

Efficacité de la vaccination contre la **grippe saisonnière chez les **personnes âgées** et les **professionnels** **de santé****

Collection
Avis et Rapports

Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé

La grippe saisonnière touche annuellement 2 à 8 millions de personnes en France et entraîne le décès de plusieurs milliers de personnes, essentiellement des personnes de plus de 65 ans.

Le HCSP a revu les données récentes – notamment les méta-analyses - relatives à la vaccination contre la grippe des personnes âgées, le risque particulier de grippe chez les professionnels de santé, le risque de grippe nosocomiale liée aux soignants ainsi que les études relatives à l'intérêt de vacciner les soignants pour protéger les patients.

Le HCSP considère, concernant les méta-analyses, que l'absence de démonstration d'efficacité (pour des raisons méthodologiques) de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations ne signifie pas que celle-ci n'est pas efficace. D'autres études en effet, notamment françaises, permettent d'attribuer au vaccin une efficacité dans ces populations et la balance bénéfice/risque de la vaccination reste positive, les vaccins grippaux ayant par ailleurs un bon profil de tolérance.

Il recommande notamment :

- 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 qui doit s'intégrer dans un programme global de prévention de l'infection nosocomiale, en complément des mesures barrières.

Le Haut Conseil de la santé publique estime par ailleurs qu'il est nécessaire de favoriser la recherche académique pour la mise au point de vaccins plus efficaces. Une stratégie complémentaire, visant à la protection indirecte des personnes les plus à risque de complications, en vaccinant les enfants de leur entourage, pourrait être envisagée. Ceci nécessiterait une mise à disposition du vaccin grippal vivant nasal, une étude indépendante d'acceptabilité auprès des professionnels de santé et du grand public et une modalité d'administration du vaccin permettant l'obtention d'une couverture vaccinale élevée.

**Grippe saisonnière
Vaccination des personnes âgées
et vaccination des personnels soignants**

RAPPORT

Mars 2014

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 28 mars 2014 après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE	
SAISINE	4
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Problématique de la grippe - Etat des lieux	7
1.1 - Données françaises sur la morbidité et la mortalité de la grippe saisonnière	7
1.2 - Historique de la vaccination grippale	7
1.3 - La politique de vaccination antigrippale en France	8
1.4 - L'évaluation de l'efficacité des vaccins grippaux : une problématique complexe	8
1.4.1 - <i>Définition clinique des cas</i>	9
1.4.2 - <i>Confirmation virologique</i>	9
1.4.3 - <i>Confirmation sérologique</i>	9
2 - Vaccination des personnes âgées	12
2.1 - Réponse immunitaire et immunosénescence	12
2.2 - Acceptabilité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées	13
2.3 Efficacité de la vaccination contre la grippe des séniors	14
2.3.1 - <i>Les dernières méta-analyses</i>	15
2.3.2 - <i>Les études de cohorte</i>	16
2.3.3 - <i>Comment éviter les biais et évaluer l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées ?</i>	16
2.3.4 - <i>Les données françaises</i>	17
3 - Vaccination des professionnels de santé	22
3.1 - Grippe chez les professionnels de santé	22
3.2 - Soignants et gripes nosocomiales	22
3.3 - Couverture vaccinale chez les soignants	23
3.4 - Déterminants de la vaccination des soignants	23
3.5 - Caractère obligatoire de la vaccination et mesures complémentaires proposées	25
3.6 - Vaccination contre la grippe du personnel de soins pour protéger les patients fragiles	25
4 - Tolérance	32
5 - Les études à mener	34
6 – Synthèse et recommandations	36
6.1- Vaccination antigrippale et personnes âgées	36
6.2- Vaccination antigrippale et professionnels de santé	36
6.3- En conséquence et en synthèse, le Haut Conseil de la santé publique recommande	37
GLOSSAIRE	38



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction prévention des risques infectieux
Bureau *Risques infectieux, émergents et ré émergents*
et politique vaccinale

Dossier suivi par : Eliane Vanhecke

eliane.vanhecke@sante.gouv.fr

Tel : 01 40 56 58 24

Paris, le 26 AOU 2013

Le Directeur général de la santé

A

Monsieur le Président
Haut Conseil de la santé publique
18, place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relative 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

L'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière est de plus en plus discutée, notamment chez les personnes âgées, ainsi que l'impact de la vaccination des professionnels de santé dans la protection des patients à risque.

Une méta-analyse publiée en janvier 2012 évalue, sur la base d'essais cliniques, à 59% l'efficacité des vaccins grippaux inactivés chez les adultes de 18 à 65 ans¹. Les études observationnelles en population aboutissent à des taux d'efficacité inférieurs, variables selon les caractéristiques des personnes et les types de virus. Le réseau européen I-MOVE estimait, lors de la saison 2010/11, à 56% l'efficacité vaccinale chez les personnes ciblées par la vaccination, de même que chez les 65 ans et plus. Les données de la saison 2011/12, restreintes à l'étude de la protection contre le A(H3) chez les personnes ciblées par la vaccination, concluaient à une faible efficacité de 25% pour l'ensemble des tranches d'âge et de 15% chez les 60 ans et plus.² La souche vaccinale A(H3N2) a été modifiée pour la saison suivante. D'autres études portant sur la dernière saison sont en faveur d'une très faible efficacité des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées, plus particulièrement contre les virus de type A. Le CDC d'Atlanta, dans son point hebdomadaire du 22 février 2013, estime à 56% l'efficacité globale du vaccin en population (47% pour le A(H3N2), 67% pour les B) mais l'efficacité observée chez les personnes âgées de 65 ans et plus n'est pas significative (27% avec un intervalle de confiance de -31%-59%)³. Au Danemark, où la saison 2012/2013 a été dominée par le virus A(H3N2), l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus a été estimée à 69% pour les virus de type B et non significative pour les virus de type A : -11% (-41%-14%)⁴.

¹ Efficacy and effectiveness of influenza vaccines : a systematic review and meta-analysis. Osterholm MT and coll. Lancet Infect Dis. 2012 Jan;12(1):36-44 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032844>)

² <https://sites.google.com/site/epiflu/list-of-i-move-publications>

³ Interim adjusted estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness – United states, February 2013 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6207a2.htm?s_cid=mm6207a2_w)

⁴ Low vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) virus among elderly people in Denmark in 2012/13 – a rapid epidemiological and virological assessment (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20397>)

L'immunosénescence est un fait connu et la vaccination des professionnels de santé est recommandée depuis 2000 en vue de protéger indirectement les patients à risque. Mais l'impact de la vaccination antigrippale des professionnels de santé dans la protection des patients à risque est elle-même discutée. Une méta-analyse de 2010, récemment actualisée, conclut à l'absence de preuve des essais cliniques⁵. Des biais importants ont été identifiés ainsi que l'absence de prise en compte des mesures d'hygiène et les auteurs relèvent la nécessité d'essais de meilleure qualité et examinant des combinaisons de mesures de prévention de la grippe. Certains médias en ont déduit l'absence de protection des personnes âgées par la vaccination des professionnels de santé.⁶

Ainsi, les données actuelles pourraient d'une part freiner les démarches d'incitation à la vaccination des professionnels de santé, d'autre part encore réduire la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière de la population à risque dont l'objectif de 75% n'est toujours pas atteint.

En conséquence, je demande au Haut Conseil de santé publique

- de procéder à une analyse critique des données existantes sur l'efficacité des vaccins antigrippaux, ainsi que sur l'efficacité de la vaccination des professionnels sur la protection des patients à risque
- d'en dégager une synthèse de 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

- 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.

Je souhaiterais pouvoir disposer d'un avis d'ici la fin de l'année, voire de premiers éléments avant la prochaine campagne de vaccination contre la grippe saisonnière.

Le directeur général de la santé

Jean-Yves GRALL

⁵ Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. (<http://summaries.cochrane.org/CD005187/influenza-vaccination-for-healthcare-workers-who-care-for-people-aged-60-or-older-living-in-long-term-care-institutions>)

⁶ La vaccination contre la grippe des soignants ne permettrait pas de protéger les personnes âgées dont elles s'occupent. Dépêche APM du 29 juillet 2013

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Dominique ABITEBOUL, HCSP-CTV

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Agathe BILLETTE de VILLEMEUR, HCSP-CTV

Thierry BLANCHON, Réseau Sentinelles

Isabelle BONMARIN, InVS

Christian CHIDIAC, HCSP-CSMT

Emmanuel DEBOST, HCSP-CSMT

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Jean-François GEHANNO, HCSP-CSSP

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Bruno LINA, Laboratoire associé au CNR des virus *Influenzae*

Isabelle MORER, ANSM

Anne MOSNIER, Réseau des Grog

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV

Henri PARTOUCHE, HCSP-CTV

Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus *Influenzae*

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

1 - Problématique de la grippe - Etat des lieux

Les épidémies de grippe saisonnière surviennent chaque année au cours de l'automne et de l'hiver dans les régions tempérées. Dans certains pays tropicaux, les virus grippaux circulent tout au long de l'année avec un ou deux pics au cours de la saison des pluies.

Au-delà de l'impact médico-économique de ces phénomènes épidémiques parfois de grande ampleur, la grippe provoque des hospitalisations et des décès, principalement parmi les groupes à haut risque (très jeunes enfants, personnes âgées ou personnes porteuses de maladies chroniques) mais également parmi les personnes sans facteur de risque.

Au niveau mondial, ces épidémies annuelles sont responsables d'environ trois à cinq millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès [1].

1.1 - Données françaises sur la morbidité et la mortalité de la grippe saisonnière

En France métropolitaine, sur la base des données historiques virologiques et épidémiologiques, on estime à plusieurs millions le nombre de patients infectés chaque hiver par un virus de la grippe et consultant un médecin en ambulatoire pour syndrome grippal pendant la période épidémique de grippe [2].

Les passages aux urgences (27 814 en 2012-2013), et les hospitalisations qui en découlent (1 846 soit 6,8 % des passages en 2012-2013) impactent également le système de soins [3].

La mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés : plus de 90 % des certificats de décès mentionnant la grippe dans les causes du décès concernent des personnes âgées de 65 ans et plus [2]. De plus la mortalité liée à la grippe saisonnière parmi les cas graves admis en réanimation varie de 16 % à 22 % entre 2009 et 2013 [3].

1.2 - Historique de la vaccination grippale

Les premiers vaccins contre la grippe ont été mis au point aux Etats-Unis dans les années 30 et ont été essentiellement développés dans ce pays. Il s'agit de vaccins inactivés cultivés sur œufs.

Les premières études d'efficacité vaccinale ont été menées en milieu militaire, montrant que le vaccin inactivé avait une efficacité protectrice contre la grippe symptomatique évaluée entre 69 et 80 % [4-5]. C'est dans ce contexte que la première recommandation vaccinale a été émise par les autorités américaines, pour vacciner le Corps expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945.

La nécessité d'une remise en cause annuelle des souches vaccinales fut mise en évidence en 1947 lors de la circulation d'une souche A(H1N1) différente de la souche vaccinale. En 1960, suite à la pandémie de 1957-58, les autorités de santé recommandèrent une vaccination annuelle systématique contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes jugées à risque particulier vis-à-vis de la grippe : femmes enceintes et personnes atteintes de maladies chroniques. Cette décision avait alors été prise par extension des résultats obtenus lors des études déjà menées et dans l'intérêt de cette population reconnue fragile devant la grippe, 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 formulations vaccinales ont été standardisées dès les années 70 et le choix annuel (initialement pour l'ensemble de la planète, puis pour chacun des hémisphères nord/sud) des souches vaccinales saisonnières a été confié à l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

La plupart des pays industrialisés ont emboîté le pas aux Etats-Unis et mis en place des programmes de vaccination contre la grippe.

De manière parallèle, la mortalité liée à la grippe a fortement diminué dans les pays industrialisés. Cette réduction de la mortalité a été considérée comme le témoin du succès des politiques de vaccination contre la grippe, notamment de la vaccination des personnes âgées de plus de 65 ans [6].

1.3 - La politique de vaccination antigrippale en France

La politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie grippale représente un danger : l'accent est mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité [7]. Les populations ciblées sont donc les plus fragiles devant la grippe (personnes âgées ou personnes porteuses de maladies chroniques) et celles qui les soignent (professionnels de santé).

Les recommandations de vaccination antigrippale, insérées dans le calendrier vaccinal révisé chaque année, sont élaborées par le ministère chargé de la santé après avis du Haut Conseil de la santé publique [8].

Une campagne de vaccination gratuite a été introduite en 1985 chez les personnes âgées de plus de 75 ans, âge ramené à 70 ans en 1988 puis à 65 ans en 2000. La couverture vaccinale chez les personnes âgées a rapidement augmenté en France, notamment chez les personnes âgées de plus de 70 ans [6].

L'objectif fixé par la loi de santé publique de 2004 visait à atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque : personnes souffrant d'une affection de longue durée (ALD), professionnels de santé, personnes âgées de 65 ans et plus d'ici à 2008 [9]. Cet objectif n'a jamais été atteint et il est même à noter que la couverture vaccinale contre la grippe la plus élevée, celle des personnes âgées de plus de 65 ans, tend à diminuer depuis 2008 et est revenue sous la barre des 60 % depuis 2010 [10].

1.4 - L'évaluation de l'efficacité des vaccins grippaux : une problématique complexe

Le terme « efficacité vaccinale » regroupe, en français, plusieurs vocables utilisés par les anglo-saxons.

Depuis 1998, pour l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le but de faciliter les actualisations annuelles des souches vaccinales, une procédure de reconnaissance mutuelle est appliquée au sein de l'Union européenne. L'évaluation des vaccins grippaux est basée sur leur « efficacité » sérologique. Les anticorps titrés au cours d'essais cliniques limités ne reflètent que pour partie l'immunité protectrice [11].

Du fait de l'application des recommandations pour les groupes les plus à risque, peu d'essais cliniques randomisés (« efficacy » des anglo-saxons) ont été menés dans ces populations. A titre d'exemple, en 2012, la méta-analyse de Osterholm [4] s'est intéressée aux essais randomisés et aux études d'efficacité vaccinale vis-à-vis des cas de grippe virologiquement confirmée par culture ou RT-PCR. Elle n'a retrouvé, entre 1967 et 2011, aucune étude pour les vaccins inactivés chez les plus de 65 ans et une seule étude chez les adultes avec le vaccin grippal vivant atténué.

La mesure de l'efficacité vaccinale (EV) clinique (« effectiveness » des anglo-saxons) repose, selon les études, sur des critères de jugement très variables, peu comparables et ayant un impact sur l'estimation obtenue.

1.4.1 - Définition clinique des cas

La définition clinique des cas est peu spécifique (décès, hospitalisation, syndrome grippal, infection respiratoire aiguë) sous-estimant l'EV. Le diagnostic clinique de grippe (fièvre et toux précoce) présente une valeur prédictive positive de plus de 70 % chez les adultes hospitalisés durant la saison de circulation du virus grippal [12]. En milieu ambulatoire, au mieux 64 % de ces syndromes grippaux sont des gripes confirmées, la notion de contact, de toux et d'expectoration dès le premier jour et de fièvre au-delà de 37,8°C ayant un rapport de vraisemblance au mieux de 3,35 (95%IC 2,67-4,03) [13]. Mais beaucoup de tableaux ne sont pas typiques, en particulier chez les personnes âgées ou en cas de facteurs de comorbidité associés. Les facteurs prédictifs d'une grippe varient aussi en fonction du sous-type de virus [14]. Ainsi, une partie des études disponibles présente l'impact de la vaccination sur la survenue de grippe non confirmée au laboratoire, conduisant le plus souvent à une sous-estimation de l'efficacité vaccinale.

1.4.2 - Confirmation virologique

La confirmation virologique est rarement disponible et s'appuie sur des méthodes de performances variables (TDR, ELISA, IF, RT-PCR et culture). Le diagnostic de grippe au laboratoire a reposé historiquement sur la culture du virus donnant des résultats en 3 à 10 jours, délai trop long pour avoir un impact sur la prise en charge du patient. Elle est maintenant remplacée par le diagnostic virologique moléculaire (RT-PCR) devenu le « gold standard ». La sensibilité et la spécificité de la RT-PCR sont de 2 à 13 % supérieures à la culture et le résultat demande quelques heures seulement [15]. Mais ce diagnostic moléculaire est aussi le plus coûteux et le moins accessible au plus grand nombre puisqu'il est réalisé par du personnel formé et dans des laboratoires équipés.

Depuis la fin des années 90, des tests rapides d'orientation diagnostique ont également été utilisés pour diagnostiquer la grippe. Simples d'utilisation au coup par coup, donnant des résultats en 15 à 30 minutes, utilisables au cabinet médical des praticiens, ils présentent toutefois un coût non négligeable. Mais surtout, leurs performances intrinsèques restent limitées. Ainsi, la positivité d'un test peut confirmer le diagnostic mais sa négativité ne permet pas de l'éliminer. Ces outils diagnostiques sont donc, à ce jour, peu ou pas utilisés dans les mesures d'EV [16].

1.4.3 - Confirmation sérologique

Une grande partie des études disponibles a pris en compte des gripes confirmées par des méthodes de diagnostic qui ont évolué au cours du temps, notamment les confirmations sérologiques. Ces études ont conduit le plus souvent à une surestimation de l'efficacité vaccinale.

De nombreux facteurs tiers ont été identifiés dans l'estimation de l'EV, pouvant :

- diminuer l'EV : maladies chroniques, autonomie réduite ;
- augmenter artificiellement l'EV par un effet « vaccinés en bonne santé » : non-fumeur, antécédents de vaccination, absence de conduites à risque...

A ces difficultés méthodologiques s'ajoutent la grande capacité de mutation des virus grippaux et le risque, renouvelé chaque saison, de non adéquation entre les souches vaccinales sélectionnées et une (des) souche(s) circulante(s).

Au final, les estimations disponibles varient considérablement en fonction de la corrélation antigénique entre la souche vaccinale et la souche responsable de l'infection, de l'âge et de l'état de santé des personnes vaccinées, du critère de jugement clinique choisi et de l'exactitude du diagnostic [17]. L'étendue des estimations publiées souligne les difficultés à mesurer et interpréter l'EV.

Références

- [1] OMS. Aide-mémoire n°211. Grippe (saisonnaire).
Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr> (consulté le 21/03/2014).
- [2] Institut de veille sanitaire (InVS). Grippe : généralités.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances> (consulté le 21/03/2014).
- [3] Belchior E, Bonmarin I, Bousquet V, Fouillet A, Lévy-Bruhl D. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2012-2013. BEH 2013; 32: 394-402.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/beh/2013/32/index.html> (consulté le 21/03/2014).
- [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(1): 36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. Epub 2011 Oct 25. Erratum in Lancet Infect Dis. 2012; 12(9): 655.
- [5] Karl G. Nicholson, Robert G. Webster, Alan J. Hay. Textbook of Influenza. Blackwell Science, 1998.
- [6] Meslé F. Recul spectaculaire de la mortalité due à la grippe : le rôle de la vaccination. Ined, Population & sociétés 2010 ; N°470 : 1-4.
Disponible sur http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1513/publi_pdf1_pes470.pdf (consulté le 21/03/2014).
- [7] Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : pp 87-92.
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf (consulté le 21/03/2014).
- [8] Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2013 ;14-15 : 129-58.
- [9] Haut Conseil de la santé publique. Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions.
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf
- [10] Institut de veille sanitaire(InVS). Données Grippe.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe> (consulté le 21/03/2014).
- [11] Morer I, Cano F. Actualisation annuelle des vaccins grippaux : production, contrôle, AMM. XIIIème Journée Nationale des GROG – Paris, le 13 novembre 2008.
Disponible sur http://www.grog.org/documents/jour_2008/Les_etapes_de_la_validation_du_vaccin.pdf (consulté le 21/03/2014).
- [12] McGeer AJ. Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? Clin Infect Dis. 2009; 48Suppl 1: S14-9.
- [13] Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. BMC FamPract. 2011; 12: 4.

- [14] Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(2): 283-90.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/28/2/283.long> (consulté le 21/03/2014).
- [15] Duchamp MB, *et al.* Pandemic A(H1N1)2009 influenza virus detection by real time RT-PCR: is viral quantification useful? *ClinMicrobiol Infect*. 2010; 16(4): 317-21.
Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2010.03169.x/pdf> (consulté le 21/03/2014).
- [16] World Health Organization. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. Geneva, World Health Organization; July 2005, 18 pages..
Disponible sur http://www.who.int/influenza/resources/documents/RapidTestInfluenza_WebVersion.pdf?ua=1 (consulté le 21/03/2014).
- [17] Note de synthèse de l’OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. WER No. 47, 2012, 87, 461–476.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> (consulté le 21/03/2014).

2 - Vaccination des personnes âgées

2.1 - Réponse immunitaire et immunosénescence

Le vieillissement du système immunitaire, appelé immunosénescence, est un mécanisme complexe associé à l'augmentation de l'incidence de nombreuses maladies (infections, maladies auto-immunes, cancers, diabète, maladie athéromateuse, maladies neurodégénératives) et à la limitation de la qualité de la réponse vaccinale en diminuant les réponses immunes innées ou primaires et les réponses adaptatives ou secondaires. Cependant l'expression des dysfonctionnements immunitaires liés à l'âge est très hétérogène car il est difficile d'individualiser ceux liés au vieillissement physiologique et ceux résultant d'une maladie chronique.

Les réponses innées et adaptatives vaccinales

Les réponses innées constituent un système de défense non spécifique d'intervention rapide, quasi immédiate, faisant intervenir notamment les cellules effectrices présentatrices d'antigènes par l'interaction de l'agent infectieux ou des particules vaccinales avec les récepteurs particuliers nommés les *Toll-like receptors* (TLR) exprimés à leur surface, déclenchant la production de cytokines, ainsi que le système du complément. Parmi ces cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques ont un rôle fondamental au cours de la réponse primaire aux infections et aux vaccins en présentant l'antigène aux lymphocytes T, déclenchant ainsi la réponse adaptative et orientant la différenciation des cellules T CD4+ auxiliaires en cellules mémoires Th1 et Th2.

Les réponses adaptatives ou spécifiques comprennent schématiquement l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale.

L'immunité cellulaire est médiée par les cellules T. Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ se différencient lors des réponses primaires au contact des cellules présentant l'antigène en cellules mémoires Th1, activant les capacités cytotoxiques des lymphocytes CD8+ et des macrophages (production d'interféron γ , IL-2), et en cellules Th2, activant les réponses humorales. D'autre part les cellules T cytotoxiques CD8+ éliminent les cellules infectées en produisant différentes cytokines (IL-2, interféron γ , TNF- α). Au décours de la réponse primaire, les cellules T spécifiques résiduelles maintiendront la mémoire.

La réponse humorale primaire conduit à la production de lymphocytes B activés par les lymphocytes Th2 et à la génération de plasmocytes producteurs d'immunoglobulines (anticorps), principaux effecteurs de la protection vaccinale, et de lymphocytes B mémoires, assurant avec les lymphocytes T mémoires les futures réponses secondaires.

➤ **La réponse innée chez la personne âgée**

Avec le vieillissement, il est observé une diminution des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, cellules dendritiques) associée à une plus faible expression des *Toll-like receptors* et des molécules de co-stimulation CD80 et CD86. Par ailleurs, la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α) est inappropriée avec augmentation des taux circulants et la production de cytokines telles que l'IL12 et l'IL18 est diminuée avec l'âge. L'ensemble se traduit par une dérégulation du système immunitaire ayant pour conséquence une capacité limitée de la réponse innée à contrôler localement l'infection et à déclencher la réponse immune adaptative.

L'étude conduite par Panda *et al* auprès de deux groupes de personnes, respectivement 50 personnes âgées de 21 à 30 ans et 54 personnes âgées de 65 ans et plus avait pour objectif d'évaluer la qualité de la réponse vaccinale sur le plan cellulaire [1]. Après vaccination par un vaccin trivalent grippal inactivé, la comparaison des réactions cellulaires montre au sein du groupe de personnes âgées, un dysfonctionnement des TLR, avec une production cellulaire des cytokines diminuée et une plus faible réponse anticorps anti-hémagglutinine (mesurés par technique d'inhibition de l'hémagglutination).

Ainsi, cette étude indique qu'avec l'âge, la stimulation moindre de l'immunité innée liée à la capacité diminuée de stimulation des TLR des cellules dendritiques après contact avec un agent infectieux (infection antérieure, vaccination) influe sur la réponse spécifique humorale et a une conséquence sur l'immunité adaptative.

➤ **La réponse adaptative ou immunité spécifique chez la personne âgée**

Avec l'âge, le vieillissement du thymus aboutit à la baisse de production des cellules progénitrices des lymphocytes T et donc à la diminution de lymphocytes T CD8+ et CD4+ naïfs circulants. Les lymphocytes produits présentent de plus des anomalies fonctionnelles avec une moindre diversité du répertoire immunologique.

Le maintien du pool de lymphocytes T traduit l'expansion clonale de lymphocytes T périphériques préexistants, entretenue par une stimulation antigénique chronique comme la vaccination. Ces lymphocytes T sénescents présentent une diminution des molécules de co-stimulation, nécessaires à la différenciation de lymphocytes T naïfs, réduisant les capacités répliquatives et fonctionnelles [2] et la diversité du répertoire antigénique de ces lymphocytes T CD28 [3].

Ainsi face à toute infection naturelle ou vaccination, la réponse immune est diminuée avec l'âge avec une moindre capacité des cellules T à contrôler l'infection [4].

Par ailleurs, l'immunité humorale est également diminuée, avec une réduction du nombre de progéniteurs de lymphocytes B, une moindre circulation de lymphocytes B et une limitation de leur diversité antigénique alors que le pool de lymphocytes B matures est altéré dans son fonctionnement. Ces modifications conduisent à terme à la diminution de production d'immunoglobulines spécifiques.

Au total, l'immunosénescence est une évolution complexe aboutissant à la dérégulation des réponses innées et adaptatives, mettant en jeu des interactions cellulaires et biochimiques, face à l'exposition à un agent infectieux lors de l'infection naturelle, ou à la vaccination.

Ces mécanismes liés à l'hôte semblent peu sensibles aux tentatives actuelles d'amélioration des stratégies vaccinales liées aux voies d'administration et aux schémas vaccinaux alors que les réponses vaccinales sont liées aux ressources en cellules lymphocytaires B et T [5].

2.2 - Acceptabilité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées

La diminution de la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière de 2 à 5 % par an chez les personnes âgées est constatée depuis plusieurs années tant dans les pays européens qu'américains. En Europe, pour la saison grippale 2010-2011, la couverture vaccinale des personnes âgées de 65 ans et plus était inférieure à 75 % à l'exception de celle des Pays-Bas. En Angleterre et en Irlande, elle était estimée respectivement à 70 % et 65 %. En France, elle atteignait 61 %, en Espagne 59 % et en Allemagne 55 %. Pour les autres pays européens, la couverture vaccinale était inférieure à cette dernière valeur. Les barrières et les perspectives d'amélioration de la couverture vaccinale en Europe ont été analysées à partir de la revue de la littérature par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [6]. A partir de 4 911 articles publiés entre 1946 et 2012, l'ECDC a retenu 26 articles dont trois méta-analyses publiées entre 2008 et 2012.

La crainte des effets indésirables, la perception d'un bon état de santé, la méfiance vis-à-vis de l'efficacité du vaccin contre la grippe sont des facteurs bien connus avancés par le public en général et les personnes les plus jeunes en particulier (âgées de moins de 65 ans).

Une thèse récente [7] rapporte les résultats d'une étude ancillaire transversale réalisée à partir des données recueillies auprès des 6 059 participants à la saison 2012/2013 de l'étude GrippeNet.fr. Parmi les personnes interrogées, 39 % déclaraient avoir une opinion positive de la vaccination contre la grippe saisonnière, 39 % une opinion neutre et 22 % une opinion négative. Les facteurs associés à une opinion neutre ou négative étaient un âge jeune, un faible niveau d'études, l'absence de contact avec des personnes âgées ou malades, l'absence de traitement pour une pathologie chronique, la prise d'un traitement homéopathique préventif, et le fait d'habiter dans certaines régions françaises. Concernant

les personnes âgées de 65 ans et plus, 55 % ont une opinion positive vis-à-vis de la vaccination, 27 % une opinion neutre et 18 % une opinion négative.

Communiquer avec le public et faciliter l'accès à la vaccination sont les étapes essentielles à l'acceptation de la vaccination. Des messages ciblés par envoi de lettres d'information, de contacts téléphoniques auprès des personnes âgées ou de leur entourage ont un impact faible à modéré pour 9 des 21 essais randomisés inclus dans la méta-analyse par Thomas *et al* [8]. L'amélioration de la couverture vaccinale dans le groupe de personnes âgées ayant reçu une information personnalisée (entretien médical ou paramédical) varie dans un ratio de 1,5 à 3 par comparaison à la couverture vaccinale chez les personnes n'ayant pas reçu d'information. La mise en place de système électronique de rappel de vaccination auprès de ces personnes ou leur entourage et la proposition de vacciner directement au sein de la structure de santé (chez le médecin généraliste, le centre de santé) ou au domicile de la personne âgée, ont un aspect positif pour augmenter la couverture vaccinale de 10 à 21 %.

Les déterminants socio-économiques ont également un poids dans la décision de se faire vacciner. Les personnes âgées de 85 ans et plus mariées ou atteintes de maladies chroniques, ayant plus fréquemment recours aux services médicaux, sont plus largement vaccinées [OR= 1,99 (1,77-2,21)] par comparaison aux personnes plus jeunes. Les critères limitant l'accès à la vaccination étaient l'isolement social des personnes âgées et les fumeurs.

L'acceptation de la vaccination de la personne âgée est également liée à la relation entre celle-ci ou son entourage et leurs professionnels de santé. L'impact de l'information personnalisée apportée par les professionnels de santé, associé à la coordination d'une campagne de vaccination par un médecin référent vis-à-vis de la patientèle de ces professionnels de santé, a été évalué par quatre études randomisées. L'augmentation de la couverture vaccinale varie dans une fourchette très large compte tenu des biais des études très variables [OR= 2,11 (1,27-3,49) à 292,81 (18,16-4 721)].

Le conseil du pharmacien dans une relation directe avec la personne âgée a été montré comme un facteur incitatif à la vaccination (augmentation de 8 % de la couverture vaccinale, IC95%: 2,2-15,2 %) dans un seul essai randomisé conduit au Japon regroupant 84 pharmacies [9].

Conclusion

Les études très différentes dans leur méthodologie aboutissent à des résultats peu significatifs en termes d'amélioration globale de la stratégie vaccinale mais ciblent les avantages d'information et de recommandations personnalisées vis-à-vis des personnes à risque dont les personnes âgées et les professionnels en charge de ces patients.

2.3 Efficacité de la vaccination contre la grippe des séniors

Les recommandations vaccinales ayant été faites en l'absence d'études randomisées démontrant l'efficacité de la vaccination chez les personnes âgées de plus de 65 ans, c'est *a posteriori* que l'on a tenté de justifier ces recommandations en s'appuyant sur des méta-analyses et des études de cohorte.

Fedson *et al.* [10] rapportent que la vaccination contre la grippe prévient 37 à 39 % des hospitalisations pour pneumonie et 27 à 30 % des décès toute cause confondue chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Une méta-analyse réalisée à partir de deux études de cohorte rétrospectives et publiée en 1995 [11] conclut que la vaccination des personnes âgées réduit de 27 à 30 % la mortalité toute cause confondue dans cette tranche d'âge. Une méta-analyse publiée en 2002 [12] donne des résultats similaires. Une autre étude conclut à une réduction de la mortalité, toute cause confondue de 48 % [13].

A l'évidence, la vaccination contre la grippe ne peut réduire la mortalité globale qu'en agissant sur l'excès de mortalité attribuable à la grippe pendant la période de circulation des virus *influenzae*. Or, les études montrent que durant les périodes hivernales, l'excès de

mortalité liée à la grippe est de l'ordre de 5 à 10 % [14,15]. En France, la part de surmortalité a été estimée à 8 % pendant la saison grippale 2012-2013, peu différente de celle observée en 2008-2009 et 2011-2012 et sans que l'on puisse connaître la part attribuable à la grippe ou à la période concomitante de froid [16]. Il n'est donc pas possible que la vaccination des personnes âgées réduise de 50 %, ni même de 30 % la mortalité toute cause confondue durant la période hivernale [14]. En outre, depuis 1980, aux Etats-Unis, la mortalité liée à la grippe n'a pas sensiblement diminué alors que la couverture vaccinale des personnes âgées est passée de 15 à 65 % [15].

Une étude sur les données françaises provenant du Réseau Sentinelles [17] a estimé l'efficacité vaccinale vis-à-vis des syndromes grippaux sur 10 ans. L'efficacité vaccinale varie chez les personnes de moins de 65 ans de 42 à 76 %. En revanche, dans neuf saisons grippales sur dix, l'efficacité vaccinale est significativement inférieure chez les personnes âgées de 65 ans et plus, variant de -24 à 48 %, et non différente de zéro sur trois saisons grippales. Cette étude ne fait pas référence à l'adéquation entre les souches virales circulantes et les souches vaccinales durant ces années d'étude.

L'efficacité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus mérite donc d'être réexaminée à la lumière des dernières méta-analyses et d'une analyse critique des études de cohorte [18].

2.3.1 - Les dernières méta-analyses

- La méta-analyse Cochrane de 2010 [19] a inclu 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 grippal 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 » [20,21]. La conclusion des auteurs est que les données disponibles sont de mauvaise qualité et ne permettent pas de conclure quant à la tolérance et à 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 [22]. 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 [23]. 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). La concordance entre les souches virales circulantes et les souches vaccinales n'a pas été prise en compte. Ce travail a en revanche 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 ré-analysant 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 [24].

2.3.2 - Les études de cohorte

Ces études, censées démontrer l'efficacité de la vaccination grippale, sont entachées de biais de sélection.

Une étude réalisée au Canada illustre l'évidence de biais de sélection dans les études de cohorte évaluant l'efficacité de la vaccination grippale des personnes âgées [25]. Les auteurs ont comparé le risque d'hospitalisation pour cause respiratoire et le risque de décès toute cause confondue chez les personnes âgées de 65 ans et plus vaccinées et non vaccinées contre la grippe à travers la base de données du Manitoba pendant les saisons allant de 2000-2001 à 2005-2006. Environ 140 000 seniors ont été inclus dont 50 à 60 % étaient vaccinés. L'efficacité vaccinale a été mesurée pendant les périodes de circulation des virus grippaux mais aussi durant les périodes pré-épidémiques. Cette étude montre que chez les personnes vaccinées au moins deux années de suite :

- l'OR du risque relatif d'hospitalisation (vaccinés *versus* non vaccinés) est de 0,60 [95%CI 0,48–0,75] durant les périodes pré-épidémiques contre 0,77 [0,69–0,86] durant les périodes de circulation virale ;
- l'OR du risque de mortalité toute cause confondue (vaccinés *versus* non vaccinés) est de 0,58 [0,53–0,64] durant les périodes pré-épidémiques contre 0,71 [0,66–0,77] durant les périodes de circulation virale.

D'autres études, citées plus avant, ont donné des résultats similaires. **La vaccination contre la grippe ne pouvant pas prévenir l'hospitalisation ou le décès dans les périodes où les virus grippaux ne circulent pas, les résultats obtenus sont le résultat des biais de sélection.**

Ces biais sont probablement multiples. Les auteurs [15,25,26] 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, très détériorées ou gravement handicapées) **se font moins vacciner que les personnes en bonne santé**, ce qui majore artificiellement l'efficacité de la vaccination.

2.3.3 - Comment éviter les biais et évaluer l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées ?

Plusieurs auteurs ont proposé des méthodologies permettant de contourner les biais de sélection des études de cohorte.

La méthode dite de « différence sur la différence » appliquée sur la cohorte de la « Kaiser Permanente » en Californie est la plus séduisante [27]. Ces auteurs ont étudié la mortalité toute cause confondue des personnes âgées au cours de neuf saisons grippales (1996-2005) en fonction de leur statut vaccinal et en s'intéressant aux périodes pré-épidémiques, épidémiques et post-épidémiques. Durant cette période, 115 823 décès sont survenus, dont 20 484 durant les périodes de circulation des virus grippaux avec un excès de mortalité d'en moyenne 7,8 % pendant ces périodes. La couverture vaccinale moyenne était de 63 %.

Durant les semaines où il n'y a pas de circulation des virus grippaux, l'OR pour le décès des vaccinés *versus* non vaccinés augmente selon les mois : 0,34 en novembre, 0,56 en janvier, 0,67 en avril et 0,76 en août, ce qui représente les niveaux de biais. Lorsque les virus grippaux circulent, ces OR sont multipliés par 0,954, ce qui représente la véritable efficacité de la vaccination contre la mortalité toutes causes qui est calculée à 4,6 % [0,7-8,3]. Dans cette étude, la vaccination apparaît plus efficace chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (5,3 %) que chez les personnes plus âgées (3,9 %). Elle est également plus efficace pour prévenir les décès d'origine cardiovasculaire et respiratoire (8,5 %) que pour les décès d'autre cause (0,1 %).

Une réduction (non significative) de 4,6 % de la mortalité globale toute cause confondue durant la période de circulation virale peut sembler modeste. 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 estiment 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. Ceci conduit à une estimation de 4 000 vaccinations nécessaires pour éviter un décès lié à la grippe.

Cette équipe a appliqué la même méthodologie d'étude à la cohorte de la « Kaiser Permanente » pour évaluer l'efficacité de la vaccination grippale chez les adultes âgés de 50 ans et plus pour la prévention de l'hospitalisation pour pneumonie et grippe [28]. Cette étude a concerné 11 saisons grippales (1997-2008) pendant lesquelles 68 000 hospitalisations pour pneumonie et grippe ont été observées (10 millions de personnes-année). Comme dans l'étude précédente, la vaccination apparaît efficace dans les périodes où les virus grippaux ne circulent pas (ce qui représente le biais) et l'efficacité vaccinale est calculée à partir des différences d'OR vaccinés/non vaccinés entre les périodes de circulation virale et les périodes sans grippe. L'efficacité vaccinale contre les hospitalisations codées grippe ou pneumonie est ainsi estimée à 12,4 % (IC95% : 1,6–22,0) chez les personnes âgées de 50 à 64 ans et de 8,5% (IC 95% I: 3,3–13,5) chez celles âgées de 65 ans et plus.

Une autre étude a appliqué la technique dite « Instrumental variable » (IV) pour éliminer les biais [29]. Cette étude a été réalisée à partir de la base de données de l'Ontario et a analysé l'association entre vaccination contre la grippe et décès toute cause confondue ainsi que l'association vaccination et hospitalisation pour pneumopathie et grippe et décès toute cause confondue chez les personnes âgées de 65 ans et plus durant neuf saisons grippales (2000-2001 à 2008-2009). Deux méthodes d'analyse ont été utilisées : régression logistique et Instrumental variable. Comme dans les études précédentes, la méthode de régression logistique fournit un OR de 0,67 (0,62-0,72) de la mortalité toute cause confondue chez les personnes vaccinées *versus* les personnes non vaccinées durant les périodes de circulation des virus grippaux. L'existence de biais est confirmée par un OR de 0,85 (0,83-0,86) de la mortalité toute cause confondue dans les périodes où les virus grippaux ne circulent pas. L'application de la méthode IV permet de calculer un OR de 0,94 (0,84-1,03) soit une réduction (non significative) de 6 % de la mortalité toute cause confondue durant les périodes de circulation virale. Avec cette méthode, l'OR pour les périodes où les virus ne circulent pas est de 1,13 (1,07-1,19). Vis-à-vis de l'objectif réduction de l'hospitalisation pour pneumonie et grippe et mortalité toute cause confondue, avec la méthode de régression logistique l'OR est de 0,74 (IC 95%, 0,70-0,78) durant les périodes de circulation virale et de 0,88 (0,87-0,90) en dehors de ces périodes. La méthode IV permet de calculer un OR de 0,86 (IC 95%, 0,79-0,92) pendant les périodes de circulation virale soit une réduction de 14 % du risque d'hospitalisation pour grippe et pneumonie et mortalité toute cause confondue.

2.3.4 - Les données françaises

L'InVS a appliqué la méthode de « différence de différences » exposée plus haut pour estimer les nombres annuels de décès attribuables à la grippe et de décès évités par la vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Les données utilisées ont été le nombre hebdomadaire de décès observés de personnes âgées de 65 ans et plus survenus en France, entre juillet 2000 et mai 2009 (*Source : CépiDC*), l'efficacité du vaccin contre les décès toute cause estimée à 4,6 % [IC 95% : 0,7-8,3] par l'équipe américaine et une couverture vaccinale estimée à 63 % en moyenne sur la période d'étude (*Sources : Cnam-TS et GEIG*).

Ont été comparés les nombres hebdomadaires de décès durant l'hiver, entre les semaines d'épidémie grippale et les mêmes semaines lorsqu'elles n'appartenaient pas à une période d'épidémie grippale. L'excès de mortalité des semaines épidémiques par rapport aux semaines non épidémiques a été attribué à la grippe. De cette façon, le nombre moyen de décès attribuables a été estimé à 8 700, soit 10 % des décès toutes causes pendant la période épidémique.

Le nombre de décès évités par la vaccination (DC_E) a été calculé à partir de l'efficacité vaccinale vis-à-vis des décès toutes causes (EV_{TC}), de la couverture vaccinale (CV) et des données de mortalité toutes causes (décès « observés », DC_O).

$$\text{Décès évités (DC}_E\text{)} = \text{DC}_O * \text{EV}_{\text{TC}} * \text{CV} / (1 - (\text{EV}_{\text{TC}} * \text{CV}))$$

Le nombre moyen de décès évités par la vaccination a été estimé à 2 500 [IC 95% : 373-4 637] décès chaque saison pour une CV de 63 %. Pour des couvertures vaccinales à 50 % et 100 % respectivement, le nombre de décès évités serait d'environ 2 000 [IC 95% : 311-3 685] et 4 100 [IC 95% : 622-7 370] décès.

L'efficacité vaccinale pour éviter les décès de grippe (EV_G) a été calculée à partir des décès liés à la grippe, sans vaccination ($\text{DC}_{G-SV} = \text{DC}_O + \text{DC}_E$) et des décès évités à partir de la formule :

$$\text{EV}_G = \text{DCE} / (\text{DC}_{G-SV} * \text{CV})$$

L'efficacité du vaccin pour éviter un décès dû à la grippe a été estimée à 36 % et il faudrait environ 2 620 vaccinations dans la population des personnes âgées de 65 ans et plus pour éviter un décès.

L'estimation du nombre de décès liés à la grippe est en concordance avec les données françaises, basées sur des modélisations avec 7 670 décès dans les années 80 chez les 75 ans et plus [30] ou avec 11 000 décès [8 200-13 900] entre 1997 et 2010 chez les 65 ans et plus, au cours des sept saisons où le virus A(H3N2) était dominant [31]. Elles sont également proches des résultats obtenus à partir d'un modèle de régression intégrant les données de mortalité, les données virologiques et météorologiques en France métropolitaine entre 2000-2001 et 2005-2006 (données provisoires InVS de l'ordre de 9 000 décès). Ces résultats sont également compatibles avec une part des décès grippe estimée à 7,8 % des décès toutes causes dans l'étude américaine citée plus haut [25]. La valeur de l'efficacité vaccinale contre la grippe calculée à partir de l'estimation des décès liés à la grippe et de l'efficacité du vaccin sur la mortalité toutes causes est concordante également avec les résultats d'études cas-témoins retrouvés dans la littérature [32,33]. Tous ces éléments confortent la validité des résultats.

Cette étude confirme que même avec une efficacité modérée (36 %), l'impact de la vaccination est conséquent dans cette tranche d'âge avec plus de 2 000 décès liés à la grippe évités pour des couvertures vaccinales similaires à celles observées actuellement (entre 50 et 55 %).

Pour autant, une de ses principales limites concerne l'attribution à la grippe de l'excès de mortalité observé entre les périodes épidémiques et non épidémiques. Or, d'autres phénomènes infectieux (autres épidémies, notamment VRS) ou environnementaux (vague de froid) sont souvent concomitants aux épidémies grippales. Cette limite, commune à tous les travaux de modélisation de la mortalité liée à la grippe, pourrait surestimer la part des décès attribuable à la grippe et donc, l'impact (nombre de décès évités) de la vaccination.

En conclusion

La politique de vaccination contre la grippe des personnes âgées a été mise en place sans qu'il existe d'éléments scientifiques robustes démontrant l'efficacité des vaccins grippaux dans ce groupe de population. Les études de cohorte utilisées pour justifier *a posteriori* cette recommandation sont entachées de biais qui majorent l'efficacité du vaccin. La réduction de la mortalité toute cause confondue, observée dans tous les pays industrialisés ne peut pas, pour l'essentiel, être attribuée à la vaccination antigrippale. Par contre, les données de mortalité attribuable à la grippe montrent une efficacité proche de 50 % (47 % dans l'étude de Fireman *et al.* [27]).

Il apparaît que cette mortalité toute cause confondue n'est pas le critère le plus pertinent pour analyser l'efficacité de la vaccination contre la grippe.

Les controverses de ces dernières années sont nées de la communication, parfois agressive, autour de ces données d'efficacité manifestement entachées de biais. Ces controverses ont été renforcées par les méta-analyses récentes concluant soit à l'absence de données permettant d'affirmer l'efficacité du vaccin soit à une efficacité modérée chez les personnes âgées de 65 ans et plus. **En fait, la principale conclusion de ces méta-**

analyses est que le caractère limité des études et leur méthodologie médiocre ne permettent pas de conclure de manière certaine quant à l'efficacité et non pas que la vaccination n'est pas efficace.

Les études utilisant des méthodologies censées éliminer les biais permettent cependant de retrouver une certaine efficacité de la vaccination antigrippale des personnes âgées vis-à-vis de la prévention des décès toute cause confondue et du risque d'hospitalisation pour pneumonie et grippe. Cette efficacité est cependant modeste, ce qui souligne la nécessité de mettre au point de nouveaux vaccins, avec des cibles différentes des vaccins inactivés actuels tous dirigés contre l'hémagglutinine des virus *influenzae* [26], et capables de surmonter le phénomène d'immunosénescence.

Cependant, même une efficacité vaccinale de l'ordre de 50 % sur l'excès de mortalité lié à la grippe, estimé entre 5 à 10 %, correspondrait à la prévention de plusieurs milliers de décès liés à la grippe chaque année en France. Au vu du profil de tolérance des vaccins, la balance bénéfique/risque apparaît donc largement en faveur du maintien de la stratégie de vaccination des sujets âgés.

Par ailleurs, s'il apparaît impossible sur le plan éthique de réaliser des études randomisées contrôlées des vaccins grippaux dans cette population, il conviendrait qu'il soit demandé aux firmes que les futurs nouveaux vaccins fassent l'objet d'études d'efficacité comparatives par rapport aux vaccins trivalents inactivés actuels afin de démontrer leur efficacité dans les groupes de population à risque et leur supériorité par rapport aux vaccins de référence.

Références

- [1] Panda A, *et al.* Age-associated decrease in TLR function in Primary human dendritic cells predicts Influenza Vaccine Response. *J Immunol* 2010, 184: 2518-27.
- [2] Goronzy JJ, *et al.* Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in_elderly individuals. *J. Virol* 2001; 75: 12182-87.
- [3] Vallejo AN. CD28 extinction in human T-cells: altered functions and the profram of T cell senescence. *Immunol Rev* 2005; 205: 158-69.
- [4] Lee JB, Oelke M, Ramachandra L, Canaday_DH, Schneck JP. Decline of influenza specific CD8+ T cell repertoire in healthy geriatric donors. *Immun_Ageing* 2011; 8: 6.
- [5] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Imm* 2013; 14: 428-36.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Review of the scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. ECDC, Technical Report, 2013, 39 pages.
Disponible sur <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/seasonal-influenza-vaccination-drivers-barriers.pdf> (consulté le 23/03/2014).
- [7] Boiron K. Etude EVAG : acceptabilité du vaccin contre la grippe saisonnière dans la population générale. Thèse de Doctorat en médecine n°2013PA06G091, Université Pierre et Marie Curie Paris 6. 18 décembre 2013.
- [8] Thomas RE, Russell ML, Lorenzetti DL. Systematic review of interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older. *Vaccine* 2010; 28: 1684-1701.
- [9] Usami T, *et al.* Impact of community pharmacists advocating immunization on influenza vaccination rates among the ederly. *J Pharma Society of Japan*; 2009: 1063-68.
- [10] Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993; 270: 1956-61.

- [11] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenzavaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Legrand J, Vergu E, Flahault A. Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine* 2006; 24: 6605-11.
- [18] Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assi N, Govind SA, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clinical Interventions in Aging* 2012; 7 : 55-64.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292388/> (consulté le 23/03/2014).
- [19] 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
- [20] Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21): 1661-65.
- [21] 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(5): 639-45.
- [22] 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. Review. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(9): 655.
- [23] 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.
- [24] 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: 6030-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.063. Epub 2013 Oct 3.
- [25] 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.

- [26] 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, octobre 2012, 160 pages.
Disponible sur http://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/ccivi_report.pdf (consulté le 23/03/2014).
- [27] 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.
- [28] Baxter R, Rayb GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. *Vaccine* 2010; 28: 7267-72.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.

3 - Vaccination des professionnels de santé

3.1 - Grippe chez les professionnels de santé

Groupe à risque supérieur de grippe ? Dernières données

Le fait que la grippe représente un risque professionnel pour les soignants semble évident en raison de leur proximité avec les patients et du mode de transmission de la grippe.

Des taux d'attaque variant entre 13,4 % [1] et 23 % [2] ont ainsi été rapportés chez les soignants. L'utilisation des formes symptomatiques sous-estime le taux d'attaque puisque, dans l'étude de Elder, 28 % des sujets avec une preuve sérologique de grippe ne se rappelaient pas avoir eu un épisode viral durant la saison surveillée [2].

Toutefois, la grippe est commune dans la population générale et les possibilités de contamination extraprofessionnelles des soignants sont multiples, notamment s'ils ont des enfants [3]. Le fait de savoir si les soignants ont un risque supérieur à celui de la population générale a fait l'objet d'une seule étude directe, comparant des soignants à des non-soignants. Celle-ci a montré un excès non significatif de grippe pour les soignants, le risque étant plus lié à la présence d'enfants dans sa famille qu'à son exposition professionnelle [3].

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 [4]. En comparant les incidences entre différents groupes, issus d'études différentes, les auteurs concluaient à un sur-risque significatif d'infection documenté chez les soignants. Les études incluses ne comparaient toutefois pas directement des soignants à des non-soignants, ce qui est la principale limite de cette revue.

Les soignants constituent donc un groupe avec un risque d'infection grippale probablement supérieur à celui de la population générale.

Ce point représente en lui-même une incitation à les vacciner. Il a en effet été démontré que la vaccination des soignants diminuait le nombre d'infections grippales documentées, de syndromes grippaux et réduisait l'absentéisme, quoique dans des proportions pas toujours significatives selon les études [1,5].

Il ne faut par ailleurs pas méconnaître le potentiel de désorganisation d'une épidémie de grippe dans un établissement de soins [6].

3.2 - Soignants et gripes nosocomiales

La proportion de gripes nosocomiales est mal connue, mais deux études australiennes menées en 2010 et 2011 chez des patients grippés hospitalisés l'ont évaluée à 4,3 % chez l'adulte et à 9,3 % chez l'enfant âgé de moins de 15 ans, pour le virus H1N1pdm09 [7,8]. De multiples épidémies ont été rapportées en milieu de soins et, dans une revue de la littérature, Voirin et al en ont recensé 28, publiées entre 1959 et 2008 [9]. La mortalité induite par les épidémies de grippe nosocomiale dépend du type de patients concernés, mais peut atteindre 60 % [4].

Dans plusieurs de ces épidémies nosocomiales, des soignants ont été impliqués comme probable source de contamination des patients ou de leurs collègues [10-14]. Toutefois, cette implication des soignants dans la chaîne de transmission reposait le plus souvent sur la seule analyse épidémiologique de l'épidémie.

A titre d'exemple, une épidémie de grippe nosocomiale a été décrite dans un service de maladies infectieuses de Barcelone [15]. Parmi les 57 soignants et les 23 patients, respectivement 51 et 34 % avaient un diagnostic de grippe, avec une transmission probable des soignants vers les patients au vu de la cinétique de survenue des cas. Il faut souligner que 93 % des soignants symptomatiques n'avaient pas reçu de vaccination contre la grippe.

Dans l'analyse des 129 épisodes de gripes nosocomiales signalées à l'InVS entre 2001 et 2010, Bonmarin et al ont pointé le fait que près de la moitié des épisodes touchait 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 [16].

Il faut enfin rappeler que 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 [17-20].

3.3 - Couverture vaccinale chez les 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 [21-26].

Les taux de vaccination rapportés chez les soignants sont extrêmement variables, allant de 5,3 % à 73 % [27,28]. Une enquête récente aux Etats-Unis sur 1 944 soignants de plusieurs établissements, a rapporté un taux moyen de vaccination de 72 %, atteignant 92,3 % chez les médecins [29].

En France, deux enquêtes récentes menées sur plus de 30 établissements ont montré des taux de vaccination de 25,6 % et de 11 % [26,30]. La seconde enquête sous-estimait toutefois probablement le taux réel de vaccination étant basée sur les données des services de santé au travail. Dans les premières enquêtes en 2003 et 2004 dans des secteurs accueillant des sujets âgés (gériatrie), les taux ne dépassaient pas 30 %. Quelques enquêtes dans des milieux spécifiques ont retrouvé des taux supérieurs à 30 % [31,32].

3.4 - Déterminants de la vaccination des soignants

Les déterminants de la vaccination des soignants ont fait l'objet de nombreuses études, synthétisées dans plusieurs revues successives de la littérature, dont la dernière en 2013 [33].

Il faut d'emblée noter que la catégorie professionnelle est constamment retrouvée comme un déterminant majeur : les médecins sont les professionnels de santé se vaccinant le plus souvent (plus près de 50 %) alors que les Infirmières et les aides-soignantes sont les catégories pour lesquelles la couverture vaccinale est la plus faible (régulièrement inférieure à 20 % en France) [34-37].

Une revue de la littérature, publiée en 2006, portait sur les attitudes et les croyances des travailleurs de la santé quant à la vaccination contre la grippe saisonnière [38]. Trente-deux études, publiées entre 1985 et 2002, ont été retenues. Les déterminants de la motivation à recevoir le vaccin étaient la protection de soi, tout comme la protection des patients, la vaccination gratuite et accessible, le fait de suivre l'exemple donné par les pairs et le fait d'avoir été vacciné contre la grippe saisonnière par le passé.

La motivation de protéger d'abord sa propre santé et celle de son entourage familial apparaissait également comme un déterminant fort dans une approche par « focus group » menée aux Etats-Unis [39] ou par questionnaire au Canada [40].

La revue de littérature publiée par Hollmeyer *et al.* en 2009 visait à décrire les raisons du refus ou de l'acceptation de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les travailleurs de la santé ainsi qu'à identifier les principaux déterminants de la vaccination [41]. Vingt-cinq études, publiées sur une période allant de 1980 à 2008, ont été retenues dans cette revue. Les principales raisons des travailleurs de la santé pour accepter le vaccin incluaient la protection personnelle, avant la protection des patients, la protection des membres de la famille et des collègues, la facilité d'accès au vaccin et la conformité avec les recommandations. Ces raisons étaient similaires à celles rapportées par Hofmann *et al.* en 2006, avec comme prédicteur supplémentaire pour l'acceptation de la vaccination un âge plus élevé.

Deux revues de la littérature publiées en 2010 se sont intéressées spécifiquement au personnel infirmier [42,43]. La première cherchait à explorer les facteurs qui influençaient la décision des infirmières à accepter ou non la vaccination contre la grippe saisonnière [42]. La seconde portait sur les connaissances et les attitudes vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière des infirmières et a retenu douze études publiées entre 2003 et 2009 [43].

Bien que poursuivant des objectifs similaires, ces deux revues de la littérature n'avaient que quatre articles communs. Les résultats de ces revues indiquent que les facteurs associés au fait de recevoir ou non le vaccin contre la grippe saisonnière, chez les travailleurs de la santé, sont souvent liés à : 1) des croyances sur la grippe ou le vaccin, 2) des attitudes sur la santé ou la vaccination en général ou 3) des contraintes physiques ou temporelles. De plus, dans la revue de Toronto, l'âge (plus avancé) et le niveau d'éducation (plus élevé) influençaient positivement la réception du vaccin chez les infirmières [42]. Les infirmières ayant été vaccinées dans le passé percevaient la grippe saisonnière comme étant une maladie plus sévère que celles qui n'avaient jamais été vaccinées.

Une méta-analyse publiée en 2012 a précisé les déterminants de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les travailleurs de la santé en milieu hospitalier [44]. Treize études, publiées entre 1987 et 2007, ont été incluses dans cette méta-analyse. La connaissance de l'efficacité de la vaccination, le fait d'être disposé à prévenir la transmission de la grippe saisonnière, la connaissance que la grippe saisonnière est hautement contagieuse, la conscience que la prévention de la grippe saisonnière est importante et le fait d'avoir une famille habituellement vaccinée ont été significativement associés à un taux de couverture vaccinale environ deux fois plus élevé [44].

Pour résumer, 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.

Une des limites de ces études est cependant de prendre l'attitude vaccinale comme un événement non dynamique. Une étude française en secteur gériatrique (médecine et soins de suite-réadaptation) a étudié les freins et les facteurs de promotion d'une attitude sur plusieurs années [34,45] ; elle retrouvait des freins équivalents aux autres études mais également qu'il existait un groupe fortement opposé à la vaccination (ne se vaccinant jamais) alors qu'un autre groupe semblait avoir une attitude vaccinale changeante selon les années dépendant de nombreux facteurs environnementaux. Il paraît peu probable que le premier groupe représentant 36 % des professionnels puisse être convaincu par quelque programme que ce soit [45].

Les infirmières devraient 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 [37,46-49]. Toutefois, les seules actions d'information peuvent ne pas suffire pour lever les freins à la vaccination [50]. En effet, les aspects organisationnels, tels que la gratuité, la distribution flexible et sur le lieu de travail, ont également montré leur importance pour améliorer la couverture vaccinale des soignants [47,51].

Enfin, la combinaison d'actions associant les aspects informationnels et organisationnels semble plus efficace que ces différentes actions menées séparément [39,52,53]. Il a cependant été démontré que des campagnes associant information, éducation et éléments incitatifs répétés annuellement par des équipes spécifiques permettent d'élever et de maintenir des taux de couverture vaccinale élevés [54,55].

En France, au sein des hôpitaux, une limite supplémentaire a été récemment montrée : le manque de coordination des campagnes annuelles dans les hôpitaux entre médecine du travail, habilitée à réaliser les vaccinations, et le Clin, responsable de la gestion des risques et de l'initiation des campagnes vaccinales, pourrait être responsable de la faible évolution des couvertures vaccinales [56]. Il s'agit là d'un argument supplémentaire pour intégrer en France de façon plus importante les actions, l'évaluation des actions de promotion vaccinale dans tous les établissements de soins et médico-sociaux.

3.5 - Caractère obligatoire de la vaccination et mesures complémentaires proposées

La vaccination est donc conseillée largement pour les soignants, mais le fait de rendre cette vaccination obligatoire pour eux est régulièrement débattue, y compris en France [57]. La vaccination des soignants contre la grippe avait d'ailleurs été rendue obligatoire en France par la loi de finances de la sécurité sociale pour 2006¹ mais cette obligation a été suspendue en 2006².

Certains pays ou Etats l'imposent néanmoins pour les soignants. Une étude menée à Seattle a d'ailleurs montré que cette obligation vaccinale était bien acceptée (0,2 % des soignants refusant pour des raisons médicales ou religieuses) et permettait d'atteindre des taux de vaccination de 98 % [58]. L'obligation vaccinale est parfois pondérée par une possibilité de refus des soignants (notamment pour des raisons religieuses) mais avec comme corollaire de ne pas affecter les soignants non vaccinés dans des services accueillant des patients à risque de forme grave de grippe.

Une autre voie a été choisie par l'Etat de New York qui rend désormais, depuis la saison hivernale 2013-2014, le port de masque obligatoire pour les soignants non vaccinés [59,60]. En effet, le port d'un masque chirurgical réduit la contamination de l'environnement proche d'un facteur 2,8 pour les fines particules et de 25 pour les particules de plus de 5 microns [61].

Il faut enfin rappeler l'importance des mesures d'hygiène standard, qui ont fait la preuve de leur utilité dans la prévention de la contamination par les agents transmissibles par voie respiratoire [62].

3.6 - Vaccination contre la grippe du personnel de soins pour protéger les patients fragiles

Thomas *et al* [63] ont publié dans Cochrane une revue de la littérature en 2013, pour estimer l'impact de la vaccination des professionnels de santé s'occupant de personnes de 60 ans et plus en institution. Ont été sélectionnés tous les essais randomisés, études de cohortes ou cas-témoins dont la population d'étude était les professionnels s'occupant des personnes de 60 ans et plus dans les institutions. L'impact de la vaccination contre la grippe était estimé en calculant la différence de risque de présenter une grippe confirmée, une infection respiratoire aiguë (IRA) basse, une admission à l'hôpital ou un décès pour maladies respiratoires chez les 60 ans et plus dans les institutions où le personnel était vacciné et dans ceux où il ne l'était pas ou recevait un placebo. Après sélection, les biais dans chaque étude ont été recherchés et l'analyse poolée après mesure d'hétérogénéité entre les études et en utilisant un modèle à effet aléatoire. Au vu du faible nombre d'études sélectionnées, il n'y a pas eu de biais de publication calculé ou d'analyse de sensibilité.

Sur près de 2 000 études sélectionnées en première approche, cinq études répondaient aux critères de sélection et parmi elles, seules les données de trois essais randomisés ont été utilisées. Les autres études ont été exclues car les données de vaccination des résidents ou du personnel n'étaient pas connues, d'autres critères de jugement étaient considérés ou seuls des niveaux d'anticorps contre la grippe étaient rapportés.

Les trois études retenues se sont déroulées dans des établissements de long séjour pour personnes âgées. Si dans chaque étude, le risque de biais lié à la randomisation a été

¹ Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2006. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/ta-pdf/ta0500.pdf>

² Décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 pris en application de l'article L. 3111-1 du code de la santé publique et relatif à l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels mentionnés à l'article L. 3111-4 du même code
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000457937&fastPos=1&fastReqId=261158421&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte>

considéré comme faible, de nombreux autres 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, pas d'information sur les co-interventions (lavage de mains, masques, quarantaine...), vaccination non optimale (<100 %) dans les établissements qui devaient être « vaccinés », manque de puissance... L'analyse poolée des différences de risque ne montrait pas d'effet de la vaccination sur le nombre de grippe confirmée, d'IRA basse, d'hospitalisation et décès pour maladies respiratoires.

Cependant, cette méta-analyse est critiquable dans la mesure où les auteurs ont exclu de l'analyse la mortalité toute cause confondue (considérée comme un mauvais critère de jugement) alors que la méthodologie de ces trois études avait été construite avec comme objectif principal la mortalité toute cause confondue. 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.

Ahmed *et al.* [64] ont publié une revue de la littérature sur le même sujet en septembre 2013. Les différences tenaient essentiellement dans les critères de jugement mesurés : nombre de décès toutes causes et syndromes grippaux, données non retenues par la Cochrane en raison de leur manque de spécificité et nombre d'hospitalisations toutes causes. Sur 6 000 articles présélectionnés, quatre essais randomisés (dont les trois sélectionnés dans la Cochrane) et quatre études d'observation répondaient aux critères de sélection. Toutes les études se sont déroulées dans des établissements de long séjour pour personnes âgées, hormis une étude cas-témoin réalisée dans des services de soins aigus à Lyon [65]. 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. Pour pallier le manque de spécificité de la mortalité toutes causes, une analyse a été conduite sur deux périodes : même si les intervalles de confiance se chevauchaient, l'effet de la vaccination était plus important pendant la période de surveillance de la grippe (pooled ratio de risque (RR) : 0,6 [0,4-0,8]) que pendant la période de circulation du virus (RR : 0,8 [0,6-0,99]). Le niveau de preuve de ces résultats a été considéré comme modéré à très faible (manque de spécificité des critères de jugement, données incomplètes - prélèvements non obtenus-, biais liés aux études observationnelles). La conclusion des auteurs restait que la vaccination du personnel pouvait améliorer la sécurité des patients.

Dolan *et al.* [66] ont également publié en août 2012 une revue de la littérature sur l'effet de la vaccination du personnel de soins sur les patients les plus à risque d'infections respiratoires compliquées. La vaccination concernait la grippe et le pneumocoque et les critères de jugement mesurés étaient le nombre de cas ou de consultations, de décès ou d'hospitalisations pour IRA, grippe, syndromes grippaux ou maladie à pneumocoque. Sur plus de 12 000 articles, 20 ont été retenus : 4 essais randomisés (mêmes essais que ceux retenus par Ahmed *et al.*), 10 études observationnelles (dont une retenue par Ahmed *et al.*), 4 articles étaient issus d'une même revue systématique et 2 d'une autre revue systématique. Une des revues était celle de Thomas *et al.* décrite ci-dessus. Aucune étude concernant la vaccination contre le pneumocoque n'a été identifiée. La majorité des études ont été faites dans des établissements pour personnes âgées (n=11) mais aussi dans un service de pédiatrie, d'oncologie et de dialyse. La majorité des études comportaient des biais. Les auteurs considéraient le niveau de preuve limité. Pour autant, ils notaient que, quel que soit le critère de jugement, la direction de l'effet allait toujours dans le même sens, confirmant un probable effet de la vaccination du personnel sur les patients. L'effet était aussi dans la même direction pour les critères de jugement non spécifiques et les critères de jugement

spécifiques, même si la force de l'association était souvent moindre pour ces derniers. Ces données provenaient essentiellement de collectivités de personnes âgées et sont difficilement extrapolables à l'ensemble des patients et services de soins.

Ces trois revues de littérature montrent le manque d'études de bonne qualité sur l'impact de la vaccination grippale des soignants sur les soignés et la difficulté de les mettre en œuvre. Elles s'accordent sur les nombreux biais liés à ces études. Pour autant, hormis la revue de Dolan dans une certaine mesure, aucune ne discute les effets potentiels de ces biais et leur ampleur sur les résultats des études. Il est d'ailleurs étonnant de voir que le risque de biais des études sélectionnées dans la Cochrane a été cotée de la même façon dans la revue de Dolan et que les résultats sont différents, reflétant la subjectivité de l'exercice.

Les conclusions des revues ne sont pas les mêmes. La Cochrane conclut au manque d'évidence pour appuyer la vaccination du personnel soignant, à l'encontre même des conclusions des auteurs des études sélectionnées dans la revue. Par exemple, l'étude de Lemaitre *et al* trouve une association entre vaccination et mortalité cardiovasculaire en analyse univariée, sans association significative avec mortalité toutes causes : celle-ci apparaît uniquement après ajustement. Il existe également un gradient entre couverture vaccinale et taux de mortalité. L'autre étude ne montre pas d'association entre mortalité pour pneumonie et vaccination alors que cette association est significative en uni et multivariée pour vaccination et mortalité toutes causes. La troisième montre que le virus de la grippe n'a été détecté chez aucun des 17 patients décédés dans les établissements « vaccinés » contre 6 des 30 patients décédés dans les établissements « non vaccinés ». La revue Cochrane reprend les données de mortalité respiratoire des deux seules études qui les mentionnent et conclut à l'absence de relation entre vaccination et décès pour cause respiratoire. Ceci est vrai mais l'analyse poolée ne prend pas en compte des informations hors critères qui restent en faveur d'un effet protecteur, même si elles sont critiquables, montrant ainsi la limite de l'exercice.

La majorité des résultats, quel que soit le critère de jugement considéré, va dans le sens d'un effet protecteur.

Toutes ces revues montrent également les difficultés rencontrées lors de ces études à l'origine de biais : études lors de saisons de faible circulation grippale, différences de population entre les établissements malgré la randomisation, difficultés d'avoir de larges différences de couverture vaccinale entre les établissements « vaccinés » et ceux qui ne l'étaient pas, manque de confirmation virologique, manque de puissance, absence de précision quant à l'adéquation entre les souches virales circulantes et les souches vaccinales... Pour autant, l'absence de preuves formelles ne peut pas conduire à l'inaction d'autant plus que la vaccination antigrippale est sans effet secondaire majeur. Le vaccin est bien toléré, son efficacité a été prouvée chez l'adulte sain : il existe donc un bénéfice individuel de la vaccination contre la grippe pour le soignant. Son bénéfice collectif a été montré grâce à l'estimation de l'effet indirect de la vaccination grippale des enfants. Il est donc probablement difficile d'extrapoler ces résultats aux établissements de soins, où, contrairement aux institutions pour personnes âgées, les patients à risque hospitalisés sont peu vaccinés. En outre, le rôle des visiteurs dans la grippe nosocomiale est rarement pris en considération dans les études. Pour autant, et en attendant des preuves plus formelles, la balance bénéfice/risque reste en faveur de la vaccination.

En conclusion, les études concernant l'efficacité de la vaccination des soignants pour protéger les patients sont peu nombreuses, difficiles à réaliser et entachées de nombreux biais. La majorité des résultats sont en faveur d'un effet protecteur mais le niveau de preuve est faible.

Références

- [1] Wilde JA, *et al*. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999; 281(10): 908-13.

- [2] Elder AG, *et al.* Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ* 1996; 313(7067): 1241-42.
- [3] Williams CJ, *et al.* 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; 10: 8. [4] Kuster SP, *et al.* Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(10): e26239.
- [5] 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.
- [6] Glaser CA, *et al.* Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 569-74.
- [7] 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 Oct;82(2):94-100.
- [8] Macesic N, Kotsimbos TC, Kelly P, Cheng AC. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system. *Med J Aust.* 2013; 198: 370-72.
- [9] 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 Jan;71(1):1-14.
- [10] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(3): 145-55.
- [11] 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(1): 52-6.
- [12] Morens DM, Rash VM. Lessons from a nursing home outbreak of influenza A. *Infect Control HospEpidemiol.* 1995; 16(5): 275-80.
- [13] 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(3): 535-37.
- [14] 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(2): 129-32.
- [15] Horcajada JP, Pumarola T, Martínez JA, Tapias G, Bayas JM, de la Prada M, García F, Codina C, Gatell JM, Jiménez de Anta MT. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *EurRespir J.* 2003; 21: 303-7.
- [16] Bonmarin I, Poujol I, Alleaume S, Thiolet JM, Levy-Bruhl D, Coignard B. Infections nosocomiales grippales et soignants, France, 2001-2010. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2011; 35-36: 379-81.
- [17] 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.
- [18] 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.

- [19] Christini AB, Shutt KA, Byers KE. Influenza vaccination rates and motivators among healthcare worker groups. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(2): 171-77.
- [20] 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(2): 99-106.
- [21] Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection* 2006; 34(3): 142-47.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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 HospEpidemiol*. 2006; 27: 1278-80.
- [25] Müller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection*. 2007; 35: 308-19.
- [26] 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.
- [27] Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB, Miles P, Ault M. Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control*. 1989; 17: 202-7.
- [28] 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.
- [29] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination coverage among health-care personnel--United States, 2012-13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(38): 781-86.
- [30] 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 Epidémiologique Hebdomadaire* 2011; 36-37: 371-76.
- [31] Rothan-Tondeur M., De Wazieres B., Lejeune B., Gavazzi G., on behalf of « Observatoire pour le Risque Infectieux en Gériatrie » Association. Health Care Workers Influenza Vaccine Coverage in Geriatric Settings in France. *Aging ClinExp Res* 2006; 18: 512-16.
- [32] Gavazzi G Influenza vaccination for healthcare workers: Answer to Flammaing. *Aging Clin Exp Res* 2009 ; 21: 216-21.
- [33] 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 Quebec, mai 2013, 69 pages.
- [34] Gavazzi G, De Wazieres B, Lejeune B, Rothan-Tondeur M, on behalf of « Observatoire pour le Risque Infectieux en Gériatrie » Association. The VESTA study: Health Care Workers Influenza Vaccine Coverage in Geriatric Settings in France: profile of a staunchly opposed group. *Vaccine* 2011; 29: 1611-16.

- [35] 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 Epidémiologique Hebdomadaire 2011; 36-37: 371-76.
- [36] Mir O, Adam J, Gaillard R, Gregory T, Veyrie N, Yordanov Y, Berveiller P, Chousterman B, Loulergue P. Vaccination coverage among medical residents in Paris, France. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(5): E137-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03788.x. Epub 2012 Mar 9.
- [37] 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.
- [38] Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. Infection 2006; 34(3): 142-47.
- [39] 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(1): 20-4.
- [40] Godin G, Vézina-Im LA, Naccache H. Determinants of influenza vaccination among healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(7): 689-93.
- [41] 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; 19; 27(30): 3935-44.
- [42] Toronto CE, Mullaney SM. Registered nurses and influenza vaccination. An integrative review. AAOHN J. 2010; 58(11): 463-71.
- [43] Zhang J, While AE, Norman IJ. Knowledge and attitudes regarding influenza vaccination among nurses: a research review. Vaccine 2010; 18; 28(44): 7207-14.
- [44] 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(4): 230-35.
- [45] Rothan-Tondeur M, De Wazieres B, Lejeune B, Gavazzi G, on behalf of « Observatoire pour le Risque Infectieux en Gériatrie » Association. Health Care Workers Influenza Vaccine Coverage in Geriatric Settings in France. Aging Clin Exp Res 2006; 18: 512-16.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Christini AB, Shutt KA, Byers KE. Influenza vaccination rates and motivators among healthcare worker groups. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28(2): 171-77.
- [49] Chittaro M, Turello D, Calligaris L, Farneti F, Faruzzo A, Fiappo E, Panariti M, Brusaferrò S. Impact of vaccinating HCWs on the ward and possible influence of avian flu threat. Infection. 2009; 37(1): 29-33.
- [50] 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(2): 99-106.

- [51] 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(4): 604-21.
- [52] 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(34): 4724-30.
- [53] Lam PP, Chambers LW, MacDougall DM, McCarthy AE. Seasonal influenza vaccination campaigns for health care personnel: systematic review. *CMAJ*. 2010; 182(12): E542-8.
- [54] Nace DA, Hoffman EL, Resnick NM, Handler SM. Achieving and sustaining high rates of influenza immunization among longterm care staff. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 128-33.
- [55] Nace DA, Handler SM, Hoffman EL, Perera S. Impact of the raising immunizations safely and effectively (RISE) program on healthcare worker influenza immunization rates in long term care settings. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13: 806-10.
- [56] Bouhour D, Gavazzi G, Gaillat J, Gajdos V, Loulergue P, Paccalin M, Ploy MC, de Pontual L, Pulcini C, Rogeaux O, Sana C, Caulin E; group "Avancées Vaccinales". Enquêtes sur les politiques vaccinales au sein d'établissements de santé français. *Med Mal Infect*. 2012; 42: 161-66.
- [57] Nair H, Holmes A, Rudan I, Car J. Influenza vaccination in healthcare professionals should be mandatory. *BMJ* 2012; 344: e2217.
- [58] Rakita RM, Hagar BA, Crome P, Lammert JK. Mandatory influenza vaccination of healthcare workers: a 5-year study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 881-88.
- [59] Caplan A, Shas NR. Managing the Human Toll Caused by Seasonal Influenza New York State's Mandate to Vaccinate or Mask. *JAMA* 2013; 310(17): 1797-98.
- [60] Wicker S. Unvaccinated healthcare workers must wear masks during flu season - a possibility to improve influenza vaccination rates? *Vaccine* 2009; 27: 263-32.
- [61] Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog*. 2013; 9(3): e1003205.
- [62] Lo JY, Tsang TH, Leung YH, Yeung EY, Wu T, Lim WW. Respiratory infections during SARS outbreak, Hong Kong, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1738-41.
- [63] 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.
- [64] 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. doi: 10.1093/cid/cit580. Epub 2013 Sep 17
- [65] Benet T, Regis C, Voirin N, Robert O, Lina B, Cronenberger S, et al. Influenza vaccination of healthcare workers in acute-care hospitals: a case-control study of its effect on hospital-acquired influenza among patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 30.
- [66] Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, Sokal R, Morgan G, Mukaigawara M, et al. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(8): 1225-34.

4 -Tolérance

Profil de sécurité d'emploi des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière

Comme tout médicament, les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière, tous sans adjuvant en France, peuvent causer des effets secondaires. Pour les vaccins inactivés administrés par voie intramusculaire, il s'agit généralement de réactions indésirables attendues, bénignes et transitoires, dont les plus fréquentes concernent des douleurs et des érythèmes au site d'injection (10 à 40 % des cas) et des réactions systémiques telles que des myalgies, des malaises, des céphalées et/ou une fièvre légère (5 à 10 % des cas) [1]. Pour le vaccin vivant atténué à administrer par voie intra-nasale et indiqué uniquement chez les enfants/adolescents âgés de 2 à 17 ans, les événements indésirables attendus, transitoires, concernent des symptômes grippaux. La réaction secondaire la plus fréquemment rapportée avec ce vaccin est une congestion ou un écoulement nasal chez 55 à 60 % des personnes vaccinées [2].

Ces vaccins ne doivent pas être administrés en cas de risque connu de réaction d'hypersensibilité sévère (par ex. anaphylaxie) aux substances actives, à l'un des excipients, aux œufs ou aux protéines de l'œuf et aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques. La fréquence de survenue de réactions allergiques graves demeure extrêmement rare (<1 cas/million de doses vaccinales) [3,4].

Enfin, divers symptômes ou affections neurologiques tels que névralgie, paresthésie, névrite, encéphalomyélite, paralysie périphérique des nerfs crâniens (parésie faciale) ou syndrome de Guillain-Barré ont également été observés très rarement (<1/10 000) [1].

L'association entre la vaccination antigrippale et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (SGB), affection auto-immune neurologique, a été évoquée en 1976 aux Etats-Unis lors d'une campagne de vaccination de 45 millions de personnes contre la grippe porcine [5]. A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve indiquant que ce syndrome constitue une réaction préoccupante liée à la vaccination. Une revue de la littérature montre que ce risque rare 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 [6,7]. 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 [8]. Ainsi, plusieurs études publiées ont indiqué un risque relatif (RR) d'hospitalisation pour SGB compris entre 15,8 (IC95%=10,3-24,3) et 18,6 (IC95%=7,5-46,4) dans les quatre à huit semaines qui suivent une infection grippale [9, 10,11]. Néanmoins, et par principe de précaution, il apparaît prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes ayant déjà présenté un SGB dans les huit semaines suivant une vaccination antérieure.

En dehors du vaccin vivant atténué, tous les vaccins inactivés contre la grippe saisonnière sont recommandés chez la femme enceinte à tout stade de la grossesse et chez les personnes immunodéprimées [12,13].

L'analyse des données de tolérance disponibles à ce jour, avec un recul d'utilisation des vaccins grippaux trivalents inactivés de plus de 40 ans dans le monde, confirme leur sécurité d'emploi. Les réactions secondaires restent mineures comparées aux risques liés à la grippe saisonnière. Durant la campagne de vaccination antigrippale saisonnière 2010/2011, aucun signal particulier n'a été identifié par le suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM pour plus de 11 millions de doses distribuées [14].

Références

- [1] Vaccines against influenza. Who position paper–2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87(47): 461-76.
- [2] Belshe RB, *et al.* Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26S: D10-D16.
- [3] Bohlke K, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
- [4] Vellozzi C, *et al.* Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: Background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009; 27(15): 2114-20.
- [5] Schonberger LB, *et al.* Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110(2): 105-23.
- [6] 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.
- [7] Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) – PMSI 2004-2008.
- [8] Sivadon-Tardy V, *et al.* Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *CID* 2009; 48: 48-56.
- [9] Stowe J, *et al.* Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382-88.
- [10] Tam CC, *et al.* Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007; 2: e344.
- [11] Kwong JC, *et al.* Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *The Lancet* 2013; 13: 769-76.
- [12] Haut Conseil de la santé publique. Rapport relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 16 février 2012. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120216_recovaccimmuno.pdf (consulté le 18/10/2013).
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 16 février 2012. Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20120216_grippesaisonfemencobes.pdf (consulté le 18/10/2013).
- [14] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès-verbal de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011 relatif au Bilan des données de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux saisonniers 2010-2011. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf (consulté le 18/10/2013).

5 - Les études à mener

Le panorama actuel des vaccins disponibles contre la grippe est une combinaison de vaccins classiques (vaccins produits sur œuf, avec ou sans adjuvants) et de vaccins nouvellement mis sur le marché en France ou hors de France (vaccins inactivés produits sur cellules, vaccins vivants atténués, vaccin à forte dose antigénique, vaccins quadrivalents).

Par ailleurs, il existe de nouveaux candidats vaccins encore en phase de développement tels que des vaccins virosomes ou des vaccins *virus-like particles* (vlp) utilisant différents types de cellules productrices (vlp exprimant essentiellement les deux glycoprotéines de surface), ou des vaccins comportant des antigènes conservés parmi les différents virus *influenzae* de type A (vaccins M2e). Ce vaccin repose sur l'ectodomaine de la protéine M2 qui est un domaine de 24 acides aminés à la fois immunogène et très conservé parmi tous les virus *influenzae* de type A. Enfin, il existe encore d'autres vaccins potentiels, mais qui relèvent encore de la « recherche et développement » (vaccins induisant une réponse cellulaire, vaccins ADN, vaccins universels basés sur des épitopes conservés des hémagglutinines, etc.). Il faut noter que certains développements vaccinaux ont été stoppés dès les premières phases du développement clinique, notamment pour les vaccins ADN.

Un tableau reprenant les développements en cours est proposé ci-dessous.

Objective	Phase	Leader	Country	Type	Antigenic composition
Improvement of seasonal vaccines	Phase I	Jenner Institute, Oxford Uni	UK	Viral vector	M1 & NP
	Phase II	Biodvax	Israel	Subunit	HA, M & NP
		Novartis	Switzerland	Inactivated	QIV
		Vaxinnate	US	Subunit	M2e
	Phase III	Sanofi Pasteur	France	Inactivated	QIV
	Phase PC	Bionor Pharma	Norway	-	-
		Curelab	US	Subunit	M1 & NP
		Okairos	Italy	DNA	-
		Sanofi Pasteur	France	-	M2e
		Univ. of Shanghai	China	DNA & subunit	NP
	Phase I	Dynavax (in collab. with Novartis)	US	Subunit	M2e & NP
		Immune TargetingSyst.	UK	-	-
		Inovio	US	DNA	HA, NA & NP
		Juvaris	US	-	M2e
	Phase II	Seek	UK	Viral vector	M1, M2 & NP

Pour l'ensemble des vaccins induisant une réponse humorale, les évaluations d'immunogénicité se font selon les mêmes procédures que pour les vaccins classiques. En revanche, pour les vaccins induisant une réponse cellulaire, le développement de corrélats de protection basés sur la réponse cellulaire post-vaccinale est encore à développer et il n'existe pas aujourd'hui de technique faisant consensus pour l'évaluation de cette réponse post-vaccinale.

A noter que l'OMS essaye de proposer des techniques standardisées pour l'analyse des corrélats de protection, tant pour la réponse humorale anti HA et anti NA, que pour la réponse cellulaire.

6 – Synthèse et recommandations

6.1- Vaccination antigrippale et personnes âgées

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 les études 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 aux études 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 pour 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 bénéfique/risque de la vaccination contre la grippe reste positive chez les personnes âgées.

6.2- Vaccination antigrippale et professionnels de santé

Au total, les données scientifiques relatives à l'impact de la vaccination antigrippale 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.

6.3- 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.

GLOSSAIRE

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Clin	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CnamTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CSSP	Commission spécialisée Sécurité des patients du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
ECDC	<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>
EV	Efficacité vaccinale
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
GEIG	Groupe d'expertise et d'information sur la grippe
Grog	Groupe régional d'observation de la grippe
IF	Immunofluorescence
InVS	Institut de veille sanitaire
IRA	Infection respiratoire aiguë
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
RR	Risque relatif
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
TDR	Test de diagnostic rapide
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
VRS	Virus respiratoire syncytial