

Avenir du vaccin grippal

La grippe est une maladie multiforme qui doit être distinguée des autres infections d'étiologie variée et de gravité plus faible responsables de syndromes grippaux. Seuls les examens biologiques permettent de poser le diagnostic avec certitude. Néanmoins, par recoupements entre les données épidémiologiques et les confirmations virologiques, il est possible d'estimer que chaque hiver, selon les virus en circulation, de 5 à 30 % de la population totale sont atteints par la vraie grippe. Les virus en cause sont multiples, ils comptent trois types (A, B et C) se divisant en sous-types, qui se subdivisent eux-mêmes en mutants successifs. Ces virus se propagent en suivant les saisons froides et les mêmes virus s'observent généralement à quelques mois d'intervalle dans les pays de l'hémisphère Nord et dans ceux de l'hémisphère Sud. Dans la majorité des cas, il s'agit de variants de sous-types déjà en circulation et vis-à-vis desquels il peut exister un certain niveau d'immunité protectrice résiduelle ; l'épidémie ne concerne donc que la fraction insuffisamment immune de la population. En revanche une pandémie peut intervenir lors de l'émergence d'un nouveau sous-type n'ayant pu induire de réponse immunitaire chez aucun individu.

Effets pathogènes directs et indirects du virus épidémique

Suivant les caractéristiques du patient et du virus en cause, divers tableaux cliniques et des degrés variables de gravité peuvent être observés dans la maladie grippale. Généralement il s'agit d'une infection systémique avec fièvre, sentiment de malaise, douleurs articulaires et musculaires. Une pneumonie primitive foudroyante peut même intervenir ; rare au cours des épidémies « normales », cette forme a été fréquente au cours de certaines pandémies meurtrières comme celle de 1918-1919. Bien que la responsabilité du virus ne soit pas toujours facile à reconnaître, une infection grippale est également susceptible d'aggraver une insuffisance cardiaque, de décompenser un diabète ou d'aggraver un état asthmatique comme le montrent plusieurs observations et surtout des travaux convaincants d'épidémiologie. C'est ainsi que pendant les épidémies de grippe des pics de mortalité impressionnants sont observés pour certaines autres causes (cardio-vasculaires, respiratoires chroniques). Enfin le virus de la grippe est capable de sensibiliser l'organisme à des surinfections bactériennes, particulièrement celles dues au pneumocoque, au staphylocoque ou à *Haemophilus influenzae*. Ce fait explique l'effet protecteur de la vaccination antigrippale vis-à-vis de la pneumonie ou des otites aiguës chez les enfants (Clements et coll., 1995).

Grippe pandémique

Les pandémies correspondent à l'apparition d'un nouveau sous-type de virus vraisemblablement introduit à partir d'un réservoir animal dans la population humaine. Il ne rencontre aucune barrière immunitaire et peut donc frapper tous les sujets qui le rencontrent (Hannoun, 1995), ainsi la pandémie de 1918 fit plus de 20 millions de morts en quelques mois. Lors de cet épisode, la maladie tuait souvent de façon foudroyante par une atteinte purement virale du poumon excluant une efficacité potentielle des antibiotiques s'il y en avait eu de disponibles à cette époque. Or les conditions de 1918 pourraient se reproduire. En effet, il existe des réservoirs de virus chez les animaux, en particulier les oiseaux. La dernière menace de pandémie, enrayée à Hong-Kong à la fin de l'année 1997, avait pour origine un virus de poulet (Belsche, 1998 ; Marwick, 1998), qui pourrait s'être montré directement pathogène chez l'homme sans passage préalable chez un hôte intermédiaire (Cohen, 1997 ; Claas et coll., 1998 ; Suarez et coll., 1998). De plus, ces virus nouveaux ont la possibilité de se propager beaucoup plus vite grâce aux déplacements accrus et accélérés des individus.

Vaccins d'aujourd'hui

L'utilisation du vaccin antigrippal, introduit en France en 1953, est restée confidentielle jusqu'à la pandémie de grippe de Hong-Kong qui toucha notre pays en 1969. Tous les vaccins utilisés aujourd'hui sont inactivés, mais selon les fabricants ils sont à base de virus entier ou fractionné ou encore de sous-unités vaccinantées séparées. Ils contiennent un représentant de chacun des trois types et sous-types en circulation : A(H1N1), A(H3N2) et B (tableau 1). Le virus se modifiant sans cesse, la composition du vaccin est révisée chaque année par un comité d'experts de l'OMS en fonction des données épidémiologiques les plus récentes recueillies grâce aux réseaux de médecins sentinelles (Hannoun et coll., 1989) associés à un réseau de laboratoires nationaux et internationaux sous la supervision de l'OMS et des autorités nationales. Ces réseaux permettent d'assurer une détection précoce des épidémies, d'en identifier l'agent avec précision, d'en suivre la progression et d'en déterminer les caractéristiques et le comportement clinique. La surveillance apporte aussi des éléments indispensables à l'évaluation de la bonne utilisation du vaccin (Hannoun, 1993) et du suivi des campagnes de vaccination.

Les nombreuses études destinées à évaluer le bénéfice individuel apporté par la vaccination montrent que la protection conférée est d'autant plus significative que les effets considérés sont plus sévères (ordre croissant de gravité : infection, complications, hospitalisation, pneumonie, décès). Il n'est pas raisonnable de demander une protection totale au vaccin antigrippal, néan-

Tableau 1 : Les souches retenues dans la composition des vaccins depuis 1994.

		1994	1995	1996	1997
Sous-type A (H1N1)	A/Singapore/6/86 (= A/Taiwan/1/86)	X	X	X	
	A/Bayern/7/95				X
Sous-type A (H3N2)	A/Shandong/9/93	X			
	A/Johannesburg/33/94		X		
	A/Wuhan/359/95 (= A/Nanchang/933/95)			X	X
Type B	B/Panama/45/90	X			
	B/Beijing/184/93 (= B/Harbin/7/94)		X	X	X

moins sa capacité de réduire dans des proportions très importantes les conséquences les plus graves et les coûts sociaux de la maladie est bien documentée (Fedson et coll., 1975 ; Nichol et coll., 1994 ; Ohmit et Monto, 1995).

Les vaccins actuels sont très bien tolérés. Les effets locaux tels que rougeur, sensation douloureuse ou induration ne sont pas différents de ceux observés avec les préparations placebo et sont fonction des excipients. Une réaction fébrile légère et transitoire peut apparaître chez de très rares sujets mais ne représente qu'un inconvéniement mineur. Tous les soupçons qui pouvaient faire penser à une responsabilité du vaccin dans des phénomènes neurologiques à long terme ont été démentis par les études approfondies effectuées pour les éprouver (Hurwitz et coll., 1981 ; Kaplan et coll., 1982 ; Roscelli et coll., 1991).

Plusieurs des états pathologiques (insuffisance rénale ou cardiaque, maladies allergiques) considérés autrefois comme des contre-indications vaccinales représentent en fait des indications positives, et les femmes enceintes peuvent être vaccinées. Le vaccin est inactivé et ne pose donc pas de problème non plus pour les sujets immunodéprimés, hormis le risque d'une efficacité insuffisante. Dans le cas particulier des sujets infectés par le VIH la vaccination n'est pas formellement recommandée en raison d'observations relatant une augmentation de la charge virale à la suite de l'immunisation (Glesby et coll., 1996). Cette augmentation n'est pas durable et ne semble pas dangereuse, mais, en l'absence de recul sur sa signification, elle doit inciter à la prudence. Enfin, chez des sujets présentant une allergie identifiée aux protéines de l'œuf, une épreuve préalable de sensibilité spécifique doit être pratiquée par injection intradermique d'une petite quantité de vaccin.

Vaccins de demain

Des arguments très forts incitent à trouver une alternative à l'utilisation des œufs embryonnés pour la production du vaccin antigrippal. En effet, cette

méthode ne pourrait répondre à une urgence et est très exigeante en moyens industriels. De plus, il semble qu'en raison des passages en série sur œuf, la structure du virus cultivé diffère de celle du virus sauvage contre lequel il convient de produire une immunité spécifique et solide.

L'utilisation de cultures cellulaires qui permet de produire un virus identique au virus initial serait une solution à ces problèmes, en particulier celui de la production massive de vaccin en cas de pandémie. Jusqu'à présent le virus ne pouvait s'adapter qu'aux cellules primaires de rein de singe d'accessibilité très problématique. L'utilisation de la trypsine pourrait modifier cette situation car elle permet de sensibiliser au virus divers types de cellules souches pouvant être cultivées indéfiniment par passages continus et donnant des rendements acceptables (Merten et coll., 1995).

D'autres recherches s'intéressent aux vaccins vivants atténués. Il s'agit d'obtenir un degré d'atténuation suffisant pour éviter des réactions vaccinales exagérées mais permettant l'induction d'une infection asymptomatique assez intense pour provoquer un niveau d'immunité suffisant. Les méthodes utilisées sont la création par mutagenèse suivie de sélection de mutants thermosensibles (ts) et les passages répétés sur œuf ou en culture cellulaire à basse température (33 et 29 °C) dits « ca » pour *cold adapted* (Massaab, 1967). Les résultats récents avec des mutants « ca » sont assez encourageants pour avoir justifié des essais à grande échelle et ce vaccin destiné aux enfants est en voie d'introduction aux Etats-Unis. L'utilisation de la voie nasale pourrait représenter un apport très positif pour faciliter l'introduction d'une vaccination dans cette tranche de population (Belshe et coll., 1998).

Une voie d'avenir est peut-être l'utilisation comme vaccin d'ADN nu portant les gènes codant pour les antigènes protecteurs, à condition que les résultats prometteurs obtenus sur l'animal se confirment et que les objections théoriques concernant l'injection d'un ADN étranger soient levées. Les avantages pourraient être une plus large spécificité et une mobilisation des mécanismes de l'immunité cellulaire avec induction de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques, mais le problème de la variation antigénique du virus ne serait pas résolu.

Stratégies de prévention

La politique vaccinale vis-à-vis de la grippe épidémique est similaire dans la majorité des pays d'Europe occidentale avec des variantes mineures (Nicholson et coll., 1995). Il s'agit de protéger les sujets considérés comme hautement susceptibles de développer une maladie grave menant à l'hospitalisation. En France, le vaccin est recommandé aux personnes âgées ou atteintes de déficiences organiques diverses les exposant à des complications ou des formes mortelles. Il est fourni gratuitement à toute personne de plus de 70 ans, aux

pensionnaires des maisons de retraite et des institutions accueillant des malades chroniques, ainsi qu'aux patients de tous âges, y compris les enfants au-dessus d'un an, qui souffrent de l'une des huit maladies de longue durée considérées comme facteurs de risque grave (tableau 2).

Tableau 2 : Affections de longue durée qualifiant pour la prise en charge du vaccin grippal.

-
- Cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque ou valvulopathie graves
 - Accident vasculaire cérébral invalidant
 - Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
 - Forme grave d'une atteinte neuromusculaire dont une myopathie
 - Diabète insulino-dépendant ou non, ne pouvant être équilibré par le seul régime
 - Mucoviscidose
 - Insuffisance respiratoire, asthme
 - Sida (aujourd'hui la vaccination n'est pas formellement recommandée, dans l'attente d'informations plus complètes sur ses effets sur la charge virale sanguine)
-

En cas de pandémie, le problème est complexe, car il faut se donner les moyens de reconnaître et de contrer une pandémie dangereuse sans se laisser tromper par des apparences de danger. Des recommandations ont déjà été élaborées au niveau européen et plusieurs comités d'experts sont au travail dans divers pays, dont la France, pour délimiter les axes principaux d'action à entreprendre en cas d'alerte. Dans l'intervalle entre les pandémies, la seule action possible mais essentielle est la surveillance épidémiologique. Les précédentes expériences, en 1968 par exemple, ont montré qu'il se passait parfois 6 mois ou plus avant qu'un virus apparu dans un pays écarté puisse être reconnu comme un véritable variant dangereux. Il convient donc de renforcer la surveillance à l'échelle internationale pour une protection collective (Anonymous, 1994), de s'assurer des moyens de lancer sans délai une production massive de vaccin et de préparer une campagne d'information publique permettant l'utilisation rationnelle du vaccin produit. Il serait indispensable de vacciner les personnels médicaux et les autres catégories d'adultes apportant des services vitaux, de même que les familles et contacts des sujets à risque. En effet, le vaccin reste la seule arme efficace pour prévenir la grippe car l'activité antivirale de l'amantadine ou la rimantadine est limitée et leur faible utilisation n'encourage pas la constitution de stocks.

Vaccination des sujets n'appartenant pas aux groupes « à haut risque »

Si la vaccination des sujets à haut risque est une précaution de première nécessité, il s'agit de préserver la santé et même la vie de ces sujets, la vaccination des personnes qui ne relèvent pas de ces catégories est plus discutable. Faut-il conseiller ou déconseiller la vaccination à des personnes qui veulent seulement éviter les désagréments de la saison hivernale ? Le vaccin est certes en mesure de leur apporter cette tranquillité, mais doivent-elles pour autant se faire vacciner chaque année ? Les études entreprises sur ce sujet n'ont pas montré d'effets négatifs : les vaccinations antigrippales répétées (jusqu'à plus de 20 fois pour certains sujets) ne font pas apparaître de sensibilisation ou de réactions anormales, seulement une réactivité, mesurée par les taux d'anticorps, qui s'émeuse un peu. Cependant, la protection clinique est bonne, un travail américain de 1988 (Keitel et coll.) avait déjà démontré que chez des personnes âgées une meilleure protection était obtenue chez les sujets vaccinés régulièrement tous les ans, en comparaison avec d'autres vaccinés à intervalles irréguliers. Il n'y a donc pas non plus d'argument majeur pour déconseiller la vaccination des adultes sains. C'est finalement une décision personnelle vis-à-vis d'une vaccination de confort, facultative. Il n'en serait évidemment pas de même en cas de pandémie où, selon les caractères du virus, l'enjeu pourrait être vital.

La vaccination pour préserver la force de travail est aussi un sujet controversé. De nombreuses entreprises proposent la vaccination gratuitement à leurs employés. Cette mesure ne rencontre souvent en France qu'un succès médiocre. S'agit-il d'une mesure prise en faveur de l'individu ou de sa capacité de travail ? Elle ne doit certainement pas être présentée sur le même niveau que la vaccination des sujets à risque. L'objectif n'est pas ici d'ordre médical ou de santé publique, mais de l'ordre des convenances personnelles.

La situation des membres des professions de santé est toute différente. Toutes les personnes en contact professionnel avec des malades, quel qu'en soit le niveau, du chef de service à l'aide-soignante ou à l'employé administratif, sont particulièrement exposées aux contagions. On ne pense pas toujours au cas de la grippe et pourtant il est important : risque de contagion accru, nécessité d'assurer le service, même et surtout en cas d'épidémie, responsabilité quant au rôle de vecteur de virus vers des sujets souffrant d'autres affections et qui peuvent être contaminés par le personnel. Autant de raisons pour justifier la vaccination. Comme dans le cas d'autres professions, le vaccin est le plus souvent proposé par l'hôpital (mais pas aux médecins de ville), mais cette recommandation est peu suivie. Quelques sondages en milieu hospitalier en France donnent des pourcentages de personnel vacciné de l'ordre de 5 % à 20 % selon les villes. Un sondage rapide effectué au mois d'octobre il y a quelques années auprès de médecins appartenant à un réseau de surveillance

de la grippe, donc par définition informés et motivés, avait donné un pourcentage de 24 %. Mais 20 % de plus avaient répondu qu'ils allaient le faire dans les prochains jours !

Claude Hannoun

Professeur honoraire à l'Institut Pasteur, Paris

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. 7th European Meeting on Influenza and its Prevention, Berlin, September 1993. *Eur J Epidemiol* 1994, **10** : 447-526
- BELSHÉ RB. Influenza as a zoonosis : how likely is a pandemic ? *Lancet* 1998, **351** : 460-461
- BELSHÉ RB, MENDELMAN PM, TREANOR J, KING J, GRUBER WC et coll. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998, **338** : 1405-1412
- CLAAS ECJ, OSTERHAUS ADME, VAN BEEK R, DE JONG JC, RIMMELZWAAN GF et coll. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998, **351** : 472-477
- CLEMENTS DA, LANGDON L, BLAND C, WALTER E. Influenza-A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day-care. *Arch Ped Adolesc Med* 1995, **149** : 1113-1117
- COHEN J. The flu pandemic that might have been. *Science* 1998, **277** : 1600-1601
- FEDSON D S, WAJDA A, NICHOL JP, HAMMOND GW, KAISER DL, ROOS LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1975, **270** : 1956-1961
- GLESBY MJ, HOOVER DR, FARZADEGAN H, MARGOLICK JB, SAAH AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996, **174** : 1332-1336
- HANNOUN C, DAB W, COHEN JM. A new influenza surveillance system in France : the Île-de-France « GROG ». 1. Principles and methodology. *Eur J Epidemiol* 1989, **5** : 285-293
- HANNOUN C. The importance of surveillance in the control of influenza. *Can J Infect Dis* 1993 **4** : 263-266
- HANNOUN C. La grippe. *Ann Inst Pasteur/Actualités* 1995, **6** : 30-36
- HURWITZ ES, SCHONBERGER LB, NELSON DB. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1980 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981, **304** : 1557-1561
- KAPLAN JE, KATONA P, HURWITZ ES. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1978-1980 and 1980-1981. Lack of association with influenza vaccine. *J Am Med Assoc* 1982, **248** : 698-700
- KEITEL WA, CATE TR, COUCH RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 353-364

MARWICK C. Investigators present latest findings on Hong-Kong « bird flu » to the FDA. *J Am Med Assoc* 1998, **279** : 643-644

MASSAAB HFJ. Adaptation and growth characteristics of influenza virus at 25 °C. *Nature* 1967, **213** : 612-614

MERTEN OW, HANNOUN C, MANUGUERRA JC. Production of influenza virus in cell culture for vaccine preparation. In : *Vaccine : novel strategies in design and production*, COHEN S and SHAFFERMAN A Eds. Plenum Press, 1995 : 141-151

NICHOL KL, MARGOLIS KL, WUORENA J& T VON STERNBERG J. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994, **331** : 778-784

NICHOLSON K, SNACKEN R, PALACHE AM. Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995, **13** : 365-369

OHMIT SE, MONTO AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type-A and type-B seasons. *Int J Epidemiol* 1995, **24** : 1240-1248

ROSELLI JD, BASS JW, PANG L. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988. *Am J Epidemiol* 1991, **133** : 952-955

SUAREZ DL, PERDUE ML, COX N, ROWE T, BENDER C et coll. Comparisons of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong-Kong. *J Virol* 1998, **72** : 6678-6688