

Réponses aux questions sur la vaccination antigrippale

R. Cohen, Infovac-France

INFOVAC

L'épidémie de grippe saisonnière ayant commencé ou devant commencer dans les semaines suivant la parution de ce numéro, cet article a pour objectif de répondre aux questions les plus fréquentes concernant la vaccination antigrippale et d'envisager les évolutions prévisibles concernant cette vaccination.

Faut-il vacciner tous les enfants contre la grippe ?

Dans la majorité des pays d'Europe (sauf la Finlande et l'Autriche), la vaccination antigrippale des enfants est recommandée uniquement pour les patients présentant une pathologie sous-jacente : affections bronchopulmonaires chroniques (dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose), drépanocytose, cardiopathies congénitales mal tolérées, syndrome néphrotique, diabète, déficit immunitaire... Aux Etats-Unis, une vaccination généralisée des enfants sans antécédent pathologique est recommandée. En 2004 elle n'intéressait que les enfants âgés de six mois à trois ans, en 2007 elle a été étendue aux enfants de six mois à six ans, et cette année elle concerne l'ensemble des enfants de plus de six mois et les adolescents jusqu'à dix-huit ans. Comment expliquer ces différences alors que les épidémies et le poids de la maladie sont probablement les mêmes et que les conditions socio-économiques sont comparables ? Il existe des arguments favorables et défavorables à cette vaccination généralisée de l'enfant.

Les arguments en faveur d'une vaccination généralisée sont :

- un taux d'attaque nettement plus élevé que chez l'adulte ;
- la grippe est une cause majeure de prescription d'antibiotiques ;
- la fréquence des complications (otites, pneumonies...) chez le jeune enfant, en particulier de moins de trois ans, est importante, même si ces complications sont le plus souvent bénignes ;
- le taux d'hospitalisation est élevé chez l'enfant de moins de deux ans ;
- enfin, les enfants jouent un rôle ma-

jeur dans la diffusion de la maladie dans la population, et une vaccination efficace chez l'enfant est susceptible d'induire des effets indirects importants (effet troupeau), indispensables pour obtenir le plein effet d'efficacité des vaccins antigrippaux chez les sujets à risque [1].

Les arguments contre la vaccination généralisée sont :

- d'une part il n'y a pas encore assez de données d'efficacité et de sécurité vaccinales pour justifier une telle recommandation ;
- d'autre part, il paraît difficile d'espérer une couverture vaccinale suffisante pour une injection supplémentaire et annuelle dans un calendrier vaccinal que certains estiment déjà trop chargé.

Par contre, ce qui est clair, c'est qu'il n'y a aucune raison de ne pas mieux vacciner les enfants ayant des facteurs de risque. En effet, le taux de couverture dans les populations où la vaccination est déjà recommandée (notamment le personnel médical et paramédical ainsi que les sujets présentant une pathologie sous-jacente) est notoirement insuffisant.

Quel est le degré d'efficacité des vaccins antigrippaux ?

L'efficacité des vaccins antigrippaux dépend, en dehors même du type de vaccins, de plusieurs facteurs liés aux virus et à l'hôte. L'efficacité est globalement meilleure sur les virus A que B et lorsque les souches vaccinales se rapprochent le plus du virus circulant. En ce qui concerne l'hôte, outre un éventuel terrain d'immunodépression, l'âge est un facteur déterminant.

Chez l'adulte jeune, l'efficacité est maximale, et une méta-analyse de la Cochrane l'estime à 80 % (IC 95 % : 56-91)

Coordinateur Infovac-France :
Dr Robert Cohen, Créteil
Experts Infovac :
Dr Pierre Bakhache, Saint-Quentin
Pr Pierre Bégué, Paris
Dr Pascal Besse, Lyon
Dr Robert Cohen, Créteil
Dr Marie-Aliette Dommergues, Versailles
Dr Véronique Dufour, Paris
Pr Daniel Floret, Lyon
Pr Jean-Marc Garnier, Marseille
Pr Joël Gaudelus, Bondy
Pr Emmanuel Grimprel, Paris
Dr Nicole Guérin, Paris
Dr Isabelle Hau, Créteil
Pr Philippe Reinert, Créteil
Dr Olivier Romain, Paris
Dr François Vié le Sage, Aix-les-Bains
Dr Brigitte Virey, Dijon
Pr Catherine Weil-Olivier, Colombes
Réfèrent :
Pr Claire-Anne Siegrist, Genève

lorsque les souches vaccinales correspondent bien au virus circulant et à 50 % (IC 95 % : 27-65) lorsque ce n'est pas le cas [2].

Chez les sujets âgés, par contre, l'efficacité est moindre, et une controverse a été récemment soulevée concernant l'ampleur de l'efficacité vaccinale chez les plus fragiles – dont certains pourraient ne répondre que peu (ou pas) à la vaccination... Personne cependant, parmi les experts de la grippe, ne remet en cause la poursuite des programmes vaccinaux chez les sujets âgés (mieux vaut une efficacité partielle que nulle par non-vaccination !), mais les experts préconisent aussi de vacciner leur entourage – y compris leurs petits-enfants, qui sont une source majeure d'infection grippale.

Avant l'âge de cinq ans, l'efficacité des vaccins antigrippaux est moindre, de l'ordre de 50 % (IC 95 % : 30-60) pour les maladies grippales diagnostiquées à l'aide d'un test de diagnostic rapide chez les sujets bien vaccinés, et est encore moindre chez les patients ayant été incomplètement vaccinés pour l'âge [3]. Chez les sujets de six mois à deux ans, l'efficacité clinique des vaccins antigrippaux n'était pas clairement démontrée jusqu'à une période récente [4]. Entre 2005 et 2008, une étude cas (1)/témoins (4) portant sur les hospitalisations pour lesquelles un virus de la grippe avait été impliqué (TDR, culture ou PCR) a été mise en place par le CDC dans différentes villes des Etats-Unis pour évaluer la protection conférée par le vaccin [5]. La protection estimée était de 69 % (IC 95 % : 45-82) pour les sujets complètement vaccinés pour l'âge et de 32 % (IC 95 % : 11-58), non significative, pour les enfants partiellement vaccinés. Le développement de nouveaux vaccins antigrippaux plus efficaces est souhaitable.

Tous les vaccins contre la grippe ont-ils une efficacité équivalente ?

Les vaccins antigrippaux actuels sont des vaccins inactivés et administrables par voie injectable. Les premiers commercialisés étaient des vaccins à virus entiers,

très immunogènes mais aussi réactogènes. Aucun vaccin de ce type n'est plus disponible pour la vaccination contre la grippe saisonnière, les formes actuelles étant nettement mieux tolérées. Parmi les vaccins disponibles chez l'enfant, il faut distinguer les vaccins à particules virales fragmentées (Fluarix®, Immugrip®, Mutagrip®, Previgrip®, Vaxigrip®) et les vaccins sous-unitaires ou à antigènes de surface (Agrippal®, Gripguard®, Fluvirine®, Influvac®). Ces derniers semblent plus immunogènes chez les sujets naïfs, donc à conseiller chez l'enfant la première année de vaccination.

L'efficacité relative des vaccins actuels a conduit à tenter de développer des vaccins plus efficaces. Deux types de vaccins sont en cours de développement chez l'enfant : des vaccins plus immunogènes avec de nouveaux adjuvants et des vaccins vivants nasaux. Un nouveau vaccin adjuvanté par du MF59 (dérivé du squalène) semble avoir une meilleure immunogénicité, une persistance des anticorps plus prolongée et un effet rappel plus marqué. Par contre, la tolérance locale apparaît moins bonne. Beaucoup plus prometteurs pour les grands enfants sont les vaccins vivants atténués administrables par voie nasale. Ils sont clairement plus efficaces que les vaccins inactivés et pour une durée plus prolongée. De plus, leur facilité d'administration et l'absence d'injection sont susceptibles de favoriser une bonne adhésion aux schémas de vaccination. Cependant, chez les enfants de moins de deux ans ayant des antécédents de wheezing, ces vaccins semblent augmenter le risque d'épisodes de sifflement [6].

Quelles dates conseillez-vous pour la vaccination ?

La prédiction précise d'une épidémie de grippe est une science inexacte ! La protection assurée par les vaccins antigrippaux est d'assez courte durée (quelques mois), surtout chez les personnes âgées, comme le montrent la mesure du titre des anticorps (qui descendent assez vite au-dessous du titre considéré comme protecteur) et l'évaluation de la protection clinique. L'épidémie pouvant at-

teindre son pic en décembre, la vaccination devrait avoir été terminée mi-novembre. L'idéal est donc de ne pas vacciner trop tôt... mais pas trop tard non plus (de crainte d'être surpris par la vague épidémique) ! Le mois de novembre, ou même le début du mois de décembre, sont les plus propices. Il faut revenir sur l'information véhiculée par la grande presse : « la grippe est là ! Il est trop tard pour vacciner ». Il est toujours temps de vacciner un sujet à risque qui n'a pas fait la grippe, même en pleine épidémie : on peut toujours espérer qu'il aura le temps de développer une immunité protectrice.

Un vaccin contre la grippe peut-il être administré le même jour que n'importe quel autre vaccin ?

Oui. C'est un vaccin inactivé. La vaccination contre la grippe est une bonne occasion de vérifier que les autres vaccins sont à jour, et vice-versa !

Pourquoi ne pas vacciner avant six mois les enfants à risque ?

Parce qu'il n'y a aucune étude démontrant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance dans cette tranche d'âge.

Une maman qui allaite peut-elle être vaccinée contre la grippe si son enfant est âgé de moins de six mois ?

Oui. Les vaccins disponibles étant des vaccins non vivants, contenant seulement certains antigènes, il n'y a pas de risque de transmission par le lait maternel... et protéger la mère est une bonne façon de protéger l'enfant ! C'est même recommandé, depuis cette année, pour l'entourage proche d'enfants appartenant à un groupe à risque justifiant la vaccination et encore trop jeunes pour être vaccinés.

Le vaccin contre la grippe est-il contre-indiqué chez une femme enceinte ?

La réponse est clairement non. Aux Etats-Unis, la grossesse est considérée comme une indication de la vaccination. Cependant, malgré cette recom-

Vaccination antigrippale chez l'enfant

| Age | Dose | Nombre de doses |
|-----------|---------|-----------------|
| 6-35 mois | 0,25 ml | 1 ou 2 doses* |
| 3-8 ans | 0,5 ml | 1 ou 2 doses* |
| ≥ 9 ans | 0,5 ml | 1 |

* 2 doses pour les enfants qui n'ont jamais reçu le vaccin antigrippal

mandation, seulement 15 % des femmes enceintes sont vaccinées. En France, si la maman fait partie des groupes où la vaccination est recommandée, elle peut (doit) être vaccinée. Enfin, une étude récente suggère que la vaccination des futures mères dans le dernier trimestre de grossesse protège les nourrissons contre la grippe [7].

Combien d'injections doivent recevoir les enfants ?

Il faut deux injections (à un mois d'intervalle) pour induire l'immunité chez un enfant encore jamais vacciné ni exposé à la grippe. L'âge auquel une exposition grippale préalable permet des réponses suffisantes à une seule dose de vaccin a été fixé à neuf ans, donc deux injections la première année de vaccination si le patient a moins de neuf ans, puis une seule injection les années suivantes (voir tableau).

Quand faut-il donner une demi-dose par injection ?

Pour des raisons historiques (vaccins entiers de réactogénicité accrue), les enfants de six à trente-six mois ne reçoivent qu'une demi-dose (0,25 ml) de

vaccin, même avec les vaccins plus récents (à antigènes de surface ou à virion fragmenté).

Un enfant de trente mois, asthmatique, a reçu l'année dernière pour sa première année de vaccination antigrippale une seule demi-dose. Que lui proposer cette année alors que son état justifie toujours un traitement de fond ?

L'ACIP propose de faire alors deux injections la saison suivante. Par contre, pour un enfant n'ayant reçu qu'une seule injection mais deux années consécutives, une seule dose sera suffisante les années suivantes [8].

Faut-il vacciner contre la grippe les anciens prématurés sans pathologie pulmonaire ou cardiaque associée ?

L'Académie américaine de pédiatrie considère tous les prématurés comme étant à haut risque de complications et recommande la vaccination à partir de l'âge de six mois. Il en est de même en Suisse. En France, les recommandations officielles (2008) incluent les personnes ayant une affection bronchopulmonaire (dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire et mucoviscidose) ou cardiaque grave. La prématurité isolée n'est pas mentionnée, le calendrier vaccinal proposant la vaccination de l'entourage familial direct des enfants nés prématurément. Cela dit, toute personne voulant se protéger contre la grippe peut le faire... cela peut s'appliquer aussi aux enfants nés prématurément en France !

Une myasthénie est-elle une contre-indication aux vaccinations, notamment celle contre la grippe ?

Non. La myasthénie entre dans le cadre des maladies auto-immunes. La revue de la littérature médicale n'identifie aucune évidence que cette maladie puisse être déclenchée ou exacerbée par une vaccination. Les précautions : être à distance d'une poussée et tenir compte d'éventuels traitements immunosuppresseurs.

Peut-on vacciner et prescrire en même temps de l'oseltamivir à un patient à haut risque, non encore vacciné et qui vient d'être en contact avec un sujet grippé ?

Oui. La prescription concomitante d'un antiviral (pour la protection immédiate) et d'une vaccination (pour une protection à plus long terme) est acceptable [8].

Qu'en est-il de la résistance au Tamiflu® ? Doit-on continuer à prescrire ce produit en cas de diagnostic précoce de grippe ?

En janvier 2008, en Norvège, une émergence brutale d'une souche H1N1 résistante à l'oseltamivir, sans rapport avec l'utilisation du produit, a été signalée. Cette souche a été responsable de la moitié de l'épidémie hivernale dans l'hémisphère nord. Elle reste sensible au zanamivir (Relenza®). Seules les surveillances épidémiologiques ultérieures diront si des souches résistantes persisteront. □

Références

- [1] NEUZIL K.M., MELLEN B.G., WRIGHT P.F., MITCHEL E.F. Jr, GRIFFIN M.R. : « The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children », *N. Engl. J. Med.*, 2000 ; 342 : 225-31.
 [2] JEFFERSON T.O., RIVETTI D., DI PIETRANTONJ C., RIVETTI A., DEMICHELI V. : « Vaccines for preventing influenza in healthy adults », *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007 ; 2 : CD001269.
 [3] SHULER C.M., IWAMOTO M., BRIDGES C.B., MARIN M., NEEMAN R., GARGIULLO P., YODER T.A., KEYSERLING H.L.,

- TEREBUH P.D. : « Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004 », *Pediatrics*, 2007 ; 119 : e587-95.
 [4] JEFFERSON T., RIVETTI A., HARNDEN A., DI PIETRANTONJ C., DEMICHELI V. : « Vaccines for preventing influenza in healthy children », *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008 ; 2 : CD004879.
 [5] SHAY D.K. et al. : « Multistate case-control study of the effectiveness of influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations among children aged 6-23 months during the 2005-06 and 2006-07 seasons », ACIP, February 27, 2008.
 [6] BELSHE R.B., EDWARDS K.M., VESIKARI T., BLACK S.V., WALKER R.E., HULTQUIST M., KEMBLE G., CONNOR E.M. ; CAIV-T COMPARATIVE EFFICACY STUDY GROUP : « Live atten-

- uated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children », *N. Engl. J. Med.*, 2007 ; 356 : 685-96.

- [7] ZAMAN K., ROY E., ARIFEEN S.E., RAHMAN M., RAQIB R., WILSON E., OMER S.B., SHAHID N.S., BREIMAN R.E., STEINHOFF M.C. : « Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants », *N. Engl. J. Med.*, 2008 ; 359 : 1555-64.
 [8] FIORE A.E., SHAY D.K., HABER P., ISKANDER J.K., UYEKI T.M., MOOTREY G., BRESEE J.S., COX N.J. ; ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP), CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) : « Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007 », *MMWR Recomm Rep.*, 2007 ; 56 (RR-6) : 1-54.