
Influenza vaccines

WHO position paper¹

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 vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to national programmes, but is not emphasized in these policy documents. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

This position paper is concerned mainly with seasonal (epidemic) influenza and the public health impact of yearly influenza vaccination.²

Summary and conclusions

Influenza virus types A and B are both common causes of acute respiratory illnesses, although influenza A viruses are the principal cause of large epidemics, as well as pandemics. Children are efficient transmitters of influenza viruses and those 5–9 years of age typically manifest the highest rates of infection and illness. However, severe morbidity and mortality are more common among elderly people and in specific high-risk groups. Although morbidity, mortality and affected risk groups appear to be similar all over the world, in many developing countries the disease burden and the socioeconomic impact of influenza are largely unknown.

Influenza viruses undergo frequent changes in their surface antigens. Immunity resulting from infection by one influenza virus does not protect fully against antigenic or genetic variants of the same subtype (influenza A viruses) or type (influenza B viruses). As a consequence, influenza outbreaks occur every year. New influenza vaccines must be designed annually to match the circulating viruses which are expected to cause the next epidemic.

Efficacious and safe inactivated vaccines remain the cornerstone of influenza prophylaxis in most countries. Unless stated otherwise, the data presented in this document relate to inactivated trivalent vaccines only.

¹ Replaces position paper of 12 July 2002 (see No. 28, 2002, pp. 230–239).

² For authoritative information on pandemics, see <http://www.who.int/influenza> or WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza> WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/).

Vaccins antigrippaux

Note d'information de l'OMS¹

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle se doit de conseiller les Etats Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et associations vaccinales contre des maladies qui ont des effets sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé peut compléter utilement les programmes nationaux mais n'est pas visée par ce type de document. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes à l'OMS et à l'extérieur et sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et des programmes de vaccination. Mais les notes d'information peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical et les médias scientifiques.

La présente note s'intéresse principalement à la grippe saisonnière (épidémique) et aux conséquences de la vaccination antigrippale annuelle pour la santé publique.²

Résumé et conclusions

Les virus grippaux de type A et B sont des causes fréquentes d'affections respiratoires aiguës, les virus grippaux de type A étant principalement en cause dans le cas des grandes épidémies et des pandémies. L'enfant transmet de manière particulièrement efficace les virus grippaux et c'est l'enfant de 5 à 9 ans qui présente généralement les taux les plus élevés d'infection et de morbidité. La morbidité grave et la mortalité touchent cependant plus souvent les personnes âgées et certains groupes à haut risque. Si la morbidité, la mortalité et les groupes à risque semblent être semblables dans le monde entier, la charge de morbidité et les effets socio-économiques de la grippe restent en grande partie inconnus dans beaucoup de pays en développement.

Les antigènes de surface des virus grippaux changent fréquemment. L'immunité acquise à la suite d'une infection par un virus grippal n'induit pas une protection totale contre les variants antigéniques ou génétiques du même sous-type (virus grippaux A) ou du même type (virus grippaux B). Des flambées de grippe surviennent de ce fait chaque année. De nouveaux vaccins doivent être conçus chaque année et adaptés aux virus en circulation, lesquels devraient être à l'origine de l'épidémie suivante.

Les vaccins inactivés, efficaces et sûrs, restent la pierre angulaire de la prophylaxie dans la plupart des pays. Sauf indication contraire, les données présentées dans le présent document se rapportent uniquement aux vaccins trivalents inactivés.

¹ Remplace la note d'information du 12 juillet 2002 (voir le N° 28, 2002, Pages 230-239).

² Pour le point de la question sur les pandémies, voir <http://www.who.int/influenza> ou WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004. (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/).

In industrialized countries, influenza vaccines offer approximately 70–90% protection against clinical disease in healthy adults, provided there is a good match between the vaccine antigens and circulating virus(es). Among elderly people not living in institutions, vaccination may reduce the number of hospitalizations by 25–39% and has also been shown to reduce overall mortality by 39–75% during influenza seasons.

Differences in health priorities as well as limitations of health budgets have so far restricted common use of influenza vaccine to high-risk groups in industrialized countries. However, even in these countries, a large proportion of the population at high risk for severe disease does not receive influenza vaccine. Based on data from industrialized countries, and listed in order of priority, the following groups of individuals may be targeted for vaccination in order to reduce the incidence of severe illness and premature death.

1. Residents of institutions for elderly people and the disabled.
2. Elderly, non-institutionalized individuals with chronic heart or lung diseases, metabolic or renal disease, or immunodeficiencies.
3. All individuals >6 months of age with any of the conditions listed above.
4. Elderly individuals above a nationally defined age limit, irrespective of other risk factors.
5. Other groups defined on the basis of national data and capacities, such as contacts of high-risk people, pregnant women, health-care workers and others with key functions in society, as well as children 6–23 months of age.

WHO encourages initiatives to raise awareness of influenza and influenza vaccination among health-care workers and the public, including definition of national targets for immunization programmes. In 2003, the World Health Assembly urged Member States with influenza vaccination policies to increase vaccination coverage of all people at high risk and to aim at vaccination coverage of elderly people of at least 50% by 2006 and 75% by 2010.

Although current production capacity for influenza vaccines is adequate to meet average annual demands, manufacturing capacity remains a serious concern in the perspective of a new influenza pandemic.

Improved coverage of WHO's Global Influenza Surveillance Network should be achieved to obtain better information on the epidemiology of influenza A and B. Furthermore, studies are strongly encouraged to characterize risk factors and the impact of influenza in resource-limited countries. Studies to evaluate the effectiveness of vaccines in such populations are recommended.

Live, attenuated vaccines based on genetic reassortment and formulated for nasal spray delivery appear to be safe and efficacious and represent a substantial technical deve-

Dans les pays industrialisés, les vaccins antigrippaux offrent une protection d'environ 70% à 90% contre la maladie clinique chez l'adulte en bonne santé, à condition que les antigènes vaccinaux correspondent bien au(x) virus en circulation. Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la vaccination peut réduire de 25% à 39% le nombre des hospitalisations et il a été démontré qu'elle réduit la mortalité globale de 39% à 75% pendant les saisons de grippe.

Des priorités de santé différentes ainsi que des contraintes budgétaires ont jusqu'ici limité le recours à la vaccination antigrippale aux seuls groupes à haut risque dans les pays industrialisés. Toutefois, même dans ces pays, une importante proportion de la population à haut risque d'affection grippale grave n'est pas vaccinée. Sur la base des données provenant des pays industrialisés, figurant selon l'ordre de priorité, les groupes ci-après peuvent être ciblés pour la vaccination de façon à réduire l'incidence des formes graves et des décès prématurés.

1. Les pensionnaires des établissements pour personnes âgées et handicapées.
2. Les personnes âgées non institutionnalisées atteintes d'affections cardiaques ou pulmonaires chroniques, d'affections métaboliques ou rénales ou immunodéficientes.
3. Toute personne âgée de > 6 mois présentant l'une des pathologies susmentionnées.
4. Les personnes d'un âge supérieur à la limite fixée au niveau national quel que soit leur profil de risque.
5. Les autres groupes définis sur la base des données et des capacités nationales, telles que les contacts des personnes à haut risque, les femmes enceintes, le personnel soignant et les personnes assumant un rôle social clé ainsi que les enfants âgés de 6 à 23 mois.

L'OMS encourage les initiatives de sensibilisation à la grippe et à la vaccination antigrippale chez le personnel soignant et dans le grand public, notamment pour ce qui est de la définition des cibles nationales des programmes de vaccination. En 2003, l'Assemblée mondiale de la Santé a instamment demandé aux Etats Membres dotés d'une politique de vaccination antigrippale d'accroître la couverture vaccinale de toutes les personnes à haut risque et de se fixer pour but une couverture vaccinale d'au moins 50% des personnes âgées en 2006 et de 75% en 2010.

Si la capacité actuelle de production de vaccins antigrippaux est suffisante pour répondre à la demande annuelle moyenne, la capacité de fabrication reste une préoccupation sérieuse dans la perspective d'une nouvelle pandémie de grippe.

Une amélioration de la couverture du Réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe s'impose pour obtenir de meilleures informations sur l'épidémiologie de la grippe A et B. Par ailleurs, d'autres études sont fortement encouragées pour caractériser les facteurs de risque et les conséquences de la grippe dans les pays à ressources limitées. Des études visant à évaluer l'efficacité des vaccins dans ces populations sont recommandées.

Les vaccins vivants atténués obtenus par le réassortiment génétique et préparés sous forme de pulvérisation intranasale semblent sûrs et efficaces et représentent une innovation technique impor-

lopment, particularly in view of possible future mass vaccination campaigns.

Background

Both influenza A and B viruses are important respiratory pathogens, although influenza A viruses are the main cause of large epidemics with high mortality. Influenza occurs all over the world, with an annual global attack rate estimated at 5–10% in adults and 20–30% in children. Whereas in temperate climates outbreaks are experienced mainly during the winter season, influenza occurs more unpredictably in tropical regions. Recorded since the middle of the 18th century, new influenza A subtypes have caused major global outbreaks at unpredictable intervals. Of these pandemics, the “Spanish flu” in 1918 was the most severe, causing an estimated 20–40 million or more deaths worldwide. Less severe pandemics occurred in 1957 and 1968.

Precise data on influenza morbidity and mortality are available mainly from industrialized countries. Seasonal increases of morbidity and mortality above a predicted baseline are frequently used as a measure of the relative severity of influenza epidemics. In the United States, the average excess hospitalization associated with influenza in infants <6 months of age was found to approach 1000 per 100 000. For previously healthy children <4 years of age, the corresponding average rate was 100 per 100 000 and in the age group 5–15 years, 40 per 100 000. For children at particular risk of serious infection, these annual rates were about 5 times higher than in previously healthy individuals.

Whereas the highest infection rates are found in children aged 5–9 years, serious morbidity and mortality from influenza occur most frequently in children aged <2 years, elderly people, and people with high-risk conditions such as pulmonary or cardiovascular illness, metabolic diseases including diabetes mellitus, renal dysfunction and various types of immunosuppression. In the United States, influenza-associated deaths range between 30 and 150 per 100 000 population aged >65 years. Since influenza may be confused with other respiratory infections and its most common complication is pneumonia, the mortality of influenza is often expressed as excess deaths caused by pneumonia. More than 90% of deaths attributed to pneumonia and influenza occur in elderly people and other high-risk groups. Very high case-fatality rates are observed among residents of long-term care facilities and in children <6 months of age. Studies in pregnant women suggest increased severity of the disease especially after the first trimester.

The morbidity and mortality from influenza are probably greatly underestimated in the tropics and subtropics. During the years 1998 and 1999, excess hospital admissions attributed to influenza among infants in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR) were 2785 and 2882, respectively, per 100 000. The excess hospitalization rates decreased with age and were 164 and 81, respectively, per 100 000 in the age group 10–15 years. In 2002, an influenza outbreak in Madagascar had a case-fatality rate of 3%; most fatalities occurred in young children. Similarly high (3.5%) case-fatality rates among children <5 years of age were observed during an influenza outbreak in the Democratic Republic of the Congo in 2002.

tante, notamment dans l’optique d’éventuelles campagnes de vaccination de masse.

Considérations générales

Les virus grippaux de type A et B sont d’importants agents pathogènes respiratoires même si ce sont les virus A qui constituent la principale cause des grandes épidémies à forte mortalité. La grippe touche le monde entier et le taux d’attaque global annuel est estimé à 5–10% chez l’adulte et à 20–30% chez l’enfant. Les flambées sont principalement observées en hiver dans les climats tempérés et de manière moins prévisible en région tropicale. Enregistrés depuis le milieu du XVIII^e siècle, les nouveaux sous-types grippaux A ont été à l’origine d’importantes flambées épidémiques mondiales à intervalles imprévisibles. La plus grave de ces pandémies, la «grippe espagnole» de 1918 a provoqué au moins 20 à 40 millions de morts dans le monde selon les estimations. Des pandémies moins graves ont été observées en 1957 et 1968.

On dispose de données précises sur la morbidité et la mortalité grippales principalement concernant les pays industrialisés. L’accroissement saisonnier de la morbidité et de la mortalité au-dessus du niveau de base prévu est fréquemment utilisé pour mesurer la gravité relative des épidémies de grippe. Aux Etats-Unis, on a constaté une surhospitalisation moyenne associée à la grippe chez le nourrisson de > 6 mois de presque 1000 pour 100 000. Chez l’enfant précédemment bien portant <4 ans, le taux moyen correspondant était de 100 pour 100 000 et pour la classe d’âge de 5–15 ans de 40 pour 100 000. Chez les enfants particulièrement exposés à une infection grave, ces taux annuels sont près de 5 fois plus élevés que chez les sujets précédemment bien portants.

Si les taux d’infection les plus élevés s’observent chez l’enfant âgé de 5 à 9 ans, la morbidité grave et la mortalité touchent le plus souvent les enfants âgés <2 ans, les personnes âgées et les personnes atteintes d’affections à haut risque comme les maladies pulmonaires ou cardiovasculaires, les affections du métabolisme y compris le diabète sucré, un dysfonctionnement rénal et différents types d’immunodépression. Aux Etats-Unis, le nombre des décès liés à la grippe s’établit entre 30 et 150 pour 100 000 personnes âgées >65 ans. Du fait de la confusion possible avec d’autres infections respiratoires et avec la pneumonie, complication la plus courante, on exprime souvent la mortalité par grippe en termes de surmortalité par pneumonie. Plus de 90% des décès attribués à la pneumonie et à la grippe touchent des personnes âgées et d’autres groupes à haut risque. On observe des taux de létalité très élevés chez les pensionnaires d’établissements de soins à long terme et chez l’enfant âgé de <6 mois. Les études sur la femme enceinte semblent indiquer que la grippe présente un caractère plus grave notamment après le premier trimestre.

La morbidité et la mortalité grippales sont probablement largement sous-estimées dans les zones tropicales et subtropicales. En 1998 et 1999, la surhospitalisation attribuée à la grippe chez le nourrisson en Chine, Région administrative spéciale de Hong Kong (RAS Hong Kong) a été respectivement de 2785 et de 2882 pour 100 000. Le taux de surhospitalisation diminuait avec l’âge s’établissant respectivement à 164 et 81 pour 100 000 pour la classe des 10–15 ans. En 2002, on a observé un taux de létalité de 3% lors d’une épidémie de grippe à Madagascar, la plupart des décès ayant touché des jeunes enfants. Des taux de létalité du même ordre (3,5%) ont été constatés chez l’enfant de <5 ans au cours d’une épidémie de grippe en République démocratique du Congo en 2002.

At least in industrialized countries, influenza is associated with a considerable economic burden in terms of health-care costs, lost days of work or education, and general social disruption. Recent estimates from France, Germany and the United States indicate that the total annual costs of influenza outbreaks vary between US\$ 1 million and US\$ 6 million per 100 000 inhabitants. It is projected that a moderate, new influenza pandemic would increase hospitalizations, mortality and economic losses by at least 5- to 10-fold compared with a typical seasonal epidemic.

Pathogens and disease

Influenza viruses belong to the family *Orthomyxoviridae*, which is characterized by a single-stranded and segmented RNA genome. The influenza viruses are classified into types A, B and C on the basis of their core proteins, whereas the subtypes of influenza A viruses are determined by envelope glycoproteins possessing either haemagglutinin (HA) or neuraminidase (NA) activity. High mutation rates and frequent genetic reassortments of these viruses contribute to great variability of the HA and NA antigens. Minor point mutations causing small changes ("antigenic drift") occur relatively often. Antigenic drift enables the virus to evade immune recognition, resulting in repeated influenza outbreaks during interpandemic years. Major changes in the HA antigen ("antigenic shift") are caused by reassortment of genetic material from different A subtypes. Antigenic shifts resulting in new pandemic strains are rare events, occurring through reassortment between animal and human subtypes, for example in co-infected pigs. Type B virus does not exhibit antigenic shifts and is not divided into subtypes.

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 cause human disease of any concern. All of the currently identified 16 HA and 9 NA subtypes of influenza A viruses are maintained in wild, aquatic bird populations. Humans are generally infected by viruses of the subtypes H1, H2 or H3, and N1 or N2. Animal subtypes of influenza viruses are usually not very efficient in infecting humans without previous adaptation to mammalian hosts or reassortment with human viruses. When animal subtypes occasionally cause human illness directly, fatality rates may be high. For example, in 1997 the avian H5N1 outbreak in Hong Kong SAR caused 18 confirmed human cases, 6 of which were fatal. The H5N1 virus has undergone subsequent antigenic and genetic changes, and in recent years, highly pathogenic H5N1 strains have caused large poultry outbreaks in a number of Asian countries. In addition, other avian subtypes such as H9N2, H7N7, H7N3 and H10N7 have recently caused outbreaks in birds and occasionally human disease in various parts of the world. Should avian-human reassortants or mutants such as the highly pathogenic H5N1 strains acquire the capacity to transmit effectively among humans, the outcome could be disastrous.

Influenza viruses are transmitted mainly by large droplets and small-particle aerosols originating from the respiratory secretions of infected people. The incubation period ranges from 1 to 5 days, with an average of 2 days. In infants and young children, viral shedding may last into the

Dans les pays industrialisés au moins, la grippe a des répercussions économiques considérables en termes de dépenses de santé, de journées de travail perdues et de perturbations de la vie sociale. Des estimations récentes provenant d'Allemagne, des Etats-Unis et de France indiquent que le coût annuel total des épidémies de grippe se situe entre US\$ 1 million et US\$ 6 millions pour 100 000 habitants. Selon les projections, on estime qu'une nouvelle pandémie de grippe d'importance modérée provoquerait un nombre d'hospitalisations et de décès et des pertes économiques au moins 5 à 10 fois plus importantes qu'une épidémie saisonnière habituelle.

Les agents pathogènes et la maladie

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, caractérisée par un génome segmenté constitué d'un ARN monocaténaire. Les virus grippaux sont classés en trois types – A, B et C – en fonction de leur protéine centrale, tandis que les sous-types de virus grippaux A sont classés en fonction de l'existence d'une activité hémagglutinine (HA) ou neuramidase (NA) des glycoprotéines d'enveloppe. La fréquence élevée des mutations et des réassortiments génétiques de ces virus contribue à la grande variabilité des antigènes HA et NA. Les mutations ponctuelles mineures entraînant de petits changements (« dérive antigénique ») sont relativement fréquentes. La dérive antigénique permet au virus de ne pas être reconnu par le système immunitaire ce qui entraîne des flambées de grippe répétées entre les pandémies. Les modifications importantes de l'antigène HA (« variation antigénique ») sont dues au réassortiment de matériel génétique entre différents sous-types de virus A. Les variations antigéniques à l'origine de nouvelles souches pandémiques sont des événements rares, dus au réassortiment entre des sous-types de virus grippaux animaux et humains, en cas par exemple de co-infection du porc. Le virus de type B ne subit pas de variation antigénique et n'est pas divisé en sous-types.

Les virus grippaux A infectent différents mammifères (porc et cheval par exemple), ainsi que des espèces aviaires, tandis que les infections à virus de type B et C sont essentiellement limitées à l'homme. Seuls les types A et B provoquent une maladie humaine préoccupante. Les 16 sous-types de HA et les 9 sous-types de NA connus actuellement chez les virus grippaux A persistent chez les populations d'oiseaux sauvages aquatiques. L'homme est en général infecté par des virus de sous-type H1, H2 ou H3, ainsi que N1 ou N2. Les sous-types de virus grippaux animaux n'infectent généralement pas très efficacement l'homme s'ils ne sont pas au préalable adaptés aux mammifères ou réassortis avec des virus humains. Lorsque les sous-types de virus animaux arrivent à provoquer directement une maladie humaine, le taux de létalité peut être élevé. C'est le cas par exemple de la flambée à virus aviaire H5N1 survenue en 1997 dans la RAS de Hong Kong, à l'origine de 18 cas humains confirmés, dont 6 mortels. Le virus H5N1 a subi par la suite des modifications antigéniques et génétiques, et des souches H5N1 hautement pathogènes ont provoqué des flambées de grippe aviaire importantes dans un grand nombre de pays d'Asie. En outre, d'autres sous-types de virus aviaires tels que H9N2, H7N7, H7N3 et H10N7 ont récemment provoqué dans différentes régions du monde des flambées de grippe aviaire et parfois une infection chez l'homme. Si des virus grippaux réassortis homme-oiseau ou des mutants comme la souche hautement pathogène H5N1 devenaient capables de se transmettre efficacement d'une personne à l'autre, les conséquences pourraient être catastrophiques.

Les virus grippaux se transmettent essentiellement par les grosses gouttelettes ou les petites particules d'aérosols provenant des sécrétions respiratoires émises par des personnes infectées. La période d'incubation est de 1 à 5 jours avec une moyenne de 2 jours. Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'excrétion virale peut se

second week after illness onset. Children attending day care and school are the principal transmitters of influenza in the community. 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.

In the acute phase of illness, influenza virus may be recovered from nasopharyngeal samples by culture or directly by rapid tests. Serological diagnosis requires appropriately spaced, paired sera.

Antiviral M2 inhibitors (amantadine and rimantadine) target type A viruses only, whereas NA inhibitors (zanamivir and oseltamivir) act against both A and B viruses. Both drug classes are effective for chemoprophylaxis (the NA inhibitors also for treatment), but resistant viral mutants have occurred. Daily dosage, costs, occasional adverse effects and the likely limited availability of such drugs during major outbreaks highlight the role of vaccination as the primary preventive measure against influenza.³

Protective immune response

Protection against clinical disease is mainly conferred by serum antibodies, whereas mucosal IgA antibodies contribute to resistance against infection. HA is the major antigenic target of neutralizing antibodies. Serum levels of hemagglutination-inhibiting (HAI) antibodies appear to correlate with protection against infection and illness. Both influenza-specific cytotoxic T lymphocytes and cells providing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity serve to limit the infection. Influenza antibodies may persist for months or years, although in some high-risk groups a decline of antibody levels may be observed a few months after vaccination.

Within a given subtype, the protective effect of antibody induced by one particular strain can be reduced or lost as a consequence of antigenic drift.

Influenza virus vaccines

Both inactivated and live, attenuated influenza vaccines are available. According to current (2005) WHO recommendations, existing internationally licensed vaccines contain the 2 A subtypes H3N2 and H1N1 and 1 type B virus.

Trivalent, inactivated influenza vaccines

There are 3 types of inactivated influenza vaccine, namely whole virus vaccines, split virus vaccines and subunit vaccines. In most countries, whole virus vaccines have been replaced by less reactogenic split virus and subunit vaccines. In split virus vaccines, the virus has been disrupted by a detergent. In subunit vaccines, HA and NA have been further purified by removal of other viral components. In order to increase immunogenicity, some current formulations of trivalent, inactivated influenza vaccines (TIVs)

prolonger pendant la deuxième semaine suivant le début de la maladie. La transmission de la grippe dans la communauté se fait principalement par les enfants qui vont à la crèche ou à l'école. La surinfection bactérienne pulmonaire due à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* est une complication fréquente de la grippe, en particulier chez la personne âgée et les personnes atteintes de certaines pathologies chroniques.

Pendant la phase aiguë de la maladie, le virus grippal peut être mis en évidence par culture dans les prélèvements nasopharyngés ou directement au moyen de tests rapides. Le diagnostic sérologique exige 2 échantillons prélevés à intervalle approprié.

Les inhibiteurs de la protéine M2 (amantadine et rimantadine) ne sont actifs que contre les virus de type A, tandis que les inhibiteurs de NA (zanamivir et oseltamivir) sont actifs contre les virus A et B. Ces deux familles de médicaments sont efficaces en chimioprophylaxie (les inhibiteurs de NA également en traitement), mais des virus mutants résistants ont été observés. La posologie journalière, le coût, les éventuels effets indésirables et la disponibilité limitée probable de ces médicaments en cas de flambée majeure soulignent l'importance de la vaccination comme mesure préventive primaire de la grippe.³

Réponse immunitaire protectrice

La protection contre la maladie clinique est due essentiellement aux anticorps circulants, tandis que les IgA élaborées au niveau des muqueuses contribuent à la résistance contre l'infection. HA est la cible antigénique la plus importante des anticorps neutralisants. Le titre des anticorps sériques mesuré en inhibition de l'hémagglutination (IHA) apparaît corrélé avec la protection contre l'infection et la maladie. Les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la grippe et les cellules à l'origine d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps permettent de limiter l'infection. Les anticorps antigrippaux peuvent persister des mois, voire des années, bien que dans certains groupes à haut risque on observe parfois une diminution du titre en anticorps quelques mois après la vaccination.

Pour un sous-type donné, l'effet protecteur des anticorps induits par une souche particulière peut diminuer ou disparaître à la suite d'un phénomène de dérive antigénique.

Les vaccins antigrippaux

Il existe deux types de vaccins antigrippaux, les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués. Conformément aux recommandations actuelles de l'OMS (2005), les vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché renferment les deux sous-types H3N2 et H1N1 du virus de type A et 1 virus de type B.

Vaccins antigrippaux trivalents inactivés

Il existe 3 types de vaccin antigrippal inactivé, à savoir les vaccins à virus entier, les vaccins à virus fragmenté et les vaccins sous-unités. Dans la plupart des pays, les vaccins à virus entier ont été remplacés par les vaccins fragmentés et sous-unités qui sont moins réactogènes. Dans les vaccins à virus fragmenté, le virus a été dissocié au moyen d'un détergent. Dans les vaccins sous-unités, les protéines HA et NA ont été purifiées en éliminant les autres constituants viraux. Pour augmenter l'immunogénicité des vaccins antigrippaux trivalents inactivés

³ WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/).

³ WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8; http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/).

include adjuvants such as immune-stimulating complexes, MF59 adjuvant or virosomes. Most multidose vials of TIV contain the preservative thiomersal. Limited supplies of thiomersal-free single-vial TIV are available, but at relatively higher cost.

TIVs are injected into the deltoid muscle (vaccinees aged >1 year) or the antero-lateral aspect of the thigh (vaccinees aged between 6 and 12 months). These vaccines should not be given to children aged <6 months; those aged 6–36 months should receive half the adult vaccine injections. 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 schoolchildren aged >9 years and healthy adults. Inactivated influenza vaccines will not interfere with concomitantly administered diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) or other childhood vaccines.

Efficacy data regarding TIVs are available almost exclusively from industrialized countries. The figures vary considerably according to the exactness of the antigenic match, age and health status of the vaccinees, choice of clinical end-point criteria and the accuracy of diagnosis. However, their respective protective efficacies are believed to be similar and, provided there is a good antigenic match, they will prevent laboratory-confirmed illness in approximately 70–90% of healthy adults.

Among elderly people not living in nursing homes, vaccination may reduce the number of hospitalization by 25–39% and overall mortality by 39–75% during influenza seasons. Among nursing home residents, influenza vaccination can reduce hospitalizations (all causes) by about 50%, the risk of pneumonia by about 60% and the risk of death (all causes) by 68%. TIVs show high efficacy in children >6 years of age, but are poorly protective in children aged <2 years. Some TIV studies have shown up to 30% protective efficacy against influenza-associated acute otitis media in young children. The average duration of protection is estimated at 4–6 months. Several analyses have demonstrated the cost-effectiveness of inactivated influenza vaccines in adults as well as in children.

TIVs are in general very safe, but differ in terms of reactogenicity. Thus, with the whole virus vaccine, 15–20% of vaccinees, most commonly young children, experience local reactions lasting for 1–2 days. Transient systemic reactions such as fever, malaise and myalgias occur in a minority of vaccine recipients within 6–12 hours of vaccination. Split virus vaccines and subunit vaccines show reduced systemic reactogenicity in both children and adults, compared with whole virus preparations.

During some influenza seasons, TIVs have been associated with a slight increase in the risk of Guillain-Barré syndrome in older adults (about 1 case added to the background incidence of about 20 cases per million vaccine recipients). A virosomal intranasal formulation of TIV was withdrawn from the market because of an association with an increased incidence of facial palsy. A sporadic, self-limiting oculorespiratory syndrome has been reported following TIV immunization, especially in relation

(VTI), certaines préparations actuelles comportent un adjuvant, par exemple les complexes immuno-stimulants, le MF59 ou les virosomes. Un conservateur, le thiomersal, est ajouté à la plupart des flacons multidoses de vaccin antigrippal trivalent inactivé. Le vaccin trivalent inactivé en dose unique et sans thiomersal est relativement coûteux et en quantité limitée.

Les VTI sont injectés dans le deltoïde (vaccinés >1 an) ou dans la face antéro-latérale de la cuisse (vaccinés >6-12 mois). Ces vaccins ne doivent pas être administrés à l'enfant <6 mois; l'enfant de 6-36 mois recevra la moitié de la dose adulte. L'enfant <9 ans n'ayant encore jamais été vacciné recevra 2 injections, à au moins 1 mois d'intervalle. La vaccination de l'enfant scolarisé >9 ans et de l'adulte en bonne santé par une dose unique de vaccin est satisfaisante. Les vaccins antigrippaux inactivés n'interfèrent pas avec le vaccin antidiphthérique-tétanique-coquelucheux (DTC) ni avec d'autres vaccins de l'enfant administrés en même temps.

Les données d'efficacité concernant les VTI ont été obtenues presque exclusivement dans les pays industrialisés. Les chiffres varient considérablement en fonction de la corrélation antigénique entre la souche vaccinale et la souche responsable de l'infection, suivant l'âge et l'état de santé des vaccinés, le choix du critère de jugement clinique choisit et l'exactitude du diagnostic. Cependant, on estime que leur efficacité protectrice est comparable, et à condition qu'il y ait une bonne correspondance antigénique, ils permettent d'éviter les infections confirmées au laboratoire chez environ 70-90% des adultes en bonne santé.

Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la vaccination peut diminuer le nombre des hospitalisations de 25 à 39% et la mortalité globale de 39 à 75% pendant la saison grippale. Chez les personnes institutionnalisées, la vaccination antigrippale peut diminuer l'hospitalisation (toutes causes) d'environ 50%, le risque de pneumonie d'environ 60%, et le risque de décès (toutes causes) de 68%. Les VTI montrent une efficacité élevée chez l'enfant >6 ans, mais sont peu protecteurs chez l'enfant <2 ans. Certaines études sur les VTI ont montré une efficacité protectrice allant jusqu'à 30% contre l'otite moyenne aiguë associée à la grippe chez le jeune enfant. La durée moyenne de la protection est estimée à 4-6 mois. Plusieurs analyses ont mis en évidence le bon rapport coût-efficacité des vaccins antigrippaux ou inactivés chez l'adulte ainsi que chez l'enfant.

Les VTI sont en général très sûrs mais différent par leur réactogénicité. Par conséquent, avec le vaccin à virus entiers, 15-20% des vaccinés, le plus souvent les jeunes enfants, font des réactions locales d'une durée de 1-2 jours. Des réactions généralisées passagères, fièvre, mauvais état général et myalgies surviennent chez une minorité de vaccinés dans les 6-12 heures qui suivent la vaccination. Les vaccins à virus fragmentés et les vaccins sous-unités montrent une réactogénicité générale plus faible chez l'adulte et chez l'enfant que les préparations à virus entiers.

Au cours de certaines saisons grippales, les VTI ont été associés à une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré chez les adultes les plus âgés (environ 1 cas de plus que l'incidence de base qui est de 20 cas par million de vaccinés). Une préparation virosomique pour administration intranasale de VTI a été retirée du marché en raison de son association à une incidence accrue de paralysie faciale. Un syndrome oculo-respiratoire sporadique, à guérison spontanée, a été signalé après vaccination par le VTI, surtout après l'utilisation d'un vaccin spécifique au Canada. Ce risque accru a été corrigé en modifiant la technique de fabrication.

with the use of a particular vaccine product in Canada. This excess risk was corrected through a modification of the manufacturing process. Except for anaphylactic allergic reactions to egg or other components of the vaccines, there are no contraindications to the use of these vaccines in age groups >6 months.

Live, attenuated influenza vaccines

For several years, live, attenuated influenza vaccines for nasal application have been used successfully in the Russian Federation. The current live Russian vaccine is based on cold-adapted variants of an H2N2 strain which is reassorted with epidemic H1N1 and H3N2 strains and combined with a cold-adapted reassortant of influenza B virus. The temperature-sensitive vaccine virus will replicate well in the relatively cool environment of the nasopharynx, but poorly in the lower respiratory tract. This vaccine is reported to be safe and highly efficacious following 1 single dose in adults and children >3 years of age.

In 2003, a similar live influenza vaccine based on genetic reassortment technologies was licensed in the United States. This cold-adapted influenza vaccine (CAIV-T) contains HA and NA genes from the 3 WHO recommended strains as well as genes from a cold-adapted master strain. The vaccine does not contain thiomersal. In terms of protective efficacy, the live influenza vaccines appear to be comparable with the TIVs. However, CAIV-T is licensed only for healthy people aged 5–49 years, given reports of an increase in reactive airway disease in vaccinees <5 years of age and insufficiently documented protective efficacy in older people. A reduction of influenza-associated febrile otitis media and lower respiratory complications during the influenza season has been reported in vaccinated individuals. Furthermore, community-based immunization of schoolchildren appears to reduce the risk of medically attended influenza illness in adults. Unfortunately, no serological correlate of protection has been established for CAIV-T.

Following nasal administration, children shed the CAIV-T strain for an average duration of 7–8 days (range 1–21 days). Transmission of the vaccine virus to exposed non-immune people appears to be very rare. However, as a precaution the vaccine should not be given to highly immunosuppressed individuals or their close contacts. CAIV-T is currently marketed only in the United States. Contraindications for its use include anaphylactic reactions to eggs, a history of Guillain-Barré syndrome, patients aged <18 years on long-term aspirin therapy, pregnancy during the first trimester, and various states of immunosuppression.

General WHO position on vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should: meet the current WHO quality requirements;⁴ be safe and have a significant impact against the disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of national child-

A l'exception des réactions anaphylactiques aux protéines de l'œuf et à d'autres composants du vaccin, il n'existe aucune contre-indication à la vaccination après l'âge de 6 mois.

Vaccins antigrippaux vivants atténués

Pendant plusieurs années, des vaccins antigrippaux vivants atténués administrés par voie intranasale ont été employés avec succès dans la Fédération de Russie. Le vaccin russe vivant actuel est préparé à partir de variants adaptés par repiquages à basse température d'une souche H2N2 réassortie avec des souches épidémiques H1N1 et H3N2 et associée à un virus grippal B réassorti également adapté au froid (CAIV-T). Ce virus vaccinal thermosensible se réplique bien dans le nasopharynx, où la température est relativement basse, mais mal dans les voies respiratoires inférieures. Ce vaccin serait sans danger et hautement efficace après une dose unique, chez l'adulte et chez l'enfant >3 ans.

En 2003, un vaccin antigrippal vivant comparable, produit par réassortiment génétique, a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Ce vaccin antigrippal adapté au froid contient les gènes de HA et de NA pour les 3 souches recommandées par l'OMS ainsi que les gènes d'une souche mère adaptée au froid. Ce vaccin est dépourvu de thiomersal. En termes d'efficacité protectrice, les vaccins antigrippaux vivants semblent comparables aux VTI. Cependant, ce vaccin n'a une autorisation de mise sur le marché que pour les personnes en bonne santé de 5 à 49 ans, du fait d'une augmentation des infections respiratoires réactionnelles chez les vaccinés <5 ans et d'une efficacité protectrice mal connue chez les personnes âgées. On a signalé chez les vaccinés une diminution des otites moyennes fébriles associées à la grippe et un recul des complications respiratoires basses pendant la saison grippale. En outre, la vaccination des enfants scolarisés semble diminuer le risque d'affection grippale nécessitant un recours médical chez l'adulte. Malheureusement, aucune corrélation n'a été établie entre l'efficacité protectrice du CAIV-T et la sérologie.

Après administration intranasale, l'enfant excrète la souche du CAIV-T pendant 7 à 8 jours en moyenne (extrêmes 1 et 21 jours). La transmission du virus vaccinal à des personnes exposées non immunisées semble très rare. Cependant, par précaution, le vaccin ne sera pas administré aux personnes profondément immunodéprimées ni à leurs proches. Le CAIV-T est actuellement commercialisé uniquement aux Etats-Unis. Les contre-indications sont notamment: réactions anaphylactiques aux protéines de l'œuf, antécédents de syndrome de Guillain-Barré, patients <18 ans traités au long cours par l'aspirine, premier trimestre de la grossesse et divers états d'immunodépression.

Position générale de l'OMS sur les vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent: satisfaire aux normes actuelles de qualité de l'OMS;⁴ être sans danger et agir efficacement contre la maladie dans toutes les populations cibles; s'ils sont destinés au nourrisson ou au jeune enfant, être facilement adaptables au calendrier et à

⁴ *Statement on vaccine quality*. Global Programme for Vaccines and Immunization policy statement. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 REV.1; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

⁴ Déclaration sur la qualité des vaccins. Déclaration de politique générale, Programme mondial des vaccins et vaccinations, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 REV.1; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

hood immunization programmes; not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

WHO position on influenza vaccines

Unless stated otherwise, the following paragraphs refer to inactivated influenza vaccines only.

The main purpose of seasonal influenza vaccination is to avoid severe influenza and its complications. Overall, around 50 mainly industrialized countries and some countries in rapid economic development offer influenza vaccination to nationally defined high-risk groups including elderly people and individuals with cardiovascular, metabolic, renal or immune-suppressing conditions.

Differences in health priorities as well as limitations of health budgets have so far restricted common use of influenza vaccine to high-risk groups living in industrialized parts of the world. The groups at particular risk of severe influenza in developing countries are less well characterized. Based on data from industrialized countries, and listed in order of priority, the following groups of individuals may be targeted for vaccination in order to reduce the incidence of severe illness and premature death.

1. Residents of long-term care facilities for elderly people and the disabled.
2. Elderly non-institutionalized individuals with chronic conditions such as pulmonary and cardiovascular illness, metabolic diseases including diabetes mellitus and renal dysfunction, and various types of immunosuppression, including people with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and transplant recipients.
3. All adults and children aged >6 months with any of the conditions mentioned above.
4. Elderly individuals who are above a nationally defined age limit, irrespective of other risk factors. Although the appropriate age for general vaccination may be considerably lower in countries with poor living conditions, most countries define the age limit to be ≥ 65 years.
5. Other groups defined on the basis of national data and capacities, such as contacts of high-risk people, pregnant women, health-care workers and others with key functions in society, as well as children 6–23 months of age.

Influenza vaccination in pregnancy is considered safe and is recommended for all pregnant women during the influenza season. This recommendation is motivated not only by the potential severe course of influenza during pregnancy, but also in order to protect infants against influenza during their vulnerable first months of life.

In many developing countries, the medical and socioeconomic consequences of influenza are largely unknown. Considering the frequent presence of predisposing factors such as malnutrition and poor living conditions, influenza may be a larger public health problem in poor societies

la chronologie des programmes nationaux de vaccination de l'enfant; ne pas interférer de manière sensible avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément; être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituels, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation; être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins antigrippaux

A moins d'une indication contraire, les paragraphes ci-après se réfèrent uniquement aux vaccins antigrippaux inactivés.

La vaccination la grippe saisonnière a pour principal objet d'éviter les formes graves de la maladie et ses complications. En tout, une cinquantaine de pays, industrialisés pour la plupart, ainsi que quelques pays qui connaissent un développement économique rapide offrent la vaccination antigrippale à des groupes à haut risque définis sur le plan national – personnes âgées, personnes atteintes de maladies cardio-vasculaires, métaboliques, ou rénales et sujets immunodéprimés notamment.

Des priorités de santé différentes ainsi que des contraintes budgétaires ont jusqu'ici limité le recours à la vaccination antigrippale aux seuls groupes à haut risque dans les pays industrialisés. Les groupes particulièrement exposés au risque de grippe grave dans les pays en développement sont moins bien caractérisés. Sur la base des données provenant des pays industrialisés, par ordre de priorité, les groupes ci-après peuvent être ciblés pour la vaccination visant à réduire l'incidence des formes graves de la maladie et des décès prématurés.

1. Les pensionnaires des établissements pour personnes âgées et handicapées.
2. Les personnes âgées non institutionnalisées atteintes d'affections chroniques, par exemple cardio-vasculaires ou pulmonaires, d'affections métaboliques comme le diabète sucré ou d'un dysfonctionnement rénal et les sujets atteints de différentes formes d'immunodépression, notamment ceux vivant avec le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et les transplantés.
3. Toute personne > 6 mois présentant l'une des pathologies susmentionnées.
4. Les personnes d'un âge supérieur à la limite fixée au niveau national quel que soit leur profil de risque. Si l'âge indiqué pour la vaccination générale peut être considérablement réduit dans les pays où les conditions de vie sont plus défavorisées, la limite définie par la plupart des pays est généralement de ≥ 65 ans.
5. Les autres groupes définis sur la base des données et des capacités nationales, telles que les contacts des personnes à haut risque, les femmes enceintes, le personnel soignant et les personnes assumant un rôle social clé ainsi que les enfants âgés de 6 à 23 mois.

La vaccination antigrippale pendant la grossesse est considérée comme sûre, elle est recommandée à toutes les femmes enceintes pendant la saison de la grippe. Cette recommandation tient non seulement à la gravité possible de la grippe pendant la grossesse mais vise aussi à protéger de la grippe le nourrisson, qui est particulièrement vulnérable au cours des premiers mois de la vie.

Dans beaucoup de pays en développement, les conséquences médicales et socio-économiques de la grippe sont largement inconnues. Compte tenu de la présence fréquente de facteurs prédisposant à la grippe, comme la malnutrition et la pauvreté, la grippe peut représenter un problème de santé publique plus important dans les pays

than realized so far. WHO strongly encourages the implementation of epidemiological surveillance, disease burden assessments and, where appropriate infrastructure is available, demonstration projects to estimate the impact of vaccination on disease in poor countries.

Although influenza vaccination is increasing throughout the world, especially in many middle-income countries of Latin America and central and eastern Europe, no country fully implements its vaccine recommendations. Even in wealthy industrialized countries, significant proportions of the groups at risk of complications from influenza are not vaccinated. WHO strongly emphasizes the importance of raising the public consciousness of influenza and its complications as well as of the beneficial effects of influenza vaccination.

There is a growing awareness of the considerable influenza morbidity among schoolchildren and the often severe clinical course of influenza in the youngest age groups. Children are also playing a crucial role in the transmission of the infection. Furthermore, significant herd immunity effects have been observed in non-immunized segments of the population following immunization of children in Japan, the Russian Federation and the United States. Therefore, further exploration of the safety and cost-effectiveness of introducing influenza vaccination into national immunization programmes is clearly warranted.

WHO's Global Influenza Surveillance Network covers 85 countries and involves 114 collaborative laboratories and 4 WHO collaborative centres. Based on information from this network, the WHO Global Influenza Programme makes recommendations on the composition of the vaccine for the next influenza season. However, many countries are not included in this network, and in some large countries more than 1 collaborative unit is required. Surveillance is of particular importance in rural areas where potential animal hosts and humans live in close proximity, since it is in such areas that new viral recombinants are likely to originate.

In most countries, efficacious and safe TIVs remain the cornerstone of influenza vaccination. Live, attenuated influenza vaccines that are currently licensed in the Russian Federation and the United States appear to be safe and efficacious and may possibly induce a broader and more long-lasting protection than do inactivated vaccines. Nasal administration offers obvious practical advantages particularly for large-scale use in young children. Further important developments in the field of influenza vaccines include cell culture-based influenza vaccine, improved adjuvants, vaccine sparing through intradermal immunization and the use of reverse genetics technology.

In spite of the small number of manufacturers, the production of influenza vaccines has increased at an annual rate of about 5% and is currently considered adequate for the seasonal market demands. However, temporary problems at one or more of the major production sites cannot be promptly compensated for and have resulted in vaccine shortages in the past. Furthermore, manufacturing capacity remains a serious concern in the perspective of a new influenza pandemic. ■

pauvres qu'on ne l'a reconnu jusqu'ici. L'OMS encourage fortement l'application d'une surveillance épidémiologique, l'évaluation de la charge de morbidité et, si une infrastructure appropriée est disponible, des projets de démonstration pour estimer les effets de la vaccination sur la maladie dans les pays pauvres.

Si la couverture vaccinale de la grippe progresse dans le monde entier, surtout dans de nombreux pays à revenu intermédiaire d'Amérique latine et d'Europe centrale et orientale, aucun pays n'applique pleinement ses propres recommandations en matière de vaccination. Même dans les pays riches, une proportion non négligeable de sujets exposés à des complications de la grippe n'est pas vaccinée. L'OMS recommande fortement une meilleure sensibilisation du public à la grippe et à ses complications, ainsi qu'aux effets bénéfiques de la vaccination.

On observe une prise de conscience croissante de l'ampleur du problème de la morbidité grippale chez l'enfant scolarisé et de l'évolution clinique souvent grave de la maladie chez le très jeune enfant. L'enfant joue également un rôle crucial dans la transmission. En outre, une immunité collective significative a été observée dans les segments non vaccinés de la population à la suite de la vaccination de l'enfant aux Etats-Unis, en Fédération de Russie et au Japon. Il est donc clairement justifié d'explorer davantage la sécurité et le rapport coût/efficacité de l'introduction de la vaccination antigrippale dans les programmes nationaux de vaccination.

Le Réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe couvre 85 pays et compte 114 laboratoires collaborateurs et 4 centres collaborateurs de l'OMS. Sur la base de l'information provenant du Réseau, le programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS formule des recommandations sur la composition du vaccin pour la prochaine saison grippale. Toutefois, de nombreux pays ne sont pas associés au Réseau et, dans certains grands pays, il faut plus d'une unité collaboratrice. La surveillance est particulièrement importante en milieu rural où les hôtes animaux potentiels et l'homme vivent en contact étroit, car c'est dans ces zones que de nouvelles associations virales sont susceptibles d'apparaître.

Dans la plupart des pays, des VTI efficaces et sûrs restent la pierre angulaire de la vaccination antigrippale. Les vaccins antigrippaux vivants atténués actuellement sur le marché aux Etats-Unis et en Fédération de Russie semblent sûrs et efficaces et pourraient même induire une protection plus large et plus durable que les vaccins inactivés. L'administration intranasale offre des avantages pratiques évidents, notamment pour un usage à grande échelle chez le jeune enfant. D'autres innovations importantes dans le domaine des vaccins antigrippaux sont le vaccin antigrippal préparé sur culture cellulaire, les adjuvants améliorés, la vaccination intradermique qui est plus économique en vaccin et l'utilisation de la génétique inverse.

Malgré le nombre restreint de fabricants, la production de vaccins antigrippaux a augmenté à un rythme annuel d'environ 5% et elle apparaît aujourd'hui comme suffisante compte tenu de la demande saisonnière du marché. Toutefois, il n'est pas possible de compenser un déficit de production résultant de problèmes temporaires qui peuvent surgir dans un ou plusieurs des principaux sites de production, ce qui a conduit dans le passé à des situations de pénurie. En outre, la capacité de production reste une préoccupation sérieuse dans la perspective d'une nouvelle pandémie de grippe. ■