
II

Vaccins et efficacités vaccinales

Introduction

Les vaccins actuels contre la grippe sont-ils sûrs ? Quels peuvent-être leurs inconvénients ?

Combien de temps dure la protection ? un taux d'anticorps élevé est-il une garantie de bonne protection ?

Faut-il une vaccination chaque année ? Plusieurs fois dans l'année ?

L'efficacité vaccinale dépend-t-elle de l'âge ? Comment mesurer l'efficacité vaccinale ?

Comment apprécier l'impact de la vaccination dans différents groupes de populations ?

Les vaccins contre la grippe sont disponibles depuis 1950. Pourtant, aujourd'hui encore, la vaccination antigrippale reste faiblement répandue si on la compare à d'autres types de vaccinations. A l'exception de quelques tentatives chez les enfants dans certains pays, la population adulte est la principale cible de la vaccination. On constate qu'un taux élevé de mortalité due à la grippe et ses complications chez les sujets de plus de 65 ans, n'apparaît pas comme un facteur suffisant pour entraîner une adhésion massive. La contrainte d'une injection chaque année avec un vaccin adapté aux variations antigéniques du virus Influenza et les doutes sur l'efficacité et la sécurité des vaccins sont sans doute les raisons essentielles de ce manque de motivation.

Les vaccins actuellement les plus utilisés sont des vaccins inactives, préparés à partir de souches virales sélectionnées chaque année, et mises en culture sur œufs embryonnés de 11 jours. Il faut entre un et quatre œufs embryonnés pour une dose de vaccin selon les souches. Une campagne de vaccination en France nécessite 10 à 30 millions d'œufs.

Une purification plus ou moins complète permet de conserver, soit le virus entier, soit les deux protéines antigéniques majeures (HA, NA), débarrassées des composants membranaires réactogènes.

Tous les vaccins sont trivalents ils comportent deux souches de type A et une souche de type B. Le choix des sous-types correspondants aux épidémies attendues est transmis par l'OMS au mois de février de chaque année, d'après les données issues des différents centres de référence. Un délai de plusieurs mois est nécessaire pour produire le vaccin, le contrôler et effectuer les tests de vaccination avant le début de la campagne de vaccination à l'automne.

On mesure les contraintes d'une telle fabrication, véritable course contre la montre pour les manufacturiers. En cas de pandémie, les autorités sanitaires pourraient être amenées à demander aux fabricants de vaccins de produire en masse des vaccins monovalents dans des délais beaucoup plus courts. La capacité de production maximale d'œufs en Europe est estimée à 100 milliards.

Le marché mondial représente 100 millions de doses de vaccins. Neuf millions de doses sont vendues en France. Les prix des vaccins, en France, pour l'hiver 1993-94 se situaient entre 56,60 F et 58,10 F.

Des vaccins vivants ont plus rarement été utilisés, essentiellement à titre d'essai dans les pays occidentaux et plus largement dans les pays de l'Est. Il s'agit de souches non virulentes qui donnent des symptômes respiratoires bénins chez 5 à 15 % des personnes vaccinées. Leur efficacité dépend de leur capacité à se répliquer chez l'hôte et donc de l'exposition antérieure du sujet aux virus grippaux.

L'efficacité d'un vaccin peut-être évaluée par deux approches différentes: les études sérologiques et les études cliniques. Généralement, avant sa mise sur le marché, une première évaluation de type sérologique est effectuée sur une population sélectionnée (militaires, étudiants et personnes âgées). Cette évaluation ne peut être équivalente à celle réalisée dans le contexte d'une véritable épidémie.

Les études cliniques consistent à comparer le risque relatif de maladie dans la population vaccinée et non vaccinée, et servent à apprécier l'efficacité vaccinale. Elles peuvent comporter des études de cohortes, études prospectives, et de cas-témoins, études rétrospectives. C'est la protection clinique qui est mesurée, sans considérer la présence ou l'absence d'anticorps. Ces études peuvent comporter un certain nombre de biais, relatifs à la difficulté du diagnostic, au recueil des données, aux différences d'exposition au risque... L'étude idéale devrait impliquer des groupes de vaccinés et de non vaccinés, ayant des susceptibilités comparables avant la vaccination, et des expositions identiques au risque de maladie après la vaccination, avant et pendant la période d'investigation. Il est clair que l'approche méthodologique est importante pour la mesure de l'efficacité vaccinale.

Les études sérologiques indiquent une protection clinique de manière indirecte. La séro-conversion nécessite deux prélèvements de sang avant et après la vaccination (deux à six semaines plus tard). Le taux de séro-conversion est la proportion de personnes, initialement sans anticorps qui développent des anticorps. Cette technique a le mérite de permettre d'identifier les personnes déjà immunes et, en principe, de les sortir de l'étude. Cependant, un grand nombre de personnes ayant déjà été infecté par le 64 virus de la grippe et présentant des anticorps, l'efficacité vaccinale est estimée positive lorsque le titre des anticorps post-vaccination est quatre fois supérieur au titre pré-vaccination.

Les prélèvements de sang étant effectués à intervalles rapprochés, la séro-conversion est bien le résultat de la vaccination et non pas d'une infection naturelle. Enfin, la séro-conversion peut être utile pour tester des hypothèses spécifiques dans des groupes de populations différentes. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas toujours généralisables à toutes les situations. De même, il est difficile de savoir si des taux faibles d'anticorps sont protecteurs. La proportion de personnes vaccinées présentant un niveau protecteur d'anticorps est considérée comme la proportion minimale protégée.

La protection sérologique contre la maladie offerte par le vaccin antigrippal et mesurée par le taux des anticorps anti-hémagglutinine, est fixée de 65 à 90 % chez l'adulte jeune. Cette protection est, selon certains auteurs, beaucoup plus faible (30 à 40 %) dans la population plus âgée tout en assurant un bénéfice conséquent face à la sévérité de la maladie et à ses complications. D'autres études montrent au contraire que la réponse immune des personnes âgées en bonne santé est identique à celle des personnes jeunes. Des questions demeurent quant à la capacité des vaccins à protéger les personnes âgées chroniquement malades. Pour augmenter l'efficacité vaccinale, des essais d'association ont quelquefois été menés avec des vaccins vivants atténués.

Plusieurs études ont porté sur les effets secondaires des vaccins. Le vaccin inactivé est, en règle générale, bien toléré. Il y a exceptionnellement des réactions locales douloureuses, et quelques épisodes très brefs de fièvre.

Les voies d'administration sont dépendantes du type de vaccin. Cela consiste généralement en une injection intramusculaire pour le vaccin inactivé, et en une pulvérisation nasale pour le vaccin vivant. Les réponses immunes varient selon ce mode d'administration. La voie nasale a l'avantage d'une administration simple, d'une meilleure compliance, et semble donner une réponse immunologique plus étendue avec les vaccins vivants, cependant, l'efficacité clinique reste inférieure.

Vaccins et tolérance

Différents types de vaccins

Les vaccins vivants et les vaccins inactivés sont les deux types de vaccins utilisés (revue générale: Carrat et Valleron, 1994). Le vaccin le plus couramment commercialisé est le vaccin tué par inactivation du virus par le formaldéhyde ou la bêta propiolactone. Un processus de purification des particules virales permet d'éliminer le matériel génétique, de retenir les protéines de surface antigéniques avec ou sans les nucléoprotéines et plus ou moins de déchets membranaires. Les vaccins de type sous-unitaire ne contiennent plus que les deux protéines de l'enveloppe virale: l'hémagglutinine et la neuraminidase. D'autres voies de production de protéines purifiées vaccinant, en particulier par les technologies de recombinaison, existent également.

La dose de vaccin contient en principe 13,5 à 15 ,ug d'antigène HA pour 0,5 ml de préparation. Les vaccins induisent une augmentation des anticorps dirigés contre l'hémagglutinine et la neuraminidase. La posologie recommandée par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*, Etats-Unis) est une dose intramusculaire ou sous-cutanée de vaccin chez les plus de 9 ans, de deux doses à un mois d'intervalle pour les primo-vaccinés de 3 à 8 ans, et de deux demi-doses pour les 6 à 35 mois. En France, le CTV (Comité technique vaccination) préconise l'utilisation du vaccin chez l'enfant de moins de 10 ans n'ayant aucune immunité préalable à raison de deux demi-doses à un mois d'intervalle. Le vaccin est inoculé par voie intramusculaire dans le deltoïde ou la face antérieure de la cuisse chez l'enfant. Les injections sous-cutanées induisent des réactions locales plus importantes.

Des vaccins vivants atténués ont plus rarement été utilisés, essentiellement à titre d'essai dans les pays occidentaux, et à plus grande échelle dans les pays de l'Est. Utilisant le caractère hautement recombinant du virus Influenza, trois types de souches peuvent être sélectionnés: les *host-range* atténuées par passages successifs sur œufs embryonnés, les *température-sensible* et les *cold-adapted* obtenus par culture tissulaire et réplication à basse température. Les souches *cold-adapted*, capables de croître à 25°C, sont les plus utilisées en raison de leur plus grande stabilité et de leur caractère moins réactogène.

Deux souches *cold-adapted* A/Ann Arbor/60/USA et A/Léningrad/134/57/USSR, ont été développées comme souches originales. Ce sont des souches non virulentes qui donnent des symptômes respiratoires bénins chez 5 à 15 % des personnes vaccinées. Chez l'homme, elles sont bien tolérées, et donnent de manière significative beaucoup moins de symptômes respiratoires et d'excrétion du virus que le type sauvage (Treanor et coll., 1993). Les marqueurs biologiques associés à l'atténuation peuvent être transférés de manière sûre à partir des « souches originales », par réassortiment génétique. Ceux-ci sont construits à partir de HA et NA des souches courantes et des 6 gènes restants des souches originales atténuées. Les vaccins sont le plus souvent monovalents. Les doses utilisées varient de 10^6 à $10^{7.5}$ de la demi-dose infectante (TCID₅₀/ml). La posologie comporte une à deux administrations nasales en instillation ou en aérosol. Bien que des vaccinations efficaces aient déjà été obtenues, les doses optimales pour l'immunisation restent encore à définir.

Effets secondaires des vaccins

De manière générale, les effets secondaires liés à la vaccination antigrippale sont de peu de gravité, même s'ils sont relativement fréquents. Cependant, ces inconvénients peuvent être un facteur déterminant dans l'attitude négative de la population, et en particulier des personnes âgées vis-à-vis de la vaccination (Nichol, 1993) Il paraît donc indispensable de répertorier l'ensemble de ces effets pour en apprécier la réelle portée.

La seule contre-indication au vaccin antigrippal est l'allergie aux protéines de l'œuf. La vaccination est déconseillée aux nourrissons de moins de 6 mois en raison des réactions fébriles. Les vaccins de type sous-unitaire, les plus purifiés, entraînent très peu d'effets indésirables. Ils sont recommandés pour les enfants de moins de 12 ans ainsi que pour les sujets asthmatiques chez lesquels la vaccination peut provoquer une hyperactivité bronchique. Les effets secondaires à la vaccination sont des réactions au point d'inoculation (rougeur, induration, douleur), ou des réactions systémiques (état subfébrile, asthénie, symptômes « grippaux »). Plusieurs articles récents, permettent de faire le point sur l'étendue de ces manifestations secondaires. Les deux études les plus représentatives ont été menées par Margolis et coll. (1990) et Govaert (1993). Il s'agit d'études randomisées, croisées en double-aveugle contre placebo. La seule différence significative est la présence de réactions locales douloureuses, gênant plus ou moins le mouvement du membre supérieur dans 20 % des cas, contre 5 % dans le groupe placebo (figure 6-1).

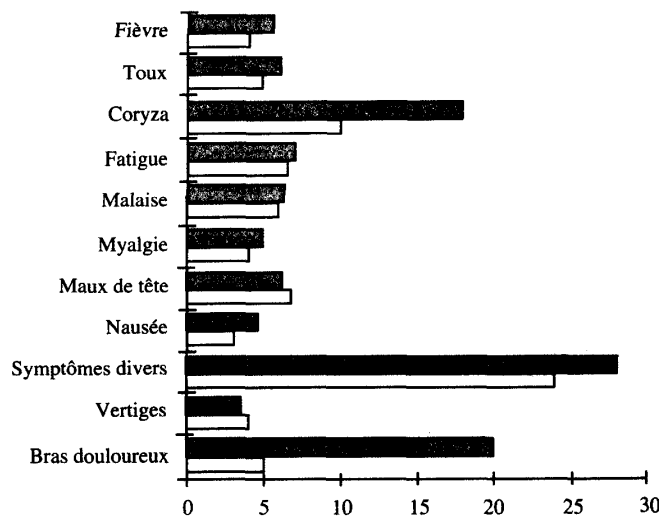


Figure 6-1 - Effets secondaires de la vaccination. □ placebo, ■ vaccin

SOURCE: Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et coll. JAMA. 1990. **264**. 1139.

Dans une étude antérieure, Margolis et coll. (1990) avaient recherché les effets secondaires par sondage téléphonique, une semaine ou trois semaines après la vaccination, dans deux groupes différents de plus de 300 sujets ayant reçu le vaccin trivalent inactif. Le seul effet signalé est un épisode fébrile de courte durée dans 5 % des cas environ, durant la première semaine. De plus, l'absence de groupe placebo ne permet pas de trancher entre un phénomène somatique et un véritable effet secondaire.

Le caractère réactogène du vaccin grippal trivalent de la saison 1988-89 a été évalué (Scheifele et coll., 1990) dans le cadre d'un programme volontaire de prévention de la grippe sur 266 individus du personnel hospitalier. Les symptômes ressentis dans les 48 heures suivant la vaccination ont été une douleur pendant un à deux jours au point d'injection chez 25 % des sujets, et des réactions systémiques légères pour 50 %.

La tolérance du vaccin inactif entier par rapport au vaccin sous-unitaire est comparée dans l'étude de Al-Mazrou et coll. (1991), au cours de la saison 1989-90. Des différences significatives apparaissent en défaveur du vaccin entier concernant les effets locaux et systémiques. Cependant, ces effets secondaires restent peu fréquents et de sévérité très modérée: fièvre pour 5 % et complications locales pour 7 à 20 % d'une population vaccinée de travailleurs hospitaliers d'âge moyen de 35 ans.

Le vaccin peut-il avoir des effets indésirables dans le cas de certaines maladies ?

Une étude toulousaine (Miguères et coll., 1987) a comparé l'hyper-réactivité bronchique chez l'asthmatique ou le porteur de broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO) par rapport au sujet sain recevant un vaccin trivalent. Le test au Carbachol dans le groupe asthmatique a montré une chute significative du VEMS (Volume expiratoire maximal seconde) par rapport au groupe de sujets sains. La vaccination entraîne couramment chez l'asthmatique une majoration transitoire de l'hyperactivité bronchique. Les auteurs concluent qu'il est préférable d'appliquer la vaccination avec le vaccin trivalent aux patients asthmatiques ou porteurs de BPCO n'étant pas en poussée évolutive de leur maladie. De plus un vaccin purifié ne contenant plus de nucléoprotéines ne devrait pas provoquer de réaction (Hassan et coll., 1992 - Ong Elc., 1992).

Une relation très significative a été montrée par le Center for Disease Control entre la vaccination contre la souche SWINE de virus grippal et la survenue de syndrome de Guillain-Barré au cours de l'épidémie liée à cette souche en 1976-1977. Une étude plus récente (Safranek et coll., 1991) reprenant ces mêmes cas dans le Minnesota et le Michigan confirme cette relation. Une étude rétrospective (Roscelli et coll., 1991), effectuée de 1980 à 1988 chez les vaccinés de l'armée des Etats-Unis, n'a montré aucune relation significative entre la survenue du syndrome de Guillain-Barré et un antécédent plus ou moins récent de vaccination contre la grippe. On peut donc considérer que ce syndrome grave n'a été associé qu'avec le vaccin élaboré à partir du virus porcin en 1976.

Trois articles (Vial et coll., 1990 - Gavaghan et coll., 1993 - Mader et coll., 1993) ont rapporté neuf cas de vascularite survenue dans les jours qui ont suivi une vaccination chez des personnes âgées de 48 à 92 ans. Bien qu'aucune publication n'apporte de preuve formelle quant à la responsabilité de la vaccination, ces faits invitent à une certaine prudence en cas de revaccination.

Récemment, des faux positifs au virus VIH, HTLV-1 et VHC ont été rapportés chez des donneurs de sang ayant reçu le vaccin de l'année 1991-92 (MacKenzie, 1991). Le problème semble aujourd'hui résolu par l'amélioration des techniques de dépistage.

En conclusion, les vaccins inactivés induisent assez fréquemment quelques réactions secondaires de faible intensité. La fréquence de ces effets semble cependant diminuer avec l'âge, car les deux études menées contre placebo ne montrent pas de différences très significatives.

AL-MAZROU A, SCHEIFELE DW, SOONG T, BJORNSON G. Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel *Can Med Assn J*. 1991.**145**.213-228.

CARRAT F, VALLERON AJ. Le vaccin antigrippal. Revue bibliographique. *Rev Mal Resp*. 1994.**11**.239-255.

GAVAGHAN T, WEBBER CK. Severe systemic vasculitic syndrome post influenza vaccination letter. *Aust N Z J Med*. 1993.**23**.220.

GOVAERT TM, DINANT GJ, ARETZ K, MASUREL N, SPRENOER MJ, KNOTTNERUS JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial (see comments). *BMJ*. 1993.**307**.988-990.

MAC KENZIE WR, DAVIS JP, PETERSON DE, HIBBARD AJ, BECKER G, ZARVAN BS. Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and hepatitis C following influenza vaccination, 1991. *J Am Med Assoc*. 1992.**268**.1015-1017.

MADER R, NARENDRA A, LEWTAS J, BYKERK V, GOODMAN R CJ, DICKSON JR, KEYS TONE EC. Systemic vasculitis following influenza vaccination-report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol*. 1993.**20**.1429-1431.

MARCOLIS KL, POLAND GA, NICHOL KL, MACPHERSON DS, MEYER JD, KORN JE, LOFGREN RP. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *Am J Med*. 1990. **88**.27-30.

MIGUERES J, SALLERIN F, ZAYANI R, ESCAMILLA R. Vaccination antigrippale et asthme. *Allerg Immunol (Paris)*. 1981.**19**.18-21.

NICHOL KL. Vaccines and the elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 1993.**13**.673-693.

ONG ELC. Influenza and asthma. *Lancet*. 1992.339-367.

ROSCCELLI JD, BASS JW, PANG L. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the Us Army, 1980-1988 [see comments]. *Am J Epidemiol*. 1991.**133**.952-995.

SAFRANEK TJ, LAWRENCE DN, KURLAND LT, CULVER DH, WIEDERHOLT WC, HAYNER NS, OSTERHOLM MT, O BRIEN P, HUGHES JM. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Am J Epidemiol*. 1991.**133**.940-951.

SCHEIFELE DW, BJORNSON G, JOHNSTON J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assn J*. 1990.**142**.127-130.

TREANOR JJ, BETTS RF. Evaluation of live attenuated cold-adapted influenza B/Yamagata/16/88 reassortant virus vaccine in healthy adults. *J Infect Dis*. 1993. **168**. 455-459.

VIAL T, LAINE V, DELCOMBEL M, GOUBIER C, GALLAND MC, MALLARET M, DES COTES J. Vascularite consécutive à la vaccination antigrippale. *Thérapie*. 1990.**45**.509-512.

Evaluation sérologique de l'efficacité vaccinale

La mesure des anticorps sériques constitue le test de routine pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale. Les anticorps anti-HA représentent sans doute la corrélation la plus cohérente avec la protection, les anticorps anti-NA avec l'atténuation de la maladie.

Les caractéristiques communes à toutes les études sont les suivantes

- l'antigène pris en compte est toujours l'hémagglutinine, qu'il s'agisse de vaccins bruts ou partiellement purifiés (dits « splittés »);
- il s'agit de vaccins trivalents (deux souches A et une souche B);
- la réponse étudiée est le titre Crique d'anticorps anti-Hémagglutinine. Plusieurs auteurs mentionnent le « taux de protection », mais il s'agit alors d'une extrapolation. Ils estiment qu'une réponse est protectrice quand le taux d'anti-Hémagglutinine mesuré suivant le standard OMS est supérieur ou égal à 40 (les procédures standard de détermination du titre sont décrites, par exemple, dans Masurel et coll. (1981) ou dans Dowdle et coll. (1979).

Une autre méthode pour apprécier l'efficacité est d'évaluer le taux de séro-conversion. Celle-ci est estimée positive quand le titre post-vaccination est quatre fois supérieur au titre pré-vaccination, quel que soit le test utilisé pour la mesure (immunodiffusion radiale, ELISA et surtout inhibition d'hémagglutination).

Bien que les anticorps sériques anti-HA constituent le test de routine pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale, la première barrière contre l'infection se situe sur les surfaces muqueuses, et est conférée principalement par la présence d'une réponse IgA localement acquise. Quelques travaux ont pris en compte cette immunité locale pour apprécier l'efficacité vaccinale globale. L'évaluation est effectuée, comme pour les IgG, par une multiplication par 4 du taux d'anticorps ou un taux supérieur à 1/20.

Pour le vaccin inactivé

La plupart des travaux ayant étudié la réponse immunitaire avant et après vaccination, signalent que le taux de réponse comme le taux d'anticorps protecteur est atteint dans 70 à 100 % des cas en fonction du type de vaccin et des souches virales utilisées. Des taux de réponse plus faibles de l'ordre de 10 à 40 % sont parfois obtenus chez des adultes et semblent liés à l'histoire vaccinale des sujets et à leur statut sérologique (revue générale de Carrat et Valleron, 1994).

Normalement, les vaccins inactivés n'induisent pas d'immunité dans les tissus muqueux. Cependant, Oh et coll. (1992) ont comparé l'efficacité vaccinale chez de jeunes adultes en les immunisant soit par aérosol (quatre fois espacés chacun d'une semaine), soit par inoculation sous-cutanée (deux fois espacées chacune de deux semaines). Ils ont montré que ces deux voies d'inoculation induisaient des anticorps IgG, mais que seul l'aérosol induisait des IgA nasales. Ceci est prometteur, bien qu'aucune donnée sur la protection ne soit disponible.

Pour le vaccin vivant

L'efficacité de ces vaccins dépend de leur capacité à se répliquer dans l'hôte et donc de l'exposition antérieure de l'hôte aux infections par le virus de la grippe. La réponse dépend donc du statut sérologique préalable à la vaccination. Chez les sujets non immune le taux de réponse est de l'ordre de 60 à 90 % des cas, et beaucoup plus faible (20 à 40 %) chez les sujets ayant déjà des anticorps (revue générale de Carrat et Valleron, 1994). Les jeunes enfants sont plus efficacement vaccinés que les adultes.

Les vaccins vivants induisent principalement la sécrétion d'IgA locales protectrices au niveau des voies respiratoires supérieures. Ces vaccins ont parfois été utilisés en association avec le vaccin inactivé chez l'adulte. Dans la plupart des travaux ayant comparé l'efficacité des deux types de vaccins, on note des taux de réponse plus faibles avec le vaccin vivant dus au mode de réponse local de ce dernier. Cependant, l'immunité cellulaire qui sera envisagée plus en détails dans la troisième partie (Immunité et perspectives vaccinales), est probablement mieux stimulée par les vaccins vivants.

Apparition et durée de vie des anticorps

Des taux d'anticorps protecteurs sont atteints en trois ou quatre semaines après la vaccination. Mais la séro-conversion peut être plus rapide et intervenir en deux ou trois jours.

Des résultats divers sont donnés quant à la persistance des anticorps pouvant aller de cinq-six mois à deux ans selon les individus. Par vaccination intranasale la durée de vie des anticorps IgA est encore plus brève, au maximum de sept mois.

La dose optimale de vaccin

Bien que les premiers vaccins grippaux aient été utilisés depuis une cinquantaine d'années, la dose optimale à utiliser est encore sujette à interrogation. Ceci provient de plusieurs facteurs:

- on mesure la dose d'antigène contenue dans les vaccins depuis 1967 seulement, et cette mesure est devenue fiable depuis 1978 grâce à l'adoption par l'OMS du test SRD (Single radial diffusion) qui permet d'exprimer la quantité d'antigène en microgrammes d'hémagglutinine (Wood et coll., 1977);
- les vaccins actuels évoluent et leur purification plus poussée peut entraîner des variations d'efficacité;
- la disposition du matériel nécessaire à la compilation et à l'analyse d'essais cliniques portant sur un très grand nombre d'individus est récente;
- enfin, il faut souligner que certaines données propres à la grippe (aucune étude possible chez des sujets naïfs, variabilité annuelle du virus) rendront toujours difficile l'interprétation des résultats ayant trait à l'efficacité du vaccin.

Les doses courantes actuellement administrées sont de 15 mg d'hémagglutinine de chaque souche, et un certain nombre d'études ont été réalisées en vue de déterminer si une augmentation de la dose de vaccin injectée serait souhaitable.

En ce qui concerne les vaccins vivants, un certain nombre d'études ont permis d'analyser la dose de virus de l'influenza adapté au froid nécessaire pour induire l'immunité. Keitel et coll. (1988) ont établi que deux souches Influenza A (H1N1, H3N2) nécessitaient $10^{5,3} - 10^{5,7}$ doses infectieuses chez les adultes et $10^{3,2}$ et $10^{4,5}$ respectivement chez les enfants. Cependant, Ganziger et coll. (1988) ont dû utiliser jusqu'à $10^{7,9}$ ID/50 pour vacciner des adultes. Par contraste, une souche Influenza *B cold Adapted* infectait 50 % des volontaires en utilisant $10^{6,4}$ ID/50. De plus, après vaccination, une réponse immune systémique et locale était obtenue et après soumission à l'épreuve par le virus sauvage, l'excrétion du virus était réduite de 50 fois.

La vaccination avec plus d'un virus atténué peut conduire à la rivalité de souches Influenza A entre elles ou entre les souches A et B. Ce problème a été étudié par Romanova et coll. (1994) dans un modèle souris. Ils ont montré que ce problème pouvait être dépassé

en ajustant les concentrations des différentes souches d'un vaccin multi-composé.

Questions posées par les auteurs

- Quelle dose minimale permet d'atteindre chez le maximum d'individus des réponses estimées protectrices (il n'est pas intéressant d'obtenir des taux trop élevés d'anticorps) ?
- Y a-t-il intérêt à faire une seule ou deux immunisations ?
- Les effets secondaires sont-ils augmentés en fonction de la dose ?
- Quelles sont les classes d'anticorps obtenus ?

Quelle est l'influence de la dose injectée sur la réponse aux déterminants antigéniques spécifiques de l'année chez les sujets déjà porteurs d'anticorps vis-à-vis d'autres déterminants présents également dans le vaccin ?

Toutes ces questions sont appliquées à deux types de population: les jeunes et les personnes âgées (au dessus de 65-10 ans).

Analyse des articles suivant les questions

INFLUENCE DE LA DOSE SUR LE TAUX DES ANTICORPS

L'article le plus représentatif est celui de Palache et coll. (1993). Il s'agit d'une compilation de vingt articles permettant d'analyser les réponses obtenues entre 1978 et 1991 chez 7 330 sujets dont les âges varient de 3 à plus de 90 ans.

Les doses d'antigènes injectées pour chacune des trois hémagglutinines administrées varient de 1,5 à 60 µg, mais pour 5 500 sujets ces doses varient de 7 à 25 µg et dans la majorité des cas il y a deux injections. Les auteurs concluent que pour les sujets en bonne santé (6 900), le maximum de séro-conversions possibles (75 %) est atteint avec une dose de 10 µg. Seul un groupe de 50 hémodialysés indique qu'il pourrait être intéressant d'augmenter la dose mais les résultats demanderaient à être étendus. Les auteurs ne se prononcent pas sur l'intérêt de conférer une seule immunisation ou deux immunisations à quelques semaines d'intervalle.

En conclusion, comme pour l'ensemble des autres articles, il n'y a pas un effet/dose important sur la séro-conversion. Une autre étude de Palache et coll. (1993) le démontre clairement. Cette étude est réalisée sur 282 jeunes adultes (âge moyen 21 ans) et 262 personnes âgées (âge moyen 80 ans). Les deux populations, réparties en quatre groupes, ont reçu 0, 10, 20 ou 60 µg de chacune des hémagglutinines en une seule immunisation (A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Sichuan/2/87 (H3N2), B/Beijing/1/87) (Tableau 7-I). Quand on regarde les titres anticorps obtenus, il semble qu'il y ait une augmentation en fonction de la dose dans le groupe population âgée pour le type B. mais les différences ne sont pas significatives.

D'autres articles arrivent à la même conclusion, c'est-à-dire pas d'effet/dose sur la séro-conversion et un effet/dose variable (et toujours relativement peu important) sur les taux d'anticorps suivant les souches: Remarque et coll. (1993), Sullivan et coll. (1990), Peters et coll. (1988).

Tableau 7-1- Réponse anticorps mesurée trois semaines après la vaccination en fonction de l'âge et la dose

	Population jeune				Population âgées		
	Dose (µg HA)	Nombre	Protection %		nombre	Protection %	
			Pré- Vaccination	Post- vaccination		Pré- Vaccination	Post- vaccination
B	10	70	7	73	67	10	52
	20	70	11	81	64	14	67
	60	72	8	83	66	9	77
A (H1N1)	10	70	1	59	67	1	33
	20	70	7	64	64	2	33
	60	72	1	68	66	8	42
A (H3N2)	10	70	37	81	67	42	72
	20	70	34	70	64	44	75
	60	72	39	82	66	44	80

INTERET DE PRATIQUER DEUX OU TROIS IMMUNISATIONS À QUELQUES SEMAINES D'INTERVALLE

Il ne semble pas que, chez les personnes âgées vaccinées tous les ans, il y ait intérêt à pratiquer deux vaccinations par an (Gross et coll., 1987 Gross et coll., 1988 - Levine et coll., 1987). En revanche chez les jeunes enfants et chez les adultes atteignant la soixantaine, il semble valable de pratiquer une vaccination comportant deux immunisations la première année (Pyhala et coll., 1993).

AUGMENTATION DES EFFETS SECONDAIRES EN FONCTION DE LA DOSE

Bien qu'aucun effet secondaire dramatique ne soit mentionné dans les articles considérés, il est clair qu'il y a une augmentation nette des inconvénients ressentis en fonction de la dose injectée en une fois (Palache et coll., 1993 et Peters et coll., 1988). En revanche, l'administration d'un rappel n'est jamais signalée comme entraînant l'apparition d'effets secondaires.

CLASSES D'ANTICORPS OBTENUS

Remarque et coll. (1993) suggèrent que la production d'IgA est accrue si on augmente la dose d'antigène chez les plus âgés (doses testées 10-20 et 60 Zig).

Il serait intéressant de confirmer cette observation car les IgA peuvent avoir un rôle déterminant si elles sont produites dans le compartiment mucosal. Il semble néanmoins plus raisonnable de penser que c'est par des véhicules et des immunomodulateurs sélectifs ou par une immunisation orale que l'on parviendra à orienter la réponse vers le compartiment macosal.

RÉPONSES AUX DÉTERMINANTS ANTIGÉNIQUES « DE L'ANNÉE »

Un autre point très intéressant de ces articles est qu'indépendamment de la dose injectée, on obtient, après vaccination annuelle, une bonne réponse vis-à-vis des épitopes nouveaux, bien qu'ils soient portés par des structures vis-à-vis desquelles les individus sont déjà immunisés. Il semblerait même que la réponse soit favorisée par une revaccination annuelle (Keitel et coll., 1988 et Pyhala, 1993).

Conclusion

Augmenter la dose injectée par immunisation au delà de 15 µg, et même pour certains auteurs 10 µg, ne semble pas présenter d'avantage du point de vue du nombre de séro-convertis et du niveau d'anticorps atteint. Pour certaines populations immunodéprimées et pour les antigènes B peu immunagènes, 20 µg pourraient être envisageables. Il faut ajouter que les effets secondaires (locaux et systémiques) augmentent avec la dose. Enfin, il ne faut pas négliger le coût en temps et en argent impliqué par la préparation de quantités plus importantes de vaccins. La pratique d'une immunisation par an semble la bonne. Néanmoins, pour les primo vaccinés, un rappel au cours de la première année peut être intéressant et n'entraîne pas de risques accrus.

Dans les articles analysés, ne sont pas pris en compte: l'obtention d'une réponse de plus longue durée et l'obtention d'une réponse à médiation cellulaire. La possibilité de favoriser la réponse sécrétoire est évoquée superficiellement. Tous ces paramètres devraient être mieux servis par l'utilisation de véhicules, d'adjuvants, etc.

Un point appelle une réponse qui doit exister mais n'a pas été traitée ici. Quel que soit le type d'antigène et le régime de vaccination, le taux de séro-conversion obtenu est généralement entre 75 et 80 % des individus. Cela reflète-t-il le fait que certains individus représentant 20 à 25 % de la population sont non répondeurs à tout antigène grippal ou que suivant les déterminants antigéniques de l'année, ce ne sont pas les mêmes individus qui répondent mais que globalement 100 % de la population est bon répondeur à une majorité d'épitopes susceptibles d'être présents dans un vaccin grippal ?

BIBLIOGRAPHIE

- CARRAT F. VALLERON AJ. Le vaccin antigrippal. Revue bibliographique. *Rev Mal Resp.* 1994. 11. 239-255.
- DOWDLE WN, KENDAL AP, NOBLE GR. Influenza viruses. In LENNETT EH, SCHMIDT NJ. eds. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed. Washington DC, American Public Health Association, 603-605, 1979
- GANZINGER U. BACHMAYER H. LIEHL E. MARTINDALE n HAMILTON F. KUWERT EK. A placebo-controlled dose response study of the reactogenicity and immunogenicity of a live cold-recombinant Influenza B virus vaccine in healthy volunteers. *J Med Virol.* 1988. **25**. 205-212.
- GROSS PA, QUINNAN GV, WEKSLER ME, GAERLAN PF, DENNING CR Immunization of elderly people with high doses of influenza vaccine. *J Am Geriatric Soc.* 1988. **36**. 209-212.
- GROSS PA, WEKSLER ME, QUINNAN JR GV, DOUGLAS JR RG, GAERLAN PF, DENNING CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol.* 1987. **25**. 1763-1765.
- KEITEL WA, CATE TR, COUCH RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol.* 1988. **127**. 353-364.
- LENNETT EH, SCHMIDT E. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed., Washington DC, American Public Health Association, 603-605, 1979
- LEVINE M, BEATTIE BL, MACLEAN DM. Comparison of one - and two - dose regimens of influenza vaccine for elderly men. *Can Med Assn J.* 1987. **137**. 722-726.
- MASUREL N. OPHOF P. DE JONG P. Antibody response to immunization with influenza A/USSR/77 (H1N1) virus in young individuals primed or uprimed for a newJersey/76 (H1N1) virus. *J Hyg.* 1981. **87**. 201-209.
- OH Y, OHTA K. KUNO SAKAI H. KIM R. KIMURA M. Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. *Vaccine.* 1992. **10**. 506-511.
- PALACHE AM, BEYER WE, LUCHTERS G. VOLKER R. SPRENGER MJ, MASUREL N. Influenza vaccines: the effect of vaccine dose on antibody response in primed populations during the ongoing interpandemic period. A review of the literature. *Vaccine.* 1993. **11**. 892-908.
- PALACHE AM, BEYER WE, SPRENGER MJ, MASUREL N. DE JONGE S. VARDY A, CHARPENTIER B. NOURY J. VAN BEEK WC, BORST RJ, LICHTHART GJ, KEREN G. RUBINSTEIN E. Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses . a double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-response study in elderly nursing-home residents and young volunteers. *Vaccine.* 1993. **11**. 3-9.

PETERS NL, MEIKLEJOHN G, JAHNIGEN DW. Antibody response of an elderly population to a supplemental dose of influenza B vaccine. *J Am Geriatric Soc.* 1988. **36**. 593-599.

PYHALA R, KINNUNEN L, KUMPULAINEN V, IKONEN N, KLEEMOLA M, CANTEU K. Vaccination-induced HI antibody to influenza A (H1 N1) viruses in poorly primed adults under circumstances of low antigenic drift. *Vaccine.* 1993. **11**. 1013-1017.

REMARQUE EJ, VAN BEEK WC, LIGTHART GJ, BORST RJ, NAGELKERKEN L, PALACHE AM, SPRENGER MJ, MASUREL N. Improvement of the immunoglobulin sub-class response to influenza vaccine in elderly nursing-home residents by the use of high-dose vaccines. *Vaccine.* 1993. **11**. 649-654.

ROMANOVA JR, ERMACHENKO TA, ALEXANDROVA GI, TANNOCK GA. Interference between cold-adapted (ca) influenza A and B vaccine reassortants or between ca reassortants and wild-type strains in eggs and mice. *Vaccine.* 1994. **12**. 23-37.

SULLIVAN KM, MONTO AS, FOSTER DA. Antibody response to inactivated influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J Infect Dis.* 1990. **161**. 333-335.

WOOD JM, SCHILD GC, NEWMAN RW, SEAGROATT V. Application of an improved single-radial-immunodiffusion technique for the assay of haemagglutinin antigen content of whole virus and subunit influenza vaccines. *Dev Biol Stand.* 1977. **39**. 193~200.

Evaluation clinique de l'efficacité vaccinale

Généralités

L'utilisation du vaccin dans une population ou sous-population peut être vue comme la mise en place d'une intervention destinée à lutter contre une maladie infectieuse. Evaluer l'efficacité vaccinale revient à évaluer l'effet de cette intervention sur la maladie en question. La vaccination a des effets à deux niveaux: d'une part au niveau de l'individu en le protégeant contre l'infection, et d'autre part au niveau de la communauté (le nombre de sujets infectés dans la population est plus faible - puisqu'une partie est vaccinée - ce qui entraîne une diminution de la probabilité de contact avec un sujet infecté chez les vaccinés mais aussi chez les non vaccinés).

Halloran et coll. (1991) proposent une classification des différents effets d'une telle intervention.

- Effet direct: réduction de la maladie chez les sujets bénéficiant de l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente, mais dans laquelle l'exposition à l'infection serait identique.

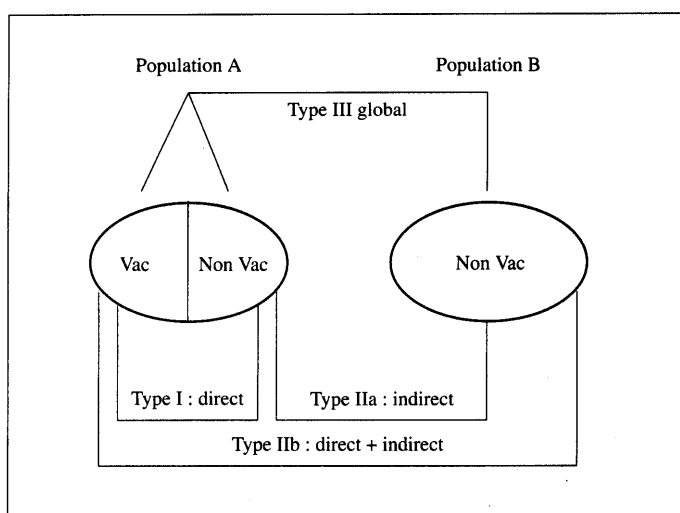
Effet indirect: réduction de la maladie chez les sujets ne bénéficiant pas de l'intervention (non vaccinés) comparée à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente. Cet item mesure le bénéfice attendu chez les sujets non vaccinés en termes de réduction de l'exposition à l'infection consécutive à la vaccination d'une partie de la population.

- Effet total: réduction de la maladie chez les sujets recevant l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente (et donc l'exposition à l'infection différente).
- Effet global réduction de la maladie en moyenne chez les individus parmi lesquels une partie est vaccinée comparativement à une population identique dans laquelle aucune vaccination ne serait effectuée (correspond si à une moyenne pondérée de la réduction d'incidence chez les vaccinés et chez les non vaccinés).

En réponse à cette classification, les auteurs définissent quatre types d'études (cf. Figure 8-1).

- Les études de type I sont les plus communément pratiquées: dans une même population, on compare des vaccinés à des non vaccinés.
- Les études de type II évaluent l'effet indirect seul: on compare les taux d'attaque chez les non vaccinés dans une population soumise à l'intervention, par rapport à une population non soumise à l'intervention.
- Les études de type II évaluent l'effet direct et indirect chez les sujets vaccinés de la population A comparés à une population de sujets non vaccinés.
- Enfin, les études de type III mesurent l'effet attendu d'un programme de santé publique en termes de réduction d'impact de la maladie chez les vaccinés (effet direct + indirect) et non vaccinés (effet indirect seul).

Les auteurs rappellent qu'il est important de prendre en compte ces différents schémas méthodologiques pour procéder à une évaluation complète de l'effet de l'intervention.



SOURCE: HALLORAN M.E. et coll., 1991

Figure 8-1 - Les différents types d'études d'après Halloran

Modèles

L'efficacité vaccinale est définie selon l'expression suivante (Orenstein et coll., 1988 - O'Neill, 1988): $VE = 1 - AR_v/AR_u$ où AR_v représente le taux d'attaque chez les sujets vaccinés et AR_u le taux d'attaque chez les non vaccinés.

Halloran et coll. (1992) reprennent les différents cas de figures pour l'estimation de l'efficacité vaccinale. On peut rappeler que le terme anglo-saxon *d'efficacy*, utilisé couramment, représente l'efficacité mesurée dans les essais prospectifs contrôlés, alors que *effectiveness* représente l'efficacité mesurée dans les études d'observation. Dans cet article, différentes variantes de l'estimateur de l'efficacité vaccinale sont proposées, notamment l'estimateur de la méthode du screening $VE = (p-c)/p(1-c)$ où p est le taux de couverture vaccinale dans la population, et c le pourcentage de cas vaccinés.

Un autre modèle de l'efficacité vaccinale est $VE = 1 - B_v/B_u$ avec B_v/B_u probabilité relative de contracter la maladie après un contact avec un individu infectieux.

Enquêtes et estimations

Deux types d'enquêtes épidémiologiques pour mesurer l'efficacité vaccinale peuvent être envisagés

- les enquêtes de cohorte: N_1 sujets sont vaccinés, N_2 sujets sont non vaccinés, « x cas » sont observés durant une période T parmi les vaccinés, « y » parmi les non-vaccinés. L'efficacité vaccinale est estimée par la formule: $VE = 1 - (x/N_1)/(y/N_2)$;
- les enquêtes cas-témoins on dresse le tableau suivant

	Cas	témoin
Vaccinés	A	B
Non-vaccinés	C	d

et $VE = 1 - (ad/bc)$ où ad/bc représente l'odd-ratio, estimation du « risque relatif » - ici inférieur à 1- d'infection chez les sujets exposés au vaccin. Les détails pour les calculs d'intervalle de confiance et du nombre de sujets nécessaires pour une précision désirée dans les deux cas sont donnés dans l'article de O'Neill (1988) mais ne seront pas développés ici.

Biais en évaluation de l'efficacité vaccinale (non spécifique de la grippe)

Orenstein et coll. (1988) étudient les différents facteurs de variation de l'efficacité vaccinale pouvant biaiser son évaluation.

L'efficacité vaccinale varie en fonction de la sensibilité et de la spécificité de la définition des cas, du système de report des cas, de la mémoire du statut vaccinal, des différences d'exposition au risque entre vaccinés et non vaccinés, de l'existence de maladie antérieure à la vaccination, etc.

En transposant au vaccin antigrippal ces remarques d'ordre général, on peut retenir que:

- lorsque le diagnostic clinique est peu spécifique et de sensibilité faible (ce qui est le cas pour la grippe), l'estimation de VE est biaisée vers le bas (par exemple, si du VRS circule en même temps que le virus grippal, on n'observera pas de réduction des cas chez les vaccinés atteints de VRS et donc le taux d'attaque par affection respiratoire chez les vaccinés sera « faussement » élevé).
 - un biais peut exister si les sujets vaccinés « sur-déclarent » la maladie par rapport aux non vaccinés (ce qui est fréquemment le cas).
 - biais d'interrogatoire: le sujet vacciné oublie qu'il a été vacciné lorsqu'il est malade. Ce biais intervient probablement très peu pour le vaccin annuel antigrippal, mais comment considérer une vaccination effectuée deux ans auparavant ?
 - pour les différences d'exposition: les sujets vaccinés sont a priori plus exposés (et c'est pour cela qu'on les vaccine) mais, à l'inverse, dans une communauté où tous sont vaccinés, l'exposition à l'infection est beaucoup plus faible que dans la population générale. Ce biais est typiquement pris en compte - et il ne s'agit d'ailleurs plus d'un biais - si l'on mesure les effets indirects de la vaccination (cf. supra).
 - l'existence d'une infection grippale dans les années précédant la vaccination peut biaiser l'efficacité vaccinale si la pratique du vaccin est liée à cette infection passée (un sujet qui a déjà eu la grippe se vaccinera peut-être plus pour ne pas la re-contracter, ou inversement ne se fera pas vacciner, pensant être protégé.....).
- Et cette liste n'est pas limitative...

Population non aléatoire

On entend par population non aléatoire une population dans laquelle l'exposition au risque d'infection varie en fonction d'un certain nombre de paramètres (taux de couverture vaccinale, âge, mode de vie,...).

Dans ce cas, tout ce qui est exposé précédemment n'est plus applicable « tel quel ». Il existe une littérature abondante sur le sujet et les conditions de l'évaluation de l'efficacité vaccinale sont sensiblement différentes. On peut néanmoins retenir que l'hypothèse d'une distribution aléatoire des vaccinés et des non-vaccinés, lorsque tel n'est pas le cas en réalité, sous-estime dans la plupart des cas la valeur réelle de l'efficacité vaccinale (exposition au risque plus faible chez les non vaccinés) (Halloran et coll., 1991 - Fine et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

FINE PEM, ZELL ER. Outbreaks in highly vaccinated populations implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol.* 1994. **139**. 77-90.

HALLORAN ME, HABER M, LONGINI IM. Direct and indirect affects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991. **133**. 323-331.

HAUORAN ME, HABER M, LONG IN IM. Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity. *Am J Epidemiol.* 1992. **136**. 328-343.

HAUORAN ME, STRUCHINER CJ. Study design for dependent happenings. *Epidemiology.* 1991. **2**.331 -338.

O'NEILL RT. On sample sires to estimate the protective efficacy of a vaccine. *Statistics in Medicine.* 1980. **7**. 1279-1288.

ORENSTEIN WA, BERNIER RH, HINMAN AR Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol. Rev.* 1988. **10**. 212-241.

Efficacité vaccinale chez les personnes âgées

Approches cliniques

L'efficacité du vaccin antigrippal, largement démontrée chez des individus adultes en bonne santé, est encore controversée chez les personnes âgées, pour lesquelles il manque des études « cas-contrôles », non effectuées pour des raisons d'éthique. L'efficacité de la vaccination sur la morbidité est soit nulle, soit faible avec un taux généralement voisin de 30 %. Plus significative est la réduction de la fréquence des hospitalisations et des pneumonies après vaccination antigrippale. Mais les études ont principalement été conduites chez des patients institutionnalisés. Plusieurs études ont établi une réduction de l'excès de mortalité lié à la grippe en période épidémique (revues générales: Fedson, 1992 et Carrat, 1994).

L'analyse de publications récentes concernant la vaccination des personnes âgées peut être résumée en deux types d'études

Efficacité vaccinale chez des patients de plus de 65 ans non institutionnalisés sur la prévention des pneumonies et de l'hospitalisation

Une étude importante de Foster et coll (1992) a été effectuée dans le Michigan sud, entre novembre 1990 et avril 1991, auprès de deux populations, d'une part, des patients hospitalisés pour pneumonie virale ou bactérienne, ou grippe et ses complications, d'autre part, des sujets contrôles assurés sociaux, appariés selon l'âge, le sexe, la race et l'aire géographique. Une épidémie de grippe A (H3N2) concordante avec la souche vaccinale est survenue. 2 507 individus ont été analysés (721 hospitalisés et 1 726 contrôles). Il y avait une proportion équivalente de vaccinés contre la grippe et contre le pneumocoque dans les deux groupes.

Les patients hospitalisés avaient des facteurs de co-morbidité et des maladies chroniques plus fréquents.

Durant les trois mois du pic épidémique, l'efficacité du vaccin a été évaluée à 45 % (soit une diminution de 45 % de l'éventualité d'être hospitalisé pour grippe et/ou pneumonie). Pendant les trois mois où l'activité virale était basse ou absente, il n'a pas été démontré d'effet protecteur significatif,

Efficacité vaccinale chez des patients très âgés (plus de 85 ans) institutionnalisés

L'étude de Gross (Gross et coll., 1988) a porté sur 181 résidents vaccinés et 124 sujets contrôles qui ont refusé la vaccination. Une épidémie de grippe de type A (H3N2) Arizona est survenue (par une souche légèrement distincte de la souche Bangkok vaccinale), On a noté 5 % de signes respiratoires chez les vaccinés, 43 % chez les non vaccinés; la mortalité globale était de 7,2 % chez les vaccinés, 17,7 % chez les non-vaccinés (soit une réduction de 59 %); l'incidence (non significative) des pneumonies était de 3,3 % chez les vaccinés et de 6,5 % chez les non-vaccinés, Ce travail comporte dans la discussion une intéressante revue de la littérature signalant les études de Patriarca et coll., (1985), Betts et coll., (1984), Arden et coll., (1986), tous travaux confirmant que le vaccin protège moins contre la maladie que contre ses formes sévères, prévenant significativement les hospitalisations, les pneumonies et les décès,

Un deuxième travail de Odelin et Aymard (1993) est proche, Il a concerné 285 résidents de plus de 85 ans vaccinés, 15 individus de l'équipe soignante également vaccinés et 204 soignants non vaccinés, Un cas de grippe est survenu dans la population des résidents vaccinés, aucun cas chez les soignants vaccinés, 38 cas (20 %) parmi les soignants non vaccinés, 21 % des résidents vaccinés ont développé une séro-conversion et 20 % (NI) et 27 % (RH) dans l'équipe soignante vaccinée, Les auteurs concluent que l'efficacité clinique est supérieure à l'effet attendu par les données sérologiques,

Une étude plus ancienne de Sérié et coll., 1977, menée durant l'hiver 1975/76 à l'hôpital gériatrique d'Ivry, a permis de suivre l'incidence d'une épidémie de grippe sur une population de 958 personnes âgées en moyenne de 83 ans. Une différence significative était constatée entre le groupe de personnes vaccinées (523) et celui de non vaccinées, Les manifestations cliniques étaient beaucoup plus sévères pour les personnes non vaccinées, avec un taux de mortalité de 3,90 % contre 0,19 % pour le groupe de vaccinés. Une « barrière immunologique » a été constatée lorsque 79 % d'une communauté est vaccinée,

Approches sérologiques

De nombreuses études ont été menées pour apprécier l'évolution de la réponse immune après vaccination antigrippale chez les personnes âgées. Une revue de la littérature sur ce sujet publiée par Beyer et coll. (1989), a sélectionné 17 études menées entre 1968 et 1988, retrouvant des résultats très variables. En fonction des travaux, on retrouve, soit une diminution, soit une augmentation ou encore une réponse comparable à celle du sujet jeune.

L'étude de Keren-Rubinstein et coll. (1988) a porté sur 127 patients institutionnalisés de plus de 60 ans. Ces auteurs ont démontré qu'une vaccination antigrippale avec un rappel un mois plus tard, laisse 30 % d'une population âgée de plus de 60 ans non protégée (d'après le titre des anticorps).

Une étude de Bizzini et coll. (1991) portant sur 126 sujets recrutés dans un centre de gériatrie, âgés de 60 à 95 ans, objective un taux élevé d'anticorps pré-vaccinaux, respectivement 99 et 100 % pour les souches Singapour et Shanghai et 67 % pour Yamagata. Après vaccination, le taux des anticorps est de 100 % pour Singapour et Shanghai et 90 % pour Yamagata.

Nicholson et coll. (1992) ont réalisé un travail prospectif durant trente semaines auprès de 11 maisons de retraite et de long séjour (515 lits) afin d'apprécier l'utilisation du vaccin antigrippal, le taux de réponse anticorps, l'incidence de la grippe et la protection apportée par la vaccination. Cent soixante-dix personnes ont présenté un tableau d'infection des voies aériennes de type viral. L'analyse du profil évolutif des anticorps chez 79 d'entre elles (36 vaccinés et 35 non vaccinés) ne retrouve pas de différences significatives. Douze infections grippales ont été confirmées (6 gripes A et 6 gripes B) sans que la vaccination n'ait permis d'obtenir un niveau de protection supérieur.

Enfin, un travail peu différent a été réalisé par Levine et coll. (1987) qui ont étudié en 1983 le profil évolutif de la réponse immune chez 62 personnes âgées durant 24 semaines après vaccination par un vaccin trivalent (A/Bangkok/1/79 (H3N2), A/Brazil/11/78 (H1N1), et B/Singapore/222/79). Le taux de séro-conversion totale est d'environ 79 % en moyenne pour les trois antigènes. La majorité des séro-conversions s'effectue aux alentours de la quatrième semaine mais 18 % surviennent plus tard, le taux d'anticorps déclinant vers la 24^e semaine. Trente et un à 73 % des sujets ont un taux d'anticorps très satisfaisant tout au long de l'étude. Ceci permet de confirmer que globalement, après vaccination, un degré de protection suffisant est maintenu durant toute la saison de la grippe.

Plus intéressante est l'étude de la réponse immunitaire du sujet âgé en fonction de l'existence ou non de pathologies chroniques.

Une étude menée en 1986 par Gross et coll. (1989) a apprécié la réponse immunitaire de deux groupes de population âgée après vaccination par un vaccin trivalent (A/Mississippi/1/85 (H3N3), A/Chile/83 (H1N1), et B/Ann Arbor/1/86). Il s'agissait d'une part d'un groupe de 87 patients ambulatoires en bonne santé et d'autre part d'un groupe de 53 personnes institutionnalisées vivant en maison de retraite. Le second groupe avait un état de santé significativement plus dégradé avec au moins deux maladies chroniques (en particulier: insuffisance cardiaque et affection neurologique) ainsi qu'une prise de médicaments plus élevée. La réponse immunitaire avec vaccination a été comparable. En revanche, la vaccination effectuée un mois plus tard avec un antigène nouveau (A/Taiwan) a entraîné une réponse immunitaire nettement inférieure dans le groupe des personnes âgées malades.

Une autre étude menée par Mancini et coll. (1989) a également étudié la réponse immunitaire après vaccination par un vaccin trivalent et un vaccin monovalent en 1986-87. Cent vingt-cinq personnes âgées de 60 à 102 ans vivant en maison de retraite ont été incluses dans l'étude. Il s'agissait de personnes à « hauts risques » présentant une ou plusieurs pathologies chroniques. Le vaccin trivalent (A/Mississippi/1/85 (H3N2), A/Chile/1/83 (H1N1), et B/Ann Arbor/1/86) a été administré au début de l'hiver et le vaccin monovalent (A/Taiwan/1/86 (H1N1)) en janvier. Les personnes âgées ayant une immunisation annuelle ont reçu une dose de vaccin trivalent. Les personnes ayant une immunisation sporadique ont reçu deux doses. Pour les deux groupes de personnes, une réponse immunitaire satisfaisante a été observée avec toutefois des taux d'anticorps significativement plus élevés dans le groupe ayant reçu une double dose. D'après les auteurs, ceci pose le problème de la nécessité d'administrer une « dose de charge » chez les personnes âgées. En revanche, la vaccination par le vaccin monovalent n'a pas permis d'augmenter le niveau de la réponse immune.

Plusieurs études portent sur les effets comparés d'un vaccin vivant intranasal et d'un vaccin inactivé.

Le but de l'étude de Powers et coll. (1989) est d'évaluer la réponse anticorps sérique et locale (intranasale) chez des sujets âgés de 65 à 83 ans, soumis à différents vaccins: vaccin vivant atténué intranasal H1N1, vaccin inactivé intramusculaire H1 N1, les deux vaccins à la fois. Une mesure des anticorps spécifiques (IgG sériques et IgA dans le lavage nasal) est effectuée un et trois mois plus tard. La réponse IgG est plus forte avec le vaccin administré en intra musculaire (IM) ou avec la combinaison des deux. La réponse IgA est plus forte si l'on combine les deux vaccins. La durée de la réponse est moins longue significativement dans le groupe n'ayant reçu que le vaccin intranasal (évaluation à trois mois). En conclusion, le vaccin local semble moins intéressant en termes d'intensité et de durée de la production des anticorps 90 sériques. L'association apporte un gain assez faible (cf. Tableau 9-I).

Tableau 9-1- Evolution du taux des anticorps (en %)

Anticorps	Vaccin inactivé(im)	Vaccin vivant(in)	Les deux
IgC	56	36	67
IgA	20	25	48

Une seconde étude de Powers et coll. (1991) porte sur 102 sujets de 71 ans en moyenne, en bonne santé et qui ont participé à un essai randomisé en double-aveugle, contre placebo, avec un vaccin atténué nasal bivalent (H1 N1- H3N2), un vaccin inactivé trivalent, et les deux vaccins. Le vaccin inactivé entraîne une production d'anticorps plus élevée et plus fréquente. La réponse anticorps locaux est identique. La combinaison des deux vaccins apporte une légère augmentation de la production d'anticorps par rapport au vaccin inactivé seul. Il n'y a pas de modification de la production des anticorps anti-influenza B. Pour déterminer si l'immunisation locale ou systémique augmente la mémoire immunologique, tous les volontaires ont reçu un vaccin intranasal inactivé douze semaines plus tard. Il n'y a pas de différence dans la réponse entre ceux qui avaient reçu un placebo et ceux qui avaient reçu un vaccin soit local, soit par voie générale.

Gorse et coll. (1986, 1988) ont étudié la réponse anticorps sérique après vaccination par un vaccin vivant atténué intranasal versus un vaccin vivant atténué intramusculaire chez 40 adultes (âgés de 43 à 73 ans) atteints de maladies chroniques. Les auteurs n'ont pas observé de morbidité clinique, ni d'altération de la fonction ventilatoire post-vaccinale. La réponse post-vaccinale a été évaluée sur l'isolement du virus dans les sécrétions nasales et/ou l'élévation significative des anticorps (IgA ou IgG spécifiques). Bien que la conversion anticorps sériques soit très basse, celle des IgA nasales était de 38-44 %, soit plus du double que celle observée chez des personnes vaccinées recevant le virus inactivé.

Sur ces bases, Gorse et coll. (1990) ont étudié la cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles en fonction du type de vaccin, chez des sujets vaccinés, âgés de 65 ans en moyenne, atteints de maladies chroniques. La cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles, prélevés après vaccination, est testée vis-à-vis des polynucléaires autologues infectés par les différents virus grippaux. Les résultats montrent que le vaccin vivant atténué intranasal induit une cytotoxicité non limitée aux virus de la souche vaccinale, mais également dirigée contre l'autre souche. Le vaccin inactivé a une cytotoxicité limitée à la souche vaccinale.

Dans l'étude plus récente de Gorse et coll. (1991), 48 adultes de 63 ans en moyenne ont été vaccinés par le vaccin vivant atténué H3N2 (CR 59) en intranasal. Quarante deux ont été infectés par le virus vaccinant sans effet secondaire ni altération de la fonction ventilatoire y compris ceux qui avaient un trouble ventilatoire obstructif (29 cas).

Vingt-neuf volontaires « contrôles » ont reçu un vaccin monovalent inactif et 25 autres ont reçu un vaccin trivalent inactivé. On ne note pas de différence dans la réponse anticorps IgG, mais la réponse anticorps IgA est supérieure avec le vaccin intranasal.

L'étude de Treanor et coll. (1992) évalue l'effet additif protecteur d'un vaccin intranasal atténué par rapport à un vaccin injectable inactif. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo durant trois ans. 523 résidents institutionnalisés âgés de 84 ans en moyenne ont été vaccinés par un vaccin trivalent en IM et ont reçu en intranasal soit un vaccin vivant atténué (H3N2), soit un placebo. Le diagnostic de grippe a reposé sur la présence de signes respiratoires et sur l'isolement du virus A dans les sécrétions nasales et/ou sur la réponse sérique significative. Trois épidémies à Influenza A furent enregistrées.

La vaccination intranasale par un vaccin vivant atténué chez les personnes âgées institutionnalisées recevant également un vaccin inactif semble donc apporter un effet protecteur additionnel.

Les résultats de ces études sont contrastés et n'apportent pas d'éléments suffisamment probants pour remplacer le vaccin trivalent intramusculaire par le vaccin atténué intranasal. Si les vaccins vivants apparaissent être moins efficaces que les autres vaccins, pour l'induction des anticorps sériques, l'induction de l'immunité locale qu'ils réalisent pourrait être plus importante pour la protection.

	Vacciné en intranasal	Non vacciné en intranasal
Grippe confirmée par Le labo	9 sur 162	24 sur 169 protection vaccinale 60% (18-82%)
Syndrome respiratoire épidémique	13 sur 162	34 sur 169 protection vaccinale 57% (23-76%)
Syndrome pseudo-grippal	6 sur 162	18 sur 169 protection vaccinale 65% (17-86%)

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, American Society of Microbiology, 142, 1984
- BEYER WE, PALACHE AM, BAYET M, MASUREL N. Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine*. 1989. **7**. 385-394.
- BIZZINI B. FATTALGERMAN M. The usefulness of vaccination in elderly persons. *Bull Acad Natl Med*. 1991. **175**. 743-749.
- CARRAT F. VALLERON AJ. Le vaccin antigrippal. Revue bibliographique. *Revue des maladies respiratoires*. 1994. **11**. 239-255.
- FEDSON DS. Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992. **8**. 183-199.
- FOSTER DA, TALSMA A, FURUMOTO DAWSON A, OHMIT SE, MARGUUES JR, ARDEN NH, MONTO AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1992. **136**. 296-307.
- GORSE GJ, BELSHE RB, MUNN NJ. Safety of and serum antibody response to cold-recombinant influenza A and inactivated trivalent influenza virus vaccines in older adults with chronic diseases. *J Clin Microbiol*. 1986. **24**. 336-342.
- GORSE GJ, BELSHE RB, MUNN NJ. Local and systemic antibody responses in high-risk adults given live-attenuated and inactivated influenza A virus vaccines. *J Clin Microbiol*. 1988. **26**. 911-918.
- GORSE GJ, BELSHE RB. Enhancement of anti-influenza A virus cytotoxicity following influenza A virus vaccination in older, chronically ill adults. *J Clin Microbiol*. 1990. **28**. 2539-2550.
- GORSE GJ, BELSHE RB, MUNN NJ. Superiority of live attenuated compared with inactivated influenza A virus vaccines in older, chronically ill adults. *Chest*. 1991. **100**. 977-984.
- GROSS PA, QUINNAN GV, RODSTEIN M, LAMONTAGNE JR, KASLOW RA, SAAH AJ, WALLENSTEIN S, NEUFELD R, DENNING C, GAERLAN P. Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1988. **148**. 562-565.
- GROSS PA, QUINNAN GV JR, WEKSLER ME, SETIA U, DOUGLAS RG JR. Relation of chronic disease and immune response to influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1989. **7**. 303-338.
- KEREN G, SEGEV S, MORAG A, ZAKAY RONES Z, BARZILAI A, RUBINSTEIN E. Failure of influenza vaccination in the aged. *J Med Virol*. 1988. **25**. 85-89.
- LEVINE M, BEATTIE BL, MACLEAN DM, CORMAN D. Characterization of the immune response to trivalent influenza vaccine in elderly men. *J Am Geriatr Soc*. 1987. **35**. 609-615.
- MANCINI G, ARANGIO-RUIZ G, BIANCHI B, DIANA L, MACCHIA T, DONATELLI I, CASTRUCCI MR, CAMPITELLI L, RUGGIERI A. Influenza vaccination in elderly residents in nursing homes: immune response to trivalent and monovalent inactivated influenza virus vaccine in the season 1986-87. *Eur J Epidemiol*. 1989. **5**. 214-218.
- NICHOLSON KG, BAKER DJ, CHAKRAVERTY P, FARQUHAR A, HURD D, KENT J, LITTON PA, SMITH SH. Immunogenicity of inactivated influenza vaccine in residential homes for elderly people. *Age Ageing*. 1992. **21**. 182-188.

ODELIN MF, POZZETTO B, AYMARD M, DEFAYOLLE M, JOLLY-MILLION J. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1 N1 virus in 1988-1989 : clinical and serological data. *Gerontology*. 1993. **39**. 106-116.

PATRIARCA PA, WEBER JA, PARKER RA. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. *JAMA*. 1985. **253**. 1136-1139.

POWERS DC, SEARS SD, MURPHY BR, THUMAR B, CLEMENTS ML. Systemic and local antibody responses in elderly subjects given live or inactivated influenza A virus vaccines. *J Clin Microbiol*. 1989. **27**. 2666-2671.

POWERS DC, FRIES LF, MURPHY BR, THUMAR B, CLEMENTS ML. In elderly persons live attenuated influenza A virus vaccines do not offer an advantage over inactivated virus vaccine in inducing serum or secretory antibodies or local immunologic memory. *J Clin Microbiol*. 1991. **29**. 498-505.

SERIE C, BARME M, HANNOUN C, THIBON M, BECK H, AQUINO JP. Effects of vaccination on an influenza epidemic in a geriatric hospital, International symposium on influenza immunization (II), Geneva 1977. *Develop Biol Standard*. 1977. **39**. 317-321.

TREANOR JJ, MATTISON HR, DUMYATI G, YINNON A, ERB S, O'BRIEN D, DOLIN R, BETTS RF. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med*. 1992. **117**. 625-633.

Efficacité vaccinale chez les enfants

L'un des buts de la vaccination pourrait être d'interrompre la transmission du virus en vaccinant largement les enfants, agents essentiels de la dissémination du virus. C'est la stratégie qui fut longtemps appliquée au Japon. Cinq études apportent des données récentes sur l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité des différents vaccins chez l'enfant. Ces études sont difficiles à comparer entre elles car les méthodologies sont différentes, les vaccins utilisés également, et les épidémies annuelles compliquent l'interprétation des résultats.

Rudenko et coll. (1993) comparent en milieu scolaire en Russie un vaccin vivant *cold adaptes* dérivé des souches A/Leningrad/137/47/57 (H2N2) et B/URSS/60/69 modifié par les virus circulants de l'année et le vaccin inactivé. Le vaccin inactivé est bivalent la première année de l'étude, trivalent la deuxième et pour les jeunes enfants plus purifié. Selon les écoles, les enfants reçoivent deux doses de vaccin vivant par voie nasale, ou une dose de vaccin inactivé par voie intramusculaire, et enfin un placebo par voie intranasale ou intramusculaire. Les effets secondaires, induration locale au site d'injection ou systémique (fièvre), sont plus marqués chez les enfants de plus de 10 ans ayant reçu le vaccin inactivé standard moins purifié. Le suivi sérologique ne retrouve pas de différence pour les tests d'inhibition de l'hémagglutination après vaccin vivant ou inactivé.

Cependant, les enfants ayant, avant vaccination, un titre d'anticorps supérieur à 1/20, répondent significativement moins bien que ceux ayant un titre inférieur à 1/20.

La première année de l'étude (1989-1990) a été marquée par une épidémie de grippe A alors que l'épidémie a été mixte A et B la deuxième année (1990-1991). Lors de cette étude, le diagnostic de grippe est resté clinique; il est donc très large. L'efficacité vaccinale est plus importante pour le vaccin vivant, chez les 11-14 ans la première année, chez les 1-10 ans la deuxième année.

Le vaccin vivant a, d'autre part, un effet indirect chez les enfants ou le personnel non vaccinés: il existe une corrélation (0,86) entre un pourcentage important d'enfants vaccinés par le vaccin vivant et un taux nettement plus bas d'infections respiratoires chez les non vaccinés.

Cette corrélation n'est pas retrouvée avec le vaccin inactivé ou le placebo.

Gruber et coll. (1990), aux Etats-Unis, ont mené une étude un peu identique, mais cette fois-ci en milieu familial, sur 189 enfants de 3 à 18 ans dans 92 familles qui étaient randomisées: 30 % reçoivent le vaccin vivant *cold adaptes* (bivalent A) par une instillation nasale, 30 % le vaccin inactivé trivalent (2 A + B) par voie intramusculaire, et enfin 40 % le placebo, par l'une ou l'autre voie. La réaction locale au point d'injection était comparable pour le vaccin inactivé (20 %) ou le placebo (19 %). Une rhinorrhée ou une congestion nasale était signalée dans 15 % des cas de vaccin vivant et 19 % pour le placebo intranasal. La réponse sérologique par recherche des anticorps inhibant l'héماغglutination était globalement satisfaisante pour la souche A, chez les enfants de plus de 6 ans: montée significative des anticorps pour 85 % des vaccins inactivés, et 94 % pour le vaccin vivant. Pour les enfants de 3 à 5 ans, les chiffres chutent à 50 % et 61 %. De nouveau dans ce travail, on constate une montée moins bonne des anticorps pour le vaccin vivant lorsqu'il existait des anticorps pré-vaccinaux.

La période d'étude a été marquée par une épidémie de grippe B: le pourcentage d'infections grippales est de 48 % dans le groupe « placebo », 26 % dans le groupe « vaccin vivant » et 18,5 % dans le groupe « vaccin inactivé ». La différence est plus marquée chez les enfants de plus de 6 ans. Il n'a pas été montré d'effet protecteur chez les sujets « contacts intra-familiaux » non vaccinés. On note donc une certaine efficacité du vaccin inactivé contre la grippe B alors même que la souche vaccinale était différente de la souche épidémique. La protection du vaccin inactivé semble meilleure, mais on connaît la mauvaise acceptabilité des injections intramusculaires répétées en milieu pédiatrique.

Une autre étude de Grober et coll. (1993) a été menée chez 50 enfants de 6 mois à 2 ans vaccinés en intranasal avec une préparation trivalente contenant 10^6 I. D. 50 de H1N1 et H3N2 et 10^4 ou 10^6 d'une souche B (souches atténuées de Virus Influenza *cold adaptes*). Les mêmes doses ont été administrées en vaccin monovalent à 69 enfants d'âge comparable. Enfin 45 contrôles ont reçu un placebo. Aucune réaction secondaire à la vaccination n'a été observée. 90 % des enfants séro-négatifs à H1N1 et H3N2 ont été infectés par les souches vaccinales. L'augmentation de la dose de B à 1 où permet d'obtenir un taux d'infection de 81 %. Les auteurs concluent que les vaccins trivalents *cold adaptes* sont parfaitement sûrs et immunogènes pour les enfants.

Au cours des épidémies de grippe, le virus supplante tous les autres virus respiratoires dans les collectivités de nourrissons. Il est responsable de la forte morbidité et mortalité des enfants de moins de 12 mois.

Les taux d'hospitalisation sont élevés pour les enfants souffrants de troubles pulmonaires et cardiaques.

Les nourrissons anciens prématurés, et atteints ou ayant souffert d'une dysplasie broncho-pulmonaire, font partie de la population à haut risque de mortalité et de complications lors d'une grippe. L'étude de Groothuis (Groothuis et coll., 1992) s'est intéressée à ce groupe bien particulier de la pédiatrie, en vaccinant par deux intramusculaires (vaccin inactivé fractionné H1N1 + H3N2 + B) d'anciens nouveau-nés à terme ou prématurés, guéris ou atteints d'une dysplasie broncho-pulmonaire ayant déjà eu ou non une vaccination antigrippale. Le suivi sérologique est réalisé en ELISA ou en inhibition de l'hémagglutination. Les résultats sont complexes. Par la méthode ELISA, les prématurés encore malades ont une montée des anticorps moins importante que les nouveau-nés à terme sains, et ceci chez les enfants en primo-vaccination. Vingt semaines après la fin de la vaccination, persiste cette différence sérologique entre nouveau-nés à terme et prématurés, nourrissons guéris ou encore malades. On constate également à vingt semaines une chute des anticorps. Les tests d'inhibition de l'hémagglutination ne retrouvent pas de différence quels que soient l'état de santé ou l'âge (avant ou après 18 mois); une chute des anticorps est également constatée à 20 semaines, mais le taux reste supérieur à 1/32 dans plus de 60 % des cas. Ce travail a, entre autres, le mérite d'étudier la réponse cellulaire au vaccin. Chez les enfants non vaccinés, on constate une prolifération des cellules T chez moins de prématurés que d'enfants bien portants à terme. Lorsqu'il y a eu une vaccination antérieure, l'état actuel de santé ne joue pas sur la prolifération cellulaire. En conclusion, une naissance prématurée associée à une dysplasie pulmonaire semble diminuer la réponse au vaccin inactivé alors qu'il s'agit des populations les plus à risque.

Piedra et coll. (1993) se sont également intéressés aux nourrissons à Houston, mais bien portants cette fois-ci. La première année, la tolérance d'un vaccin vivant bivalent *cold recombinant* a été étudiée. Il s'agit d'études croisées en double-aveugle, contre placebo, chez des nourrissons; les deux années suivantes, ce vaccin vivant par voie intranasale a été comparé à un vaccin trivalent (2A + B) en deux intramusculaires et aux placebos, correspondants.

Le suivi viral du lavage nasal montre un grand nombre d'infections virales intercurrentes chez les enfants recevant vaccin ou placebo par voie intranasale. Ces infections ont un déroulement identique, que les enfants aient reçu un placebo ou le vaccin. Elles majoraient cependant la fièvre et la toux dans le groupe « vaccin vivant ». Ces virus intercurrents n'interfèrent pas avec « l'implantation » du virus vaccinal.

Les injections intramusculaires sont bien supportées localement et, cliniquement, des signes respiratoires (toux, rhinorrhée) sont également très fréquents dans les jours qui suivent la vaccination ou l'injection de placebo.

Le nombre d'enfants vaccinés est faible et limite l'interprétation des résultats sérologiques. Cependant, il faut relever une réponse souvent retardée au-delà de la quatrième semaine après la deuxième injection de vaccin inactivé. Les jeunes nourrissons avaient, dans un nombre important de cas, des anticorps maternels transmis (H1N1); ceux-ci n'interfèrent pas avec « l'infectivité » du virus vaccinal vivant.

Enfin, l'étude de Slepishkin et coll. (1993) compare de nouveau immunogénicité et tolérance d'un vaccin vivant bivalent (A + A) et d'un vaccin inactif bivalent (A + A) chez des écoliers de 8 à 15 ans dans deux écoles moscovites. L'attribution des vaccins se fait par âge. Les plus jeunes reçoivent deux doses de vaccin vivant par voie nasale à quatre semaines d'intervalle et une dose de placebo par voie sous-cutanée. Le second groupe reçoit en sous-cutané par système « jet injection » le vaccin inactif et deux doses de placebo par voie intranasale. Enfin, les plus âgés reçoivent uniquement les deux placebos.

La tolérance a été bonne pour les deux vaccins et le placebo. On note cependant une réaction locale (induration inférieure à 25 mm chez 30 des 56 enfants ayant reçu le vaccin inactif versus 0/97 et 1/88 chez ceux ayant reçu un placebo par la même voie). La réponse sérologique a été testée en inhibition de l'hémagglutination, en titre de neutralisation, et en dosage immuno-enzymatique E.I.A. On retrouve une montée significative des anticorps, deux fois plus fréquemment chez les enfants recevant une seule dose de vaccin injectable que chez ceux recevant deux doses intranasales de vaccin vivant. La réponse en anticorps est plus fréquente et meilleure en intensité chez les enfants ayant un taux pré-vaccinal d'anticorps nul ou bas. Enfin, dans 1/3 des cas pour le vaccin vivant, la montée des anticorps n'arrive qu'après la seconde vaccination intranasale.

Conclusion

Hormis dans l'étude de Rudenko et coll. (1993), le nombre d'enfants vaccinés est faible, il est alors difficile d'interpréter l'efficacité vaccinale. Aussi, la montée des anticorps après vaccination est seule prise en compte: l'immunogénicité des vaccins vivants par voie nasale semble plus faible (Slepishkin et coll., 1993) ou identique (Grober et coll., 1990 - Rudenko et coll., 1993) au vaccin inactivé.

La montée des anticorps est moins bonne pour les très jeunes enfants (Gruber et coll., 1990). Cette ascension des anticorps est souvent rée quatre semaines après l'injection de vaccin inactif (Piedra et coll., 1993) ou nécessite une seconde dose de vaccin vivant (Slepishkin et coll., 1993). On constate une chute des anticorps dès la vingtième semaine (Groothuis et coll., 1992,~).

Les enfants les plus à risque avec troubles cardio-pulmonaires, prématurés avec séquelles respiratoires semblent peu s'immuniser (Groothuis et coll., 1991, 1992) avec le vaccin inactivé.

Dans l'étude de Rudenko et coll. (1993), on note un effet protecteur certain du vaccin vivant lors d'une épidémie, et son effet indirect chez les sujets contacts non vaccinés.

On ne sait rien de la tolérance et des réactions immunitaires chez des enfants qui seraient vaccinés annuellement pendant quinze ans, on ne sait pas ce qui pourrait se passer chez des adultes vaccinés pendant toute leur enfance et dont la vaccination serait interrompue à l'âge adulte: quel serait le déroulement d'une grippe dans cette population ?

BIBLIOGRAPHIE

GROOTHUIS JR, LEVIN MJ, RABALAIS GP, MEIKLEJOHN G. LAUER BA. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. *Pediatrics*. 1991. **87**. 823-828.

GROOTHUIS J, LEVIN M, LEHR M, WESTON J. HAYWARD A. Immune response to split product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine*. 1992. **10**. 221-225.

GRUBER WC, TABER LH, GLEZEN WP, CLOVER RD, ABELL TD, DEMMLER RW, COUCH RB. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school age children. *Am J Dis Child*. 1990. **144**. 595-600.

GRUBER WC, KIRSCHNER K. TOLLEFSON S. THOMPSON J. REED G. EDWARDS K. WRIGHT PF. Comparison of monovalent and trivalent live attenuated influenza vaccines in young children. *J Infect Dis*. 1993. **168**. 53-60.

PIEDRA PA, GLEZEN WP, MBAWUIKE I, GRUBER WC, BAXTER BD, BOLAND I, BYRD RW, FAN LL, LEWIS JK, RHODES LJ. Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant, influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children. *Vaccine*. 1993. **11**. 718-724.

RUDENKO LG, SLEPUSHKIN AN, MONTO AS, KENDAL AP, GRIGORIEVA EP, BURTSEVA EP, REKSTIN AR, BELJAEV AL, BRAGINA VE, COX N. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in school children and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *J Infect Dis*. 1993. **168**. 881-887.

SLEPUSHKIN AN, OBROSOVASEROVA NP, BURTSEVA EI, RUDENKO LG, GOVOR KOVA EA, VARTANYAN RV, VERESTINSKY AI, LONSKAYA NI, HARMON MW, TOROK T, ALEXandrova GI, KENDAL AP. Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren in Russia: I. Safety and efficacy in two Moscow schools 1987/88. *Vaccine*. 1993. **11**. 323-28.