pour démontrer une efficacité, ce qui ne doit pas être interprété comme une preuve d'inefficacité.

Toutefois :

- les méta-analyses ne sont pas exemptes de critiques et le fait d'obtenir des résultats très différents à partir des mêmes données démontre bien la difficulté de l'exercice ;
- l'application aux études observationnelles et de cohorte de techniques permettant de contourner les biais permet de montrer une certaine efficacité de cette vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus, surtout sur la réduction du risque d'hospitalisation et de décès pour grippe et pneumonie ;
- si l'efficacité vaccinale vis à vis de la mortalité liée à la grippe, moindre dans cette tranche d'âge du fait de l'immunosénescence, est limitée et très vraisemblablement inférieure à 50 %, l'impact de santé publique de la vaccination est important, avec environ 2 000 décès évités actuellement chaque hiver chez les personnes âgées de 65 ans et plus malgré une couverture vaccinale suboptimale. Une meilleure couverture vaccinale permettrait d'augmenter cet impact épidémiologique ;
- la tolérance du vaccin est bonne ;
- il ressort de ces éléments que la balance bénéfice/risque de la vaccination reste positive chez les personnes âgées.

## Concernant la vaccination des personnels de santé, le HCSP a pris en considération

### *Le risque particulier de grippe chez les professionnels de santé*

Des taux d'attaque variant entre 13 % [29] et 23 % [30] ont ainsi été rapportés chez les soignants.

Une seule étude directe a comparé le risque d'infection grippale chez des soignants et des non soignants [31]. Celle-ci a montré un excès non significatif de grippe pour les soignants, le risque pour un soignant étant plus lié à la présence d'enfants dans sa famille qu'à son exposition professionnelle.

Une revue récente de la littérature sur ce sujet a inclus 29 études publiées entre 1957 et 2009, avec un total de 58 285 personnes [32]. Les études incluses ne comparaient toutefois pas directement des soignants à des non soignants, ce qui est la principale limite de cette revue. En comparant les incidences entre différents groupes, issus d'études différentes, les auteurs concluaient à un sur-risque significatif d'infection documentée chez les soignants.

Les soignants constituent donc un groupe dont le risque d'infection grippale est probablement supérieur à celui de la population générale. En outre, certaines études ont montré que la vaccination des soignants diminuait le nombre d'infections grippales documentées, de syndromes grippaux et réduisait l'absentéisme mais dans des proportions variables et pas toujours significatives [29-33].

### ***Le risque de grippe nosocomiale liée aux soignants***

La proportion de gripes nosocomiales est mal connue, mais deux études australiennes menées en 2010 et 2011 ont évalué la proportion de gripes nosocomiales chez des patients hospitalisés présentant une grippe: elle est de 4,3 % chez l'adulte et de 9,3 % chez l'enfant âgé de moins de 15 ans, pour le virus A(H1N1)pdm2009 [34,35]. Une revue de la littérature a recensé 28 études relatives aux infections nosocomiales grippales publiées entre 1959 et 2008 [36]. La mortalité induite par les épidémies de grippe nosocomiale était de 16 % en médiane mais dépendait du type de patients concernés, et pouvait atteindre 60 % chez les personnes immunodéprimées ou dans les services de réanimation [37].

Dans plusieurs de ces épidémies nosocomiales, des soignants ont été impliqués comme probable source de contamination des patients ou de leurs collègues [38-41]. Toutefois, cette implication des soignants dans la chaîne de transmission reposait le plus souvent sur la seule analyse épidémiologique de la dynamique de l'épidémie.

L'analyse des 129 épisodes de gripes nosocomiales signalées à l'InVS entre 2001 et 2010, montre que près de la moitié des épisodes touchait aussi le personnel soignant, qui en était souvent à l'origine. Dans un certain nombre d'épisodes (13 sur 99), seul le personnel soignant était d'ailleurs touché [42].

Enfin le risque nosocomial, induit par les soignants, est renforcé par le fait qu'entre 50 et 80 % des soignants continuent à travailler quand ils sont infectés [29,43-45].

### ***Les études relatives à l'intérêt de vacciner les soignants pour protéger les patients***

- Ce point a fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane en 2013 [5] à partir des essais randomisés, études de cohortes ou cas-témoins comparant les risques liés à la grippe chez les résidents âgés de plus de 60 ans d'institutions selon que le personnel était ou non vacciné. Sur près de 2000 études sélectionnées en première approche, seules les données de trois essais randomisés (dont l'un réalisé dans les EHPADs françaises) ont été utilisées. Pour ces trois études retenues, de nombreux biais ont été identifiés : information incomplète (prélèvements refusés par des patients), intervention (vaccination) connue des participants, incohérence de résultats faisant craindre des biais de sélection, manque d'information sur les co-interventions (lavage de mains, masques, quarantaine), vaccination non optimale dans les établissements qui devaient être « vaccinés », manque de puissance, etc. L'analyse poolée des différences de risque a montré l'absence d'impact de la vaccination du personnel sur le nombre de grippe confirmée, d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) basse, d'hospitalisation et décès pour maladies respiratoires chez les résidents des institutions. Cependant, cette méta-analyse est critiquable dans la mesure où les auteurs ont exclu de l'analyse la mortalité toutes causes confondues (considérée comme un mauvais critère de jugement) alors que la méthodologie de ces trois études avait été construite avec comme objectif principal la mortalité toutes causes confondues. De ce fait, l'analyse a porté sur les critères secondaires, ce qui expose à un manque de puissance. En outre, la mesure de la mortalité directe ou indirecte est difficile dans la mesure où la grippe décompense des pathologies sous-jacentes pouvant aboutir à un décès retardé par rapport à l'infection.
- Une autre revue de la littérature a été publiée en septembre 2013 [46] avec des critères d'analyse un peu différents (décès toutes causes et syndromes grippaux et d'hospitalisations pour toutes causes). Sur 6000 articles présélectionnés, quatre essais randomisés (dont les trois sélectionnés dans la revue Cochrane) et quatre études d'observation ont été retenus. L'analyse poolée des essais randomisés montrait une association entre vaccination du personnel et baisse de la mortalité toute cause et baisse des syndromes grippaux chez les résidents. La baisse du nombre d'hospitalisations toutes causes et celle de cas de grippe confirmée n'étaient pas significatives. L'analyse des études observationnelles montrait que la vaccination du personnel était associée à une baisse des syndromes grippaux et des cas de grippe confirmée chez les résidents. Toutefois, l'effet de la vaccination était plus important pendant la période de surveillance

de la grippe (RR : 0,6 (0,4-0,8)) que pendant la période de circulation du virus (RR : 0,8 (0,6-0,99)) signant l'existence d'un biais. La conclusion des auteurs était que la vaccination du personnel pouvait améliorer la sécurité des patients.

- Une autre revue de la littérature sur l'impact de la vaccination du personnel de soins sur les patients les plus à risque d'infections respiratoires compliquées a été publiée en août 2012 [47]. Sur plus de 12 000 articles, 20 ont été retenus, la majorité des études avaient été faites dans des établissements pour personnes âgées (n=11) et comportaient des biais leur conférant un niveau de preuve limité. Pour autant, les auteurs notaient que 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.

### ***La couverture vaccinale des soignants***

En dépit des nombreuses campagnes d'information menées en direction des soignants, les taux de vaccination contre la grippe restent sous optimaux, dans la plupart des pays, y compris la France. Les taux de vaccination rapportés chez les soignants sont extrêmement variables, allant de 5,3 % à 73 % [43,48]. En France, deux enquêtes récentes menées sur plus de 30 établissements ont montré des taux de vaccination de 25,6 % et de 11 % [49,50]. La seconde enquête sous estimait toutefois probablement le taux réel de vaccination, étant basée sur les données des services de santé au travail.

### ***Les déterminants de la vaccination des soignants***

Ces déterminants ont fait l'objet de nombreuses études, revues de la littérature et méta-analyses, [51-55]. Les principaux freins à la vaccination contre la grippe saisonnière des travailleurs de la santé sont : des perceptions négatives liées au vaccin, une faible perception des risques de la grippe saisonnière et du rôle des travailleurs de la santé dans la transmission ainsi que des problèmes d'accès à la vaccination (réels ou perçus). A l'opposé, le souhait de se protéger et de protéger son entourage est un déterminant fort de l'acceptation de la vaccination pour les soignants. Les infirmières doivent faire l'objet d'actions spécifiques car plusieurs études ont montré que les programmes de promotion de la vaccination étaient moins efficaces chez elles que chez les médecins [44,56-59]. Toutefois, les seules actions d'information peuvent ne pas suffire pour lever les freins à la vaccination [45]. En effet, les aspects organisationnels, tels que la gratuité, la distribution flexible et sur le lieu de travail, les aspects motivationnels et éducationnels ont également montré leur importance pour améliorer la couverture vaccinale des soignants [44,60,61]. Enfin, la combinaison d'actions associant les aspects informationnels, organisationnels, éducationnels, et motivationnels semble plus efficace que ces différentes actions menées séparément [61-64].

**Au total**, les données scientifiques relatives à l'impact de la vaccination des professionnels de santé disponibles à ce jour sont fragiles. Toutefois,

- la récente méta-analyse ne montrant pas d'effet peut faire l'objet de critiques. De nombreuses études non retenues vont dans le sens d'un intérêt de cette vaccination ;
- la plupart des études ont été réalisées dans des institutions de personnes âgées habituellement bien vaccinées et ne sont pas extrapolables au milieu hospitalier où les patients à risque sont rarement ou insuffisamment vaccinés. Ces études en milieu hospitalier sont toutefois de réalisation très difficile ;
- les personnels soignants ont un risque majoré de contracter la grippe. La vaccination présente pour eux un intérêt individuel, d'autant que chez les adultes en bonne santé l'efficacité de la vaccination est largement démontrée. La preuve que cette vaccination peut procurer une protection indirecte a par ailleurs été apportée ;
- les infections grippales nosocomiales ne sont pas rares, ont souvent les soignants pour origine et peuvent avoir des conséquences graves, notamment en milieu hospitalier. Il est éthiquement discutable de ne pas mettre en œuvre tous les moyens susceptibles de les éviter.

En conséquence et en synthèse, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- la poursuite des campagnes annuelles de vaccination contre la grippe des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- la poursuite de la vaccination contre la grippe des personnels de santé
  - cette vaccination doit s'intégrer dans un programme global de prévention de l'infection nosocomiale, en complément des mesures barrières ;
  - les établissements de santé et médico-sociaux doivent mettre en place des actions visant à promouvoir la vaccination ainsi que toutes les mesures permettant de faciliter son application et sa réalisation sur les lieux du travail ;
  - en période de circulation virale, les services hospitaliers et médico-sociaux sont fondés à demander à leur personnel non vacciné de porter un masque.

Le Haut Conseil de la santé publique estime par ailleurs :

- qu'il est nécessaire de favoriser la recherche académique de vaccins plus efficaces contre la grippe, pouvant déboucher sur des vaccins innovants, par exemple ne ciblant pas exclusivement les hémagglutinines ;
- qu'à l'occasion de l'évaluation de nouveaux vaccins contre la grippe saisonnière, des études cliniques d'efficacité de niveau scientifique suffisant devraient être demandées, afin de les comparer aux vaccins actuels ;
- qu'il est licite d'envisager une stratégie complémentaire visant à la protection indirecte des sujets les plus à risque de complications par la vaccination des enfants. Dans l'attente des résultats de l'expérience récemment mise en place au Royaume-Uni, le HCSP souligne qu'une telle stratégie nécessitera :
  - une mise à disposition du vaccin grippal vivant nasal, dont la meilleure efficacité a été établie chez l'enfant, et dont on continue à déplorer la non-disponibilité en médecine de ville en France ;
  - une étude d'acceptabilité de cette stratégie auprès des professionnels de santé et du grand public, étude indépendante à réaliser dès maintenant ;
  - l'obtention d'une couverture vaccinale élevée et qu'en conséquence cette stratégie ne pourra être mise en place en l'absence des mesures d'accompagnement qui permettent de l'obtenir.

*Le CTV a tenu séance le 13 mars 2014 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 1 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 28 mars 2014 : 9 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*



## Références

- 1- Osterholm MT, Kelley NS, Manske JM, Ballering KS, Leighton TR, Moore KA. The Compelling Need for Game-Changing Influenza Vaccines. An Analysis of the Influenza Vaccine Enterprise and Recommendations for the Future. CIDRAP. University of Minnesota.  
Disponible sur [www.cidrap.umn.edu](http://www.cidrap.umn.edu)
- 2- Interim adjusted estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness- United States, February 2013. Disponible sur [http://www.cdc.gov/mmwr/htm/mm6207a2.htm?s\\_cid=mm6207a2\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/htm/mm6207a2.htm?s_cid=mm6207a2_w)
- 3- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (2):CD004876. 10.1002/14651858.CD004876.pub3
- 4- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 36-44.
- 5- Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD005187.
- 6- Walter E.P. Beyer WEP, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus ADME. Cochrane re-arranged: Support for policies to vaccinate elderly people against influenza. Vaccine 2013, 31:6030-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.063. Epub 2013 Oct 3.
- 7- Vaccines against influenza Who position paper-2012. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87(47): 461-76.
- 8- Lasky T, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998; 339(25) 1797-1802.
- 9- Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) – PMSI 2004-2008.
- 10-Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. CID 2009; 48: 48-56.
- 11-Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Nat Imm 2013; 14: 428-36.
- 12-Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. JAMA 1993; 270: 1956-61.
- 13-Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123: 518-27.
- 14-Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. Vaccine. 2002; 20: 1831-36.
- 15-Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357: 1373-81.
- 16-Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. Arch Intern Med 2005; 165: 265-72.
- 17-Simonsen L, Taylor RJ, Vibout C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefit of influenza vaccination in elderly : an ongoing controversy. Lancet Infect Dis 2007; 7: 658-56.
- 18-Institut de veille sanitaire. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2012-2013. BEH 2013; 32: 394-401.
- 19-Hottes TS, Skowronski DM, Hiebert B, Janjua NZ, Roos LL, et al. (2011) Influenza Vaccine Effectiveness in the Elderly Based on Administrative Databases: Change in Immunization Habit as a Marker for Bias. PLoS ONE 6(7): e22618. doi:10.1371/journal.pone.0022618.
- 20-Fireman B, Lee B, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza Vaccination and Mortality: Differentiating Vaccine Effects From Bias. Am J Epidemiol 2009; 170: 650-56.
- 21-Baxter R, Rayb GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. Vaccine 2010; 28: 7267-72.
- 22-Wong K, Campitelli MA, Stukel TA, Kwong JC. Estimating Influenza Vaccine Effectiveness in Community-Dwelling Elderly Patients Using the Instrumental Variable Analysis Method. Arch Intern Med. 2012; 172: 484-91.
- 23-Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? J Epidemiol Community Health 1995; 49(4): 419-25.
- 24-Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L, Viboud C. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. PLoS ONE 2012; 7(9): e45051.
- 25-Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, Bresee, JS, Shay DK. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. Influenza Other Respir Viruses. 2009; 3(1):37-49.
- 26-Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebocontrolled trial. JAMA 1994; 272: 1661-65.

- 27-Allsup S, Haycox A, Regan M, Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine* 2004; 23:639-45.
- 28-De Villiers PJT, Steele AD, Hiemstra LA, et al, and the LAIV Elderly Study Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine* 2009; 28: 228-34.
- 29-Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999; 281: 908-13.
- 30-Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EA, Symington IS, Carman WF. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *Br Med J*. 1996; 313: 1241-42.
- 31-Williams CJ, Schweiger B, Diner G, Gerlach F, Haaman F, Krause G, Nienhaus A, Buchholz U. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan 12; 10: 8. doi: 10.1186/1471-2334-10-8.
- 32-Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam PP, Tong A, Wormsbecker A, McGeer A. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e26239.
- 33-Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 779-83.
- 34-Khandaker G, Rashid H, Zurynski Y, Richmond PC, Buttery J, Marshall H, Gold M, Walls T, Whitehead B, Elliott EJ, Booy R. Nosocomial vs community-acquired pandemic influenza A (H1N1) 2009: a nested case-control study. *J Hosp Infect* 2012; 82: 94-100.
- 35-Macesic N, Kotsimbos TC, Kelly P, Cheng AC. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system. *Med J Aust*. 2013; 198: 370-72.
- 36-Voirin N, Barret B, Metzger MH, Vanhems P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. *J Hosp Infect*. 2009; 7: 1-14.
- 37-Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 145-55.
- 38-Berg HF, Van Gendt J, Rimmelzwaan GF, Peeters MF, Van Keulen P. Nosocomial influenza infection among post-influenza-vaccinated patients with severe pulmonary diseases. *J Infect*. 2003; 46: 129-32.
- 39-Malavaud S, Malavaud B, Sandres K, Durand D, Marty N, Icart J, Rostaing L. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation*. 2001; 72: 535-37.
- 40-Morens DM, Rash VM. Lessons from a nursing home outbreak of influenza A. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995; 16: 275-80.
- 41-Yassi A, McGill M, Holton D, Nicolle L. Morbidity, cost and role of health care worker transmission in an influenza outbreak in a tertiary care hospital. *Can J Infect Dis*. 1993; 4: 52-6.
- 42-Bonmarin I, Poujol I, Alleaume S, Thiolet JM, Levy-Bruhl D, Coignard B. Infections nosocomiales grippales et soignants, France, 2001-2010. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2011; 35-36: 379-81.
- 43-Weingarten S, Staniloff H, Ault M, Miles P, Bamberger M, Meyer RD. Do hospital employees benefit from the influenza vaccine? A placebo-controlled clinical trial. *J Gen Intern Med*. 1988; 3: 32-7.
- 44-Christini AB, Shutt KA, Byers KE. Influenza vaccination rates and motivators among healthcare worker groups. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 171-77.
- 45-Ofstead CL, Tucker SJ, Beebe TJ, Poland GA. Influenza vaccination among registered nurses: information receipt, knowledge, and decision-making at an institution with a multifaceted educational program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 99-106.
- 46-Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of Influenza Vaccination of Health Care Personnel on Morbidity and Mortality among Patients: Systematic Review and Grading of Evidence. *Clin Infect Dis* 2014;58(1): 50-7.
- 47-Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, et al. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1225-34.
- 48-Martinello RA, Jones L, Topal JE. Correlation between healthcare workers' knowledge of influenza vaccine and vaccine receipt. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 845-47.
- 49-Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Levy-Bruhl D, Abiteboul D. Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2011; 36-37: 371-76.
- 50-Gehanno JF, Rollin L. Influenza vaccination coverage among health professionals before and after the A(H1N1) influenza pandemic in France. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 757-58.

- 51-Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection*. 2006; 34: 142-47.
- 52-Hollmeyer HG, Hayden F, Poland G, Buchholz U. Influenza vaccination of health care workers in hospitals—a review of studies on attitudes and predictors. *Vaccine* 2009; 27: 3935-44.
- 53-Zhang J, While AE, Norman IJ. Knowledge and attitudes regarding influenza vaccination among nurses: a research review. *Vaccine*. 2010; 28: 7207-14.
- 54-Riphagen-Dalhuisen J, Gefenaite G, Hak E. Predictors of seasonal influenza vaccination among healthcare workers in hospitals: a descriptive meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2012; 69: 230-35.
- 55-Vivion M, Dubé E, Gagnon D. Promotion de la vaccination contre la grippe saisonnière : des stratégies efficaces pour rejoindre les travailleurs de la santé. Institut National de Santé Publique du Québec, mai 2013 ; 69p.
- 56-Gil H, Bailly P, Meaux-Ruault N, Clement I, Floret N, Guiot A, Manteaux C, Talon D, Magy N, Dupond JL. La vaccination antigrippale du personnel hospitalier. Enquête de prévalence au CHU de Besançon, hiver 2003–2004. *Rev Med Interne*. 2006; 27: 5-9.
- 57-Leitmeyer K, Buchholz U, Kramer M, Schenkel K, Stahlhut H, Köllstadt M, Haas W, Meyer C. Influenza vaccination in German health care workers: effects and findings after two rounds of a nationwide awareness campaign. *Vaccine*. 2006; 24: 7003-8.
- 58-Trivalle C, Okenge E, Hamon B, Taillandier J, Falissard B. Factors that influence influenza vaccination among healthcare workers in a French geriatric hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 1278-80.
- 59-Chittaro M, Turello D, Calligaris L, Farneti F, Faruzzo A, Fiappo E, Panariti M, Brusaferrro S. Impact of vaccinating HCWs on the ward and possible influence of avian flu threat. *Infection*. 2009; 37: 29-33.
- 60-Hollmeyer H, Hayden F, Mounts A, Buchholz U. Review: interventions to increase influenza vaccination among healthcare workers in hospitals. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013; 7: 604-21.
- 61-Rothan-Tondeur M., De Wazieres B., Lejeune B., Gavazzi G., on behalf of « Observatoire pour le Risque Infectieux en Gériatrie » Association. The VESTA study: Interventional study to enhance influenza vaccine coverage in French Geriatric health care facilities *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 126-32.
- 62-Willis BC, Wortley P. Nurses' attitudes and beliefs about influenza and the influenza vaccine: a summary of focus groups in Alabama and Michigan. *Am J Infect Control*. 2007; 35: 20-4.
- 63-Looijmans-van den Akker I, van Delden JJ, Verheij TJ, van Essen GA, van der Sande MA, Hulscher ME, Hak E. Which determinants should be targeted to increase influenza vaccination uptake among health care workers in nursing homes? *Vaccine*. 2009; 27: 4724-30.
- 64-Lam PP, Chambers LW, MacDougall DM, McCarthy AE. Seasonal influenza vaccination campaigns for health care personnel: systematic review. *CMAJ*. 2010; Sep 7;182(12):E542-8. doi: 10.1503/cmaj.091304.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 28 mars 2014

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)