

Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012

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

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

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

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

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

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

11.2012
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

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

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

Background

Epidemiology

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

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

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

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

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

Considérations générales

Épidémiologie

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

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

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

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

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

Particular risk groups for influenza

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

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

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

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

Groupes à risque pour la grippe

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

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

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

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

² See http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf

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

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

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

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

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

² Consulter http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf

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

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

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

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

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

Influenza is an important contributor to mortality in the elderly. In urban China, 86% of the influenza-associated excess deaths during the period 2003–2008 occurred among people aged ≥ 65 years.⁸ During the period 1976–2007, individuals aged ≥ 65 years consistently accounted for approximately 90% of all influenza-related deaths in the USA.⁹ In the UK, during the period 1999–2010, an estimated 2.5%–8.1% of deaths among those aged ≥ 75 years were due to influenza.¹⁰ In Singapore, influenza-associated deaths were 11.3 times more likely among individuals aged ≥ 65 years than among the general population.¹¹ Estimates using all-cause excess mortality models in Portugal¹² and all-cause, respiratory and cardiovascular mortality in Australia¹³ also identified an increased influenza-associated mortality in elderly individuals. In low- and middle-income countries, influenza-associated mortality among elderly populations may be several times higher than in high-income countries.¹⁴

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

Pathogen, disease, treatment, and laboratory diagnosis

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

La grippe contribue de manière importante à la mortalité des personnes âgées. Dans la Chine urbaine, 86% des décès excédentaires associés à la grippe survenus entre 2003 et 2008 ont concerné des personnes ≥ 65 ans.⁸ Sur la période 1976–2007, la tranche d’âges ≥ 65 ans a représenté régulièrement 90% environ des décès dus à la grippe aux États-Unis.⁹ Au Royaume-Uni, sur l’intervalle 1999–2010, on estime que 2,5 à 8,1% des décès touchant des personnes ≥ 75 ans étaient dus à la grippe.¹⁰ À Singapour, la probabilité de décès lié à la grippe était 11,3 fois plus forte chez les individus ≥ 65 ans que dans la population générale.¹¹ Des estimations faisant appel à des modèles de l’excès de mortalité toutes causes confondues au Portugal¹² et à la mortalité toutes causes respiratoires et cardiovasculaires confondues en Australie¹³ ont aussi identifié une augmentation de la mortalité associée à la grippe chez les personnes âgées. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, cette surmortalité peut être plusieurs fois supérieure à ce qu’elle est dans les pays à revenu élevé.¹⁴

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

Agent pathogène, maladie, traitement et diagnostic en laboratoire

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Influenza vaccines

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

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

Parmi les inhibiteurs de la NA, l'oseltamivir est le plus largement utilisé, avec des données d'innocuité qui s'accumulent, notamment pour le traitement des jeunes enfants et des femmes enceintes. L'administration précoce et à grande échelle des inhibiteurs de la NA s'est accompagnée d'une réduction des hospitalisations et de la mortalité, en particulier pendant la pandémie de 2009.¹⁹ L'utilisation prophylactique de ces médicaments ou le traitement des personnes immunodéprimées sont associés à un accroissement de la probabilité d'émergence d'une résistance aux antiviraux, d'où la nécessité d'une surveillance étroite.

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

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

Vaccins antigrippaux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trivalent inactivated influenza vaccines

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

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

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

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

Serological correlates of protection for TIVs

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

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

Vaccins antigrippaux trivalents inactivés

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

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

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

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

Corrélations entre la sérologie et la protection par les VTI

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

Efficacy/effectiveness²² of influenza vaccines

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

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

Influenza vaccination in pregnancy will protect both pregnant women and their newborns against influenza. The quality of scientific evidence for the effects of TIV vaccination in pregnancy against influenza infection and severe outcomes of infection in pregnant women is graded in Table 1a;²³ similarly, Table 1b²⁴ provides grading of the evidence for the effects of TIV against influenza infection and severe outcomes of infection in infants <6 months of age. The scientific evidence for the ability of TIV to prevent influenza infection in children aged 6 months to 2 years and in children aged 2–6 years is provided in Tables 2a and 2b, respectively.^{25, 26}

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

When the vaccine strains closely match the circulating influenza viruses, efficacy rates in individuals younger than 65 years of age typically range from 70% to 90%,⁹ whereas the efficacy of TIV to prevent influenza infection in individuals aged ≥65 years is at best modest, irrespective of setting, population and study design. Grading of the scientific evidence for efficacy/effectiveness of TIV in the elderly is presented in Table 3.²⁸ An increased antibody response in individuals aged ≥65 years, as compared to the response to standard TIVs, is elicited by the high-dose formulation of TIV

Efficacités théorique/réelle²² des vaccins antigrippaux

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

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

La vaccination antigrippale pendant la grossesse protégera contre la grippe à la fois la femme enceinte et l'enfant à naître. La qualité des preuves scientifiques des effets du VTI contre l'infection grippale et les issues sévères de cette infection chez la femme enceinte est cotée dans le tableau 1a;²³ de manière similaire, le Tableau 1b²⁴ présente la cotation des preuves des effets du VTI contre l'infection grippale et ses issues sévères chez les nourrissons de <6 mois. Les preuves scientifiques de la capacité du VTI à prévenir cette infection chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans et chez ceux de 2 à 6 ans sont fournies dans les Tableaux 2a et 2b respectivement.^{25, 26}

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

Si les souches vaccinales correspondent étroitement aux virus grippaux en circulation, le taux d'efficacité vaccinale chez les individus de <65 ans se situe typiquement entre 70 et 90%,⁹ tandis que l'efficacité du VTI dans la prévention de l'infection vaccinale chez des individus âgés ≥65ans est au mieux modeste, indépendamment du contexte, de la population et du type d'étude. La cotation des preuves scientifiques de l'efficacité théorique/réelle du VTI chez les personnes âgées est présentée dans le Tableau 3.²⁸ Chez les individus âgés ≥65 ans, la réponse en anticorps suscitée par une formulation fortement dosée homologuée aux Etats-Unis en 2010 est plus forte que celle

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

²³ Grading of scientific evidence – Table 1a. Is inactivated influenza vaccine versus no intervention or non-influenza vaccine in pregnant women effective to prevent influenza infection and severe outcomes of infection in pregnant women? Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_maternal_outcomes.pdf

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

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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28107

