
9

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 H1N1, 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 sériques. L'association apporte un gain assez faible (cf. Tableau 9-I).

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

Anticorps	Vaccin inactivé (im)	Vaccin vivant (in)	Les deux
IgG	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 (H1N1- 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 inactivé 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 inactivé. 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.

	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 %)

La vaccination intranasale par un vaccin vivant atténué chez les personnes âgées institutionnalisées recevant également un vaccin inactivé 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.

BIBLIOGRAPHIE

ARDEN NH, PATRIARCA PA, KENDAL AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. In : Kendal AP, Patriarca PA, eds. *Options for the control of influenza*. New York, AR Liss, 155-168, 1986

BETTS RE, DOLIN R, TREANOR J. *Inactivated influenza vaccine reduces frequency and severity of illness in the elderly*. In : Proceedings of the 24th Interscience conference on

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, American Society of Microbiology, 142, 1984

BEYER WE, PALACHE AM, BALJET 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, MARGULIES 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/H1N1 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.