La Grippe

Stratégies de vaccination

Expertise Collective

INSERM

La Grippe

Stratégies de vaccination

La Grippe

Stratégies de vaccination

Expertise Collective

INSERM

© Les Éditions INSERM, 1994
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2 85598 617 6

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayant droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.
Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC – 3, rue d'Hautefeuille – 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la CANAM (Caisse d'assurance maladie des travailleurs indépendants) sur les stratégies de vaccination de la grippe.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du mois de janvier 1994. Plus de cinq cents articles ont été analysés, discutés, synthétisés au cours de cinq journées de travail collectif.

Le Bureau des expertises collectives (Département du partenariat pour le développement économique et social de l'INSERM) a assuré la préparation et le suivi de cette expertise. Il a travaillé avec les services de documentation pour la recherche bibliographique et pour la fourniture des articles (Département information communication).

Groupe d'experts et auteurs

Dr Françoise AUDIBERT, immunologiste, directeur de recherche VACSYN, Paris

Pr Michèle AYMARD, virologue, Centre de référence de la grippe France-Sud, Lyon

Dr Martine BUNGENER, économiste de la santé, chargée de recherche, INSERM U 304, Paris

Pr Claude CARBON, directeur de l'unité INSERM U 13, Paris, président du groupe d'experts

Dr Fabrice CARRAT, épidémiologiste, INSERM U 263, Paris

Dr Catherine CATTENOZ, gériatre, Hôpital La Tauvrais, Rennes

Dr Elisabeth GOMARD, immunologiste, directeur de recherche, INSERM U 152, Paris

Pr Paul LEOPHONTE, pneumologue, Hôpital Rangueil, Toulouse

Dr Marie-Louise MICHEL, ingénieur de recherche en biotechnologie des vaccins, INSERM U 163, Paris

Dr Béatrice QUINET, pédiatre, Hôpital Trousseau, Paris

Dr Fabian WILD, immunologiste, directeur de l'unité INSERM U 404, Lyon

Ont collaboré

Jacques ARMAND, directeur Groupe, Développement, Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins, Marcy-l'Etoile

Hervé CHALUMEAU, directeur production, Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins, Marcy-l'Etoile

Pr Claude HANNOUN, virologue, Centre de référence de la grippe France-Nord Institut Pasteur, Paris

Pierre SALIOU, directeur médical, Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins, Marne-la-Coquette

Pr Alain-Jacques VALLERON, biomathématicien, directeur de l'unité INSERM U 263, Paris.

Assistance bibliographique

Nicole PINHAS, ingénieur de recherche au Département information et communication

Philippe GUILLAUMET, ingénieur de recherche, directeur du service commun 2 de l'INSERM.

Coordination scientifique et éditoriale

Jeanne ETIEMBLE, directeur de recherche au Département du partenariat pour le développement économique et social (DPES) avec l'aide de :

Frédérique FERRAT, ingénieur d'études au DPES,

Anne-Christine VAYLET, assistante au DPES,

Odile ROBERT, journaliste scientifique.

Sommaire

INTRODUCTION 1

ANALYSE 3

Partie I – Grippe et stratégies vaccinales 3
1. Épidémies marquantes 9
2. Mesures épidémiologiques 23
3. Surveillance virologique et épidémiologique 31
4. Stratégies vaccinales 41
5. Analyse coût-efficacité 53

Partie II – Vaccin et efficacités vaccinales 61
6. Vaccins et tolérance 67
7. Évaluation sérologique de l'efficacité vaccinale 73
8. Évaluation clinique de l'efficacité vaccinale 81
9. Efficacité vaccinale chez les personnes âgées 87
10. Efficacité vaccinale chez les enfants 95

Partie III – Immunité et perspectives vaccinales 101
11. Biologie des virus 107
12. Base moléculaire de la réponse immune 119
13. Réponse immune chez les personnes âgées 133
14. Perspectives vaccinales 137
15. En complément de la vaccination 145

SYNTHÈSE 153

Introduction

L'expertise collective est une nouvelle modalité de partenariat proposée par l'INSERM*. Elle consiste à réaliser dans un délai relativement court, environ six mois, un état des connaissances scientifiques aussi complet que possible sur une question qui intéresse l'un de ses partenaires. A cette fin, l'Institut constitue un groupe de scientifiques, de disciplines différentes, qui s'attache à analyser de façon critique la littérature mondiale publiée et en synthétise les lignes de force, les points de consensus et ceux sur lesquels il y a débat ou absence de données validées.

C'est à un travail de ce type que l'INSERM s'est livré sur le thème des « stratégies de vaccination contre la grippe », à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM).

Les questions que se pose la CANAM en tant qu'institution de protection sociale et acteur de santé publique s'articulent autour des points suivants :

- Quelle est l'efficacité des campagnes de vaccination antigrippale, notamment chez les personnes âgées ?
- Que sait-on des relations entre âge, immunité et vaccination ?
- Comment se situe la France par rapport aux autres pays européens en matière de pratiques de vaccination antigrippale ?
- Quelles sont les perspectives scientifiques à la fois du point de vue de l'amélioration des vaccins actuels et de la mise au point de nouvelles générations de vaccins ?
- Le système actuel de remboursement du vaccin antigrippal pour les personnes âgées et les autres groupes à risque est-il pertinent en regard des éléments de réponse disponibles sur les questions précédentes ?

Pour répondre à ces interrogations, l'INSERM a constitué un groupe pluridisciplinaire d'experts** rassemblant les compétences scientifiques requises dans les domaines de l'épidémiologie, de la virologie générale et moléculaire, de l'immunologie, de la conception des vaccins, de la socio-économie de la santé. Des médecins, gériatre, pneumologue et pédiatre, ont également participé aux travaux du groupe.

* Département du partenariat pour le développement économique et social - Bureau des expertises collectives

** La composition du groupe d'experts figure en début d'ouvrage.

Le groupe a analysé la littérature mondiale disponible (environ 500 articles) à partir d'une grille de questions obtenue en traduisant les préoccupations de la CANAM en interrogations significatives d'un point de vue scientifique :

- La grippe représente t-elle toujours une menace en dépit de l'évolution des connaissances et des moyens de lutte ?
- Que nous ont appris les épidémies du passé ?
- A-t-on des données fiables, comparables d'un pays à l'autre, sur l'impact de la grippe en termes de morbidité et de mortalité ?
- Les réseaux de surveillance sont-ils suffisamment développés de par le monde et, en particulier, en France pour jouer leur rôle de dépistage de nouveaux variants et de système d'alerte des épidémies ?
- La prévention par la vaccination représente une politique de santé publique d'envergure, mettant en jeu de multiples intérêts. La vaccination de groupes ciblés comme groupes à risque, la population âgée en particulier, répond-elle à des objectifs réalistes de santé publique ?
- Plus précisément, les vaccins actuellement utilisés sont-ils sûrs ? Quels peuvent en être les inconvénients ?
- Combien de temps dure la protection ?
- Faut-il une vaccination chaque année ? Plusieurs fois dans l'année ?
- L'efficacité vaccinale dépend-elle de l'âge ?
- Comment apprécier l'impact de la vaccination dans différents groupes de population ?
- Les bénéfices médicaux et économiques de la vaccination (coûts directs des cas et des complications évités) sont-ils supérieurs à l'ensemble des coûts de la vaccination ?
- A-t-on des pistes pour améliorer l'efficacité des vaccins actuels ?
- Peut-on espérer un vaccin assurant une protection à long terme en une seule prise ?

Analyse

I

Grippe et stratégies vaccinales

Introduction

La grippe représente-t-elle toujours une menace en dépit de l'évolution des connaissances et des moyens de lutte ?

Que nous ont appris les épidémies du passé ?

A-t-on des données fiables, comparables d'un pays à l'autre, sur l'impact de la grippe en termes de morbidité et de mortalité ?

Les réseaux de surveillance sont-ils suffisamment développés de par le monde et en particulier en France pour jouer leur rôle de dépistage de nouveaux variants et de système d'alerte des épidémies ?

La prévention par la vaccination représente une politique de santé d'envergure, mettant en jeu de multiples intérêts. La vaccination de groupes ciblés comme groupes à risque, la population âgée, en particulier, répond-t-elle à des objectifs réalistes de santé publique ?

La vaccination est-elle une opération dont les bénéfices l'emportent sur les coûts ?

Au cœur des préoccupations de santé publique, la grippe, qui tue chaque année en période épidémique, est une infection originale par rapport aux autres infections virales. Tirant son potentiel virulent de sa capacité à muter, le virus de la grippe, et principalement le virus A, constitue toujours un danger pour la planète. Les variations antigéniques mineures des deux protéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N) sont à l'origine des épidémies saisonnières. La menace pandémique réside surtout dans l'apparition, à intervalles plus ou moins grands, de mutations correspondant à un nouveau sous-type. Les possibilités de recombinaisons entre virus humains et animaux représentent un autre risque majeur de diffusion rapide de la maladie. C'est par l'intermédiaire du porc que l'inépuisable réservoir de virus aviaire se fraie un chemin vers l'homme en déjouant le système immunitaire.

Les données historiques, cliniques, épidémiologiques et sérologiques ont permis de caractériser les épidémies et pandémies de la fin du XIX^{e} siècle à 1977 : virus isolé, spécificité anticorps, origine, variabilité et mortalité. L'étude de ces épidémies marque l'évolution des idées et des progrès accomplis en matière de facteurs de risque, d'étiologie, de transmission, de prévention, de thérapeutique, d'information et de politique de santé.

L'épidémiologie de la grippe est dépendante de plusieurs facteurs : le type

viral mais aussi les interactions complexes entre le virus, l'hôte et l'environnement qui conditionnent la diffusion de la maladie (*Science*, 247, 1990).

L'impact de la grippe s'évalue en termes de morbidité, de complications et de mortalité. L'évaluation de la morbidité associée à la grippe pose de difficiles problèmes liés à la variabilité de la définition du diagnostic clinique et des signes cliniques. En règle générale, la grippe s'exprime par une fièvre supérieure à 38°3 associée à des troubles respiratoires (toux), des myalgies. Un coryza répond au diagnostic de grippe. Cependant, la confirmation biologique n'est retrouvée que dans un pourcentage réduit de cas en raison de la multiplicité des agents responsables de maladies respiratoires proches de la grippe. En contrepartie, tous les individus infectés par le virus grippal ne développent pas la maladie. La pathogénicité varie selon le type de virus. Estimée à 70 % pour le virus A, elle est plus faible pour le virus B. Le taux d'attaque de la maladie, de 5 à 20 % en période épidémique, est important chez les enfants et relativement faible chez les personnes âgées. Cependant, la grippe est souvent redoutable par ses complications pour la population âgée atteinte de maladies chroniques, nécessitant un taux élevé d'hospitalisation. La grippe demeure la seule maladie infectieuse qui se manifeste par un excès de mortalité par rapport à un niveau de base saisonnier coïncidant avec les périodes épidémiques. La population âgée représente la presque totalité de ces décès.

Les données épidémiologiques existent principalement depuis la mise en place des systèmes de surveillance au niveau mondial mais sont encore imprécises. La surveillance de la grippe est un élément important de la lutte contre la maladie. Dans les années 1950, l'OMS a développé un réseau de centres de référence qui s'est progressivement étendu à différents pays et qui joue un rôle déterminant dans l'isolement de nouveaux variants et dans l'identification des caractères antigéniques, indispensable à la mise à jour de vaccins adaptés chaque année. Des systèmes d'alerte destinés à détecter précocement les flambées épidémiques sur la base de critères cliniques et d'indicateurs d'activité sanitaire, avec le concours de médecins sentinelles, ont vu le jour dans plusieurs pays, en particulier en France avec le RNTMT[1] et le GROG[2]. Ce dernier, avec son réseau de médecins « préleveurs », assure également la surveillance virologique. Déjà largement opérationnels, ces dispositifs de surveillance virologique et épidémiologique gagnent 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.

La grippe constitue un véritable défi en termes de contrôle des épidémies. La vaccination ne peut être envisagée à l'heure actuelle dans une perspec-

(1) Réseau national téléinformatique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles

(2) Groupes régionaux d'observation de la grippe

tive d'éradication de la maladie en raison des difficultés de mise en œuvre de telles dispositions et de l'existence d'un réservoir animal. La vaccination implique donc des choix justifiés de politique de santé : limiter l'ampleur de l'épidémie en vaccinant en priorité les enfants et le personnel soignant, facteurs de dissémination du virus ; en vaccinant les personnes à haut risque de mortalité, comme les personnes âgées, et celles souffrant de maladies chroniques graves ; en vaccinant la population active dans le but de limiter les pertes économiques dues à l'absentéisme. La stratégie la plus appliquée actuellement consiste à vacciner les personnes à haut risque de mortalité et tout particulièrement les personnes âgées. Les études coût-bénéfice et coût-efficacité sont un élément important de ce débat. Malgré l'absence de méthodologie standardisée qui permettrait l'interprétation et la comparaison des résultats, les études réalisées dans différents pays montrent toutes un bénéfice relatif de la vaccination pour ce groupe de population.

1

Épidémies marquantes

Introduction

Les épidémies et pandémies de grippe n'ont pu être vraiment documentées que lorsque le laboratoire a confirmé, par la mise en évidence du virus ou des anticorps spécifiques, la relation entre le virus Influenza et les manifestations cliniques et épidémiologiques.

L'épidémie de 1936-1937 a permis d'apporter en 1938 la preuve virologique de la grippe clinique (Stuart-Harris) : celle-ci était due au virus Influenza A. Depuis, la description clinique de la grippe a peu varié même si, d'une épidémie à l'autre, on a rapporté des variations de sévérité (incidence des pneumonies, mortalité).

En 1940, Francis et coll. ont isolé le virus Influenza B, deuxième agent d'épidémie de grippe.

En 1941, Hirst a mis en évidence la propriété hémagglutinante du virus Influenza A, ce qui a permis de mettre au point un test sérologique de titrage des anticorps (Hirst, 1942) et donc la possibilité d'identifier des virus Influenza.

Dès la seconde moitié du XIX^{e} siècle, la surveillance épidémiologique de la grippe a été réalisée en Grande-Bretagne et aux États-Unis avec l'enregistrement de la mortalité par grippe (pneumonies). Des poussées épidémiques ont été observées irrégulièrement. C'est en 1943 que, pour la première fois, on a mis en relation la variation antigénique du virus Influenza type A (*drift*) et le phénomène épidémique (Kilbourne, 1975).

En 1947, un nouveau sous-type antigénique H1N1 est apparu, et jusqu'en 1950, celui-ci n'a pas entraîné un surcroît de mortalité. En revanche, une deuxième variation *drift*, décrite en 1951, s'est accompagnée de surmortalité.

En 1953, Davenport et coll., disposant de plusieurs souches grippales différentes (A/Shope/31 (Swine), A/PR/8/34, A/FM/1/47 et B/Lee), ont réalisé la première grande enquête sérologique rétrospective par l'utilisa-

tion de l'inhibition de l'hémagglutination. Ils ont décrit la présence d'anticorps (AC) anti HSW chez les sujets nés avant 1926 en relation avec la « grippe espagnole » de 1918 à 1919.

La pandémie de « grippe asiatique » (1957-1958) a été associée à une souche dont les antigènes H (hémagglutinine) et N (neuraminidase) étaient différents de tous les antigènes connus : Influenza A H2N2. La diffusion géographique de cette épidémie a pu être décrite, et son origine probable est située en Asie. Elle a remplacé totalement la grippe A H1N1. Au cours de la seconde vague, il a été prouvé que le virus Influenza B a circulé en même temps que le virus Influenza A.

La pandémie de 1968-1969, originaire d'Asie, est due à un virus dont l'antigène H est différent. On a recherché une origine animale à ce virus en comparant cette hémagglutinine A (HA) avec celle des souches animales (équines, aviaires, porcines) disponibles. Il en est issu l'hypothèse de la recombinaison génétique (Webster-Easterday) basée sur la connaissance de la fragmentation du génome ARN du virus Influenza (Skehel) et sur les avancées rapides de la virologie moderne qui a pris le virus Influenza A comme l'un de ses modèles favoris.

L'OMS a créé de nouveaux centres de référence dans les pays qui avaient des laboratoires de virologie compétents. Ces centres nationaux et internationaux ont organisé et renforcé des réseaux de surveillance au début des années 1970 et l'OMS a organisé des réunions annuelles pour définir officiellement le contenu des vaccins après examen de la situation mondiale.

En 1973, on disposait des sous-types d'hémagglutinine A : H0, H1, H2 et H3 qui ont permis de vastes enquêtes sérologiques rétrospectives (Stuart-Harris et coll., 1985).

La juxtaposition des données historiques, cliniques et épidémiologiques (mortalité) et des données sérologiques ont permis d'attribuer à différents sous-types viraux les grands phénomènes épidémiques et pandémiques marquant par la surmortalité qu'ils avaient entraînée (Tableau 1-I).

Les critères cliniques de la grippe, ou influenza, ont été décrits de manière très évocatrice dès le début du XVI^{e} siècle par Ambroise Paré. L'épidémie européenne de 1557 a été rapportée par des médecins français, allemands, espagnols et italiens : « fièvre élevée, toux, céphalées, douleurs des reins et des membres. On meurt le 4^{e}, le 7^{e}, ou même le 14^{e} jour ». Cette description reste d'actualité. La diffusion générale et rapide, la gravité des symptômes (pneumonies surtout), la mortalité élevée et l'extrême contagiosité ont fortement marqué les chroniqueurs.

Tableau 1-I - Succession des épidémies et pandémies d'influenza A d'étiologie « prouvée »

Années	Épidémies pandémies	Virus isolé	Spécificité AC
1889 - 1890	Pandémie	-	Anti H2
1900	Pandémie	-	Anti H3 (H/eq/2)
1918 - 1919	Pandémie Grippe « espagnole »	-	Anti HSW (nés avant 1926)
1927		Aviaire A/FPV/27	
1929 - 1930	Pandémie	Porcin A/SW/31 (HSWN1)	Anti HSW
1933 - 1934	Épidémie	A/PR/8/34 : H0N1 Souche 1943 : Variation AG	Anti H0
1947	« Pandémie »	A/FM/1/47 : H1N1 Souche 1951 : Variation AG	Anti H1
1957	Pandémie	A/SING/1/57 : H2N2 Équinés A/Eq/1/56 A/Eq/2/63 Souche 1962 : Variation AG	Anti H2
1968 - 1969	Pandémie	A/HK/1/68 : H3N2	Anti H3 (H/Eq/2.H/AV/7)
1976	Épidémie limitée	A/NJ/1/76 :HSW N1 (SW H1N1)	-
1977	« Pandémie »	A/URSS/90/77 : H1N1	Anti H1

Origine géographique

La première pandémie décrite remonterait à 1580. Originaire d'Asie, elle serait passée par l'Afrique, puis l'Europe. La marche d'est en ouest et du nord au sud a été signalée dès 1729-1733. Cependant, l'origine asiatique n'a pas été prouvée pour toutes les pandémies (Tableau 1-II).

Tableau 1-II - Origine géographique des pandémies et des grandes épidémies de grippe

Années	Origines
1781 - 1782	Asie
1833 - 1837	Europe du Nord ⇨ Angleterre ⇨ France ⇨ Espagne
1889 - 1890	Russie → Sibérie → Asie Centrale → Europe └→ Canada → Groenland ↑
1918 - 1919	États-Unis → Europe (Brest) Autres foyers ? - Asie - Afrique : Sierra Leone
1947	?
1957 - 1958	Chine (Kweichow)
1968 - 1969	Chine (Hong Kong)
1976 - 1977	Chine (Tien Tsin)

Trois facteurs permettent de mettre en évidence l'origine d'une épidémie ou d'une pandémie :

- le mode de surveillance de la mortalité et la morbidité des différents pays ainsi que le délai d'enregistrement officiel propre à chaque pays,
- l'existence de données épidémiologiques officielles et accessibles,
- la présence de laboratoires, de centres de référence et d'autres spécialistes capables d'apporter une preuve virologique précise de l'origine de l'épidémie.

Plus de 100 centres nationaux de référence (CNR) sont répartis dans le monde. Depuis une dizaine d'années, la Chine fait un effort particulier dans ce domaine. En revanche, le continent africain en reste dépourvu.

Ces CNR, réseaux complexes associant médecins généralistes, médecins de santé publique et laboratoires, ont analysé les spécificités géographiques de la grippe. Le croisement de leurs conclusions a fait apparaître que les foyers des épidémies de grippe sont dispersés et qu'ils ne diffusent pas dans le même sens d'un hiver à l'autre ; de plus, ils ne sont pas dus au même sous-type, ni au même variant dans une même région géographique, voire d'une province à une autre.

Dès 1889-1890, Parsons (1891 et 1893) a noté les vagues successives des pandémies. Les deux vagues de 1918-1919 sont remarquables, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis. La première vague est survenue en foyers d'épidémies peu sévères (très peu de complications) et de courte durée (quelques semaines). Attaquant enfants et adultes, ils sont surtout apparus dans les écoles, les camps militaires et les usines. Après une pause de quelques mois, la seconde vague a brutalement déferlé de manière extensive. Elle a été meurtrière et ses formes compliquées (malignes respiratoires, hémorragiques, digestives, nerveuses) ont augmenté. Elle a duré plusieurs mois (pour l'ensemble d'un pays), submergeant les capacités publiques ou privées de prise en charge médicale des pays, désorganisant ainsi les transports, et même les enterrements.

Dès 1918, on avait constaté que la première vague, observation faite en particulier à Chambéry (Guedel, 1991), avait protégé les individus et la population de la seconde vague. En ce qui concerne les pandémies de 1918-1919, 1957-1958, 1968-1969, on a observé qu'il se passait environ six mois entre la première vague et la deuxième vague de pandémie vraie.

Pour la grippe A H1N1 (1947 et 1976-1977), on n'a pas observé de pandémie vraie, ni les deux vagues successives. Au début, elle s'est manifestée par des foyers atteignant les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes (militaires). En 1950, après trois ans de diffusion discrète sans surmortalité, une variation (dérive) antigénique s'est accompagnée d'une réelle diffusion épidémique avec surmortalité. La même observation a été faite en 1977 et en 1980 (Aymard, 1983).

Phénomène saisonnier

Le pic d'incidence hivernal de la grippe est retrouvé pour toutes les épidémies de grippe A dans les pays tempérés le plus souvent entre novembre et février. La grippe B est en général épidémique à la fin de l'hiver, mais elle peut également survenir entre mars et mai. Cette particularité saisonnière n'est pas expliquée à ce jour.

Le taux d'attaque a été particulièrement bien mesuré dans les groupes

Ce taux d'attaque est toujours plus élevé chez l'enfant de moins de 10 ans que chez l'adulte ; de même, il est plus élevé chez l'adulte âgé et le vieillard au cours de la deuxième ou troisième vague.

En 1889-1890, le taux de mortalité par grippe maligne, œdème aigu du poumon et pneumonie bactérienne, a été très élevé chez l'adulte âgé et le vieillard. L'utilisation thérapeutique des sulfamides en 1939, puis des antibiotiques en 1945 a permis de réduire le taux de mortalité.

L'évaluation de l'impact a toujours été critiquée en raison de l'exhaustivité du recueil du nombre de morts en période de forte épidémie et de pandémie, de la spécificité de la grippe, du délai de collecte des données et parfois de la censure (militaire ou civile !). Cependant, la comparaison des relevés annuels a fait émerger le concept d'excès de mortalité (Farr). Il permet de définir l'existence d'une épidémie (1847). Quant aux relevés de morbidité, ils dépendent non seulement du mode d'organisation des réseaux de santé publique et du type d'exercice médical, mais aussi de la spécificité de la grippe, de ses formes cliniques (inapparentes, atypiques) et de l'évaluation de l'impact par enquêtes sérologiques. Ces enquêtes fournissent toujours des données rétrospectives et signalent les « infections » (différent de la morbidité).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque ont été décrits au cours des diverses épidémies et pandémies historiques.

C'est à l'âge adulte que se développent les formes malignes (hypothèse pathogénique « sensibilisation »). Les personnes âgées développent des formes pneumoniques. La femme enceinte peut en mourir ou bien avorter. Le surmenage, la surpopulation et l'atmosphère confinée sont plus d'ordre social. Sur ce point, le concept de « foyer épidémique » est apparu en 1889-1890 aux magasins du Louvre (Guedel, 1991).

Le changement de temps, relaté dès 1890 et maintenant appelé « pic d'incidence saisonnier », est un facteur de risque toujours inexpliqué quant à ses mécanismes (rôle des facteurs environnementaux).

Étiologie

Durant la pandémie de 1889-1890, il a été admis que la grippe était due à des agents pathogènes transmis de personne à personne (Guedel, 1991).

L'ère pasteurienne s'est centrée sur la recherche active de bactéries associées à la grippe, bénigne et surtout compliquée. De nombreux isolements

de bactéries, streptocoques, pneumocoques..., ont été réalisés. En 1892, Pfeiffer annonçait qu'il avait isolé le bacille de l'Influenza des sécrétions rhinopharyngées de grippés (actuel *Haemophilus Influenzae*). Malgré les controverses, le bacille de Pfeiffer restera l'agent étiologique de référence jusqu'en 1918.

Charles Nicolle et Charles Lebailly (1918) démontrent la transmissibilité de la grippe au singe puis à l'homme par l'inoculation de filtrats de sécrétions bronchiques de grippés par voie nasale et conjonctivale. Ils arrivent à la notion de virus filtrant.

Les surinfections bactériennes très importantes vont justifier les mesures préventives et thérapeutiques.

Pour Shope (1958), c'est l'association du virus grippal et de l'*Haemophilus Influenzae* qui est probablement responsable de la virulence particulière de la grippe de 1918-19.

Transmission

Les modes de transmission sont décrits en particulier en 1889-1890 et 1918 (Guedel, 1991). On distinguait alors deux types de voie de transmission : par contact homme-homme («exhalaisons », sécrétions, toux, linge...) et par « l'atmosphère » des pièces où sont les malades, les sites publics qui constituent des « foyers épidémiques » (écoles, camps, églises, usines, théâtres, cabarets, restaurants).

L'étude des mécanismes de transmission de la grippe a bénéficié des connaissances acquises sur la tuberculose étayant les notions de contamination interhumaine directe et indirecte et aérienne de proximité. Il en est ressorti des recommandations de prophylaxie non spécifique et spécifique.

Réservoir de virus

Les virus de pandémies, présentant une coupure antigénique (*shift*), soit de l'hémagglutinine A (HA), soit de la neuramidase A (NA), soit des deux antigènes (AG), étaient supposés provenir du réservoir animal. En effet, des épidémies extensives de « grippe » avaient touché des porcs aux États-Unis en 1918. Ainsi, en 1936, Shope avait mis en relation le virus porcin SW H1N1 et les anticorps trouvés chez les humains nés avant 1926. Le virus H2N2 de la pandémie de 1957 est supposé être d'origine aviaire. De

virus H3N2 ont très rapidement perdu leur caractère « aviaire » (site de fixation aux globules rouges) et ont été isolés au cours de la deuxième vague (plus sévère).

La mise en évidence du virus Influenza A des oiseaux migrateurs (Pereira 1967) et la persistance de ces virus dans les lacs froids de Norvège (Schild, 1972 cité par Stuart-Harris, 1985) ont permis d'avancer l'hypothèse de transports de virus grippaux par ces oiseaux. La contamination des eaux et de l'environnement, des animaux domestiques et de l'homme serait à l'origine de « recombinaison » entre souches humaines et animales.

En 1976, l'épisode de grippe A/NJ/76 a illustré le passage accidentel de la souche SW H1N1 du porc à l'homme au cours d'une épidémie limitée et associée à la circulation de H3N2 (Neustadt et Fineberg, 1978).

En définitive, il est plus probable que les virus Influenza A passent de l'homme à l'animal dans lequel ils s'adaptent et subissent des variations antigéniques différentes et beaucoup moins importantes, exemple : SW H1N1 et SW H3N2.

On peut donc alors s'interroger sur la localisation des souches avant et après la pandémie (animal ou homme ?).

Virus d'épidémies interpandémiques

Ces virus présentent des variations antigéniques dont le réservoir est l'homme. Ils provoquent des infections endémiques cliniquement inapparentes ou atypiques (preuve sérologique) et parfois des infections persistantes chez des bronchitiques chroniques.

Ces souches ont contribué à faire la preuve que les populations virales revêtent un caractère hétérogène. Elles ont également permis le constat de remplacement progressif d'un variant par un ou plusieurs autres, différents d'un pays à l'autre ou d'un continent à l'autre.

Même si les grippes A et B sévissent en même temps, la preuve de la co-infection par ces 2 types différents n'a jamais été apportée. La co-infection avec deux sous-types A a été observée chez l'homme et chez l'animal (échange de gènes entre souches de la même espèce animale).

Thérapeutique et prévention

De nouvelles thérapeutiques ont été largement utilisées à partir de 1918-1919 se substituant aux thérapeutiques symptomatiques (saignée, purge, abcès de fixation, injection de métaux colloïdaux, révulsion locale, oxygène, tonicardiaques, alcool). Les antipyrétiques (quinine, antipyrine, aspi-

rine) ont fait leur apparition. Les antiseptiques ont été utilisés comme désinfectants pour les patients comme pour les lieux publics.

L'immunité après infection grippale avait été observée dès 1889-1890. En 1918, à Chambéry par exemple, après le passage de la première vague, la population fut peu touchée par la deuxième. La suite des expériences de Nicolle et Lebailly avait montré qu'un individu, infecté puis guéri, était protégé contre une réinfection.

La mise en évidence des bactéries présumées responsables s'était accompagnée de celle des anticorps sériques (agglutinants) et des premiers essais de vaccins bactériens utilisant des suspensions de bactéries tuées (chaleur + acide phénique). Le vaccin anglais contenant le bacille de Pfeiffer associé aux pneumocoques et streptocoques aurait réduit nettement le taux de complications infectieuses dans l'armée (28,4 % à 2 %). Le vaccin français qui contenait aussi un mélange de ces trois espèces et des staphylocoques n'a été utilisé que de façon très limitée et à titre curatif. Des sérums humains et animaux antipneumo et streptococciques, du sang de convalescent (citraté filtré) et du sérum ont également été utilisés.

L'épidémie mondiale de 1977 due à H1N1 a démontré clairement la persistance de l'immunité après la pandémie de 1947 à 1957 puisque seuls les sujets de moins de 20 ans ont été infectés et malades. La réinfection des plus âgés a été asymptomatique.

Information et politique de santé

Les voies de propagation de la grippe sont celles des déplacements humains : l'armée en 1918-19 a été un important vecteur de diffusion. De même, les migrations de travailleurs, les transports de vivres... participent au développement des épidémies.

Des fermetures de lieux publics, des désinfections... ont parfois été préconisées. Durant la pandémie de 1918-19, des prises de décision et d'organisation des mesures de contrôle ont été diversement réalisées selon les pays et selon qu'il s'agissait de santé militaire et de santé civile. L'information permet l'annonce et la localisation des épidémies et pandémies, la publication des méthodes de contrôle et leurs explications, ainsi que la diffusion des informations scientifiques et techniques les plus récentes aux acteurs de santé. Elle est parfois soumise à la censure (militaire et civile), à l'amplification ("effet scoop"), aux diverses "perversions" liées aux facteurs humains (rumeurs, faits et chiffres fondés ou non, souci de priorité...) ; elle a le souci (légitime) d'informer sans paniquer.

Les décisions sont toujours influencées par les contextes politique et éco-

des règles d'hygiène et de prévention tout à fait acceptables de nos jours et a créé localement à Lyon un corps d'aides-infirmières pris en charge par la municipalité, et qui a permis un réel contrôle de la situation (Guedel, 1991).

En Angleterre, l'échec de la politique sanitaire pendant l'épidémie de 1918-19 (Tomkins, 1992) est attribué au fait même que les professionnels de la santé publique ont fait de l'obstruction et n'ont pas fait preuve d'autocritique.

Aux États-Unis, en 1976, face à la grippe SW H1N1, la décision de vacciner toute la population a été prise suite à l'intervention de G. Ford alors qu'il était devenu clair qu'il n'y avait pas d'épidémie (Neustadt et Fineberg, 1978).

Les figures 1.1 et 1.2 présentent les données recueillies sur la mortalité au cours des épidémies de grippe depuis plus de cent ans en Angleterre et au Pays de Galles.

En conclusion

La grippe présente un tableau clinique inchangé depuis les descriptions historiques ; parmi les facteurs de risque, le niveau socio-économique n'a que peu de poids.

La variation antigénique, dérive (*drift*) ou cassure (*shift*), n'est pas systématiquement associée à une épidémie ou une pandémie. Si l'on a pu parler de remise en circulation des souches humaines responsables de pandémie, on n'a pas vu de "retour à une structure antigénique antérieure" chez les variants successifs d'une souche de pandémie (ex : H3N2).

Le degré de variabilité antigénique des souches de type A sous-types H1N1 et H3N2 est différent, de même que pour la souche B, H3N2 étant de loin la souche la plus variable. La dérive antigénique des souches A H3N2 est beaucoup plus fréquente et importante chez l'homme que chez le porc. La théorie de la "recombinaison" génétique a été confirmée sur le terrain pour les souches humaines chez l'homme et pour les souches porcines chez le porc (Gourreau et coll., sous presse).

Le dogme du remplacement d'un variant par un autre est tombé à l'occasion de la survenue de A H1N1 chez l'homme en 1976-77. Il a été "émoussé" dès les années 1980 lorsqu'on a pu mettre régulièrement en évidence l'hétérogénéité antigénique puis génomique des variants en circulation, d'où les difficultés de choix des souches vaccinales.

La transmission interhumaine reste la règle et ce n'est que depuis ces dernières années que l'on a pris conscience du rôle éventuel du personnel soignant comme vecteur du virus.

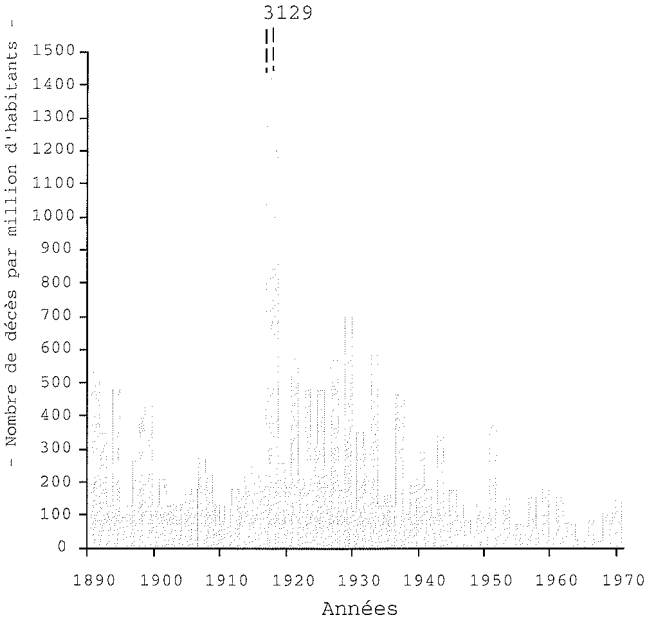
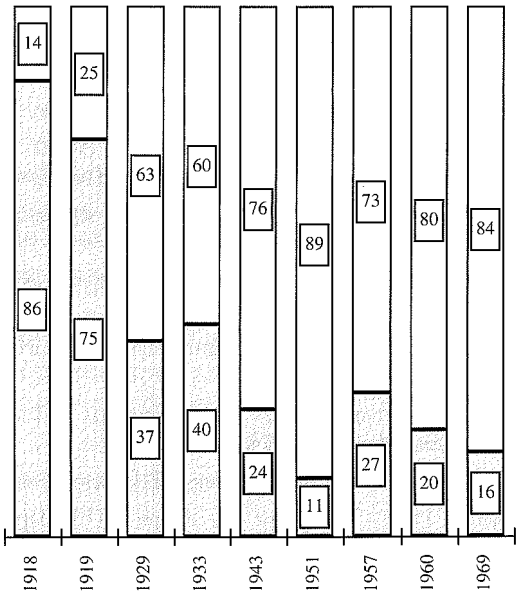


Figure 1-1 - Mortalité due à la grippe pendant la période de 1890-1970 en Angleterre et dans le Pays de Galles (par milliers d'habitants)



SOURCE : Stuart-Harris et coll., 1985

Aux antiseptiques se sont ajoutés les antibiotiques dans le traitement et la prévention de la grippe compliquée par surinfection bactérienne (cause la plus fréquente de complication encore de nos jours). A la prévention spécifique par vaccin anti Virus Influenza pourraient s'ajouter utilement les vaccins anti-bactériens (pneumocoque, *haemophilus influenzae*). La stimulation de l'immunité non spécifique par diverses substances chimiques et cytokines est régulièrement pratiquée dans le but d'améliorer l'immunogénicité des vaccins.

Les stratégies de contrôle sont fortement marquées par le contexte politique, l'autorité des intervenants (experts scientifiques et autres) et l'influence des médias.

Les relevés systématiques de morbidité-mortalité fournissent un matériel utile pour tenter de modéliser la diffusion de la grippe (épidémies). Les modèles (en particulier probabilistes) paraissent bien décrire le phénomène épidémique, mais il ne semble pas, pour l'instant, possible d'établir un ou des modèles prédictifs d'intensité et de diffusion géographique.

BIBLIOGRAPHIE

AYMARD M. The epidemiology of the influenza A H1N1, Symposium « current topics and prospects in influenza », Valladolid, 6-10 septembre 1983. *Proceedings Microbiologia*, II, 133-140, 1983

DAVENDPORT FM, HENNESSY AV, FRANCIS T. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med.* 1953. **98**. 641.

FRANCIS T. A new type of virus from epidemic influenza. *Science.* 1940. **92**. 405.

GOURREAU JM, KAISER C, VALETTE M, DOUGLAS AR, AYMARD M, Isolation of two H1N2 influenza viruses from swines in France. *Arch Virol* (sous presse)

GUEDEL N. *L'épidémie de grippe « espagnole » 1918-19 et ses répercussions dans la ville de Lyon.* Thèse Médecine, Lyon, n°154, 1991

HILDRETH ML. Contemporary Concepts of Aetiology. Therapy and Prevention. *The Soc. for Soc History of Medecine.* 1991. 277-294.

HIRST JK. The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryons effected with influenza virus. *Science.* 1941. **94**. 22.

HIRST JK. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med.* 1942. **75**. 47.

KILBOURNE ED. *The Influenza Viruses and Influenza.* Ed. Acad-Press, New York, 1975

NEUSTADT RE, FINEBERG HV. *« The Swine Flu Affair ».* US Department of Health. Education and Welfare publ., 1978

NICOLLE C, LEBAILLY C. Quelques notions sur le virus de la grippe. *CR Acad. Sci.*, 607-610, séance du 21 oct. 1918

PARSONS HF. *Report of the influenza epidemic, 1889-1890.* Local Government Board Report, HMSO, London, 1891

PARSONS HF. *Further report on papers on epidemic influenza, 1889-1892.* Local Government Board, HMSO, London, 1893

PEREIRA HG, TUMOVA B, WEBSTER RG. Antigenic relationships between influenza A viruses of human and avian origins. *Nature* (London). 1967. **215**. 982.

SHOPE RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*, 1936. **63**. 669.

SHOPE RE. Influenza : history, epidemiology and speculation. *Public Health Rep*, 1958. **73**. 165-178.

STUART-HARRIS H, SCHILD GC, OXFORD JS. *Influenza : the viruses and the diseases.* 2nd Edition, Edward Arnold, 1985

TOMKINS SM. The failure of expertise : Public Health policy in Britain during the 1918-1919 influenza epidemic. *Soc Hist Med.* 1992. 435-454.

2

Mesures épidémiologiques

Morbidité

Deux sources importantes de variations interviennent pour l'évaluation de la morbidité grippale : l'existence d'une confirmation biologique (sérologique et/ou isolement virologique) et le choix des critères cliniques pour l'affection symptomatique. Il n'existe pas de consensus et, à l'évidence, ces définitions sont dépendantes du système de surveillance qui varie d'un pays à l'autre.

• La variabilité liée à la confirmation biologique est due à la diversité des agents responsables de maladies respiratoires de même expression pathogénique que le virus grippal : au cours d'un "screening" systématique de tout sujet âgé hospitalisé pour maladies respiratoires "hautes" et non bactériennes, une étiologie par prélèvement nasal ou de gorge et/ou par sérologie n'est retrouvée que dans 23% des cas (42 sur 179). Les pathogènes identifiés sont principalement le virus respiratoire syncitial (VRS), le coronavirus, le rhinovirus et, à un moindre degré, influenza et adénovirus (Nicholson et coll., 1990). Une autre étude menée en ambulatoire (Monto et coll., 1993) montre également que le nombre de prélèvements positifs en cas de maladie respiratoire (bactérienne et virale) est de 22% (492 sur 2 227) sur une période de cinq ans, dont environ 20% de virus grippal A ou B, ce qui ramène le diagnostic confirmé de grippe face à une infection respiratoire à moins de 5% ! Chez l'enfant, une étiologie est retrouvée dans près de 50% des cas dont 30% d'origine grippale, mais la période étudiée dans cet article couvrait une année fortement épidémique de grippe (Glezen et coll., 1980). Ces taux sont plus élevés au cours des périodes épidémiques où l'on retrouve une séroconversion au virus grippal en cas de maladie respiratoire dans 10 à 20% des cas avec de grandes variabilités liées à l'âge (Monto et coll., 1993 ; Glezen, 1980) (5 fois plus fréquente chez le sujet de moins de 20 ans que chez le sujet de plus de 20 ans). Il est probable cependant que la présence d'anticorps préalable à l'infection chez le sujet plus âgé

explique en partie cette disparité dans une étude reposant sur l'existence de séroconversion en tant que critère d'infection au virus grippal. Signalons qu'en termes d'agents pathogènes de symptomatologie proche de la grippe on retiendra : les rhinovirus, le VRS, parainfluenzae 1 et 2, parainfluenzae 3, adénovirus, coronavirus (Nicholson et coll., 1990 - Monto et coll., 1993 - Glezen et coll., 1980 - Glezen, 1982) et agents bactériens.

• La variabilité liée à la définition du diagnostic clinique : à titre d'exemple, plusieurs travaux anglo-saxons conduits au *Royal College of General Practitioner* ont rapporté les définitions suivantes (Fleming, 1989 - Fleming et coll., 1988) : la grippe est définie par l'association de fièvre, de symptômes systémiques (particulièrement myalgies, frissons, malaise général, céphalées) survenant en période épidémique (mais non confirmée par examen de laboratoire). Les signes respiratoires présents sont caractérisés par une toux sèche sans catarrhe. Le syndrome grippal comporte l'association de symptômes respiratoires importants mais en dehors d'un contexte épidémique évident. Enfin, le "coup de froid" (*common-cold*) relève de l'association d'une rhinorrhée, de céphalées frontales éventuelles (sinusite), d'éternuements et comporte une fièvre peu marquée. En France, le diagnostic préconisé par le RNTMT est celui de l'association d'une fièvre supérieure à 39°C à des signes respiratoires et des myalgies. Enfin, on notera que le CDC utilise comme définition l'association d'une fièvre supérieure à 38°3 avec toux et coryza.

• La variabilité liée aux signes diagnostiques, sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive : le maître symptôme de la grippe est la fièvre. Ce signe à lui seul apparaît prépondérant pour les sensibilités et spécificités du diagnostic. Sur des infections confirmées par sérologie chez des personnes âgées en maison de retraite, et en ne considérant comme seul autre signe diagnostique que la présence d'une toux, la sensibilité du diagnostic varie de 78% pour un critère "fébrile" de 37°8, 70% pour 38°3 et chute à 26% pour une température supérieure à 38°9 (Taylor et coll., 1992). Autrement dit, avec un tel critère, le diagnostic de grippe face à une infection respiratoire par le virus grippal n'est pas porté dans 3/4 des cas. Les spécificités pour les mêmes valeurs sont respectivement de 73%, 86%, 93%. En se fondant sur les valeurs prédictives positives, les auteurs concluent que la limite de 38°3 (101°F) est la meilleure, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 73%. Dans d'autres études, la sensibilité du diagnostic clinique associé au critère "fièvre supérieure à 37°8" varie de 50 à 85%, principalement en fonction de l'âge des sujets (Treanor et coll., 1992 - Gruber et coll., 1990 - Fox et coll., 1982). Ceci est d'autant plus important que la vaccination diminue significativement les formes fébriles de la maladie sans en atténuer les autres signes - respiratoires supérieurs, myalgies, céphalées (Gruber et coll., 1990).

Cette liste n'est pas limitative, et il reste une part importante de variabilité liée à l'agent viral circulant (et donc l'année épidémique concernée),

aux méthodes de références diagnostiques utilisées, au type et à la structure de la population étudiée et même à l'utilisation et l'efficacité du vaccin.

Mortalité

La plupart des études reposent sur l'examen des statistiques de mortalité. Néanmoins, la définition de la mortalité par grippe pose là encore des problèmes. Il peut s'agir de mortalité par grippe "enregistrée" comme telle (CIM9 487), de mortalité par pneumonie et grippe (CIM9 480-487) ou "d'excès de mortalité" en rapport avec la grippe dans une tranche donnée de la population.

Il reste un problème important, si on s'intéresse à la grippe en termes de mortalité : il faut tenir compte des décès liés à la grippe qui peuvent être déclarés sous une autre cause. Particulièrement chez le sujet âgé, la grippe peut entraîner le décès soit directement, soit par la décompensation d'une maladie chronique sous-jacente. Par ailleurs, la grippe ne fait pas l'objet de prélèvement virologique et reste souvent méconnue au moment du décès. C'est pourquoi, fréquemment, la présence d'une maladie sous-jacente peut induire une erreur de classification de la part du médecin qui remplit le certificat, notifiant sous une autre cause (infarctus ou pneumonie, par exemple) un décès réellement attribuable à la grippe (et qui aurait dû être déclaré comme tel).

Impact de la grippe

Morbidité

On entend par pathogénicité la proportion d'individus qui, infectés par le virus grippal (Influenza A ou B), vont développer la maladie. Celle-ci n'est pas totale et nombre d'infections peuvent passer inaperçues. Les principales études publiées sur le sujet sont issues d'une cohorte épidémiologique (Tecumseh dans le Michigan) suivie pendant onze ans. Au moins 1 000 individus issus de foyers familiaux étaient suivis en permanence : le rapport entre le taux de maladie respiratoire avec infection confirmée par culture et le taux de séroconversion virologique (2 prélèvements avec multiplication par 4 du taux d'anticorps) est de 61 à 73%, ce qui signifie (en supposant une sensibilité équivalente pour les deux méthodes - culture et sérologie) que la pathogénicité du virus grippal A est d'environ 70% (Monto et coll., 1993). Ce résultat confirme celui d'une étude préalablement menée dans laquelle le nombre d'infections grippales confirmées et asymptomatiques était d'environ 25% (Fox et coll., 1982).

Au cours d'un autre travail, des sujets infectés expérimentalement avec un virus sauvage de type B ne développeraient des signes cliniques que dans 42% des cas après une contamination prouvée (Clements et coll., 1990).

Le taux d'attaque des maladies fébriles respiratoires est d'environ 2,5 en moyenne par sujet et par an (Monto et coll., 1993) avec une évidente prédominance pour les sujets de moins de 5 ans (4,6/an) et une décroissance progressive avec l'âge (en moyenne 1,6/an chez les plus de 40 ans). Ce taux ne tient pas compte des périodes épidémiques. Le taux d'attaque par infection sérologique à virus Influenza au cours d'épidémie varie entre 5 et 20% de la population "tout venant" (Monto et coll., 1993 - Sullivan et coll., 1993 - Gleze, 1982 - Fox et coll., 1982 - Monto et coll., 1985 - Glezen et coll., 1991) avec des variations importantes en fonction de l'âge (plus important chez le jeune) et le type de virus (A/H3N2 > A/H1 N1 > B). Il est par ailleurs connu que ce taux peut être beaucoup plus important dans les communautés et particulièrement chez les sujets les plus vulnérables (crèches, maisons de retraite).

Au cours des épidémies observées par le RNTMT en France, l'incidence hebdomadaire de syndrome grippal (non confirmé) varie de 5/1 000 en cas de petite épidémie à 20/1 000 en cas d'épidémie importante. L'incidence au cours de l'épidémie de 1989-1990 fut respectivement de 86/1 000 chez les moins de 5 ans, de 77/1 000 dans la tranche d'âge des 5-64 ans et de 18/1 000 chez les plus de 65 ans (RNTMT). Aux Pays-Bas, les incidences annuelles de morbidité observées chez les sujets de plus de 60 ans varient de 15 à 90 pour 1 000 sujets (Sprenger et coll., 1991).

Complications

Très peu de travaux ont été publiés sur le sujet. Dans l'étude de Perrotta (Perrotta et coll., 1985), les taux d'hospitalisation pour "pneumonie et grippe" sur trois épidémies successives atteignent de 9 à 14 pour 10 000, avec d'importantes variations liées à l'âge : les taux de complication sont beaucoup plus importants chez les "très jeunes" (<1 an : 50-70/10 000) et les sujets âgés (>65 ans : 30-60/10 000), résultats confirmés par Glezen (Glezen, 1982). Dans l'enquête de Fedson (Fedson et coll., 1992), l'incidence annuelle d'hospitalisation en 1982-83 atteint jusqu'à 700/10 000 individus chez le sujet de plus de 75 ans, porteur d'une maladie chronique à risque et précédemment hospitalisé durant l'année.

Mortalité

Peu de travaux sont réalisés sur la population totale et la plupart des études sont limitées à la tranche des sujets âgés.

Les sujets porteurs de maladies respiratoires chroniques, d'affections cardiaques ou rénales, ainsi que les sujets diabétiques ou atteints d'autres

troubles endocriniens sont classiquement considérés comme étant "à risque élevé" de décès par grippe (Nicholson, 1990). Dans une étude reprenant les aspects cliniques des décès par grippe et pneumonie survenant durant deux épidémies de grippe A, les taux de mortalité annuels chez les sujets de plus de 65 ans varient de 9 pour 100 000 dans le groupe sans maladie chronique à 797 pour 100 000 dans le groupe de ceux atteints de plus d'une maladie chronique (Barker et coll., 1982).

Par ailleurs, il a été montré au cours de plusieurs études épidémiologiques de mortalité, que des décès par grippe pouvaient être enregistrés comme décès dus aux maladies chroniques sous-jacentes, et particulièrement en cas de maladies respiratoires chroniques ou maladies cardio-vasculaires (Sprenger et coll., 1993 - Curwen et coll., 1990 - Tillet et coll., 1983 - Alling et coll., 1981) ; on parle alors de mortalité attribuable à la grippe.

Aux États-Unis, la plupart des méthodes utilisées pour estimer un "excès de mortalité lié à la grippe" sont basées sur la détermination d'un nombre de décès toutes causes confondues, observé au-dessus d'un niveau de base saisonnier et coïncidant avec les périodes épidémiques d'isolement de virus. Dans ces études, les taux de mortalité chez les sujets de plus de 65 ans sont de 20/100 000 jusqu'à 180/100 000 durant les périodes épidémiques (Alling et coll., 1981 - Stroup et coll., 1988 - Lui et coll., 1987).

Le taux de mortalité annuel attribuable à la grippe dans les causes de décès respiratoires et cardiovasculaires est de 140/100 000 en moyenne chez les sujets de plus de 70 ans aux Pays-Bas entre 1967 et 1982 (Sprenger et coll., 1989). En Angleterre et Pays de Galles, durant l'hiver 1989-1990, le nombre de décès attribuables à la grippe était 9 fois supérieur au nombre de décès enregistrés, produisant 20 000 décès par grippe au total chez les sujets de plus de 75 ans (Curwen et coll., 1990). La même année, aux Pays-Bas (sujets de plus de 70 ans), le nombre de décès non enregistrés mais attribuables à la grippe était 3 fois supérieur au nombre de décès enregistrés et le taux de mortalité global par grippe était égal à 235/100 000 (Sprenger et coll., 1993). Par ailleurs, 45% de ces décès attribuables étaient retrouvés dans les causes de mortalité cardiovasculaires, 25% dans les causes pulmonaires et 30% dans les autres causes.

Enfin, en France, une étude réalisée entre 1980 et 1990 a montré que les taux de mortalité déclarée comme grippe chez les plus de 75 ans (de 11 à 80/100 000) représentaient 90% de l'ensemble des décès par grippe. Ces taux sont plus élevés en prenant en compte la mortalité attribuable à la grippe (de 35 à 480/100 000, 350/100 000 en 1989).

BIBLIOGRAPHIE

ALLING DW, BLACKWELDER WC, STUART-HARRIS CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol*, 1981. **113**. 30-43.

BARKER WH, MULLOOLY JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol*, 1980. **112**. 798-811.

BARKER WH, MULLOOLY JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics. Implications for prevention. *Arch Intern Med*. 1982. **142**. 85-89.

CLEMENTS ML, SNYDER MH, SEARS SD, MAASSAB HF, MURPHY BR. Evaluation of the infectivity, immunogenicity, and efficacy of live cold-adapted influenza B/Ann Arbor/1/86 reassortant virus vaccine in adult volunteers. *J Inf Diseases*. 1990. **161**. 869-877.

CURWEN M, DUNNELL K, ASHLEY J. Hidden influenza deaths : 1989-1990. *Popul Trends*. 1990. **61**. 31-33.

FEDSON DS, WAJDA A, NICOL P, ROOS LL. Disparity between influenza vaccination rates and risks for influenza-associated hospital discharge and death in Manitoba in 1982-1983. *Ann Intern Med*. 1992. **116**. 550-555.

FLEMING DM, AYRES JG. Diagnosis and patterns of incidence of influenza, influenza like-illness and the common cold in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1988. **38**. 159-162.

FLEMING DM. Influenza, influenza-like illness and the common cold. *J R Coll Gen Pract*, Reference book, London Sabercrow Publishing, 1989

FOX JP, HALL CE, COONEY MK, FOY HM. Influenza virus infection in Seattle families, 1975-1979, I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol*. 1982. **116**. 212-27.

GLEZEN WP. PAREDES A, TABER LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. *JAMA*. 1980. **243**. 1345-1349.

GLEZEN WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982. **4**. 25-44.

GLEZEN WP, KEITEL WA, TABER LH, PIEDRA PA, CLOVER RD, COUCH RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1 : comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol*. 1991. **133**. 296-304.

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.

LUI KJ, KENDAL AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health*. 1987. **77**. 712-716.

MONTO AS, KOOPMAN JS, LONGINI IM. Tecumseh study of illness. Xlll. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol*. 1985. **121**. 811 -822.

MONTO AS. Influenza : quantifying morbidity and mortality. 1987. *Am J Med*. **82**. 20-25.

MONTO AS, SULLIVAN KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993. **110**. 145-160.

NICHOLSON KG. Influenza vaccination and the elderly. *BMJ.* 1990. **301**. 617-618.

NICHOLSON KG, BAKER DJ, FARQUHAR A, HURD D, KENT J, SMITH SH. Acute upper respiratory tract viral illness and influenza immunization in homes for the elderly. *Epidemiol Infect.* 1990. **105**. 609-618.

PERROTTA DM, DECKER M, GLEZEN WP, Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol.* 1985. **122**. 468-76.

SPRENGER MJW, VAN NAELTEN MAMG, MULDER PGH, MASUREL N. Influenza mortality and excess deaths in the elderly, 1967-1982. *Epidemiol Inf.* 1989. **103**. 633-641.

SPRENGER MJW, MULDER PGH, BEYER WEP, MASUREL N. Influenza : relation of mortality to morbidity parameters- Netherlands. 1970-1989. *Int J Epidemiol.* 1991. **20**. 1118-1124,.

SPRENGER MJW, MULDER PGH, BEYER WEP, VAN STRIK R, MASUREL N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *Int J Epidemiol.* 1993. **22**. 334-340.

STROUP DF, THACKER SB, HERNDON JL. Application of multiple time series analysis to the estimation of pneumonia and influenza mortality by age 1962-1983. *Stat Med.* 1988. **7**. 1045-1059.

SULLIVAN KM, MONTO AS, LONGINI IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health.* 1993. **83**. 1712-1716.

TAYLOR JL, DWYER DM, COFFMAN T, GROVES C, PATEL J, ISRAEL E. Nursing home outbreak of influenza A (H3N2): evaluation of vaccine efficacy and influenza case definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992. **13**. 93-97.

TILLETT HE, SMITH JWG, GOOCH CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales : age at death and certified cause. *Int J Epidemiol.* 1983. **12**. 344-352.

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

3

Surveillance virologique et épidémiologique

La surveillance de la grippe représente une activité importante sur le plan mondial consistant à isoler les virus grippaux et identifier leurs caractères antigéniques afin de recommander les variants qui seront utilisés pour le vaccin de la saison suivante. La surveillance de la grippe a également pour objectif de dépister les flambées de grippe le plus tôt possible, de rassembler et analyser les données relatives à la morbidité et à la mortalité.

La surveillance de la grippe est organisée dans de nombreux pays. De façon schématique, on peut dire que la surveillance virologique est assurée essentiellement par les centres de référence OMS et qu'il existe dans certains pays des systèmes de surveillance plus spécifiquement orientés sur la quantification de l'impact de la maladie dans la population, que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité (surveillance clinique ou clinico-virologique). Ces deux modes de surveillance correspondent à des objectifs différents. On peut attendre d'un système de surveillance virologique la mise en place d'un certain nombre d'actions lors de la détection d'une nouvelle souche virale et notamment, en cas de pandémie, la diffusion rapide de cette information. En revanche, ce système ne peut - pour des raisons simples de délais entre le moment du prélèvement et d'identification précise de la souche, mais aussi en raison de l'absence de protocole défini d'échantillonnage - fournir d'indication de l'impact d'une épidémie. Les systèmes de surveillance clinique ou clinico-virologique doivent pouvoir détecter précocement l'apparition d'une épidémie (système d'alerte) et quantifier a posteriori l'impact de l'épidémie. D'autre part, lorsque le système possède une bonne représentativité géographique, il doit permettre la détermination des zones épidémiques dont l'intérêt est à la fois informatif et permet le cas échéant d'organiser le travail des acteurs de santé, mais aussi de visualiser les zones non atteintes par l'épidémie, ce qui permet d'envisager (voire de simuler) la mise en place de méthodes de prophylaxie (vaccinales ou médicamenteuses).

Centres de référence et réseaux

C'est dans les années 1950, dès que les techniques de laboratoire ont permis d'isoler, d'identifier les virus grippaux responsables des poussées épidémiques et de titrer les anticorps spécifiques, que l'OMS a institué les premiers centres de référence : un centre mondial à Londres et des centres nationaux. La pandémie de grippe asiatique de 1957-1958 a stimulé cette initiative et dans les années 1960 la plupart des centres nationaux étaient officialisés (celui de France situé à Lyon) et un deuxième centre mondial aux États-Unis, au CDC d'Atlanta. Ce réseau, rattaché au Siège de l'OMS à Genève, s'est complété dans les années 1970. Très récemment, on a vu apparaître un troisième centre "mondial" qui est en fait le centre régional du Pacifique en Australie et un centre "européen" rattaché au centre OMS régional européen de Copenhague. Il existe, au total, aujourd'hui 118 institutions nationales spécialisées reconnues par l'OMS, dans 81 pays et trois centres de référence et de recherche sur la grippe (Ghendon, 1991 et 1992).

L'échange d'informations se fait par le réseau entre les centres et chaque centre réfère à ses autorités nationales. Toute l'activité de surveillance fonctionne sur une base hebdomadaire (*Wkly Epidemiol Rec*, 1994). Les informations collectées comportent des données virologiques, en vue principalement de la mise à jour de la composition du vaccin et des données épidémiologiques.

Les données virologiques concernent le nombre, type, sous-type et variants de souches de virus Influenza isolées dans les prélèvements de patients issus de la population, des écoles, des collectivités, y compris l'armée, des résidences de personnes âgées, des services hospitaliers. Pour ces derniers, les laboratoires de virologie des CHU et CHR servent de relais pour l'isolement et l'identification partielle des virus (Aymard, 1992 et 1994). Les données épidémiologiques sont très variables selon l'organisation du réseau de surveillance piloté par les centres de référence.

Dans la population générale, des médecins volontaires et fidèles signalent l'apparition des premiers cas et effectuent les prélèvements pour vérifier l'étiologie virale grippale, l'adéquation entre les virus Influenza circulants et ceux du vaccin et pour détecter de nouveaux variants.

En France, en 1984, ont été constitués en Ile-de-France (Hannoun et coll., 1977 et 1989 - Dab et coll., 1991), puis dans les différentes régions, les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG). Ils organisent de nombreux prélèvements (augmentant les chances de détecter des variants) et envoient par l'intermédiaire de médecins généralistes et pédiatres, SOS-Médecin, pharmaciens, des informations diverses concernant : activité médicale (visite-consultations), diagnostics de syndromes grippaux, arrêts de travail de courte durée, consommation d'une dizaine de médicaments habituellement prescrits pour la grippe, interventions urgentes, degré de

fréquentation des pharmacies. Le réseau GROG est pleinement opérationnel en France depuis 1987, il coordonne 383 médecins et pédiatres volontaires et fidèles sur l'ensemble du territoire qui communiquent chaque semaine essentiellement par téléphone et fax.

Le recueil de virus grippaux (et d'autres virus respiratoires pour la France-Sud) représente une activité importante avec plus de 1 000 prélèvements traités dans chaque centre comprenant 25 à 50% de positifs selon le type de virus Influenza A ou B et l'intensité de l'épidémie. Chaque année, plus de 500 souches sont isolées, identifiées et envoyées au *World Influenza Center* à Londres (rapports annuels d'activité du CNR).

Le rôle de réseau d'alerte est également assuré par le fait que les virus grippaux sont isolés une à trois semaines avant l'apparition des indices non spécifiques de diffusion de la grippe (Allard et coll., 1993). L'ampleur de l'épidémie peut être évaluée comparativement d'une année à l'autre et mesurée par l'augmentation des divers indices par rapport à un niveau de base établi soit sur la moyenne d'activité des trois derniers hivers, soit sur la moyenne d'activité des trois précédents hivers pendant les semaines sans épidémie grippale (quatre semaines en octobre-novembre et quatre semaines en mars-avril). Les laboratoires hospitaliers (civils et militaires) signalent le nombre de patients pour lesquels des examens virologiques et sérologiques ont été prescrits pour grippe, compliquée ou non, et affections respiratoires suspectées virales, et envoient le résultat de leurs investigations.

Des investigations complémentaires sont régulièrement réalisées telles que des enquêtes sérologiques chez des enfants (1 à 5 ans) hospitalisés pour toute cause, et chez des donneurs de sang, ainsi que l'étude de la réponse à la vaccination, protection clinique et réceptivité aux nouveaux variants, de personnes âgées vaccinées vivant en collectivité.

Le centre national de référence de France-Sud sert également de centre de référence pour la grippe animale, identifiant les souches et servant de relais entre les laboratoires vétérinaires et l'OMS.

Une réunion annuelle à Genève à l'OMS et à Bruxelles rassemble les responsables des centres nationaux de référence pour décider de la composition du vaccin. Un réseau télématique international a été créé récemment, regroupant à ce jour 6 pays, avec l'objectif de fournir aux participants et aux autorités intéressés des informations précoces d'ordre épidémiologique et virologique sur la grippe, permettant de connaître très vite l'apparition, l'origine, la nature, la diffusion et l'intensité de l'épidémie de grippe.

Réseaux de surveillance clinique de la grippe

Il serait long de dénombrer l'ensemble des systèmes de surveillance de la grippe existants. A titre d'exemple, un programme européen mis en place

en 1988 et interrompu en 1991 (EUROSENTINEL, 1991) regroupait un grand nombre de réseaux de médecins généralistes et/ou spécialistes de la CEE dont 11 participaient à la surveillance des syndromes grippaux.

Néanmoins, l'absence de procédures standardisées pour la collecte, et pour la transmission des données, la variabilité des définitions utilisées par ces réseaux, la fluctuation des participants aux réseaux, les différents indicateurs de morbidité utilisés,... rendent difficilement exploitables sur un plan quantitatif les résultats recueillis.

Le réseau de surveillance de la grippe organisé par le CDC repose sur la surveillance de la mortalité par pneumonie et grippe dans 121 villes des États-Unis (Morb Mortel Wkly Rep, 1994).

Objectifs de la surveillance de la grippe

Plus intéressants sont les différents objectifs de la surveillance que l'on retrouve dans diverses publications.

Dans le cadre général des maladies transmissibles, les systèmes de surveillance ont plusieurs objectifs (Hubert et coll., 1991) :

- mesurer l'incidence et connaître les caractéristiques d'une maladie,
- étudier la dynamique de la diffusion sociale, temporelle et spatiale d'une maladie,
- disposer de systèmes et d'indicateurs d'alerte d'épidémie,
- connaître les facteurs de risque d'une infection afin de proposer les mesures de prévention,
- évaluer les actions de prévention.

Tous ces objectifs sont évidemment valables dans le cadre de la surveillance spécifique de la grippe. Néanmoins, on peut ajouter quatre conditions importantes :

- la nécessité de disposer d'un système étendu de collecte des données et d'une communication rapide,
- la nécessité de traiter rapidement l'information collectée, particulièrement si l'on songe aux problèmes d'alerte, des outils d'analyse "en temps réel" sont souhaités,
- l'obligation de diffusion rapide de l'information analysée, aussi bien vers les décideurs, vers les différents acteurs de santé que, de façon plus générale, vers le grand public,
- la nécessité de disposer d'outils statistiques d'investigation permettant la mise en correspondance des données provenant de plusieurs systèmes de recueil afin de tester des hypothèses épidémiologiques (comme par exemple cela a été fait pour la grippe et la méningite à partir des données du RNTMT (Hubert et coll., 1992)).

Une distinction importante doit être faite entre la surveillance et la recherche épidémiologique (Thacker et coll., 1988). Un problème de recherche épidémiologique serait par exemple de mettre en place un réseau dédié à la seule surveillance de la vaccination antigrippale dans des maisons de retraite.

Surveillance nationale de la grippe clinique par le RNTMT

Ce réseau a été créé en 1984 dans le cadre d'une collaboration entre l'INSERM (U 263) et la Direction générale de la santé (DGS). Le RNTMT rassemble environ 2 500 partenaires du système de santé et de soins (DDASS, LNS, centres de référence, ...) (Valleron et coll., 1986). Il comprend en particulier un réseau d'environ 500 médecins généralistes "sentinelles", répartis sur tout le territoire national et représentant 1% de la population des médecins généralistes français. Ceux-ci exercent en continu et bénévolement la surveillance de plusieurs maladies parmi lesquelles la grippe clinique. Par minitel, et au moins une fois par semaine, ils accèdent au serveur Videotext du RNTMT et communiquent les cas de grippe qui ont été observés. Chaque cas est décrit par la localisation géographique du malade, son âge et l'existence éventuelle d'une vaccination contre la grippe. L'information est ensuite analysée en temps réel et redistribuée sous forme de bilans hebdomaires dans la presse ou sur écran minitel.

Jusqu'à ce jour, plus de 140 000 cas de grippe clinique ont été enregistrés. Le RNTMT dispose également d'outils informatiques et statistiques de surveillance de la grippe lui permettant de détecter, de quantifier et représenter les épidémies.

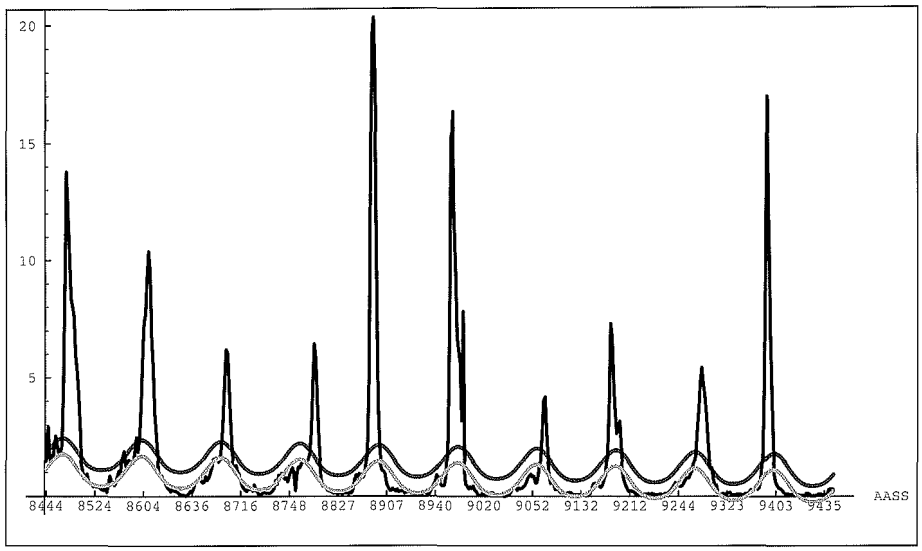
Outils de surveillance

Outil de détection

D'abord utilisée aux États-Unis pour quantifier l'impact des épidémies sur les données de mortalité par grippe du CDC (Serfling et coll., 1963), la méthode du "serpent de Serfling" s'avère être une méthode d'alerte rapide, efficace, facile à mettre en oeuvre et utilisée en routine au sein du RNTMT (voir fig. 3-1) (Costagliola et coll., 1991 - Valleron et coll., 1992). Cette méthode, dont l'idée de base repose sur la construction d'un seuil épidémique saisonnier autorisant l'identification d'une épidémie lorsque ce seuil est dépassé, a été reprise depuis par d'autres systèmes de surveillance de la grippe (Snacken et coll., 1992).

Outil de représentation

La détection d'une épidémie de syndromes grippaux ne suffit pas, il est également important de connaître son étendue géographique et, dans ce cadre, les méthodes cartographiques sont les plus adaptées pour repré-



SOURCE : RNTMT, DGS, RNSP, INSERM

Figure 3-1 - Détection des épidémies par la méthode de Serfling. L'axe des abcisses représente les numéros de semaines. L'axe des ordonnées représente le nombre de cas de syndromes grippaux par médecin et par semaine.

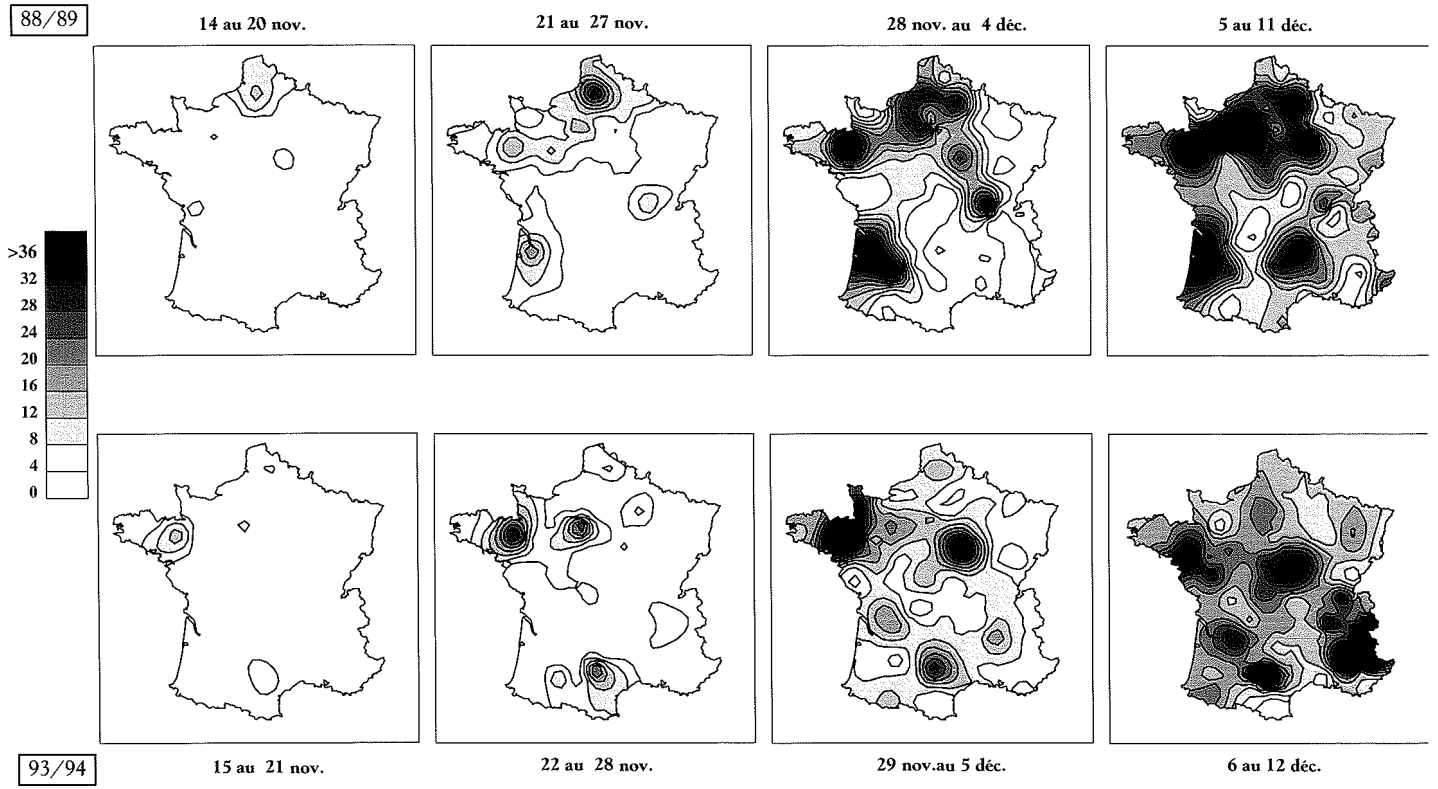
senter l'étendue du phénomène (Carrat et coll., 1992). Un exemple de dynamique spatio-temporelle est donné à la figure 3-2 (RNTMT)

OUTIL DE PRÉVISION

Dans l'idéal, l'objectif à terme serait de pouvoir disposer, dès le déclenchement de l'alerte dans une région quelconque, de méthodes de prévision permettant de connaître le déplacement et la vitesse de propagation de l'épidémie avec une avance suffisante pour envisager et tester différents scénarios de santé publique. Une analogie simple peut être faite avec les prévisions météorologiques. Actuellement, de telles méthodes ne sont pas disponibles en pratique bien que faisant l'objet de recherches.

Modèles de diffusion de la grippe

Ce paragraphe introduit quelques aspects de modélisation de la grippe et des enseignements que l'on peut en tirer. On se limitera ici à quelques travaux.



SOURCE : RNTMT

Figure 3-2 - Dynamique des épidémies de syndromes grippaux - Années 1988/89 et 1993/94

Longini et coll. (Longini et coll., 1988) ont publié un grand nombre de travaux sur la modélisation de la grippe. Dans cet article, les auteurs utilisent un modèle probabiliste (on parle de modèle "stochastique") pour évaluer l'effet de l'âge et du taux d'anticorps préalable à l'épidémie sur le risque d'infection (celle-ci étant définie sur des critères uniquement biologiques, séroconversion et/ou isolement de virus). L'un des problèmes abordés traite de la "non-indépendance" entre le taux d'anticorps préalable et l'exposition au risque d'infection - les sujets déjà infectés ayant sûrement une probabilité plus grande de rencontrer à nouveau l'infection que les sujets non infectés. Dans ce cas, la comparaison des sujets à fort taux d'anticorps préalables avec ceux à faible taux sera biaisée puisque l'exposition au risque est différente dans ces deux groupes. Sur des données de l'étude "Tecumseh" dans le Michigan, les auteurs montrent que, sans prendre en compte ce biais, l'efficacité d'un taux d'anticorps protecteur est de 70% chez les enfants et de 47% chez les adultes. En revanche, le modèle probabiliste donne 90% d'efficacité, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les auteurs concluent sur la portée de ce type d'approche pour l'estimation de l'efficacité vaccinale.

Dans un autre article (Ackerman et coll., 1990), la question de la circulation simultanée de plusieurs agents viraux est abordée par modélisation. Peu de résultats épidémiologiques sont apportés par ce travail en raison du manque de données disponibles pour calibrer les différents modèles utilisés. On pourra juste retenir que la simulation de compétition virale a peu de conséquence sur la sévérité, sur la durée et la taille de l'épidémie observée et liée aux deux agents.

Cette dernière partie illustre l'épidémiologie spatio-temporelle de la grippe. Basé sur l'hypothèse d'une diffusion de l'épidémie utilisant les moyens de transports, un travail "historique" a permis de retracer la diffusion mondiale de la pandémie de 1968 à partir des seuls flux de transports aériens entre les grandes métropoles (Rvachev et coll., 1985). Ce modèle a été également appliqué avec succès en France (à partir des données de trafic ferroviaire et du RNTMT) (Flahault et coll., 1988). Un autre aspect épidémiologique est la représentation du phénomène épidémique dans l'espace et dans le temps. Une méthode a été développée et appliquée à l'épidémie de syndromes grippaux de 1989-90 (données du RNTMT) pour représenter la dynamique spatiale de l'épidémie (Carrat et coll., 1992).

BIBLIOGRAPHIE

ACKERMAN E, LONGINI IM, SEAHOLM SK, HEDIN AS. Simulation of Mechanisms of viral interference in Influenza. *Int J Epidemiol.* 1990. **19**. 444-454.

ALLARD JP, CHOMEL JJ, LUCIANI J, AYMARD M. GROG - *Surveillance des infections virales respiratoires en médecine générale : comparaison des index spécifiques et non spécifiques.* Congrès Epidémiologie et santé publique, Bordeaux, 1993.

AYMARD M. Viral identification of a pandemic strain. Role of the National Influenza Center. *Eur J Epidemiol.* 1994 (sous presse)

CARRAT F, GARNERIN P, VALLERON AJ. Computerized monotoring of epidemics. 7th World Congress on Medical Informatics. *In* : KC Lun, P Degoulet, T Piemme, O Rienhoff (eds) *MEDINFO 92*, Amsterdam, North-Holland, 338-342, 1992

CARRAT F, VALLERON AJ. Epidemiologic mapping using the "kriging" method. Application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol.* 1992. **135**. 1293-1300.

COSTAGLIOLA D, FLAHAULT A, GALINEC D, GARNERIN P, MENARES J, VALLERON AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health.* 1991. **81**. 97-99.

DAB W, QUENEL P, COHEN JM, HANNOUN C. A new influenza surveillance system in France : The Ile-de-France "GROG". 2-Validity of indicators (1984-1989). *Eur J Epidemiol.* 1991. **7**. 579-587.

EUROSENTINEL. *Concerted action on sentinel health information systems with general practitioners.* Final Report, 68, 1991

FLAHAULT A, LETRAIT S, BLIN P, HAZOUT S, MENARES J, VALLERON AJ. Modelling the 1985 influenza epidemic in France. *Stat Med.* 1988. **7**. 1147-1155.

GHENDON Y. Influenza surveillance. *Bull World Health Organ.* 1991. **69**. 509-515.

GHENDON Y. Surveillance de la grippe. *Méd Hyg* (Genève) 1992. **50**. 2457-2464.

HANNOUN C, AYMARD M, MENARES J, MARTIN-BOUYER. Le système de surveillance de la grippe en France. *Rev Epidem Santé Publique.* 1977. **25**. 447-457.

HANNOUN C, DAB W, COHEN JM. A new influenza surveillance system in France : the Ile-de-France "GROG". 1-Principles and methodology. *Eur J Epidemiol.* 1989. **5**. 285-293.

HUBERT B, LAPORTE A, LEPOUTRE A, ROURE C, BRUNET JB, GOULET V, REBIERE I, GARNERIN P, VALLERON AJ, JESTIN C, BOUVET E. La surveillance des maladies transmissibles en France. *BEH.* **36**. 1991

HUBERT B, WATIER L, GARNERIN P, RICHARDSON S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome : a new approach to an old question. *J Inf Diseases.* 1992. **166**. 542-545.

LONGINI IM, KOOPMAN JS, HABER M, COTSONIS GA. Statistical inference for infectious diseases. risk-specific household and community transmission parameters. *Am J Epidemiol.* 1988. **128**. 845-859.

QUENEL P. *La surveillance épidémiologique des épidémies de grippe - Validation d'un critère d'alerte d'épidémie.* Thèse de doctorat de l'Université Paris XI, Faculté de médecine Paris-Sud, 1993

Rapports annuels d'activité du Centre National de Référence de la Grippe, France-Sud

RVACHEV LA, LONGINI IM. A mathematical model for the global spread of influenza. *Math Biosci.* 1985. **75**. 3-22.

SERFLING RE. Methods of current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep.* 1963. **78**. 494-506.

SNACKEN R, LION J, VAN CASTEREN V, CORNELLS R, YANE F, MOMBAERTS M, AELVOET W, STROOBANT A. Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990) : the benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiol.* 1992. **8**. 485-490.

THACKER SB, BERKELMAN RL. Public health surveillance in the United States. *Epidem Rev.* 1988. **10**. 164-190.

Update : Influenza activity - United States, 1993-94 season, *Morb Mortal Wkly Rep.* 1994. **43**. 1-3.

VALLERON AJ, BOUVET E, GARNERIN P, MENARES J, HEARD I, LETRAIT S, LEFAUCHEUX J. A computer network for the surveillance of communication diseases : the french experiment. *Am J Public Health.* 1986. **76**. 1289-1292.

VALLERON AJ, CARRAT F, GARNERIN Ph. Early detection of epidemic influenza (letter), *Lancet.* 1992. **339**. 54-58.

VAN CASTEREN V, LEURQUIN P. *EUROSENTINEL. Concerted action on the sentinel health information systems with general practitioners.* Final Report, Aug 1991. *Wkly Epidemiol Rec.* WHO 1994. **69**. 53-59.

4

Stratégies vaccinales

Les stratégies vaccinales sont différentes selon l'objectif recherché :

- prévention individuelle ;
- prévention d'un groupe à risque (personnes âgées, patients atteints de maladies chroniques,...) ;
- prévention des épidémies, limitation des pandémies ;
- éradication de la maladie.

Vacciner les personnes à haut risque de mortalité ou de complications est la stratégie généralement admise, appliquée et remboursée en France pour les personnes de plus de 75 ans depuis 1982 et les personnes de plus de 70 ans depuis 1988 (Tableau 4-I).

Tableau 4-I - Liste des conditions 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 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

Une enquête de la SOFRES, réalisée à la demande du GEIG (Groupe d'étude et d'information sur la grippe), indiquait les taux suivants de vaccination en France :

- de 18 à 49 ans : 5 à 8 %
- à partir de 50 ans : 23 %
- à partir de 65 ans : 60 %
- après 75 ans : 73 %

Pour 50 % des vaccinés de 18 à 44 ans, la motivation de la vaccination est professionnelle.

D'autres politiques de vaccination ont été parfois envisagées :

- vacciner les enfants afin de limiter la dissémination du virus : tous les enfants ou seulement ceux vivant en collectivité ;
- vacciner le personnel (et son entourage) s'occupant de personnes à haut risque ;
- vacciner les femmes enceintes qui ont plus de complications avec un risque pour certaines malformations chez le fœtus ;
- vacciner tout le monde tous les ans (Tableau 4-II).

Tableau 4-II - Liste des groupes cibles du vaccin antigrippal (d'après les recommandations de l'*Advisory Committee on Immunization Practices*, États-unis)

Groupes 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 vivant sous le même toit (y compris enfants) que les sujets à haut risque
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 maladie chronique
Sujets infectés par le VIH
Voyageurs

Vaccination généralisée

L'éradication de la maladie semble impossible. Une expérience a été tentée en Islande en vaccinant la totalité de la population, soit 350 000 personnes. Le brassage des individus rend difficile l'application d'une telle politique.

On peut également citer la tentative de vaccination généralisée aux États-Unis en 1976. En février 1976, un virus grippal nouveau est isolé dans le New-Jersey (Swine influenza) qui fait craindre la possibilité d'une nouvelle pandémie. Une simulation mathématique analyse la faisabilité et le coût/bénéfice d'une vaccination de masse comme cela avait été préconisé dans le discours présidentiel de Ford en mars 1976. En fait, il s'agissait d'une fausse alerte mais la vaccination très large de la population (âgée de plus de 5 ans) aurait pu être justifiée économiquement sous certaines conditions : grande efficacité vaccinale, faible coût de l'administration du vaccin (inférieur à 1/2 dollar par personne) bonne acceptabilité du vaccin et présomption d'une grave pandémie (Schoenbaum et coll., 1976).

Vaccination des enfants

Pour enrayer les épidémies, il apparaît nécessaire de vacciner les groupes facteurs importants de dissémination tels que les enfants. Ainsi, les Japonais ont développé une politique de vaccination dans les écoles pendant une dizaine d'années avec un vaccin adapté. Mais le taux de vaccination a progressivement diminué atteignant seulement 20 %. Ces politiques ne peuvent être efficaces que dans la mesure où le taux de vaccination concerne au moins 80 % du groupe.

D'autres essais de vaccination, qui ont été tentés dans ce groupe, ne sont pas très concluants.

L'étude de Hoskins (Hoskins et coll., 1979) a été menée de 1970 à 1976 sur une cohorte de collégiens suivis cliniquement et sérologiquement. Ils furent randomisés pour recevoir un vaccin inactivé A (différents selon les années) ou B. Trois épidémies de grippe A ont été enregistrées pendant ces 6 années. Une des conclusions de cet article est que la revaccination annuelle par un vaccin inactivé A ne confère pas d'avantages à long terme, mais permet cependant de réduire la première épidémie d'un nouveau sérotype.

Farley et coll. (1992) étudient l'impact de la vaccination antigrippale dans une communauté fermée d'étudiants (989 dont 837 internes). A l'automne 1987 et 1988, la vaccination est proposée gratuitement à tous : seuls 15 % des étudiants seront vaccinés. Lors de l'épidémie de grippe en janvier 1989, le taux d'attaque chez les vaccinés est de 9 % contre 19 % chez les non vaccinés. Il existe donc un bénéfice potentiel de cette vaccination, mais les auteurs insistent sur les difficultés pratiques de sa mise en œuvre (ignorance, opposition des parents ou des médecins traitants, peur des effets secondaires et alourdissement du calendrier vaccinal).

Vaccination des personnes à risque

La prévention d'un groupe à risque, par exemple des individus de plus de 50 ans, 60 ans, 70 ans... ceux souffrant de certaines pathologies, relève principalement de choix financiers et politiques.

En raison de l'évolution démographique de ces dernières années, les pays industrialisés sont confrontés au problème majeur du vieillissement de la population. La question de savoir si la population âgée est une population à risque, mérite d'être posée.

L'impact de la grippe chez les personnes âgées, en termes de diagnostic, est difficile à apprécier en raison de la symptomatologie souvent trompeuse, non spécifique, noyée dans la polypathologie mais également en raison du comportement des personnes âgées vis-à-vis de cette affection qu'elles considèrent comme banale favorisant l'automédication et limitant les consultations à la survenue de complications.

En revanche, de nombreuses études permettent d'apprécier le retentissement en termes de morbidité et de mortalité : toutes confirment que l'excès de décès et les complications observées lors des épidémies de grippe concernent avant tout les personnes âgées.

Les personnes très âgées constituent une population « à haut risque » en raison de la fréquence d'une polypathologie (cardiovasculaire, neurologique...) associée à une polymédication et à l'existence d'un déficit immunitaire latent atteignant essentiellement l'immunité à médiation cellulaire. Le vieillissement de l'appareil respiratoire favorise également l'encombrement et les infections broncho-pulmonaires.

La stratégie de vaccination antigrippale chez les personnes âgées pose donc avant tout le problème de la prévention des complications propres à cette population à haut risque et conduit à s'interroger sur les points suivants :

- peut-on augmenter le taux de vaccination ?
- peut-on augmenter l'efficacité de la vaccination ?
- doit-on cibler uniquement une partie de la population âgée : personnes vivant en institution, personnes dépendantes, personnes de plus de 80 ans ?

La situation vaccinale des personnes âgées est très variable d'un pays à l'autre : en France, 75 % des personnes âgées sont vaccinées en raison de la politique de prise en charge de la vaccination menée depuis 1982. Dans d'autres pays par contre, le taux de vaccination est très largement inférieur.

Le tableau 4-III indique les taux de vaccination des personnes à risque dans les différents pays d'Europe. Aux États-Unis, 30 % de la population à risque est vaccinée, ceci essentiellement en raison de l'absence d'information ou de préjugés des personnes âgées et des médecins vis-à-vis du vaccin.

Tableau 4-III - La vaccination en Europe

Pays	Population totale (en millions)	Personnes à risques (en millions)	Personnes vaccinées (en millions)	% vaccinés / pop. totale	% 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

Plusieurs études ont été menées pour analyser l'impact des campagnes de vaccination dans ce groupe de population.

Nichol et coll. (Nichol et coll., 1990 - Nichol et coll., 1991 - Nichol et coll., 1992) rapportent sur plusieurs années consécutives l'impact d'un nouveau programme de vaccination au centre médical des vétérans à Minneapolis : les infirmières sont autorisées à vacciner sans autorisation médicale, un centre de vaccination de type « entrée libre » est ouvert dans cette polyclinique, et enfin les patients reçoivent individuellement une lettre d'information. Grâce à ces mesures, dès la première année, près de 59 % des consultants sont vaccinés (par comparaison, moins de 30 % dans des centres de référence). La deuxième année, est mis en place un programme de vaccination des malades hospitalisés au moment de leur sortie. L'analyse des causes de non-vaccination de 40 à 50 % de cette population montre l'importance de l'information personnalisée et de la facilité d'accès aux centres de vaccination.

L'enquête de Mackinney (Mackinney et coll., 1989) a été réalisée auprès de 847 patients de plus de 65 ans affiliés à une clinique de soins primaires et auprès de 95 médecins. 812 patients étaient éligibles, 41 % ont été sollicités pour être vaccinés, 9 % ont refusé (parmi ceux qui ont accepté, il y avait plus souvent des patients vaccinés l'année précédente ou qui effectuaient des visites fréquentes pour prescriptions médicamenteuses). 75 % des médecins étaient bien informés sur les indications et les contre-indications de la vaccination, mais globalement, surestimaient les effets secondaires. Leur bonne connaissance de la vaccination semble sans corrélation avec le taux des prescriptions.

Une étude de Lennox (Lennox et coll., 1990) est assez iconoclaste. Un questionnaire a été adressé à 632 gériatres britanniques ; 477 réponses (75 %) ont été obtenues. 81 % n'utilisent jamais la vaccination, la jugeant inappropriée et inutile ; 16 % vaccinent quelques patients : 3 % vaccinent des patients en long séjour de soins continus. Une étude prospective effectuée auprès de 196 patients, par les mêmes auteurs, a colligé 70 épisodes viraux, 17 virus isolés et seulement 3 virus Influenza B. Les auteurs concluent que les réserves des médecins sur la non-utilisation du vaccin en routine sont justifiées !

Une étude de Ganguly (Ganguly et coll., 1989) portant sur des vétérans de plus de 85 ans détermine leur comportement par rapport à la vaccination. 300 sujets ont été interrogés, 92 réponses obtenues. L'objectif étant de savoir pourquoi ces sujets ne sont pas immunisés : 48 % ont répondu qu'ils manquaient d'information (sur l'indication et la validité du vaccin) ; 19 % avaient peur des effets secondaires ; 10 % n'étaient pas motivés ; 13 % invoquaient des difficultés de transport.

Enfin, une étude de Nicholson (Nicholson, 1993), dans la région de Leicester a essayé d'évaluer la proportion de personnes âgées vaccinées et celles pour lesquelles le vaccin est indiqué. 800 questionnaires ont été adressés (565 analysables) à des individus d'un âge moyen de 73 ans. 51 % entre 65 et 75 ans et 52 % de plus de 75 ans avaient une ou plusieurs indications à la vaccination en raison de facteurs de comorbidité ou de maladie chronique. La vaccination a été proposée à 195 individus (49 étaient sans facteur de risque). L'analyse globale de l'étude est qu'on vaccine des sujets qui n'en ont pas une nécessité médicale et qu'en revanche on ne vaccine pas tous ceux chez qui l'indication est formelle en raison des facteurs de risque.

Vaccination en cas de pandémie

En cas de pandémie le problème de la vaccination se pose différemment. Il s'agit de couvrir un grand nombre d'individus n'appartenant pas exclusivement à des populations reconnues à risque. Cette couverture est nécessaire pour des raisons médicales mais aussi économiques. Le Canada et le Royaume-Uni ont déjà élaboré un plan d'intervention en vingt points avec chronologie et hiérarchie des décisions à prendre : fabrication rapide et en masse des vaccins ; définition des groupes qui devront bénéficier de la vaccination. Les rencontres européennes, organisées par le groupe d'étude et d'information sur la grippe, en septembre 1993, ont abordé le thème de « l'Europe face au risque d'une pandémie grippale » ; les spécialistes réunis ont élaboré des recommandations en direction des ministères de la santé, des producteurs de vaccins, des chercheurs et de l'OMS. Parmi les recommandations, figure la nécessité pour chaque pays de préparer un plan de

lutte définissant les groupes cibles à vacciner en priorité, les estimations de doses de vaccin, leurs conditions de fabrication et d'achat, l'utilisation des antiviraux, le recueil et la diffusion des informations. Un comité national serait chargé d'établir les conséquences prévisibles d'une pandémie qui toucherait au moins 25 % de la population. Il est demandé aux producteurs de vaccins de fabriquer très largement un vaccin monovalent dans les deux mois qui suivent la demande. Enfin, en matière de recherche, un objectif majeur consisterait à développer la technologie de production du vaccin sur culture cellulaire.

Problèmes spécifiques des complications de la grippe

La vaccination contre la grippe revêt son importance principalement en raison des complications dues à cette maladie. L'étude de Connolly (Connolly et coll., 1993) au Pays de Galles lors d'une épidémie de grippe A en 1989 étudie 342 malades (le diagnostic de la grippe reste clinique) appariés selon le sexe et l'âge à 342 sujets sains. Quinze complications différentes sont relevées, les bronchites et les pneumonies sont les plus communes (65 et 40). Il n'y a pas eu de décès, le risque de complications est significativement plus élevé chez les malades ayant une pathologie sous-jacente. La couverture vaccinale très basse aussi bien chez les malades que chez les témoins (respectivement 8/342 et 7/342) ne permet de tirer aucune conclusion. Durant la même période d'épidémie, 1 627 décès en excès furent recensés. Cet article dresse une liste intéressante des complications généralement attribuées à la grippe, ainsi que leur délai d'apparition (Tableaux 4-IV et 4-V).

La relation entre épidémie de grippe et infection à méningocoque est bien connue. Une augmentation significative du nombre d'infections à méningocoque survient environ 15 jours après le pic de l'épidémie. La vaccination antigrippale devrait concerner un million d'enfants et de jeunes adultes entre 5 et 29 ans, pour prévenir un cas d'infection à méningocoque (Cartwright et coll., 1991). Les deux pathologies pouvant avoir des signes cliniques proches au début posent de graves difficultés diagnostiques (Reilly et coll., 1991).

La responsabilité de l'exposition anténatale à l'infection grippale dans la survenue de schizophrénie chez de jeunes adultes reste très controversée. Elle est significative dans l'étude épidémiologique, évidemment rétrospective de O'Callaghan (O'Callaghan et coll., 1991). En 1957, une épidémie de grippe A est survenue au Pays de Galles. Le relevé des dates de naissance des patients hospitalisés dans cette même région, entre 1976 et 1986, pour un diagnostic de schizophrénie, montre un excès de 88 % de naissances de schizophrènes par rapport aux malades nés 2 ans avant ou

2 ans après 1957. Les auteurs attribuent cet excès à une possible exposition au virus grippal lors du cinquième mois de grossesse. Cette étude est très critiquée pour sa méthodologie et ses conclusions (Crow et coll., 1991). La grippe avait été également suspectée d'une responsabilité dans la survenue de malformations cérébrales lors d'une exposition prénatale au virus. L'étude de Saxen en Finlande conduite sur quatorze ans ne retrouve pas de prévalence particulière d'enfants nés anencéphales selon l'exposition ou non de la mère au virus grippal (Saxen et coll., 1990).

Tableau 4-IV - Définition des complications de la grippe

Maladie	Définition	Délai d'apparition
Bronchiolite	par un médecin généraliste ou un hôpital nourrisson < 2 ans avec au moins 2 signes : tachypnée, sifflement, signes pulmonaires*	Dans les 2 semaines
Bronchite	par un médecin généraliste ou un hôpital toux, productive sans signes pulmonaires* persistants	Dans les 4 semaines
Pneumonie	par un médecin généraliste ou un hôpital fièvre, toux, signes pulmonaires* : cyanose, dyspnée, crachats, sérologie, radio	Dans les 2 semaines
Otite aiguë	par un médecin généraliste ou un hôpital otalgie, tympan inflammatoire	Dans les 2 semaines
Myocardite	par un hôpital	Dans les 4 semaines
Péricardite	par un médecin généraliste ou un hôpital douleur rétrosternale continue frottement, péricardique, signes à l'ECG	Dans les 4 semaines
Hyperthermie majeure	Température > 42° C	Dans la semaine
Convulsion fébrile	Enfant de 6 mois à 5 ans, fièvre, convulsion	Dans les 3 jours
Encéphalite	par un médecin généraliste ou un hôpital coma/torpeur, convulsion sans antécédent, irritation méningée	Dans les 2 semaines
Ataxie	Ataxie sans autre cause retrouvée d'ataxie	Dans les 4 semaines
Myosite	par un médecin généraliste ou un hôpital ou enfant, douleur musculaire, augmentation des CPK, +/- paralysie	Dans les 4 semaines
Dépression	Prescription d'antidépresseurs	Dans les 6 mois
Toxic shock syndrome	Diagnostic rapporté par un hôpital	Dans les 4 semaines
Syndrome de Reye	Diagnostic rapporté par un hôpital	Dans les 4 semaines
Aggravation d'une maladie préexistante	Consultation pour un problème d'une maladie préexistante	Dans les 4 semaines

*Signes pulmonaires : crépitations, rales, ronchus, sifflement, foyer de condensation, épanchement

SOURCE : Connolly AM *BJM* 1993. **306**. 1452-4

Tableau 4-V - Incidence des complications de la grippe (intervalle de confiance à 95 %)

	Cas (n =342)	%/1 000 cas	Contrôles (n =342)	Odds ratio	p.
Broncholite	1	2.9 (0.1 à 16.3)	1	0.99 (0.03 à 37.0)	NS
Bronchite	65	190.1 (148.5 à 231.7)	6	12.8 (5.2 à 31.8)	<0.0001
Pneumonie	10	29.2 (14.0 à 53.8)	2	9.0 (1.1 à 71.0)	<0.05
Otite moyenne	8	23.4 (10.1 à 46.1)	5	1.6 (05 à 4.9)	NS
Dépression	2	5.8 (0.7 à 21.1)	1	2.0 (0.2 à 22.0)	NS

SOURCE : Connolly AM *BMJ* 1993. **306**. 1452-4

Le syndrome de Reye associant chez l'enfant une encéphalopathie aiguë et une hépatopathie a surtout été décrit aux États-Unis. Entre 1974 et 1988, plus de 3 000 cas ont été recensés (Massenavette et coll., 1993). Son étiologie reste inconnue (Tableau 4-VI).

Tableau 4-VI - Le syndrome de Reye aux États-Unis

Année	Virus grippal souches prédominantes janvier à mai	Syndrome de Reye			
		nombre total	associé à la varicelle	incidence* synd. de Reye	mortalité %
1974	B	379	-	0,6	41
1977	B	454	73	0,7	42
1978	A (H3N2)	236	89	0,4	29
1979	A (H1N1)	389	113	0,6	32
1980	B	555	103	0,9	23
1981	A (H3N2)	297	77	0,5	30
1982	B	213	45	0,3	35
1983	A (H3N2)	198	28	0,3	31
1984	A (H1N1) - B	204	26	0,3	26
1985	A (H3N2)	93	15	0,2	31
1986	B	101	5	0,2	27
1987	A (H1N1)	36	7	0,1	29
1988	A (H3N2)	20	4	0,0	30

* pour 100 000 habitants de moins de 18 ans

Ce syndrome semble être secondaire à une sidération mitochondriale hépatique avec plusieurs facteurs déclenchants : aspirine, déficits enzymatiques, virus (Glezen, 1982). Le virus de la grippe, particulièrement B, a été principalement mis en cause. Depuis 1985, on note une très nette décroissance des cas de syndrome de Reye aux États-Unis, sans qu'il y ait eu de campagne de vaccination des enfants. En revanche, on note une quasi-disparition de l'utilisation de l'aspirine comme antipyrétique. En France, les cas de syndrome de Reye sont toujours restés anecdotiques : quatorze cas possibles en 1985 (Massenavette et coll., 1993).

BIBLIOGRAPHIE

CARTWRIGHT KA, JONES D, SMITH AJ, STUART JM, KACZMARSKI EB, PALMER SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet.* 1991. **338**. 554-557.

CONNOLLY AM, SALMON RL, LERVY B, WILLIAMS DH. What are the complications of influenza and can they be prevented ? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice. *BJM.* 1993. **306**. 1452-4.

CROW TJ, JONES P, LECK I, JONGBLOET PH, LAFOSSE J. Schizophrenia and influenza. *Lancet.* 1991. **383**. 116-119.

FARLEY T, SAINT-GERMAIN J, CHAMBERLAIN L, KRASSNER L. The impact of influenza vaccination on respiratory illness at a boarding school. *J Am Coll Health.* 1992. **41**. 127-31.

FEDSON DS. The influenza vaccination demonstration project : an expanded policy goal. *Infect Control Hospital Epidemiology.* 1990. **11**. 7. 357-361.

GANGULY R, CAMERON D. Factors affecting immunization rate in a cohort of elderly veterans : a retrospective pilot study of influenza vaccine compliance. *Vaccine.* 1989. **7**. 462-464.

GLEZEN W. Aspirin and Reye's syndrome. *Am J Dis Child.* 1982. **136**. 971-972.

HOSKINS TW, DAVIES J, SMITH AJ, MILLER CL, ALLCHIN A. Assessment of inactived influenza A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet.* 1979. 33-35.

LENNOX IM, MACPHEE JA, MACALPINE CH, CAMERON SO, LEASK BGS, SOMERVILLE RG. Use of influenza vaccine in long stay geriatric units. *Age Ageing.* 1990. **19**. 169-172.

MACKINNEY WP, BARNAS GP. Influenza immunization in the elderly : knowledge and attitudes do not explain physician behavior. *Am J Public Healt.* 1989. **79**. 1422-1424.

MASSENAVETTE B, HUAULT G. Le syndrome de Reye. *La Lettre de l'Infectiologue.* 1993. **VIII**. (12) 391-94.

NICHOL KL, KORN JE, MARGOLIS KL, POLAND GA, PETZEL RA, LOFGREN RP. Achieving the national health objective for influenza immunization : success of an institution-wide vaccination program. *Am J Med.* 1990. **89**. 156-160.

NICHOL KL, LOFGREN RP, GAPINSKI J. Influenza vaccination knowledge, attitudes and behavior among high risk out patients. *Arch Intern Med.* 1992. **152**. 106-110.

NICHOL KL. Improving influenza vaccination rates for high-risk inpatients. *Am J Med.* 1991. **91**. 584-588.

NICHOLSON KG. Immunisation against influenza among people aged over 65 living at home in Leicestershire during winter 1991-2. *BMJ.* 1993. **306**. 974-976.

O'CALLAGHAN E, SHAM P, TAKEI N, GLOVER G, MURRAY RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet.* 1991. **337**. 1248-1250.

REILLY S, GAUNT PN. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet.* 1991. **338**. 1143-1144.

SAXEN L, HOLMBERG P, KURPA K, HOLMBERG PC, KURPPA K, KUOSMA E, PYHALA R. Influenza epidemics and anencephaly. *Am J Public Health.* 1990. **80**. 473-475.

SCHOENBAUM S, MC NEIL B, KAVET J. The swine influenza decision. *New Engl J Med.* 1976. **295**. 759-65.

5

Analyses coût-efficacité

Rappel sémantique

• Les études coût-efficacité regroupent des études dites coût-avantage ou coût-utilité selon la mesure d'efficacité retenue : des nombres de cas évités (décès ou maladie), ou gain d'années en bonne santé (QALYS) ce qui permet d'agréger mortalité et morbidité évitées et de comparer les pathologies entre elles.

• Les études coût-bénéfice dont le résultat est exprimé en termes monétaires, représentent la différence entre les coûts de la mise en œuvre de la procédure préventive ou thérapeutique étudiée (ici la vaccination) et les coûts évités.

Problèmes communs à ce type d'études

• L'absence de méthodologie standardisée : tant pour l'exhaustivité des coûts directs à retenir (des coûts pour le corps social ou les organismes d'assurance-maladie) que pour la définition des coûts indirects (lesquels retenir ? jusqu'où ? avec, en particulier, la question controversée des journées de travail perdues et des pertes de production) ;

• Les différents obstacles à une mesure précise des ressources médicales consommées et des coûts des effets secondaires pervers ;

• Les difficultés de mesure des résultats : ici, les hypothèses nécessaires sur l'efficacité de la vaccination et sur l'ampleur de l'épidémie ;

• Le problème de la temporalité : quel horizon de temps retenir tant pour mesurer les coûts que l'efficacité ? Dans le cas d'années de vie sauvées, faut-il alors par exemple déduire les coûts sanitaires ultérieurs correspondant aux années sauvées ?

Cadre général des études sur la vaccination

Coût de la vaccination

• Coûts directs ou ressources accaparées

– coût unitaire du vaccin et de son injection : outre les coûts de production, il dépend du cadre dans lequel la vaccination a lieu : intervention collective, acte individuel, à l'occasion d'une autre consultation,..., multipliés par le nombre de vaccinations attendues ;

– coût des effets secondaires ;

– coût éventuel d'une politique d'incitation spécifique.

• Coûts indirects (éventuellement) : perte de temps occasionnée par la vaccination par exemple.

Bénéfice (ou avantage)

L'accroissement du taux de couverture vaccinal.

• Coûts directs évités

– le coût de traitement de la grippe et de ses complications (soins ambulatoires et hospitaliers) : multiplié par le nombre de cas évités (en fonction de l'efficacité postulée de la vaccination et de l'ampleur de l'épidémie) et diminué des coûts médicaux ultérieurs liés aux décès évités et à la survie gagnée.

• Coûts indirects évités

– total des indemnités de journées d'absence pour les personnes actives.

– évaluation (?) des pertes de production dues à l'absentéisme (ce qui devrait conduire à poser la question d'évaluer également des pertes de consommation, donc une réduction des dépenses (!), des pertes d'activités domestiques, de loisirs, etc.).

Analyses de sensibilité des résultats

La multiplicité des hypothèses nécessaires à chaque étape entraîne la nécessité d'étudier la sensibilité des résultats aux différentes hypothèses relatives aux éléments de coût retenus et à leur mode de valorisation.

Synthèse des résultats disponibles

Les études publiées (Evans et coll., 1988 - Helliwell et Drummond, 1988 - Grabenstein et coll., 1992 - Hutchison, 1989 - MacBean et coll., 1993 - Riddiough et coll., 1983 - Levy et coll., 1992 - Schoenbaum et coll., 1976)

et donc disponibles concernent principalement les États-Unis, le Canada, la Grande-Bretagne, l'Australie et la France. Une étude américaine (Riddiough et coll., 1983) semble servir de référence consensuelle et est reprise dans la plupart des autres travaux.

Les travaux distinguent deux étapes qui sont analysées successivement ; à moins qu'ils ne considèrent que la première, la référence à la seconde semblant alors un passage rhétorique obligé :

- la confrontation des coûts directs et des bénéfices ou avantages directs (coûts médicaux évités) ;
- l'introduction de certains coûts ou bénéfices indirects.

La plupart enfin étudient non seulement une situation plausible, appelée situation de base, mais également plusieurs variantes destinées à tester la sensibilité des résultats face aux hypothèses les plus contestables.

De plus, ces travaux isolent plusieurs catégories de population :

- d'une part, les personnes dites à risques de complication de la grippe quel que soit leur âge (pour lesquelles on observe un consensus entre les études) et les personnes âgées de plus de 65 ou 70 ans (qui ont plus de probabilité de faire partie de ces groupes à risque) auxquelles la vaccination est, selon les pays, soit fortement encouragée, soit proposée gratuitement,
- d'autre part, les personnes actives ou d'âge actif au regard du risque d'absentéisme.

Leurs objectifs sont de deux ordres : soit de vérifier l'efficacité des choix actuels en matière de stratégie de vaccination, soit de tester l'efficience à attendre de nouvelles campagnes de vaccination auprès de populations ciblées ou non.

Malgré des différences quant aux évaluations et aux hypothèses retenues, on peut observer un certain nombre de concordances dans les résultats obtenus.

Personnes de plus de 65 ans et à risques de complications

- Les bénéfices directs escomptés sont faibles par personne vaccinée mais tirent leur importance du nombre de personnes concernées.

Concernant ces populations de personnes de plus de 65 ans et à hauts risques, la plupart des travaux se limitent aux coûts directs évités (soins ambulatoires et hospitalisations suivies ou non de décès) qui se révèlent le plus souvent supérieurs aux coûts de vaccination (sans considérer de coût d'effets secondaires, sauf pour l'année 1976-77). Mais ces différences restent faibles si on les mesure de façon unitaire ramenée à un cas de vaccination. Si l'on considère les seules situations dites de base (considérées a priori comme les plus proches de la réalité), elles varient en effet dans les

textes étudiés de +3,86$ à +0,25$, ou en cas d'une valeur négative, -11cts. Malgré la faiblesse des écarts unitaires, compte tenu de l'ampleur des populations concernées, les bénéfices nets escomptés atteignent des sommes globales importantes, par exemple 683 567$ dans le cas d'un bénéfice par vaccination de 3,86$ (Ontario) ou encore 6,6 millions de $ en sept ans pour les États-Unis. La vaccination de ces personnes est ainsi présentée comme une stratégie coût-bénéfice.

Néanmoins, la faiblesse des écarts unitaires ne rend pas ces résultats très solides face à la multiplicité des hypothèses qui ont du être formulées successivement. Certaines sont testées de façon systématique, d'autres moins souvent explorées. En particulier, on retrouve partout et toujours une sensibilité très forte face aux hypothèses sur le coût de la vaccination. Ainsi, dans le meilleur des cas de base (B = +3,86$) retrouvé dans les études analysées, si celui-ci se trouve renchéri de seulement 4$, la vaccination n'entraîne plus aucun bénéfice. Ce surcoût s'observe notamment si 40 % des vaccins se font à l'occasion d'une séance de soins spécifiques et non plus à l'occasion d'un autre acte. La sensibilité des résultats est également très forte quand on fait varier l'efficacité de la vaccination (de 30 % à 90 %, le taux de base généralement retenu étant 60 % ou 65 %), les coûts d'hospitalisation relatifs aux traitements des complications de la grippe (pneumonies essentiellement) ou à l'amplitude de l'épidémie et donc au nombre de cas évités (en général 1,6 % ou 2 % de la population des plus de 65 ans, surmortalité de 4 à 40 pour 100 000). En cas de forte épidémie, la rentabilité s'accroît mécaniquement. Les écarts mesurés dans l'étude canadienne font ainsi varier le bénéfice escompté de +3,86$ dans la situation de base, entre +53,52$ et -6,82$ selon les combinaisons d'hypothèses retenues. Les hypothèses les plus favorables rendent la vaccination des personnes entre 45 et 64 ans coût-bénéfice dans l'étude américaine (Riddiough et coll., 1983).

On conçoit, dans ces conditions, que rajouter des coûts indirects ne fait qu'accentuer les écarts et la plupart des études, soit ne le font pas, soit n'adoptent pas alors la forme coût-bénéfice, mais optent pour d'autres mesures des résultats escomptés.

• Le coût par année de vie gagnée fait de la vaccination une stratégie plutôt efficace comparée à d'autres actions préventives, mais alors pas seulement pour les populations âgées.

La prise en compte des décès évités de personnes âgées se fait au travers d'années de vie gagnées en regard de l'espérance de vie. Si l'on raffine cet indicateur en années de vie en bonne santé (QALYS), on peut alors agréger des décès et des atteintes morbides évitées. Toutefois, notamment pour les organismes d'assurance-maladie, les gains ou bénéfices engendrés par ces décès évités doivent considérer les dépenses médicales ultérieures que ces personnes occasionneront au cours des années de leur « survie ». Ces dépenses

seront d'autant plus importantes qu'il s'agira de personnes âgées ou souffrant d'affections chroniques. Si l'on réintroduit dans une balance coût-bénéfice ces coûts médicaux indirects et ultérieurs liés aux années de vie gagnées, on obtient non plus un gain, mais un coût qui, comprenant le coût net de la vaccination, est celui des années de vie gagnées ($2 000 en moyenne, États-Unis). Il peut alors être comparé à celui issu d'autres stratégies préventives ou curatives et servir à les classer par ordre de coût croissant. Ce classement opéré dans quelques travaux permet d'argumenter que la vaccination grippale est « coût-efficace » par rapport à beaucoup d'autres stratégies préventives et en particulier par rapport à la vaccination contre le pneumocoque.

Personnes actives

• Forte dépendance des bénéfices escomptés par rapport aux hypothèses sur l'appréciation et la valorisation de pertes de production liées à l'absentéisme

L'importance de l'absentéisme lié aux épidémies de grippe fait qu'on s'interroge régulièrement sur l'intérêt relatif de vacciner les personnes jeunes et en bonne santé plutôt que celles à haut risque. Compte tenu des résultats relatifs aux coûts directs, cet intérêt se fonde essentiellement sur des considérations de productivité. En effet, hors des coûts liés aux pertes de production, la vaccination des adultes de moins de 65 ans augmente l'état de santé (QALYS) pour un coût faible par rapport à d'autres stratégies (cancers par exemple), mais n'a que peu d'effet sur les décès. Dès lors, les résultats obtenus présentent une sensibilité très forte aux hypothèses sur l'appréciation et la valorisation des pertes de production qui sont beaucoup plus importantes en termes de montants financiers en jeu. Les études américaines valorisent la perte de production liée aux journées d'absence au travail par le montant du revenu moyen. Le coût direct ne représente alors que 20 % à 30 % des coûts totaux imputés à la grippe (Riddiough et coll., 1983 : 15 millions de journées perdues et 764 millions de $ de production perdue en sept ans). Une dérive possible de ce type d'approche est de rendre « coût-efficace » la vaccination des seules personnes disposant d'un haut niveau de revenu. Une étude française (Lévy et coll., 1992) utilise l'évaluation de la valeur ajoutée telle qu'elle apparaît dans la comptabilité nationale, ce qui a tendance à survaloriser ces pertes de production dans la mesure où la valeur ajoutée incorpore une partie de l'efficience du capital non humain. De plus, ces travaux considèrent une perte de production moyenne de cinq journées égale aux nombres de journées d'absence au travail sans considérer l'existence de processus d'ajustement (diminution des stocks, personnel intérimaire ou heures supplémentaires) auxquels peuvent recourir les entreprises (données qui étaient considérées dans des travaux plus anciens). L'idée ici n'est pas tant

d'avancer des hypothèses plus pertinentes sur le nombre de journées pendant lesquelles la production est réellement affectée avant que des mécanismes compensateurs à l'absentéisme aient pu se mettre en place, que de tester la stabilité du bénéfice retrouvé face à une réduction du nombre de journées de production perdues par travailleur absent : 4 sur 5, 3 sur 5, etc. Ainsi dans l'étude française, le coût des pertes de production évitées s'élève à 3 995,55 F par personne non atteinte, pour un coût médical direct évité de 242,30 F, soit un rapport de 1 à 16. Les coûts évités sont alors évalués à 339 F par personne vaccinée. Le bénéfice net par personne vaccinée est alors de 211 F. Aucune hypothèse alternative n'est formulée. Imaginons cependant que la perte effective de production soit de l'ordre de 50 % des journées de travail perdues, le coût évité n'est plus que de 179 F par personne vaccinée et le bénéfice escompté est égal à 51,50 F. Le bénéfice escompté devient nul si la perte de production effective représente le tiers des journées d'absence, ce qui laisse concrètement un jour et demi pour mettre en œuvre des procédures compensatoires ou organiser le remplacement du travailleur défaillant, et demeure donc une hypothèse plausible.

La question des pertes de production reste donc problématique tant sur le plan théorique qu'empirique, de telle sorte qu'un nombre de plus en plus grand d'économistes ont tendance à mettre en cause la validité d'une telle approche. En outre, comme on l'évoquait plus haut, pourquoi ne pas s'engager alors dans la voie d'une mesure des pertes ou gains de consommation, etc. Compte tenu de cette dépendance aux hypothèses formulées, la question de la vaccination des actifs semble, en l'état actuel des connaissances, devoir être laissée à l'appréciation individuelle. Il n'en reste pas moins que face à la survenue d'une épidémie (pandémie) de très grande ampleur, la question devrait être reposée mais les attentes ne se limiteraient pas alors au seul niveau de la production.

• Une perspective individuelle moins évidente car le coût par cas est perçu comme très faible.

Une étude (Schoenbaum, 1987) pose la question pertinente de tenter de comprendre pourquoi on observe une forte résistance individuelle à une vaccination qui paraît tellement « coût-efficace ». L'explication de l'auteur se centre sur la différence entre perspective individuelle et perspective publique. Le bénéfice individuel escompté est en effet égal au coût d'une grippe multiplié par le taux d'occurrence, multiplié par la probabilité d'épidémie, multiplié par l'efficacité du vaccin, soit 4 à 7 % du coût. Mais peu de personnes ont en outre l'ordre de grandeur du coût moyen individuel d'un cas (70$) pour la population générale. L'immunisation serait alors « coût-efficace » si son coût était inférieur à 10$. L'individu sous estime donc le coût du cas et surestime le coût de l'immunisation (coûts indirects). Dès lors, la vaccination est individuellement « coût-efficace » seulement si le coût de survenue de la grippe est élevé, soit parce qu'il existe un

risque élevé de complication, soit du fait du risque de perte effective de hauts revenus (principalement pour les professions libérales : les médecins par exemple). Toutefois, en ce cas, on retrouve à côté de l'intérêt économique de la vaccination antigrippale, l'intérêt d'une prophylaxie chimique ou d'un traitement précoce. Cependant, la perception du coût change (il est alors multiplié par trois pour les auteurs) si l'épidémie devient évidente.

BIBLIOGRAPHIE

CDC, US. Department of health and human services, Final results : Medicare influenza vaccine demonstration - Selected states, 1988-1992. *MMWR.* 1993. **42**. 601-604.

EVANS DB, HENSLEY MJ, O'CONNOR SJ. Influenza vaccination in Australia : a review of the economic evidence for policy recommendations. *Med J Aust.* 1988. **149**. 540-543.

GRABENSTEIN JD, HARTZEMA AG, GUESS HA, JOHNSTON WP, RITTENHOUSE BE. Community pharmacists as immunization advocates, cost-effectiveness of a cue to influenza vaccination. *Med Care.* 1992. **30**. 503-513.

HELLIWELL BE, DRUMMOND MF. The costs and benefits of preventing influenza in Ontario's elderly. *Can J Public Health.* 1988. 175-180.

HUTCHISON BG. Measurement of influenza vaccination status of the elderly by mailed questionnaire : response rate, validity ans cost. *Can J Public Health.* 1989. **80**. 271-275.

KENT DANIEL L. The basics of decision analysis. *J Dent Educ.* 1992. **56**. 791-799.

LÉVY E, LÉVY P. La vaccination contre la grippe des personnes d'âge actif (25-64 ans) : une étude coût-bénéfice. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 1992. **40**. 285-295.

MCBEAN AM, BABISH JD, WARREN JL. The impact and cost of influenza in the elderly. *Arch Intern Med.* 1993. **153**. 2105-2111.

RIDDIOUGH MA, SISK JE, BELL JC. Influenza Vaccination, Cost-effectiveness and public policy. *JAMA.* 1983. **249**. 3189-3195.

SCHOENBAUM SC, MCNEIL BJ, KAVET J. The swine-influenza decision. *N Engl J Med.* 1976. **295**. 759-765.

SCHOENBAUM SC. Economic impact of influenza, the individual's perspective. *Am J Med.* 1987. **82**. 26-30.

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 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.

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 vaccinantes, 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 parait 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).

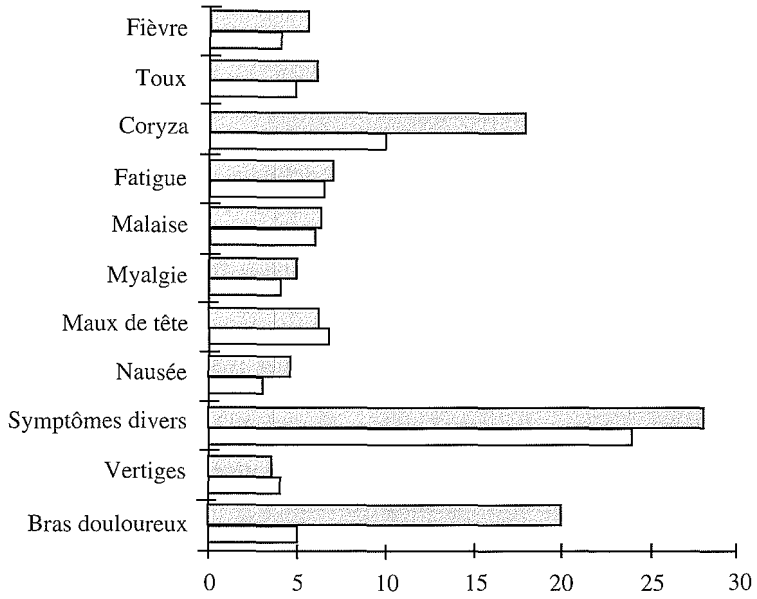


Figure 6-1 - Effets secondaires de la vaccination. □ placebo, ▒ vaccin

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.

ROSCELLI 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. Vascularite consécutive à la vaccination antigrippale. *Therapie.* 1990. **45**. 509-512.

7

Évaluation 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 sérique 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 séroconversion. 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 immuns 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 65-70 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-I - Réponse anticorps mesurée trois semaines après la vaccination en fonction de l'âge et la dose

		Population jeune			Population âgée		
	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

Intérêt 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 µg). 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 mucosal.

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 immunogènes, 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 séroconversion 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 JJ, 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 Geriatr 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 inactived influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol.* 1988. **127**. 353-364.

LENNETT EH, SCHMIDT E. *Diagnostic procedures for viral, ricketsial 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 new Jersey/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, LIGTHART 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 Geriatr Soc.* 1988. **36**. 593-599.

PYHALA R, KINNUNEN L, KUMPULAINEN V, IKONEN N, KLEEMOLA M, CANTELL K. Vaccination-induced HI antibody to influenza A (H1N1) 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 inactived influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J Infec 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.

8

Évaluation 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. Évaluer 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.

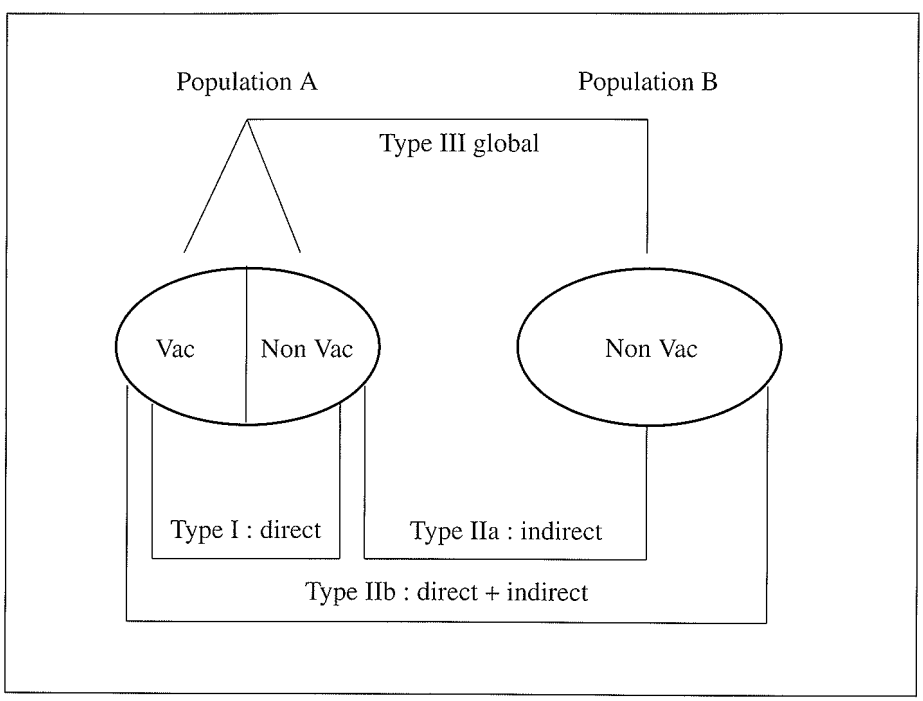
- Effet direct : réduction de la maladie chez les sujets bénéficiant de l'intervention (vaccinés) par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente, mais dans laquelle l'exposition à l'infection serait identique.
- Effet indirect : réduction de la maladie chez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

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 IIa 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 IIb 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

Différents modèles, différentes enquêtes, différents estimateurs...

Modèles

L'efficacité vaccinale est définie selon l'expression suivante (Orenstein et coll., 1988 - O'Neill, 1988) : VE = 1 - ARv/ARu où ARv représente le taux d'attaque chez les sujets vaccinés et ARu 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-Bv/Bu avec Bv/Bu 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 : N1 sujets sont vaccinés, N2 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/N1)/(y/N2) ;
- 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 a priori 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 effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1991. **133**. 323-331.

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

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

O'NEILL RT. On sample sizes to estimate the protective efficacy of a vaccine. *Statistics in Medicine.* 1988. **7**. 1279-1288.

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

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 Shanghaï et 67 % pour Yamagata. Après vaccination, le taux des anticorps est de 100 % pour Singapour et Shanghaï 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 grippes A et 6 grippes 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 24e 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-I - 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, FATTAL-GERMAN 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.

10

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 adapted* 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 7-10 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 États-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 adapted* (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'hémagglutination 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 épidemique. La protection du vaccin inactivé semble meilleure, mais on connaît la mauvaise acceptabilité des injections intramusculaires répétées en milieu pédiatrique.

Une autre étude de Gruber 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 adapted*). 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 vaccinantes. L'augmentation de la dose de B à 10^6 permet d'obtenir un taux d'infection de 81 %. Les auteurs concluent que les vaccins trivalents *cold adapted* 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 enfant 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 majorent 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 Slepushkin et coll. (1993) compare de nouveau immunogénicité et tolérance d'un vaccin vivant bivalent (A + A) et d'un vaccin inactivé 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 inactivé 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 inactivé 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 (Slepushkin et coll., 1993) ou identique (Gruber 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 retardée quatre semaines après l'injection de vaccin inactivé (Piedra et coll., 1993) ou nécessite une seconde dose de vaccin vivant (Slepushkin 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 FJ, 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, OBROSOVA-SEROVA NP, BURTSEVA EI, RUDENKO LG, GOVORKOVA EA, VARTANYAN RV, VERESTSINSKY 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.

III

Immunité et perspectives vaccinales

Introduction

Quelles sont les données récentes sur la biologie des virus Influenza A ?
Comment les virus évoluent-ils ?
Peut-on espérer un vaccin assurant une immunité durable ?
A-t-on, à moyen terme, des pistes pour améliorer l'efficacité des vaccins actuels ?
Est-ce que l'immunité diminue avec l'âge ?

A la « une » des grandes revues scientifiques, le virus livre peu à peu les secrets concernant sa pénétration dans les cellules, sa réplication et sa maturation. Grâce aux outils modernes de génétique moléculaire et de cristallographie, les relations structure-fonction sont intensivement explorées, comme par exemple les changements conformationels de l'hémagglutinine au moment de la fusion avec la cellule cible. C'est le processus même de l'infection qui est mis à nu dans ses différentes phases. Ceci a des implications sur l'exploration de nouvelles pistes d'antiviraux.

Le virus code pour deux glycoprotéines de surface et six protéines internes dont toutes peuvent jouer un rôle dans la réponse immunitaire. Les études récentes ont recherché l'immunogénicité des protéines virales en identifiant les différents épitopes. La variabilité des sites antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase contraint au renouvellement chaque année des vaccins actuellement commercialisés. La recherche de nouveaux vaccins constitue aujourd'hui un enjeu important. C'est pourquoi réussir à immuniser des souris contre la grippe avec une injection d'ADN viral pur dans le muscle ou avec une pulvérisation nasale, comme cela a été réalisé récemment, a représenté pour certains un événement considérable, évalué comme la version biologique de la « fusion froide ». Le gène choisi pour l'immunisation code pour une protéine interne du noyau (la nucléoprotéine) qui est peu affectée par les variations antigéniques et donc induit une mémoire à long terme.

La réponse immune à l'infection et à la vaccination est complexe, associant plusieurs types de cellules et plusieurs types d'anticorps : les lymphocytes B qui peuvent se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps et les lymphocytes T qui exercent soit des fonctions de régulation des réponses immunes par amplification (lymphocytes T amplificateurs ou auxiliaires) ou suppression (lymphocytes T suppresseurs), soit une fonc-

tion de cytotoxicité (lymphocytes T cytotoxiques). La régulation s'exerce par l'intermédiaire de cytokines produites par les lymphocytes T. La cytotoxicité s'exerce directement par contact entre les cellules.

Cinq classes d'anticorps (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) ont des fonctions et propriétés différentes. La mesure des Ig sériques constitue le test de routine par inhibition de l'hémagglutination, pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale. Les anticorps anti-HA représentent, sans doute, la corrélation la plus cohérente avec la protection après infection et vaccination par le virus de la grippe ; les anticorps anti-NA reflètent plutôt la capacité d'atténuation de la maladie.

Néanmoins, 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 et, dans une moindre mesure, par la diffusion d'IgA sériques.

Enfin, en ce qui concerne la réponse à médiation cellulaire, on sait depuis plusieurs années que les antigènes d'histocompatibilité jouent un rôle majeur dans le fonctionnement interne du système immunitaire et dans les réactions de défense antivirale. Ces fonctions sont exercées par deux catégories de molécules (antigène) dites de classe I et classe II. Les molécules de classe II (CMH II), portées par les lymphocytes B et macrophages, sont impliquées dans la liaison avec l'antigène présenté aux lymphocytes T auxiliaires (amplificateurs, helper). Les molécules de classe I, exprimées par toutes les cellules, sont impliquées dans la liaison avec l'antigène présenté aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les cellules T reconnaissent le complexe moléculaire constitué de l'antigène (fragment peptidique) et d'une molécule d'histocompatibilité (CMH I ou CMH II) grâce un récepteur d'une grande variabilité structurale dans sa partie N terminale. Cette capacité de co-reconnaissance constitue le phénomène de restriction par le CMH. Les cellules T ont été classées selon une nomenclature standard qui repose sur la présence de molécules de surface identifiables par des anticorps spécifiques. Ainsi, CD4 (CD = cluster de différenciation) est le marqueur des cellules T auxiliaires et d'une sous-population de cellules T cytotoxiques. CD8 est le marqueur des cellules T suppressives et cytotoxiques.

Les lymphocytes T CD4 exercent une fonction auxiliaire essentielle en activant la différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T cytotoxiques, par l'intermédiaire des lymphokines. Les lymphocytes T CD8 exercent une activité cytotoxique précoce tout à fait essentielle pour éliminer les premières cellules infectées. C'est la nucléoprotéine, portant les épitopes les mieux conservés, qui apparaît comme la cible majeure de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques.

L'immunité à médiation cellulaire est donc principalement induite par les protéines virales internes qui sont peu sujettes à une modification antigé-

nique et, de ce fait, les vaccins qui incluent un élément d'induction d'immunité à médiation cellulaire devraient présenter un avantage supplémentaire.

On peut se poser la question de l'évolution des systèmes de défense immunitaire avec l'âge. L'involution du thymus commence à la puberté et est virtuellement terminée à la moitié de la vie. La conséquence fonctionnelle de ce processus se manifeste par une perte préférentielle, avec l'âge, de l'immunité dépendante du thymus. L'immunodéficience due à l'âge est principalement décrite comme portant sur des anomalies des cellules T. Une diminution de la fonction des cellules T semble due à la capacité réduite du thymus à produire des cellules T matures chez les personnes âgées, conduisant à une augmentation des lymphocytes immatures dans le sang périphérique. La diminution de la fonction des cellules B semble être reliée à l'anomalie observée des cellules T et non à un défaut des cellules B. Les études les plus récentes qui comparent l'efficacité vaccinale chez les personnes jeunes et âgées du point de vue de la réponse T n'ont cependant pas montré de différence significative. Ainsi, bien que la qualité de réponse immunitaire puisse baisser légèrement du fait de l'involution du thymus, les différences quantitatives ne sont pas faciles à prouver, peut-être en raison de facteurs compensatoires.

A l'heure actuelle, le vaccin idéal n'est pas disponible. La mise au point de vaccins susceptibles d'induire les deux types de réponses, humorale et cellulaire, et ceci au niveau systémique et muqueux, constitue un objectif majeur pour les chercheurs. L'induction d'IgA sécrétoires protectrices de l'infection et de cellules T cytoxiques, nécessaire à l'élimination du virus et à la guérison, semble pouvoir être obtenue par des vaccins vivants atténués ou par l'injection d'ARN ou d'ADN codant pour les principales protéines impliquées dans l'immunité protectrice (HA, NA, NP) chez la souris. La nécessité de réinclure chaque année dans le vaccin les antigènes correspondant aux souches contemporaines persiste, même si, avec certains vecteurs, on a pu induire chez la souris une protection croisée. Les problèmes de sécurité liés à ces modes d'administration de l'antigène doivent être très sérieusement envisagés, aussi bien pour l'utilisation des virus réassortants que pour celle des virus recombinants ou de l'ADN.

Pour stimuler la réponse immune, des essais sont actuellement en cours avec différents immunoadjuvants et immunostimulants. En ce qui concerne la chimiothéraphie, les molécules actuellement connues (amantadine et rimantadine) ne donnent pas entière satisfaction. Des pistes nouvelles sont à l'étude parmi lesquelles des molécules dirigées contre la sialidase, les oligonucléotides anti-sens et les interférons.

Les infections grippales sont souvent associées à des infections dues au pneumocoque, en particulier chez les personnes âgées. Il semble donc intéressant d'associer à la vaccination antigrippale la vaccination antipneumococcique dans un souci de meilleure efficacité réciproque.

11

Biologie des virus

Biologie moléculaire et cellulaire des virus Influenza

Au microscope électronique, la particule virale apparaît comme une sphère d'environ 1000 Å de diamètre recouverte de deux sortes de « spicules » : l'hémagglutinine qui se fixe sur les globules rouges et provoque leur agglutination et la neuraminidase, enzyme qui dissocie cette liaison avec le globule rouge.

Les progrès en génie génétique sont tels qu'ils permettent aujourd'hui de déterminer la séquence de l'hémagglutinine directement à partir d'un échantillon clinique (Rajakumar et coll., 1990). Ils ont également servi à mieux comprendre les relations structure-fonction des différentes protéines des virus Influenza. L'ARN brin- n'étant pas infectieux, il a fallu attendre la possibilité de construire un ADNc, de purifier les polymérases pour reconstituer un complexe actif de ribonucléoprotéine (RNP) pouvant être transfecté dans des cellules (Palèse et coll., 1993). Les cellules utilisées sont les cellules MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*). Des virus génétiquement altérés ont pu être obtenus ; en particulier, certains présentent un phénomène d'atténuation par la capacité de moduler la synthèse de l'un des segments d'ARN. Ces virus sont les prototypes de vaccins vivants qui peuvent induire une immunité locale, une meilleure immunité systémique, ainsi qu'une immunité cellulaire. De plus, les virus modifiés génétiquement peuvent également être utiles dans le développement de vaccins tués par l'exploitation de propriétés particulières de certains gènes.

Composition du virus

Les virus de la grippe sont différents des autres virus animaux. L'ARN contenant l'information génétique est fractionné en huit segments monocaténaires qui se répliquent de manière indépendante. Chaque segment d'ARN code pour une seule protéine virale (cf. Tableau 11-I).

A l'intérieur du virion, chacun des huit segments est associé à quatre autres molécules : une nucléoprotéine et trois polymérases. L'arrangement moléculaire de ces complexes est responsable de la structure hélicoïdale

vue au microscope électronique à l'intérieur de certains virions. Les protéines du centre (core), une nucléoprotéine (NP) et une protéine matricielle (M), très semblables chez tous les virus d'un même type, sont donc spécifiques de ce type. Cependant les anticorps dirigés contre ces protéines ne semblent pas prévenir la réinfection.

Tableau 11-I - Le génome ARN du virus Influenza A et ses protéines

Segments	Taille (nucléotides) total 13 588	ARNm (nucléotides)	Protéine	Taille (aa)	Nombre de molécules/virion
1	2 341	2 320	PB2	759	30-60
2	2 341	2 320	PB1	757	30-60
3	2 233	2 211	PA	716	30-60
4	1 778	1 757	HA	566	500
5	1 565	1 540	NP	498	1 000
6	1 413	1 392	NA	454	100
7	1 027	1 005	M1	252	3 000
		316	M2	96	
		276	?	?	
8	890	868	NS1	230	
		395	NS2	121	

SOURCE : LAMB RA, 1983

Les huit segments d'ARN sont individuellement empaquetés dans la nucléoprotéine (RNP). Les RNP sont associées à la protéine matricielle M1 qui interagit aussi avec les domaines cytoplasmiques des glycoprotéines. La protéine M2 est une protéine tétramérique transmembranaire qui sert de canal ionique pour les cations monovalents (cf. Figure 11-1).

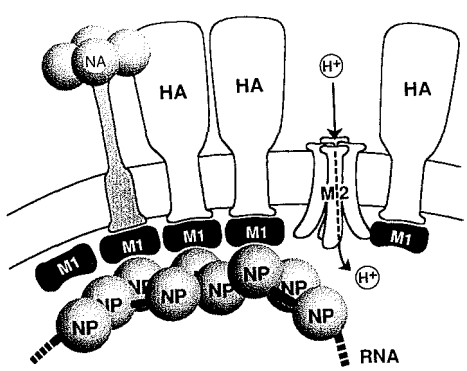


Figure 11-1 - Interactions moléculaires entre les protéines structurales du virus Influenza (*Cell*, 69. 577-578, 1992)

Les particules virales transportent le génome viral et les protéines, des cellules infectées vers les non infectées. Le mécanisme d'entrée du virus nécessite la fixation du virus sur un ou plusieurs récepteurs cellulaires portant un acide sialique par l'intermédiaire du site récepteur de l'hémagglutinine. La fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire se fait dans une vésicule endosomale par l'intermédiaire de l'extrémité N terminale de la fraction HA2 de l'hémagglutinine et à pH5 (Lamb, 1993 - Bullough PA et coll., 1994). Ensuite, le matériel génétique peut-être libéré dans le cytoplasme sous forme de complexe réplicatif et migre dans le noyau.

La transcription et réplication des huit segments d'ARN viral a lieu dans le noyau des cellules infectées. Ces processus se déroulent dans des complexes moléculaires constitués des trois sous-unités de polymérases : deux sous-unités basiques (PB1 et PB2) et une acide (PA), la nucléoprotéine (NP) et le segment d'ARN.

Beaucoup de questions relatives à la structure de ces complexes, et sur le contrôle des étapes de transcription et réplication demeurent en suspens.

Les protéines M1 et M2

La protéine membranaire M1, connue également comme protéine matricielle, est la plus abondante protéine structurale du virus. Elle s'étend à travers la bi-couche lipidique et contribue à la rigidité de l'enveloppe virale. La protéine M1, en interaction d'une part avec l'enveloppe et d'autre part avec la nucléocapside, aurait une activité inhibitrice de l'ARN polymérase et contrôle la croissance virale.

Elle s'associe aux complexes RNP dans le noyau pour favoriser le transport vers la membrane plasmique. Lors de l'infection d'une nouvelle cellule, ce complexe se dissocie avant l'entrée dans le noyau. Le relâchement des interactions M1-RNP serait dépendant du pH acide généré par la protéine M2, de même la dissociation des glycoprotéines et de la protéine M1. L'amantadine bloque spécifiquement cette dissociation. Ainsi, les protéines M1 et M2 interviennent ensemble dans le contrôle de la croissance virale in vivo (Martin et coll., 1991).

L'importance de la protéine M2 n'a été comprise que récemment. La protéine M2, composant de l'enveloppe virale, fonctionne comme un canal ionique et régule le pH par le transport d'ions H + dans les vésicules. Elle intervient dans la maturation des glycoprotéines. Cette activité est intimement reliée aux caractéristiques structurales et fonctionnelles de l'hémagglutinine, les deux protéines agissant de concert dans les processus essentiels de la décapsidation et le transport de la glycoprotéine vers la surface cellulaire pour l'assemblage du virus infectieux. Elle est la cible de l'amantadine et la rimantadine, drogues spécifiques du virus Influenza. Les études récentes (revue générale Helenius, 1992) ont montré comment se fait le

transport de l'HA depuis le réticulum endoplasmique vers la surface de la cellule infectée. La protéine M2 contribue à créer un gradient de protons entre la lumière des organelles et le cytosol qui permet le passage de HA. Quand le canal est bloqué par l'amantadine, il ne peut plus assurer cette fonction et les molécules d'HA prennent une conformation qui empêche la formation de particules infectieuses. A l'intérieur des particules virales, les protons peuvent également induire des changement de conformation de la nucléocapside pour initier sa dissociation avant la pénétration dans le cytosol. La différence de structure et de fonction des nucléocapsides qui entrent et qui sortent pourrait s'expliquer par le bain acide durant l'entrée.

Rôle régulateur de protéines cellulaires

Les protéines Mx sont membres de la famille des GTPases, impliquées dans le ciblage et le tri de protéines intracellulaires. Elles peuvent également intervenir dans le transport des protéines virales.

Mx1 est une protéine de souris inductible par l'interféron qui inhibe la croissance virale. La protéine MxA est une protéine humaine cytoplasmique qui bloque le virus sans effet inhibiteur sur la synthèse de l'ARNm viral, mais interviendrait plutôt sur le transport de l'ARNm vers les ribosomes, la traduction ou le transport des protéines nouvellement synthétisées. Un modèle de souris transgénique a montré que la pathogénicité virale est déterminée par une balance subtile entre la quantité de virus infectant et le niveau de protéine Mx1 de l'hôte. La souris peut être rendue résistante à une infection virulente par une « immunisation intracellulaire » (Arnheiter et coll., 1990).

Modifications post-traductionnelles

La façon dont se fait l'assemblage des protéines virales reste inconnue ; de même la façon dont les protéines cellulaires sont exclues de l'enveloppe virale. Il semble qu'un signal soit nécessaire (Naim, 1993).

Le clivage de l'hémagglutinine est non seulement essentiel pour l'infectivité, mais également pour le développement de l'infection à travers l'organisme et pour l'expression de la pathogénicité. Le clivage réalisé à un site arginine dépend de la présence de protéases appropriées. La furine, une protéase eucaryote proche de la subtilisine, pourrait être un candidat éventuel.

Les modifications des parties C terminales de HA peuvent entraîner des modifications conformationnelles du domaine externe des protéines telles que les épitopes (Lydy et coll., 1993). Une autre modification post-traductionnelle de l'hémagglutinine est l'acylation. Les sites de fixation des acides gras ont été élucidés, mais le rôle biologique de l'acylation reste encore à comprendre.

Évolution des virus Influenza

La segmentation de l'ARN favorise les recombinaisons ou réassortiments lors de l'infection par plusieurs souches de virus A chez l'homme et l'animal. Le phénomène de recombinaison est probablement à l'origine des variations antigéniques majeures des virus de la grippe.

Deux sortes de variations antigéniques peuvent être distinguées au niveau des antigènes viraux principaux HA et NA. La première, appelée dérive antigénique, est une série de changements mineurs à l'intérieur d'un ensemble de souches semblables. La seconde, appelée substitution ou cassure antigénique, consiste en des changements brutaux plus importants dans la composition soit de l'hémagglutinine, soit de la neuraminidase, soit des deux. Elles sont, par convention entre les virologistes, désignées par H0, H1, H2, H3, N1, N2. Ces deux sortes de variation sont observées chez les virus A ; il y a seulement une dérive antigénique chez les virus B. Le virus grippal A, isolé chez l'homme et l'animal, est le seul à pouvoir provoquer des pandémies.

L'évolution des virus a été mise en évidence par l'étude, parfois rétrospective, des virus isolés au cours d'épidémies et de pandémies. Avec les méthodes immunologiques tout d'abord (sérums polyclonaux, anticorps monoclonaux), puis les méthodes modernes de séquençage, il a été possible d'analyser toutes les variations phénotypiques des souches isolées de par le monde et de proposer une classification des virus. Cette étude prend toute son importance pour la sélection des souches composant les vaccins.

L'écologie des virus Influenza A reposent sur les mêmes méthodes d'isolement et d'identification antigénique des virus isolés dans divers réservoirs humains et animaux. Elle a permis d'établir la filiation, le degré de variabilité antigénique, la cocirculation des souches d'un même réservoir, ainsi que le passage d'un réservoir à l'autre et l'existence de souches réassortantes. Ainsi, il a pu être repéré le passage accidentel de virus humains vers l'animal (H3N2) et de l'animal vers l'homme (Sw H1N1).

Les gènes HA, NA, NS

En 1990, Kilbourne et coll. (1990), ont comparé l'évolution des glycoprotéines HA et NA des souches A H3N2 et A H1N1 Ils montraient que les taux d'évolution antigénique de HA et NA étaient différents et indépendants, qu'il existait entre 1980 et 83 (≈ 8% variation) une pause dans l'évolution de la N1 alors que H1 continuait à varier (93 % de variation).

L'évolution plus lente de la NA a une implication importante : une immunisation anti NA qui permet l'infection (rappel d'immunité), mais évite la maladie, serait valable pour une période prolongée par rapport à l'immu-

nisation anti HA, d'autant plus que l'immunité anti NA provoque une immunité croisée hétérologue démontrée depuis 1968.

Les méthodes génétiques ont enrichi considérablement les connaissances depuis leur large application à l'analyse des séquences des différents gènes de souches de virus Influenza A, B et C isolées dans des aires géographiques, dans des réservoirs animaux et à des périodes de temps très divers.

La séquence nucléotidique permet de déduire la séquence en acides aminés et, en fonction de leur situation sur la molécule, les sites antigéniques et l'impact des variations sur le phénotype antigénique. Cox et coll. (1993) appliquent les méthodes de séquençage des gènes de l'hémagglutinine des souches H1, H3 et B dans le but de mesurer l'évolutivité et de sélectionner les virus pour le vaccin. Pour les souches H1N1 récentes, le taux de variation donne : $3,59 \times 10^{-3}$ substitution de nucléotide/site/an. Le taux de substitution des AA est de 0,58 %/an. Ces valeurs présentent des fluctuations en fonction des méthodes de calcul, des modifications liées à l'hôte, du nombre d'isolats examinés. Pour H3N2 souches isolées depuis 1968, on constate qu'après l'émergence d'un nouveau variant épidémique, il existe peu de variations au niveau AA dans des virus d'origine géographique différente pour une période de neuf mois, puis les souches sont de plus en plus hétérogènes. Deux lignées peuvent coexister (sans doute plus). Les souches d'épidémie présentent au moins quatre changements d'AA dans au moins trois sites antigéniques. Le taux de substitution des nucléotides a été calculé à $4,0 \times 10^{-3}$/site/an, et le taux de substitution d'AA à 0,52 %/an.

Pour les virus B, deux lignées distinctes génétiquement et antigéniquement cocirculent et ont provoqué des épidémies. Ces lignées différentes persistent plus longtemps que dans le groupe des Influenza A. Le taux de substitution des nucléotides varie de 1,03 à $2,3 \times 10^{-3}$/nucléotide/an selon Kanegae et coll. (1990) et Air et coll. (1990). Il est de 20 à 30 % inférieur au taux de substitution des nucléotides de l'Influenza A et de 10 à 20 % inférieur au taux de substitution des AA. Le taux de variation est identique pour le gène HA et pour le gène NS d'Influenza B. Les protéines de l'Influenza B étant mieux conservées que les séquences nucléotidiques, sans doute la pression de sélection positive est-elle moins forte que pour le virus Influenza A. On peut admettre que la réponse immune anti influenza B n'a qu'un pouvoir discret de sélection malgré la présence d'anticorps. On peut se demander s'ils sont suffisants, neutralisants ou peu affins ?

Pour Influenza C, les souches sont remarquablement stables aussi bien antigéniquement que génétiquement. Sur une période de 19 ans, le gène NS n'a subi aucune modification en nucléotides, et le gène HA seulement 2 substitutions nucléotidiques.

C'est aux équipes de Fitch, Palese et Scholtissek et coll. (1991-1993) que l'on doit les plus remarquables travaux sur l'évolution génétique des virus Influenza A. Fondés sur le séquençage des gènes HA du sous-type H3 et NS des virus Influenza A, deux arbres phylogéniques sont construits qui montrent l'évolution de la composition des gènes. Chaque arbre est pourvu d'un tronc objectivant l'évolution positive progressive et des branches qui « s'éteignent » plus rapidement pour HA (1,6 an) que pour NS (3 ans).

Les gènes NP

L'étude extensive de 100 gènes NP provenant d'espèces animales différentes, de périodes différentes a été faite par Scholtissek et coll. (1993). Elle a permis de différencier le réservoir aviaire du réservoir humain, ceux-ci évoluant de manière indépendante. L'analyse phylogénique confirme que tous les virus des mammifères sont originaires directement ou indirectement d'un ancêtre aviaire. Cependant, l'introduction d'un virus aviaire dans les espèces animales semble un événement rare, le dernier datant de 1979, un virus aviaire a infecté les porcs d'Europe du Nord conduisant à l'apparition d'une nouvelle lignée.

L'établissement d'arbres phylogéniques basés sur le nombre de substitutions de nucléotides montre les deux branches principales humaine et aviaire chez lesquelles on distingue les souches d'Eurasie et les souches américaines et des branches latérales (chevaux, porc, goéland). On note aussi parmi les gènes « aviaires » des gènes provenant de porc, vison, phoque, baleine (passage accidentel ?). Les gènes NP des souches porcines sont très proches de ceux des souches humaines. L'évolution des gènes humains est plus importante que celle des autres espèces animales. Il est probable que l'ancêtre des NP humaines et mammifères soit aviaire, la NP B et C dérivant de la NP A. Ces gènes NP sont donc spécifiques d'espèce et permettent d'établir l'origine d'un virus qui s'est introduit dans un réservoir de façon accidentelle. Webster et coll. (1991) relatent l'épidémie de 1989 chez le cheval au NE de la Chine. Scholtissek et coll. (1993) décrivent l'introduction de H1N1 avec NP aviaire chez les porcs d'Europe du Nord qui supplante H1N1 swine classique en Italie. On a observé également la réintroduction d'un nouveau swine H1N1 avec NP aviaire dans des élevages de dindes entraînant de fortes pertes économiques.

Ces observations permettent d'émettre l'hypothèse d'un réservoir primordial de tous les virus Influenza A localisé chez les oiseaux aquatiques. Le canard sauvage serait la source de transmission des virus Influenza A aux différents hôtes (Figure 11-2).

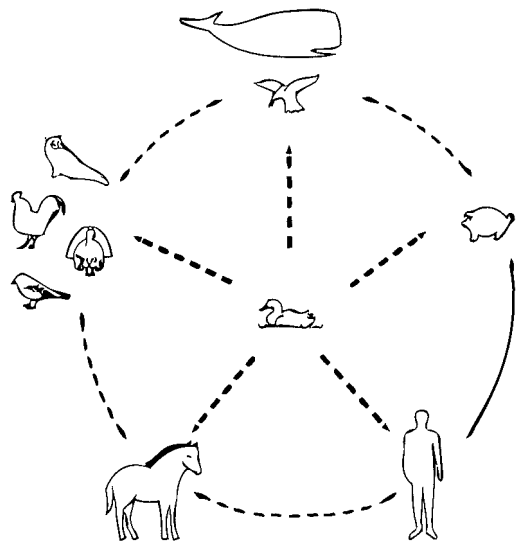


Figure 11-2 - Réservoir des virus influenza A (d'après Webster et coll., 1993)

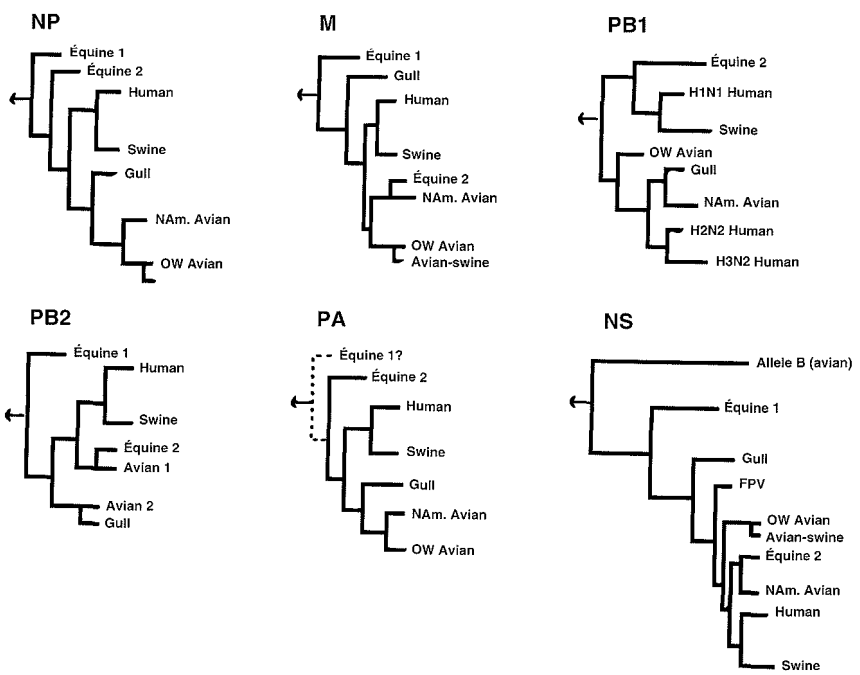


Figure 11-3 - Arbres phylogéniques des gènes du virus Influenza A (d'après Webster et coll., 1993)

Les gènes autres que NP ont aussi été extensivement séquencés. Une synthèse de ces résultats est faite par Webster et coll. (1993). Des six arbres phylogéniques (Figure 11-3), aucun n'a de topologie identique. C'est donc qu'il a existé des réassortiments et des extinctions qui ont modifié l'évolution des gènes. Les gènes NP et PA partagent une évolution commune et ne paraissent pas avoir été réassortis indépendamment l'un de l'autre. Le gène M a une évolution notablement différente de NP et PA, il permet aussi de différencier les espèces et deux groupes aviaires (nord-américain et eurasien). Les gènes PB2 - PA, constants dans chaque espèce, permettent aussi de différencier les hôtes, y compris dans les deux groupes aviaires et le groupe goéland. Le gène PB1 permet de différencier les 3 sous-types humains H1, H2 et H3. Le gène NS, le plus ancien, est d'origine aviaire, et le gène du premier isolement (FPV) est probablement dérivé de gènes beaucoup plus anciens avant la coupure des souches aviaires du Nouveau et de l'Ancien Monde.

Transmission inter-espèces

L'application majeure de l'étude des gènes (Wright et coll., 1992) est la mise en évidence de la transmission inter-espèces. C'est ainsi qu'il a été montré que la souche H2N2 - 1957 (pandémie asiatique) contenait trois gènes d'origine aviaire, et la H3N2 - 1968 (pandémie Hong Kong) deux gènes HA et PB1. Nakao et coll. (1993) ont appliqué ces techniques pour essayer de localiser sur l'arbre phylogénique les gènes NS et NA de A (H2N2) isolé en 1967 et 1968 en Europe, en Asie, au nord et au sud de l'Amérique, afin d'identifier l'origine du virus A (H3N2) Hong Kong qui apparaît en 1968. Cette étude permet d'estimer le délai entre le réassortiment et l'apparition de la pandémie ainsi que le lieu de ce réassortiment.

Les auteurs démontrent que NA et NS sont plus proches des souches européennes du groupe II que des souches asiatiques, mais n'osent pas conclure à l'origine européenne, ni à une recombinaison antérieure à 1967.

Une étude phylogénique détaillée du gène HA de H2N2 a porté sur vingt souches d'origine géographique et animale différentes, car ce sous-type pourrait être à l'origine d'une prochaine pandémie (Webster et coll., 1993).

L'antigène H2 a été identifié dans des souches de virus Influenza aviaires en 1972-73 en Allemagne, en Chine et en 1991 en Europe. Aux États-Unis, des virus H2N2 ont été isolés des canards sauvages entre 1980 et 1984, puis, depuis 1988, chez les oiseaux domestiques (dindes). De même, une enquête sérologique et virologique instaurée depuis 1990-91 dans les poulaillers et chez les oiseaux vivants dans les marchés urbains a permis d'isoler des souches H2N2.

Il n'y a pas encore de transmission à l'homme ni au porc mais cette situation mérite une surveillance attentive car le virus H2N2 n'est plus en circulation chez l'homme depuis 1968.

Outre la mise en évidence de réassortiments génétiques entre souches animales (oiseau ↔ porc), entre souches animales et humaines (oiseaux - ↔ homme (H2N2, H3N2)), les séquençages des gènes analysent plus finement les échanges entre souches humaines et font la preuve de l'existence fréquente de réassortants entre souches H1N1 et H3N2 (Xu et coll., 1993) et même entre deux lignées de souches d'Influenza B. Ces réassortiments peuvent porter sur les gènes autres que HA et NA et ne pas modifier leur structure antigénique. On ignore dans quelle mesure ils influencent le pouvoir pathogène.

BIBLIOGRAPHIE

AIR GM, GIBBS AJ, LAVER WG, WEBSTER RG. Evolutionary changes in influenza B are not primarily governed by antibody selection. *PNAS*. 1990. **87**. 3884-3888.

ARNHEITER H, SKUNTZ S, NOTEBORN M, CHANG S, MEIER E. Transgenic mice with intracellular immunity to Influenza virus. *Cell*. 1990. **62**. 51-61.

AYMARD M, DOUGLAS A, SKEHEL SS. *Comparative antigenic study of Influenza A (H3N2) viruses isolated from pigs and humans*. Communication International Meeting on Advances in Virology, CATANIA, 1985.

BULLOUGH PA, HUGHSON FM, SKEHEL JJ, WILEY DC. Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. *Nature*. 1994. 371.

COX N, XU X, BENDER C, KENDAL A, REGNERY H, HEMPHILL M, ROTA P. Evolution of hemagglutinin in epidemic variants and selection of vaccine viruses. *Options for the Control of Influenza II. Elsevier*. 1993. 223-230.

FITCH WM, LEITER JM, LI XQ, PALESE P. Positive Darwinian evolution in human Influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci* (USA), 1991. **88**. 4270-4274.

KANEGAE Y, SUGITA S, ENDO A, ISHIDA M, SENYA S, OSAKA K, NEROME K, OYA A. Evolution pattern of the hemagglutinin gene of Influenza B viruses isolated in Japan : Cocirculation lineage in the same epidemic season. *J Virol*. 1990. **64**. 2860-2865.

KILBOURNE ED. JOHANSSON BE, GRAJOWER B. Independant and disparate evolution in nature of Influenza A virus hemagglutinin and neuraminidase glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci* (USA). 1990. **87**. 786-790.

LAMB RA. Minireview - Paramyxovirus fusion : a hypothesis for changes. *Virology*. 1993. **197**. 1-11.

LYDYE SL, COMPANS RW. Role of the cytoplasmic domains of viral glycoproteins in antibody-induced cell surface mobility. *J Virol*. 1993. **67**. 6289-6294.

MARTIN K, HELENIUS A. Nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins : the viral matrix protein (M1) promotes export and inhibits import. *Cell*. 1991. **67**. 117-130.

NAIM H, ROTH MG. Basis for selective incorporation of glycoproteins into the Influenza virus envelope. *J Virol*. 1993. **67**. 4831-4841.

NAKAO H. Location on the evolutionary trees of the non-structural protein (NS) and neuraminidase (NA) genes of late human influenza-A (H2N2) - viruses - parental viruses of the NS and NA genes of Hong Kong influenza-A (H3N2) - viruses. *J Gen Virol*. 1993. **74**. 1667-1672.

PALESE P, LI S, BERGMANN M. Genetic manipulation of Influenza virus : a molecular approach to vaccine development in : *Options for the control of influenza II. Elsevier.* 1993. 263-267.

RAJAKUMAR A, SWIERKOSZ EM, SCHULZE IT. Sequence of an influenza virus hemagglutinin determined directly from a clinical sample. *Proc Natl Acad Sci* (USA). 1990. **87**. 4154-4158.

SCHOLTISSEK C. Analysis of Influenza A virus nucleoproteins for the assessment of molecular genetic mechanisms leading to new phylogenetic virus lineages. *Arch Virol.* 1993. **131**. 237-250.

WEBSTER RG, SCHAFER JR, SUSS J, BEAN WJ, KAWAOKA Y. Evolution and ecology of Influenza viruses. *Options for the control of influenza II. Elsevier.* 1993. 177-185.

WEBSTER RG, YUANJI G. New Influenza virus in horses. *Nature.* 1991. **351**. 527.

WELLS DL, HOPFENSPERGER DJ, ARDEN NH, HARMON MW, DAVIS JP, TIPPLE MA, SCHONBERGER LB. Swine Influenza virus infection. Transmission from ill pigs to humans at a wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission. *JAMA.* 1991. **265**. 478-481.

WRIGHT SM, KAWAOKA Y, SHARP GB, SENNE DA, WEBSTER RG. Interspecies transmission and reassortment of Influenza A viruses in pigs and turkeys in the United States. *Am J Epidemiol.* 1992. **136**. 488-497.

XU X, GUO Y, ROTA P, HEMPHILL M, KANDAL A, COX N. Genetic reassortment of human influenza in nature. Options for the control of Influenza II. *Elsevier.* 1993. 203-207.

12

Bases moléculaires de la réponse immune

Épitopes B

Des anticorps peuvent être induits contre les deux glycoprotéines de surface du virus de l'Influenza, l'hémagglutinine et la neuraminidase. Cependant, des anticorps à activité neutralisante ont été uniquement décrits contre l'hémagglutinine.

Structure de l'hémagglutinine

L'hémagglutinine est constituée de deux types de chaînes (HAl et HA2) organisées sous forme trimérique (Wilson et coll., 1981) (Figure 12-1). Ce trimère présente une structure de cylindre allongé de 135 Å de long et une section transversale triangulaire de 15 à 40 Å. L'hémagglutinine présente deux régions distinctes :

- une longue région fibreuse proche de la membrane cellulaire qui contient des résidus provenant à la fois de la chaîne HAl et de la chaîne HA2, et structurée en alpha hélice à triple brins ;
- elle est surmontée d'une région globulaire contenant des résidus provenant uniquement de la chaîne HAl ; cette région distale de la membrane cellulaire présente une structure de type bêta à 8 feuillets.

Sites antigéniques B présents sur HA

Le nombre de sites antigéniques pour des anticorps a pu être déterminé à l'aide de sérums hyper-immuns et d'anticorps monoclonaux utilisés dans des tests de compétition par dosage radio-immunologique :

- 5 pour H1 de la souche A/PR8/8/34 (Gerhard et coll., 1981),
- 4 pour H3 de la souche A/Hong Kong/1/68 (Webster et Laver, 1980),
- 3 pour H3 de la souche A/Memphis/1/71 (Webster et Laver, 1980),
- 4 pour H3 de la souche A/Memphis/102/72 (Breschkin et coll., 1981).

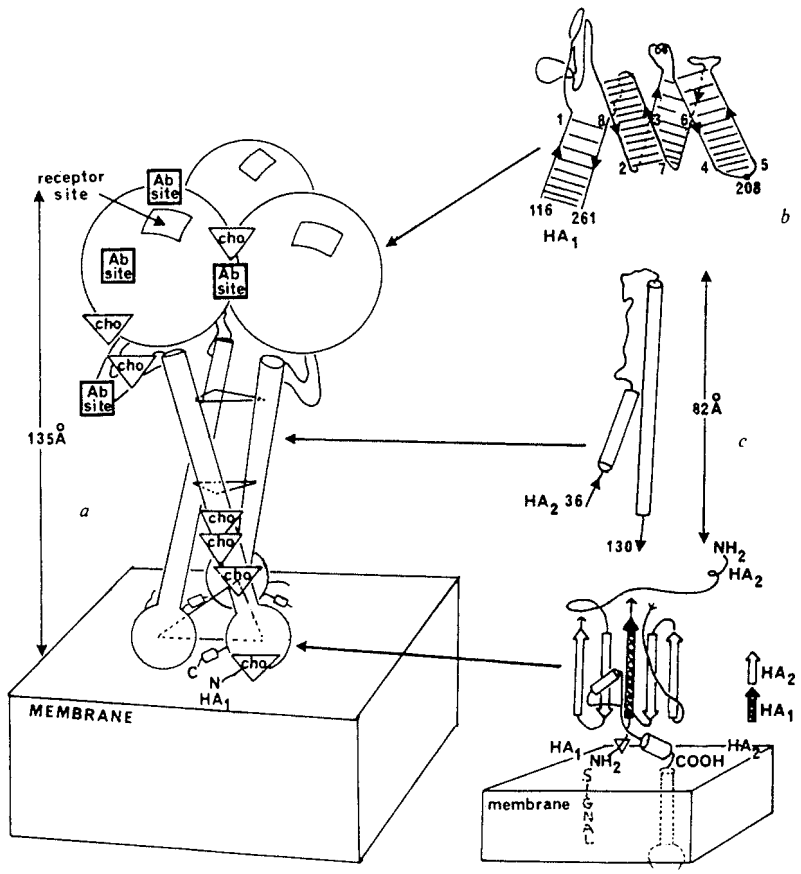


Figure 12-1 - Structure de l'hémagglutinine (d'après Wilson I.A. et coll., 1981)

Ces différents sites portent à la fois des spécificités de souches virales et des spécificités croisées (Wrigley et coll., 1977 - Russell et coll., 1979).

L'analyse tridimensionnelle de l'hémagglutinine de la souche A/Hong Kong/1/68, combinée à l'analyse des séquences en acides aminés de différentes hémagglutinines a permis de localiser 4 sites antigéniques à la surface de cette molécule (Wiley et coll., 1981) (Figure 12-2). Une substitution sur au moins un acide aminé de chacun de ces sites a été observée sur les souches responsables d'épidémie, suggérant que ces quatre mutations sont nécessaires pour qu'une nouvelle épidémie apparaisse.

• Site A : il représente le site majoritaire de fixation des anticorps. Il est situé au niveau de la boucle formée entre les acides aminés 140 et 146.

• Site B : il comprend les résidus externes 187-196 d'une alpha hélice et des résidus adjacents du bord supérieur de la poche qui constituerait le site de fixation du virus à son récepteur cellulaire.

• Site C : il est situé au niveau d'une protubérance créée par un pont disulfure entre les cystéines en position 52 et 277.

• Site D : il est situé au niveau des interfaces entre les différentes sous-unités et ne correspondrait pas à un site externe.

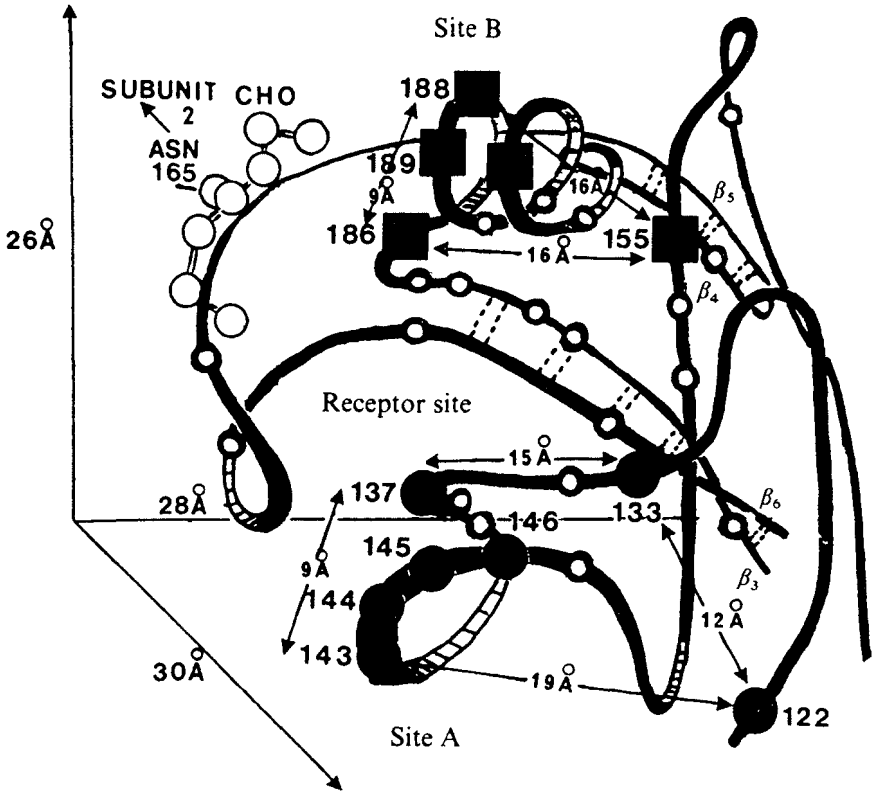


Figure 12-2 - Sites antigéniques - Anticorps. Site A : site majoritaire, boucle formée entres les résidus 140 et 146. Site B : résidus 187-196 d'une alpha hélice et résidus adjacents. Site C : protubérance créée par un pont disulfure entre les cystéine en position 52 et 277. Site D : interfaces entre les différentes sous-unités. (d'après Wiley D.C. et coll., 1981).

Interaction antigène-anticorps

Elle a été étudiée par analyse aux rayons X après cristallisation et rapportée dans deux publications différentes concernant des épitopes B linéaires présents sur l'hémagglutinine ou sur la neuraminidase du virus Influenza.

Le groupe de Wilson (Rini et coll., 1992) a étudié un peptide correspondant à la séquence 100-108 de la chaîne HA1 située au niveau de l'interface de la molécule sous forme de trimère (site antigénique D). Cet épitope ne peut donc pas être reconnu à des pH physiologiques, mais seulement sur l'HA sous forme monomérique. L'interaction avec un anticorps monoclonal spécifique montre que le peptide se trouve sous forme d'un feuillet bêta de type I et interagit avec les boucles hypervariables L3, H2 et H3 de la partie Fab. Cette structure est également celle retrouvée sur la chaîne HA1 sous forme monomérique. La comparaison avec le Fab non lié à son peptide cible montre que la boucle H3 subit un réarrangement permettant l'apparition d'une poche de fixation pour la Tyr en position 105 du peptide.

L'équipe de Webster (Colman et coll., 1987) avait fait auparavant une étude similaire avec la neuraminidase (région 325-350) et avait conclu que la structure de l'antigène, ainsi que celle de l'anticorps subissaient des modifications au cours de la fixation.

Épitopes CD4

Réponse CD4 anti-influenza

Comme dans le cas de toute infection virale, la réponse T CD4 joue un rôle primordial dans les mécanismes de défense contre le virus de l'influenza. Les lymphocytes CD4 exercent en effet une fonction auxiliaire essentielle, par l'intermédiaire de lymphokines, d'une part sur les lymphocytes B permettant ainsi la sécrétion d'anticorps, et d'autre part sur les lymphocytes CD8 qui vont pouvoir se différencier en cellules cytotoxiques.

Par analogie à des travaux effectués chez la souris, il est suggéré chez l'homme l'existence de deux sous-populations fonctionnelles de cellules auxiliaires, en fonction du type de cytokines sécrétées, et pouvant donc induire des mécanismes immuns différents. Il serait donc particulièrement intéressant dans une optique vaccinale anti-influenza d'étudier ces différentes fonctions, et en particulier dans l'induction d'une réponse anticorps de type IgA qui a été rapportée comme jouant un rôle important dans les mécanismes de neutralisation dans les muqueuses respiratoires.

Le rôle in vivo des cellules CD4 dans le système influenza a été récemment montré dans un modèle de souris chez lesquelles le gène codant pour la bêta2 microglobuline a été inactivé. Ces souris n'expriment pas de molécules de classe I de CMH et ne développent donc pas de lymphocytes CD8. Elles sont pourtant protégées contre une infection létale par le virus de l'influenza. Cette protection peut être médiée par une réponse anticorps isolée, mais éventuellement aussi par des cellules CD4 exerçant une fonction cytotoxique, effecteurs cellulaires qui ont été retrouvés chez ces

souris, alors qu'elles ne sont pas mises en évidence chez des souris normales (Braciale et Katz, cités dans Askonas, 1993). Ces cellules CD4 + présentant une fonction cytotoxique ne sont pas retrouvées non plus chez l'homme par des techniques de dilution limite effectuées à partir des cellules du sang périphérique, mais seulement après de nombreuses stimulations in vitro, suggérant qu'elles ne doivent pas exercer un rôle majoritaire in vivo (Bourgault et coll., 1989).

Mécanismes de présentation

Les lymphocytes CD4 reconnaissent leur antigène cible sous forme d'un peptide (de 13 à 17 acides aminés de long) associé à une molécule de classe II du CMH. Les chaînes alpha et bêta des molécules de classe II sont synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique où elles s'associent à la chaîne invariante qui s'y trouve en excès. Après passage dans l'appareil de Golgi, elles quittent la voie classique de sécrétion et, après une dégradation de la chaîne invariante, elles s'accumulent dans des vésicules pré-lysosomales possédant certaines caractéristiques des endosomes tardifs. C'est dans ce compartiment qu'elles vont pouvoir fixer des peptides issus de la dégradation de protéines exogènes dans les endosomes.

Ce processus classique a surtout été mis en évidence dans le système influenza (Morrison et coll., 1986 - Fleischer et coll., 1985). Cependant, il existe des exceptions à ce schéma, comme cela a été suggéré par deux types de travaux.

- Après infection d'une lignée lymphoblastoïde B par du virus entier et l'utilisation de drogues comme, d'une part la chloroquine, et d'autre part la brefeldine A, on observe des résultats qui suggèrent que des antigènes de la matrice peuvent être également présentés à des cellules CD4, classe II restreintes, après un passage dans le compartiment pré-golgien (Nuchter et coll., 1990).
- Après introduction artificielle de protéines exogènes, en utilisant le virus de la vaccine comme vecteur de la matrice, ou par fusion de particules virales non infectieuses (neuraminidase), une présentation de peptides associés à des molécules de classe II est possible. Elle serait indépendante des transporteurs de peptides s'associant aux molécules de CMH de classe I, mais dépendrait d'un gène codé dans la région impliquée dans la synthèse des molécules de classe II (Maltani et coll., 1993).

Il est évident que pour un antigène et un haplotype de CMH donnés, un petit nombre seulement de tous les peptides possibles de l'antigène est effectivement présentable. La détermination de séquence consensus spécifique d'une molécule de classe II déterminée pourrait aider à l'identification des épitopes CD4. Cependant, la grande hétérogénéité de longueur des peptides s'associant aux molécules de classe II complique l'identification des consensus.

Un défaut d'activation des cellules CD4 peut être obtenu par différents mécanismes :

• des mutations apparaissant dans ces peptides peuvent perturber la capacité de ce peptide à se fixer à une molécule de classe II déterminée, comme cela a été montré pour certains épitopes CD4 de l'hémagglutinine présentés par la molécule I-Ak (Warren et coll., 1990) ;

• l'utilisation de peptides antagonistes plus affins pour le récepteur de la cellule T entraîne un défaut d'activation de la cellule T, comme c'est montré pour le peptide 307-319 de HA reconnu en association avec HLA-DR1 (Ruppert et coll., 1993).

Identification des épitopes CD4

Pratiquement toutes les protéines du virus de l'influenza ont été décrites comme pouvant être antigéniques pour des lymphocytes CD4. La détermination systématique des épitopes CD4 a été réalisée, essentiellement pour l'hémagglutinine et la nucléoprotéine, par des tests de prolifération vis-à-vis de peptides synthétiques. Ces études ont été réalisées après infection naturelle ou après vaccination.

Chez la souris

Un travail du groupe de Graham (Thomas et coll., 1993) à partir de souris Balb/c (H-2^d) et CBA (H-2^k) infectées par le virus A/X31 montre que la grande majorité de ces épitopes sur H3 est localisée, comme pour les épitopes B, sur la partie distale de la sous-unité HA1 :

- 58-73, 81-97, 177-199, 186-200 et 206-227 avec I-Ad
- 54-63, 68-83, 118-138, 226-254 et 246 266 avec I-Ak

La co-localisation d'épitopes B et CD4 dans une même séquence peptidique est évidemment intéressante dans une optique vaccinale ; cependant, il est important de noter que ces épitopes CD4, comme les épitopes B, présentent des séquences variables selon différentes souches virales. Il a été montré par exemple qu'une seule mutation portant sur l'acide aminé 135 abolissait la reconnaissance de la région correspondante, aussi bien par des anticorps que par des cellules CD4 (Thomas et coll., 1987).

Des épitopes CD4 de la nucléoprotéine ont également été identifiés chez la souris Balb/c ; ils sont similaires après infection par du virus entier ou après immunisation par de la protéine recombinante (Brett et coll., 1991).

Chez l'homme

Deux publications (Brett et coll., 1991 - Rodda et coll., 1993) rapportent l'existence dans la nucléoprotéine de deux régions immunodominantes correspondant aux séquences 217-262 et 341-362. Des épitopes CD4 peuvent aussi être retrouvés sur toute la séquence de cette protéine, excepté dans la région 424-466. Cette observation suggère que des épitopes CD4

peuvent être retrouvés pratiquement sur toute la séquence de cette protéine ; mais il est fortement probable que chacune de ces régions est reconnue par des individus différents en association avec des molécules de classe II différentes.

Il ne semble pas en être de même pour l'hémagglutinine qui présente des épitopes CD4 localisés uniquement dans certaines régions qui, de plus, ne sont pas les mêmes pour H1 et H3, reflétant très probablement la plus grande variabilité de séquence de cette protéine.

Des études fragmentaires concernant les molécules de classe II humaines présentatrices ont permis de montrer par exemple que la molécule HLA-DR1 pouvait présenter le peptide 307-319 de l'hémagglutinine (Lamb et coll., 1983), ou le peptide 17-31 de la matrice (Shimojo et coll., 1989).

Épitopes CD8

Réponse CD8 anti-influenza

La réponse cytotoxique joue un rôle essentiel dans le système influenza. En effet, la réponse anticorps, dirigée contre des déterminants variables de l'hémagglutinine, ne peut suffire à protéger contre une nouvelle épidémie ou pandémie.

Les caractéristiques essentielles de la réponse CTL à l'origine de cette efficacité sont sa précocité qui permet d'éliminer les premières cellules infectées et sa capacité à reconnaître des épitopes conservés, en particulier présents sur la nucléoprotéine. Les lymphocytes CD8 exercent une fonction cytotoxique, mais peuvent aussi inhiber directement la réplication virale, en particulier par l'intermédiaire d'interféron gamma (Di Fabio et coll., 1993).

De nombreuses approches expérimentales ont permis de montrer chez la souris le rôle protecteur in vivo de ces CTL, en particulier des transferts de CTL CD8 et des immunisations par des protocoles n'induisant qu'une réponse CTL. Chez l'homme, des individus qui avaient reçu volontairement du virus infectieux par voie nasale ont montré une capacité à éliminer le virus corrélée à la réponse CTL, même en l'absence d'une réponse anticorps spécifique (McMichael et coll., 1983).

La réponse CTL peut aussi avoir un rôle néfaste, surtout si elle est très intense, par destruction de certaines cellules infectées. Il semble cependant établi que la pathologie ainsi induite est transitoire, et que les cellules CD8 sont particulièrement efficaces pour accélérer l'élimination du virus des poumons et de la trachée (pour revues, voir Kelkar, 1988 et Askonas, 1993).

Mécanismes de dégradation peptidique

Les lymphocytes CD8 reconnaissent leur antigène cible sous forme d'un peptide (de 8 à 10 acides aminés de long) associé à une molécule de classe I du CMH. Ces molécules de classe I, comme celles de classe II, sont synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique où les chaînes lourdes vont s'associer à la bêta2microglobuline en excès. Contrairement à ce qui se passe pour les molécules de classe II, c'est dans le réticulum endoplasmique que des complexes moléculaires chaîne lourde/bêta2-m vont fixer des peptides issus de la dégradation de protéines endogènes.

Il est très probable que ces peptides ne soient pas produits dans le réticulum endoplasmique, mais dérivent du cytosol, les différents arguments ayant été apportés tout particulièrement dans le système influenza (introduction artificielle de protéines exogènes dans le cytosol, utilisation de gène codant pour l'hémagglutinine et délété du peptide signal).

La dégradation en peptides des protéines cytosoliques se fait dans un premier temps par des protéases et l'ubiquitine, ce qui permettrait essentiellement d'éliminer les protéines possédant une mauvaise conformation ou résultant d'un arrêt prématuré de traduction. Le découpage spécifique en peptides destinés aux molécules de classe I se ferait par une classe particulière des complexes catalytiques appelés protéasome et dont certaines sous-unités (LMPI et LMP7) sont codées par des gènes situés dans le CMH.

Les peptides produits dans le cytosol doivent ensuite être transportés vers la lumière du réticulum endoplasmique à l'aide de transporteurs spécialisés (comme Tapl et Tap2) qui ont pu être mis en évidence grâce à des cellules mutées au niveau des gènes correspondants (Cerundolo et coll., 1990).

Il est évident que la connaissance de ces mécanismes de dégradation d'antigènes à des cellules CD8 est essentielle car elle permet de comprendre que des CTL peuvent facilement être induits in vivo par le virus entier, mais que, dans une optique vaccinale, les approches utilisées pour l'immunisation doivent nécessairement impliquer une synthèse endogène des protéines virales, ou leur introduction artificielle dans le cytosol.

Cependant, deux groupes ont rapporté la possibilité d'induire une réponse CTL spécifique de l'influenza après immunisation avec du virus inactivé (Greenberg et coll., 1978 - Ennis et coll., 1982). Il est possible de supposer que la vaccination a, en fait, agit indirectement par l'intermédiaire d'une stimulation des cellules auxiliaires CD4 permettant une réactivation in vivo de cellules CD8 « mémoire », puisque, dans ce système viral, les individus immunisés ont de toute évidence été déjà en contact avec le virus lors d'infections naturelles.

Mécanismes de fixation des peptides aux molécules de classe I

La fixation du peptide au complexe chaîne lourde/bêta2-m dans le réticulum induit une conformation stable de l'ensemble qui autorise le transport de la molécule vers la surface de la cellule par la voie classique de sécrétion par l'intermédiaire des vésicules d'exocytose (Cox et coll., 1990 - Kvist et coll., 1990 - Dornmair et coll., 1991). Les principaux peptides présents dans les molécules HLA de classe I sont désormais caractérisables après élution acide et séquençage (Rammensee et coll., 1993). Par exemple, la molécule HLA-B27 contient exclusivement des peptides sous forme nonamérique avec un motif structural unique, la présence d'un acide aminé particulier définissant le point d'ancrage principal avec la molécule HLA (Arg en position 2). En revanche, les peptides issus des molécules HLA-A68 ont une taille variable de 8 à 11 acides aminés ; mais la position 2 est conservée (Val ou Thr), ainsi que leurs extrémités (Silver et coll., 1992, Guo et coll., 1992). En résumé, les peptides fixés aux molécules HLA sont caractérisés à leurs extrémités N et C par des résidus chargés et comportent deux points d'ancrage (P2 et PC), alors qu'une variabilité du nombre d'acides aminés est possible entre les deux points d'ancrage du peptide.

L'accumulation des séquences des peptides élués et des peptides antigéniques a donc permis, dans certains cas, de dégager des motifs communs qui permettent de prédire la localisation d'épitopes T sur une protéine. Il est cependant important de noter que ces consensus peuvent rester flous ; que quelques peptides, connus pour être immunologiquement actifs, échappent aux consensus déterminés jusqu'à présent, et, inversement, que des peptides présentant ces consensus peuvent ne pas correspondre à des épitopes naturellement dégradés par la cellule infectée, même s'ils montrent in vivo une très grande affinité pour la molécule de classe I correspondante.

La sélection de peptides de synthèse est une approche actuellement très utilisée pour identifier de nouveaux épitopes CD8. Une autre approche possible est l'utilisation de fragments peptidiques issus de la digestion alcaline de la protéine d'intérêt produite par l'intermédiaire d'un vecteur, comme cela a été récemment démontré par l'utilisation de Escherichia Coli produisant des protéines du cytomégalovirus humain (Gavin et coll., 1993).

Reconnaissance par le récepteur de la cellule T

Il est maintenant bien établi que le TcR du lymphocyte CD8 reconnaît un complexe moléculaire formé de la molécule de classe I et du peptide antigénique. Il n'a cependant pas été déterminé de façon définitive si ce TcR reconnaît uniquement des acides aminés du peptide ou uniquement des acides aminés de la molécule de classe I ou, plus vraisemblablement, un ensemble de ses résidus.

Dans le système influenza, deux publications ont rapporté que différents clones cellulaires reconnaissant la même association, molécule de classe I/peptide, utilisaient préférentiellement des chaînes V alpha ou V bêta portant les mêmes marqueurs idiotypiques (Bownes et coll., 1993 - Moss et coll., 1991). Cette observation est importante dans une optique vaccinale car elle permettrait de juger de l'efficacité de la vaccination concernant les cellules CD8 par le repérage de tels marqueurs.

Identification des épitopes CD8

Protéines reconnues

L'antigénicité de chacune des protéines du virus de l'influenza a pu être établie en utilisant, dans des tests de cytolyse, des cellules cibles infectées soit par des souches virales de sous-types différents, naturelles ou recombinantes, soit par des virus de la vaccine dont le génome a été recombiné avec le gène codant pour une protéine déterminée du virus de l'influenza.

La nucléoprotéine apparaît comme la cible majeure de la réponse CTL chez l'homme, mais les autres protéines internes, en particulier la matrice, peuvent aussi être reconnues. Les CTL spécifiques de ces protéines internes présentent une réactivité croisée entre les différentes souches virales de type A ; en revanche, aucune réactivité croisée n'est retrouvée avec les virus de type B. Des réponses CTL dirigées contre l'hémagglutinine n'ont été détectées que chez la souris. Cette différence d'antigénicité est probablement due au fait que la souris est toujours immunisée par l'expérimentateur à l'aide de la même souche (de souris), permettant ainsi la reconnaissance d'épitopes variables présents sur l'hémagglutinine. En revanche, chez l'homme, l'immunisation est réalisée par des infections naturelles par des souches virales se modifiant chaque année, ce qui favorise la sélection de CTL « mémoire » capables de reconnaître essentiellement les épitopes conservés présents sur les protéines internes du virus (pour revues, voir Kelkar, 1988 et Askonas, 1993).

Épitopes CD8 murins connus

Ils ont pu être identifiés, comme pour les épitopes CD4, à l'aide de peptides synthétiques utilisés pour sensibiliser des cellules cibles dans des tests de cytolyse. Ils sont situés :

- sur l'hémagglutinine : HAl 202-212 avec H2-Kd (Sweetser et coll., 1989) HAI 212-221 avec H2-Kd (Sweetser et coll., 1989) HA1 259-266 avec H2-Kk (Gould et coll., 1991) HA1 508-530 avec H2-Kd (Sweetser et coll., 1989) HAl 523-545 avec H2-Kd (Sweetser et coll., 1989) HA2 10-18 avec H2-Kk (Gould et coll., 1991) ;
- sur la nucléoprotéine : NP 50-63 avec H2-Kk (Bastin et coll., 1987) NP 147-158 avec H2-Kd (Bodmer et coll., 1988) Np 366-374 avec H2-Db (Zhou et coll., 1993).

ÉPITOPES CD8 HUMAINS CONNUS

Ils ont pu jusqu'à ce jour être définis

- sur la nucléoprotéine : NP 91-99 avec HLA-B8 (Silver et coll., 1992) NP 335-349 avec HLA-B37 (Townsend et coll., 1986), NP 380-388 avec HLA-B8 (Sutton et coll., 1993), NP 383-391 avec HLA-B27 (Huet et coll., 1990) ;
- sur la matrice M 58 66 avec HLA-A2 (Bednarek et coll., 1991).

BIBLIOGRAPHIE

ASKONAS BA. Immunology : T cells in influenza. In : C. Hannoun et coll. (Eds.) *Options for the control of influenza II.* 1993. 259.

BEDNAREK MA, SAUMA SY, GAMMON MC, PORTER G, TAMHANKAR S, WILLIAMSON AR, ZWEERINK HJ. The minimum peptide epitope from the Influenza virus matrix protein. Extra and intracellular loading of HLA-A2. *J Immunol.* 1991. **147**. 4047.

BOURGAULT I, GOMEZ A, GOMARD E, PICARD F, LÉVY JP. A virus-specific CD4 cell-mediated cytolytic activity revealed by CD8 cell elimination regularly develops in uncloned human antiviral cell lines. *J Immunol.* 1989. **142**. 252.

BOWNES P, MOSS PAH, ROWLAND-JONES S, BELL JI, MCMICHAEL AJ. Conservation of T cell receptor usage by HLA B27-restrited influenza-specific cytotoxic T lymphocytes suggest a general pattern for antigen-specific major histocompatibility complex class I-restricted responses. *Eur J Immunol.* 1993. **23**. 1417.

BRESCHKIN AM, AHERN J, WHITE DO. Antigenic determinants of Influenza virus hemagglutinin. *Virology.* 1981. **113**. 130.

BRETT SJ, GAO XM, LIEW FY, TITE JP. Selection of the same major T cell determinants of influenza nucleoprotein after vaccination or exposure to infectious virus. *J Immunol.* 1991. **147**. 1647.

BRETT SJ, HUGHES-JENKINS CM, RHODES J, LIEW FY, TITE JP. Human T cell recognition of influenza A nucleoprotein specificity and genetic restriction of immunodominant T helper cell epitopes. *J Immunol.* 1991. **147**. 984-991.

CERUNDOLO V, ALEXANDER J, ANDERSON K, LANM C, CRESSWELL P, MCMICHAEL A, GOTCH F, TOWNSEND A. Presentation of viral antigen controlled by a gene in the major histocompatibility complex. *Nature.* 1990. **345**. 449.

COLMAN PM, LAVER WG, VARGHESE JN, BAKER AT, TULLOCH PA, AIR GM, WEBSTER RG. Three-dimentional structures of a complex of antibody with Influenza virus neuramidinase. *Nature.* 1987. **326**. 358.

COX JH, YEWDELL JW, EISENLOHR LC, JONHSON PR, BENNINK JR. Antigen presentation requires transport of MHC class I molecules from the endoplasmique reticulum. *Science.* 1990. **247**. 715.

COX N, XU X, BENDER C, KENDAL A, REGNERY H, HEMPHILL M, ROTA P. *Options for the control of influenza II. C Hannoun et coll.* (eds). 1993. 223.

DI FABIO S, MBAWUIKE IN, KIYONO H, FUJISHI K, COUCH RB, MCGHEE JR. Quantification of human Influenza virus-specific cytotoxic T lymphocytes : correlation of cytotoxic and increased numbers of IFN-gamma producing CD8 + T cells. *Int Immunol.* 1993. **6**. 11.

DORNMAIR K, CLARCK BR, MCCONNELL HM. In vitro peptide binding to the heavy chain of the class I molecule of the major histocompatibility complex molecule HLA-A2. *Proc Natl Acad Sci* (USA). 1991. **88**. 1335.

ENNIS FA, YI-HUA Q, SCHILD GC. Antibody and cytotoxic T lymphocytes responses of humans to live and inactivated influenza vaccines. *J Gen Virol.* 1982. **58**. 273.

FLEISCHER B, BECHT H, ROTT R. Recognition of viral antigens by human influenza A virus-specific T lymphocyte clones. *J Immunol.* 1985. **135**. 2800-2804.

GAVIN MA, GILBERT MJ, RIDELL SR, GREENBERG PD, BEVAN MJ. Alkali hydrolysis of recombinant proteins allows for the rapid identification of class I MHC restricted CTL epitopes. *J Immunol.* 1993. **151**. 3971.

GERHARD W, YEWDELL J, FRANKEL ME, WEBSTER R. Antigenic structure of Influenza virus haemagglutinin defined by hybridoma antibodies. *Nature.* 1981. **290**. 713.

GREENBERG SB, CRISWELL BS, SIX HR, COUCH RB. Lymphocyte cytotoxicity to Influenza virus infected cells : response to vaccination and virus infection. *Infect Immun.* 1978. **20**. 640.

GUO HC, JARDETZKY TA, GARRETT TPJ, LANE WS, STROMINGER JL, WILEY DC. Different lenght peptides bind to HLA-Aw68 similarly at their ends but bulge out in the middle. *Nature.* 1992. **360**. 364.

HUET S, NIXON DF, ROTHBARD JB, TOWNSEND A, ELLIS SA, MCMICHAEL AJ. Structural homologies between two HLA B27-restricted peptides suggest residues important for interaction with HLA-B27. *Int Immunol.* 1990. **2**. 311.

KELKAR SD. Importance of cytotoxic T lymphocytes in influenza vaccine research. *Current Science.* 1988. **57**. 655.

KVIST SD, HAMANN UA. Nucleoproten peptide of Influenza A virus stimulates assembly of HLA-B27 class I heavy chains and beta2-microglobulin translated in vitro. *Nature.* 1990. **348**. 446.

LAMB JR, GREEN N. Analysis of the antigen specificity of influenza haemagglutinin-immune human T lymphocyte clones : identification of an immunodominant region for T cells. *Immunology.* 1983. **50** (4). 659-666.

MALTANI MS, CEMAN S, WESTON M, DEMARS R, LONG E. Presentation of cytosolic antigen by HLA-DR requires a function encoded in the class II region of the MHC. *J Immunol.* 1993. **151**. 6751.

MCMICHAEL AJ, GOTCH FM, NOBLE GR BEARE AS. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med.* 1983. **309**. 13.

MORRISON LA, LUKACHER AE, BRACIALE VI, FAN DP, BRACIALE TJ. Differences in antigen presentation to MHC class I - and class II - restricted cytolytic T lymphocyte clones. *J Exp Med.* 1986. **163**. 903-921.

MOSS PAH, MOOTS RJ, ROSENBERG WMC, ROWLAND-JONES SJ, BODMER HC, MCMICHAEL AJ, BELL JL. Extensive conservation of alpha and beta chains of the human T-cell antigen receptor recognizing HLA-A2 and influenza A matrix peptide. *Proc Natl Acad Sci* (USA). 1991. **88**. 8987.

NUCHTERN JG, BIDDISON WE, KLAUSNER RD. Class II MHC molecules can use the endogenous pathway of antigen presentation. *Nature.* 1990. **343**. 74.

RAMMENSEE HG, FALK K, ROTZSHKE O. Peptides naturally presented by MHC class I molecules. *Ann Rev Immunol.* 1993. **11**. 213.

RINI JM, SCHULZE-GAHRNEN U, WILSON IA. Structural evidence for induced fit as a mechanism for antibody- antigen recognition. *Science.* 1992. **255**. 959.

RODDA SJ, BENSTEAD M, GEYSEN HM. Exhaustive helper T cell determinant mapping of influenza type A antigens with synthetic peptides and human peripheral blood mononuclear cells. In : C. Hannoun et coll. (eds). *Options for the control of influenza II.* 1993. 237.

RUPPERT J, ALEXANDER J, SNOKE K, COGGESHALL M, HERBERT E, MCKENZIE D, GREY HM, SETTE A. Effect of T-cell receptor antagonism on interaction between T cells and antigen-presenting cells and on T-cell signaling events. *Proc Natl Acad Sci* (USA). 1993. **90**. 2671-2675.

RUSSEL RJ, BURNS WH, WHITE DO, ANDERS EM, WARD CW, JACKSON DC. Antigenic determinants of influenza virus hemagglutinin. III. Competitive binding of antibodies directed against common and strain-specific antigenic determinants of A/Memphis/72 hemagglutinin. *J Immunol.* 1979. **123**, 825.

SHIMOJO N, MALOY WL, ANDERSON RW, BIDDISON RW, COLIGAN WE. Specificity of peptide binding by the HLA-A2. 1 molecule. *J Immunol.* 1989. **143**. 2939-2347.

SILVER ML, GUO HC, STROMINGER JL, WILEY DC. Atomic structure of a human MHC molecule presenting an influenza peptide. *Nature.* 1992. **360**. 367.

SUTTON J, ROWLAND-JONES S, ROSENBERG W, NIXON D, GOTCH F, GAO XM, MURRAY N, SPOONAS A, DRISCOLL P, SMITH M. A sequence pattern for peptides presented to cytotoxic T lymphocytesby HLA-B8 revealed by analysis of epitopes and eluted peptides. *Eur J Immunol.* 1993. **23**. 447.

THOMAS DB, SKEHEL JJ, MILLS KHG, GRAHAM CMA. Single amino acid substitution in influenza hemagglutinin abrogates recognition by monoclonal antibody and a spectrum of subtype-specific L3T4 T cell clones. *Eur J Immunol.* 1987. **17**. 133.

THOMAS DB, SMITH CA, BARNETT BA, GRAHAM CM. In : C. Hannoun et coll. (eds.) *Options for the control of influenza II.* 1993. 251.

TOWNSEND ARM, TOTHBARD J, GOTCH FM, BAHADUR G, WRAITH D, MCMICHAEL AJ. The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides. *Cell.* 1986. **44**. 959.

WARREN AP, PASCHEDAG I, BENOIST C, PECCOUD J, MATHIS D, THOMAS DB. Defects in antigen presentation of mutant influenza haemagglutinins are reversed by mutations in the MHC class II molecule. *EMBO J.* 1990. **9**. 3849.

WEBSTER RG, LAVER WG. Determination of the number of non-overlapping antigenic areas on Hong Kong (H3N2) Influenza virus hemagglutinin with monoclonal antibodies and the selection of variants with potential epidemiological significance. *Virology.* 1980. **104**. 139.

WILEY DC, WILSON LA, SKEHEL JJ. Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation. *Nature.* 1981. **289**. 373.

WILSON IA, SKEHEL JJ, AND WILEY DC. Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza at 3 A resolution. *Nature*. 1981. **289**. 366.

WRIGLEY NG, LAVER WG, DOWNIE JC. Binding of antibodies to isolated hemagglutinin and neuraminidase molecules of Influenza virus observed in the electon microscope. *J Mol Biol*. 1977. **109**. 405.

13

Réponse immune chez les personnes âgées

La fréquence et la gravité des infections augmentent avec l'âge. Les infections broncho-pulmonaires, si elles ne sont pas les plus fréquentes, sont de loin les plus graves. Cette susceptibilité aux maladies infectieuses est liée à de multiples facteurs en relation directe ou indirecte avec le vieillissement (Lesourd, 1990). De nombreuses observations permettent de penser que les systèmes de défense de l'organisme subissent des altérations au cours du vieillissement (Moulias et coll., 1987 - Proust, 1994).

Altération des mécanismes de défense non-immunologique

Elle est responsable de la localisation et de la spécificité de certaines infections. L'altération des barrières mécaniques due au vieillissement de l'appareil respiratoire entraîne une diminution de l'efficacité de la filtration des voies aériennes supérieures et la perte de la clairance mucociliaire. On observe également une diminution de l'élasticité de la cage thoracique et la colonisation fréquente de l'oropharynx.

Les autres systèmes de défense non spécifiques sont diversement affectés. Le système du complément ne semble pas altéré. Le nombre des granulocytes est peu modifié avec l'âge et leurs fonctions sont diversement appréciées en fonction des études (adhérence normale, chimiotactisme variable, bactéricide normale). Le nombre et l'activité des macrophages restent normaux.

Dysfonctionnement du système immunitaire

Ce dysfonctionnement est responsable de la baisse de la résistance des personnes âgées face au processus infectieux.

L'immunité à médiation cellulaire est plus sévèrement touchée par le vieillissement. On constate un ralentissement de la maturation des lym-

phocytes T, avec augmentation des lymphocytes immatures sans diminution du nombre des lymphocytes périphériques. Il existe surtout une diminution du nombre des lymphocytes en cas de besoins accrus. L'ensemble des fonctions des lymphocytes sont diminuées : capacité proliférative, fonction auxiliaire et suppresseur, cytotoxicité, synthèse des lymphokines... Il semble que le déficit touche plutôt l'acquisition d'une immunité nouvelle que la capacité des cellules à mémoire. La conséquence est un déficit immunitaire léger à l'état d'équilibre, mais qui, en cas de besoin accru, peut se traduire par une franche lymphopénie et un effondrement des fonctions lymphocytaires.

L'immunité à médiation humorale est beaucoup moins atteinte au cours du vieillissement. Le nombre des lymphocytes B reste constant avec l'âge. Il existerait néanmoins une diminution globale de la réponse anticorps à un antigène spécifique.

Facteurs indirects prédisposant à l'infection

Maladies sous-jacentes

Plus de 85 % des personnes âgées ont une ou plusieurs maladies chroniques ou dégénératives. Certaines altèrent les moyens de défense naturels (bronchite chronique), d'autres sont connues pour l'importance de leurs complications infectieuses (maladies neuro-psychiatriques...).

Malnutrition

Les carences nutritionnelles, essentiellement protéino-énergétiques, sont extrêmement fréquentes chez les sujets âgés (40 à 85 % selon les études, Lesourd, 1989). Il s'agit à la fois d'une carence d'apport et d'une carence de type endogène (cytokines). La dénutrition va entraîner un déficit immunitaire, proche du déficit lié au vieillissement, et se cumuler avec lui pouvant entraîner un déficit grave.

La personne âgée est alors entraînée dans un véritable cercle vicieux : le déficit immunitaire favorise l'infection qui va conduire à la sécrétion de cytokines entraînant une dénutrition de type endogène et un déficit immunitaire encore plus profond.

Réponse à la vaccination

Les études portant sur la comparaison de l'efficacité vaccinale chez les personnes jeunes et âgées ne confirment pas toujours les données générales énoncées ci-dessus.

Pozetto et coll. (1993) ont comparé les réponses anticorps aux vaccins contre l'influenza dans un groupe de personnes âgées (moyenne d'âge : 87 ans) par rapport à un groupe plus jeune (moyenne d'âge : 38 ans) et n'ont pas trouvé de différence dans le niveau des anticorps sériques contre le virus de l'influenza. La même conclusion à été apportée par Glathe et coll. (1993) et par Neri et Ioro (1991) qui ont comparé le taux d'anticorps protecteurs chez un nombre très important d'individus vaccinés. Il apparaît cependant que la réponse anticorps des personnes âgées serait plus importante vis-à-vis de souches virales anciennes que de nouvelles (McElhaney, 1993).

Schwab et coll. (1992) ont comparé la réponse des cellules T auxiliaires après vaccination contre le virus de l'influenza chez des sujets jeunes (20-29 ans) et âgés (60-85 ans). Le nombre de cellules T ne changeait pas avec l'âge et l'on n'observait aucun changement dans l'efficacité de la présentation de l'antigène. Cependant, dans le plus jeune groupe d'âge, la stimulation des cellules T était CMH-restreinte (récepteur gamma et delta des cellules T), alors que dans le groupe de sujets plus âgés, la réponse la plus importante n'était pas CMH-restreinte. Ceci pourrait signifier que l'involution du thymus contribue à la perte de la stringence de la reconnaissance de l'antigène CMH-restreinte ou qu'un développement préférentiel des cellules T, avec un complexe majeur d'histocompatibilité moins rigoureux, se produise avec l'âge.

Un dysfonctionnement de la réponse T auxiliaire a également été rapporté chez des personnes âgées après vaccination, consistant en une diminution de la production d'interleukine-2 après stimulation des lymphocytes du sang périphériques (McElhaney et coll., 1990).

Les réponses anticorps et d'immunité à médiation cellulaire ont été comparées dans une population âgée (65 ans et plus) lorsque les sujets étaient vaccinés avec un vaccin atténué vivant (Gorse, 1991). Une augmentation de la réponse cellulaire proliférative a été détectée chez ces personnes âgées. Cependant, les protections observées étaient associées beaucoup plus à un taux important d'anticorps sériques avant la vaccination qu'à l'intensité de la réponse proliférative.

Afin de mieux justifier l'absence de différence de réponse à la vaccination entre deux groupes d'âge, Powers (1993) a étudié la mémoire des lymphocytes T cytotoxiques, ainsi que la réponse des anticorps sériques et locaux dans des groupes d'adultes de moins de 40 ans et de plus de 65 ans. Les sujets plus âgés montraient des réponses CTL après vaccination (vaccin trivalent fractionné, 15 µg de chaque souche) comparables à celles des adultes plus jeunes, bien que des réponses sérologiques d'IgG nasales à chacune de ces trois souches vaccinales soient moins importantes et moins fréquentes avec l'âge.

La conclusion actuelle que l'on peut tirer de l'étude du problème de la vaccination et du vieillissement est que, bien que la qualité de réponse immu-

nitaire puisse baisser légèrement du fait de l'involution du thymus, les différences quantitatives ne sont pas faciles à prouver, peut-être en raison des facteurs compensatoires. La situation est d'autant plus compliquée dans ce système viral qu'il est impossible de dissocier l'influence d'une immunité préexistante de celle de l'âge, ou de celle de facteurs inhérents à l'hôte et différents de l'âge (malnutrition, pathologie infectieuse ou non).

BIBLIOGRAPHIE

GLATHE H, BIGL S, GROSCHE A. Comparison of humoral immune responses to trivalent influenza split vaccine in young, middle-aged and elderly people. *Vaccine.* 1993. **11**. 702.

GORSE GJ, BELSHE RB. Enhanced lymphoproliferation to Influenza A virus following vaccination of older, chronically ill adults with live-attenuated viruses. *Scand J Infect Dis.* 1991. **23**. 7-17.

LESOURD B. Immunité et vieillissement - l'actualité en gérontologie. *Ann Biol Clin.* 1990. **60**. 51-53.

LESOURD B. Malnutrition protéino-énergétique et vieillissement. *Immunol Med.* 1989. **6**. 143-148.

MAC ELHANEY JE, BEATTIE BL, DEVINE R, GRYNOCH R, TOTH EL, BLEACKLEY RC. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc.* 1990. **38**. 652-658.

MAC ELHANEY JE, MENEILLY GS, LECHELT KE, BEATTIE BL, BLEACKLEY RC. Antibody response to whole-virus and split-virus influenza vaccines in successful ageing. *Vaccine.* 1993. **11**. 1055-1060.

MOULIAS R, LESOURD B, CONGRY F, WANG A. Le statut immunitaire du sujet âgé. *Immunol Med.* 1987. **20**. 12-17.

ZEI T, NERI M, IORIO N. Immunogenicity of trivalent subunit and split influenza vaccines (1989-90 winter season) in volunteers of different groups of age. *Vaccine.* 1991. **9**. 613.

POWERS DC. Immunological principles and emerging strategies of vaccination for the elderly. *JAGS.* 1992. **40**. 81-94.

POWERS DC, BELSHE RB. Effect of age on cytotoxic T lymphocyte memory as well as serum and local antibody responses elicited by inactivated Influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 1993. **167**. 584-592.

POZZETTO B, ODELIN MF, BIENVENU J, DEFOYLLE M, AYMARD M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post- vaccinal antibody response to Influenza viruses in the elderly ? *J Med Virol.* 1993. **41**. 39-43.

PROUST J. *Immunosénescence et risque infectieux.* Symposium Biomérieux, mars 1994

SCHWAB R, RUSSO C, WEKSLER ME. Altered major histocompatibility complex-restricted antigen recognition by T cells from elderly humans. *Eur J Immunol.*1992. **22**. 2989-2993.

14

Perspectives vaccinales

Les anticorps anti-hémagglutinine (HA) et anti-neuraminidase (NA) sériques sont associés à la résistance à l'infection chez l'homme. La présence d'anticorps (AC) de type IgA dans les sécrétions nasales est associée à la résistance à l'infection et à la maladie lors d'une épreuve virulente expérimentale.

Chez l'homme, on peut détecter des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) très tôt après l'infection. Ces CTL peuvent inhiber la réplication virale et facilitent l'élimination du virus. Les cellules T CD8 cytotoxiques restreintes par les molécules de classe I du MHC reconnaissent HA surtout, mais également NA, du même sérotype et les protéines conservées entre différents sous-types (NP et PB2). Le taux de CTL mémoire est associé, chez l'homme, à une élimination accrue du virus du tractus respiratoire.

Limitation des vaccins actuels

Le vaccin actuel consiste en un virus purifié, inactivé à la formaldéhyde, de type A (H1 N1 et H3N2) et de type B. Injecté par voie intramusculaire (im) ou sous-cutanée (sc), il stimule principalement la production d'anticorps sériques, mais pas celle d'IgA locales. Le virus est soit utilisé intact, soit traité chimiquement pour éliminer les lipides membranaires ; ne restent alors dans le vaccin que les protéines du virus (vaccin splitté).

Stratégies

Les stratégies de développement d'un vaccin anti-influenza efficace doivent remplir cinq exigences :

- inclure les protéines de surface HA et NA de chaque souche de virus contemporaine puisque ces protéines sont responsables de l'immunité protectrice ;

• ce vaccin doit pouvoir être mis en œuvre rapidement d'une année sur l'autre ;

• induire une immunité locale et systémique qui assure la résistance à l'infection et une immunité à médiation cellulaire qui contribue à l'élimination du virus et à la guérison ; ces réponses doivent pouvoir être rappelées (réponse mémoire) ;

• prévenir la transmission du virus et la maladie et donc limiter efficacement la réplication virale ;

• être sûr et efficace pour les populations à risques (enfants, vieillards, malades chroniques).

Différentes stratégies ont été envisagées pour tenter de répondre à l'ensemble de ces critères, telles que l'utilisation de vaccins vivants atténués, les vaccins sous-unitaires, l'ADN ou ARN codant pour les protéines virales.

Les modèles animaux sont très utiles pour la mise au point de ces stratégies. Le furet, le hamster et la souris ont été utilisés pour étudier la réponse immune après infection et vaccination. Des études déjà anciennes ont montré que la primo-immunisation d'un animal par un virus inactivé entraîne la production d'anticorps mais que l'on n'observe pas toutes les réponses à médiation cellulaire : la suppression ou l'absence des lymphocytes T cytotoxiques est sans doute responsable de la faible protection alors que chez les animaux primo-infectés, l'immunité peut être restaurée par l'injection de virus inactivé.

Des publications plus récentes tentent de répondre à divers types de questions concernant la qualité de la réponse immune en fonction des modes et voies d'inoculation de vaccins vivants et inactivés.

Vaccins inactivés

Tamura et coll. (1992) comparent la protection contre l'infection après inoculation nasale d'un vaccin trivalent inactivé en présence de la sous-unité B de la toxine cholérique (CTB) par rapport à la protection après inoculation sous-cutanée du vaccin trivalent. Les auteurs constatent :

• l'obtention des anticorps locaux IgA, plus avides et plus efficaces que les IgG, ils empêchent l'attachement et la pénétration du virus dans les cellules respiratoires ;

• l'obtention des réactions de protections croisées plus importantes lorsqu'il y a rappel avec un virus variant ;

• l'augmentation globale de la réponse anticorps avec l'adjuvant : ici, la sous-unité B de la toxine cholérique (CTB), une protéine de transfert non toxique. L'adjuvant provoque également l'augmentation de la production

d'interleukine I par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) sans restriction CMH.

Des épitopes distincts sur l'HA peuvent être définis (Tamura et coll., 1993) ainsi : les uns neutralisant, d'autres augmentant l'infection et un troisième groupe qui peut avoir l'une ou l'autre des actions selon la concentration en anticorps.

L'augmentation de la protection antigrippale par obtention d'immunité locale (IgA) au niveau de tout le système muqueux, y compris respiratoire, est-elle applicable aux sujets âgés s'ils souffrent aussi d'un défaut d'anticorps sécrétoires ?

Waldman et coll. (1987) ont étudié cette question à partir des modèles de souris jeunes et âgées. Ils constatent que les souris vieilles sont moins résistantes à l'infection. Elles ont une réponse anticorps sériques et locaux inférieure à celle des souris jeunes. Enfin, la protection contre le virus épreuve est identique, ainsi que la production locale de virus.

Virus vivants atténués

Ces virus sont obtenus par réassortiment génétique de deux virus Influenza. Ils contiennent les gènes qui codent pour HA et NA de souches virulentes sauvages et les segments d'ARN internes qui confèrent l'atténuation et proviennent de virus donneurs atténués. Pour être admis comme virus donneurs, ces virus doivent transmettre des segments d'ARN capables de conférer de manière reproductible le phénotype atténué. De plus, ces virus doivent être peu réactogènes chez l'homme, stables génétiquement, peu susceptibles d'être transmis à des individus naïfs et capables d'induire une immunité protectrice de la maladie. A l'heure actuelle, les meilleurs candidats pour conférer l'atténuation sont les virus adaptés au froid. Le virus A/Ann Arbor/6/60 ca diffère par 24 acides aminés de la souche sauvage. Les mutations correspondant au phénotype thermo-sensible (ts) sont situées dans les gènes codant pour la polymérase (PB1 et PB2) et les mutations correspondant à la spécificité d'hôte sont situées dans les gènes PA et M et contribuent à l'atténuation du virus chez l'homme. Les techniques de recombinaison génétique devraient permettre d'introduire des délétions ou des mutations plus stables dans ces virus.

Virus recombinants de la vaccine exprimant les protéines virales (vaccins vivants)

Seuls les virus recombinants exprimant HA et NA permettent d'obtenir une protection complète (HA) ou partielle (NA), lorsqu'ils sont injectés

par voie intrapéritonéale (ip) et intranasale (in), lors d'une épreuve virulente avec un virus Influenza homologue (Epstein et coll., 1993). Les virus recombinants exprimant les autres protéines virales (y compris NP) ne confèrent pas la protection. Ces résultats ont été obtenus dans trois haplotypes de souris différents H2b, H2d, H2k. Chez des souris déficientes génétiquement en CMH de classe I et qui donc ne peuvent faire de réponse CTL, la protection peut être obtenue par immunisation avec les virus recombinants exprimant HA ou NA (Vac HA ou Vac NA).

Dans une autre étude (Tamura et coll., 1991) les auteurs montrent que le transfert passif d'IgA purifiées à partir de lavages nasaux et transférées dans le tractus respiratoire de souris naïves confère la protection contre une autre souche de virus (APR8/A Yamagata).

A partir d'un modèle expérimental souris, Ben Yeduda et coll. (1993) ont montré que l'excès de morbidité est lié à des déficits en anticorps anti-HA et en lymphocytes T cytotoxiques. Un vaccin vivant recombiné (Vac HA) peut corriger les déficits. L'apport d'IL2 n'améliore pas la réponse immunitaire et la protection chez les souris. Auparavant, Mbawuike et coll. (1990) avaient montré que, chez les personnes âgées ayant un déficit en IL2, un vaccin influenza inactivé + liposomes IL2 augmentait la réponse immunitaire.

Est-il possible d'augmenter l'immunité hétérologue en utilisant des vaccins recombinants vivants (vac-HA, Vac-NP) qui stimulent les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de sous-types ?

Endo et coll. (1991) montrent que les vaccins recombinants contenant ou l'HA1 ou la NP1 provoquent une protection complète homologue, due surtout aux anticorps neutralisants homologues. Les anticorps neutralisants sont actifs dans le poumon sur les virus hétérologues. Les lymphocytes T cytotoxiques augmentent l'élimination des virus hétérologues.

Les vaccins recombinants ont une efficacité différente selon le site d'insertion du gène. Le vaccin anti-NP ne protège pas mais réduirait la propagation du virus dans le poumon et le risque de pneumonie. Un vaccin recombinant (Vac HA1) stable stimule la production d'anticorps et la réponse en lymphocyte T cytotoxiques, mais, par voie intradermique (ID), il ne stimule pas la production d'IgA sécrétoires. Son activité est-elle modifiée par des anticorps préexistants ?

Johnson et coll. (1993) montrent que des anticorps anti-HA à un titre équivalent à un sérum de convalescence inhibent la production d'anticorps anti-HA pour au moins 62 semaines mais n'inhibent pas la réplication du virus Vac HA. Ceci ne serait pas observé lorsque le vaccin recombinant est administré par voie intranasale, comme cela a été montré avec un vaccin recombinant RSV. L'effet inhibiteur des anticorps sur l'activité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) serait « négligeable ». Les mécanismes d'inhibition ne sont pas connus.

Protéines chimériques

Fries et coll. (1993) ont exprimé une protéine chimère du virus de l'Influenza (D) dans E. Coli. Cette protéine était constituée de 81 acides aminés de NS1 et 157 de HA2. Des souris inoculées avec cette protéine, utilisant un adjuvant de Freund ou d'hydroxyde d'alumine, induisaient des cellules T CD8. Les souris étaient protégées contre une dose mortelle de souche virale soit H1N1, soit H2N2. Aucun anticorps anti-H1 ou neutralisant n'était induit.

La protéine D a été testée chez l'homme en utilisant l'hydroxyde d'alumine comme adjuvant. Elle induisait une bonne réponse T-auxiliaire, mais pas de réponse CTL. Lorsque les personnes vaccinées étaient soumises à l'épreuve du virus virulent, la sévérité de la maladie était fortement réduite par rapport aux contrôles, et la quantité de virus excrétée réduite d'environ 100 fois. Bien que les CTL ne soient pas induits dans cette approche, la méthode offre plusieurs avantages et devrait être encouragée.

ADN ou ARN codant pour les protéines virales

Il s'agit là de vaccin inerte. Dans une étude réalisée par Robinson (Robinson et coll., 1993 - Fynan et coll., 1993), l'ADN codant pour HA de sous-type H1 est injecté à des souris. Dans ce cas, 2 injections d'ADN protègent d'une épreuve de létalité utilisant un virus de sous-type homologue H1N1. Les voies d'injection les plus efficaces sont soit la voie intramusculaire (95 % de protection), soit la voie intraveineuse (83 % de protection). La voie intranasale induit 75 % de protection.

Enfin, les auteurs rapportent que l'injection d'une microquantité d'ADN (0,4 µg) délivrée dans l'épiderme confère la protection chez 95 % des souris lors d'une épreuve virulente létale. Cette voie d'injection de l'ADN, qui utilise des microprojectiles recouverts d'ADN, semble très efficace du fait du ciblage de l'ADN sur les cellules présentatrices d'antigène dans l'épiderme (cellules de Langerhans). Dans ces expériences, les taux d'anticorps (IgG, IgA) sont très faibles mais une mémoire est induite puisque, lors de l'épreuve virulente, on peut observer une montée caractéristique du taux d'anticorps.

Dans une autre étude, Ulmer et coll. (1993) utilisent de l'ADN codant pour NP injecté par voie intramusculaire à des souris. Une réponse humorale est induite (IgG anti-NP), ainsi qu'une réponse cellulaire de type cytotoxique. L'injection d'ADN induit des cellules cytotoxiques CD8 capables de lyser des cellules infectées par le virus ou des cellules présentant des peptides spécifiques de NP. De plus, les animaux ayant reçu une injection d'ADN viral NP de sous-type H1N1 sont protégés lors d'une épreuve viru-

lente hétérologue (H2N2). Cette protection semble corrélée à la présence des CTL puisque le transfert passif des Ac anti-NP seuls ne confère pas la protection à des souris naïves.

Dans l'étude de Martinon et coll. (1993), l'ARN codant pour NP est encapsulé dans des liposomes et délivré à des souris par différentes voies dont les plus efficaces semblent être les voies intraveineuses et sous-cutanées. L'injection d'ARN permet d'obtenir une réponse du type CD8 cytotoxique dans 3 haplotypes de souris. Les cellules induites sont capables de reconnaître des cellules infectées par un virus homologue aussi bien que les cellules présentant un peptide spécifique de NP.

Brett et coll. (1991) avaient montré que les déterminants majeurs des cellules T sur la nucléoprotéine, présents après la vaccination avec NP chez la souris, sont aussi reconnus par les cellules T des souris exposées au virus.

L'ARN et l'ADN semblent être de bons vecteurs pour induire une réponse immune à large spectre : réponse mémoire humorale et cellulaire. Bien que ces deux modes d'administration paraissent très efficaces et soient compatibles avec une immunisation de masse, car peu coûteux, il reste néanmoins des problèmes de sécurité importants, surtout liés à l'utilisation de l'ADN.

Conclusion

Les vaccins vivants administrés par voie nasale (ou orale) stimulent tous les mécanismes immunitaires (anticorps sériques, locaux, et activité de lymphocytes cytotoxiques). Ils provoquent une immunité plus complète, plus large et plus longue que les vaccins inactivés administrés par voie parentérale, même à forte dose. Cependant, les problèmes de stabilité et d'innocuité demeurent.

Les vaccins recombinants vaccine augmentent la réponse hétérotypique (anti-HA et NA) par rapport à un vaccin inactivé ultérieur. Ils sont stables, stimulent les différents mécanismes immunitaires et restaurent ainsi la protection des sujets âgés. Il reste à résoudre les problèmes de tolérance et d'innocuité de la vaccine, ainsi que d'inhibition de la réponse par des anticorps préexistants. L'association de vaccins recombinants, vaccine-HA et vaccine-NP, serait très efficace pour une meilleure stimulation des lymphocytes cytotoxiques hétérologues et hétérotypiques, ce qui pourrait augmenter l'élimination des virus Influenza, même hétérotypiques, du poumon et réduire le risque de pneumopathie.

Plus que la composition protéique du vaccin, les voies et les vecteurs d'administration des vaccins semblent primordiaux. Un vaccin vivant (virus atténué ou virus recombinant vaccine) ou un vecteur, tel que ADN ou

ARN, devrait permettre d'obtenir une réponse CTL comparable à celle induite par l'infection. Avec les vaccins inertes (virus inactivé ou sous unité protéique purifiée), l'adjonction d'un adjuvant ou la formulation (couplage avec la toxine cholérique B, inclusion en microsphères) devrait permettre d'obtenir une meilleure immunité humorale.

Dans tous les cas, pour privilégier l'induction d'IgA sécrétoires, puisque celles-ci sont protectrices, l'administration intranasale semble la meilleure.

Les problèmes de sécurité, liés à ces modes d'administration de l'antigène, doivent être très sérieusement envisagés, aussi bien pour l'utilisation des virus réassortants que pour celle des virus recombinants ou de l'ADN.

BIBLIOGRAPHIE

ADA GL, JONES PD. The immune response to influenza infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1986. **128**. 1-54.

ADA GL, LEUNG KN, ERTL HCJ. An analysis of effective T cell generation and function in mice exposed to influenza A or sendaï viruses. *Immunol Rev.* 1981. **58**. 5-24,

BEN YEHUDA A, EHLEITER D, HU AR, WEKSLER ME. Recombinant vaccinia virus expressing the PR/8 Influenza hemagglutinin gene overcomes the impaired immune response and increased susceptibility of old mice to Influenza infection. *J Inf Dis.* 1993. **168**. 352-357.

BRETT SJ, GAO XM, LIEW FY, TITE JP. Selection of the same major T cell determinants of influenza nucleoprotein after vaccination or exposure to infectious virus. *J Immunol.* 1991. **147**. 1647-1652.

ENDO A, ITAMURA S, IINUMA H, FUNAHASHI S, SHIDA H, KOIDE F, NEROME K, OYA A. Homotypic and heterotypic protection against Influenza virus infection in mice recombinant vaccinia virus expressing the haemagglutinin or nucleoprotein gene of Influenza virus. *J Gen Virol* 1991. **72**. 699-703.

EPSTEIN SI, MISPLON JA, LAWSON CM, SUBBARAO EK, CONNORS M, MURPHY BR. Beta 2-microglobulin-deficient mice can be protected against Influenza A infection by vaccination with vaccinia-influenza recombinants expressing hemagglutinin and neuramidase. *J Immunol.* 1993. **150**. 5484-5493.

FRIES LF, DILLON SB, HILDRETH JE, KARRON RA, FUNKHOUSER AW, FRIEDMAN CJ, JONES CS, CULLETON VG, CLEMENTS ML. Safety and immunogenicity of a recombinant protein influenza A vaccine in adult human volunteers and protective efficacy against wild-type H1N1 virus challenge. *J Infect Dis.* 1993. **167**. 593-601.

FYNAN EF, WEBSTER RG, FULLER DH, HAYNES JR, SANTORO JC, ROBINSON HL. *Proc Natl Acad Sci.* (USA). 1993. **90**. 478-482.

JENNINGS R, POTTER CW, MC LAREN C. Effect of preinfection and preimmunization on the serum antibody response to subsequent immunization with heterotypic influenza vaccines. *J Immunol.* 1974. **113**. 1834-1843.

JOHNSON MP, MEITIN CA, BENDER BS, SMALL PA Jr. Recombinant vaccinia immunization in the presence of passively administered antibody. *Vaccine.* 1993. **11**. 665-669.

KILBOURNE ED. *The Influenza viruses and Influenza. Laboratory propagation of Human Influenza viruses.* Academic Press, New York, 1975

MARTINON F, KRISHNAN S, LENZEN G, MAGNÉ R, GOMARD E, GUILLET JG, LÉVY JP, MEULIEN P. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol.* 1993. **23**. 1719-1722.

MBAWUIKE IN, WYDE PR, ANDERSON PM. Enhancement of the protective efficacy of inactivated influenza A virus vaccine in aged mice by IL-2 liposomes. *Vaccine.* 1990. **8**. 347-352.

ROBINSON HI, HUNT LA, WEBSTER RG. Protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with a haemagglutinin-expressing plasmid DNA. *Vaccine.* 1993. **11**. 957-960.

STUART-HARRIS CH, SCHILD GC, OXFORD JS. *Influenza. The viruses and the disease. Immunity.* 2nd ed, ARNOLD, 1985

TAMURA M, WEBSTER RG, ENNIS FA. Neutralization and infection-enhancement epitopes of Influenza A virus hemagglutinin. *J Immunol.* 1993. **151**. 1731-1738.

TAMURA SI, ITO Y, ASANUMA H, HIRABAYASHI Y, SUZUKI Y, NAGAMINE T, AIZAWA C, KURATA T. Crossprotection against Influenza virus infection afforded by trivalent inactivated vaccines inoculated intra nasally with cholera toxin B submit. *J Immunol.* 1992. **149**. 981-988.

TAMURA SI, FUNATO H, HIRABAYASHI Y, SUZUKI Y, NAGAMINET, AIZAWA C, KURATA T. Cross-protection against influenza A virus infection by passively transfered respiratory tract IgA antibodies to different hemagglutinin molecules. *Eur J Immunol.* 1991. **21**. 1337-1344.

TAMURA SI. Neutralization and infection-enhancement epitopes of influenza A virus hemagglutinin. *J Immunol.* 1993. **151**. 1731-1738.

ULMER JB, DONNELLY JJ, PARKER SE, RHODES GH, FELGNER PL, DAWARKI VJ, GROMKOWSKI SH, DERK RR, DEWITT CM, FRIEDMAN A, HAWE LA, LEANDER KR, MARTINEZ D, PERRY HC, SHIVER JW, MONTGOMERY DI, LIU MA. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein see comments. *Science.* 1993. **259**. 1745-1749.

WALDMAN RH, BERGMANN KC, STONE J, HOWARD S, CHIODO V, JACKNOWITZ A, WALDAMN ER, KHAKOO R. Age dependant antibody response in mice and humans following oral influenza immunization. *J Clin immunol.* 1987. **7**. 327-332.

15

En complément de la vaccination

Immunoadjuvants

Actuellement, aucun adjuvant n'est utilisé avec les vaccins grippaux, qu'ils soient bruts ou partiellement purifiés. Le seul adjuvant autorisé en clinique est l'alum (hydroxyde ou sels d'alumine). Chez la souris, l'alum est capable d'augmenter la réponse humorale vis-à-vis des hémagglutinines, mais chez l'homme son efficacité dans la vaccination grippale n'a jamais été démontrée clairement. Il a donc été choisi de ne pas l'adjoindre aux vaccins grippaux car l'alum, bien qu'ayant fait largement ses preuves sur le plan de l'innocuité, présente néanmoins quelques inconvénients : réactions locales au point d'injection, augmentation préférentielle des immunoglobines de classe IgE qu'elles soient spécifiques (risque de choc anaphylactique chez des individus revaccinés chaque année) ou non spécifiques (risques d'augmenter le taux des réagines chez des individus à tendance allergique).

Questions

- Y aurait-il un intérêt à associer un adjuvant aux vaccins actuels pour augmenter leur efficacité dans le cadre actuel de la pratique de la vaccination grippale ?
- L'utilisation d'un adjuvant permettrait-elle de modifier favorablement les modalités de cette vaccination ?

Bénéfices potentiels de l'utilisation d'un adjuvant

Sur le plan quantitatif, il faudrait prolonger la durée de la réponse immunitaire, car on sait que si l'épidémie de grippe intervient tard dans la saison, certaines personnes ont déjà perdu leur immunité protectrice.

Sur le plan qualitatif, plusieurs améliorations seraient souhaitables :

- augmenter le nombre et/ou l'activité des cellules T-CD4 (auxiliaire) ;
- infléchir la réponse vers le compartiment mucosal, en particulier en favorisant la synthèse d'anticorps de classe IgA ;

• obtenir une réponse à médiation cellulaire (de type cytotoxique).

Adjuvants en cours d'évaluation

Il est possible d'augmenter l'efficacité d'un vaccin en améliorant sa présentation aux cellules immunocompétentes. Les liposomes (Ben Ahmeida et coll., 1993), différentes microcapsules (Walker, 1994), ont été préconisés. Ces méthodes n'ont pas encore fait leurs preuves chez l'homme et sont peu adaptées au problème de la grippe car elles alourdissent considérablement la préparation du vaccin à partir de l'obtention de la souche de l'année.

Les immunoadjuvants proprement dits sont des produits ou des associations de produits qui sont capables d'agir sur les cellules du système immunitaire et d'augmenter la production et l'activité des cytokines contrôlant les différents compartiments de la réponse immunitaire spécifique.

Actuellement, plusieurs immunoadjuvants sont candidats à l'utilisation dans des vaccins humains et sont ou vont entrer en essais cliniques (Audibert et coll., 1993). En ce qui concerne le vaccin grippal, les immunoadjuvants susceptibles d'avoir un avenir sont les suivants :

• Les dérivés de la saponine, et plus particulièrement le QS21 qui, dans des modèles expérimentaux, a été capable d'augmenter non seulement les anticorps et la production de T-CD4 spécifiques, mais aussi d'activer des T-CD8 spécifiques (Wu et coll., 1992 - Soltysik et coll., 1993).

• Les dérivés purifiés de la saponine sont également utilisés dans la fabrication des ISCOMS (Immunostimulating complexes) qui allient l'activité adjuvante des extraits de saponine et une présentation particulière. Les ISCOMS sont très efficaces mais présentent des difficultés de production à grande échelle (Ben Ahmeida et coll., 1993 - Mowat et coll., 1993).

• Les analogues et dérivés de la famille des muramylpeptides, qui peuvent être utilisés dans différents véhicules. Il existe un très grand nombre de molécules différentes dans cette famille présentant des profils d'activité distincts. Il semble possible de choisir des molécules qui augmentent préférentiellement les anticorps de classe IgA et/ou l'immunité à médiation cellulaire (Warren et coll., 1986).

• Les cytokines ont été également testées et pouvaient permettre d'augmenter la réponse au vaccin. Il est à prévoir que l'utilisation de cytokines dans des vaccins destinés à de très larges populations pose un problème économique, même si leur efficacité était prouvée (Cao et coll., 1992).

• Il est aussi proposé de coupler les antigènes à des anticorps monoclonaux capables de diriger le vaccin vers les antigènes d'histocompatibilité, augmentant ainsi la capacité des cellules présentatrices de l'antigène. Ces méthodes sont très séduisantes mais l'introduction d'une étape de couplage chimique dans la préparation du vaccin les rendent très peu adaptées au cas particulier de la grippe.

Difficultés à surmonter pour choisir et introduire un immunoadjuvant

• Les modèles animaux ne sont pas bien adaptés au problème de la grippe. Il y a toujours une difficulté à extrapoler de la souris à l'homme, mais ici s'ajoute le fait que chez les souris, on utilise des animaux naïfs, ce qui n'est jamais le cas de l'homme en matière de vaccin grippal.

• L'efficacité du vaccin est très difficile à démontrer en essais cliniques, et prouver qu'un adjuvant augmente cette efficacité représenterait un coût en nombre de patients et en temps difficile à envisager.

Conclusion

Il serait extrêmement intéressant de mettre au point des vaccins adjuvés contre la grippe. De plus, la disponibilité d'un immunoadjuvant permettrait d'envisager la mise au point de nouveaux vaccins de type sous-unités, mieux purifiés mais donc moins immunogènes. Pour choisir un adjuvant, il serait important de définir des critères d'efficacité possibles à mettre en évidence. Ces critères ne pourraient être que des marqueurs de substitution. Un adjuvant devrait être retenu dans l'hypothèse où nous pourrions démontrer qu'il a favorisé, sur un nombre suffisant d'individus, la production d'une réponse sécrétoire et/ou l'induction d'immunité à médiation cellulaire.

Il est possible d'envisager alors soit des vaccins améliorés, destinés à l'ensemble de la population, soit des vaccins « à la carte », destinés à des sous-populations définies, comme, par exemple, les sujets devant subir un traitement immunodépresseur ou en état d'immunodépression.

Immunostimulation

Une autre approche permettant d'augmenter la réponse immunitaire à la vaccination serait d'inclure un traitement avec un immunostimulant, par exemple :

• le RU 1740, une glycoprotéone de Klebsiella pneumoniae administrée oralement pendant 14 jours (Profeta et coll., 1987),

• la sous-unité thymosine alpha-1 administrée oralement deux fois par semaine, durant 4 semaines (Gravenstein et coll., 1989),

• l'imuthiol (sodium diethyldithiocarbamate) administré oralement le jour de la vaccination (Lesourd et coll., 1988).

Parmi ces trois produits, l'imuthiol paraît être celui qui augmente le plus le titre des anticorps, par comparaison avec les témoins, tout aussi bien à court qu'à long terme (23 jours).

Chimiothérapie antivirale

Plusieurs classes d'antiviraux ont été recherchées pour bloquer les différents stades du cycle viral. Des oligodésoxynucléotides (phosphodiester et phosphorothioate) ont été testés pour leur capacité à bloquer la réplication (Leiter et coll., 1990). La détermination de la structure cristalline de l'hémagglutinine et de la sialidase a donné lieu à la conception assistée par ordinateur de nouveaux modèles d'inhibiteurs. La sialidase joue un rôle important dans la pathogénicité du virus Influenza en favorisant l'élution des virions, nouvellement synthétisés à partir des cellules infectées, et leur déplacement à travers le mucus dans le tractus respiratoire. L'inhibition de cette enzyme peut donc conduire à une réduction de la progression de l'infection. Récemment, deux inhibiteurs ont été synthétisés qui inhibent le virus en culture cellulaire et dans les modèles animaux (Von Itzstein et coll., 1993).

Parmi les antiviraux actuellement disponibles et actifs contre le virus grippal, deux molécules sont à retenir : l'amantadine et la rimantadine. De nombreux travaux ont recherché le mécanisme d'action de ces molécules à la lumière des connaissances acquises sur le rôle des protéines M2 (Sugrue et coll., 1990 - Pinto et coll., 1992 - Bron, et coll. 1993). Ces molécules sont actives sur le virus A et non sur le virus B. Elles agissent comme antagoniste de la protéine M2 qui est un canal ionique nécessaire à l'acidification de la particule virale avant sa pénétration intracellulaire. Ce processus permet le désassemblage des constituants viraux dans la cellule hôte. L'absence de protéine M2 sur le virus B explique la non-activité de ces molécules sur ce virus. Ces deux molécules ont été reconnues comme actives in vitro et in vivo sur le virus grippal A.

Ces deux molécules ont des propriétés tout à fait superposables, la rimantadine ayant une toxicité moindre (Bricaire et coll., 1990). Ces deux produits ont une bonne biodisponibilité après administration par voie orale. Pour l'amantadine, une élimination essentiellement rénale implique certaines précautions posologiques chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé. Pour la rimantadine, il y a une forte métabolisation hépatique et élimination rénale des métabolites.

Leur utilisation pose plusieurs questions. À titre préventif, le problème est de savoir quand débuter le traitement après les premiers signes d'alerte épidémique, qui protéger de cette façon, pendant combien de temps, à quelle dose ? Les effets secondaires, plus marqués pour l'amantadine que la rimantadine, sont essentiellement des symptômes neurologiques de gravité plus ou moins modérée (hallucinations, chutes, ataxie, psychoses, crises épileptiques). Il faut donc évaluer les risques potentiels d'un traitement et suivre l'évolution clinique du malade. Le *Center for Disease Control* a défini les indications contenues dans le tableau 15-I.

Le coût de cette prophylaxie paraît acceptable à condition que l'on puisse en définir les modalités optimales, notamment dans un cadre pandémique.

Le problème majeur, posé par cette prévention, est la possibilité de laisser émerger des souches résistantes, qui ne semblent pas être responsables de manifestations plus sévères de la maladie, mais qui peuvent être transmises et dont l'évolution dans la nature reste encore imprécise.

Tableau 15-I - Indications pour l'amantadine

Pour contrôler une épidémie dans les communautés à risque
Pour tous les résidents de l'institution, vaccinés ou non, et le personnel soignant non vacciné durant toute la période d'épidémie à Influenza A
Prophylaxie
Les individus à haut risque, vaccinés après le début d'une épidémie à Influenza A, durant deux semaines, afin de permettre le développement des anticorps, le personnel soignant non vacciné, les personnes immunodéficientes, les personnes chez qui la vaccination est contre-indiquée
Thérapeutique
Peut réduire la sévérité et la durée de l'état grippal, si elle est instaurée dans les 48 premières heures chez les adultes en bonne santé

SOURCE : *Méd. Hyg.* p.2510, 27/10/1993

Il est actuellement encore difficile de répondre aux questions posées. Différents régimes ont été utilisés dans des collectivités d'enfants ou parmi les professionnels de santé : quatorze jours de prophylaxie débutée neuf jours après le premier cas ; dans d'autres études, le médicament a été donné pendant 10 jours et dans une troisième série pendant six semaines. La dose préconisée est de 200 mg/j chez l'adulte et de 100 mg chez les personnes âgées ou l'insuffisant rénal. Il semble que la combinaison de cette prophylaxie avec la vaccination puisse renforcer la qualité de la prévention jugée sur la sévérité des manifestations cliniques et le nombre d'hospitalisations.

Il faut toutefois mentionner qu'il n'y a eu aucune étude combinée sur la prophylaxie qui a été menée jusqu'à maintenant dans des collectivités fermées de taille réduite. Les conditions d'utilisation de cette prophylaxie, éventuellement combinée à la vaccination, doivent être précisées avec une particulière attention portée à la sélection de variants résistants et à leur dissémination naturelle.

A titre curatif, ces deux molécules sont capables d'altérer l'évolution de la maladie à condition d'être données dans les 48 heures qui suivent l'apparition des premiers symptômes. Toutefois, cette pratique doit être limitée à certains patients à risque.

Vaccination antipneumococcique

Les infections pneumococciques sont aussi un important problème de santé publique. Elles occupent la première place dans la mortalité d'origine infectieuse. Le pneumocoque infecte principalement les enfants en bas âge et les personnes de plus de 65 ans. En France, 120 000 cas de pneumonies apparaissent chaque année dont 12 500 ont une issue fatale. Aux États-Unis, la mortalité est estimée à 40 000 décès/an qui touchent 85 % la population âgée. L'antibiothérapie actuelle n'assure pas la guérison de toutes les formes graves. De plus, certaines souches de pneumocoques se sont révélées depuis quelques années résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Cette situation, particulièrement inquiétante, augmente l'intérêt pour la vaccination. Depuis 1985, le vaccin est constitué d'un mélange hautement purifié de polysaccharides capsulaires des 23 types pneumocoques prédominants, couvrant ainsi 90 % des souches actuellement isolées d'infections systémiques. Les indications au vaccin précisées par le *Center for Disease Control* sont énoncées dans le tableau 15-II.

Des études récentes, effectuées chez des sujets à risque, et en particulier chez les personnes âgées, ont montré un taux de protection de 60 et 80 % (Fedson, 1992 - Shapiro et coll., 1991 - Sims et coll., 1988). Actuellement, le taux de vaccination de la population à risque reste faible. Elle représente moins de 20 % aux États-Unis. La durée de la protection du vaccin pneumococcique est d'environ 5 ans. L'administration simultanée du vaccin pneumococcique et du vaccin antigrippal est possible et n'aggrave pas les effets secondaires. Les injections doivent être effectuées en deux sites distincts.

Tableau 15-II - Indications pour la vaccination contre le pneumocoque

Les adultes âgés de plus de 65 ans
Les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans, avec une affection chronique du cœur et des poumons, diabète, alcoolisme, cirrhose, asplénisme (y compris drépanocytose), ou syndromes néphrotiques
Les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans, qui sont immunocompromis, comme par exemple, par une maladie Hodgkin, un lymphome, un myélome multiple, une insuffisance rénale chronique, une transplantation d'organes, ou par une infection HIV symptomatique ou non

SOURCE : *Méd. Hyg.* p.2513, 27/10/1993

La promotion de ces deux vaccins apparaît souhaitable pour les populations à risque. Elle nécessite :

- d'informer et motiver le personnel soignant hospitalier et en milieu ambulatoire de l'utilité de ces deux vaccins,

- de convaincre les médecins des services hospitaliers qu'ils peuvent jouer un rôle déterminant dans cette pratique,
- d'organiser des campagnes de vaccination adaptées aux populations concernées.

Enfin, une mesure facile à mettre en œuvre paraît particulièrement souhaitable pour cette population (groupes à risque et personnes âgées) : proposer à ces personnes un carnet de vaccination afin de mieux gérer leurs vaccinations.

BIBLIOGRAPHIE

AUDIBERT F, LISE LD. Adjuvants : current status, clinical perspectives and future prospects. *TIPS*. 1993. **14**. 174-178.

BEN AHMEIDA ETS, JENNINGS R, TAN L, GREGORIADIS G, POTTER CW. The subclass IgG responses of mice to influenza surface proteins formulated into liposomes. *Antiviral Research*. 1993. **21**. 217-231.

BEN AHMEIDA ETS, GREGORIADIS G, POTTER CW, JENNINGS. Immunopotentiation of local and systemic humoral immune response by ISCOMs, liposomes and FCA : role in protection against Influenza A in mice. *Vaccine*. 1993. **13**. 1302-1309.

BRICAIRE F, HANNOUN C, BOISSEL JP. Prévention de la grippe A. Efficacité et tolérance du chlorhydrate de rimantadine. *Presse Med*. 1990. **19**. 69-72.

BRON R, KANDAL AP, KLENK HD, WILSCHUT J. Role of the M2 protein in Influenza virus membrane fusion : effects of amantadine and monensin on fusion kinetics. *Virology*. 1993. **195**. 808-811.

CAO M, SASAKI O, YAMADA A, IMANISHI J. Enhancement of the protective effect of inactivated influenza virus vaccine by cytokines. *Vaccine*. 1992. **10**. 238-242.

FEDSON DS. Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992. **8**. 183-189.

GAUTHEY L, KARSEGARD J, MARTIN R, MICHEL JP. Pourquoi promouvoir les vaccinations antigrippale et antipneumococcique ? *Méd Hyg*. 1993. **51**. 2509-2514.

GRAVENSTEIN S, DUTHIE EH, MILLER BA, ROECKER E, DRINKA P, PRATHIPATI K, ERSHLER WB. Augmentation of influenza antibody response in elderly men by thymosin alpha one. A double-blind placebo-controlled clinical study. *J Am Geriatr Soc*. 1989. **37**. 1-8.

LEITER JM, AGRAWAL S, PALESE P, ZAMECNIK PC. Inhibition of Influenza virus replication by phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Proc.Natl Acad Sci* (USA). 1990. **87**. 3430-3434.

LESOURD BM, VINCENT-FALQUET JC, DESLANDES D, MUSSET M, MOULIAS R. Influenza vaccination in the elderly : improved antibody response with Imuthiol (Na diathyldithiocarbamate). *Int J Immunopharmac*. 1988. **10**. 135-143.

MOWATAM, MALOY KJ, DONACHIE AM. Immune-stimulating complexes as adjuvants for inducing local systemic immunity after oral immunization with protein antigens. *Immunology*. 1993. **80**. 527-534.

PINTO LH, HOLSINGER LJ, LAMB RA. Influenza virus M2 Protein has ion channel activity. *Cell.* 1992. **69**. 517-528.

PROFETA ML, GUIDI G, MERONI PL, PALMIERI R, PALLADINO G, CANTONE V, ZANUSSI C. Influenza vaccination with adjuvant RU41740 in the elderly letter. *Lancet.* 1987. **1**. 973.

SHAPIRO ED, BERG AT, AUSTRIAN R, SCHROEDER D, PARCELLS V, MARGOLIS A, ADAIR RK, CLEMENS JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991. **325**. 1453-1460.

SIMS RV, STEINMANN WC, MCCONVILLE JH, KING LR, ZWICK WC, SCHWARTZ JS. The clinical effectiveness of pneumococcal pneumonia : an update. *Ann Intern Med.* 1988. **108**. 653-657.

SOLTYSIK, BEDORE DA, KENSIL CR. Adjuvant activity of QS-21 isomers. *Annal NY Acad Sc.* 1993. **690**. 392-395.

SUGRUE RJ, BAHADUR G, ZAMBON MC, HALL-SMITH M, DOUGLAS AR, HAY AJ. Specific structural alteration of the influenza haemagglutinin by amantadine. *EMBO J.* 1990. **9**. 3469-3476.

VON ITZSTEIN M, WU WY, KOK GB, PEGG MS, DYASON JC, JIN B, PHAN TV, SMYTHE ML, WHITE HF, OLIVER SW, COLMAN PM, VARGHESE JN, RYAN DM, WOODS JM, BETHELL RC, HOTHAM VJ, CAMERON JM, PENN CR. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of Influenza virus replication. *Nature.*1993. **363**. 418-423.

WALKER RI. New strategies for using mucosal vaccination to achieve more effective immunization. *Vaccine.* 1994. **12**. 387-400.

WARREN HS, VOGEL FR, CHEDID LA. Current status of immunological adjuvants. *Ann Rev Immunol.* 1986. **4**. 369-388.

WU JY, GARDNER BH, MURPHY CI, SEALS JR, KENSIL CR, RECCHIA J, BELTZ GA, NEWMAN GW, NEWMAN MJ. Saponin adjuvant enhancement of antigen-specific immune responses to an experimental HIV-1 vaccine. *J Immunol.* 1992. **148**. 1519-1525.

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 insuf-

(1) C'est-à-dire, ici, des études comparant un groupe vacciné à un groupe non vacciné.

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

Coupes 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 polypathologie 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.

Formaté typographiquement par DESK
Laval – Tél. (16) 43 68 13 67

Achevé d'imprimer sur les presses de l'Imprimerie
de l'Indépendant en décembre 1994
53200 Château-Gontier

Expertise Collective
INSERM

La Grippe

Stratégies de vaccination

Connue depuis l'Antiquité, la grippe fait toujours la « une » de l'actualité chaque hiver. Responsable des épidémies saisonnières, le virus Influenza, imprévisible par ses mutations, menace toujours la planète d'une pandémie. Les réseaux d'alerte, situés dans le monde entier, suivent l'évolution du virus de la grippe et contribuent à la définition des souches nécessaires à la fabrication du vaccin.

Les organismes de santé et de protection sociale des pays industrialisés s'interrogent sur les meilleures stratégies vaccinales pour limiter les conséquences de la maladie au plan médical et économique.

En attendant de nouveaux types de vaccins susceptibles d'induire une immunité durable, l'application de la recherche actuelle vise à augmenter encore l'efficacité des vaccins en stimulant la réponse du système immunitaire.

A la demande de la CANAM (Caisse d'assurance maladie des travailleurs indépendants), environ 500 publications scientifiques récentes ont été soumises à l'analyse critique d'un groupe d'experts en virologie, épidémiologie, immunologie et de médecins, pédiatre, gériatre et pneumologue.

Cette mise à jour des connaissances sur la grippe, les vaccins et l'immunité sera fort utile aux acteurs de santé publique, médecins, biologistes, chercheurs, enseignants et étudiants.

140,00 F
ISBN : 2-85598-617-6

LES EDITIONS
INSERM