
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 épidémique. 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 vaccinales. 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 supprime 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 enfants 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.