
Synthèse

Banale et familière, la grippe demeure un fléau

La grippe est une infection originale par rapport aux autres infections virales. Elle est principalement due à deux types de virus Influenza, A et B, au comportement différent. Le virus A est le plus redoutable par sa capacité à évoluer rapidement. Des variations antigéniques mineures (glissements) sur les deux principales protéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N), expliquent la survenue, chaque année, d'épidémies par défaut de protection spécifique d'une partie plus ou moins grande de la population. A intervalles irréguliers, des variations antigéniques majeures (cassures) - donnant naissance à un nouveau sous-type de virus A - provoquent des manifestations pathologiques dans une proportion très importante de la population à l'échelle de la planète : ce sont les pandémies. La plus meurtrière, celle de 1918, tua 21 millions de personnes dans le monde.

Le virus B, considéré comme moins dangereux, peut cependant provoquer de graves épidémies dans les populations vivant en collectivité.

La menace, toujours d'actualité, d'une pandémie de grippe justifie la mise en place d'un système rigoureux de surveillance à travers le monde. Il existe en France deux réseaux de surveillance et d'alerte. L'un, fondé sur la détection des syndromes grippaux ⁽¹⁾, permet de connaître très rapidement l'évolution de l'épidémie dans le temps et l'espace. L'autre réseau ⁽²⁾ effectue la caractérisation biologique et sérologique des virus circulants. Ces deux structures sont efficaces et complémentaires. La collaboration internationale fonctionne bien et permet de prévoir suffisamment tôt le type de variation antigénique afin de préparer à temps des vaccins correspondant à la souche sauvage circulante. Néanmoins, les réseaux de surveillance virologique et épidémiologique pourraient être encore plus efficaces avec des procédures normalisées de recueil des informations.

(1) RNTMT : Réseau national télématique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles, mis en place par l'U 263 de l'INSERM.

(2) GROG : Groupes régionaux d'observation de la grippe, responsabilité scientifique Institut Pasteur Paris et laboratoire de virologie, CHU Lyon.

Morbidité et mortalité, le lourd tribut de la grippe

Les épidémies de grippe, en particulier celles dues au virus A, constituent un problème de santé publique majeur par leur impact en termes de morbidité, de mortalité et de coûts économiques.

Les données sur la morbidité existent depuis la mise en place des systèmes de surveillance au niveau mondial. Au cours d'une épidémie, 5 à 20 % de la population peut être atteinte par le virus grippal avec cependant des variations selon l'âge, le mode de vie (collectivités) et le type de virus. Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles à l'infection et la morbidité est importante. Cette situation contraste avec celle des personnes âgées et/ou fragilisées chez lesquelles l'incidence est plus faible mais la mortalité élevée. Des complications (pneumonies) nécessitant une hospitalisation surviennent plus fréquemment chez les très jeunes enfants (60/10 000 en moyenne) et, à l'opposé, chez les sujets de plus de 65 ans (45/10 000 en moyenne). Un taux de complications considérablement accru (700/10 000) est observé chez les sujets de plus de 75 ans souffrant d'une maladie chronique.

Une mortalité accrue est observée chez les personnes âgées. Ainsi, dans la population saine de plus de 65 ans, le taux annuel est de 9 pour 100 000. Au-delà de 75 ans, les taux varient de 11 à 80 pour 100 000 et atteignent 700 pour 100 000 chez les personnes atteintes de plusieurs maladies chroniques. La forte surmortalité est une conséquence directe des complications de la grippe survenant chez des sujets soit très âgés, soit fragilisés par une insuffisance respiratoire, une maladie cardiovasculaire ou encore un diabète.

Le vaccin annuel, une bonne protection contre les complications de la grippe (prévention secondaire)

Les vaccins actuels sont des vaccins inactivés préparés à partir de souches virales sélectionnées chaque année et mises en culture sur des œufs embryonnés. Une purification plus ou moins complète permet de conserver soit le virus entier soit les deux protéines antigéniques majeures (H, N) débarrassées des composants membranaires réactogènes. Tous les vaccins sont trivalents : ils comportent une composante de virus B et deux du virus A (sous-types dominants correspondant aux épidémies attendues). Les vaccins actuels sont sûrs et bien tolérés. L'efficacité vaccinale, c'est-à-dire la diminution de l'incidence de la grippe dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné, varie, selon les critères retenus, de 40 à 80 %. Bien que le nombre d'études cas-témoin ⁽¹⁾ soit encore insuff-

fisant, on observe de manière significative moins de grippés chez les vaccinés que chez les non vaccinés. Malgré cette efficacité toute relative du vaccin en termes de prévention primaire, toutes les études font apparaître une grande efficacité clinique du vaccin en termes de prévention secondaire. Ainsi, le vaccin diminue la sévérité et la durée de la maladie et induit une réduction significative des hospitalisations pour pneumonies et de la mortalité liée à la grippe.

La vaccination, un bénéfice en termes économiques

L'objectif des politiques de vaccination n'est pas l'éradication de la grippe. En effet, du fait de la mondialisation des épidémies et de l'existence d'un réservoir animal (porc, cheval, canard...), cet objectif est impossible à atteindre. De même, la vaccination ne peut intervenir de façon déterminante sur le taux d'expansion des épidémies. En fait, les campagnes de vaccination menées depuis plusieurs années, dans la plupart des pays développés, s'adressent essentiellement aux sujets à risque et notamment aux personnes âgées. Leur objectif essentiel est d'induire une diminution significative des complications et de la mortalité associées à la grippe parmi les groupes les plus vulnérables au virus.

Il existe un certain nombre d'études qui se sont attachées à évaluer l'efficacité des campagnes de vaccination. La plupart d'entre elles adoptent une approche de type coût/bénéfice qui compare l'ensemble des coûts engendrés par la mise en œuvre de la procédure de vaccination aux coûts évités grâce à cette prévention : coûts directs des cas et des complications non survenus. Malgré l'absence de méthodologie et d'indicateurs statistiques standardisés qui permettraient la comparaison terme à terme des résultats, les études réalisées dans différents pays montrent toutes un bénéfice financier de la vaccination pour les populations à risque et les personnes âgées (cf. Tableau I).

Dans le groupe de personnes de plus de 65 ans et à risque de complications, les coûts directs évités (soins ambulatoires et hospitalisation suivis ou non de décès) sont supérieurs aux coûts de la vaccination. Les bénéfices directs de la vaccination, bien que faibles par personne vaccinée, tirent leur importance de la taille des populations concernées. Rappelons que plus de 6 millions de personnes sont vaccinées, chaque année, en France. Les personnes de plus de 70 ans bénéficient d'une vaccination remboursée depuis 1988. Environ 70 % d'entre elles sont vaccinées.

Cependant, des données telles que l'ampleur de l'épidémie, l'efficacité vaccinale prise en compte (de 40 à 80 %), le coût estimé des procédures de vaccination, et celui des traitements des complications, influencent largement l'appréciation du bénéfice attendu.

Enfin, l'horizon de temps retenu peut largement modifier les résultats. Si l'on conduit une évaluation sur une période plus longue que l'année de l'épidémie, il faut alors prendre en compte les coûts médicaux liés aux années de vie gagnées pour les personnes âgées ou à risque grâce à la vaccination et, éventuellement, les déduire des bénéfices immédiats obtenus. Cette approche sur plusieurs années peut être intéressante lorsqu'on veut comparer l'efficacité de la vaccination antigrippale à d'autres stratégies préventives ou curatives. C'est ainsi que quelques travaux menés dans cette optique concluent que la vaccination contre la grippe est « coût-efficace » par rapport à d'autres démarches de prévention.

La question de savoir s'il est opportun d'étendre la politique de vaccination de la grippe en direction de la population active est également traitée dans la littérature. Dans une étude française récente, le coût de la perte de production dû à l'absentéisme pour grippe était évalué à 16 fois le coût médical. Ces coûts indirects dus à la grippe pourraient rendre la vaccination bénéfique en termes de coûts, mais de telles estimations sont fortement dépendantes des hypothèses sur l'appréciation des pertes de production. De plus, pour cette population, le bénéfice par année de vie gagnée en bonne santé est relativement faible par rapport à celui obtenu par la prévention de pathologies plus redoutables, comme par exemple le cancer du sein.

Les groupes à risque, cible privilégiée des campagnes de vaccination

Différentes études épidémiologiques ont clairement identifié les populations à risque en termes de morbidité et de mortalité. Pour ces populations, la vaccination est recommandée et généralement prise en charge.

Le tableau I présente les différents groupes à risque en France.

Tableau I - Critères de définition des groupes à risque (pour une prise en charge du vaccin en France)

-
- Sujets de plus de 70 ans
 - Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant
 - Accident vasculaire cérébral invalidant
 - Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
 - Forme grave d'une affection neuromusculaire dont la myopathie
 - Mucoviscidose
 - Cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie
 - Insuffisance respiratoire chronique grave
 - Déficit immunitaire grave nécessitant un traitement prolongé et déficit immunitaire acquis grave (SIDA)
-

En France, environ 55 % des personnes appartenant à ces différents groupes sont vaccinés. Par rapport aux autres pays d'Europe, la France est sans conteste le pays où la vaccination des personnes à risque est la plus poussée, suivie d'assez loin par la Belgique (35 %), d'après une étude datant de 1989 (cf. Tableau II).

Tableau II - La vaccination en Europe

Pays	Population totale (en millions)	Personnes à haut risque (en millions)	Personnes vaccinées (en millions)	% de vaccinés pop. totale	% de vaccinés pop. à risques
France	55,8	11,2	6,2	11,1	55,4
Belgique	9,8	2,0	0,7	7,1	35,0
Hollande	14,7	2,9	0,8	5,4	27,6
Angleterre	56,0	11,2	2,8	5,0	25,0
Suisse	6,5	1,3	0,3	4,6	23,1
Italie	57,5	11,5	2,6	4,5	22,6
Allemagne	61,1	12,2	2,3	3,8	18,9
Portugal	10,0	2,0	0,1	1,0	5,0

SOURCE : Laboratoire DUPHAR, 1989

Aux États-Unis, malgré un objectif de vaccination de la population à risque fixé à 60 % pour les années 1990 par le *Public Health Service*, ce taux de vaccination n'atteint actuellement que 32 %. Les recommandations de l'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* pour la vaccination antigrippale, présentées dans le tableau III, sont appliquées d'une manière limitée.

Tableau III - Liste des groupes cibles du vaccin antigrippal aux États-Unis*Coups à haut risque de complications liées à la grippe*

- Adultes et enfants atteints de pathologies chroniques respiratoires ou cardiaques, y compris les enfants asthmatiques
- Sujets vivant en maison de retraite ou autres institutions spécialisées de soins chroniques, quel que soit leur âge
- Sujets de plus de 65 ans
- Adultes et enfants ayant reçu des soins médicaux ou hospitalisés régulièrement durant l'année précédente
- Enfants ou adolescents (6 mois à 18 ans) traités par l'aspirine au long cours (en raison du risque de syndrome de Reye)

Groupes pouvant transmettre la grippe aux individus à haut risque

- Médecins, infirmières et autres personnels hospitaliers
- Sujets vivants sous le même toit (y compris enfants) que les sujets à hauts risques
- Prestataires de soins ambulatoires pour les sujets à haut risque

Autres groupes pour lesquels le vaccin peut être utilisé

- Toute personne de la population générale qui souhaite réduire son risque de contracter la grippe
- Femmes enceintes atteintes de maladies chroniques
- Sujets infectés par le VIH
- Voyageurs

L'âge : un facteur de risque ?

La question de savoir si la population âgée est une population à risque mérite d'être posée.

L'âge en soi n'est pas un facteur de risque majeur puisque la réponse immunitaire aux infections et à la vaccination des personnes de plus de 70 ans peut parfaitement être normale. Cependant, au-delà de 75 ans, la fréquence d'apparition d'une polyopathie associée à une polymédication conduit à un déficit immunitaire latent. De plus, le vieillissement de l'appareil respiratoire favorise les infections broncho-pulmonaires, les plus fréquentes complications de la grippe. C'est pourquoi la stratégie actuelle consistant à proposer annuellement la vaccination à l'ensemble de la population de plus de 70 ans paraît satisfaisante. Les études récentes montrent que, globalement, la vaccination assure un degré de protection suffisant durant la saison de grippe, mais doit être renouvelée chaque année, même en l'absence de variation antigénique du virus circulant. Plus généralement, les schémas actuels de vaccination antigrippale qui s'adressent aux populations à risque semblent cohérents avec les connaissances acquises.

Cependant, une certaine prudence est recommandée pour la vaccination des patients atteints de SIDA : l'effet sur l'immunodépression de vaccinations itératives, même avec un vaccin inactivé, n'est pas clairement établi.

De la même manière, l'opportunité d'une vaccination systématique des enfants n'est pas démontrée. L'élargissement de la vaccination à ce groupe, principal vecteur de transmission du virus, a été envisagé dans certains pays (Japon). Les résultats ne sont pas suffisamment concluants pour servir de modèle. En effet, il n'y a actuellement pas d'arguments majeurs pour une vaccination massive des enfants. Avant l'âge de 6 mois, la réponse immunitaire est médiocre. Le calendrier des vaccinations est déjà compliqué et la durée du programme individuel de vaccination antigrippale, commencée dès l'enfance, est difficile à établir. Par ailleurs, les complications induites par la grippe s'observent quasi exclusivement chez les enfants à risque qui relèvent déjà des indications de la vaccination. Cependant la disposition dans le futur d'un vaccin efficace sur le long terme pourrait remettre à l'ordre du jour cette stratégie.

En revanche, la protection des personnels de santé qui peuvent introduire le virus grippal dans certaines collectivités hospitalières (maisons de cure, long séjour) pourrait être envisagée d'une manière plus systématique.

Plus largement, l'information des médecins, des personnels de santé et des groupes de patients à risque, ainsi que l'accessibilité facile au vaccin sont des mesures importantes pour augmenter la couverture vaccinale.

Face au risque d'une pandémie, un plan de lutte est nécessaire

En cas de pandémie, il deviendrait nécessaire de couvrir largement la population dans la mesure où un très grand nombre d'individus n'appartenant pas à des populations reconnues à risque peut être touché. Cette couverture à grande échelle s'impose pour des raisons médicales mais aussi économiques. Lors des rencontres européennes sur la grippe et sa prévention qui ont eu lieu à Berlin en septembre 1993, les spécialistes venus de 13 pays européens, d'Amérique du Nord et d'Australie ont fait des recommandations pour le cas où surviendrait une pandémie grippale. Les diverses recommandations concernent les ministres de la santé, les producteurs de vaccins, les chercheurs et enfin l'OMS. Ainsi, parmi les recommandations, figure la nécessité pour chaque pays de préparer un plan de lutte et de mettre en place un comité national chargé d'établir les conséquences prévisibles d'une pandémie qui toucherait au moins 25 % de la population. En matière de recherche, un objectif majeur consisterait à développer la technologie sur culture cellulaire qui permettrait de produire, avec un haut rendement, le vaccin grippal.

Penser aujourd'hui les vaccins de demain

Même si le vaccin inactivé offre une efficacité globalement satisfaisante, aucun chercheur ne conteste la nécessité de mettre au point des vaccins d'une efficacité accrue et d'imaginer pour l'avenir de nouvelles approches vaccinales.

L'efficacité vaccinale est le plus souvent évaluée par la mesure, dans le sérum, des anticorps contre l'hémagglutinine. La présence de ces anticorps (IgG) apporte la preuve que le sujet vacciné a développé une réponse immunitaire de type protecteur vis-à-vis d'un antigène majeur du virus (réponse humorale). Cependant, ce seul critère, qui témoigne de l'activation efficace des cellules T4, dites auxiliaires, est insuffisant car pour être pleinement efficace, la réponse immune doit mettre en jeu trois éléments : outre les anticorps sériques, des anticorps IgA, dits sécrétoires responsables de l'immunité au niveau des muqueuses, et l'induction de cellules T8, dites cytotoxiques, qui ont la capacité de tuer les cellules infectées par le virus (réponse cellulaire).

Ainsi, la mise au point de vaccins susceptibles d'induire trois types de réponse (humorale, cellulaire et sécrétoire) constitue un objectif majeur pour les chercheurs ⁽¹⁾. Les travaux portent sur de nouvelles voies ou modes d'immunisation. Des vaccins sont en cours d'évaluation et des

(1) Notons cependant que peu de travaux se sont intéressés à la réponse cellulaire induite par les vaccins actuels.

résultats prometteurs ont été obtenus avec des vaccins vivants administrés (seuls ou en combinaison avec des vaccins inactivés) au niveau de la muqueuse nasale sous forme d'aérosols.

A moyen terme, une modification dans les véhicules d'administration des vaccins et ou le recours à des adjuvants plus efficaces sont une voie d'amélioration des vaccins actuels. Certains immuno-adjuvants expérimentaux, qui devraient faire l'objet prochainement d'un essai clinique, se sont révélés capables d'accroître la réponse en anticorps et de stimuler les deux autres compartiments - mucosal et cellulaire - de la réponse immunitaire.

Les nouvelles approches vaccinales visent non seulement à augmenter la réponse immunitaire en associant les trois composantes mais encore à développer une mémoire à long terme en utilisant des motifs antigéniques (épitopes) conservés du virus. Différents types d'immunogènes sont envisageables et certains sont en cours d'expérimentation comme des peptides de synthèse mimant les épitopes conservés soit de l'hémagglutinine soit de la nucléoprotéine.

L'intérêt de ces nouveaux vaccins serait, outre leur meilleure définition au niveau moléculaire, de permettre une protection prolongée indépendante des variations antigéniques des virus A ou B et ainsi de réduire la fréquence des immunisations. La mise au point de ces vaccins exigera du temps. D'ores et déjà, un grand pas serait franchi si l'on parvenait à développer des marqueurs immunologiques prédictifs de la réponse individuelle à un vaccin, quel qu'il soit. De tels marqueurs, en réduisant la taille et la durée des essais cliniques, accéléreraient le développement de nouveaux vaccins et permettraient d'affiner la stratégie vaccinale.

La chimiothérapie, essentiellement préventive

Dans le domaine de la chimiothérapie antigrippale, deux molécules sont actuellement utilisables : l'amantadine et la rimantadine. En France, seule l'amantadine est commercialisée. Des perspectives de développement de nouvelles molécules antivirales existent.

Les indications de la chimiothérapie sont essentiellement préventives, en cas d'épidémie, elle permet de réduire le risque d'incidence de la maladie chez des patients à risque mais non encore vaccinés. Toutefois, sa prescription à large échelle est susceptible de contribuer au développement de souches résistantes, notamment de virus A. Il est donc important que les indications préventives de la chimiothérapie soient limitées à des populations hautement à risque et non encore vaccinées.

En cas de pandémie, l'utilisation à titre prophylactique de la chimiothérapie peut être envisagée pour certaines populations non encore protégées et chez lesquelles le maintien d'une bonne santé est essentiel au

bon fonctionnement des institutions. Une utilisation « à la demande » de la chimiothérapie, dans la mesure où elle est administrée dès les premiers symptômes de la maladie, peut permettre d'en limiter la durée et la sévérité.

La combinaison de la chimiothérapie et de la vaccination peut permettre d'augmenter la qualité de la protection pour des groupes à risque bien circonscrits en des situations très particulières (de type pandémie).

Carnet de vaccination pour les groupes à risque

Certains groupes à risque pour la grippe (personnes âgées et sujets atteints de maladies chroniques) sont également vulnérables au pneumocoque, responsable de pneumonie et de méningite. La résistance de plus en plus fréquente de certaines souches de pneumocoque aux traitements antibiotiques rend la vaccination antipneumococcique souhaitable. De ce fait, il semble judicieux d'associer la vaccination contre la grippe à celle contre le pneumocoque, sachant que cette dernière doit s'effectuer tous les cinq ans. Dans cette perspective, il serait d'un grand intérêt de mettre à la disposition de toutes ces personnes un carnet de vaccination permettant un suivi de ces deux vaccinations.

En résumé

Après avoir constaté un certain nombre de faits, le groupe d'experts a émis deux séries de recommandations, les unes de l'ordre de la santé publique et les autres, d'ordre scientifique.

Constats

- La grippe constitue toujours une menace. Les épidémies sont responsables d'un excès de mortalité.
- Les groupes les plus touchés par la grippe et ses complications sont les très jeunes enfants et les personnes âgées.
- Les vaccins actuellement commercialisés protègent efficacement contre les complications de la grippe.
- Les différentes études disponibles suggèrent que les bénéfices médicaux et économiques de la vaccination sont supérieurs à l'ensemble des coûts de la vaccination pour les populations à risque (Tableau 1).
- Les schémas actuels de vaccination antigrippale qui s'adressent à ces populations à risque, apparaissent cohérents avec les connaissances acquises.

- En France, la stratégie consistant à proposer annuellement la vaccination à l'ensemble de la population de plus de 70 ans paraît satisfaisante.
- Il n'y a pas d'arguments cliniques et épidémiologiques majeurs pour préconiser une vaccination systématique des enfants.

Recommandations de santé publique

- La vaccination des personnels de santé qui peut limiter l'introduction du virus grippal dans certaines collectivités hospitalières (maisons de cure, long séjour) pourrait être envisagée d'une manière plus systématique.
- L'information des médecins, des personnels de santé et des groupes de patients à risque pourrait être plus étendue de manière à favoriser la diffusion de la vaccination parmi les personnes à risque qui ne sont pas suffisamment sensibilisées au problème de la grippe.
- Plus généralement, l'accessibilité facile au vaccin est un paramètre important pour augmenter la couverture vaccinale.
- La mise à disposition d'un carnet de vaccination pour les personnes à risque, et en particulier les personnes âgées, permettrait de mieux gérer les vaccinations recommandées (grippe chaque année, pneumocoque tous les cinq ans).

Recommandations scientifiques

- Les réseaux de surveillances virologique et épidémiologique gagneraient en efficacité en adoptant des procédures normalisées de recueil des informations afin de pouvoir être pleinement utiles aux autorités de santé par l'établissement de valeurs de référence.
- L'évaluation de l'efficacité vaccinale par les études épidémiologiques reste difficile en raison d'un certains nombre de biais. Parfaire les méthodologies utilisées dans ce champ de recherche doit être un objectif prioritaire.
- L'évaluation de l'efficacité vaccinale par les études sérologiques ne prenant en compte que la montée des anticorps sériques IgG est insuffisante : elle doit tenir compte des réponses de type humorale, cellulaire et sécrétoire.
- La recherche de nouveaux vaccins, l'amélioration des vaccins actuels avec des immuno-adjuvants, de nouvelles voies et modes d'administration doivent se faire dans la perspective d'induire les trois types de réponse.
- L'identification de marqueurs immunologiques prédictifs de la réponse individuelle à un vaccin permettrait de réduire la taille et la durée des essais cliniques, d'accélérer le développement de nouveaux vaccins et d'affiner la stratégie vaccinale.