



**Programme final
&
résumés**

21^e Rencontres du GEIG
Mercredi 24 et jeudi 25 septembre 2008

Sofitel Centre - Strasbourg

Conseil Scientifique

Michèle AYMARD - Charles BAPTISTE - Christian CHIDIAC - Alain CHIPPAUX - Gérard DUBOIS
Claude HANNOUN - Jacques JUTTEAU - Paul LEOPHONTE - Bruno LINA - Anne MOSNIER
Elisabeth NICAND - Sylvie VAN DER WERF - Catherine WEIL-OLIVIER





GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe

Programme

Mercredi 24 septembre 2008

18h00 - Conférence de presse

20h00 - Soirée

Jeudi 25 septembre 2008

8h30 – 9h00

Accueil des participants – Café d'accueil

9h00 – 10h30

Session 1 : Impact de la Grippe

Modérateurs : T. Szucs (Zurich) – B. Lina (Lyon)

Rapporteurs : P. Léophonte (Toulouse) – A. Mosnier (Paris)

9h00 La grippe dans la Communauté en France

Influenza in the community in France

S. Vaux (Saint-Maurice)

9h30 La grippe dans un pays émergent :

exemple du Brésil.

R. Medeiros (Belém)

10h00 Impact médico-économique de la Grippe

Influenza vaccination coverage rates in France during season 2007/08

T. Szucs (Zurich)

10h30 – 11h00 Pause café

11h00 – 13h00

Session 2 : Efficacité de la vaccination antigrippale

Modérateurs : C. Hannoun (Paris) – D. Levy-Bruhl (Saint-Maurice)

Rapporteurs : C. Chidiac (Lyon) – M. Aymard (Lyon)

- 11h00** Mesure en temps réel de l'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière et pandémique. Quels sont les problèmes méthodologiques à prendre en compte ?
Challenges to monitor real-time vaccine effectiveness for seasonal and pandemic influenza in EU-MS: which factors should be taken into account?
A. Moren (Paris)
- 11h30** Efficacité de la vaccination anti-grippale chez l'enfant
C. Weil-Olivier (Neuilly-sur-Seine)
- 12h00** Efficacité vaccinale chez la personne âgée
Vaccine efficiency in the elderly
W. Beyer (Rotterdam)
- 12h30** L'immunisation antigrippale des enfants peut-elle induire l'immunité de troupeau ?
Can influenza immunization of children induce herd immunity?
A. Tozzi (Rome)

13h00 – 14h30 **Pause Déjeuner**

14h30 – 16h30

Session 3 : Evolution des vaccins

Modérateurs : S. Briand (Genève) – S. Van der Werf (Paris)

Rapporteurs : A. Chippaux (Paris) – E. Nicand (Paris)

- 14h30** Vaccins vivants atténués
Strengthening our Defense Against Influenza: The LAIV Option
F.J. Malinoski (Gaithersburg)
- 14h55** Vaccins à adjuvants
Influenza Vaccines and Adjuvants
B. Palache (Weesp)
- 15h20** Vaccins M2
Matrix protein 2-based influenza vaccines: new developments and mode of action
X. Saelens (Ghent)
- 15h45** Table ronde.
S. Briand (Genève) – S. Van der Werf (Paris),
B. Combadière (Paris) – M. Pfeleiderer (Langen)

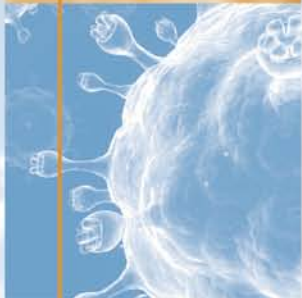
16h30 **Clôture**





GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe



Résumés



Mercredi 24 septembre 2008

Programme de la conférence de presse

La couverture vaccinale anti-grippale en France en 2007-2008

Par Anne Mosnier, coordinatrice nationale des Groupes régionaux d'observation de la Grippe (GROG)

Quelle actualité virologique en 2008 ?

Par Sylvie Van der Werf, Unité moléculaire des virus respiratoires, Centre National de Référence des virus influenza, région Sud, Institut Pasteur

Comment favoriser une augmentation du taux de couverture vaccinale ?

L'Assurance Maladie renforce ses actions et simplifie les démarches

Par Catherine Bismuth, Directrice des assurés

Lancement du premier Vaccinomètre, nouvel outil de mesure en temps réel de la couverture vaccinale chez les plus de 65 ans

Par Bruno Lina, Président du GEIG

Questions/réponses





La grippe dans la Communauté en France

S. Vaux (Saint-Maurice)

L'estimation du poids de la grippe dans la communauté est difficile de part le manque de spécificité des symptômes cliniques de cette pathologie. L'objectif de cette étude est d'estimer l'incidence hebdomadaire des vrais cas de grippe liés aux virus grippaux en France et d'en décrire la diffusion temporelle par tranches d'âge au cours de la saison 2006-2007.

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut de Veille Sanitaire, le réseau des Grog et les deux Centres Nationaux de Référence de la grippe en France. Elle s'appuie sur des médecins généralistes et pédiatres libéraux du réseau des Grog qui collectent en routine au cours de la saison grippale des données sur les patients consultant pour une infection respiratoire aiguës (IRA) et réalisent des prélèvements rhino-pharyngés pour confirmation virologique de grippe. La méthodologie de cette étude repose sur un sondage à deux degrés avec stratification. Avant le début de la saison grippale, a été attribuée à chaque médecin une tranche d'âge de patients à prélever en fonction des caractéristiques de sa patientèle. Les tranches d'âge des patients étaient les suivantes : 0-4 ans, 5-14 ans, 15-64 ans et 65 ans et plus. Les patients faisant l'objet d'un prélèvement étaient sélectionnés selon un protocole prédéfini et les prélèvements analysés par culture sur cellules MDCK. Grâce aux données transmises par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, les poids de sondage étaient ajustés chaque semaine par post-stratification en tenant compte des nombres de consultations et visites effectuées par les médecins de l'étude et par les médecins généralistes et pédiatres libéraux en France.

Au cours des 9 semaines de surveillance, 284 médecins généralistes et 77 pédiatres ont participé à l'étude. Quatre cent quatre vingt prélèvements étaient positifs pour la grippe, principalement des virus A(H3N2). Sur la période de surveillance, l'incidence des consultations pour grippe a été estimée à 2,8 pour 100 habitants (IC95% [1,8 ; 3,8]). L'incidence la plus forte a été observée pour les 5-14 ans : 7,4 pour 100 (IC95% [4,6 ; 10,1]) puis pour les 0-4 ans : 6,7 pour 100 (IC95% [3,4 ; 11,2]), les 15-64 ans et enfin les 65 ans et plus. Les estimations des incidences hebdomadaires par tranches d'âge montrent que l'épidémie grippale a d'abord touché les enfants de moins de 15 ans puis les personnes de 15 à 64 ans et enfin les personnes âgées.

La méthodologie proposée permet d'estimer l'incidence des consultations pour de vrais cas de grippe liés aux virus grippaux sans avoir recours à une étude de cohorte. Cette étude a montré que cette méthodologie peut être proposée en routine aux médecins d'un réseau sentinelle pour la surveillance de la grippe. La surcharge de travail demandée reste réduite pour les médecins et les virologues.



Jeudi 25 septembre 2008

Influenza in the community in France

S. Vaux (Saint-Maurice)

Providing accurate estimates of the influenza disease burden is complicated because of lack of specificity of the symptoms of this disease. The purpose of this study was to estimate the weekly incidences of true influenza cases in the community and to describe the temporal diffusion of the influenza epidemic according to age during the 2006-2007 season in France.

This study was undertaken as collaboration between the French institute for Public Health Surveillance (InVS), the Grog network and the two National Reference Centres for influenza.

The study was based on the Grog surveillance sentinel network, where, during each influenza season, general practitioners and paediatricians routinely collect clinical information on patients with acute respiratory infections (ARI) seen in their practice and perform naso-pharyngeal swabs for virological confirmation of the influenza diagnosis.

Collection of swabs was based on a two-stage stratified random sampling. For each practitioner, an age group taking into account his patients' characteristics has been assigned before the influenza season. Patients' age groups attributed were: 0-4 years, 5-14 years, 15-64 years and 65 years and over. Confirmation of virological diagnosis is performed by virus isolation on MDCK cells.

For each week, sampling weights were adjusted by post-stratification for the number of consultations and visits made by participating practitioners and for all other private practitioners in France.

During the 9 week-long period of surveillance, 284 general practitioners and 77 paediatricians took part in the study. Four hundred eighty positive swabs were collected, mainly A(H3N2) viruses.

The incidence of consultations for laboratory-confirmed influenza was estimated to 2.8/100 inhabitants (95% CI: 1.80; 3.80). The highest incidence was observed in the 5-14 years age group: 7.4 /100 inhabitants (95% CI: 4.6; 10.1), followed by the 0-4 years age group. Increased incidence was first evident in the 0-4 and 5-14 years age groups, then for the 15-64 years age group and lastly for the oldest age group.

The study showed that estimates of weekly incidences of laboratory-proven influenza by age-group can be obtained with the implementation of a simple swabbing protocol without implementation of cohort studies. This study has shown that this methodology can be integrated in the routine influenza surveillance based on data collected by a sentinel network, at a low extra work for the clinicians and the virologists. ■





GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe

La grippe dans un pays émergent : exemple du Brésil

R. Medeiros (Belém)

La surveillance de la grippe au Brésil est de la responsabilité du Secrétariat de Surveillance en Santé/Ministère de la Santé, et compte avec un système de surveillance laboratoriel dans tous les 27 états, ayant comme support trois centres de référence, dans lesquels sont réalisées les caractérisations antigéniques et génétiques des virus grippaux. Un plan de préparation pour une pandémie de grippe a été lancé en 2004 et, à l'heure actuelle, en est à sa troisième édition.

Le Brésil, un pays aux dimensions continentales, présente des différences bien marquées au niveau du climat et de la saisonnalité de la grippe entre les régions nord/nord-est et celles du sud/sud-est du pays. Comme conséquence, même si la vaccination contre la maladie suit le calendrier de l'hémisphère sud, il est bien clair que les épidémies dans la région nord du Brésil suivent le profil des pays de l'hémisphère nord, avec en majorité des cas arrivant entre les mois de décembre et mai, ce qui représente un défi en matière de campagne de vaccination pour le gouvernement brésilien.

Le programme de vaccination contre la grippe au Brésil a été mis en place, pour les plus de 60 ans, en 1999. Depuis, le taux de couverture vaccinale est très satisfaisant, de plus de 80% dans les six derniers années.

Les détails du fonctionnement de la surveillance de la grippe au Brésil seront présentés. ■



Jeudi 25 septembre 2008

Impact médico-économique de la Grippe

Patricia R. Blank, MSc

Thomas D. Szucs, MD MBA MPH LLM

*Institute of Social and Preventive Medicine,
(University of Zurich, Switzerland)*

Objectifs : Le but de cette étude était de déterminer et d'analyser le niveau de couverture de vaccination antigrippale parmi la population générale et la population à risque en France pendant la saison 2007/08, afin de comprendre les motivations et les freins à la vaccination et identifier les intentions de vaccination pour la saison 2008/09.

Méthodologie : Les données ont été fondées sur l'enquête annuelle menée par GEIG (Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe) réalisée par le courrier. Le questionnaire a été complété par 4576 personnes, représentative de la population âgée de 15 ans et plus. L'étude a été menée de Janvier à Mars 2008.

Résultats : En 2007/08, le taux de couverture vaccinal antigrippal en France est resté stable avec 26%. La plus haute couverture (69 %) a été atteinte par la population ciblée, définie par les personnes de 65 ans et plus. De plus, nos données ont indiqué une immunisation atteignant 38 % du groupe des moins de 65 ans, souffrants de maladies chroniques.

En France, le système de santé publique permettant la vaccination libre ou remboursée est considéré par 44% comme la principale motivation de vaccination, suivi par la perception de la grippe comme une maladie grave (35 %) ou par l'âge (34 %).

Se sentir trop jeune pour être vacciné (35%), ne jamais avoir considéré la vaccination (20%) et le manque de conseil du médecin traitant (19%) sont les causes principales de non-vaccination chez les personnes n'ayant jamais été vacciné. Plusieurs facteurs clés devraient encourager les vaccinations futures : les recommandations du médecin traitant (37%), le financement ou le remboursement du vaccin (23 %) et la possibilité d'être vacciné au travail (13 %).

Pour la prochaine saison 2008/09, 34% de la population aurait l'intention de se faire vacciner.

Conclusion : Durant l'hiver 2007/08, les taux de couverture vaccinale sont restés stables dans la population générale et la population à risque de plus de 15 ans. Nos conclusions suggèrent que la recommandation proactive du vaccin par les professionnels de la santé et le financement adéquat du vaccin pourraient changer de façon significative le niveau de couverture de vaccination antigrippale en France.





Influenza vaccination coverage rates in France during season 2007/08

Patricia R. Blank, MSc

Thomas D. Szucs, MD MBA MPH LLM

*Institute of Social and Preventive Medicine,
(University of Zurich, Switzerland)*

Objectives: *The aim of this study was to determine and analyse the level of influenza vaccination coverage among the general and the at-risk population in France during season 2007/08, to understand the motivations and barriers for vaccination and to identify vaccination intentions for the season 2008/09.*

Methodology: *Data were based on the yearly survey by GEIG (Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe) carried out by mail. The questionnaire was completed by 4576 individuals, representative of the population aged 15 years old and over. The research was carried out in January to March 2008.*

Results: *In 2007/08, the influenza vaccination coverage rate in the French population stayed stable at 26%. The highest coverage (69%) was achieved in the elderly age-recommended population, which is defined as people aged 65 and over. Furthermore, our data indicated an immunisation uptake of 38% in the group of chronic illness sufferers below 65 years of age.*

In France, 44% regarded a health care system enabling free or reimbursed vaccination as the principal driving force for getting vaccinated, followed by the perception of the seriousness of flu as a disease (35%) or by the respondents' age (34%).

Feeling too young to be vaccinated (35%), not having considered vaccination before (20%) and the lack of the family doctors' advice (19%) were the main causes for non-vaccination among people never previously vaccinated. Several key factors would encourage future vaccination: the recommendation of the family doctor (37%), the funding or reimbursement of the vaccine (23%) and the possibility to get vaccinated at work (13%).

For the next season 2008/09, 34% of the general population intended to get vaccinated.

Conclusion: *During winter 2007/08, vaccination coverage rates remained stable in the general and the at-risk population over 15 years of age. Our findings suggest that proactive recommendation of the vaccine by healthcare professionals and adequate funding of the vaccine could significantly change the level of influenza vaccination coverage in France. ■*



Jeudi 25 septembre 2008

Mesure en temps réel de l'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière et pandémique. Quels sont les problèmes méthodologiques à prendre en compte ?

Camelia Savulescu^(1,2), M. Valenciano⁽³⁾, B. Ciancio⁽⁴⁾, B. Gergonne⁽⁵⁾, A. Moren⁽⁶⁾

La mesure de l'efficacité vaccinale contre la grippe (EVG), tôt dans la saison ou en cas de pandémie, permet de contrôler les conséquences d'une discordance entre virus vaccinal et circulant et de guider l'intervention. L'ECDC finance des études pilotes pour la mesure rapide de l'EVG dans les pays de l'Union Européenne. Nous avons effectué une revue de la littérature pour identifier les méthodes optimales de mesure de l'EVG en Europe.

Nous avons identifié les études d'EVG à l'aide des revues déjà disponibles, les bases Medline et Cochrane, une revue SP-MSD et complété à l'aide des références de chaque publication. Nous avons résumé les articles par schéma d'étude, définition de cas, population cible et méthodes utilisées pour prévenir ou contrôler les facteurs de confusion.

Nous avons identifié 60 études de cohorte, 30 cas-témoins, et deux méthodes administratives. L'EVG varie de -340% à 100%. Elle varie selon la définition des cas et le type d'étude. L'âge et les groupes à risque modifient l'EVG. L'utilisation de définitions de cas peu spécifiques (décès, hospitalisation, syndrome grippal, infection respiratoire aigue) sous estiment l'EVG. La confirmation laboratoire est recommandée. Les facteurs de confusion identifiés sont : soit négatifs (diminuent l'EVG) et incluent les maladies chroniques, leur gravité, une autonomie réduite) ; soit positifs reflétant un effet « vaccinés en bonne santé » (non fumeur, antécédents de vaccination, absence de conduites à risque). La différence absolue entre EVG non ajustée et ajustée varie de -190% à 33%. La restriction, l'analyse multivariable, la définition de scores de propensité, aident au contrôle des facteurs confusionnels. La confusion résiduelle est analysée par des études de sensibilité et des études fournissant des estimations de l'EVG avant, pendant et après la saison grippale.

L'étendue des estimations souligne les difficultés à mesurer et interpréter l'EVG. Les estimations doivent être fournies par âge et groupes à risque. Les définitions peu spécifiques, l'absence de contrôle des facteurs de confusion, induisent des biais majeurs. Sept études de cohorte, cas témoins et méthodes administratives seront testées au cours de la saison 2008-9. Elles incluront la confirmation par laboratoire (culture et PCR), le contrôle des facteurs de confusion et des mesures avant, pendant et après la saison. Elles aideront à définir les méthodes utilisables au cours de pandémies.





Challenges to monitor real-time vaccine effectiveness for seasonal and pandemic influenza in EU-MS: which factors should be taken into account?

Camelia Savulescu^(1,2), M. Valenciano⁽³⁾, B. Ciancio⁽⁴⁾,
B. Gergonne⁽⁵⁾, A. Moren⁽⁶⁾

Estimating influenza vaccine effectiveness (IVE) early in the season or during a pandemic helps measuring consequences of vaccine/circulating strain mismatch and guiding alternative interventions. ECDC supports pilot studies (PS) for rapid IVE estimation in European Union Member States (EU-MS). We reviewed the literature to identify the best IVE methods for EU-MS.

We identified IVE studies using Medline and references from three Cochrane and one Sanofi Pasteur-MSD IVE reviews. We completed the list with references of identified articles. We summarised articles by study design, outcome, target population and methods to control for confounding factors (CF).

We identified 60 cohort, 30 case-control, and two studies using screening methods. IVE ranges between -340% and 100%. IVE varies by outcome, study design. Age and risk groups are IVE effect-modifiers. Using non-specific outcomes (deaths, hospitalisations, influenza-like illness, acute respiratory infections) underestimates IVE; laboratory confirmation is recommended. Reported CF include negative confounding by indication (chronic conditions, their severity, impaired functional status) and positive confounding reflecting healthy vaccinee effect (smoking history, former vaccination, health-related behaviours). The absolute difference between crude and adjusted IVE ranges from -190% to 33%. Restriction, multivariable analysis and propensity score are used to control for CF. Residual confounding is assessed through sensitivity analysis and studies providing pre/during/post-influenza season estimates.

Estimates range underline the difficulty to interpret IVE. Estimates should be presented by age and risk group. Non-specific outcomes, lack of control for CF result in biased IVE. Cohort, case-control, screening method studies will be pilot-tested in the 2008-2009 season. They will include laboratory-confirmed outcome, control for CF and provide pre/during/post-influenza season IVE estimates. PS will be the basis to develop robust methods to monitor IVE in EU-MS. ■

Keywords: human influenza, vaccine, effectiveness, cohort, case-control.

1. European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. National Centre of Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
3. EpiConcept, Madrid, Spain
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
5. EpiLife, Stockholm, Sweden
6. EpiConcept, Paris, France



Jeudi 25 septembre 2008

Efficacité de la vaccination anti-grippale chez l'enfant

C. Weil-Olivier (Neuilly-sur-Seine)

Les seuls vaccins disponibles en Europe sont trivalents, injectables inactivés (TIV), sous unitaires ou fragmentés, chez l'adulte comme chez l'enfant. Ces vaccins, « anciens », ont surtout été évalués (immunogénicité) chez les sujets de 18 ans et plus avec des critères biologiques retenus par le CHMP s'adressant à l'adulte ou les personnes âgées. Chez les enfants, jeunes en particulier, il n'est pas certain que ces critères soient adéquats, du fait de l'immaturité de leur réponse immune. Des études d'immunogénicité et d'efficacité, spécifiques à l'enfant sont requises pour les futurs vaccins.

La tolérance des TIV est considérée comme bonne chez l'enfant.

Deux méta-analyses récentes sur les TIV accordent une efficacité, tous âges confondus (< 18 ans) de 36% (voire 61% quand les études russes sont exclues) pour les diagnostics cliniques de grippe, de 67% pour les gripes confirmées au laboratoire et de 51% contre l'otite moyenne aigue. La stratification par âge, > ou < 2 ans, fait apparaître chez les enfants > 2 ans une efficacité clinique de 59% (IC 95% 41-71%), une efficacité sur le terrain (score composite, variable selon les études) de 36% (IC 95% 24-46%) ; néanmoins, chez les enfants < 2 ans, aucun effet n'a pu être démontré.

Ces résultats soulèvent un certain nombre d'interrogations

- L'utilisation des TIV est-elle optimale chez l'enfant jeune ? Les habitudes de commencer la vaccination à 6 mois et de donner des ½ doses avant 36 mois doivent être rediscutées.
- Est-il possible de contourner la difficulté logistique de deux doses en primo-vaccination avant l'âge de 9 ans ? Comment s'adapter mieux à la tranche d'âge (de la naissance à 2 ans) la plus concernée par la morbidité liée à la grippe ? L'absence de vaccin disponible avant l'âge de 6 mois, le très faible nombre d'études d'immunogénicité/efficacité avant l'âge de 2 ans contrastent avec l'intensité de la morbidité avant l'âge de 2 ans, dès la naissance (voire de la mortalité). Ce paradoxe doit disparaître.

Les dernières décennies ayant montré l'usage efficace possible chez les sujets de 65 ans et plus devraient servir d'exemple pour la grippe de l'enfant dont le potentiel de morbidité est bien admis chez les plus jeunes (seulement depuis une dizaine d'années !).

Des vaccins plus puissants (adjuvantés inactivés, vivants atténués par voie nasale), administrés par voie intra-dermique... sont prometteurs. Ils requièrent une évaluation spécifique à l'enfant.

- Comment améliorer la perception du risque annuel de la grippe dans la population pédiatrique, mais aussi la couverture vaccinale dans les groupes ciblés (populations à risque, environnement familial ou professionnel de ces groupes) ?
- Sur quels critères et arguments sera-t-il possible d'élargir les recommandations nationales en Europe aux enfants les plus vulnérables de par leur âge, voire aux enfants d'âge scolaire ? les objectifs étant de diminuer les conséquences de la grippe dans ces tranches d'âge mais aussi de réduire la transmission du virus, en protégeant ainsi d'autres segments de population.

En conclusion : il existe un fort besoin pour la population pédiatrique, et ceci dès la naissance, de vaccins contre la grippe mieux adaptés que les vaccins TIV actuels, disposant d'une évaluation spécifique. La logistique d'administration, d'information, de compliance à la vaccination, de couverture vaccinale en découlent et soutiennent cette perspective. ■





Efficacité vaccinale chez la personne âgée *Vaccine efficiency in the elderly*

W.E.P. Beyer, MD, PhD

Department of Virology - WHO National Influenza Center
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Older persons have a clearly elevated risk to suffer or even die from influenza virus infection. In a classical study by Serfling et al. (1967), excess deaths from pneumonia and influenza were estimated during three influenza epidemics in the USA: the mean mortality risk was smaller than 2 per 100,000 among adolescents and young adults, but rose to 25 per 100,000 for people aged 65 to 74 years-of-age, and even to 73 per 100,000 among those aged 75 years or more. Moreover, influenza-related mortality maybe 20 to 30 times greater in older people with chronic disease compared to healthy elderly without high-risk conditions (Barker and Mullooly 1982).

Case-control and cohort studies assessing the effect of influenza vaccination on the occurrence of influenza-related disease and death, have reassured us that this intervention is highly effective in the elderly. A recent meta-analysis combining 20 of these studies (Vu et al. 2002) found an effectiveness of 35% to prevent influenza-like illness and even 50% to prevent all-cause winter mortality.

However, the policy of annual influenza vaccination of older people has recently been challenged. Simonsen et al. (2005) studied the numbers of all-cause death for 33 winter seasons in the USA and the excess deaths during influenza epidemics and found a mean percentage of influenza-related all-cause winter deaths of only ~5% (range: 0% to 9.7%). Indeed, it is not likely that vaccination can prevent ten times as many deaths (50%) as the disease itself causes (5%). The results of case-control and cohort studies are obviously exaggerated. In these studies, the assignment of subjects to either intervention (vaccination) or control (no vaccination) is outside the control of the investigator and not ruled by chance alone. Beside the occurrence of influenza and influenza vaccination, many other factors do influence or determine the risk of dying during the winter season: socio-economical position, diet, exercises, frailty et cetera. When there are substantial and uncontrolled differences of these confounding factors between intervention and control group, then conclusions may be seriously biased: a difference in outcome (e.g., a 50% reduction of overall mortality) may not be (only) due to vaccination, but (also) to confounding factors unrelated to vaccination.



Jeudi 25 septembre 2008

Simonsen et al. (2005) attempted to avoid such confounding by a different approach: they correlated the influenza vaccination coverage in all US-American older people over a period of ~30 years with the national all-cause winter excess mortality. Thus, this study included the entire elderly population of a large country and did not suffer from sampling and selection problems. During the study period, the vaccination coverage rose from 15% (1972) to 65% (2000). Under the assumption that the vaccine is effective, one would expect that the mortality rate shows a clear tendency to decrease during the same period. Surprisingly, the contrary was seen: the crude annual mortality rates rose from ~3% to ~7% during the 30 years. When these results were corrected for the occurrence of severe A-H3N2 epidemics and the increased life expectancy of the US-American people, the mortality rate remained constant on a level of ~3% for the whole study period. No beneficial effect of vaccination could be detected. This nation-wide assessment was repeated in Italy with similar results (Rizzo et al. 2006).

These findings have caused a vivid discussion among scientists: Is there still sufficient scientific evidence to continue vaccination programs in older people? This lecture tries to summarise the discussion and to find answers. ■





L'immunisation antigrippale des enfants peut-elle induire l'immunité de troupeau ?

*Alberto E Tozzi, E. Carloni, M-G. Marino, E. Pandolfi
Epidemiology Unit, Bambino Gesù Hospital, Rome, Italy*

L'immunité de troupeau est un phénomène bien connu qui concerne le mécanisme de transmission des maladies infectieuses et qui permet la protection indirecte de certains groupes de population en vertu de l'immunisation d'autres individus. D'après cet effet, la circulation de pathogènes parmi les individus dans la communauté peut être bloquée quand le nombre d'individus immuns dépasse un certain seuil, qui est spécifique pour une maladie donnée. Pour cette raison les stratégies d'immunisation universelle peuvent avoir du succès dans l'élimination des maladies même si la couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin n'atteignent pas 100%. L'induction de l'immunité de troupeau dans des programmes d'immunisation réalisés sur une grande échelle dépend principalement de l'efficacité et de la couverture vaccinale, du nombre d'individus susceptibles et de la matrice de contacts dans la population. Une récente étude réalisée en Europe a décrit la matrice des contacts individuels dans la population générale par pays et a permis de mieux comprendre la transmission des maladies infectieuses⁽¹⁾. Ces données peuvent être utiles dans la simulation de stratégies d'immunisation pour les maladies transmises par voie aérienne ayant pour cible des groupes d'âge différents. Dans ce travail la majorité des individus contactés par les enfants et les adolescents avaient un âge pareil et ces contacts étaient dans la plupart des cas de longue durée. Ce modèle, qui est très lié à la présence régulière d'enfants et d'adolescents dans l'école et à l'intérieur d'autres communautés, est probablement la raison principale pour laquelle enfants et adolescents sont des importants propageurs de la grippe et en même temps le groupe d'âge qui pendant les épidémies présente les taux d'incidence les plus hauts⁽¹⁾.

Récemment, les chercheurs ont commencé à étudier si la vaccination infantile universelle, en addition à la vaccination de l'adulte, préviendrait une proportion plus grande de morbidité et de mortalité dans la communauté entière. Une étude rétrospective japonaise a montré qu'un programme d'immunisation contre la grippe dans des enfants en âge scolaire prévenait un nombre consistant de cas de décès provoqués par pneumonie et grippe dans les plus âgés⁽²⁾. D'autres études de communauté ont montré que les programmes d'immunisation d'enfants sur une grande échelle qui utilisent le vaccin antigrippal inactivé peuvent prévenir des cas dans d'autres groupes d'âge⁽³⁾. Si l'on suppose que le vaccin antigrippale soit efficace à 70% dans la prévention de la transmission, un modèle de simulation a évalué que vacciner 20% des étudiants réduirait dans les gens les plus âgés le taux de mortalité lié à la grippe plus que la vaccination de 90% des individus ayant plus de 64 ans⁽⁴⁾. De l'autre côté, il n'y a pas d'études disponibles qui démontrent un effet indirect de la vaccination des enfants en âge scolaire sur les enfants ayant moins de



Jeudi 25 septembre 2008

six mois d'âge. Il est remarquable que les stratégies d'immunisation pour la grippe sont à l'examen depuis plusieurs ans à cause des incertitudes sur l'efficacité des vaccins inactivés et, contrairement aux Etats Unis, l'immunisation universelle des enfants n'a pas été encouragé en Europe⁽⁶⁾.

La récente disponibilité de vaccins vivants atténués antigrippales nasals, qui sont facilement administrés, pourrait encourager des décisions autour de la vaccination des enfants. Une récente étude a montré que dans une communauté dans laquelle les enfants de 5-18 ans recevaient un vaccin antigrippal vivant atténué, l'on atteignait l'immunité de troupeau dans les adultes de 35-44 ans qui pouvaient avoir eu des contacts avec des enfants⁽⁶⁾. Toutefois, de la part des familles l'acceptabilité d'une immunisation annuelle contre la grippe pourrait être difficile car les enfants reçoivent un nombre déjà élevé d'autres vaccins. En outre les familles pourraient être contraires au principe de vacciner les enfants afin de protéger d'autres composantes de la population, et les stratégies d'information pour la promotion de l'immunisation dans un nouveau groupe de population peuvent exiger un considérable effort de la part de la santé publique. Les stratégies futures devraient faire face au problème du choix du cible de population le plus approprié pour l'immunisation, afin d'obtenir le plus grand avantage dans la population entière, mais devraient considérer l'existence aussi de différentes structures sociales par pays.

Can influenza immunization of children induce herd immunity?

*Alberto E Tozzi, E. Carloni, M-G. Marino, E. Pandolfi
Epidemiology Unit, Bambino Gesù Hospital, Rome, Italy*

Herd immunity is a known phenomenon affecting the dynamics of transmissible infectious diseases which allows to indirectly protect certain groups in the population immunizing other individuals. Based on this effect, the circulation of pathogens among individuals in the community may be stopped when the number of immune individuals increases beyond a certain threshold which is specific for a given disease. For this reason universal immunization strategies may be successful in disease elimination even if vaccine coverage and vaccine efficacy are not 100%. The induction of herd immunity during large scale immunization programs depends mainly on vaccine coverage and efficacy, on the number of susceptible individuals, and on the matrix of contacts in the population. A recent study performed in Europe described the matrix of individual contacts in the general population by country with an important insight for the transmission of airborne diseases⁽¹⁾. These data may be useful in simulating immunization strategies for airborne diseases targeting different age groups. In this study most of the individuals contacted by children and teenagers were of very similar age, and these contacts tended to be of long duration. This pattern, which is mostly linked to their attendance to school and other communities, is likely to be the main reason why children and teenagers are important influenza spreaders and they are the age group with highest incidence rates during epidemics⁽¹⁾.

Recently, scientists have begun to investigate whether universal childhood vaccination, in addition to vaccination of the elderly, would prevent a greater proportion of influenza morbidity and mortality in the entire community. A retrospective study from Japan showed that an immunization program against influenza in school-aged children prevented a substantial number of cases of pneumonia and influenza





deaths in the elderly⁽²⁾. Other community trials showed that large scale children immunization programs using the inactivated influenza vaccine may prevent cases in other age groups⁽³⁾. Assuming that influenza vaccine is 70% efficacious in preventing transmission, a simulation model estimated that vaccinating 20% of school-children would reduce influenza-related mortality in the elderly more than would vaccinating 90% of persons over age 64 years⁽⁴⁾. On the other hand there is no study available demonstrating an indirect effect of vaccination of school-aged children on infants below 6 months of age. It is noteworthy that the immunization strategies for influenza are under scrutiny since several years due to uncertainties about the efficacy of inactivated vaccines and, contrarily to the US, universal immunization of children has not been encouraged in Europe so far⁽⁵⁾.

The recent availability of influenza live attenuated vaccines which are easily administered intranasally, may favour decisions toward immunization of children. A recent study showed that in a community where children 5-18 years received an influenza live attenuated vaccine herd protection was achieved in adults 35-44 years old who may have had most contacts with children⁽⁶⁾. However, acceptability of annual influenza immunization by families may not be optimal, since children already receive a number of other vaccines. Families may also raise objections against the principle of vaccinating children to protect other segments of the population, and information strategies for promoting immunization in a new target population may require a substantial public health effort. Future strategies should address the problem of choosing the most appropriate target population to immunize for obtaining the maximum advantage in the population as a whole, but should also take into account the existence of different social structures by country. Tailored immunization strategy by geographic area may require extensive analysis of data. ■

References

- 1- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, *et al.* Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008;5:e74
- 2 - 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;344:889-96
- 3 - Jordan R, Connock M, Albon E, *et al.* Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine.* 2006;24:1047-62
- 4 - Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, *et al.* Containing pandemic influenza at the source. *Science.* 2005;309:1083-7
- 5 - European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. Stockholm, January 2007. Available at http://www.ecdc.europa.eu/documents/pdf/Flu_vacc_18_Jan.pdf
- 3 - Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, *et al.* Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics.* 2007;120:e553-64



Jeudi 25 septembre 2008

Vaccins vivants atténués

**Strengthening our Defense Against Influenza:
The LAIV Option**

Frank Malinoski

Medical and Scientific Affairs MedImmune, Inc.
Gaithersburg

The burden of influenza disease & limits of current preventive therapies have driven the development of new options for prevention of influenza vaccines.

The impact of influenza on children & the potential value of immunizing children to help prevent population illness & hospitalization is emerging.

A live, attenuated, intranasal influenza vaccine has been developed & licensed in the US. The clinical trial results seen with this vaccine in children showing efficacy in both placebo controlled trials & studies comparing injectable & the live vaccine will be described. Studies in adults evaluating effectiveness & efficacy & and the current post marketing US experience will also be discussed. ■





Vaccins à adjuvants *Influenza Vaccines and Adjuvants*

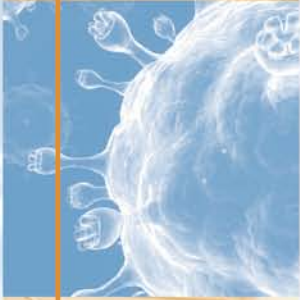
A.M. Palache MSc, PhD Solvay Biologicals,
(The Netherlands)

The For more than a century, research is going on for safe and effective adjuvants for human vaccines. Although many adjuvant systems have been developed and tested in preclinical models, only few have actually proved useful for human vaccines. The development of successful vaccine adjuvants has been a constant balancing act between safety and immunogenicity, delivery and immunostimulation and simplicity and complexity. We appear to be at the beginning of a new era in which a variety of new adjuvants are being approved or are about to be approved for human vaccines, including influenza vaccines.

Modern regulatory guidelines for adjuvanted vaccines require the demonstration of its added value in clinical studies with appropriate control groups. In the field of influenza, clinical efficacy studies are notoriously difficult due to complex methodological issues, and often use surrogate markers of efficacy such as HI antibody titers as the only established correlate of protection.

In addition to the general concepts for adjuvant development for human vaccines, for adjuvanted influenza vaccines, it is also necessary to define the objectives of the adjuvanticity. Is the aim to increase the immune response in the (very) elderly; to increase cross reactivity and cross protection; to obtain antigen sparing, such as for (pre)-pandemic influenza vaccines?

As part of the global efforts for pandemic preparedness, the research for adjuvanted influenza vaccines has made much progress and has resulted in the licensing of adjuvanted prepandemic influenza vaccines. ■





Jeudi 25 septembre 2008

Vaccins M2

Matrix protein 2-based influenza vaccines: new developments and mode of action

Xavier Saelens, Marina De Filette, Karim El Bakkouri, Nils Lycke¹, Ashley Birkett^{2,*}, Patricia-Londoño-Arcila², Walter Fiers,
Department for Molecular Biomedical Research, VIB, Ghent, Belgium
Department of Molecular Biology, Ghent University, Ghent, Belgium
Technologiepark 927, B-9052, Ghent, Belgium

Matrix protein 2 (M2) of influenza A virus is an integral membrane protein that forms tetrameric proton-selective channels. The extracellular part of M2 (M2e) is 23 amino acid residues long and is highly conserved in all known human influenza A virus strains. Adaptive immunity against M2e following infection or vaccination with currently licensed influenza vaccines, is very weak. However, vaccination of mice or ferrets with M2e-fusion constructs, in particular when assembled into virus-like particles that are densely decorated with M2e at their surface, can induce a protective immune response against subsequent challenge with influenza A virus. Protection has been reported against multiple human influenza A virus strains, following parenteral as well as mucosal vaccination, and is largely mediated by M2e-specific antibodies. Based on experiments in mutant mice we provide strong evidence that antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity is responsible for protective immunity by anti-M2e antibodies. Our group has focused on the well-established recombinant Hepatitis B virus core (HBc) technology for M2e display. Pre-existing anti-HBc antibodies interfere neither with the induction of anti-M2e antibodies nor with protection from challenge. The M2e-HBc vaccine successfully demonstrated immunogenicity and safety in a recent phase I clinical trial.

Recently, we developed a soluble tetrameric M2e vaccine that proved effective in a mouse model and that could induce M2e-conformational epitope-specific antibodies. In addition, combining M2e with the mucosal adjuvant CTA1-DD into a single protein, resulted in an effective mucosal vaccine when assessed in the mouse model. In summary, a multitude of M2e-fusion constructs can provide protective immunity against influenza A. ■

1 - Department of Clinical Immunology, Göteborg University, Göteborg, Sweden

2 - Acambis, Inc., Cambridge, Massachusetts 02139, USA

*Has moved



Date et lieu

Mercredi 24 et Jeudi 25 Septembre 2008

Sofitel Centre

4, place Saint Pierre le Jeune

67000 Strasbourg

Contact

Bruno LINA

Secrétariat - Laboratoire de Virologie Est

Groupement Hospitalier Est

Centre de Biologie & Pathologie Est

Institut de Microbiologie - Bât. A3

59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex - France

Tél : +33 (0)4 72 12 96 17

Fax : +33 (0)4 72 12 95 00

E-mail : bruno.lina@chu-lyon.fr

Transport



Référence à citer : 04381AF

Validité du 19 septembre au 30 septembre.

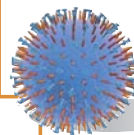
Sur présentation de ce document original auprès d'un point de vente Air France ou agréé en France, vous obtiendrez jusqu'à 45 % (dans la limite des places disponibles), pour l'achat d'un billet aller/retour, plein tarifs, en classe économique (soumis à conditions), sur le réseau France Métropolitaine. Pour réserver et obtenir votre billet électronique, contacter le 3654* ou votre agence de voyage en France Métropolitaine ou Air France. Pour connaître votre agence Air France la plus proche : www.airfrance.fr. **Ce document obligatoire pour l'émission des billets doit être nominatif (nom-prénom) et sera exigé comme justificatif à tout moment du voyage.**

www.airfrance-globalmeetings.com

*Communication tarifée : 0,34 € /min



GEIG



Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe

21^e Rencontres du GEIG
Mercredi 24 et jeudi 25 septembre 2008 - Sofitel Centre - Strasbourg