
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-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 inactivés, 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 virus de la grippe et présentant des anticorps, l'efficacité vaccinale est esti-

mée 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.