



Recommandations pour la vaccination contre la grippe

Etat: septembre 2011

Office fédéral de la santé publique (OFSP) en collaboration avec le Groupe de travail Influenza (GTI) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

L'essentiel en bref

La grippe (influenza) est une **maladie infectieuse aiguë** due aux virus influenza, dont les conséquences et les complications sont souvent sous-estimées. Elle présente les **symptômes** les plus divers, qui peuvent aller d'une légère infection respiratoire jusqu'au décès. Chaque hiver, en moyenne, 5 à 10% des adultes et 20 à 30% des enfants contractent la grippe en Suisse. Dans certains groupes à risque et, plus généralement, chez les personnes de plus de 65 ans, la grippe entraîne souvent des complications qui en font un important **facteur de morbidité et de mortalité**. 100 000 à 250 000 affections grippales nécessitent des consultations médicales, les complications graves requièrent quelques centaines à 5000 hospitalisations et provoquent jusqu'à 1500 décès durant une vague de grippe. Les virus influenza, en particulier le virus de type A, se caractérisent par un changement fréquent de leurs antigènes de surface, de sorte que de nouvelles variantes virales apparaissent continuellement et sont à l'origine des épidémies récurrentes pendant les mois d'hiver.

Le moyen le plus efficace de se prémunir contre la maladie et notamment ses complications est la **vaccination antigrippale**. Si les antigènes contenus dans le vaccin correspondent aux virus en circulation, elle offre pour les enfants et les adultes en bonne santé une protection efficace contre la maladie dans 70 à 90% des cas. Pour un certain nombre de personnes faisant partie d'un groupe à risque, et notamment chez les personnes âgées, la vaccination contre la grippe est moins efficace mais permet toutefois de réduire la morbidité et la mortalité grippale dans des proportions allant

de 40 à 70%. La vaccination antigrippale est très sûre. Ses effets sont connus et, depuis 1945, plusieurs milliards de doses ont été administrées dans le monde entier. Tous les vaccins antigrippaux trivalents utilisés en Suisse à l'heure actuelle sont inactivés, ils ne contiennent donc pas de virus infectieux de nature à provoquer une grippe, mais uniquement les antigènes de trois souches de virus de la grippe momentanément en circulation (une souche de chacun des virus A/H1N1, A/H3N2 et Influenza B).

Effets indésirables des vaccinations (EIV): L'EIV le plus fréquent est, chez 10 à 40% des personnes vaccinées, une légère réaction locale au point d'injection, qui s'estompe au bout de quelques heures à deux jours, sans thérapie. On observe des symptômes généraux sans gravité tels que fièvre, nausées, douleurs musculaires, articulaires et céphalées, ainsi que d'autres symptômes grippaux chez 5 à 10% des personnes vaccinées. Les réactions graves de type allergique – angio-œdème, asthme, anaphylaxie – sont très rares (moins de 1 pour 10 000) et s'expliquent en général par une hypersensibilité aux protéines de l'œuf de poule. Des phénomènes indésirables neurologiques, p.ex. un syndrome de Guillain-Barré (SGB), sont également très rares.

Recommandations de vaccination: Etant donné que les virus en circulation changent d'une année à l'autre, il est nécessaire de renouveler la vaccination antigrippale tous les ans. La période la plus propice se situe entre la mi-octobre et la mi-novembre, la vaccination étant alors efficace pendant six mois environ.

L'assurance obligatoire des soins prend en charge – sous réserve du montant de la franchise – les frais de vaccination pour les personnes avec un risque accru de complications graves en cas de grippe.

La vaccination contre la grippe est recommandée aux:

A) personnes avec un risque accru de complications graves en cas de grippe (pour ces personnes, la vaccination est prise en charge par l'assurance obligatoire des soins sous réserve du montant de la franchise).

Ce sont:

- les personnes de 65 ans et plus;
- les personnes (dès l'âge de 6 mois) avec l'une des maladies chroniques suivantes: maladies cardiaques; maladies pulmonaires (p. ex., asthme); troubles métaboliques affectant les fonctions cardiaque, pulmonaire ou rénale (p. ex., diabète ou obésité morbide, $IMC \geq 40$); troubles neurologiques (p. ex., maladie de Parkinson, troubles cérébrovasculaires) ou de l'appareil locomoteur affectant les fonctions cardiaque, pulmonaire ou rénale, hépatopathies, insuffisance rénale, asplénie ou trouble fonctionnel de la rate (y compris hémoglobinopathie), immunodéficiences (p. ex., infection VIH, cancer, thérapie immunosuppressive);
- les femmes enceintes dès le 2^e trimestre de grossesse ou ayant accouché au cours des 4 semaines précédentes;
- les enfants nés prématurément (nés avant la 33^e semaine ou bien d'un poids inférieur à 1500 g à la naissance) dès l'âge de 6 mois pendant les deux premiers hivers suivant la naissance;

Editeur

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Version actuelle disponible sur Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Pour de plus amples informations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
3003 Berne
Téléphone 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Auteurs

Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Division Maladies transmissibles (MT)

Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

Membres: C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St-Gall; H. Binz, Soleure; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Bâle; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève (présidente); S. Stronski Huwiler, Zurich; P. Trefny, Lucerne; B. Vaudaux, Lausanne. Secrétariat de la CFV assuré par l'OFSP, Section programmes de vaccination et mesures de contrôle.

Groupe de travail Influenza (GTI)

Membres: E. Jandrasits, Zurich; L. Kaiser, Genève; A. Kauffmann, Genève; R. Koch, Berne; J. Kyek, Zoug; E. Masserey, Lausanne; T. S. Meister, Ittigen; K. Mühlemann, Berne; J.-C. Piffaretti, Massagno (président); J. Roffler, Genève; C.A. Siegrist, Genève; U. Thurnherr, Karlsruhe; A. Witschi, Bâle. Secrétariat du GTI assuré par l'OFSP, Division Maladies transmissibles.

Mots-clés:

Grippe, influenza, Influenza-like-illness, virus influenza, vague de grippe, pneumonie, risque de complications, groupes à risque, grossesse, vaccination, efficacité, recommandations de vaccination, professionnels de la santé

Suggestion de citation:

Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), Groupe de travail Influenza (GTI). Directives et recommandations. Recommandations pour la vaccination contre la grippe. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2011.

Cette publication paraît aussi en allemand.

Numéro de publication:

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Imprimé sur du papier blanchi sans chlore

– les résidents des maisons de soins et des établissements pour patients atteints de maladies chroniques.

B) personnes qui, au sein de leur famille ou dans le cadre de leurs activités privées ou professionnelles, sont en contact régulier avec:

- des personnes de la catégorie A (voir ci-dessus);
- des nourrissons de moins de 6 mois (ceux-ci présentent des risques accrus de complications et ne peuvent être vaccinés en raison de leur très jeune âge).

La vaccination contre la grippe est recommandée en particulier à tout personnel soignant, médical ou paramédical, personnel des crèches, des garderies, des établissements de soins, de retraite ou pour personnes âgées, y compris les étudiants et les stagiaires.

C) personnes en contact professionnel avec de la volaille, des oiseaux sauvages ou de cochons (pour réduire le risque de développement d'un nouveau virus par réassortiment).

Contre-indications et mesures de précaution: La vaccination antigrippale est contre-indiquée en présence d'une forme sévère d'allergie à l'œuf de poule ou d'une hypersensibilité grave à l'un des composants du vaccin (lécithine, formaldéhyde, Triton-X, aminoglycosides). La vaccination antigrippale n'est pas recommandée pour les nourrissons de moins de 6 mois. Les personnes qui présentent une forte fièvre ne devraient être vaccinées qu'après disparition des symptômes.

Schéma de vaccination, administration et dosage: La vaccination contre la grippe doit être renouvelée

tous les ans, de préférence entre mi-octobre et mi-novembre. L'administration consiste en une injection intramusculaire dans la partie supérieure du bras (muscle deltoïde) ou dans la région antéro-latérale de la cuisse chez les petits enfants.

La dose d'antigènes pour les sujets à partir de 3 ans est de 15 µg pour chacun des trois composants antigéniques HA. Les enfants de moins de trois ans reçoivent une demi-dose, ce qui correspond à 7,5 µg pour chacun des trois composants HA. Si la vaccination est pratiquée pour la première fois chez des enfants de 6 mois à 8 ans (jusqu'à leur 9^e anniversaire), il est recommandé d'administrer deux doses (ou deux demi-doses, suivant l'âge) à un intervalle de quatre semaines (on parle en l'espèce de priming).

Sommaire

L'essentiel en bref	1
Impressum	2
1. Introduction	5
2. Les virus influenza et leur transmission	5
2.1. Description de l'agent pathogène	5
Figure 1. Schéma de désignation des virus influenza de type A	5
2.2. Transmission, multiplication du virus et contagiosité	6
3. Clinique	6
3.1. Symptômes, pathophysiologie et évolution clinique	6
3.2. Groupes exposés à un risque accru de complications	7
3.3. Diagnostic	8
4. Epidémiologie	8
4.1. Propagation des virus influenza dans le monde	8
4.2. Surveillance de l'influenza	10
Figure 2. Vue synoptique des saisons d'influenza recensées dans le système de déclaration suisse Sentinella pour la période 1995/1996 à 2010/2011	10
4.3. Fardeau de la grippe saisonnière en Suisse	11
Tableau 1. Chiffres-clés des saisons grippales entre 1995/1996 et 2010/2011 en Suisse	11
5. Vaccination contre la grippe	12
5.1. Vaccins et produits autorisés en Suisse	12
5.2. Immunogénicité et efficacité	13
5.3. Effets indésirables des vaccinations (EIV)	14
5.4. Interactions et précautions	15
5.5. Contre-indications	15
5.6. Aspects économiques	15
6. Recommandations	16
6.1. Objectifs de la vaccination et couverture vaccinale en Suisse	16
6.2. Recommandations pour la vaccination contre la grippe	16
6.3. Groupes particuliers	17
6.3.1. Enfants	17
6.3.2. Personnes âgées	17
6.3.3. Femmes enceintes	18
6.3.4. Personnes immunodéficientes	18
6.3.5. Professionnels de la santé (HCW)	18
6.3.6. Voyageurs	19
6.4. Autres mesures de prévention et thérapie	19
Bibliographie	20

1. Introduction

Les virus grippaux des types A, B et C provoquent une maladie communément appelée grippe, ou influenza. Cette dernière peut causer des complications parfois graves, en particulier chez les personnes âgées ou fragilisées par des affections chroniques. Cette affection, dont les complications entraînent des consultations médicales, des hospitalisations et de l'absentéisme, engendre chaque hiver des coûts considérables à la charge du système de santé publique et la communauté toute entière. Une vaccination en temps opportun, durant l'automne, est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe saisonnière en hiver. La vaccination antigrippale est recommandée à toutes les personnes à risque accru de complications ainsi qu'aux personnes en contact fréquent avec des personnes à risque, notamment tous les professionnels de la santé.

Ce document livre des connaissances de base sur les virus influenza, la grippe en tant que maladie, l'épidémiologie, la vaccination, ainsi que sur les vaccins disponibles en Suisse et présente les recommandations de vaccination antigrippale. L'ancienne brochure intitulée «Directives et recommandations pour la vaccination contre la grippe» de septembre 2007 a été revue et complétée après la pandémie de 2009, à la lumière de nouvelles observations scientifiques, de la disponibilité de nouveaux vaccins et d'une mise à jour des recommandations de vaccination.

2. Les virus de l'influenza et leur transmission

2.1. Description de l'agent pathogène

Les virus influenza, qui appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, se répartissent en **trois types**: influenza A, influenza B et influenza C, qui se distinguent par leur nucléoprotéines et leur génome [1, 2]. Les épidémies annuelles de grippe saisonnière sont causées par les virus influenza des types A et B, alors que de nouveaux virus de type A peuvent être à l'origine de pandémies, c'est-à-dire des épidémies à l'échelle mondiale. Le virus influenza de type C apparaît de façon sporadique, surtout chez les adolescents et cause une affection légère.

Les virus influenza sont des virus sphériques ou pléomorphes d'environ 100 nm de diamètre. Ils possèdent un **génom**e d'ARN monocaténaire négatif, segmenté en huit (influenza type A et B) ou sept fragments (influenza type C). Chaque segment est composé d'une séquence des bases qui code pour des protéines et est associée à une ARN-polymérase, cette séquence étant protégée d'une dégradation précoce par des nucléoprotéines. Le matériel génomique est entouré par une membrane protéique constituée de protéine de matrice M1 et par une deuxième membrane, lipidique celle-là. Cette enveloppe externe contient les deux glycoprotéines majeures, à savoir l'**hémagglutinine (H)** et la **neuraminidase (N)**, avec en plus pour le type A un canal ionique (protéine M2) [3, 4]. Pour le virus influenza de type A, on connaît au total 16 sous-types différents d'hémagglutinine et 9 de neuraminidase, contre un seul sous-type H ou N pour l'influenza de type B; quant au virus influenza de type C, il ne porte qu'une seule glycoprotéine de surface. Pour l'influenza de type A, l'assemblage des sous-types H et N détermine le **sous-type de virus** (p. ex. A/H3N2), dont dépend aussi le **spectre d'hôtes** [5].

Les **virus influenza de type A** colonisent fréquemment des mammifères tels que le porc, le cheval, le chat, le chien, certaines espèces de rongeurs et de mammifères marins. Cela dit, le réservoir le plus important est constitué par les oiseaux, en particulier les oiseaux aquatiques, qui sont souvent des porteurs asymptomatiques [6-9]. Chez l'être humain, les épidémies de grippe influenza de type A sont causées par des virus à hémagglutinine H1, H2 et H3, ainsi qu'à neuraminidase N1 et N2 [1]. Depuis 1918, les virus influenza A en circulation sont les sous-types H1N1, H2N2, H3N2, et (ra-

rement) H1N2. On a vu circuler aussi, entre 1957 et 1968, le sous-type H2N2. D'autres virus influenza A peuvent se transmettre de façon sporadique de l'animal à l'homme et, parfois, provoquer des affections sévères à l'instar, entre autres, des sous-types H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2 et H10N7 [10,11]. Parmi les sous-types de type A apparaissent constamment de nouvelles variantes du virus, dites «souches», dont la dénomination est indiquée à la figure 1.

Les **virus influenza de type B** sont répandus chez l'être humain, certains rongeurs et mammifères marins. Ils se répartissent entre les deux lignées de souches Victoria et Yamagata. Les virus influenza de type C infectent l'être humain, le porc et le chien [9, 12, 13].

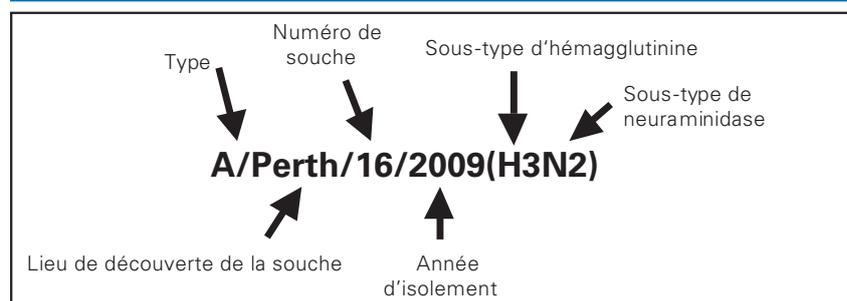
Le génome des virus influenza présente un taux de mutation élevé. Cette **variabilité génétique** modifie constamment la structure de leurs glycoprotéines de surface, ce qui permet aux virus d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte infecté (l'être humain, p. ex.), car ces glycoprotéines de surface variables sont précisément la cible du système immunitaire, et notamment des anticorps neutralisants [14-16].

Les diverses souches d'influenza naissent de l'action de deux mécanismes différents: la dérive antigénique («antigenic drift») et la variation antigénique («antigenic shift»).

Le terme de **dérive antigénique** désigne les mutations ponctuelles fréquentes qui surviennent dans le génome des virus lors de la réplication virale. Elles entraînent de légères modifications des glycoprotéines de surface (hémagglutinine, neuraminidase) et ainsi des propriétés antigéniques des virus. La pression sélective qu'exerce le système immunitaire de l'hôte sur les virus favorise ces muta-

Figure 1

Les souches de virus influenza de type A sont désignées selon le schéma suivant



tions ponctuelles. Ceci explique que la population soit de moins en moins immunisée contre ces virus constamment modifiés («dérivés») et que, en conjonction avec d'autres facteurs, elle soit touchée quasiment chaque hiver par une épidémie de grippe saisonnière. La dérive antigénique implique donc que les vaccins antigrippaux soient adaptés tous les ans aux propriétés des virus en circulation. La dérive s'observe chez tous les types (A, B et C) des virus influenza [14-18].

Quant au phénomène de la **variation antigénique**, il n'est connu à ce jour que chez les virus influenza de type A. S'il est beaucoup plus rare que celui de la dérive antigénique, l'ampleur des modifications dans le génome est nettement plus importante. En général, la population ne présente aucune immunité, ou une immunité très réduite, face à ces nouveaux virus influenza de type A, ce qui peut conduire à une épidémie à l'échelle mondiale, c'est-à-dire une pandémie [8, 19, 20]. Une modification fondamentale de l'une des deux glycoprotéines de surface donne la plupart du temps naissance à un nouveau sous-type, et ce, en principe, sous l'action de deux mécanismes: 1) par une mutation ponctuelle permettant une adaptation à une espèce nouvelle. On parle alors de franchissement de la barrière des espèces, à l'exemple de la transmission de l'animal à l'homme, comme ce fut le cas lors de la pandémie A/H1N1 de 1918; 2) par réassortiment (échange) de segments géniques entiers de deux ou plusieurs souches virales, lors de l'infection d'une cellule hôte par différents virus: la pandémie A/H2N2 de 1957 était imputable à un tel réassortiment, et de même en 1968 est apparu un nouveau sous-type d'influenza composé du virus A/H2N2 provenant de l'homme et d'un sous-type (aviaire), le virus A/H3, associé à un sous-type N inconnu. Le virus A/H3N2 qui en est résulté fut à l'origine de la «grippe de Hong Kong». Enfin, le virus de la grippe pandémique A/H1N1 de 2009 est né de la recombinaison de deux souches porcines, d'une souche aviaire et d'une souche humaine. Il semble également possible que des mutations ponctuelles dans le gène de l'hémagglutinine ou des réassortiments aient lieu directement chez l'être humain et conduisent à une pandémie [21-24].

Les **virus influenza de type B** présentent une variété génétique moindre et mutent deux ou trois fois plus rare-

ment que les virus de type A. La fréquence des mutations des virus influenza de type C est encore plus lente.

2.2. Transmission, multiplication du virus et contagiosité

La grippe se transmet de personne à personne, essentiellement **par voie aérienne (aérogène)**, et plus précisément par des **gouttelettes** sécrétées par les voies respiratoires de personnes infectées, qui parviennent par la toux, les éternuements ou la parole dans les muqueuses buccales, nasales ou oculaires de personnes non infectées. Il s'agit de gouttelettes macroscopiques d'un diamètre supérieur à 5 µm, ce qui suppose une distance d'un mètre au maximum entre deux personnes. Une transmission par **aérosols** (particules infectieuses en suspension dans l'air ambiant d'un diamètre inférieur à 5 µm) est également possible, notamment en présence d'une hygrométrie assez basse, mais elle paraît globalement jouer un rôle secondaire [25-29]. Selon des études, le virus influenza semble ne pas être transmis de la mère à l'enfant pendant la **grossesse** [30, 31].

En outre, des personnes peuvent s'infecter avec les virus influenza **par contact** avec des gouttelettes de sécrétion présentes sur une surface contaminée. La transmission **par contact direct** se fait par les mains, quand deux personnes se serrent la main, p. ex. Il y a **transmission indirecte** au contact d'objets tels que poignées de porte, couverts, jouets ou argenterie liquide (billets, pièces) contaminés par les sécrétions respiratoires d'une personne infectée, suivi d'un contact avec les propres muqueuses buccales, nasales ou oculaires de l'hôte [32, 33]. Les virus influenza peuvent rester infectieux plusieurs heures sur une surface contaminée, surtout lorsque température et hygrométrie sont basses [26]: jusqu'à 48 heures sur une surface dure et lisse, 12 heures sur des textiles et du papier, et environ 5 minutes sur la main. Ils sont inactivés par les désinfectants usuels pour les mains; un lavage minutieux à l'eau et au savon peut les éliminer en grande partie de la peau.

Multiplication du virus: Les virus de la grippe pénètrent par inhalation dans l'arbre respiratoire supérieur, où ils infectent les cellules ciliées de l'épithélium. Grâce à l'hémagglutinine, ils ad-

hèrent aux récepteurs acide N-acétylneuraminique de la cellule hôte et infectent la cellule par endocytose. Un abaissement du pH à l'intérieur de la cellule amène la membrane virale à fusionner avec l'endosome, et les complexes ARN-nucléoprotéines ainsi libérés sont transportés vers le noyau cellulaire, lieu de la transcription de tous les segments du génome. L'assemblage des particules virales nouvellement synthétisées se produit dans la membrane cellulaire, et leur libération de la cellule hôte est commandée par la neuraminidase [2].

Contagiosité: En général, un adulte infecté excrète le virus dès le jour précédant l'apparition des premiers symptômes et reste contagieux jusqu'au troisième ou cinquième jour (maximum septième) suivant cette apparition. Chez l'enfant, la phase infectieuse débute probablement plus tôt et peut durer jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes [33]. Les personnes immunodéprimées peuvent être contagieuses jusqu'à 21 jours après le début de la maladie [8]. Même des personnes infectées ne présentant pas ou peu de symptômes peuvent être contagieuses et transmettre la maladie par simple éternuement. Chez les malades, c'est au début de l'affection que le risque de contagion (contagiosité) est le plus important, particulièrement en présence de toux, car la charge virale («viral load») dans les voies respiratoires est très élevée à ce moment-là [34]. Le **potentiel de contagion** dépend de la virulence de la souche virale en circulation, autrement dit de sa capacité à déclencher des symptômes importants, telles la toux, chez la personne infectée [35], ainsi que de l'immunité (acquise par maladie ou vaccination antérieure) de la population. Plus le virus a changé par mutation depuis l'année précédente, moins l'immunité acquise par la vaccination ou une maladie antérieure est protectrice.

3. Clinique

3.1. Symptômes, pathophysiologie et évolution clinique

Une grippe évolue toujours de façon aiguë, avec des symptômes qui persistent de quelques jours à plusieurs semaines. Le **temps d'incubation**, c'est-à-dire la période qui s'écoule entre l'infection et l'apparition des

premiers symptômes, varie de un à quatre jours (deux jours en moyenne). L'éventail des **manifestations** possibles d'une infection par le virus de la grippe est très large. L'infection peut suivre un cours parfaitement asymptomatique, dont la personne concernée ne s'apercevra pas. Des études séro-épidémiologiques ont montré que les infections asymptomatiques sont fréquentes pour tous les sous-types d'influenza [34, 36, 37]. L'apparition de symptômes, respectivement leur intensité, dépend des propriétés intrinsèques du virus ainsi que de l'âge, de l'état de santé et du statut immunitaire de la personne infectée. Une évolution grave de la grippe doublée de complications peut conduire à la mort et, en particulier chez les personnes âgées, des complications ou l'exacerbation d'une pathologie latente peuvent se traduire par la perte de leur autonomie habituelle. En général, il s'agit toutefois d'une affection aiguë qui se guérit spontanément.

S'agissant d'une **évolution «classique» de la grippe**, les **symptômes généralisés** peuvent apparaître de manière si soudaine que de nombreuses personnes touchées se souviennent du moment précis auquel la maladie a débuté. Typiquement, l'infection commence par un accès de **fièvre** et des frissons, accompagnés d'un sentiment de malaise, d'asthénie, de céphalées, de douleurs musculaires et articulaires, de vertiges et de perte d'appétit. Durant les premières heures, la fièvre peut rapidement atteindre une température de 38 à 41 °C. [8, 38]. Cette forte fièvre est surtout fréquente chez les personnes dont le système immunitaire est exposé à une souche grippale virulente et nouvelle pour lui, ce qui est souvent le cas chez les enfants. Bien que la fièvre apparaisse plus rarement et soit plus basse chez les personnes âgées, les prématurés et les personnes immunodéficientes, la température corporelle peut se maintenir à un niveau plus élevé que la normale pendant plusieurs jours chez ces personnes. La fièvre dure en général trois jours, plus rarement jusqu'à huit jours. Une bradycardie relative, signe d'hypotension, est une manifestation typique. Certains patients font état aussi d'une **gêne oculaire** en vision latérale, d'éblouissements, de photophobie, de larmoiements et de sensations de brûlure des yeux. L'examen révèle des yeux brillants, associés parfois à une

conjonctivite et à un gonflement péri-orbital.

Au bout de quelques heures s'ajoutent des **symptômes respiratoires**: maux de gorge, enrrouement, parfois un rhume, et typiquement une toux sèche. Les virus influenza infectent tout d'abord les voies respiratoires supérieures (pharynx et nasopharynx), où ils provoquent une réaction inflammatoire des cellules épithéliales respiratoires, avec œdème de la muqueuse. Contrairement aux infections par des «virus de refroidissement» habituels, les cellules épithéliales respiratoires sont détruites en cas d'infection par des virus grippaux [39]. Une irritation du larynx provoque parfois une toux sèche persistante, non productive. Souvent, les voies respiratoires inférieures (entre larynx et bronches) sont atteintes après quelques jours, causant une toux productive avec expectorations. Une tachypnée peut apparaître à cause de la fièvre et/ou avec de la dyspnée et des douleurs thoraciques lors d'une infection des voies respiratoires inférieures [12, 40-44]. Un gonflement des ganglions lymphatiques cervicaux avant tout chez les enfants. Chez les jeunes enfants, des **symptômes gastro-intestinaux** tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées sont parfois au premier plan [45-46].

Le taux de multiplication des virus dans l'organisme atteint son paroxysme au bout d'environ 48 heures et peut persister jusqu'à une semaine. Lorsque la grippe évolue sans complications, les symptômes disparaissent le plus souvent après 3 à 7 jours, sachant que la phase de **convalescence**, accompagnée de toux et d'un état de faiblesse générale, peut durer deux semaines ou davantage. La régénération des cellules épithéliales détruites commence vers le cinquième jour et s'achève au bout de trois à quatre semaines [40].

Si des **complications** sont en principe possibles chez tout individu lors d'une affection grippale, leur probabilité augmente toutefois nettement chez les personnes âgées, les nourrissons, les femmes enceintes et les personnes souffrant de maladies chroniques. Le taux d'hospitalisation pour ces personnes est de deux à cinq fois plus élevé que pour les jeunes adultes en bonne santé [47]. Parmi les complications les plus fréquentes figurent les inflammations de l'oreille moyenne (otite moyenne aiguë), des cavités pa-

ranasales (sinusite), de la trachée (trachéite, faux croup) et des bronches (bronchite). La maladie évolue parfois après quelques jours vers une inflammation du tissu pulmonaire (pneumonie). Ces complications au niveau des **voies respiratoires** peuvent être d'origine virale primaire (causées par les virus grippaux eux-mêmes) ou bactérienne secondaire (dus à des bactéries proliférant dans le tissu lésé [surinfection]). Les pathogènes responsables de ces pneumonies bactériennes secondaires sont fréquemment des staphylocoques, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoques) et *Haemophilus influenzae*. Au début du XX^e siècle, on a à tort imputé à ces derniers, la grippe (virale). Les pneumonies virales primaires sont rares mais, non soignées, elles sont souvent létales [48, 49].

Dans de rares cas, les complications de la grippe touchent également d'autres organes. Les atteintes inflammatoires des **muscles** (myosite), du cœur (myocardite ou péricardite) suivies d'une cardiomyopathie dilatative, d'un infarctus du myocarde ou d'un choc toxique peuvent survenir et se révéler fatales [50, 51]. Parmi les complications **neurologiques** rares mais sévères figurent en outre la méningite, l'encéphalite, la myélite ainsi que la polyradiculonévrite de type syndrome de Guillain-Barré (SGB). Le risque relatif de contracter un SGB est multiplié après une infection grippale, toutefois il est rare et peut avoir pour origine d'autres agents infectieux [52-54]. Les enfants peuvent présenter des convulsions fébriles; chez les personnes âgées, la confusion mentale n'est pas rare. On compte au nombre des complications **gastro-intestinales** relativement rares l'appendicite ou la cholécystite, notamment chez les enfants. Ces complications surviennent avec un certain retard et sont probablement imputables à un gonflement des ganglions lymphatiques dans le système lymphatique mésentérique. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas d'infection par le virus influenza peut provoquer chez l'enfant le rare **syndrome de Reye** [8, 12, 13, 44, 45, 55, 56].

3.2. Groupes exposés à un risque accru de complications

Parmi les groupes d'âge avec un risque accru de complications en cas de grippe figurent les **nourrissons** (surtout durant les six premiers mois) et

les **personnes âgées** (avant même leur 65^e anniversaire). Chez les adultes et les enfants atteints d'**affections chroniques** du cœur, des voies respiratoires, du métabolisme et du foie, de maladies neurologiques et musculo-squelettiques, d'insuffisance rénale, d'hémoglobinopathies, d'asplénie ou de troubles fonctionnels de la rate, la grippe est associée à une fréquence accrue de complications. De plus, une infection par le virus influenza peut exacerber des problèmes de santé sous-jacents, en particulier un asthme bronchique, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), un emphysème pulmonaire, une insuffisance cardiaque, une maladie coronarienne ou un diabète. En outre, certaines de ces affections chroniques vont de pair avec une diminution – à tout le moins partielle – des défenses immunitaires [57, 58]. La fonction du système immunitaire diminue également avec l'âge [59]. Les patients souffrant d'une **immunodéficience** congénitale ou acquise telle qu'une infection au VIH, de maladies malignes ou soumis à une thérapie immunosuppressive présentent un risque de complications sensiblement accru, et les symptômes grippaux peuvent persister longtemps [60-62]. Cela vaut aussi pour les **prématurés** durant leurs deux premières années de vie.

Les femmes subissent des transformations importantes au niveau hormonal, physique et immunologique durant la **grossesse** et les premières semaines qui suivent l'accouchement. Leurs défenses immunitaires sont légèrement diminuées, ce qui explique que la grippe puisse prendre un caractère plus sévère, notamment durant les deuxième et troisième trimestres. Les femmes enceintes souffrant d'une maladie chronique sous-jacente (diabète, insuffisance cardiaque, maladie rénale ou pulmonaire, immunosuppression, etc.) risquent de voir celle-ci s'exacerber [30, 63-65]. Au cours des pandémies de grippe de 1918, 1957 et 1968, on a observé une surmortalité chez les femmes enceintes [66, 67], et les données suggérant qu'elles sont nettement plus souvent sujettes à des complications quand elles contractent une grippe saisonnière se multiplient [68-70]. Même la pandémie de A/H1N1 de 2009, pourtant relativement modérée, a révélé un risque clairement accru chez des femmes enceintes en bonne santé [71-75].

Une obésité morbide (IMC ≥ 40) a été identifiée dans différentes études, durant la pandémie de 2009, comme étant un facteur de risque de complications. À cet égard toutefois, la contribution d'autres facteurs alliés à un surpoids (maladies cardio-vasculaires, diabète et restriction de la fonction pulmonaire) demeure en partie floue [75, 76]. Le tabagisme est, en raison de l'atteinte chronique de l'épithélium respiratoire, un facteur de risque indépendant d'évolutions sévères et de mortalité de la grippe [77].

3.3. Diagnostic

Les symptômes d'une grippe, surtout lorsque celle-ci évolue de manière peu sévère et sans complications, ressemblent souvent aux symptômes déclenchés par des virus dits «de refroidissement». C'est ce qui explique que beaucoup de gens confondent les termes de grippe (= influenza) et de refroidissement, ce dernier pouvant être provoqué par une multitude de virus. On en dénombre plus de 200 types, dont les adénovirus, les coronavirus, les virus coxsackie, les échovirus, les entérovirus, les métapneumovirus, les virus parainfluenza, les rhinovirus et les VRS (virus respiratoire syncytial). Les VRS apparaissent eux aussi sous forme épidémique, surtout à l'automne et au début de l'hiver, et peuvent provoquer chez les nourrissons des pneumonies parfois sévères. Des bactéries telles que *Mycoplasma pneumoniae*, les chlamydiae et *Legionella pneumophila* peuvent être à l'origine de syndromes de type grippaux. Sans autre indication, le **diagnostic clinique** est en général difficile à poser. La meilleure valeur prédictive positive (probabilité) d'une affection grippale consiste en une combinaison des symptômes suivants: apparition soudaine, fièvre de plus de 38 °C et toux, en particulier durant une vague de grippe [78-80].

Diagnostic en laboratoire: Seuls des tests en laboratoire permettent de poser avec certitude le diagnostic d'influenza. Toutefois, ils ne se révèlent nécessaires que si les patients sont gravement malades en dehors d'une épidémie ou s'ils sont à risque accru de complications. Le prélèvement doit se faire si possible dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes, au moyen d'un frottis nasal ou pharyngé. Diverses méthodes sont utilisées en laboratoire spécialisé: isolement du virus par culture cellulaire,

réaction en chaîne par polymérase en temps réel (de l'anglais *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR), immunotests directs et indirects (p. ex. immunofluorescence). Ces méthodes permettent une sous-typisation du virus. En outre, toute une série de tests de détection rapide du virus de la grippe, disponibles dans le commerce ont été mis au point ces dernières années (résultats en moins de 30 min.). Leur sensibilité et leur spécificité sont cependant nettement moindres [81]. Les tests sérologiques (détermination du titre des anticorps) ne jouent un rôle que dans le cadre de recherches en vaccination et d'enquêtes épidémiologiques.

4. Épidémiologie

4.1. Propagation des virus influenza dans le monde

L'influenza est largement répandue chez de nombreux mammifères et chez une grande partie des oiseaux. La transmission, de même que des infections chroniques concernent de nombreuses espèces aviaires toute l'année. Certains virus franchissent les barrières d'espèce de façon sporadique, constituant ainsi un réservoir génétique inépuisable, ce qui – conjugué à la variabilité génétique – rend impossible toute élimination ou éradication.

Chaque année, de 5 à 20% de la population contracte la grippe. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 250 000 à 500 000 personnes meurent chaque année des suites de la maladie [82].

Sous les tropiques, les virus influenza circulent toute l'année de manière sporadique ou sous forme de petites flambées, avec une tendance à la concentration des cas sur la saison la plus fraîche et/ou la période des pluies [83]. Dans les régions au climat frais ou tempéré, la grippe prend par contre la forme d'**épidémies saisonnières** annuelles pendant les mois d'hiver. C'est habituellement la règle de décembre à mars dans l'hémisphère nord et de juin à septembre dans l'hémisphère sud [29, 84, 85]. Cela tient à la promiscuité, favorisée par la vie en commun dans des espaces clos durant la saison froide, ainsi qu'à la basse humidité de l'air qui y prédomine et non seulement assèche les muqueuses buccales et nasales, mais en-

core stimule la capacité de survie et la transmission des virus [25, 29]. Du printemps à l'automne, les affections grippales ne surviennent qu'à titre sporadique [10, 24-26, 86, 87]. En **Europe**, la vague de grippe se propage souvent d'ouest en est, à partir des métropoles internationales qui sont étroitement liées aux pays méridionaux, vers les pays de l'Est [88]. La mobilité de la population et les moyens de transport jouent un rôle certain dans cette propagation [89]. Le pic de la vague de grippe est franchi la plupart du temps en janvier ou février. Localement, une épidémie dure de 6 à 12 semaines.

Elle peut être causée par un **(sous-) type** unique d'influenza A ou B, ou par divers virus grippaux A et B en circulation concomitante [45,90,91]. Durant certaines saisons, l'épidémie est provoquée en Europe par des types ou sous-types et souches différents de ceux qui prévalent aux Etats-Unis ou dans l'Est asiatique. Parfois, deux vagues se suivent: la première est souvent imputable à un virus influenza de type A, la seconde à un virus B [90]. La question de savoir quel (sous-)type ou quelle souche circulera de façon épidémique durant le prochain hiver dépend entre autres des modifications génétiques (par dérive antigénique) survenues par rapport à l'année précédente, de la contagiosité et de la virulence d'une souche influenza, ainsi que de l'immunité spécifique à la souche virale au sein de la population. Par ailleurs, il semble que la réponse précoce non spécifique du système immunitaire induise, par réactivité croisée, une protection contre une infection par d'autres souches grippales. C'est pourquoi, à la fin de l'automne, il existe une espèce de «concurrence» entre les différentes souches virales, la propagation de l'une pouvant entraver la circulation d'une autre [92].

L'évolution d'une vague de grippe, la proportion des personnes infectées, le degré de gravité des symptômes dans les différents groupes d'âge et le nombre des décès peuvent varier considérablement d'une année à l'autre, suivant la contagiosité et la virulence des souches influenza en circulation, ainsi que l'immunité prédominant au sein de la population. Durant une saison grippale, la proportion des personnes touchées se situe entre 5 et 10% pour les adultes et entre 20 et 30% pour les enfants. Les enfants d'âge scolaire jouent un rôle

prépondérant dans la propagation de la maladie. De par leurs contacts étroits avec d'autres personnes et leur conscience hygiénique encore insuffisamment aiguisée, ils connaissent l'incidence de la grippe la plus élevée. Et cela d'autant plus que les enfants, d'une façon générale, ont eu moins souvent l'occasion d'être confrontés aux virus influenza, d'où une moindre possibilité de développer une immunité partielle. Dans certaines institutions collectives, telles que les jardins d'enfants, les écoles, les casernes, mais aussi les maisons de retraite et les homes médicalisés, le taux de morbidité peut dépasser 50% [29, 93-95].

On parle de **pandémie** de grippe en cas de transmission d'homme à homme d'un virus influenza nouveau, contre lequel une grande partie de la population n'est pas immunisée et lorsque ce virus se propage rapidement dans le monde entier, même hors de la saison grippale normale. Souvent, mais pas toujours, les anciennes souches virales saisonnières sont évincées par le virus pandémique, qui prend leur place comme nouveau virus saisonnier à la faveur d'une ou de plusieurs vagues [24, 96]. Il y a déjà eu, à intervalles irréguliers, des pandémies dans les siècles passés. La première à avoir été bien documentée (sans doute du sous-type A/H3) s'est propagée en 1889 de l'Asie au monde entier et a atteint l'Europe via la Russie [22]. Au cours du XX^e siècle, quatre pandémies de grippe sont apparues: la plus sévère fut, en 1918 et 1919, la fameuse **grippe espagnole**, causée par un virus particulièrement virulent du sous-type A/H1N1 et qui, en trois vagues d'envergure mondiale, provoqua la mort de 50 à 100 millions de personnes, dont un grand nombre de jeunes adultes [24, 97-99]. En Suisse, on estime que sur la population totale de l'époque, soit 3,9 millions, 600 000 à un million de personnes ont contracté la maladie et que 20 000 à 25 000 en sont mortes [100-102], ce qui correspond à un taux de létalité de 2 à 4%. La pandémie A/H2N2 de 1957/1958 (dite grippe asiatique) a touché plus de 20% de la population mondiale, 0,9 à 1% des malades ont dû être hospitalisés, et on estime que le taux de létalité a atteint 0,4%. Ce virus A/H2N2 a été évincé à peine onze ans plus tard, lors de la pandémie de 1968/1969, par un virus A/H3N2 (grippe de Hong Kong), sous-type qui circule depuis dans le monde entier.

Durant cette pandémie, les taux d'hospitalisation et de létalité ont atteint des valeurs un peu inférieures à celles de 1958. En 1977, un virus influenza du sous-type A/H1N1 qui n'était plus en circulation depuis 1957 s'est échappé selon toute probabilité d'un laboratoire chinois pour s'étendre rapidement à la planète via la Sibérie. Cette pandémie toucha surtout les moins de 20 ans, qui n'étaient pas immunisés contre ce sous-type, sans toutefois causer une surmortalité notable [23, 103-106]. Ce virus A/H1N1 de 1977 n'a pas pu non plus supplanter le virus saisonnier A/H3N2, et c'est ainsi que les deux sous-types ont circulé conjointement pendant 32 ans [23]. Un nouveau **virus A/H1N1** parti du Mexique a, lors de la pandémie de 2009, évincé et remplacé les anciens virus de la grippe saisonnière A/H1N1, mais le sous-type A/H3N2 reste encore en circulation. Une fois de plus, la **pandémie de 2009** a surtout touché des personnes jeunes, de moins de 52 ans, et la mortalité globale au sein de la population est restée très basse dans la plupart des pays [74].

Grippe aviaire chez l'homme: Les sous-types H5, H7 et H9 des virus influenza A aviaires se sont transmis dans certains cas des oiseaux aux êtres humains, provoquant des maladies de degrés de gravité divers. Ces virus pourraient être eux aussi à l'origine d'une pandémie si, par une modification de leur génome, ils étaient efficacement transmissibles de l'homme à l'homme. A Hong Kong, plusieurs cas de décès humains se sont produits en 1997, dont l'origine était un virus grippal ne touchant jusque-là que les oiseaux, à savoir le sous-type A/H5N1 [107-109]. Depuis, plusieurs centaines de personnes sont décédées de telles infections, notamment en Chine, au Vietnam, en Indonésie et en Egypte. Pour l'instant, on n'a observé que quelques cas isolés de transmission directe d'homme à homme [37]. Le site internet de l'OMS http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/ livre des informations sur les cas de maladie et de décès confirmés par laboratoire. En 2003, lors d'une flambée du virus influenza A/H7N7 parmi des volailles aux Pays-Bas, des dizaines de personnes sont tombées malades, et un vétérinaire impliqué est décédé [110]. En 1999, 2003 et 2007, un virus H9N2 a causé à Hong Kong des affections grippales chez des enfants [111, 112].

4.2. Surveillance de l'influenza

L'activité grippale dans le monde est surveillée par l'OMS depuis 1948. Ses **quatre centres de référence de l'Influenza** d'Atlanta, Londres, Melbourne et Tokyo identifient de nouvelles souches virales et fournissent les virus de référence en vue de la vaccination contre la grippe. Il existe des Centres Nationaux de Référence de l'Influenza agréés par l'OMS dans 83 pays, dont la Suisse, qui, au sein du réseau mondial de surveillance virologique, échangent leurs connaissances et les échantillons viraux qu'ils ont isolés. Dans de nombreux pays situés sous des latitudes fraîches et tempérées, on recense avec des systèmes de déclaration sentinelles le nombre extrapolé des consultations médicales (ILI) et, en partie, celui des hospitalisa-

tions (SARI) dues à la grippe. Dans la région Europe de l'OMS, pendant la saison de la grippe, les Etats membres (53, dont la Suisse) annoncent leurs données épidémiologiques et virologiques chaque semaine au système **Europe Influenza Surveillance Euro-Flu** de l'OMS. On peut suivre l'évolution de la situation grippale en Europe sur le site internet <http://www.euro-flu.org/>.

En Suisse, de 100 à 200 cabinets médicaux de premier recours répartis dans tout le pays participent volontairement au **système de déclaration Sentinella** créé en 1986, qui enregistre le nombre de cas hebdomadaires de suspicion de grippe et le nombre total des consultations. Les médecins qui y sont associés déclarent les patients répondant à la défini-

tion de la suspicion d'influenza (en anglais influenza-like illness, ILI): une forte fièvre d'apparition généralement soudaine ($>38^{\circ}\text{C}$) accompagnée de toux ou de maux de gorge. L'OFSP reçoit ainsi, chaque saison grippale, de 3000 à 10 000 déclarations d'ILI, extrapole ce chiffre à la population suisse totale et publie les courbes d'influenza à un rythme hebdomadaire (cf. figure 2). Le début et la fin d'une vague de grippe en Suisse sont définis par le seuil épidémique national, calculé tous les ans à partir des données épidémiologiques des neuf dernières saisons. Les médecins du système Sentinella envoient par ailleurs selon un plan d'échantillonnage des frottis nasopharyngés prélevés chez des patients avec suspicion de grippe au **Centre National de Référence de l'Influenza**

Figure 2

Vue synoptique des saisons d'influenza recensées dans le système de déclaration suisse Sentinella pour la période 1995/1996 à 2010/2011

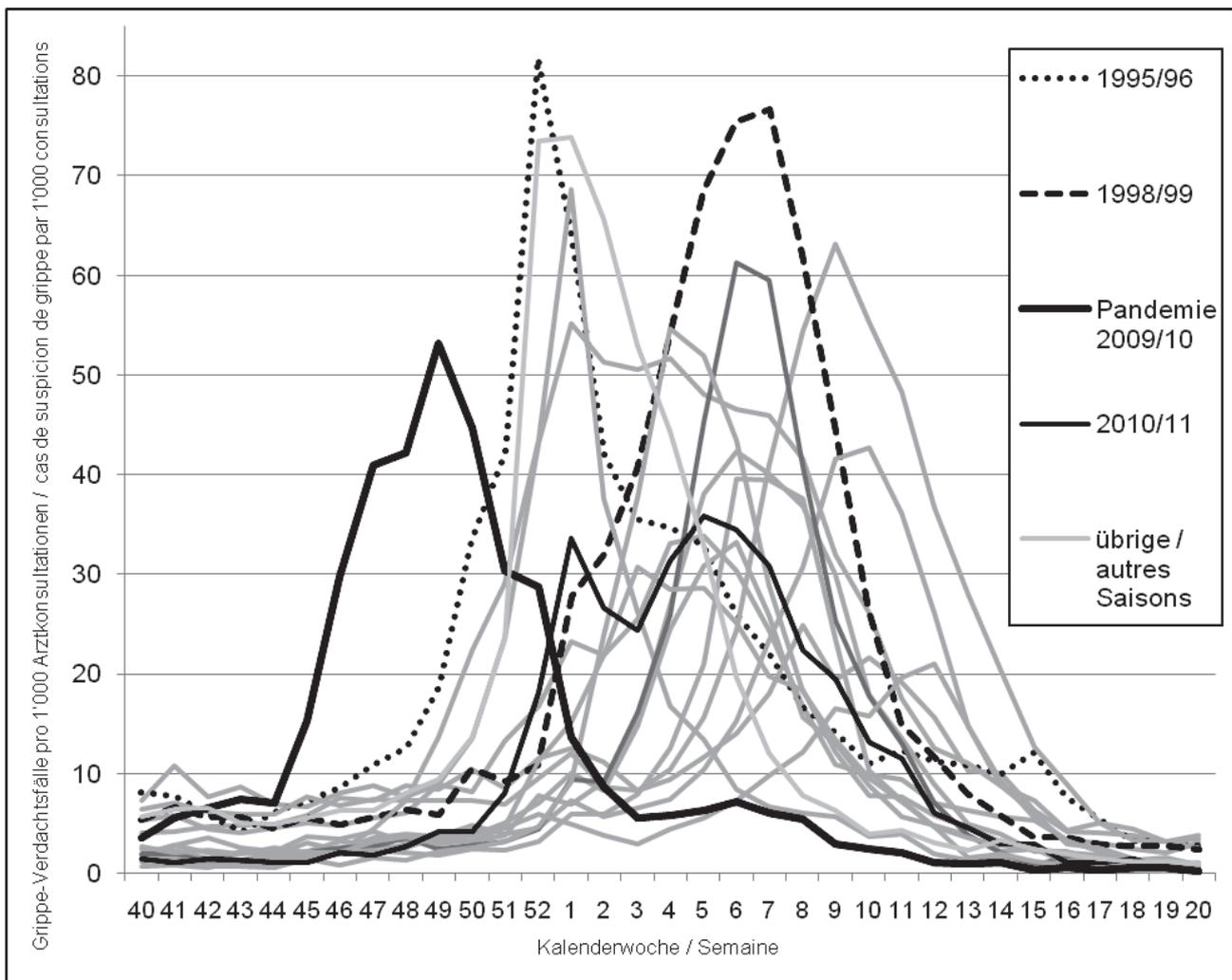


Tableau 1
Paramètres épidémiologiques des saisons de grippe de 1995/1996 à 2010/2011 en Suisse

Saison de grippe	Principaux types et sous-types de virus Influenza en circulation CH	Vague de grippe de – pic – à (semaine civile)	ILI – extrapolation à la Suisse (OFSP, Sentinella)	Cas de décès (OFS) par influenza	Couverture vaccinale souches en circulation (OMS)
1995/96	A/H1N1 + A/H3N2	49 – 52 – 8	295 000	222	bonne
1996/97	A/H3N2 + B	51 – 1 – 11	390 000	324	bonne
1997/98	A/H3N2	5 – 9 – 14	370 000	368	partielle
1998/99	B + A/H3N2	51 – 7 – 11	350 000	261	bonne
1999/00	A/H3N2	50 – 1 – 6	275 000	319	bonne
2000/01	A/H1N1	4 – 6 – 9	145 000	37	bonne
2001/02	A/H3N2 + B	3 – 6 – 11	225 000	79	bonne
2002/03	A/H3N2 (+ B)	6 – 9 – 13	210 000	54	bonne
2003/04	A/H3N2	49 – 1 – 5	185 000	79	partielle
2004/05	A/H3N2	3 – 5 – 11	262 000	132	partielle
2005/06	B	9 – 12 – 13	125 000	11	partielle
2006/07	A/H3N2	5 – 6 – 10	165 000	34	bonne
2007/08	B + A/H1N1	1 – 3 – 11	170 000	18	B: partielle A/H1N1: bonne
2008/09	A/H3N2 (+ B)	1 – 4 – 11	210 000	**	A/H3N2: bonne B: partielle
2009/10	presque exclusivement: A/H1N1 2009*	43 – 49 – 8	285 000	18 ***	bonne
2010/11	A/H1N1* + B	51 – 5 – 11	230 000	**	bonne

* Souche pandémique A/Californie /7/2009 (H1N1)

** L'OFS ne dispose pas encore de données complètes.

*** Décès dus à une influenza confirmée au laboratoire, selon la déclaration obligatoire de l'OFSP

(CNRI) de Genève [113]. Là, ces échantillons subissent des tests en vue de mettre en évidence la présence de virus influenza, puis les virus isolés font l'objet d'une sous-typisation ainsi que, pour certains, d'une analyse biomoléculaire cherchant à identifier d'éventuelles résistances. Une partie des virus isolés est envoyée au laboratoire de référence OMS de Londres [114]. En moyenne saisonnière, de 20 à 40% des échantillons examinés sont confirmés comme étant positifs. Cette proportion peut toutefois passer à plus de 60 % durant le pic d'une épidémie. Par ailleurs, il existe en Suisse, en vertu de l'Ordonnance sur les déclarations de médecin et de laboratoire (RS 818.141.11), une **obligation de déclaration de laboratoire** pour toutes les mises en évidence d'influenza. L'Office fédéral de la statistique (OFS) établit en outre la **Statistique médicale des hôpitaux** [115] et la Statistique des causes de décès, qui recensent respectivement les hospitalisations et les cas de décès dus à la grippe. Depuis 2003, on procède aussi au calcul de la surmortalité hebdomadaire (en anglais: *excess mortality*).

4.3. Fardeau de la grippe saisonnière en Suisse

Le tableau 1 donne une vue synoptique des paramètres épidémiologiques des saisons de grippe de 1995/1996 à 2010/2011. Chaque hiver, la **grippe** a **touché** de 5 à 20% de la population suisse, soit 300 000 à 1 600 000 personnes en chiffres absolus. On observe quasiment chaque saison que l'incidence de la maladie est la plus élevée chez les enfants et les adolescents, et la plus faible chez les personnes âgées. Une grande partie des personnes malades ne le sont que de façon modérée: la plupart restent quelques jours chez elles sans recourir au système de santé. En moyenne, chaque saison, 100 000 à 250 000 patients (soit 2 à 5% de la population) présentant des symptômes grippaux consultent un médecin, surtout en cas d'évolution sévère de l'affection, de complications et/ou pour obtenir un certificat d'arrêt de travail. Certaines années, le nombre extrapolé des **consultations médicales** dues à la grippe a dépassé 350 000. En moyenne, 24% des patients ont moins de 10 ans, 66% entre

10 et 59 ans, et 10% ont 60 ans ou plus.

Une **pneumonie** est diagnostiquée chez 2-5% des suspicions d'influenza recensés par le système Sentinella. Cette proportion se situe entre 2 et 16% pour les personnes de plus de 65 ans. De quelques centaines à 5000 personnes par année sont hospitalisées en Suisse pour des complications dues à la grippe. Le taux d'**hospitalisation** des malades se situe entre 0,4 et 0,8% et atteint une fourchette comprise entre 2 et 7%, chez les plus de 65 ans [116]. Les taux d'hospitalisation les plus élevés sont enregistrés non seulement chez les personnes âgées mais aussi chez les jeunes nourrissons.

Le taux de létalité de la grippe saisonnière (proportion des personnes décédées par rapport à toutes celles qui ont contracté la maladie) se situe en Suisse entre 0,1 et 0,4%, et le taux de **mortalité** de la grippe atteint jusqu'à 19 habitants sur 100 000. Chaque année, jusqu'à 1500 personnes meurent des suites d'une affection grippale, 90% des décès concernant des personnes âgées [117, 118]. La statis-

tique officielle des causes de décès de l'OFS a recensé de 1969 à 1999 une moyenne de 420 décès par an (les deux extrêmes se situant à 126 et 1052) imputables au premier chef à l'influenza, dont 92% ont patients de plus de 60 ans, 7% ont de 5 à 59 ans, et 1% sont des enfants de moins de 5 ans [119]. Cependant, ces chiffres ne reflètent que partiellement la mortalité consécutive à l'influenza: on sait que la sous-déclaration est élevée dans la mesure où la cause du décès est établie très souvent sans avoir recherché spécifiquement les virus influenza. En se basant sur une analyse de séries chronologiques, à savoir celles des décès enregistrés entre 1969 et 1985, on observe 12 200 décès de plus que ce qu'on aurait pu attendre en l'absence d'épidémie [120]. Le fait de ne comptabiliser que les décès recensés par la statistique officielle des causes de décès amène à sous-estimer d'un facteur deux à trois la véritable mortalité due à la grippe en Suisse: selon des calculs modélisés concernant les années 1969 à 1999, le nombre moyen de décès imputables à des virus influenza s'est établi à 830 par an pour le groupe d'âge des plus de 60 ans [119]. D'autres pays font état d'une surmortalité comparable due à la grippe [121-124].

5. Vaccination contre la grippe

5.1. Vaccins et produits autorisés en Suisse

Il existe deux types de vaccin contre la grippe: les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués. Tous les vaccins disponibles en Suisse en 2011 sont inactivés, fabriqués à partir d'œufs de poule et conditionnés en doses individuelles.

Les premiers vaccins antigrippaux inactivés à virus entiers disponibles sur le marché ont été utilisés aux Etats-Unis dès 1945. A l'époque, il s'agissait d'un vaccin monovalent contre le virus A/H1N1 alors en circulation. Depuis 1978, les vaccins contre la grippe sont quasiment tous trivalents, conformément aux recommandations émises par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et **contiennent les antigènes** de deux souches de virus influenza A (une souche A/H1N1 ainsi qu'une souche A/H3N2) et d'une souche influenza B. Dans les années 1990, deux

lignées du virus B (Yamagata et Victoria) se sont développées, alors que le vaccin ne couvre en général qu'une lignée de type B [125]. La production annuelle de vaccins trivalents est actuellement de plus de 300 millions de doses. Une **commission d'experts de l'OMS** publie tous les ans, sur la base d'évaluations des souches de virus influenza en circulation dans le monde, de données cliniques et épidémiologiques, ainsi que d'études sérologiques, une recommandation sur la composition des antigènes du vaccin pour l'automne prochain: en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud [126]. La fabrication est suivie chaque année d'un **cycle de production** obéissant à un calendrier précis, de manière à disposer à temps de la quantité prévue à l'automne. Il faut de 6 à 8 mois aux fabricants de vaccins pour produire et livrer les vaccins trivalents de la saison suivante. Dès que la composition recommandée est connue, les trois souches de virus correspondantes sont cultivées dans des œufs de poule embryonnés, dans le but de générer des variantes de virus le mieux possible adaptées aux œufs en question. Afin de préserver les œufs d'une infection bactérienne, on leur ajoute de petites quantités d'un antibiotique (en général un aminoglycoside). Les trois suspensions virales sont tout d'abord inactivées par des détergents (lécithine, formaldéhyde ou Triton-X), puis débarrassées de la plus grande partie des détergents, traces résiduelles d'antibiotiques et de protéines de l'œuf, subdivisées en particules antigéniques suivant le type de vaccin, et enfin assemblées pour obtenir le produit final qui contient alors des antigènes des trois souches recommandées en quantité efficace. Au terme de ce processus ont lieu le contrôle du produit, les tests cliniques d'immunogénicité et de sécurité sur un nombre défini d'adultes, et l'autorisation du vaccin par l'Autorité nationale de surveillance des produits thérapeutiques (en Suisse, Swissmedic) [127].

Les vaccins et leur composition: Différents types de vaccins trivalents sont approuvés et disponibles en Suisse: ce qu'il est convenu d'appeler les **vaccins fractionnés** (*split*) contiennent des particules du virus influenza dans lesquelles on trouve les deux antigènes de surface, l'hémagglutinine (HA, à 15 µg par dose), la neuraminidase (NA) et d'autres particules du vi-

rus, sachant que la protection est principalement conférée par la réponse immunitaire dirigée contre l'antigène HA. En revanche, les **vaccins formés de sous-unités** (*subunit*) ne contiennent que les antigènes de surface HA et NA essentiels à la protection immunitaire. Quant aux **vaccins de type virosome**, les antigènes de surface HA et NA sont enrobés dans une membrane lipidique de forme sphérique (liposome ou virosome) [128,129]. Depuis 2008, il existe aussi un autre type de vaccin autorisé, dit **adjuvanté**, destiné au groupe d'âge des plus de 65 ans. Ce vaccin contient, outre les antigènes HA et NA, l'**adjuvant** renforteur MF-59; il s'agit d'une émulsion huile dans eau qui stimule la réponse immunitaire de manière à induire la production d'anticorps en plus grande quantité et d'un spectre plus large [130].

Les vaccins antigrippaux fabriqués traditionnellement à partir d'œufs de poule peuvent contenir en très faibles quantités des résidus de **protéines d'œuf** ainsi que des traces d'**antibiotiques** de type néomycine (Agrippal®, Fluad®, Inflexal V®, Mutagrip®) et gentamicine (Fluarix®, Influvac®) [131, 132]. Les vaccins disponibles en Suisse ne contiennent pas de thiomersal (ou thiomérosal).

Voici les **produits** disponibles et autorisés **en Suisse** en 2011 pour adultes et enfants à partir de 6 mois (à l'exception du Fluad® qui est autorisé dès l'âge de 65 ans):

- les vaccins fractionnés **Fluarix®** (GlaxoSmithKline) et **Mutagrip®** (Sanofi-Pasteur-MSD),
- les vaccins sous-unitaires **Influvac®** (Abbott) et **Agrippal®** (Novartis Pharma),
- le vaccin de type virosome **Inflexal V®** (Crucell) et
- le vaccin adjuvanté **Fluad®** (Novartis Pharma), autorisé pour les personnes à partir de 65 ans.

A l'automne 2009, les trois **vaccins pandémiques** monovalents adjuvantés Pandemrix® (GlaxoSmithKline), Celtura® et Focetria® (Novartis) ont reçu l'autorisation de mise sur le marché suisse contre le virus pandémique A/H1N1 2009. La concentration d'antigène HA était de 3,8 à 7,5 µg par dose. Le vaccin fractionné Pandemrix® contenait l'adjuvant AS03, les deux vaccins sous-unitaires Celtura® et Focetria® l'adjuvant MF-59C. Ces vaccins spécifiques sont utilisés exclusivement en cas de pandémie, situation

dans laquelle les vaccins saisonniers disponibles n'offrent pas de protection efficace ou ne sont pas disponibles en quantité suffisante. La protection contre le virus A/H1N1 2009 est garantie depuis l'automne 2010 par les vaccins antigrippaux saisonniers triva-lents.

Contrairement à la situation en Europe occidentale, des **vaccins vivants at-ténués** administrables **par voie intra-nasale** (spray nasal) sont autorisés aux **Etats-Unis** (depuis 2003), au Canada, au Japon et dans d'autres pays pour les enfants et les adultes de 5 à 49 ans [133-136]. Ces vaccins vivants adaptés au froid se sont révélés égale-ment partiellement efficaces contre des souches virales génétiquement distinctes de celles incluses dans la for-mulation vaccinale, ce qui s'explique par la meilleure induction de réponses cellulaires par les vaccins vivants [137-140]. En Suisse, on a utilisé en 2002, durant une brève période, le vaccin sous-unitaire inactivé adjuvanté pour l'administration nasale Nasalflu® (pro-duit à l'époque par Berna Biotech); il a toutefois été retiré du marché suite à l'observation fréquente de paralysies faciales [141].

Des vaccins administrables par voie **intradernale**, de même que de nou-velles formulations **adjuvantées**, sont actuellement en phase de développe-ment [142, 143]. En outre, les labora-toires travaillent activement à la mise au point de méthodes de production plus efficaces, par génétique inverse (*reverse genetics*), ainsi que sur un vaccin «universel» contre le virus in-fluenza A, censé développer une im-munité contre la protéine matrice M2 ou contre des parties génétiquement conservatrices de l'antigène viral HA [144-148]. Un nouveau vaccin sous-unitaire (Optaflu®, Novartis), **cultivé sur des cellules rénales de chien**, est d'ores et déjà autorisé en Suisse mais n'était pas encore commercialisé en 2011 [149].

5.2. Immunogénicité et efficacité

La vaccination antigrippale réduit considérablement, sans le prévenir tout à fait, le risque de contracter une grippe et d'en subir des complications graves, et ce dans toutes les classes d'âge.

Les effets de la vaccination contre la grippe peuvent être mesurés en fonc-tion de différents paramètres immu-nologiques et cliniques observés (out-comes): l'élévation du titre des anti-

corps, la proportion de personnes chez lesquelles le titre des anticorps dé-passe un seuil déterminé, la réponse immunitaire cellulaire, le développe-ment d'une affection de type grippal au sens large, les consultations médi-cales pour suspicion de grippe (ILI), une grippe confirmée par laboratoire, une grippe avec pneumonie ou d'autres complications, ainsi qu'une hospitali-sation ou un décès dus à la grippe. On évalue parfois aussi l'absentéisme pour cause de grippe [150].

A propos de l'interprétation des études axées uniquement sur l'**immunogéni-cité**, la question essentielle concerne la corrélation entre les résultats immu-nologiques et les effets cliniques attendus, notamment la protection contre une grippe confirmée par labo-ratoire ou ses complications [151-152]. Les responsables de cette protection sont, au premier chef, les anticorps neutralisants spécifiquement dirigés contre les antigènes de surface HA. C'est pourquoi pratiquement toutes les études immunologiques s'intéres-sent au titre de ces anticorps HA spé-cifiques. En règle générale, un titre HI (inhibition d'hémagglutinine) compris entre 1:32 et 1:40 protège contre la grippe plus de 50% des personnes vaccinées [151]. Après vaccination, il faut compter 10 à 14 jours avant d'ob-tenir une protection optimale.

De nombreuses études ont été me-nées pour déterminer l'**efficacité cli-nique** des vaccins antigrippaux admi-nistrés par voie parentérale. Leurs ré-sultats divergent parfois considérable-ment malgré le choix des mêmes effets cliniques investigués [153]. Les principaux facteurs pouvant expliquer ces différences sont l'âge, l'état de santé et l'immunocompétence de la population étudiée, le type et l'am-pleur de la vague de grippe, la concor-dance entre les virus vaccinaux et les virus influenza en circulation, le do-sage du vaccin, le temps écoulé entre la vaccination et l'exposition, ainsi que la circulation d'autres virus à l'origine d'affections respiratoires, qui peuvent également causer des symptômes grippaux [152].

La vaccination protège 70 à 90% des **enfants et des jeunes adultes** immu-nocompétents en bonne santé habi-tuelle contre une grippe confirmée par laboratoire, à condition que le vaccin corresponde aux virus en circulation [150, 154-158]. Parmi les adultes en bonne santé de moins de 65 ans, seuls 15% (IC 95%: 9-22%) étaient

protégés contre des refroidissements de type grippal, mais 73% (IC 95%: 53-84%) l'étaient contre une grippe confirmée par laboratoire [159]. La vaccination réduit souvent aussi la du-rée de l'**absentéisme** dans des pro-portions significatives; toutefois, l'ef-fet mesuré dans une étude, soit 0,4 jour (IC 95%: 0,1-0,8 jours) était plutôt faible [160-164]. Selon une autre étude, la réduction atteignait 18%, correspondant à une nette diminution des coûts [165].

Par rapport à de jeunes adultes en bonne santé, les personnes âgées et d'autres personnes à risque ont une réponse immunitaire réduite à la vac-cination contre la grippe. Celle-ci est nettement moins efficace chez les **personnes âgées**; seules 30 à 50% d'entre elles sont protégées contre une grippe confirmée par laboratoire mais la vaccination réduit les com-plexions qui peuvent s'ensuivre, ré-duisant le nombre d'hospitalisations de 25 à 45% et la mortalité de 40 à 75% pendant la saison grippale [8, 166-172].

Quant aux personnes âgées qui vivent à domicile, la vaccination ne les pré-munit certes pas contre les affections de type grippal (risque relatif (RR) 1,05; IC 95%: 0,58-1,89); elle est à la rigueur modérément ou non signifi-cativement efficace contre une grippe confirmée par laboratoire (RR 0,19; IC 95%: 0,02-2,01) ou une pneumonie (RR 0,88; IC 95%: 0,64-1,20), mais elle réduit les hospitalisations pour af-fections grippales sévères et pneumo-nies (efficacité vaccinale (EV) 26%; IC 95%: 12-38%) et le nombre de dé-cès, quelles qu'en soient les causes (EV 42%; IC 95%: 24-55%) [173-175]. Des résultats similaires ont été obser-vés dans plusieurs autres études, à sa-voir que la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées, bien que non significativement efficace contre les affections grippales, permet néan-moins de réduire le risque d'affections graves comme les complications pul-monaires et le taux d'hospitalisations [123, 150, 174, 176, 177].

Pour les personnes âgées vivant dans des institutions telles que des **mai-sons de retraite** ou des **établisse-ments médicalisés**, la tendance révélé-e par les études est comparable [166, 172, 178]. Une méta-analyse in-cludant 64 études menées entre 1996 et 2006 dans des établissements de long séjour a démontré que la protec-tion contre les affections grippales

s'élevait à 23% (IC 95%: 6-36%). Par contre, la vaccination protégeait 46% (IC 95%: 30-58%) des patients contre une pneumonie, les hospitalisations étaient réduites de 45% (IC 95%: 16-64%) et le nombre de décès de 42% (IC 95%: 17-59%) [179].

Dans des études plus récentes, il a pu être démontré que le recours à un **adjuvant** (MF59) pouvait non seulement conférer une immunogénicité légèrement accrue par rapport à des formulations vaccinales classiques, mais aussi couvrir un spectre plus large de variantes génétiquement différentes du virus [130, 180-182]. Par contre, une meilleure efficacité clinique n'a été démontrée que par un petit nombre d'études [183].

Les vaccins antigrippaux inactivés ont été décrits comme n'étant que modérément efficaces chez les **jeunes enfants**. Les enfants qui n'avaient jamais encore été vaccinés contre la grippe saisonnière (et/ou pandémique) n'avaient parfois jamais encore été en contact avec un virus influenza. Il a été démontré dans 3 méta-analyses menées parmi de très jeunes enfants entre 6 mois et 2 ans que la vaccination se traduit par une réduction de 59 à 65% des cas de grippe confirmés par laboratoire [150]. Certaines études ont révélé dans de telles situations que l'efficacité de la première vaccination antigrippale était trop faible avec une seule dose de vaccin, mais que deux doses (ou deux demi-doses, suivant l'âge) assuraient une meilleure protection [184-185]. Une étude concernant des jeunes enfants de 6 à 23 mois a mis en évidence une réduction des consultations médicales pour grippe de 70% et une réduction des pneumonies de 90% après administration de deux doses de vaccin [186]. L'âge à partir duquel une seule dose (administrée à la première vaccination) suffit dépend de l'exposition antérieure de l'individu à des virus grippaux. Aux Etats-Unis, d'autres études ont confirmé qu'une seconde dose de vaccin accroissait nettement l'immunogénicité de la vaccination contre la grippe chez des enfants qui n'avaient pas encore été vaccinés [187]. L'administration d'une deuxième dose de vaccin peut donc être utile chez des enfants à risque accru de complications, notamment en présence d'une immunocompétence diminuée. Enfin, la vaccination des enfants de moins de six mois est déconseillée car l'efficacité et la sécurité du vaccin n'a été dé-

montrée à ce jour que chez les sujets à partir de six mois [188].

Dans une méta-analyse incluant 11 études auprès de patients souffrant de **bronchopneumopathie chronique** (la plupart du temps une bronchite obstructive chronique, BPCO) la protection contre des exacerbations d'une BPCO par la vaccination antigrippale était significative: 63% (IC 95%: 36-89%) [189]. Lors de troubles du métabolisme tels que le **diabète**, les défenses immunitaires sont diminuées [57]. D'après une étude, la vaccination contre la grippe de personnes avec un **diabète** permet une réduction de 56% de toute complication (IC 95%: 36-70%), de 54% des hospitalisations (IC 95%: 26%-71%) et de 58% du nombre de décès (IC 95%: 13-80%) [190]. Une étude cas-témoin menée auprès de patients diabétiques a démontré une réduction de 79% (IC 95%: 19-95%) du taux des hospitalisations pour pneumonie, bronchite et influenza [191].

Les personnes avec une **immuno-déficience** congénitale ou acquise comme une infection au VIH, un cancer et d'autres maladies malignes, ou une thérapie immunosuppressive (incluant la prise orale de corticostéroïdes à haute dose) ont non seulement des défenses immunitaires nettement moindres et donc un risque de complications accru, mais encore une réponse immunitaire moindre à la vaccination [61, 192]. Des données suggèrent que chez des patients atteints d'une immunodéficience grave, l'efficacité de la vaccination peut être accrue par l'administration de deux doses [193]. C'est ainsi qu'après une dose de vaccin, seules 39% des personnes souffrant d'une néoplasie hématologique des cellules B présentaient une élévation suffisante du titre, contre 100% dans le groupe témoin. Après la seconde dose, la proportion est passée à 68%. La production d'anticorps peut également être faible chez les **personnes infectées par le VIH**, surtout à un stade avancé de l'immunodépression. Selon certaines études, une deuxième dose de vaccin n'a pas pu induire une réponse immunitaire accrue [194-196]. Une méta-analyse de six études incluant au total 646 individus séropositifs pour le VIH a démontré une réduction de l'incidence de la grippe entre 27 et 78% (risk difference RD: -0,27; IC 95%: -0,42 - -0,11) [197].

La **durée de la protection vaccinale** n'est pas connue avec exactitude. Après quatre mois environ, la concentration en anticorps peut diminuer, bien que, selon toute probabilité, une protection optimale soit garantie pendant quatre à six mois. Aussi importe-t-il de ne pas procéder à une vaccination trop précoce. Comme les épidémies de grippe se déclarent généralement entre décembre et mars, le moment idéal pour la vaccination se situe entre mi-octobre et mi-novembre [198].

5.3. Effets indésirables des vaccinations (EIV)

La vaccination contre la grippe est très sûre, et ses effets sont en général bien connus. Depuis 1945, plusieurs milliards de doses ont été administrées dans le monde. Tous les vaccins actuellement utilisés en Suisse sont inactivés, ce qui veut dire qu'ils ne contiennent aucun virus infectieux de nature à induire une grippe ou une affection grippale. Souvent, par contre, apparaissent pendant un ou deux jours après la vaccination, outre une réaction localisée autour du point d'injection, des symptômes généraux. Ces effets indésirables mais presque toujours bénins peuvent, suivant les études consacrées à ce sujet, concerner jusqu'à 60% des personnes vaccinées. Plusieurs études contrôlées ont toutefois révélé que ces effets n'étaient pas plus fréquents que chez les personnes sous placebo [199-201].

• Réactions locales:

L'effet indésirable le plus fréquent observé chez 10 à 40% des sujets se réduit à une légère réaction locale autour du point d'injection, qui peut persister de quelques heures à deux jours et disparaît sans traitement. Les symptômes peuvent consister en des douleurs et, parfois (dans 1 à 10% des cas), en des rougeurs passagères (érythème), une tuméfaction ou une induration cutanées, ou encore des démangeaisons (prurit). L'utilisation de vaccins adjuvantés peut accroître la fréquence et l'intensité de ces phénomènes [132, 200].

• Réactions systémiques légères:

Des symptômes tels que fièvre, malaise, douleurs musculaires ou articulaires, céphalées ou autres symptômes grippaux sont observés chez 5 à 10% des personnes vaccinées. Ces réactions peuvent persister elles aussi

jusqu'à 48 heures et disparaissent sans traitement [132].

• Réactions systémiques graves:

En Suisse, il est obligatoire depuis 2002 de déclarer tout effet indésirable grave ou encore inconnu, ainsi que tout défaut de qualité à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) [202]. En cas de suspicion d'un lien de causalité, ce dernier prend des mesures consistant, p. ex., à restreindre l'utilisation du produit ou à le retirer du marché. Il est tenu compte en outre des déclarations provenant d'autres pays. C'est ainsi que le système américain de surveillance après commercialisation *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) a reçu entre 1991 et 2001, en moyenne, trois déclarations d'EIV sévère après une vaccination antigrippale (vaccins inactivés et vaccins vivants atténués) pour 100 000 personnes vaccinées, ce qui témoigne de la sécurité des vaccins contre l'influenza [203].

Des **réactions immédiates de nature allergique**, telles qu'urticaire, angio-œdème ou asthme allergique sont très rares (<1/10 000), et une anaphylaxie systémique ne survient qu'extrêmement rarement après une vaccination contre la grippe. Elles sont probablement dues à une hypersensibilité à certains composants du vaccin, notamment aux protéines d'œuf de poule [131, 132, 204, 205].

Chez les enfants en bas âge en particulier, une élévation de la température, voire même de la fièvre peut apparaître après vaccination et provoquer, quoique très rarement, des convulsions fébriles [206]. Une forte fièvre et des convulsions fébriles se manifestent aussi en cas d'infection grippale et leur fréquence est plusieurs fois plus élevée qu'après une vaccination contre l'influenza.

Divers **symptômes ou affections neurologiques** tels que névralgie, paresthésie, névrite, encéphalomyélite ou paralysie périphérique des nerfs crâniens (parésie faciale) ont également été observés très rarement (<1/10 000) après une vaccination antigrippale. Le **syndrome de Guillain-Barré (SGB)**, manifestation auto-immune, a été extrêmement rarement (dans un cas sur un million de personnes vaccinées) associé temporairement avec la vaccination [207,208]. Une étude menée au sein de la population canadienne a ainsi indiqué un risque relatif (RR) d'hospitalisation

pour SGB de 1,45 (IC 95%: 1,05-1,99) dans les deux à sept semaines qui suivent une vaccination contre la grippe, par rapport à un intervalle de contrôle 20 à 43 semaines après la vaccination [209]. Un résultat comparable avec un RR de 1,7 a été observé dans une autre étude menée aux Etats-Unis de 1992 à 1994 [210]. Deux autres études n'avaient par contre pas pu mettre en évidence un risque accru [211,212]. Le SGB, accompagné parfois de paralysies graves, survient en l'absence de toute vaccination antigrippale avec une fréquence d'environ un cas par an pour 100 000 habitants [54, 213]. Ce sont le plus souvent des infections bactériennes (*Campylobacter jejuni*), des infections virales gastro-entérales ou respiratoires (influenza incluse) qui en sont responsables. Pour résumer, on peut dire que le risque de complications sérieuses postgrippales, y compris de SGB, est plusieurs fois plus élevé que la probabilité d'effets indésirables graves après une vaccination.

5.4. Interactions et mesures de précaution

Des interactions ne sont pas connues. Les vaccins antigrippaux inactivés peuvent être administrés **en même temps** que d'autres vaccins, sachant toutefois que les vaccinations devraient être pratiquées sur des membres différents. Mesures de précaution: il est préférable de vacciner les personnes souffrant de **forte fièvre** après disparition des symptômes, car sinon leur réponse immunitaire risque d'être altérée. Une injection intravasculaire involontaire peut, dans des circonstances très rares, provoquer une **réaction**, voire un choc **anaphylactique**.

5.5. Contre-indications

• La vaccination antigrippale est contre-indiquée en présence d'une **forme sévère d'allergie à l'œuf de poule** ou d'une **hypersensibilité grave** à l'un des composants du vaccin (lécithine, formaldéhyde, Triton-X, aminoglycosides). De 1 à 3% de la population présente des réactions allergiques plus ou moins fortes à l'**œuf de poule** [204]. La quasi-totalité des vaccins contre la grippe produits sur œufs de poule contiennent des traces résiduelles de protéines. Si la vaccination s'avère malgré tout nécessaire, une désensibilisation peut être envisagée. Souvent, la vaccination est ensuite possible [131, 214].

- Les personnes qui présentent une **forte fièvre** ne devraient être vaccinées qu'après disparition des symptômes. En revanche, les affections bénignes apyrétiques ou peu fébriles ne constituent pas une contre-indication [199].
- La vaccination antigrippale n'est pas recommandée pour les nourrissons de **moins de 6 mois**.
- Pendant la grossesse et l'allaitement, la vaccination est sûre pour la mère comme pour l'enfant. Une grossesse (y compris durant les trois premiers mois) et l'allaitement ne constituent **aucune contre-indication** à la vaccination contre la grippe.

5.6. Aspects économiques

La **charge que fait peser la grippe sur le système de santé et la communauté** est double: d'une part, un grand nombre de personnes attrapent la grippe chaque hiver durant une vague d'influenza qui dure la plupart du temps de 6 à 10 semaines, ce qui cause de l'absentéisme, entravant le travail et la formation. Il en résulte bien entendu des coûts indirects substantiels, mais cela peut aussi désorganiser la prestation de services, dans les institutions médicales par exemple. D'autre part, une évolution grave de la maladie pour une petite partie des personnes infectées est source de frais médicaux très importants – médicaments, consultations, hospitalisations. La vaccination antigrippale est un moyen sûr, efficace et financièrement efficace de les prévenir. A l'heure actuelle, les recommandations prévoient la vaccination surtout des personnes appartenant aux groupes à risque et des personnes en contact régulier avec elles. Des analyses économiques complexes ont cherché à déterminer le rapport coûts/ bénéfices de la vaccination contre la grippe. Au vu de leurs résultats, il n'y a actuellement aucun doute: la vaccination des personnes à risque est efficace et génère des économies [150, 168]. Une étude récente concernant 25 Etats membres de l'Union européenne a conclu que la réalisation d'un programme de vaccination des groupes à risque nécessiterait un investissement supplémentaire de 1,52 milliard € pour des économies, de 39,45 millions € en soins immédiats, et de 1,59 milliard € en soins hospitaliers, soit un bénéfice total de 109 millions € [215]. Une étude menée aux Etats-

Unis (290 millions d'habitants) s'est penchée sur les coûts annuels engendrés par la grippe entre 2000 et 2004. Les calculs modélisés ont donné en moyenne annuelle 31,4 millions de consultations médicales pour cause de grippe, 334 000 hospitalisations représentant 3,1 millions de jours de soins et 41 000 décès. A quoi il faut ajouter chaque année 44 millions de journées d'absentéisme. Au total, les coûts directs (frais médicaux) et indirects ont atteint 87,1 milliards US \$ par an (IC 95%: 47,2-149,5) [216].

En ce qui concerne la population ne faisant pas partie des groupes à risque, les résultats des études d'efficacité sont un peu moins unanimes. A part de causer des dégâts financiers, la grippe a aussi un impact considérable sur la santé publique, un autre aspect souvent difficile à chiffrer. Une étude française datant de 2002 a démontré qu'autour de 395 foyers qui comportaient un cas de grippe, 817 personnes de contacts ont pu être identifiées, dont 313 ont développé une grippe (cas secondaires). Parmi ces dernières, 178 ont consulté un médecin. La durée moyenne de maladie était de huit jours (IC 95%: 7-8 jours) pour les cas index, et de sept jours (IC 95%: 7-8 jours) pour les cas secondaires. L'absentéisme au travail était de 4,0 +/-2,8 jours pour les cas index, et de 2,9 +/-2,5 jours pour les cas secondaires [217]. Cette étude met en évidence, comme de multiples précédentes, l'impact important de la grippe sur la société et la santé publique [160, 218-221].

Les auteurs d'une étude anglaise modélisée ont observé que la vaccination prévenait 4508 cas de grippe (IC 95%: 2431-7606) pour 10 000 personnes vaccinées, réalisant ainsi une économie de 653 221 £ (IC 95%: 354 575-1 072 257) pour le système de santé [164]. Lors d'une étude américaine menée dans une société pétrochimique auprès de 1022 employés, il est apparu que la vaccination permettait des économies de 53 US \$ par collaborateur vacciné, en considérant uniquement les frais strictement médicaux. Ces économies grimpaient à 900 US \$ par personne chaque année, après prise en compte des arrêts de travail [222]. Une étude coûts-bénéfice conduite par Bridges et coll. chez un constructeur d'automobiles américain a certes conclu à une réduction des jours d'absence de travail, mais a révélé que les coûts de la vaccination annu-

laient le bénéfice de l'opération [160]. Les études menées chez les enfants ont investigué surtout l'impact de la vaccination sur la santé des enfants, ainsi que sur le nombre de consultations et d'hospitalisations évitées et leurs coûts respectifs [223-225]. Une étude finlandaise a révélé récemment que l'investissement de 1,7 milliard € dans la vaccination contre la grippe permettait des économies de 2,7 milliards € en termes de soins médicaux, les économies par enfant vacciné variant entre 5,7 et 12,6 € [226].

En Suisse, selon des calculs scientifiques modélisés, les coûts annuels directs induits par la grippe saisonnière s'élèvent à quelque 100 millions de francs pour le système national de santé. En incluant tous les coûts indirects échéant à la société, comme l'absentéisme au travail, le préjudice économique se monte à environ 300 millions de francs chaque année [227]. En revanche, les frais imputables à la vaccination antigrippale en Suisse sont estimés à un montant oscillant entre 40 et 50 millions de francs.

6. Recommandations

6.1. Objectifs de la vaccination et couverture vaccinale en Suisse

La vaccination annuelle contre la grippe a pour but principal de **protéger les personnes à risque contre les complications graves** de la maladie. Cette protection est garantie dès lors que les groupes à risque eux-mêmes, mais aussi les personnes avec lesquelles ils sont en contact sont vaccinées [154, 228]. En 2003 (résolution 56.19 de l'Assemblée mondiale de la santé – WHA – du 28 mai 2003) et en 2006, l'**OMS** a fait part de son objectif d'atteindre avant 2010, dans les pays industrialisés, un **taux de couverture vaccinale** de 75% de toutes les personnes à risque ainsi que des professionnels de la santé.

En Suisse, le nombre total des doses de vaccin antigrippal commercialisées par saison est passé, selon les indications des fabricants, de 0,36 million en 1991 à 1,25 million en 2010. La population résidente a crû durant la même période de 6,8 à 7,9 millions, avec une progression proportionnellement plus forte des personnes âgées (ce qui est toujours le cas). A la suite des nombreux comptes rendus qui se sont ré-

pandus autour de la propagation de la grippe aviaire A/H5N1, 1,39 million de doses ont été vendues en 2006. Une étude mandatée en 2008 par l'Office fédéral de la santé publique sur la campagne nationale de prévention de la grippe a révélé que la **couverture vaccinale** des personnes de plus de 65 ans était passée de 46% en 1999 à 58% en 2003 et s'était maintenue depuis au-dessous de 60%. A cet égard, le pourcentage des personnes vaccinées de plus de 80 ans était toujours le plus élevé (57 à 69%), tandis que celui du groupe d'âge 65-79 ans se situait entre 41 et 58%. Chez les personnes de 65 ans et plus qui (outre l'âge) étaient exposées à des facteurs supplémentaires de risque de complications grippales, le taux moyen oscillait entre 65 et 79%, alors qu'il était de 41 à 55% en absence d'autres facteurs de risque [229].

6.2. Recommandations pour la vaccination contre la grippe

La vaccination contre la grippe est recommandée aux:

- A)** Personnes avec un risque accru de complications graves en cas de grippe (pour ces personnes, la vaccination est prise en charge par l'assurance obligatoire des soins sous réserve du montant de la franchise). Ce sont:
- les personnes de 65 ans et plus;
 - les personnes (dès l'âge de 6 mois) avec l'une des maladies chroniques suivantes: maladies cardiaques; maladies pulmonaires (p. ex., asthme); troubles métaboliques affectant les fonctions cardiaque, pulmonaire ou rénale (p. ex., diabète ou obésité morbide, IMC \geq 40); troubles neurologiques (p. ex., maladie de Parkinson, troubles cérébrovasculaires) ou de l'appareil locomoteur affectant les fonctions cardiaque, pulmonaire ou rénale, hépatopathies, insuffisance rénale, asplénie ou trouble fonctionnel de la rate (γ compris hémoglobinopathie), immunodéficience (p. ex., infection VIH, cancer, thérapie immunosuppressive*/**);
 - les femmes enceintes dès le 2^e trimestre de grossesse ou ayant accouché au cours des 4 semaines précédentes;
 - les enfants nés prématurément (nés avant la 33^e semaine ou bien

d'un poids inférieur à 1500 g à la naissance) dès l'âge de 6 mois pendant les deux premiers hivers suivant la naissance**;

- les résidents des maisons de soins et des établissements pour patients atteints de maladies chroniques.

B) Personnes qui, au sein de leur famille ou dans le cadre de leurs activités privées ou professionnelles***, sont en contact régulier avec:

- des personnes de la catégorie A (voir ci-dessus);
- des nourrissons de moins de 6 mois (ceux-ci présentent des risques accrus de complications et ne peuvent être vaccinés en raison de leur très jeune âge).

La vaccination contre la grippe est recommandée en particulier à tout personnel soignant, médical ou paramédical, personnel des crèches, des garderies, des établissements de soins, de retraite ou pour personnes âgées, y compris les étudiants et les stagiaires.

C) Personnes en contact professionnel avec de la volaille, des oiseaux sauvages ou des cochons (pour réduire le risque de développement d'un nouveau virus par réassortiment).

La vaccination antigrippale peut aussi être envisagée pour toutes les personnes qui désirent limiter leur risque d'infection grippale pour des raisons privées et/ou professionnelles.

* Suivant la nature et la gravité de l'immunodéficience, l'administration de deux doses (à intervalle de 4 semaines) peut être envisagée au cas par cas

** Pour les enfants de 6 mois à 8 ans qui n'ont pas encore été vaccinés contre la grippe jusque là, il est recommandé d'administrer deux doses à quatre semaines d'intervalle.

*** Les frais de la vaccination sur le lieu de travail sont souvent pris en charge par l'employeur.

Schéma de vaccination, administration et dosage: La vaccination contre la grippe doit être renouvelée tous les ans, de préférence entre mi-octobre et mi-novembre. Il est toutefois possible de la pratiquer plus tard, alors que la saison grippale a déjà commencé [198]. L'administration consiste en une injection intramusculaire, l'idéal étant de la faire dans la partie supérieure du

bras (muscle deltoïde). Chez les enfants, le haut de la cuisse entre également en ligne de compte. La dose d'antigènes pour les sujets à partir de 3 ans est de 15 µg pour chacun des trois composants HA.

6.3. Groupes particuliers

6.3.1. Enfants

En Suisse, la vaccination contre la grippe n'est recommandée, dès l'âge de six mois, que pour les enfants qui appartiennent à un **groupe à risque**. Les **prématurés** (nés avant le 33^e mois de grossesse ou enfants avec un poids inférieur à 1500 g) en font partie. Ils sont particulièrement menacés en cas d'infection et devraient être vaccinés pour les deux premiers hivers qui suivent la naissance, mais pas avant l'âge de six mois. La vaccination antigrippale n'est pas recommandée pour les nourrissons de moins de six mois. En revanche, elle est recommandée à toutes les personnes qui sont en contact avec de jeunes nourrissons.

Les enfants de **moins de trois ans** reçoivent une **demi-dose**, ce qui correspond à 7,5 µg pour chacun des trois composants HA.

Si la vaccination est pratiquée **pour la première fois** sur des **enfants de 6 mois à 8 ans** (jusqu'à leur 9^e anniversaire), il est recommandé d'administrer **deux doses** (ou deux demi-doses, suivant l'âge) à un intervalle de quatre semaines (on parle en l'espèce de *priming*). Chez les nourrissons, il convient, pour la première application, de préférer les vaccins sous-unitaires (*subunit*) à d'autres vaccins inactivés en raison de leur meilleure tolérance [230]. Du fait que les recommandations pour la vaccination des enfants contre la grippe dépendent du vaccin, il vaut mieux consulter toujours le Compendium suisse des médicaments.

Depuis 2006, les Etats-Unis recommandent la vaccination de tous les enfants de 6 à 59 mois, et, depuis 2010, de toutes les personnes à partir de 6 mois. La province canadienne de l'Ontario a émis depuis longtemps des recommandations similaires [231]. Par principe, la vaccination d'enfants en bonne santé contre la grippe peut se révéler utile pour deux raisons: premièrement, les enfants sont plus sensibles aux infections grippales que les adultes, et certains symptômes comme une forte fièvre ou des com-

plications telles que l'otite sont plus fréquents [225, 232-237]. Ceci entraîne un grand nombre de consultations médicales ambulatoires et la prescription fréquente d'antibiotiques [238,239]. Aux Etats-Unis, le taux d'hospitalisation d'enfants en bas âge – par ailleurs en bonne santé – pour des affections aiguës des voies respiratoires dues à l'influenza est presque aussi élevé que celui des personnes âgées, alors que seuls 15% des enfants hospitalisés présentent une affection sous-jacente prédisposante [240, 241]. Deuxièmement, les enfants jouent un rôle essentiel dans la propagation des virus de la grippe. Ils sont plus souvent contaminés par les virus influenza, et leur taux d'incidence de la grippe, qui se situe entre 20 et 40%, est nettement supérieur à celui des autres classes d'âge, sans compter qu'ils excrètent le virus influenza en général pendant une plus longue période que les adultes [242]. Quelques études ont pu montrer qu'une fois vaccinés, les enfants transmettent nettement moins fréquemment les virus influenza aux membres de leur famille qui vivent dans le même foyer [243-247]. Le Japon a mené de 1962 à 1987 un programme national de vaccination antigrippale des enfants d'âge scolaire, qui a abaissé la mortalité due à la grippe chez les personnes âgées [248]. En Suisse, les enfants en bonne santé ne font actuellement pas partie d'un groupe auquel cette vaccination est recommandée; cela tient au fait, entre autres, d'une efficacité financière insuffisamment démontrée et de l'effort logistique qu'elle suppose.

6.3.2. Personnes âgées

Les cellules du système immunitaire subissent un processus de vieillissement avec l'âge. Le système immunitaire est moins bien et moins rapidement à même de générer des anticorps spécifiques lors d'une infection, et donc de se défendre contre de nouveaux virus. C'est pourquoi, même si elles jouissent d'une bonne santé, les personnes âgées sont plus fréquemment touchées par des complications sévères de la grippe, comme p.ex. une pneumonie. Par analogie, le système immunitaire des personnes âgées fabrique moins d'anticorps après une vaccination antigrippale [249-251]. La plupart des études concernant des personnes âgées de plus de 60 ou 65 ans montre que la vaccination contre la grippe protège

30 à 50% des vaccinés contre les complications, les hospitalisations ou les décès dus la maladie [150]. En outre, le rapport entre l'utilité de la vaccination antigrippale et les éventuels effets indésirables de la vaccination est très favorable [252].

C'est ce qui explique qu'en Suisse, la vaccination annuelle contre la grippe soit recommandée à **toutes les personnes de 65 ans et plus**.

Depuis 2008, le vaccin antigrippal adjuvanté Fludax[®] est autorisé spécialement pour le groupe d'âge des 65 ans et plus. Ce vaccin contient l'adjuvant MF-59C, qui induit dans l'organisme une production accrue d'anticorps et permet ainsi une meilleure efficacité de la vaccination, ce que n'a pu démontrer toutefois qu'un petit nombre d'études (voir chapitre 5.2.).

6.3.3. Femmes enceintes

On dispose d'une expérience et de preuves scientifiques suffisantes de la sécurité, de l'efficacité et de l'efficacité financière des vaccins antigrippaux inactivés trivalents pendant la grossesse [69, 70]. La vaccination des femmes enceintes contre l'influenza n'est pas seulement efficace pour les protéger elles-mêmes. La protection est transmise également au nouveau-né parce que les anticorps IgG traversent le placenta et peuvent ainsi protéger le nourrisson pendant quelques semaines après l'accouchement [253]. Pendant la grossesse, aucun effet indésirable spécifique de la vaccination contre la grippe, ni de complications maternelles, périnatales ou infantiles n'ont été établis. En plus, aucun effet tératogène n'a été démontré [254, 255]. Il n'y a pas de conséquences nocives connues pour l'allaitement et, inversement, l'allaitement n'a aucune incidence sur la réponse immunitaire à la vaccination antigrippale [253, 255-257]. En Suisse, depuis 2010, les **femmes enceintes en bonne santé** (c.-à-d. ne présentant pas de facteurs de risque supplémentaires), de même que les parturientes jusqu'à 30 jours après l'accouchement, font partie des personnes à risque auxquelles la vaccination contre la grippe est recommandée. Pour les femmes enceintes, la vaccination contre la grippe est recommandée de préférence à partir du 2^e trimestre seulement, mais au plus tard dans le post-partum. Au premier trimestre, il existe un risque de coïncidence entre un avortement spontané, de par nature assez fréquent, et la vac-

ination. Celle-ci est recommandée par contre dès le début de la grossesse aux femmes souffrant d'une **maladie chronique** (voir point 6.2 A). La grossesse, y compris le premier trimestre, ne constitue aucune contre-indication à la vaccination contre la grippe. Si le 1^{er} trimestre tombe en octobre ou novembre, la date de vaccination peut, après consultation du médecin, intervenir plus tard, mais si possible avant l'apparition de la vague de grippe (le plus souvent de décembre à mars).

6.3.4. Personnes immunodéficientes

Les personnes atteintes d'une immunodéficiences congénitale ou acquise telle qu'une infection au VIH, une maladie maligne, ou qui suivent une thérapie immunosuppressive présentent un risque de complications nettement accru, et la maladie peut être prolongée. La vaccination contre la grippe est conseillée aux patients mentionnés au point A des recommandations. Suivant le type et la sévérité de l'immunodéficiences, on peut envisager individuellement l'administration de deux doses (à un intervalle de 4 semaines). Le risque d'une activation de la répllication du VIH par la vaccination contre la grippe chez les personnes séropositives a fait l'objet d'études exhaustives. Dans certaines d'entre elles, on a observé après vaccination une répllication accrue passagère, sans incidence toutefois sur l'évolution des paramètres immunologiques (CD4) ni sur celle de la maladie [258-262].

6.3.5. Professionnels de la santé (HCW)

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée à tous les professionnels de la santé (angl.: *Health Care Workers*, HCW) en contact avec des patients, et ce pour leur propre protection comme pour celle de leurs patients. En raison de leurs relations professionnelles avec les patients, les HCW sont plus fréquemment exposés aux virus influenza que le reste de la population [263]. Jusqu'à 25% des HCW non vaccinés attrapent eux-mêmes la grippe chaque hiver [264]. Si l'on prenait en considération les infections grippales asymptomatiques, on atteindrait même un pourcentage supérieur. Une étude portant sur la prévalence de l'influenza parmi le personnel hospitalier a observé pendant la vague

de grippe, chez 23% des HCW, une infection symptomatique ou asymptomatique confirmée par une analyse sérologique. 59% de ces HCW n'avaient aucun souvenir d'une exposition antérieure [265]. Les professionnels de la santé sont par ailleurs en contact régulier avec des personnes présentant un risque accru de complications, parmi lesquels, p. ex., des nourrissons de moins de six mois qui ne peuvent pas encore être vaccinés, et d'autres (notamment des personnes âgées et des personnes souffrant d'une déficience immunitaire ou d'une maladie chronique) que la vaccination ne protège que de manière sous-optimale. Les professionnels exerçant dans le domaine médical et les soins aux patients – tels que médecins, personnel soignant – ou en contact régulier avec eux – tels que personnel d'une pharmacie ou aides ménagères – ont la responsabilité de protéger les personnes à risque contre une infection par les virus influenza [266]. Les preuves scientifiques démontrent que la vaccination annuelle contre la grippe des professionnels de la santé réduit de façon déterminante les taux de morbidité, de complications et de mortalité parmi les personnes à risque pendant l'hiver [150, 267-270]. C'est ainsi qu'une étude a conclu à l'abaissement de 40% du risque de mortalité chez les personnes résidant en établissements de soins grâce à la vaccination du personnel soignant et que, si les résidents étaient vaccinés eux aussi, la protection contre les influenza-like illness (ILI) grimpeait à 86% [271, 272]. Une étude écossaise a comparé un groupe d'hôpitaux dans lesquels, en moyenne, 51% des HCW étaient vaccinés contre la grippe, avec des hôpitaux dans lesquelles seulement 5% des HCW étaient vaccinés. Dans le premier groupe, la mortalité parmi les patients était de 13,6% en hiver, alors qu'elle atteignait 22,4% dans le second [273].

Les professionnels de la santé sont souvent la proie d'une forte pression au quotidien, et une interruption de travail temporaire, consécutive par exemple à une affection grippale, peut causer des difficultés considérables en termes d'organisation. Sur la foi de certaines études, les HCW sont fréquemment enclins à poursuivre leur activité malgré la fièvre et une influenza-like illness (ILI); l'une d'entre elles a révélé que c'était le cas pour plus de 76% des professionnels de la

santé [274, 275]. Les flambées d'influenza dans les hôpitaux et les établissements de soins ne sont pas rares. Ces épidémies nosocomiales peuvent durer jusqu'à sept semaines, le taux d'infection par la grippe durant cette période peut s'élever jusqu'à 50% chez les patients et jusqu'à 59% chez le personnel du service touché [276, 277]. La maîtrise d'une telle flambée peut se solder par des heures supplémentaires, avoir des conséquences financières et, parfois, coûter des vies humaines [278, 279]. D'autres études montrent que la vaccination des HCW contre la grippe à l'automne réduit le nombre et la durée des arrêts de travail pour maladie dans le secteur de la santé [274, 280], sans compter qu'elle est efficace sur le plan financier [281-283].

En Suisse, la vaccination antigrippale des professionnels de la santé exerçant dans le domaine médical n'est pas obligatoire à l'heure actuelle. Une vaste réflexion à ce sujet est toutefois en cours, et des appels et des revendications allant dans le sens d'une vaccination obligatoire se font jour [284].

6.3.6. Voyageurs

La vaccination contre la grippe est recommandée pendant toute l'année aux personnes appartenant à un groupe à risque, qui se rendent dans les pays tropicaux. Il en va de même pour celles qui voyagent entre juin et septembre dans l'hémisphère Sud, période qui correspond là-bas à l'«hiver» [89, 285]. En Suisse, les vaccins pour l'hémisphère austral sont disponibles la plupart du temps (mais pas toujours) dans les centres de vaccination (voir les Directives et recommandations [«Vaccinations pour les voyages à l'étranger»] et www.safetravel.ch). Si le séjour dans l'hiver austral dure plus de deux semaines et qu'aucun vaccin pour l'hémisphère Sud n'est disponible en Suisse, il est possible de ne pratiquer la vaccination contre la grippe qu'une fois sur place, en tout début de séjour.

6.4. Autres mesures de prévention et thérapie

La vaccination antigrippale pratiquée en temps opportun à l'automne est sans aucun doute le **moyen le plus important et le plus efficace** de se prémunir contre la grippe et ses complications.

Le risque de transmission peut être atténué par des **mesures d'hygiène** consistant à se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon, à éternuer ou à tousser, si besoin, dans le creux du bras ou dans un mouchoir, et à veiller à ne se toucher ni la bouche, ni le nez, ni les yeux [286-288].

L'évidence de l'efficacité de **masques hygiéniques** dans la population générale (hors du milieu médical) ne fait pas l'unanimité: deux études d'intervention menées en Australie et à Hong Kong n'ont pu démontrer aucun effet protecteur significatif contre la transmission d'infections grippales, respectivement de gripes confirmées en laboratoire dans le cercle familial [289, 290]. Dans des foyers d'étudiants aux Etats-Unis, par contre, il a été possible de réduire les cas de maladies grippales (ILI) dans des proportions allant de 35 à 51% grâce au port de masques et à une rigoureuse hygiène des mains [291].

Afin de ne pas exposer davantage, hors du foyer familial, les personnes présentant un risque accru de complications, il est recommandé, dès l'apparition des premiers **signes d'une affection grippale, de rentrer chez soi** ou d'y rester, et de se soigner à la maison jusqu'à complète guérison [288]. Le risque d'une transmission avant même l'apparition des premiers symptômes (infection pré- ou asymptomatique) est l'une des raisons principales qui expliquent pourquoi les personnes en contact fréquent avec des personnes à risque devraient se faire vacciner.

On dispose par ailleurs de **médicaments antiviraux** actifs contre les virus influenza A et B, et qui peuvent être utilisés pour la thérapie de la

grippe [292]. Dans certaines situations, les médicaments antiviraux peuvent jouer un rôle prophylactique contre la grippe, p. ex. en cas de contre-indication vaccinale. Cependant, contrairement à la vaccination antigrippale, ils n'offrent pas de protection à long terme, faute de déclencher une réponse immunitaire spécifique. L'un des groupes de médicaments antiviraux consiste en les **inhibiteurs de la protéine M2** (amantadine et rimantadine). Depuis quelques années, la fréquence des virus mutants résistants à ces molécules augmente très fortement [293]. Ainsi, aux Etats-Unis, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a recommandé en 2005, à cause de cette fréquence de virus résistants (jusqu'à 92%), de ne plus utiliser l'amantadine et la rimantadine jusqu'au rétablissement de la sensibilité des virus en circulation [294]. Dans le monde entier, des recommandations analogues se multiplient. Des médicaments nouveaux du type **inhibiteur de la neuraminidase** ont une structure analogue à celle de l'acide N-acétyl-neuraminique, qui fixe la neuraminidase virale, empêchant ainsi la libération des nouvelles particules virales synthétisées à la surface de la cellule infectée [295]. En Suisse, deux inhibiteurs de la neuraminidase, le zanamivir (Relenza®) et l'oseltamivir (Tamiflu®) sont autorisés. Pour obtenir des informations détaillées sur les antiviraux, il est conseillé de consulter le Compendium suisse des médicaments. Un autre inhibiteur de la neuraminidase, le peramivir [296], n'a pas été autorisé à ce jour (contrairement à la pratique du Japon et des Etats-Unis). La fréquence de virus résistants aux inhibiteurs de la neuraminidase est plus faible, mais semble croître [297, 298]. Dans quelques années, des thérapies efficaces contre tous les virus influenza A pourraient être développées en recourant à des anticorps à large spectre de réaction [148].

Bibliographie

1. Pons MW. The influenza viruses and influenza., Kilbourne ED, Editor. 1975.
2. Hay AJ. The virus genome and its replication., in: Textbook of Influenza, Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, Editors. 1998, Blackwell Science Ltd.: Oxford. p. 43-53.
3. McCauley JW, Mahy BW. Structure and function of the influenza virus genome. *Biochem J* 1983; 211: 281-94.
4. Ito T, Gorman OT, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG. Evolutionary analysis of the influenza A virus M gene with comparison of the M1 and M2 proteins. *J Virol* 1991; 65: 5491-8.
5. Neumann G, Kawaoka Y. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 881-6.
6. Stevens J, Blixt O, Glaser L, Taubenberger JK, Palese P, Paulson JC, Wilson IA. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* 2006; 355: 1143-55.
7. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006; 168: 176-83.
8. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
9. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006; 312: 394-7.
10. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51: 407-21.
11. Boon AC, French AM, Fleming DM, Zambon MC. Detection of influenza A subtypes in community-based surveillance. *J med Virol* 2001; 65: 163-70.
12. Banning M. Influenza: incidence, symptoms and treatment. *Br J Nurs* 2005; 14: 1192-7.
13. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 Suppl B: 3-9.
14. Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004; 103: 47-52.
15. Munoz ET, Deem MW. Epitope analysis for influenza vaccine design. *Vaccine* 2005; 23: 1144-8.
16. Kim WI, Wu WH, Janke B, Yoon KJ. Characterization of the humoral immune response of experimentally infected and vaccinated pigs to swine influenza viral proteins. *Arch Virol* 2006; 151: 23-36.
17. Meiklejohn G, Eickhoff TC, Graves P, Josephine I. Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976-1977. *J Infect Dis* 1978; 138: 618-24.
18. Voeten JT, Bestebroer TM, Nieuwkoop NJ, Fouchier RA, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF. Antigenic drift in the influenza A virus (H3N2) nucleoprotein and escape from recognition by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2000; 74: 6800-7.
19. Treanor JJ. Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004; 350: 218-20.
20. Capua I, Alexander DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop* 2002; 83: 1-6.
21. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
22. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza – including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech*. 2009 April; 28(1): 187-202.
23. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 9-14.
24. Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000; 10: 119-33.
25. Yang W, Marr LC. Dynamics of airborne influenza A viruses indoors and dependence on humidity. *PLoS ONE*. 2011. 6(6): e21481. Doi: 10.1371/journal.pone.0021481.
26. Lowen, AC, Mubareka, S, Steel, J, Palese, P (October 2007). «Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature» (PDF). *PLoS Pathogens* 3 (10): e151.
27. Teunis PF, Brienen N, Kretzschmar ME. High infectivity and pathogenicity of influenza A virus via aerosol and droplet transmission. *Epidemics*. 2010 Dec; 2(4): 215-22. Epub 2010 Oct 19.
28. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2006 Nov. Available from <http://www.cdc.gov/hcidod/EID/vol12no11/06-0426.htm>
29. Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med (London)* 2002; 52: 241-7.
30. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000; 107: 1282-9.
31. Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci*. 2005 Apr-May; 23(2-3): 299-305.
32. Thomas Y, Vogel G, Wunderli W, Suter P, Witschi M, Koch D, Tapparel C, Kaiser L. Survival of influenza virus on banknotes. *Appl Environ Microbiol*. 2008 May; 74(10): 3002-7. Epub 2008 Mar 21.
33. Brankston G, Gitterman G, Hirji J, et al. Transmission of Influenza A in human beings. *Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(4): 257-265.
34. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 1; 167(7): 775-85. Epub 2008 Jan 29.
35. Viboud C, Bjornstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science* 2006; 312: 447-51.
36. Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Tamura D et al. Seroprevalence of pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus among schoolchildren and their parents in Tokyo, Japan. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 May; 18(5): 860-6. Epub 2011 Feb 23.
37. Zaman M, Ashraf S, Dreyer NA, Toovey S. Human infection with avian influenza virus, Pakistan, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jun; 17(6): 1056-9.
38. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol* 2001; 64: 262-8.
39. Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, Air GM, Peiris JS. Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends Microbiol*. (April 2008). 16 (4): 149-57. doi: 10.1016/j.tim.2008.01.008. PMID 18375125.
40. Hak E, Moons KG, Verheij TJ, Hoes AW. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1351-2.
41. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293: 987-97.
42. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2116-22.
43. Harper S, Klimov A, Uyeki T, Fukuda K. Influenza. *Clin Lab Med* 2002; 22: 863-82.
44. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 169-74.

45. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299-305.
46. Neuzil KM, Zhu YW, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185 [2], 147-152.
47. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333-40.
48. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Det-sky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290: 367-73.
49. Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. *South Med J* 2003; 96: 740-3.
50. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 19-203.
51. Kodama M. Influenza myocarditis. *Circ J*. 2010 Oct; 74(10): 2060-1. Epub 2010 Sep 11.
52. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Enouf V, Rozenberg F, Caudie C, Annane D, van der Werf S, Lebon P, Raphaël JC, Gaillard JL, Gault E. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection *Clin Infect Dis*. 2009; 48(1): 48-56 doi: 10.1086/594124.
53. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre Syndrome with Influenza Vaccine and Influenzalike Illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. Vol. 169, No. 3. Nov 24, 2008. DOI: 10.1093/aje/kwn310.
54. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10(9): 643-51.
55. Tsoia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 14: 5970-6.
56. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004; 103: 75-8.
57. Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care*. 1990 Aug; 13(8): 876-82.
58. Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005 May-Jun; 60(5-6): 541-4.
59. Sambhara S, McElhaney JE. Immunosenescence and influenza vaccine efficacy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009; 333: 413-29.
60. Hayden FG. «Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients». *Am. J. Med.* 1997; 102 (3A): 55-60; discussion 75-6. doi: 10.1016/S0002-9343(97)80013-7. PMID 10868144.
61. Kunisaki K, Janoff E. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Inf Dis*. 2009. 9: 493-504.
62. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 548-51.
63. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33(10 suppl): S390-S397.
64. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(11): 1638-1643.
65. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094-102.
66. Freeman DW, Barno A. Deaths from asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172-5.
67. Widelock D, Cszimas L, Klein S. Influenza, pregnancy and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963; 78:1-11.
68. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1315-22.
69. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jan; 8(1): 44-52. Review.
70. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec; 201(6): 547-52. Epub 2009 Oct 21. Review.
71. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al.; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12; 361(20): 1935-44. Epub 2009 Oct 8.
72. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB et al.. Severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010 Apr; 115(4): 717-26.
73. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7; 362(1): 27-35. Epub 2009 Dec 23.
74. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 13. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Geneva. 16 October 2009.
75. Hanslik T, Boelle PY, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009-2010. *PLoS Curr Influenza*. 2010 March 9: RRN1150.
76. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH et al. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *2010 PLoS ONE* 5(3): e9694. doi: 10.1371/journal.pone.0009694.
77. Murin S, Bilello K. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med*. 2005.72 (10): 916-20.
78. Montalto NJ. An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. *Am Fam Physician* 2003; 67(1): 111-118.
79. Eccles, R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (11): 718-25. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID 16253889.
80. Monto A, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 2000.160 (21): 3243-7. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243. PMID 11088084.
81. Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>
82. World Health Organization. Influenza vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 33, 279-287. 19. Aug. 2005.
83. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in Tropical Regions. *PLoS Med*. 2006. 3(4): e89.
84. Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of Influenza, in: *Textbook of Influenza*, Ltd BS, Editor. 1998: Oxford. p. 181-206.
85. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 188-95.
86. Fedson DS. The Epidemiology of influenza vaccination: implications for global vaccine supply for an influenza pandemic. in *Options for the Control of Influenza IV*. 2001. Amsterdam: Excerpta Medica.
87. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006; 134: 1129-40.
88. Paget J, Marquet R, Meijer A, van der Velden K. Influenza activity in Europe during eight seasons (1999-2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of

- the timing, length and course of peak activity (spread) across Europe. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 30; 7: 141.
89. Ansart S, Caumes E. Influenza and travelling. *Med Mal Infect* 2006; 36: 190-5.
 90. Libow LS, Neufeld RR, Olson E, Breuer B, Starer P. Sequential Outbreak of Influenza A and B in a Nursing Home: Efficacy of Vaccine and Amantadine. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1153-7.
 91. Oxford JS. Epidemiology of influenza A and B viruses. Use of monoclonal antibodies to analyze viruses from circumscribed epidemics. *Prog Vet Microbiol Immun* 1987; 3: 214-34.
 92. Goldstein E, Cobey S, Takahashi S, Miller JC, Lipsitch M. Predicting the Epidemic Sizes of Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B: A Statistical Method. *PLoS Med* 2011; 8(7): e1001051. doi: 10.1371/journal.pmed.1001051.
 93. Ruel N, Odélin MF, Jolly J, Momplot C, Diana MC, Bourlet T, Gonther R, Aymard M, Pozzetto B. Outbreaks due to respiratory syncytial virus and influenza virus A/H3N in institutionalized aged. Role of immunological status to influenza vaccine and possible implication of caregivers in the transmission. *Presse Med*. 2002; 31: 349-55.
 94. Block SL. Role of influenza vaccine for healthy children in the US. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 199-209.
 95. Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department. *Presse Med* 2006; 35: 1419-26.
 96. Reichert TA. Preparing for the next influenza pandemic: lessons from multinational data. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S228-31.
 97. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15.
 98. Antonovics J, Hood ME, Baker CH. Molecular virology: was the 1918 flu avian in origin? *Nature* 2006; 440: E9.
 99. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
 100. Ammon CE. Spanish flu epidemic in 1918 in Geneva, Switzerland. *Euro Surveillance* 2002; 7: 190-2.
 101. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 2006; 24: 6747-50.
 102. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J Theor Biol* 2006; 241: 193-204.
 103. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003; 21: 1762-8.
 104. Houseworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-66. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 40-8.
 105. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 591-600.
 106. Viboud C, Grais RF, Lafont BA, Miller MA, Simonsen L. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis* 2005; 192: 233-48.
 107. Osterhaus ADME, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Claas EC. H5N1 influenza in Hong Kong: virus characterizations. *Vaccine* 2002; 20: S82-S3.
 108. WHO. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-21.
 109. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 2006; 312: 399.
 110. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill*. 2005 Dec; 10(12): 264-8.
 111. Hehme N, Engelmann H, Kunzel W, Neumeier E, Sanger R. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 203-8.
 112. Qiu M, Fang F, Chen Y, Wang H, Chen Q, Chang H, Wang F, Zhang R, Chen Z. Protection against avian influenza H9N2 virus challenge by immunization with hemagglutinin- or neuraminidase-expressing DNA in BALB/c mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1124-31.
 113. WHO. National Influenza Centres: Switzerland – Geneva. www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/index.html
 114. Chappuis S, Paccaud MF, Wunderli W. Surveillance of influenza in Switzerland between 1987 and 1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1135-42.
 115. Bundesamt für Statistik. 2011. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/04.html>
 116. Bundesamt für Gesundheit. Epidemiologie der Grippe 2004/2005, Zusammensetzung der Impfung 2005/2006 und Empfehlungen. *Bulletin* 2005; 41: 738-41.
 117. Bundesamt für Gesundheit. Grippeprävention. Die Influenza in der Schweiz. *BAG Bulletin*. 2001; 46: 869-874.
 118. Bundesamt für Gesundheit. Saisonale Grippe 2007/08: Epidemiologie, Virologie, Impfstoffversorgung und -zusammensetzung. *BAG Bulletin*. 2008; 24: 419-423.
 119. Brinkhof MW, Spoerri A, Birrer A, Hagmann R, Koch D, Zwahlen M. Influenza-attributable mortality among the elderly in Switzerland: Estimates and trend assessment for the years 1969-99. *Swiss med wksly* 2006; 136: 302-9.
 120. Egger M, Jennings S, Spuhler T, Zimmermann HP, Paccaud F, Somaini B. Sterblichkeit während Grippeepidemien in der Schweiz 1969-1985. *Schweiz Med Wschr* 1989; 119: 434-9.
 121. Nicholson KG. Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidem Infect* 1996; 116: 51-63.
 122. Viboud C, Boelle PY, Pakdaman K, Carrat F, Valleron AJ, Flahault A. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 32-9.
 123. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der LJ, Stricker BH. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292: 2089-95.
 124. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States – an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 181-7.
 125. Rota PA, Hwemphill ML, Whistler T et al. Antigenic and Genetic characterization of the haemagglutinins of recent cocirculating strains of influenza B viruses. *J Gen Virol* 1992; 73: 2737-2742.
 126. WHO: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/index.html>
 127. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 1776-9.
 128. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, Wilschut J. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005; 23: S26-S38.
 129. Cusi MG. Applications of influenza virosomes as a delivery system. *Hum Vaccin* 2006; 2: 1-7.
 130. Durando P, Icardi G, Ansaldi F. MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Apr; 10(4): 639-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218923>
 131. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wksly*. 2010 May 1; 140(17-18): 238-46. Review.

132. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel: Documed AG. 2011; www.Kompendium.ch
133. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52:1-8.
134. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 137-44.
135. Zangwill KM. Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 273-4.
136. Belshe R, Lee M-S, Walker RE, Stoddard J, Mendelman PM. Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 643-54.
137. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I et al.. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75.
138. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD, CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298-312.
139. Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawaoka Y, Kida H. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 2003; 21: 3212-8.
140. Treanor J, Nolan C, O'Brien D, Burt D, Lowell G, Linden J, Fries L. Intranasal administration of a proteosome-influenza vaccine is well-tolerated and induces serum and nasal secretion influenza antibodies in healthy human subjects. *Vaccine* 2006; 24: 254-62.
141. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350: 896-903.
142. Glenn GM, Taylor DN, Li X, Frankel S, Montemarano A, Alving CR. Transcutaneous immunization: a human vaccine delivery strategy using a patch. *Nat Med* 2000; 6: 1403-6.
143. Skountzou I, Quan FS, Jacob J, Compans RW, Kang SM. Transcutaneous immunization with inactivated influenza virus induces protective immune responses. *Vaccine* 2006; 24: 6110-9.
144. Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, McElhaney JE, Montañó LF, Nichol KL, Puig-Barberà J, Schmitt J, Stephenson I. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009 Aug 13; 27(37): 5043-53. Epub 2009 Jun 24.
145. Schotsaert M, De Filette M, Fiers W, Saelens X. Universal M2 ectodomain-based influenza A vaccines: preclinical and clinical developments. *Expert Rev Vaccines*. 2009 Apr; 8(4): 499-508.
146. Stephenson I, Hayden F, Osterhaus A, Howard W, Pervikov Y, Palkonyay L, Kiény MP. Report of the fourth meeting on «Influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses», World Health Organization and Wellcome Trust, London, United Kingdom, 9-10 November 2009. *Vaccine*. 2010 May 21; 28(23): 3875-82. Epub 2010 Apr 14.
147. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18; 363(21): 2036-44. Review.
148. Corti D, Suguitan AL Jr, Pinna D et al. Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine. *J Clin Invest*. 2010 May 3; 120(5): 1663-73. doi: 10.1172/JCI41902.
149. Doroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optaflu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(6): 679-88.
150. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine*. 2008 Sep 12; 26 Suppl 4: D17-22.
151. Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect*. 1989 Apr; 102(2): 325-33. Erratum in: *Epidemiol Infect* 1989 Aug; 103(1): 217.
152. Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005; 11: S54-S62.
153. van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respir Med* 2005; 99: 1341-9.
154. Bansal S, Pourbohloul B, Meyers LA. A Comparative Analysis of Influenza Vaccination Programs. *PLoS Medicine* 2006; 3(10): e387.
155. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49: 157-62.
156. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365: 773-80.
157. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004879.
158. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccination in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23: 2851-61.
159. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001269.
160. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655-63.
161. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-93.
162. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030.
163. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006; 31: 72-9.
164. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2006; 24: 1035-43.
165. Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. *Vaccine*. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine 2003; 21: 2207-2217.
166. Verweij M. Individual and collective considerations in public health: influenza vaccination in nursing homes. *Bioethics* 2001; 15: 536-46.
167. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005; 11: S5-S11.
168. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwell-

- ing Elderly. The New England Journal of Medicine 2007; 357(14): 1373-1381.
169. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(2): 155-160.
 170. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158(16): 1769-1776.
 171. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. 1997; 18: 189-94.
 172. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendal AP, Bregman DJ et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 253(8): 1136-1139.
 173. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J. Influence of clinical outcome and outcome period definitions on estimates of absolute clinical and economic benefits of influenza vaccination in community dwelling elderly persons. *Vaccine* 2006; 24: 1562-8.
 174. Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. *Vaccine* 2006; 24: 2537-43.
 175. Wang CS, Wang ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine* 2002; 20: 2494-9.
 176. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 3906-11.
 177. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 2006; 24: 5546-51.
 178. Saito R, Suzuki H, Oshitani H, Sakai T, Seki N, Tanabe N. The Effectiveness of Influenza Vaccine Against Influenza A (H3N2) Virus Infections in Nursing Homes in Niigata, Japan, During the 1998-1999 and 1999-2000 Seasons. *Inf Control and Hosp Epidemiol.* 2002; 23,2:82-6.
 179. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004876.
 180. Baldo V, Baldoval T, Pellegrini M, et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol.* 2010; 2010: 517198. Epub 2010 Mar 29.
 181. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009 Jun; 50(2): 121-6.
 182. Ansaldi F, Zancolli M, Durando P et al. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine* 2010; 28: 4123-4129.
 183. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect.* 2005 Aug; 133(4): 687-93.
 184. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr* 2006; 149: 755-62.
 185. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, Dunn J, DeStefano F, Shay DK. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis* 2006; 194: 1032-9.
 186. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 Influenza Vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 2005; 116: 153-9.
 187. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, Marin M, Neeman R, Gargiullo P, Yoder TA, Keyserling HL, Terebuh PD. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics.* 2007 Mar; 119(3): e587-95.
 188. Goodman MJ, Nordin JD, Harper P, Defor T, Zhou X. The safety of trivalent influenza vaccine among healthy children 6 to 24 months of age. *Pediatrics* 2006; 117: 821-6.
 189. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002733.
 190. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1771-6.
 191. Colquhoun A, Nicholson KG, Botha J, Raymond N. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 335-41.
 192. Casper C, Englund J, Boeckh M. *How I treat influenza in patients with hematologic malignancies.* *Blood.* 2010 Feb 18; 115(7): 1331-42. Epub 2009 Dec 15. Review.
 193. de Lavallade H, Garland P, Sekine T et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* 2011 Feb; 96(2): 307-14. Epub 2010 Oct 22.
 194. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000; 18: 3040-9.
 195. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002; 20: B29-B32.
 196. Malaspina A, Moir S, Orsega SM, Vasquez J, Miller NJ, Donoghue ET, Kottlilil S, Gezmu M, Follmann D, Vodeiko GM, Levandowski RA, Mican JM, Fauci AS. Compromised B cell responses to influenza vaccination in HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2005; 191: 1442-50.
 197. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 138.
 198. Schaffner W. Introduction: Expanding the Influenza Vaccination Season. *The American Journal of Medicine* 2008; 121 (7, Supplement 2): S1-S2.
 199. ACIP. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2006; 55: 1-42.
 200. Nichol KL, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. Side Effects Associated with Influenza Vaccination in Healthy Working Adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1546-50.
 201. Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezeman KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: A systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011 Aug 5; 29(34): 5785-92. Epub 2011 May 30.
 202. Marktüberwachung, Swissmedic: www.swissmedic.ch/marktueberwachung.
 203. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber et al. Surveillance for safety after immuniza-

- tion: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991–2001. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2003; 23: 589-603.
204. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 834-40.
 205. Miller RL, Cheng M, DiMango EA, Geromanos K, Rothman PB. T-cell responses and hypersensitivity to influenza and egg antigens among adults with asthma immunized with the influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 606-8.
 206. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A. Safety of influenza vaccines in children. *Lancet* 2005; 366: 803-4.
 207. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 155-68.
 208. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-81.
 209. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, Manuel DG, Moineddin R, Wilson K. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217-21.
 210. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802.
 211. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES. Guillain-Barré, syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *J Am Med Assoc* 1982; 248: 698-700.
 212. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1301-4.
 213. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009; 32(4): 309-23.
 214. Kletz MR, Holland CL, Mendelson JS, Bielory L. Administration of egg-derived vaccines in patients with history of egg sensitivity. *Ann Allergy* 1990; 64: 527-9.
 215. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine* 2006; 24: 47-8.
 216. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Eric Weintraub E, Bridges CB. The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25: 5086-5096.
 217. Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M et al. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1842-8.
 218. Szucs TD. Influenza. The role of burden-of-illness research. *Pharmacoeconomics.* 1999; 16: 27-32.
 219. Andre FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21: 593-5.
 220. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S207-10.
 221. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 947-952.
 222. Samad AH, Usul MH, Zakaria D, Ismail R, Tasset-Tisseau A, Baron-Papillon F, Follet A. Workplace vaccination against influenza in Malaysia: does the employer benefit? *J Occup Health* 2006; 48: 1-10.
 223. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, Burls A. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006; 24: 1047-62.
 224. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine* 2006; 24: 4222-32.
 225. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24: 102-8.
 226. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006; 24: 4934-41.
 227. Piercy JA, Miles A. The Economic Impact of Influenza in Switzerland – Interpandemic situation. MAPI values, editor. Research report. SO 9841 – February 2003.
 228. Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill.* 2008 Oct 23; 13(43). pii: 19018. Review.
 229. Bundesamt für Gesundheit. Nationale Grippepräventionskampagne 2001-2007. Entwicklungsverlauf der Durchimpfung der Personen ab 65 Jahre. *Bull BAG* 2008; Nr. 41: 704-708.
 230. Beyer WE, Palache AM, Osterhaus AD. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clin Drug Investig.* 1998; 15(1): 1-12.
 231. Fiore AE, Uyeki TM, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 6; 59(RR-8): 1-62.
 232. Bueving HJ, van der Wouden JC. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2006; 24: 4901.
 233. Carrat F, Lavenu A, Cauchemez S, Deleger S. Repeated influenza vaccination of healthy children and adults: borrow now, pay later? *Epidemiol Infect* 2006; 134: 63-70.
 234. Greene GR, Lowe A, D'Agostino D. Influenza vaccine for school-aged children. *Pediatrics* 2006; 118: 840-1.
 235. Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 778-84.
 236. Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2007; 25: 401.
 237. Trollfors B. General vaccination of children against influenza? *Acta Paediatr* 2006; 95: 774-7.
 238. Neuzil KM. Influenza vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 689-91.
 239. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002; 347: 2097-103.
 240. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-64.
 241. Committee on Infectious Diseases. Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-52.
 242. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 936-44.
 243. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household

- contacts. *JAMA* 2000; 284(13): 1677-1682.
244. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003; 21(23): 3162-3168.
 245. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23(13): 1540-1548.
 246. King JC, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E et al. Effectiveness of School-Based Influenza Vaccination. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(24): 2523-2532.
 247. Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2005; 1-8.
 248. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22; 344(12): 889-96.
 249. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007 Apr; 120(4): 435-46. Epub 2007 Feb 15. Review.
 250. Bourée P. Immunity and immunization in elderly. *Pathol Biol (Paris)*. 2003 Dec; 51(10): 581-5.
 251. Meyer KC. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol*. 2001 Oct; 128(1): 23-31. Review.
 252. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17; (2): CD004876.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166072>
 253. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003; 21: 3460-4.
 254. Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 74-6.
 255. Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, Laibl V, Wendel GD, Jr. Cost-effectiveness of universal influenza vaccination in a pregnant population. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1323-9.
 256. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, Glezen WP. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr; 192(4): 1098-106.
 257. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13; 56(RR-6): 1-54.
 258. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21; 131(6): 430-3.
 259. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999; 18: 825-31.
 260. Macias J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, Delgado J, Rosa R, Rubio A, Sanchez-Quijano A, Lissen E. HIV-1 plasma viremia not increased in patients receiving highly active antiretroviral therapy after influenza vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 46-8.
 261. Pinto LA, Blazevic V, Anderson SA, Venzon DJ, Trubey CM, Rowe T, Katz JM, Liewehr D, Dolan MJ, Shearer GM. Influenza virus-stimulated generation of anti-human immunodeficiency virus (HIV) activity after influenza vaccination in HIV-infected individuals and healthy control subjects. *J Infect Dis* 2001; 183: 1000-8.
 262. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26: 307-15.
 263. Hallauer JF, Neuschaefer-Rube N. Influenza vaccination of hospital staff in Germany: a five-year survey on vaccination coverage and policies: identified deficits in influenza immunisation campaigns for hospital employees. *Soz.-Präventivmed*. 2005; 50: 38-44.
 264. Odell MF, Pozzetto B, Aymard M, Defayolle M, Jolly-Million J. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: clinical and serological data. *Gerontology* 1993; 39: 109-116.
 265. Elder AG, O'Donnell B, McCruden EAB et al. Incidence and recall of Influenza in a cohort of Glasgow health-care workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ* 1996; 313: 1241-1242.
 266. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza Vaccination of Health-care Workers: a Literature Review of Attitudes and Beliefs. *Infection* 34 2006; No. 3: 142-147.
 267. Potter J, Stott D.J., Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175: 1-6.
 268. Thomas RE, Jefferson TO, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5): 273-279.
 269. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7581): 1241.
 270. Jordan RE, Hawker JI. Influenza in elderly people in care homes: New evidence strengthens policy to vaccinate healthcare workers. *BMJ* 2006; 333: 1229-30.
 271. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005; 23: 2251-2255.
 272. Van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med*. 2008; 5(10): e200.
 273. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 355(9198): 93-97.
 274. Ofstead CL, Tucker SJ, Beebe TJ, Poland GA. Influenza Vaccination Among Registered Nurses: Information Receipt, Knowledge, and Decision-Making at an Institution With a Multifaceted Educational Program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 99-106.
 275. Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB et al. Barriers to Influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control* 1989; 17: 201-207.
 276. Coles FB, Balzano GJ, Morse DL. An outbreak of influenza A (H3N2) in a well-immunized nursing home population. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992; 40: 589-92.
 277. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital

- setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(3): 145-155.
278. Enstone JE, Myles PR, Openshaw PJ, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, Read RC, Taylor BL, McMenemy J, Armstrong C, Bannister B, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom, 2009-10. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(4): 592-8.
279. Yassi A, McGill M, Holton C, Nicolle L. Morbidity, cost and role of health care worker transmission in an outbreak in a tertiary care hospital. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1993; 4: 42-56.
280. Saxén H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9): 779-783.
281. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, Hawker J. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable – is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006; 24: 4212-21.
282. Hallauer JF, Rode M. Gesundheitliche und ökonomische Auswirkungen der Influenza und Influenza-Schutzimpfung. *Immunol Impfen* 1999, 2: 140-5.
283. Ruef C. Immunization for hospital staff. *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Aug; 17(4): 335-9.
284. Caplan A. Time to mandate influenza vaccination in health-care workers. *The Lancet*; 2011. 378, 9788: 310-311.
285. Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. Empirical Evidence for the Effect of Airline Travel on Inter-Regional Influenza Spread in the United States. *PLoS Med* 2006; 3: e401.
286. Interim ECDC Recommendations 2006 Personal (non-Pharmaceutical) Protective Measures for Reducing Transmission of Human Influenza http://ecdc.europa.eu/documents/pdf/PPHM_Recommendations.pdf.
287. Stebbins S, Cummings D, Stark J et al. Reduction in the Incidence of Influenza A but not Influenza B Associated with Use of Hand Sanitizer and Cough Hygiene in Schools: A Randomized Controlled Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. June 17. doi: 10.1097/INF.0b013e3182218656.
288. World Health Organization Writing Group Nonpharmaceutical Interventions for Pandemic Influenza, National and Community Measures. *Emerg Infect Dis* 2006, 12: 81-87 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/pdfs/05-1371.pdf>.
289. MacIntyre CR, Epid MA, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb Vol. 15, No. 2: 233-41.
290. Cowling BJ, Fung ROP, Cheng CKY, Fang VJ, Chan KH, et al. Preliminary Findings of a Randomized Trial of Non-Pharmaceutical Interventions to Prevent Influenza Transmission in Households. *PLoS ONE* 2008; 3(5): e2101. doi: 10.1371/journal.pone.0002101.
291. Aiello AE, Murray GF, Perez V et al. Mask Use, Hand Hygiene, and Seasonal Influenza-Like Illness among Young Adults: A Randomized Intervention Trial. *J Inf Dis* 2010; 201: 491-8.
292. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13.
293. Bright RA, Shay DK, Shu B. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295: 891-4.
294. CDC. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents. United States, 2005-2006 influenza season. *MMWR* 2006; 55: 44-6.
295. Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58: 851-60.
296. Castillo R, Holland LE, Boltz DA. Peramivir and its use in H1N1 influenza. *Drugs Today (Barc)*. 2010 Jun; 46(6): 399-408.
297. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, Monto AS. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30.
298. Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N et al. Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir for Treatment of Influenza A Virus Subtype H1N1 with the H274Y Mutation: A Japanese, Multi-center Study of the 2007-2008 and 2008-2009 Influenza Seasons. *Clin Inf Dis*. 2009; 49:1825-35.