
6

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 vaccinales, en particulier par les technologies de recombinaison, existent également.

La dose de vaccin contient en principe 13,5 à 15 µg 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*, États-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-sensitive* 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).

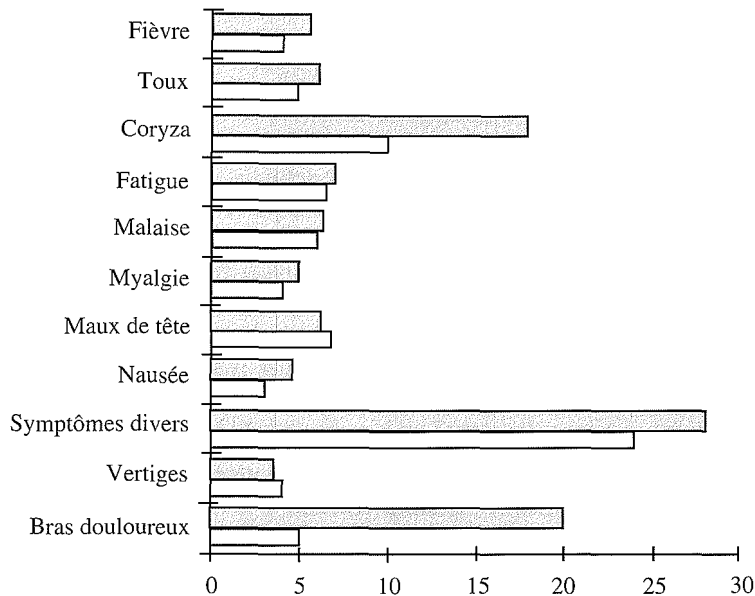


Figure 6-1 - Effets secondaires de la vaccination. □ placebo, ■ vaccin

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 inactivé. 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 inactivé 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 États-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.

BIBLIOGRAPHIE

- 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, SPRENGER 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, NARENDRAN A, LEWTAS J, BYKERK V, GOODMAN R CJ, DICKSON JR, KEYSTONE EC. Systemic vasculitis following influenza vaccination-report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol.* 1993. **20.** 1429-1431.
- MARGOLIS 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).* 1987. **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.
- ROSELLI 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, DESCOTES J. Vasculite consécutive à la vaccination antigrippale. *Thérapie.* 1990. **45.** 509-512.