

## 21E RENCONTRES DU GEIG 2008

### SESSION 1. IMPACT DE LA GRIPPE

**RAPPORTEURS : P. LEOPHONTE (TOULOUSE), A. MOSNIER (PARIS)**

Cette session abordait la problématique de la grippe sous 3 axes : une méthode innovante de mesure de l'impact de la grippe dans la communauté à partir des données de surveillance, une mise en perspective européenne de la couverture vaccinale antigrippale française et la prise en compte de la lutte contre la grippe dans un pays émergent, le Brésil.

#### **La grippe dans la communauté en France** **Sophie Vaux. Paris**

Malgré le grand nombre de travaux autour de l'impact de la grippe, plusieurs facteurs limitant rendent difficile l'estimation du poids de la grippe dans la communauté :

- manque de spécificité et faible valeur prédictive positive du tableau clinique (nombreux virus respiratoires en circulation à la même période, tableaux moins francs chez les personnes âgées et les jeunes enfants...);
- lourdeur et coût des études de cohorte prenant en compte les données virologiques.

En France, la surveillance de la grippe est pilotée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et s'appuie, dans la communauté, sur 2 réseaux de surveillance. L'un d'eux, le Réseau des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) a la particularité de permettre à des médecins de ville (420 généralistes et 90 pédiatres) d'effectuer chez certains patients « grippés » des prélèvements à visée virologique analysés au laboratoire. Ces données virologiques participent efficacement à l'identification de la présence de virus grippal, à la caractérisation du virus grippal circulant et à la vérification de la bonne adéquation entre virus circulant et vaccin. Mais l'absence d'un protocole précis de prélèvement reste un frein pour leur utilisation dans les mesures d'impact.

Le travail présenté a été développé dans ce contexte, dans le cadre d'un partenariat entre l'InVS, le Réseau des GROG et les Centres Nationaux de Référence (CNR) pour les virus influenza. Il a permis de mettre en place une nouvelle méthodologie robuste visant à estimer les incidences par tranches d'âge des consultations pour « vraie grippe » en France grâce aux prélèvements obtenus par les médecins GROG et analysés par les CNR et les laboratoires de virologie, sans augmenter la charge de travail des médecins et des laboratoires.

La méthodologie repose sur une « protocolisation » de certains des prélèvements, proposée à l'ensemble des médecins GROG : chaque médecin prélève, pendant la période de circulation virale, le premier patient de la semaine présentant une infection respiratoire aiguë (IRA) et appartenant à une tranche d'âge qui lui a été attribuée. L'analyse des données est faite en fin de période de surveillance selon une méthode de sondage à deux degrés avec un redressement sur l'activité des médecins effectué à partir des données de l'Assurance Maladie.

Appliquée à la saison grippale 2006-2007, cette méthode a permis d'estimer à 1.703.000 (IC : 981.000-2.555.000) le nombre de consultations pour grippe au cours de cette épidémie modérée et de courte durée. Selon les tranches d'âge, l'incidence des consultations pour grippe a varié de 1,2/100 habitants chez les plus de 65 ans à 7,4/100 habitants chez les 5-14 ans, avec une circulation plus précoce chez les enfants d'âge scolaire puis chez les jeunes adultes et enfin chez les personnes âgées.

La méthodologie présentée permet donc d'estimer le poids des consultations pour « vraie grippe » dans la communauté, d'exclure l'impact lié aux autres pathogènes respiratoires et de décrire la diffusion de la grippe dans la communauté par grandes tranches d'âge. Cette méthodologie est désormais appliquée chaque année au sein du réseau des GROG.

### **La grippe dans un pays émergent : exemple du Brésil Rita Medeiros. Belém**

La grippe ne connaît pas de frontières et Rita Medeiros a présenté la prise en compte de cette problématique de santé publique au Brésil, pays à forte croissance économique.

#### **Surveillance de la grippe**

Dans ce pays, plusieurs facteurs compliquent la mise en place d'un réseau de surveillance :

- large population (180 millions d'habitants) répartie sur 8 millions de km<sup>2</sup> (16 fois la France) ;
- structure administrative de type fédérale : 5 régions et 27 états relativement autonomes ;
- contraste entre des mégalopoles, des bidonvilles et des populations isolées ;
- très forte production de volailles.

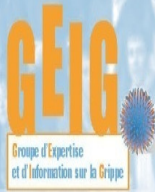
Dans le contexte international lié à la circulation du virus H5N1, le Brésil a développé un système de surveillance efficace :

- dans le domaine de la grippe humaine (ministère de la santé) : prélèvements virologiques communautaires effectués dans certains centres de santé (pôles sentinelles) et adressés au laboratoire de référence présent dans chaque état ; les échantillons positifs sont adressés à l'un des trois centres nationaux de référence qui envoient eux même certaines souches au CDC d'Atlanta. Les résultats de la surveillance virologique ne sont accessibles que par les autorités mais une synthèse est régulièrement diffusée sur le site Internet du ministère.
- dans le domaine de la grippe animale (ministère de l'agriculture). Les routes migratoires est-ouest amènent plutôt les oiseaux en provenance d'Europe et d'Afrique vers l'Amérique du nord ; mais le Brésil est une zone de migration pour les flux nord-sud. Par ailleurs, le très fort développement économique de l'industrie des volailles justifie pleinement la surveillance virologique dans les élevages (influenza, West Nile...).

#### **Politique vaccinale pour la grippe saisonnière**

Des vaccins antigrippaux seront produits localement à partir de 2009, dans le cadre d'un transfert de technologies. La population à risque ciblée par la politique vaccinale est celle des plus de 60 ans, avec une couverture vaccinale de cette tranche d'âge de plus de 80% en 2007 (environ 15 millions de personnes). Cette couverture vaccinale semble plus efficacement portée par une forte campagne médiatique (publicités, journée de mobilisation autour de la vaccination...) menée sur une période courte (2 semaines) à la fin du mois d'avril que par la mobilisation des médecins. La chronologie de la campagne vaccinale est celle des pays de l'hémisphère sud mais il est notable que le Brésil connaît 2 périodes de circulation grippale :

- mai-août dans le sud (chronologie hémisphère sud),
- novembre-mars dans le nord (chronologie hémisphère nord).



Une modification de la politique vaccinale pourrait être envisagée pour prendre en compte cette particularité.

### **Plan pandémique**

Le Brésil a développé un plan national, décliné dans chaque état. La 4<sup>ème</sup> version de ce plan est en cours de finalisation, construite autour des axes habituels (prévenir, contenir, répondre). Neuf millions de traitements par l'oseltamivir ont été stockés, permettant de traiter 5% de la population. Des plans spécifiques sont développés (aéroports, ports, épizooties...).

### **La situation de la couverture vaccinale en France et en Europe : le potentiel d'amélioration** **Thomas Szucs. Zurich**

Chaque année, une enquête nationale menée par TNS Healthcare pour le GEIG permet d'estimer couverture vaccinale (CV) antigrippale en France, notamment celle des personnes âgées et des populations à risque < 65 ans, ainsi que les motivations et les freins à cette vaccination.

L'enquête repose sur l'analyse de 4576 questionnaires auto-administrés, issus d'un envoi par voie postale, au premier trimestre de l'année, au domicile de 6000 individus de 15 ans et plus. Les résultats de cette enquête étaient comparés aux données européennes.

Pour la campagne vaccinale antigrippale 2007-2008, l'enquête retrouve une CV française à 26 % de la population, comparable à celle de nos voisins européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne) et en hausse (+2 %) par rapport à la saison précédente. Chez les personnes de plus de 64 ans, la CV est estimée à 69 %, soit toujours en dessous de l'objectif fixé par l'OMS à 75 % pour ces populations à risque. Enfin, chez les personnes porteuses d'une affection à longue durée, la CV reste basse, évaluée à 38 %.

Chez les vaccinés, les motivations les plus fortes à cette vaccination antigrippale sont la réception d'un bon de prise en charge de l'Assurance Maladie, la recommandation du médecin et l'état de santé du patient. A l'opposé, la sensation d'être en bonne santé et l'absence de recommandation du médecin sont les principaux freins à la vaccination chez les non vaccinés.

Ce travail rappelle qu'un effort important reste à faire pour atteindre l'objectif OMS attendu en 2010 et permet de proposer trois leviers pour l'amélioration de la CV des personnes à risque :

- la recommandation proactive du médecin traitant,
- la prise en charge de cette vaccination,
- l'amélioration de l'information des patients par la mise en place de campagnes d'éducation et de communication grand public.

## 2EME SESSION : EFFICACITE DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE

RAPPORTEURS : C. CHIDIAC, M. AYMARD

**Grippe saisonnière et pandémique : Surveillance de l'efficacité vaccinale. Difficultés méthodologiques.**

**Alain Moren**

**La seconde communication était consacrée aux difficultés méthodologiques pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale.**

**La justification de cette présentation** d'A. Moren repose sur la place capitale de la vaccination contre la grippe considérée comme la meilleure intervention contre la grippe saisonnière et l'une des interventions possible en cas de pandémie.

La mesure de l'efficacité vaccinale (EV) est en effet nécessaire pour (i) guider les recommandations d'utilisation du vaccin, (ii) cibler des mesures complémentaires (ex. anti viraux), (iii) mesurer l'impact de la vaccination et (iv) guider et cibler les investigations.

Il n'y a pas de mesure régulière de l'EV en Europe, et l'EV varie chaque année.

La définition de l'EV fait appel à une terminologie particulière ; c'est ainsi que sont employés les termes (intraduisibles) de « *vaccine efficacy* » et de « *vaccine effectiveness* ».

### **Facteurs compliquant la mesure et l'interprétation de l'EV.**

Les facteurs compliquant la mesure et l'interprétation de l'EV peuvent être liés à la population cible, au virus, au schéma d'étude.... Il est ainsi possible de considérer l'EV contre l'hospitalisation "toutes causes" ou spécifique, les décès "toutes causes" ou spécifiques, les infections respiratoires aiguës, les syndromes grippaux, la grippe confirmée au laboratoire...

L'EV varie selon l'âge, les groupes à risque.

**Les facteurs liés au virus** font intervenir les prélèvements et la confirmation au laboratoire : méthode et délais de prélèvements (< 72 h), le délai entre début des signes et consultation qui varient selon les pays et par âge, l'incidence, le type de virus (virulence de la souche épidémique et concordance antigène virus/vaccin).

**Les facteurs liés au schéma d'étude** font intervenir le type d'essai : essai comparatif, études observationnelles (étude de cohorte, études cas-témoins, méthode administrative), méta analyses, modèles.

**Les sources des données** jouent également un rôle important ; soit cohortes (registre de population, assurances, réseaux de généralistes, institutions, ad hoc), soit études cas- témoins (hôpitaux, bases de données, réseaux de généralistes).

**Les facteurs de confusion** négatifs exposent à une sous estimation de l'EV (confusion par indication, individus plus fragile plus fréquemment vaccinés) alors que les facteurs de confusion positifs exposent à une surestimation de l'EV (les individus en bonne santé acceptent plus facilement la vaccination)

- **Facteurs de confusion négatifs : sous-estimation de l'EV** : il s'agit de maladies chroniques (asthme, autres maladies respiratoires, maladies cardio-vasculaires, diabète et autres maladies endocriniennes, pathologies rénales, cancers, pathologies neurologiques, connectivites, immunosuppressions), de vie en institution ou non, de statut fonctionnel (autonomie).
- **Facteurs de confusion positifs** : surestimation de l'EV : il s'agit du statut non-fumeur, des vaccinations antérieures contre la grippe et le pneumocoque, du statut socio-économique, du niveau d'éducation, de l'activité physique.

**Le contrôle des facteurs de confusion** repose sur l'analyse multivariée, le score de propension, l'analyse avant/pendant/après la saison grippale.

**En conclusion, A. Moren** a insisté sur les difficultés majeures pour mesurer/comparer/interpréter l'EV, en raison des populations cibles, des définitions, des facteurs de confusions positifs et négatifs, de la concordance variable entre souche vaccinale et souche circulante.

Il convient de mesurer l'EV : dans la même population, plusieurs fois dans la saison (temps réel ?), avec une définition spécifique (confirmation au laboratoire), par type de virus, en contrôlant les facteurs de confusion.

Il a présenté l'état d'avancement de l'étude collaborative EPIconcept coordonnée par l'ECDC (18 partenaires).

La phase I (Jan-Juin 2008) comporte une revue de la littérature sur l'EV grippe, des enquêtes auprès des états membres, la Phase II (Juil.2008 - Juin.2009) devant identifier et tester les méthodes grâce à 7 études pilotes dans les états membres de l'Union Européenne.

### **Efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière chez l'enfant** **Catherine Weil-Olivier**

Le vaccin enregistré et utilisé en Europe (trivalent inactivé et injectable) est évalué chaque année chez le sujet âgé de 18 ans et plus. Le professeur Catherine Olivier-Weil a posé clairement le problème de l'analogie avec l'enfant ; en effet, les critères biologiques d'évaluation de l'immunogénicité du CHMP sont ceux de l'adulte, et la question de leur adéquation pour l'évaluation chez l'enfant est posée en raison de son immaturité immunologique.

**Le rationnel de la vaccination** a été rappelé. Il repose sur les bénéfices individuels directs (réduction des complications infectieuses, hospitalisations, absentéisme), les bénéfices indirects (réduction de la transmission du virus, de la propagation de l'épidémie dans les foyers et dans la communauté) encore appelés « immunité de troupeau » et la sécurité du vaccin qui est bonne chez l'enfant, la seule contre-indication étant l'allergie à l'œuf.

**L'efficacité du vaccin** trivalent chez l'enfant a été rappelé au travers de différentes publications portant sur l'enfant sain et l'adolescent ( $\leq 18$  ans) :

La méta-analyse de Manzoli (Pediatric Infect Dis J 2007;26:97-106) révèle une efficacité vaccinale de 36% [IC95%31-40] et 61 % [IC95%, 49-70] (en excluant les cas d'URSS) pour la prévention de la grippe naturelle, de 67% [IC95%, 51-78] pour les cas virologiquement documentés, et de 51% [IC95% 20-70] pour l'otite moyenne aigüe.

La méta-analyse de Negri (CDC's Advisory Committee recommends influenza vaccination for children 6 months of age through 18 years 27 February 2008), décrit une efficacité vaccinale (EV) de 65%

[IC95%, 45 – 77] sans toutefois démontrer d'effet significatif sur la réduction de l'OMA (RR=1.00 [95%CI: 79-1.26].

La méta analyse de Jefferson (Cochrane 2008 issue 2) conclue, chez l'enfant de plus de deux ans à une EV de 33% [IC 95%, 22 – 42] avec le vaccin intranasal atténué et une EV de 36% [IC 95% 24% - 46%] avec le vaccin inactivé. Par contre, chez l'enfant âgé de moins de deux ans, l'efficacité du vaccin inactivé est comparable au placebo. De plus, il n'existe pas, pour cet auteur, de preuve convaincante de réduction de la mortalité, des hospitalisations, et des complications sérieuses en liaison avec la vaccination.

« L'effectiveness » du vaccin trivalent inactivé chez l'enfant âgé de 6-23 mois a été présenté par Shay D (CDC) au congrès de l'ESWI en septembre 2008. Cette étude cas/témoin a été réalisée sur 3 saisons (2005/06, 06/07, 07/08) dans 9 états américains, les cas de grippe étant virologiquement documentés par diagnostic rapide (fluorescence directe A+B) culture virale et RT-PCR. L'EV ajustée est de 69% [IC95%; 45-82] en cas d'immunisation totale et de 32% [IC 95% -11] en cas d'immunisation partielle.

#### **La question sur l'utilisation optimale du vaccin trivalent chez le jeune enfant a été posée.**

Le BEH recommande 1-2 doses de 0,25 ml de 6 à 35 mois et de 0,5 ml de 3 à 8 ans (BEH 2008, N°16-17), deux doses chez les enfants n'ayant jamais été vaccinés auparavant. Ceci soulève deux questions : pourquoi commencer à 6 mois ? Pourquoi une demi dose chez l'enfant âgé de moins de 36 mois ?

Neuzil K a démontré, la supériorité, en termes d'immunogénicité et de réactogénicité, d'un schéma vaccinal à deux doses chez l'enfant naïf âgé de 5-8 ans (JID 2008 194 15 octobre). Les données provenant de deux autres études confirment la meilleure réponse après deux doses chez les enfants de 6-9 ans, et une dose unique chez les enfants de 10-13 ans (Jackson LA et al. Paediatrics 2006;118:2032–2037; Schuster V et al. 25<sup>th</sup> ICP, Athens 2007. Poster presented). La conclusion de Jackson étant que l'efficacité vaccinale avec le vaccin trivalent inactivé injectable chez l'enfant de moins de 9 ans nécessite deux doses lors de la première vaccination, la non compliance risquant d'être associée à une réponse suboptimale. (Jackson LA et al. Paediatrics 2006;118:2032–2037).

#### **La question de l'adéquation entre le fardeau de la maladie et l'EV du vaccin trivalent chez l'enfant âgé de moins de deux ans a été posée.**

Il est important de rappeler que les enfants de tous âges sont à risque d'être infectés pendant la saison de grippe, avec un taux d'attaque et une fréquence d'hospitalisation élevés, en particulier pour maladie respiratoire aigue, et constituent un vecteur majeur de transmission.(Heikkinen T., Acta Paediatr. 2006;95:778–784 ; Glezen WP et al. Am Rev Respir Dis 1987, 136:550–555 ; Moore, et al. Pediatrics 2006;118(3):e610). De plus, ce fardeau de la maladie est probablement sous estimé, les patients ambulatoires avec grippe confirmée étant 10 à 250 fois plus nombreux que les hospitalisations, et une source importante de dissémination (Ohmit SE, et al. Clin Infect Dis 2006;43:564–568; Poehling KA, et al. N Engl J Med;2006;355:31–40; Heikkinen T et al. Acta Paediatr 2006;95:778–784)

**Au total**, la grippe de l'enfant est un problème clairement reconnu depuis une dizaine d'années, toujours largement sous estimé, représente un fardeau majeur avant l'âge de 2 ans et en particulier avant 6 mois (absence de vaccin) Elle touche l'enfant sain avec toutefois une sévérité supérieure dans les populations à risque, et les enfants constituent une source majeure de transmission dans les foyers et la communauté.

Les vaccins inactivés trivalents sont de « vieux » vaccins, les modalités d'évaluation ont évolué car si l'intérêt pour la vaccination est récente (20- 30 ans), il l'est davantage pour les jeunes enfants (5-10 ans) et limité aux groupes à risque.

Le professeur Catherine Olivier-Weil a exprimé le souhait appuyé d'élargir les programmes de vaccination, et d'aller plus loin dans la politique vaccinale chez l'enfant.

### Les vaccins du futur ont été évoqués :

Le vaccin intra nasal atténué est recommandé aux USA, mais chez l'enfant sain âgé de 2 ans au moins. Les recherches actuelles portent sur les vaccins adjuvantés (leçons des recherches sur le vaccin H5N1), les vaccins intra dermiques.

Le vaccin atténué intra nasal constitue en effet un des espoirs : L'EV de 79% [48% - 92%] est supérieur au vaccin trivalent 59% [41% - 71%]. Ce vaccin se caractérise par une efficacité qui persiste la seconde saison, même en cas de « mismatch » vaccinal, et par une efficacité sur l'OMA. Mais la sécurité d'utilisation suscite encore des interrogations. (Besche NEJM 2007; MMWR 2008).

**Le professeur Catherine Olivier-Weil a terminé** en insistant sur la nécessité d'études vaccinales adaptées à la pédiatrie, et de stratégies pour améliorer la couverture vaccinale selon les recommandations actuelles, celle-ci demeurant <50% pour les populations actuellement ciblées : sujets à risque élevé, personnel soignant, grossesse. L'Europe n'est pas prête pour la vaccination universelle des enfants, car l'estimation de cette politique reste imprécise en raison des problèmes rencontrés dans les trop rares études disponibles (design des études, différents types de vaccins, cibles différentes pour l'immunisation, concordances variables entre souches vaccinales et souches circulantes, critères d'évaluation différents).

### W.E.P Beyer fait le point sur « l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées »

En effet, les personnes âgées ont indiscutablement *un risque élevé* de souffrir de grippe sévère et d'en mourir. Ce risque augmente avec l'âge, en particulier à partir de 65 ans.

Il a été estimé (Serfling et al 1967) au cours de trois épidémies de grippe aux USA :

- inférieur à 2 p. 100 000 chez les adolescents et jeunes adultes.
- 25 p.100 000 chez les sujets de 65 à 74 ans.
- 73 p.100 00 chez les sujets de 78 ans et plus.

En outre, la mortalité liée à la grippe peut être 20 à 30 fois supérieure chez les personnes âgées porteuses d'une maladie chronique, comparée à des sujets qui n'ont pas ce risque. (Barker et Mullody 1982). L'excès de mortalité est dû à l'immunosénescence qui réduit la réponse immune. (Anticorps et cellule)

*De nombreuses études cas-contrôle ou cohortes* ont évalué l'effet de la vaccination antigrippale sur la survenue de la maladie et/ou de décès par grippe et ont démontré que la vaccination était hautement efficace.

Une méta-analyse récente (Vu et al 2002) de 20 de ces études a montré une « effectiveness » de 35% sur la prévention du syndrome grippal et de 50% sur la prévention de causes de mortalité hivernale. D'où la recommandation de la vaccination antigrippale annuelle chez les sujets de 65 ans et plus, atteints d'infection chroniques.

Cette politique vaccinale a récemment été *remise en question* par Simonsen et al en 2005 par l'étude du nombre de décès de toute cause au cours de 33 hivers aux USA. L'excès de mortalité au cours des épidémies de grippe a été seulement de 5% en moyenne (0 à 9.7%).

Au cours de ces dernières années (de 1972 à 2000), la couverture vaccinale est passée de 15% à 65%. Mais elle n'a pas réduit l'excès de mortalité comme on l'attendait. En fait, il y aurait eu soit

augmentation de la mortalité, soit pas d'effet. Lorsque ces données nationales concernant la population âgée d'un vaste pays (USA) ont été corrigées sur l'apparition d'épidémies sévères de grippe A/H3N2 et sur l'augmentation de la durée de vie, le taux de mortalité est resté constant au niveau de 3% pour toute la période de l'étude.

Cette absence d'effets spécifique de la vaccination a été mise en évidence aussi en Italie (Rizzo en 2006).

Il semblerait donc que les résultats des études cas-contrôle ou cohortes étaient nettement exagérées. Ces études comportent des *défauts méthodologiques*.

Par exemple :

- l'assignation des sujets aux groupes vaccinés/ non vaccinés n'est pas effectué par l'investigation et n'est pas faite du hasard.
- il existe de nombreux facteurs qui influencent le risque de mortalité hivernale : le statut socio-économique, l'alimentation, l'exercice physique, l'état de fragilité... Ces facteurs de « confusion » baissent considérablement les résultats des études.

Les divers types d'études d' « effectiveness » de la vaccination anti-grippale ont des limites :

- Les études randomisées-contrôlées représentent le « gold standard », elles posent des problèmes d'éthique et de logistique. Trois études randomisées ont été examinées. Elles ont concernées un petit nombre de personnes très âgées, sans affection chronique, ni fragilité particulière, l'épidémie grippale était peu sévère. Il n'y a pas eu de grippe grave. Le vaccin a été clairement protecteur.
- Les études observationnelles (cas-contrôle, cohortes). Les facteurs de confusion sont nombreux liés à l'état du patient, la phase de l'épidémie pendant laquelle est évaluée l'effectiveness. Celle-ci varie de 48 à 33% pour K.Nicholl en 2007.
- Les études écologiques sont basées sur la courbe de réduction du nombre de cas de maladie (rubéole par exemple) après vaccination. Cette approche réalisée par Simonsen est basée sur le nombre de décès hivernaux et l'excès de mortalité pendant le pic de la grippe. Elle n'a pas montré de réduction de la mortalité sous l'effet de la vaccination antigrippale.  
L'approche écologique est imprécise, il y a disparité dans les taux d'attaque : dans les résidences de personnes âgées, le taux moyen dans 9 services est de 37%, mais varie de 0 à 71%.

Ces études ne démontrent pas de lien de causalité entre vaccination et réduction de la mortalité. Une réduction de mortalité de 30% n'aurait pas pu être détectée. On ne peut calculer d'intervalle de confiance.

**En conclusion :** La vaccination antigrippale est efficace chez les personnes âgées en prévenant les manifestations sévères dues au virus grippal.

Mais il est possible que l'efficacité soit moins spectaculaire que ce que l'on a dit. Néanmoins, la vaccination antigrippale doit être poursuivie.



## **A.E TOZZI fait le point sur « l'intérêt de la vaccination antigrippale des enfants pour l'induction d'une immunité collective (dite de « troupeau »).**

L'immunité de « troupeau » intervient dans le mécanisme de transmission des maladies infectieuses et permet la protection indirecte de certains groupes de population par l'immunisation d'autres individus. La circulation des agents infectieux dans une communauté peut être bloquée quand le nombre d'individus immunisés dépasse un certain seuil, celui-ci est spécifique d'une maladie donnée et on peut éliminer des maladies même si la couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin n'atteignent pas 100%.

L'induction d'une immunité de troupeau dans les programmes d'immunisation à large échelle dépend non seulement de la couverture vaccinale, de l'efficacité du vaccin, mais aussi du nombre d'individus réceptifs et de la matrice de contacts dans la population.

Une étude européenne récente a décrit la matrice des contacts individuels dans la population, par pays et par des maladies de transmission aérienne (Mossong et al. 2008).

Dans la grippe, le taux de base de reproduction :

$$R_0 = K \cdot \beta \cdot D = 1.4 - 2.0$$

Où :

- K= taux de contact efficace.
- $\beta$ = efficacité de la transmission.
- D= durée de la contagiosité.

Si la couverture vaccinale atteint 40 à 50%, la grippe est stoppée.

Diverses stratégies affectent plus ou moins ces facteurs :

Par exemple :

- l'immunisation réduit  $\beta$ ,
- l'isolement, la distanciation sociale, et la quarantaine réduisent K,
- le vaccin et les antiviraux réduisent D.

Mais interviennent aussi :

- les déplacements des personnes infectés (par exemple les transports aériens civils) sont très fréquents, rapides et concernent un grand nombre de personnes et raccourcissent les distances dans le monde.
- Les contacts avec les grands parents dont la fréquence et la durée varient selon les pays, lorsque tous les enfants d'âge scolaire vont à l'école. La présence régulière d'enfants à l'école et dans certaines communautés, et le taux élevé d'incidence de la grippe chez ceux-ci, sont les raisons principales de leur importance comme propagateur de la grippe.
- L'incidence relative de la grippe varie selon les pays.
- La structure démographique (% des 0-14 ans et % des 65 ans et plus dans la population) varie avec les pays et évolue avec le temps (vieillesse de la population).

Une étude rétrospective japonaise (Reichert et al. 2001) avait montré que le programme d'immunisation contre la grippe des enfants d'âge scolaire prévenait un nombre important de cas de pneumonie et de mort par grippe chez les sujets âgés (grands parents).

D'autres études de communauté ont montré que les programmes d'immunisation d'enfant à grande échelle, avec du vaccin inactivé injectable, peuvent prévenir des cas de grippe dans d'autres groupes d'âge (Jordan et al. 2006).

Mais les différentes études donnent des résultats différents et les intervalles de confiance sont larges.

Si le vaccin antigrippal réduit la transmission de 70%, un modèle de simulation a évalué que vacciner 20% des étudiants réduirait le taux de mortalité par grippe plus que la vaccination de 90% des sujets âgés de plus de 64 ans.

Il n'y a pas, à ce jour, d'étude sur l'effet indirect de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur la grippe des nourrissons de moins de 6 mois.

On a donc observé depuis très longtemps que les vaccins inactivés ID ou SC réduisent peu l'excrétion virale du vaccin infecté. Le vaccin vivant atténué intranasal serait préférable en terme de réduction/suppression de l'excrétion virale et d'acceptabilité du vaccin.

Une étude récente (Piedra et al. 2007) a montré un effet positif : lorsque les enfants de 5-18 ans en communauté recevaient le vaccin atténué intranasal, on obtenait une immunité de troupeau vis-à-vis de la grippe chez les adultes âgés de 35 à 44 ans en contact avec ces enfants.

Cependant, les études d'efficacité posent des problèmes de méthodologie : définition des cas, statut immunitaire des sujets contacts, biais de sélection, taille des échantillons, degré de similarité entre souches sauvages en circulation, et souches vaccinales, l'intensité et la durée de l'exposition au risque infectieux...

### **En conclusion :**

L'immunité de troupeau peut jouer un rôle central dans la prévention de la grippe et de ses complications.

Mais il existe beaucoup d'incertitudes sur l'effet de l'immunisation des enfants sur l'immunité des autres groupes d'âge.

Une immunisation annuelle universelle des enfants qui, par ailleurs, reçoivent de nombreux autres vaccins, est difficile à justifier à ce jour. Son acceptabilité par les familles est très difficile. Pour l'obtenir, des stratégies d'information- promotion, exigeraient un effort considérable de la part de la Santé Publique.

Il conviendrait de définir pour chaque pays une stratégie spécifique d'immunisation.

Des études expérimentales à grande échelle devraient être entreprises.



## 3EME SESSION : EVOLUTION DES VACCINS

RAPPORTEURS : A.CHIPPAUX, E NICAND

La menace de pandémie grippale a largement contribué à conduire des travaux en terme d'innovation technologique : nouveaux adjuvants et leur place, nouvelles voies d'administration, nouveaux vaccins.

Ces concepts en cours de validation ou validés dans la mise au point de vaccins pré-pandémiques et pandémiques offrent de nouvelles perspectives pour leur utilisation vis à vis des vaccins grippaux saisonniers.

L'objet de cette session fut de présenter ces actualités.

**Frank J. MALINOSKI**, de la société MedImmune présente les études d'efficacité du seul vaccin grippal vivant atténué administré par voie intranasale (**Live Attenuated Intranasal Influenza Vaccine**) « Flumist » chez les enfants de 2 à 6 ans. En effet, les seuls vaccins disponibles en Europe pour les enfants sont des vaccins trivalents, injectables inactivés (TIV).

Ce vaccin est composé de 3 souches vaccinales H1N1, H3N2. Chaque souche est un virus réassortant entre un plasmide contenant les gènes codant les hémagglutinines et les neuraminidases, protéines qui vont induire les anticorps neutralisants, et un virus contenant les 6 autres gènes codant les protéines internes. Chaque souche est adaptée au froid, ce qui signifie que la réplication virale est parfaitement efficace à la température froide présente au niveau du rhinopharynx. Chaque virus est atténué et le risque de réversion vers le type sauvage est faible puisqu'il est de 1 mutation/ 10<sup>20</sup> cycles.

Ce vaccin développé aux Etats-Unis en 2003 est actuellement commercialisé uniquement dans ce pays avec comme indication les enfants à partir de 5 ans et les adultes jusqu'à 49 ans.

Les études d'efficacité présentées ici ont été extraites d'une méta-analyse de 9 études pédiatriques qui se sont déroulées de 1997 à 2005, regroupant au total 25 000 enfants âgés de 6 à 71 mois et 2000 enfants de 6 à 17 ans, sans antécédent vaccinal contre la grippe. Le critère d'efficacité clinique a été l'isolement du virus en culture cellulaire.

Chez l'enfant, l'efficacité du LAIV après 2 doses versus un vaccin placebo est de 85 % vis-à-vis du sous-type A/H1N1, 76 % vis-à-vis de A/H3N2 et 73 % vis-à-vis du type B.

Comparé au vaccin TIV, le vaccin LAIV diminue de manière significative le nombre de cas de grippe confirmée par la culture cellulaire, soit 54, % de réduction en tenant compte de la variabilité des virus circulants avec la composition des vaccins suivant les saisons.

La durée de protection persiste au moins pendant 2 ans après la primovaccination, les enfants n'étant pas revaccinés la deuxième année. L'efficacité clinique varie de 56 % chez les enfants de 12 à 36 mois pour atteindre 62% quand l'étude inclut les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans.

Chez les enfants plus jeunes de 6 à 36 mois, l'efficacité vaccinale persiste au moins 2 ans si les enfants ont reçu 2 doses et lors de bonne corrélation entre la souche circulante et le vaccin.

Le LAIV est un vaccin bien toléré avec des effets adverses locaux mineurs dont majoritairement des congestions nasales observés chez moins de 1 % des enfants de 2 à 6 ans. Le risque de transmission

de la souche vaccinale est faible, évalué à 0,58% à partir de culture de prélèvements rhinopharyngés.

La possible extension de l'AMM de ce vaccin est à l'étude aux Etats-Unis à partir d'études conduites chez les enfants de moins de 24 mois, les jeunes asthmatiques de 24 à 59 mois et des immuno-déprimés de 24 à 59 mois.

### Vaccins & Adjuvants (B.Palache, EVM)

La disponibilité de nouveaux adjuvants vaccinaux, performants sur le plan immunitaire, bien tolérés ouvre de nouvelles perspectives dans la mise au point de vaccins humains alors que jusqu'à une période récente, les différents systèmes d'adjuvants testés dans des modèles précliniques s'étaient montrés peu utiles pour les vaccins humains

La première qualité d'un adjuvant est de stimuler les réponses immunitaires B et C, sans provoquer l'activation excessive de la réponse innée et l'hyperproduction de cytokines qui sont à l'origine de la réactogénicité de l'adjuvant. Diverses approches ont été utilisées : antagonistes Toll-Like Receptors (TLR) 4, oligodéoxynucléotides CpG qui stimulent les cellules immunitaires par les TLR9, virosomes, les complexes immunostimulants ISCOMs.

La recherche et le développement de ces adjuvants doivent contribuer à répondre à plusieurs questions : pour quels vaccins grippaux ? : vaccins saisonniers, vaccins (pre)pandémiques, quelle est la valeur ajoutée de ces adjuvants en terme d'immunogénicité, de protection croisée, d'économie des antigènes utilisés. L'OMS définissait en 2000, les critères « Gold Standard » pour un vaccin grippal : 60 à 90% d'efficacité vaccinale chez les enfants et les adultes, 50 à 60% d'efficacité chez les personnes âgées, excellente tolérance, administrable par voie intramusculaire par un médecin ou une infirmière. En 2007, les recommandations vaccinales s'appuient sur plus de 400 références aux Etats-Unis.

La méthodologie utilisée pour définir l'efficacité (efficacy/effectiveness) de ces vaccins fait l'objet de débats : est ce en terme de mortalité chez les personnes âgées ? de réduction significative du risque d'hospitalisations pour pneumonie ou grippe chez les sujets âgés ? de la prévention du nombre de cas de grippe ou d'infections respiratoires aiguës évités ?

Pour le **vaccin de grippe saisonnière, un adjuvant paraît souhaitable**, surtout pour les groupes-cibles spécifiques ; pour **un vaccin pandémique**, il est **nécessaire** pour obtenir une réponse immune efficace, en économisant l'antigène et permettre de ce fait d'augmenter la capacité de production de vaccins pandémiques.

Pour le vaccin pandémique, deux adjuvants nouveaux s'ajoutent aux adjuvants classiques ; mais il faut intervenir impérativement dès le stade pré- pandémique. L'un d'eux, MF 59, augmente la neutralisation croisée vis-à-vis du virus H5N1 pathogène pour l'homme et permet ainsi une économie d'antigène.

En dehors de l'adjuvant classique « l'hydroxyde d'alumine », les vaccins (pré)pandémiques sont développés en présence d'adjuvants constitués par des émulsions « huile-eau ». En présence de l'adjuvant MF 59, l'immunogénicité croisée d'un candidat vaccin H5N1 de clade 1 (A/Vietnam/1194/2004) est augmentée vis-à-vis des virus de clade 2 (A/Indonesie/5/05). Or ces données sont fondamentales compte tenu de la variabilité antigénique des virus H5N1 qui circulent et des recommandations de l'OMS en terme de composition des vaccins (pré)pandémiques. L'utilisation de l'adjuvant AS03 permet de dépasser largement les recommandations européennes pour les critères d'immunogénicité<sup>1</sup> Ceci a permis de valider la dose de 3,8 µg d'hémagglutinine H5

<sup>1</sup> Critères CHMP : taux de séroprotection (titres d'anticorps  $\geq$  40 par IHA) de 70% chez les moins de 65 ans et de 60% chez les plus de 65 ans, taux de séroconversion (multiplication d'un facteur 4 du titre des anticorps) : 30% chez les moins de 65 ans, rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps post-vaccinaux sur la moyenne géométrique des titres pré-vaccinaux :  $> 2,5$  chez les moins de 65 ans et  $> 2$  chez les plus de 65 ans.

comme suffisamment immunogène quand le vaccin est adjuvanté et après 2 doses (vaccins (pré)pandémiques actuellement enregistrés en Europe).

**Le développement d'un vaccin inter sous type , communément nommé « vaccin universel » est abordé par Xavier SAELENS (Institut interuniversitaire de biotechnologie à l'Université de Gand).**

Il s'agit d'un vaccin développé à partir de la partie extracellulaire de la protéine de matrice M2 (**vaccins M2**). En effet, ce fragment externe de 23 acides aminés est hautement conservé, quelque soit les différents variants antigéniques des hémagglutinines grippales. L'immunité naturelle anti-M2 est faible car cette protéine est faiblement exposée. Cependant, par méthode expérimentale chez la souris ou le furet, X Saelens et son équipe montre qu'administrée par voie injectable, la protéine M2 assemblée en tétramères, exprimée dans des pseudoparticules virales VLP dérivées de la capsid du virus de l'hépatite B induit une forte réaction humorale polyclonale.

Ce vaccin est également responsable d'une forte immunité muqueuse par le titre des Ig A sécrétoires et d'une réponse T CD4 quand il est administré par voie intranasale en présence de l'adjuvant mucosal CTA1-DD qui est une protéine de fusion dérivée de la sous unité A1 de la toxine cholérique et de la protéine A de *Staphylococcus aureus*. La réponse T mesurée par test d'immunoprolifération (Ellis spot) est indépendante de la population lymphocytaire B car elle est comparable chez les souris sauvages (normales) et celles présentant une déplétion en cellules B.

Il convient maintenant d'étudier l'efficacité de ce vaccin chez l'homme. C'est ce qui est fait en partenariat avec la société britannique Acambis. Les résultats sont préliminaires car sont actuellement disponibles, ceux obtenus après l'étude de phase I avec le vaccin ACAM-Flu A™ adjuvanté au QS21 (adjuvant dérivé de saponine). Cet essai en double aveugle, versus placebo conduit chez 4 groupes de 20 volontaires sains de 20 à 40 ans montre un taux de séroconversion de 95% après 2 doses administrées par voie intramusculaire. Les effets indésirables sont mineurs et restent locaux : douleur et œdème au point d'injection. Ils sont spontanément réversibles en 1 à 2 jours sans traitement.

En conclusion, un grand nombre de constructions vaccinales dérivées de la protéine M2 peuvent induire une immunité quelque soit le sous type antigénique A du virus grippal

A la question qui lui était posée de savoir si le vaccin M2-e était susceptible de devenir un vaccin universel, X. SAELENS a prudemment et modestement répondu : « l'avenir le dira ».