
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). À 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	Délag 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'ECC	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

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 (0.5 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. **338**. 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 inactivated 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 Health*. 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.