

19^e
Journée
de pathologie
infectieuse
pédiatrique
ambulatoire



**Faut-il continuer à
vacciner les enfants
contre la grippe ?**





Catherine Weil-Olivier
Robert Cohen

Grippe



Prévoir le pire
Espérer le meilleur
Prendre ce qui viens

Proposez-vous la vaccination anti-grippale

-  A tous vos enfants de > 6 mois
-  A tous vos enfants de > 6 mois appartenant à un groupe à risque
-  A une partie des enfants appartenant à un groupe à risque
-  Je ne fais pratiquement pas ce vaccin

Si un vaccin par voie nasale aussi efficace que le vaccin actuel était disponible, le proposeriez-vous ?

- /// A tous vos enfants de > 6 mois**
- /// A tous vos enfants de > 6 mois appartenant à un groupe à risque**
- /// A une partie des enfants appartenant à un groupe à risque**
- /// Je ne le ferai toujours pas**

Allez vous vous faire vacciner contre la Grippe cette année ?

 Oui

 Non

 Ne sait pas

Vaccination depuis 2010 en



- Les taux de couverture n'étaient *déjà pas bons avant 2010...*
- Ils ont encore chuté avec:
 - La « crise *A/H1N1 pdm2009* »
 - La mise en doute de l'efficacité notamment sur la cible principale : les sujets âgés
 - La défiance globale vis à vis des vaccins

Vaccination en



X

La baisse d'efficacité des vaccins grippe ces deux dernières années rend le message médical moins audible

- 2013-2014 → évolution des souches entre leur envoi par l'OMS et leur traitement par les firmes
- 2014-15 → **souche circulante prédominante** (près de 60% des souches isolées) **A/H3N2 qui a glissé antigéniquement (« drift »)**

Effacité globale sur le terrain (toutes souches A et B) des vaccins grippaux, CDC, USA, saison 2014-2015

	% vaccinated	Adjusted VE	(95% CI)
Influenza A and B			
All ages	(55)	23%	(14 to 31)
Age group (yrs)			
6 mos–8	(52)	27%	(9 to 42)
9–17	(41)	29%	(6 to 46)
18–49	(45)	10%	(-10 to 26)
50-64	(66)	27%	(6 to 44)
≥65	(85)	36%	(8 to 55)

Effacité vaccinale grippale ajustée par sous type d'influenza A et lignage B

US Flu VE Network, 2014-15

Influenza A (H3N2)

All ages

Influenza B (Yamagata)

All ages

Influenza B (Victoria)

All ages

	% vaccinated	Adjusted VE	(95% CI)
Influenza A (H3N2) All ages	(55)	13%	(2 to 23)
Influenza B (Yamagata) All ages	(55)	55%	(43 to 65)
Influenza B (Victoria) All ages	(55)	63%	(26 to 81)

Efficacité vaccinale, saison 2014-2015

- UK: période 1 Oct 2014 au 17 Janvier 2015
 - Efficacité vaccinale (EV) globale ajustée vis à vis d'influenza A (infection confirmée) : 2.3% (95% CI -48.5, 36.1)
 - La majorité des infections à influenza A étaient dues au A(/H3N2), avec une EV de 0.60 % (-52.4, 35.1)
 - Estimation la plus basse de l'EV rapportée au UK dans la dernière décennie
- Canada
 - EV de -8% (95% CI: -50 to 23) vis à vis des infections à A(H3N2) virus confirmées au laboratoire

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/429617/Annualreport_March2015_ver4.pdf

Skowronski DM, et Al. Euro Surveill. 2015;20(4):21022

Faut-il continuer à vacciner les enfants contre la grippe ?

X

Pour

- Les mutations sont constantes
- La Grippe est une maladie importante
 - En 2014-15 en France
 - 18.000 Morts
 - Age Moyen 53 ans
 - En pédiatrie
 - Taux d'attaque élevé
 - Diagnostic clinique impossible
 - Hospitalisations fréquentes
 - *Coûts de santé en ambulatoire*
 - Mortalité non négligeable ?
- Les enfants contribuent largement à la diffusion de l'épidémie

Contre

- L'efficacité des vaccins est
 - Sub-optimale
 - Imprévisible d'une année sur l'autre
 - *Ne couvre qu'une saison épidémique*
- Pour l'instant les vaccins disponibles en France ne sont administrables que par voie injectable
- Les injections successives des vaccins inactivés sont peut-être - efficaces

Faut-il continuer à vacciner les enfants contre la grippe ?

X

Pour

Aucune alternative de *prévention* secondaire sérieuse

- Hygiène
 - Réduit le risque de la maladie
 - Mais n'immunise pas...on reste susceptible pour plusieurs années
- Anti-neuraminidase
 - Efficacité modeste et uniquement si précoce
 - Effets indésirables

BMJ

BMJ 2014;348:g2545 doi: 10.1136/bmj.g2545 (Published 10 April 2014)

Page 1 of 18

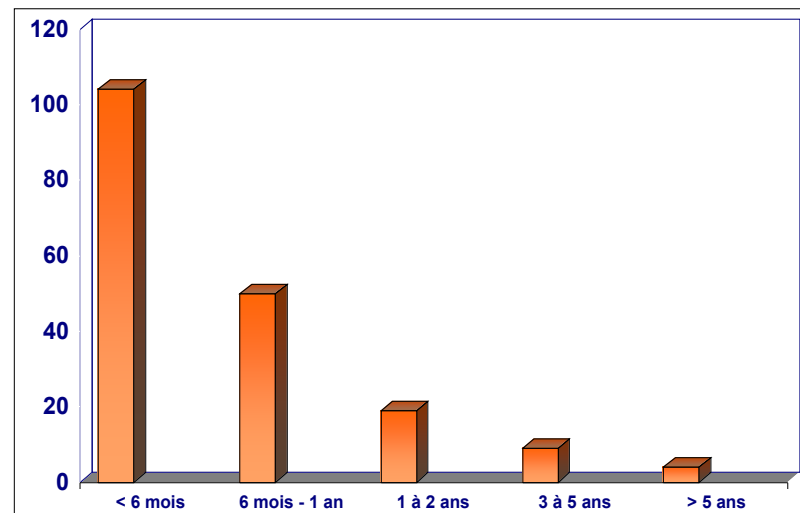
RESEARCH

Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments

- In prophylactic studies oseltamivir reduces the proportion of symptomatic influenza.
- In treatment studies it also modestly reduces the time to first alleviation of symptoms, but it causes nausea and vomiting and increases the risk of headaches and renal and psychiatric syndromes.
- The evidence of clinically significant effects on complications and viral transmission is limited because of rarity of such events and problems with study design.

Importance de la grippe chez l'enfant

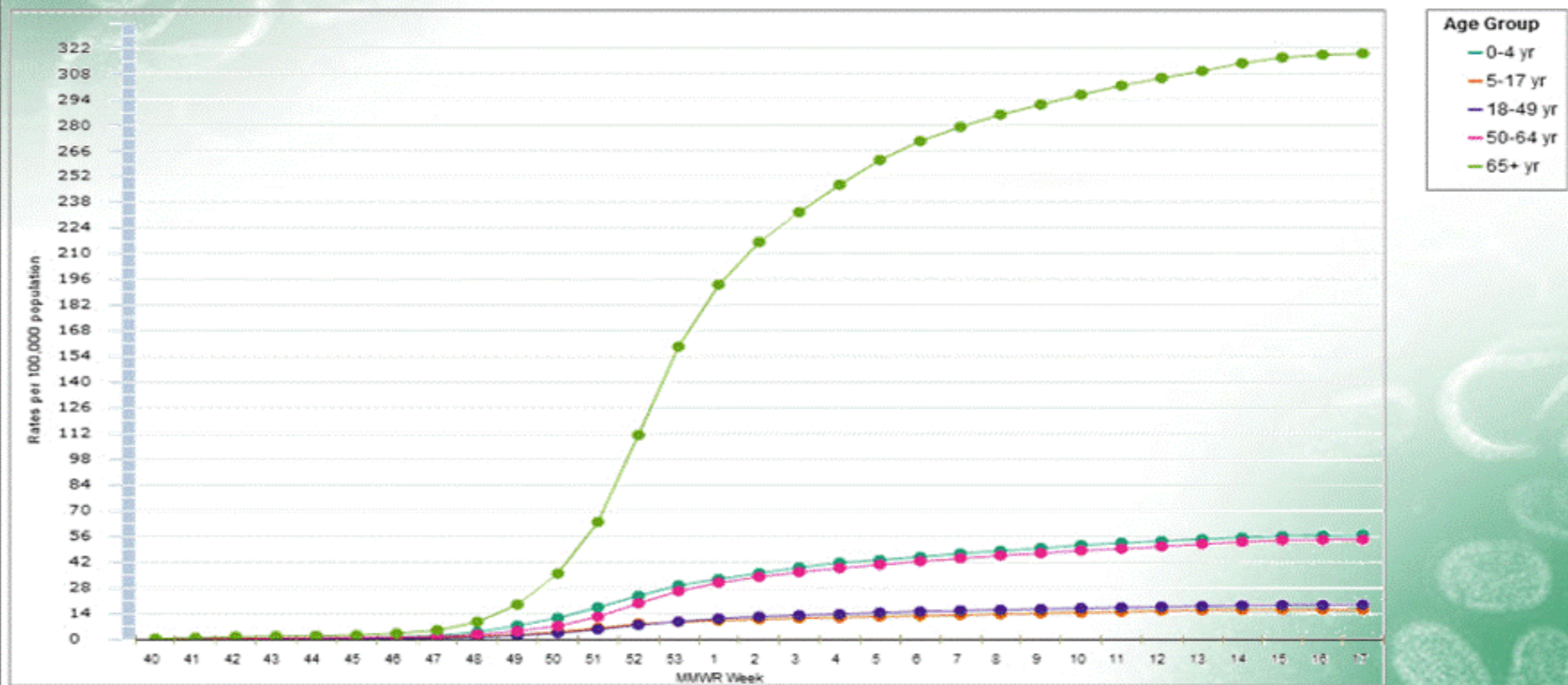
- **Taux d'attaque >> élevé** que chez l'adulte
- **Diagnostic** clinique le plus souvent **impossible**
 - Autres virus hivernaux
 - Infections bactériennes (bactériémies occultes, pneumopathies, sinusites)
- Cause importante de prescription d'antibiotiques
- Fréquence des complications
(...le plus souvent bénignes)
- Taux d'hospitalisation élevé (<2 ans)
- Rôle majeur dans la **diffusion de la maladie chez l'adulte**



Hospitalisations attribuées
à la grippe en fonction de l'âge

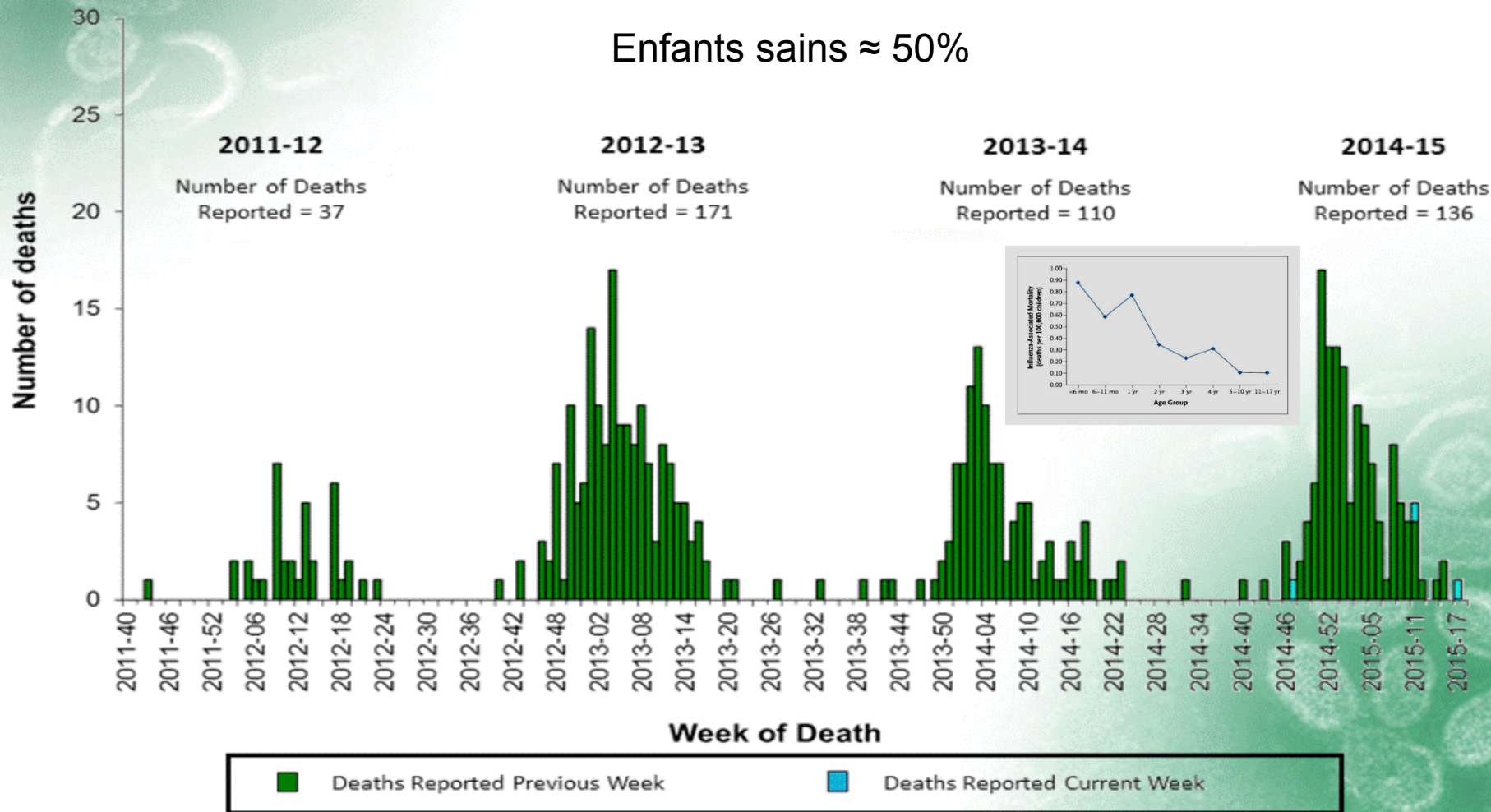
Maleutic-Neuzil. NEJM 2000 ; 342 : 225

Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalizations Preliminary rates as of May 02, 2015



A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2011-12 season to present



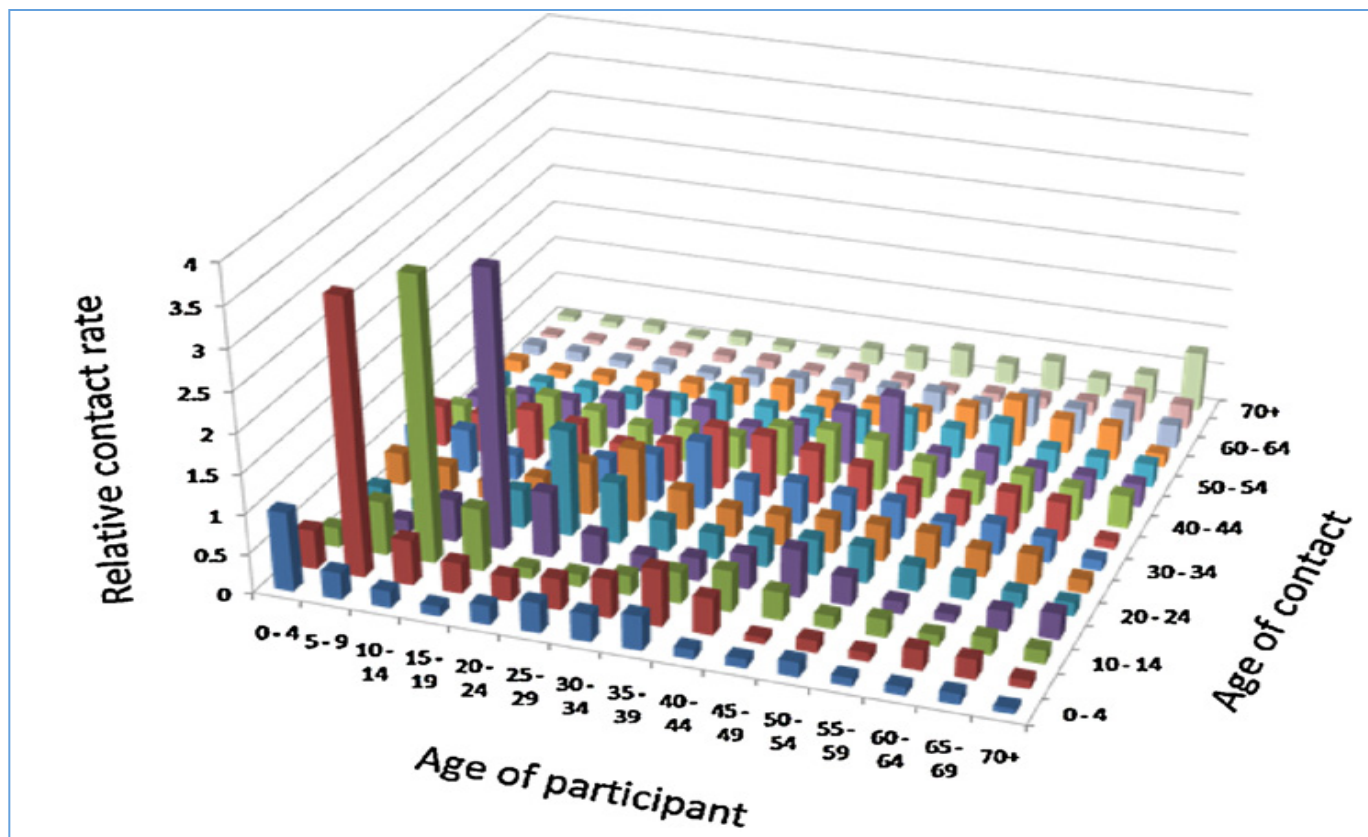
Rôle de la Grippe de l'enfant dans la diffusion des épidémies

Pas de démonstration directe mais arguments indirects: taux d'attaque supérieurs, pics épidémio, durée et taux d'excrétion du virus

- Children with flu contribute to the burden of flu in all age groups because they are more likely to pass on the infection than adults
- In 2012 the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) recommended that the seasonal influenza (flu) programme should be extended to all children aged between 2 years and less than 17 years
- This **extension to the flu vaccination programme should** reduce the impact of seasonal flu on children and **reduce transmission of flu within the community**"
- **Providing indirect protection** by lowering flu transmission from children to other children, to adults and to those in the clinical risk groups of any age

Transmission d'une infection

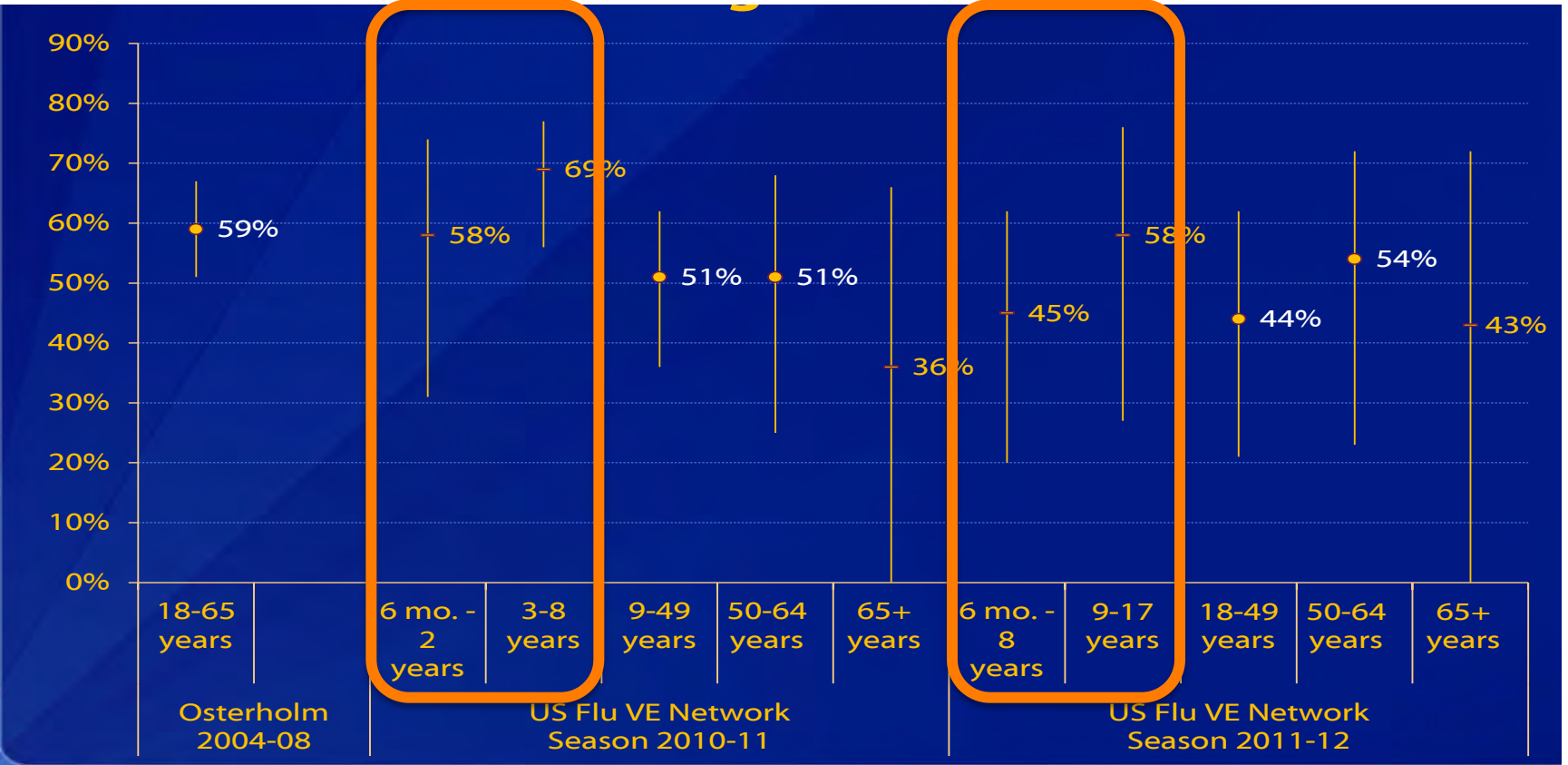
Who Acquires Infection From Whom (WAIFW) matrix for Great Britain, for both physical and non-physical contacts. (derived by the POLYMOD study)



Les vaccins contre la grippe

- Le virus de la grippe est une **cible mouvante** conduisant à **reformuler** les vaccins contre la grippe *presque* annuellement
- L'**efficacité** des vaccins proposés varie d'une année sur l'autre, en fonction de la souche et des vaccins, du terrain...
- Chez l'adulte :
 - 80% (IC95% 56-91) lorsque les souches vaccinales correspondent bien au virus circulant
 - 50% (IC95% 27-65) lorsque ce n'est pas le cas
 - Voir bcp moins certaines années

Comparison of seasonal vaccine pooled effectiveness per season and per age group



From Mark Thompson, Influenza Division
ACIP June 20, 2013

Les vaccins contre la grippe

- **Efficacité** habituellement **meilleure** sur les **virus A** que sur les virus B (ajout du *deuxième lignage B*)
- L'efficacité des vaccins antigrippaux actuels avant *l'âge de 5 ans* est de l'ordre de 50%
- Leur **efficacité** clinique chez les sujets de **6 mois à 2ans** n'est **pas** clairement **démontrée**
 - Jefferson Cochrane database of systematic reviews 2012
(*vaccins inactivés trivalents*)

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferracioli E

Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 29, 2014

MAJOR ARTICLE

Impact of Repeated Vaccination on Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2) and B During 8 Seasons

Huong Q. McLean,¹ Mark G. Thompson,² Maria E. Sundaram,¹ Jennifer K. Meece,³ David L. McClure,¹ Thomas C. Friedrich,^{4,5} and Edward A. Belongia¹

¹Center for Clinical Epidemiology and Population Health, Marshfield Clinic Research Foundation, Wisconsin; ²Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ³Integrated Research and Development Laboratory, Marshfield Clinic Research Foundation, ⁴Department of Pathobiological Sciences, University of Wisconsin School of Veterinary Medicine, and ⁵Wisconsin National Primate Research Center, Madison

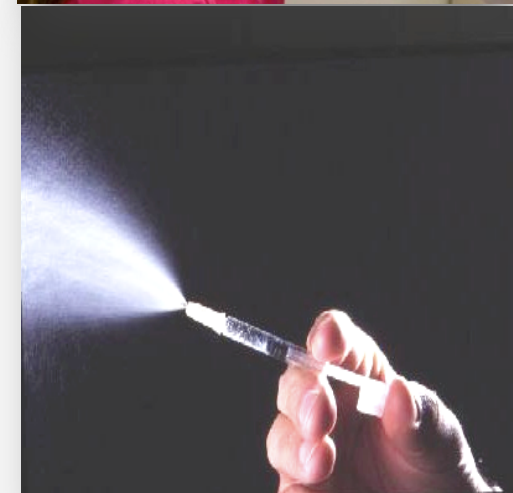
X

Current-Season Vaccination Status and 5-Year Vaccination History^a

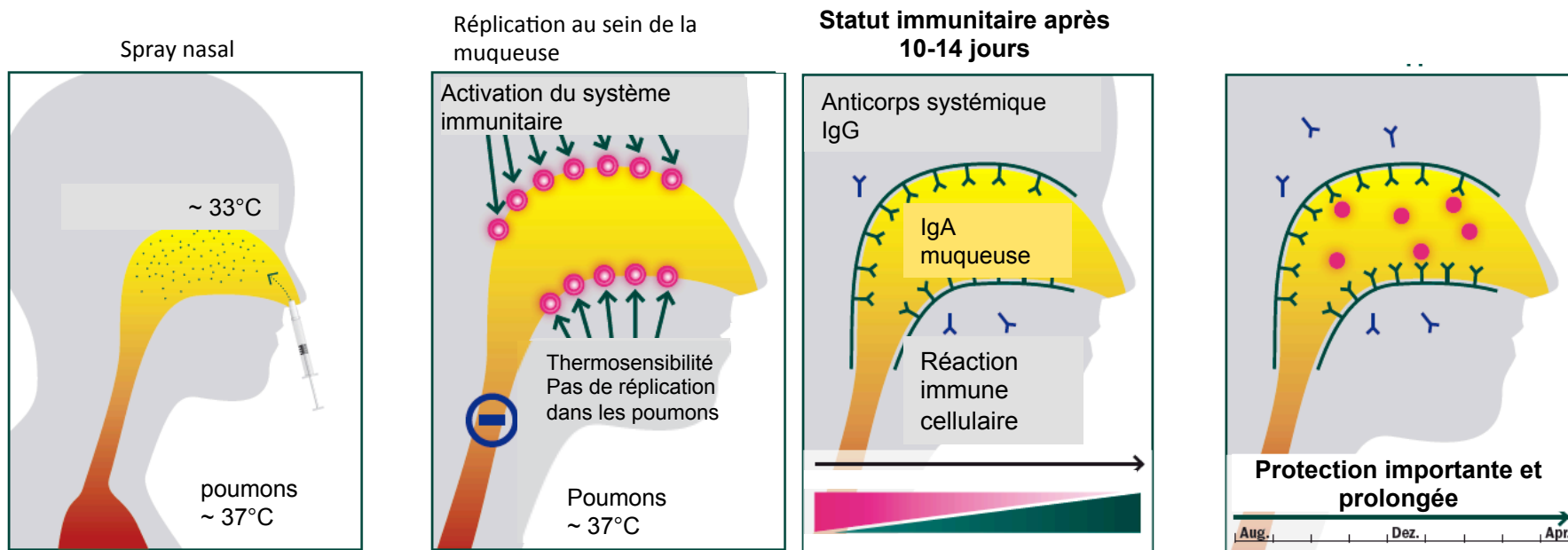
Current-Season Vaccination + Frequent Vaccinee	Current-Season Vaccination + Infrequent Vaccinee	Current-Season Vaccination + Nonvaccinee	No Current-Season Vaccination + Frequent Vaccinee	No Current-Season Vaccination + Infrequent Vaccinee
24 (3-41)	35 (13-51)	65 (36-80)	36 (1-60)	6 (-22 to 28)

Fluenz Tetra®

- **Une innovation thérapeutique :**
 - mécanisme de protection unique mimant l'infection naturelle
 - **seul vaccin grippal vivant atténué**
 - voie d'administration : pulvérisation intranasale
dont on peut attendre un impact en terme de couverture vaccinale
 - **tétravalent (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria et B/Yamagata)**
- AMM Européenne le 6 décembre 2013
- Avis Haut Conseil de la Santé Publique le 10 juillet 2014 .

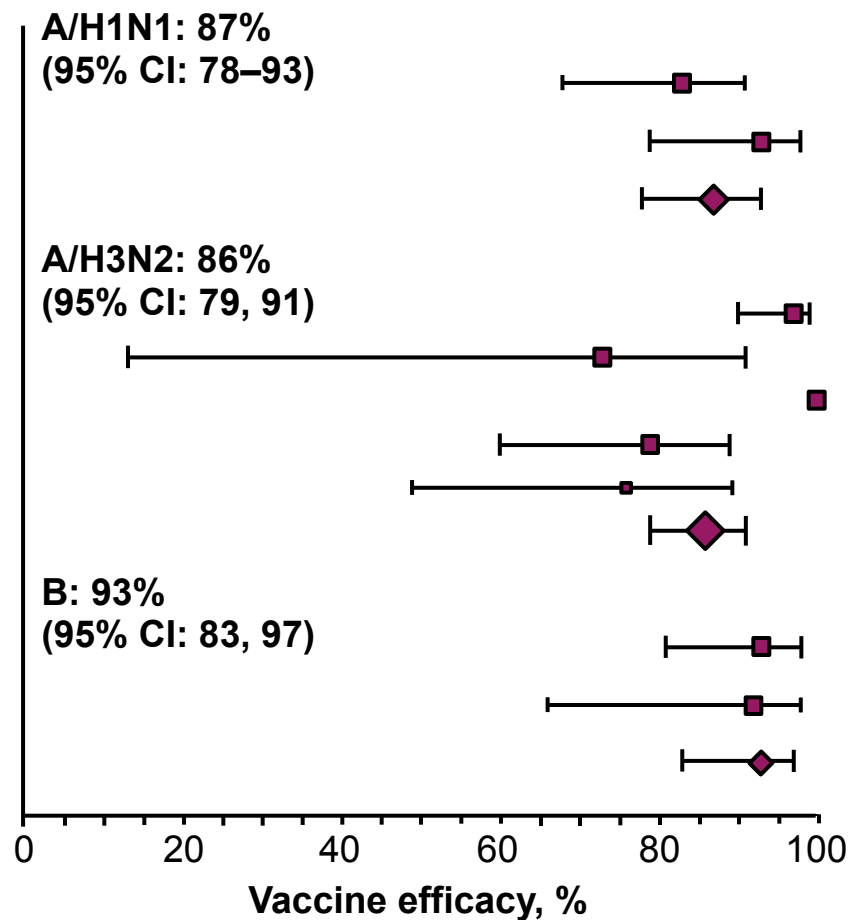
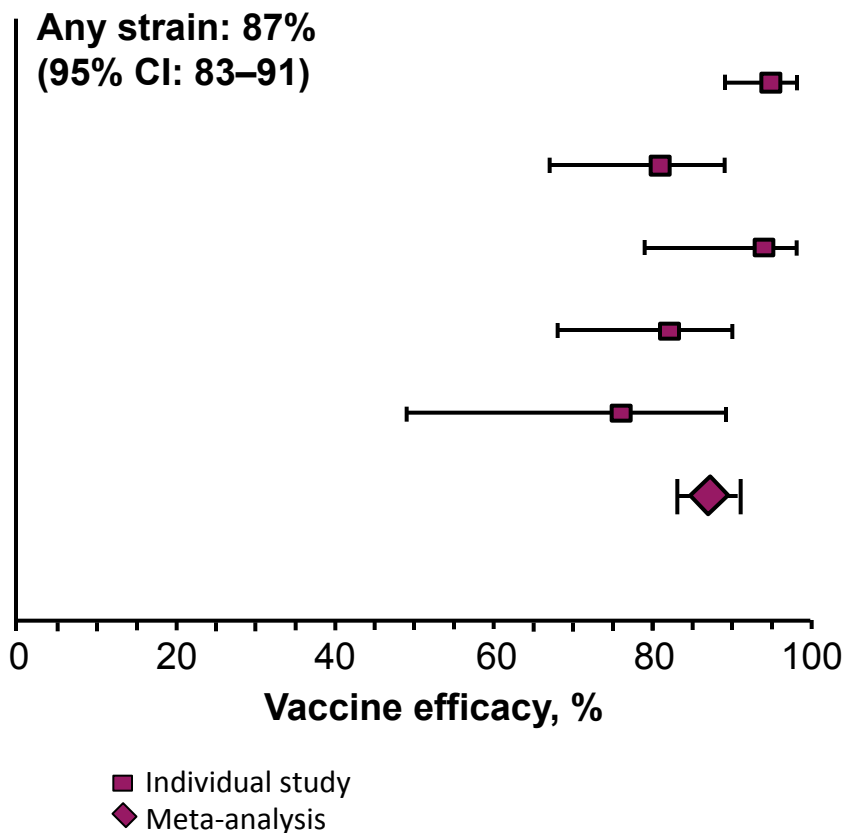


La réplication dans les cavités nasales entraîne la réponse immune



Efficacité versus placebo

5 études randomisées studies

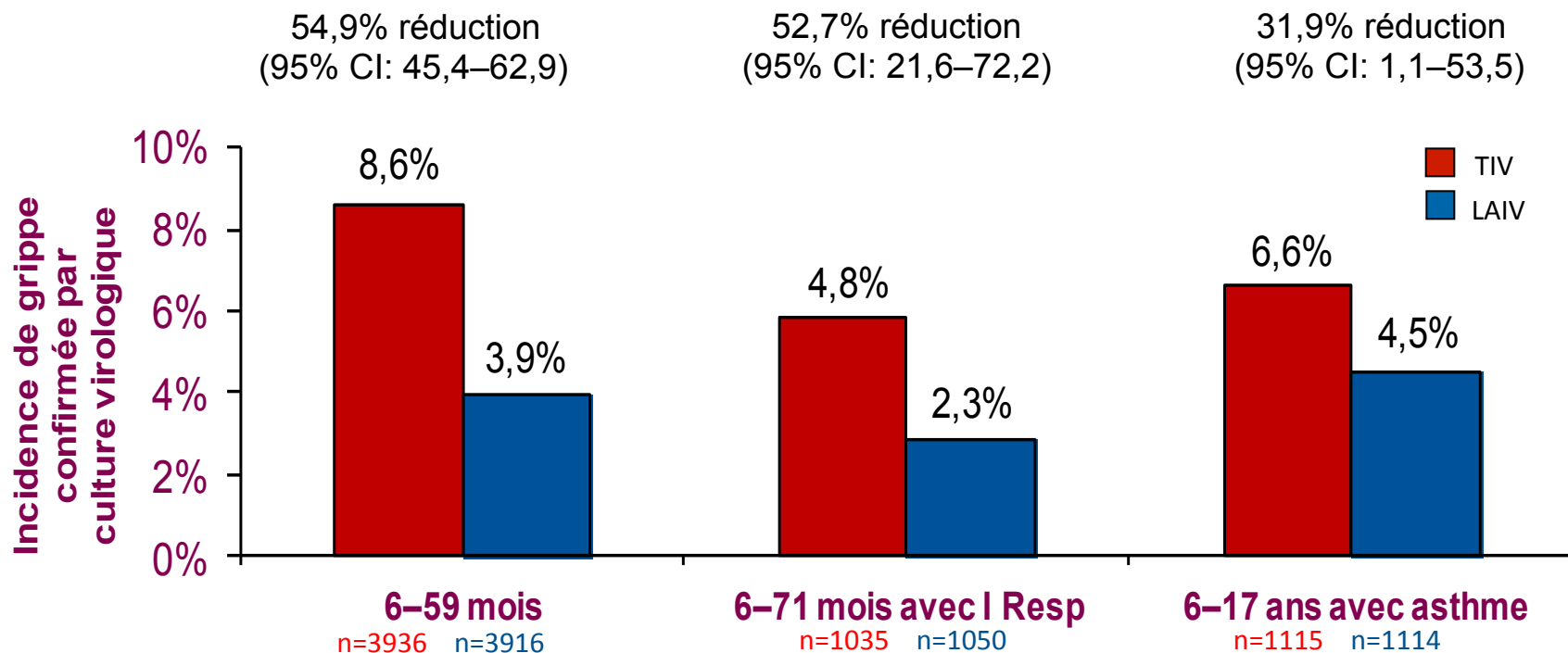


CI, confidence interval; LAIV, live attenuated influenza vaccine

Adapted from Ambrose CS et al. *Vaccine* 2012;30:886–892.

Efficacité versus TIV

3 études randomisées ; toutes souches confondues

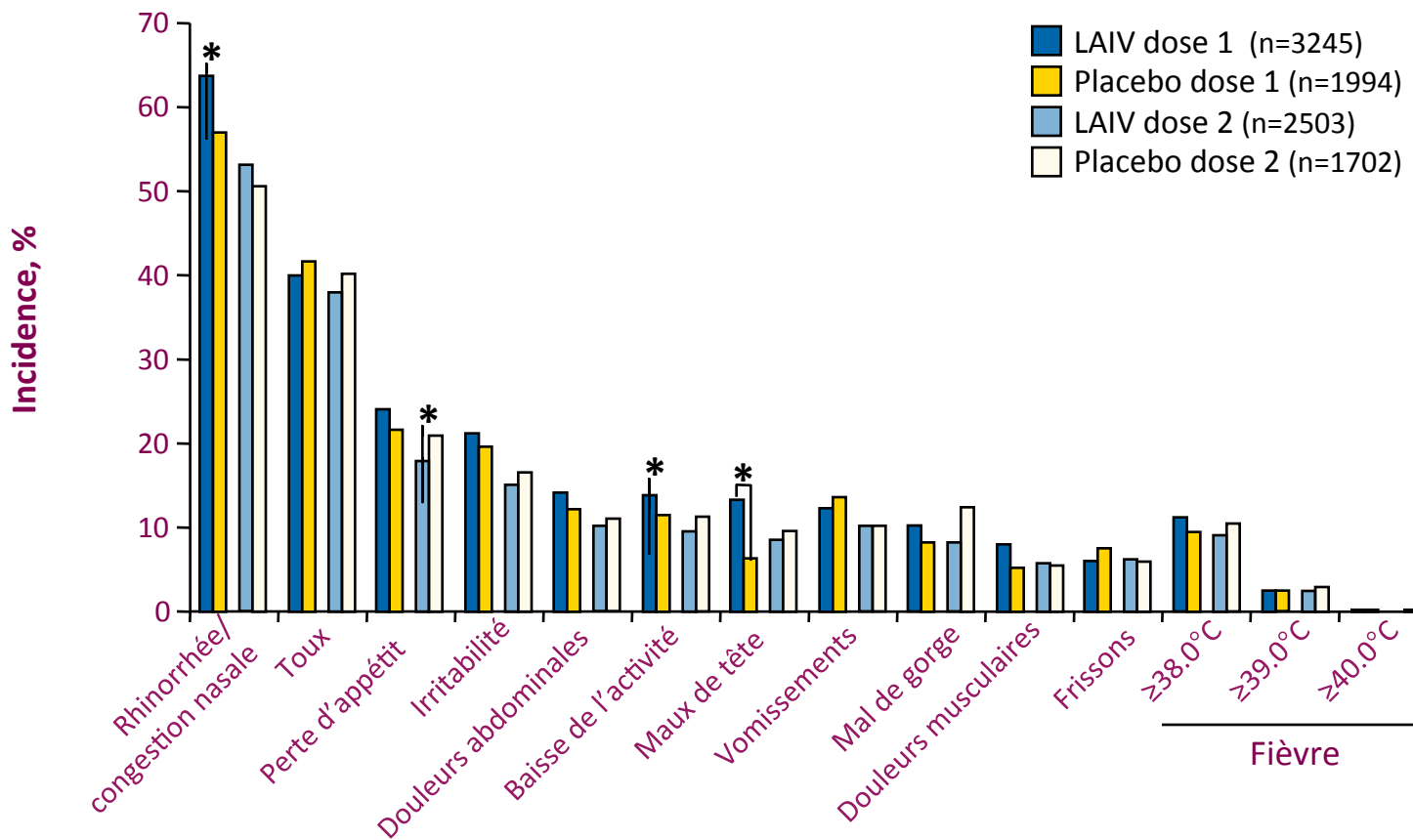


CI, confidence interval; LAIV, live attenuated influenza vaccine; I Resp : infection respiratoire; TIV, injectable vaccine

Belshe RB et al. *N Engl J Med* 2007;356:685-696.
 Ashkenazi S et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:870-879.
 Fleming DM et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:860-869.

Tolérance du LAIV comparé au placebo ; J0-J10

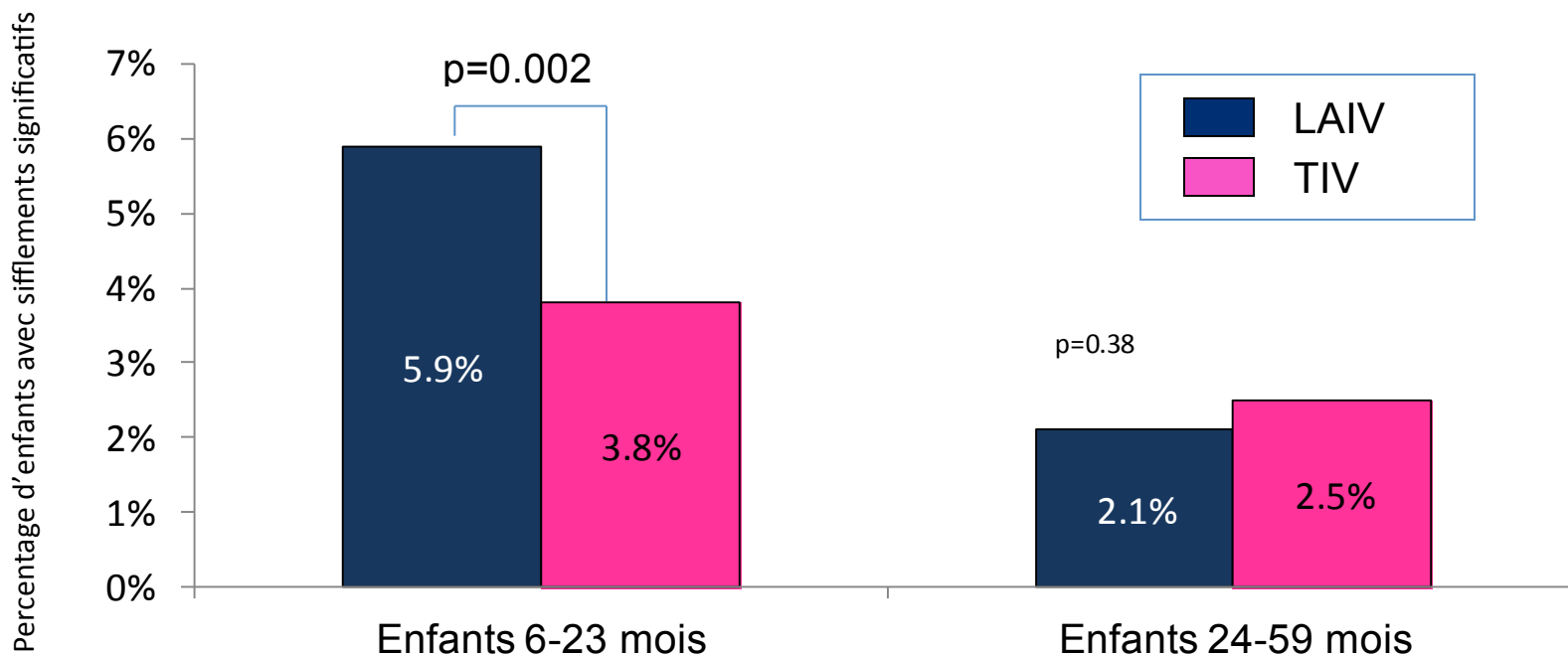
Enfants de 2-17 ans : effets signalés sur demande



*Difference statistiquement significative ($p < 0.05$)
 LAIV : live attenuated influenza vaccine

Episodes de respiration sifflante après vaccination

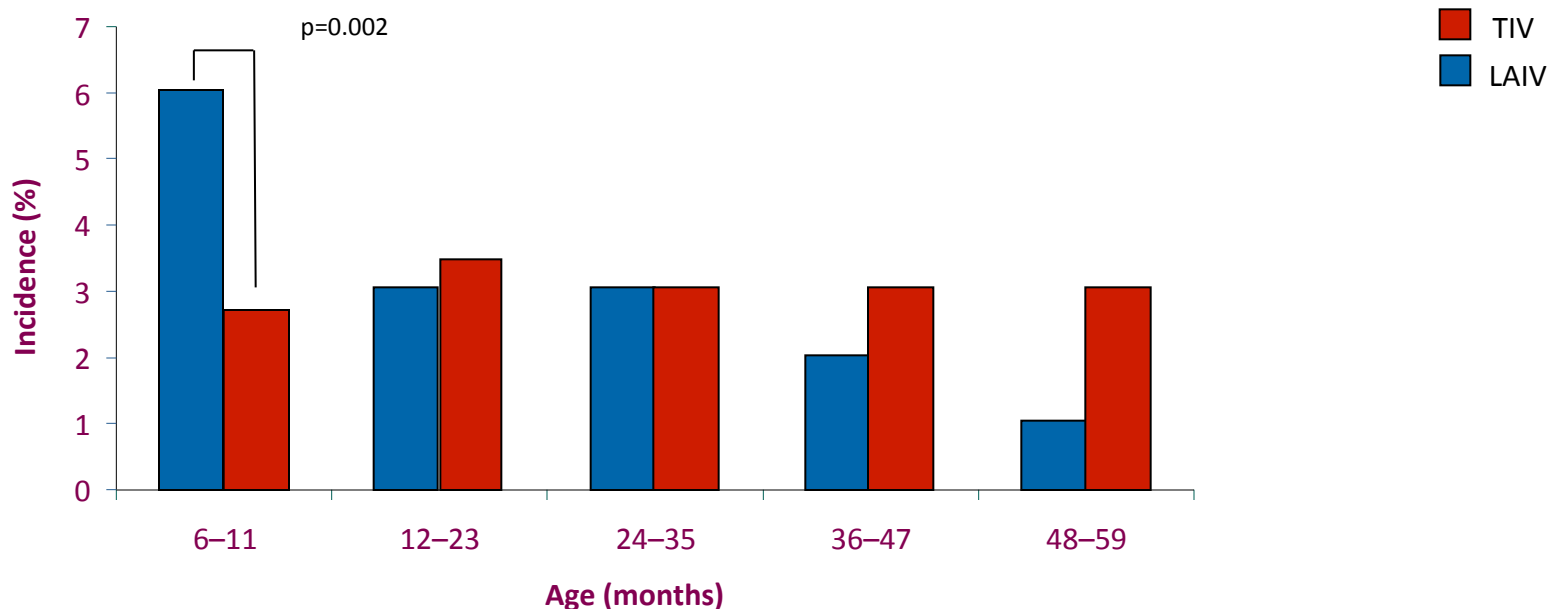
Pourcentage d'épisodes de respiration sifflante dans les 42 jours suivant la vaccination



Hospitalisation rates in children following vaccination

- Rates of hospitalisation for any cause were higher amongst LAIV recipients aged 6–11 months*, with no increase in children aged ≥12 months

Hospitalisation rates by age through 180 days following vaccination



Adapted from Belshe RB et al, 2007¹

*LAIV is not approved for children under 24 months of age (please consult the SmPC / PI for more information)

LAIV, live attenuated influenza vaccine; TIV, traditional injectable vaccine

1. Belshe RB et al. *N Engl J Med* 2007;356:685–696.

Haut Conseil de la santé publique

X

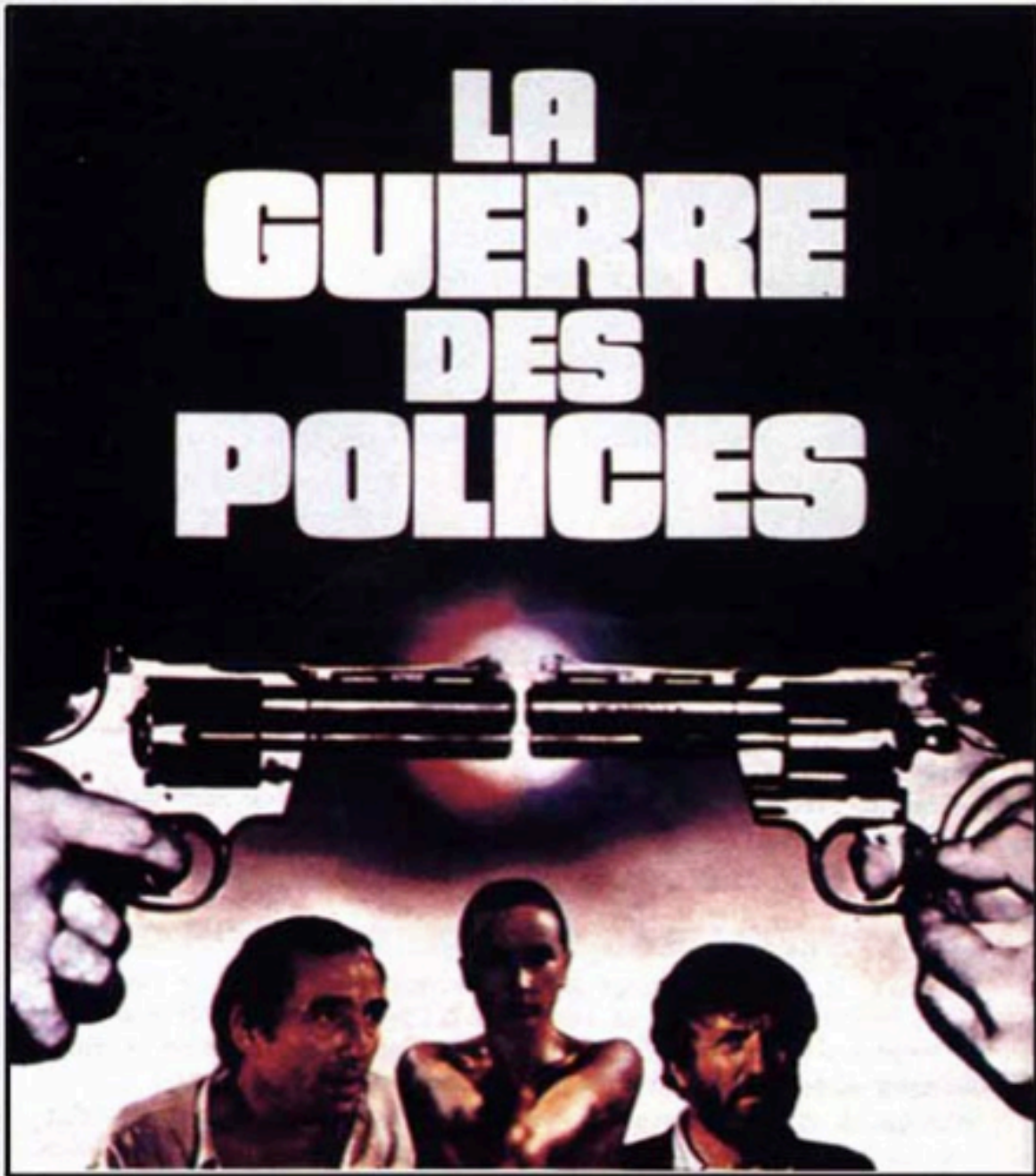
AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué
contre la grippe saisonnière FluenzTetra®

10 juillet 2014

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin grippal nasal FluenzTetra® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2014) en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

Il rappelle par ailleurs sur la base de l'avis du 21 octobre 2011 relatif au vaccin trivalent Fluenz® [1], l'intérêt à pouvoir disposer chez l'enfant d'un tel vaccin vivant atténué notamment en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Dans ces circonstances, ce vaccin vivant atténué a montré sa supériorité par rapport au vaccin inactivé.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
29 avril 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 mars 2015
a fait l'objet d'une audition le 29 avril 2015.*

FLUENZ TETRA suspension pour pulvérisation nasale

R(1) pulvérisateur (CIP : 34009 200 111 7 1)

SMR	Important dans la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans, notamment en primo-vaccination, pour lesquels la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.
ASMR	FLUENZ TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention de la grippe, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	FLUENZ TETRA peut être utilisé, dans le cadre de son AMM, chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

Plus de 10 ans d'utilisation aux États-Unis

Actuellement plus de 15 millions de doses distribuées annuellement

Population	Pays	Âge	Recommandation	Année
Enfants* sains	États-Unis	2 à 17 ans	TIV ou LAIV	Mis à jour 2015
Enfants* sains	Canada	2 à 17 ans	Vaccination préférentielle par LAIV <i>versus</i> TIV	2011
Enfants* sains	UK	2 à 17 ans	LAIV devrait être le vaccin de choix Pilote en cours	2012
Enfants* sains	Israël	6 mois à 2 ans 2 à 17 ans	TIV seulement LAIV préféré au TIV	2013
Enfants à risque	Allemagne	2 à 6 ans 7 à 17 ans	LAIV préféré au TIV LAIV ou TIV sans préférence toutefois l'administration nasale est susceptible d'améliorer l'acceptabilité	2013
Enfants à risque	Suède	2 à 17 ans	LAIV préféré au TIV	2013
Enfants* sains	Finlande	2 à 3 ans	LAIV en routine	2015

* Selon les indications autorisées et en excluant les groupes avec contre-indications ou avec précautions spéciales

US : Advisory Committee on Immunisation Practices Meeting, Février 2015 ; Canada : NACI Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011–2012 ; UK : Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2012 ; Israel Ministry of Health 2013 ; Germany : Falkenhorst G et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(11):1557-1564 ; Sweden : SALAR: Swedish Association of Local Authorities and Regions. December 2013 ; Finland : **à compléter**

Plus de 10 ans d'utilisation aux États-Unis

Actuellement plus de 15 millions de doses distribuées annuellement

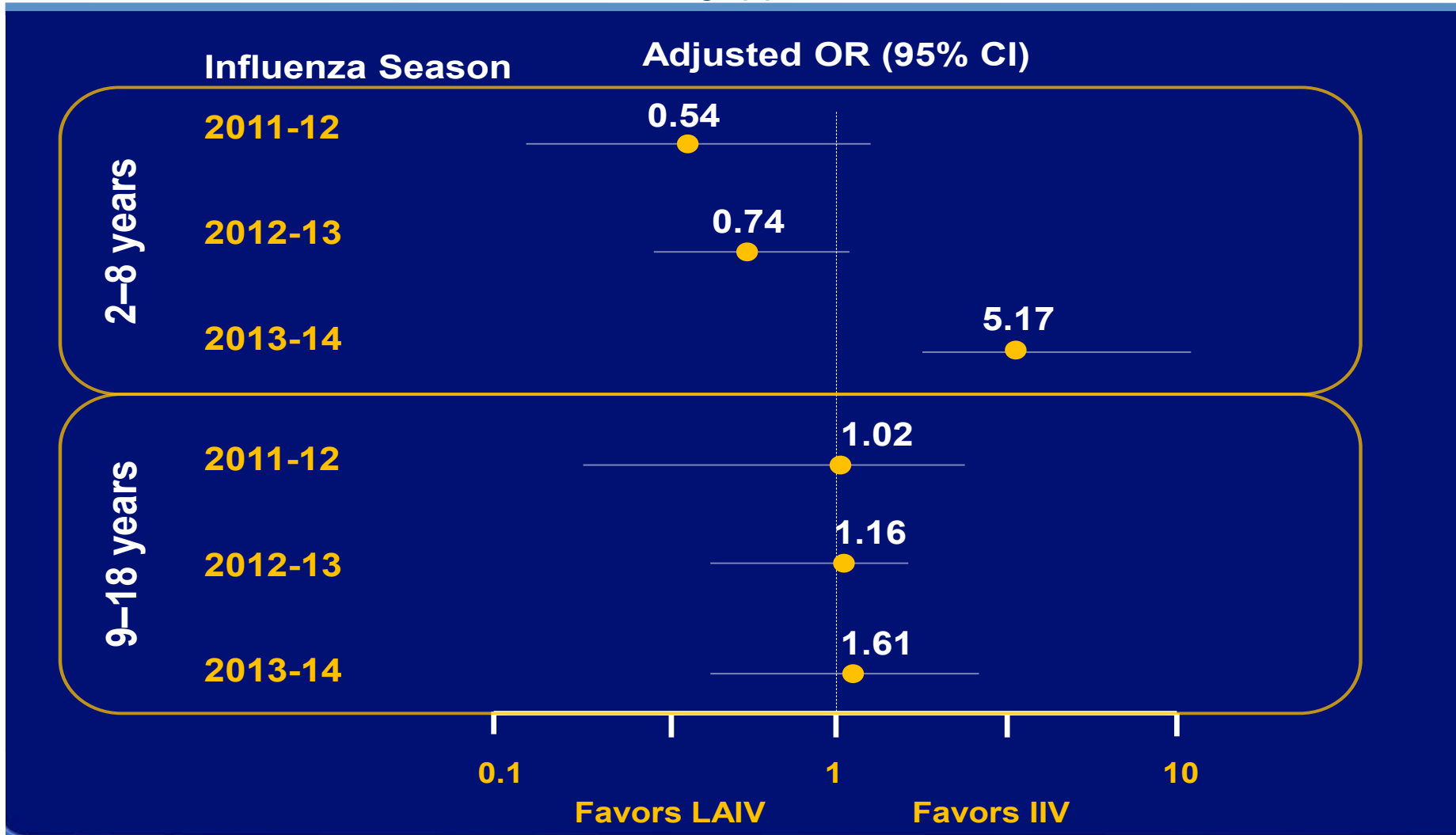
Population	Pays	Âge	Recommandation	Année
Enfants* sains	États-Unis	2 à 17 ans	TIV ou LAIV	Mis à jour 2015
Enfants* sains	Canada	2 à 17 ans	Vaccination préférentielle par LAIV <i>versus</i> TIV	2011
Enfants* sains	UK	2 à 17 ans	TIV ou LAIV	2012
Enfants* sains	Israël	6 m à 2 ans	TIV ou LAIV	2013
Enfants à risque	Allemagne	2 à 7 ans	Administration nasale	2013
Enfants à risque	Suède	2 à 17 ans	LAIV préféré au TIV	2013
Enfants* sains	Finlande	2 à 3 ans	LAIV en routine	2015

En 2015, l'ACIP ne recommande plus préférentiellement le Fluenz®

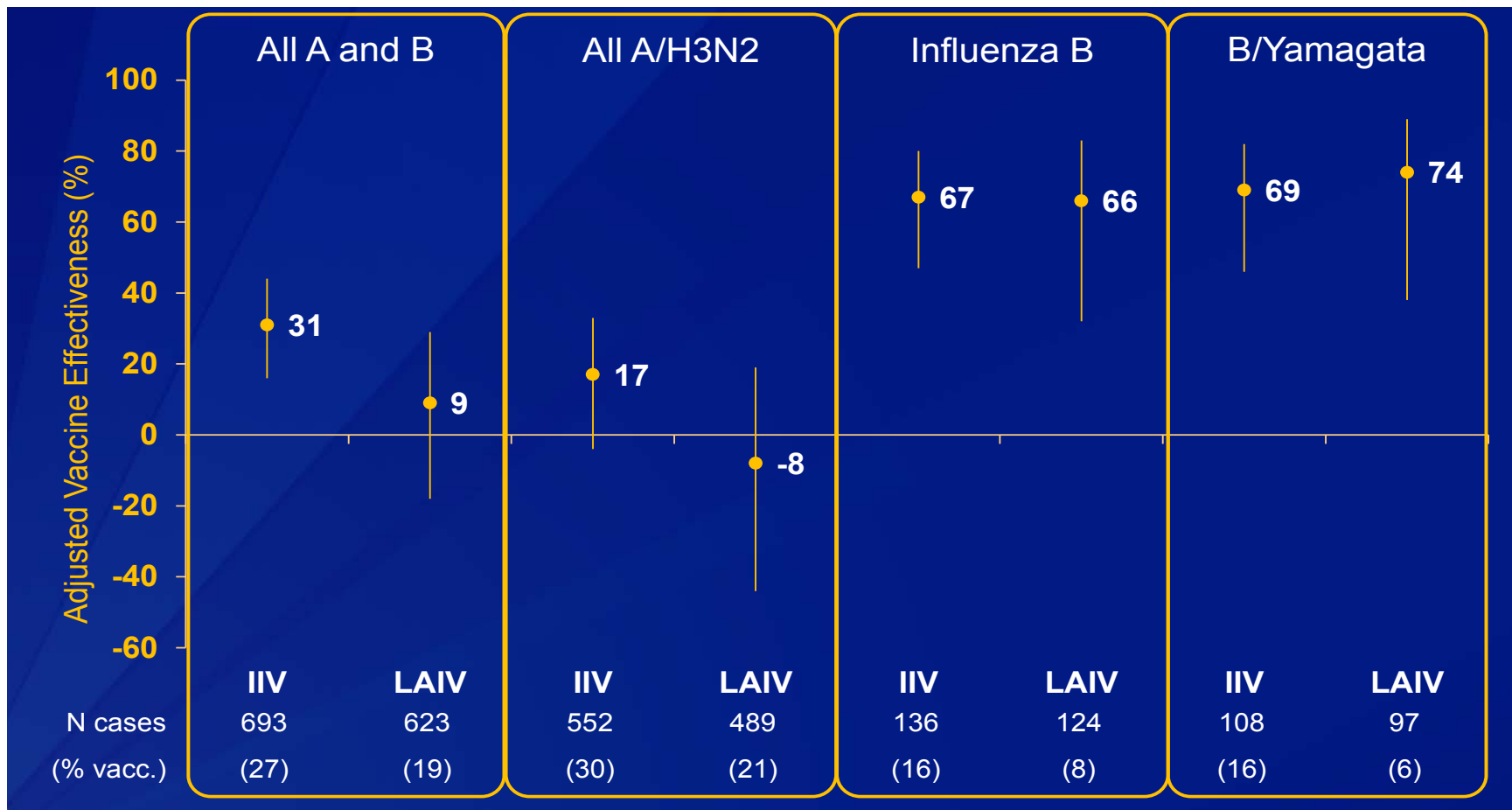
* Selon les indications autorisées et en excluant les groupes avec contre-indications ou avec précautions spéciales

US : Advisory Committee on Immunisation Practices Meeting, Février 2015 ; Canada : NACI Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011–2012 ; UK : Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2012 ; Israel Ministry of Health 2013 ; Germany : Falkenhorst G et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(11):1557-1564 ; Sweden : SALAR: Swedish Association of Local Authorities and Regions. December 2013 ; Finland : à compléter

Efficacité relative de LAIV par rapport au TIV, chez les enfants par groupe d'âge 2-8 et 9-18 ans 3 dernières saisons de grippe, US Flu VE Network



Efficacité vaccinale ajustée par type / sous type de virus grippe et par catégorie de vaccin chez les enfants et adolescents âgés de 2–17 ans, complètement vaccinés US Flu VE Network, 2014–2015



Faut-il continuer à vacciner ^x les enfants contre la grippe ?

- Malgré les limites de la vaccination antigrippale
- Vu le poids de la maladie
- Vu l'absence d'alternative préventive « réelle »

La réponse est clairement oui

- Mais
 - pas de raisons d'élargir le champ des reco officielles
 - tant que le Fluenz® ne sera pas disponible *et que les problèmes de fabrication ne seront pas résolus*
- Comment convaincre
 - Importance de la maladie (18.000 morts pas que des vieux)
 - Efficacité moyenne sur 10 ans > 50%
 - Pas d'alternative préventive

Vaccination de la femme enceinte

- Grippe : plus dangereuse chez la femme enceinte
- Vaccination de la femme enceinte efficace (> 70%)
- Recommandée
 - USA depuis 15 ans
 - UK
 - France depuis 5 ans
- Taux de couverture *très faible (en France)*