

Des nouveaux vaccins aux nouvelles cibles : le vaccin grippe revisité

From new vaccine to new target : revisiting Influenza vaccination

M. Gérard

Service des Maladies infectieuses, Hygiène hospitalière, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

La vaccination annuelle est depuis de nombreuses années la pierre angulaire de la stratégie de maîtrise de l'Influenza. De nouveaux types de vaccins récemment ou bientôt disponibles en Belgique viennent combler les lacunes du vaccin intramusculaire (IM) conventionnel : nécessité d'une injection, immunogénicité moindre chez le sujet âgé, uniquement réponse en IgG sériques. Le vaccin intradermique sur le marché depuis 2010 délivre les antigènes au niveau des cellules dendritiques du derme. Ceci entraîne une meilleure réponse immune et permet de réduire la quantité d'antigène dans les doses vaccinales. Les effets secondaires locaux sont plus importants qu'avec le vaccin IM. Le vaccin intranasal, sans aiguille, approuvé par l'EMA depuis octobre 2010 pour les moins de 18 ans provoque une réaction immune muqueuse avec une sécrétion locale d'IgA. La réponse clinique est supérieure au vaccin IM au sein des populations pédiatriques étudiées. Les risques d'effets indésirables ainsi que l'utilisation d'un vaccin vivant atténué limitent néanmoins les candidats au vaccin. Depuis la pandémie de 2009, le Conseil Supérieur de la Santé a placé la femme enceinte en tête de liste des populations prioritaires pour la vaccination Influenza. Celle-ci, surtout en cas de grippe pendant le troisième trimestre, présente un risque supérieur de complications par rapport à une femme du même âge. Ce risque est présent indépendamment de la présence d'autres comorbidités. La vaccination de la mère permet de surcroît de réduire les épisodes de grippe et les hospitalisations en raison d'une grippe chez son nouveau-né jusqu'à 6 mois. Les nouvelles modalités de vaccination et la meilleure connaissance du bénéfice du vaccin pour certains groupes cibles permettra d'optimiser la couverture vaccinale de la population.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 280-3

ABSTRACT

Annual vaccination is since many years the corner stone of Influenza control strategy. Because conventional vaccine are needle-based, are less immunogenic in old people and induce only systemic IgG production, intranasal and intradermal vaccines that are recently or will be soon available in Belgium will offer distinct advantages. Intradermal vaccination is on the Belgian market since 2010. A stronger immune response that allows an antigen sparing strategy is elicited because antigens are delivered near the dermal dendritic cells. Local side effects are more pronounced than after intramuscular injection. The needle-free intranasal vaccine that has been approved for use in people less than 18 years old by the EMA in October 2010 induces also a mucosal IgA response. Improved clinical results than with intramuscular vaccine has been documented in several studies in children. Several conditions are contraindication to nasal vaccination because of patterns of side effects and because the vaccine is an live-attenuated vaccine. Pregnant women has become a top priority for Influenza vaccination in the recommendations of the High Council of Health in Belgium since the 2009 H1N1 pandemic. Several studies has since then documented the increased risk for Influenza-related morbidity in pregnant women especially during the third trimester and independently of the presence of other comorbidities. Reduced incidence of documented Influenza and of Influenza-related hospitalizations are observed in the new born of vaccinated women until 6 months of age. Availability of new vaccines for Influenza and better knowledge of the benefit of vaccination in target populations are important tools to optimize vaccine coverage of the population.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 280-3

Key words : Influenza vaccination, intradermal vaccination, intranasal vaccination, pregnancy

INTRODUCTION

La vaccination est la pierre angulaire de toute stratégie de contrôle vis-à-vis de l'Influenza tant saisonnier que pandémique. En Belgique, la vaccination saisonnière conventionnelle s'administre par voie intramusculaire et le vaccin ne comporte pas d'adjuvant. Une dose de vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine, une glycoprotéine de surface, de chacun des 3 types de virus présents dans chaque dose (Influenza A/H3N2, A/H1N1 et Influenza B). Les souches sont choisies en février par l'O.M.S. sur base de leur probabilité de circuler pendant la saison de grippe saisonnière dans l'hémisphère nord.

La voie intramusculaire (IM) a plusieurs désavantages. Premièrement, l'utilisation d'une aiguille peut occasionner des accidents de piqûre et entraîner une moins bonne acceptation du vaccin par les phobiques de l'aiguille ainsi que des difficultés logistiques à organiser des vaccinations de masse car l'injection intramusculaire ne peut être faite que par un travailleur autorisé. D'autre part, la vaccination IM entraîne exclusivement la fabrication d'anticorps neutralisant sériques de type IgG alors que l'infection naturelle entraîne aussi la fabrication d'anticorps de type IgA au niveau du tractus respiratoire supérieur ainsi qu'une réponse immune de type cellulaire¹.

Enfin, en raison de l'immunosénescence, les sujets âgés, bien que davantage sujets aux complications de l'Influenza, ont une réponse humorale moindre à la vaccination IM que les sujets jeunes². Des critères différents pour l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins Influenza chez le sujet de > 60 ans sont d'ailleurs proposés par l'Agence Européenne du Médicament. Ces critères sont listés dans le tableau.

Cette immunosénescence se traduit également par une efficacité clinique des vaccins IM chez le sujet âgés qui n'atteint que 50 à 60 % contre 70 à 90 % chez le sujet âgé de moins de 65 ans³.

De nouvelles approches de vaccination sont donc nécessaires pour optimiser la couverture vaccinale et/ou son efficacité clinique.

En Belgique, de nouveaux types de vaccins qui utilisent une autre voie d'administration que la voie IM sont soit déjà à disposition soit en voie de l'être. Il

s'agit de la vaccination par injection intradermique disponible depuis 2010 et du vaccin intranasal approuvé par l'EMA depuis octobre 2010 mais actuellement non encore commercialisé.

VACCINATION INTRADERMIQUE

La voie intradermique est une opportunité attractive pour la vaccination grâce à son accessibilité et aux propriétés immunologiques du derme. En effet, le derme est riche en cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immune. Ces cellules capturent les antigènes, migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux où elles présentent les antigènes aux lymphocytes T et B. Cette voie d'administration, associée à une meilleure réponse immune, permet soit une stratégie d'épargne d'antigène soit une meilleure réponse chez les sujets chez qui le vaccin intramusculaire sans adjuvant est moins immunogène.

De plus, comme l'épaisseur de la peau (épiderme et derme) aux principaux sites de vaccination (deltoïde, suprascapulaire) est identique quel que soit l'âge, l'indice de masse corporelle, le sexe et l'origine ethnique, des systèmes de micro-injection peuvent être élaborés qui permettent une délivrance fiable et reproductible des antigènes au sein du derme^{4,5}.

Un vaccin intradermique trivalent contre la grippe est actuellement enregistré en Belgique sous la forme d'une micro-seringue dosée à 15 µg pour le sujet âgé de plus de 60 ans.

Dans ce groupe cible, une réponse immunitaire statistiquement supérieure au vaccin trivalent IM pour chaque souche virale et pour chaque critère de l'EMA a été obtenue avec le vaccin intradermique. Cette supériorité a été observée quel que soit l'âge et en présence de comorbidités ou pas⁶. Il n'y a actuellement pas d'étude rapportant une supériorité clinique du vaccin intradermique.

Si les effets secondaires systémiques du vaccin intradermique sont similaires à ceux du vaccin intramusculaire classique, il induit néanmoins davantage de réactions locales. Jusqu'à 70 % des sujets signalent une rougeur locale et 30 à 40 % une douleur ou un gonflement. Ces effets indésirables, hormis les rougeurs locales qui peuvent subsister

Tableau : Critères de l'Agence Européenne du Médicament pour les vaccins Influenza.

Critère	18 à 60 ans	> 60 ans
Taux de séroconversion (% de sujets dont le titre d'IH augmente de 4 fois ou passe de < 40 à > 40)	> 40 %	> 30 %
Augmentation de la moyenne géométrique du taux d'AC IH (ratio de la moyenne géométrique des titres en AC IH)	> 2,5	> 2
Taux de séroprotection (% de sujets dont le titre d'IH est ≥ 40)	> 70 %	> 60 %

IH : inhibition d'hémagglutination.

pendant 7 jours, sont de courte durée et disparaissent spontanément dans les 3 jours suivant leur apparition. Les effets secondaires locaux ne s'aggravent pas après des injections répétées du vaccin intradermique⁶⁻⁸.

VACCINATION INTRANASALE

La vaccination par voie muqueuse génère une réponse immune locale qui améliore la protection au site d'entrée et de réplication du virus. C'est un mode attractif non invasif de vaccination pour l'Influenza car les IgA sécrétoires et la réponse cellulaire cytotoxique CD 8 provoqués par la vaccination muqueuse apportent également une protection croisée vis-à-vis d'autres sous-types viraux et même probablement d'autres hétérotypes⁹.

Le vaccin par voie nasale est utilisé aux Etats-Unis depuis 2003 et a été enregistré par l'EMA en octobre 2010 pour les sujets entre 2 et 18 ans. C'est un vaccin contenant un virus vivant atténué et adapté au froid. Le virus vaccinal peut donc se répliquer mais exclusivement au niveau du nez où l'on retrouve une température basse et pas au niveau pulmonaire ou un autre site systémique. En raison de ses effets secondaires potentiels et de l'existence d'une réelle réplication virale, le vaccin intranasal n'est pas recommandé chez les enfants asthmatiques ou sous traitement au long cours avec de l'aspirine, chez les femmes enceintes, les sujets présentant des comorbidités, les immunodéprimés. Trois larges études ont montré un bénéfice clinique supérieur au vaccin intramusculaire dans des populations pédiatriques. En effet, une réduction des cas de grippe de 34,7 à 52,7 % a été observée avec le vaccin intranasal par comparaison avec le vaccin intramusculaire¹⁰⁻¹¹.

La tolérance au vaccin est bonne. Les effets secondaires les plus fréquents observés chez au moins 10 % des sujets sont la congestion nasale ou une rhinorrhée, des céphalées, une perte d'appétit et un malaise. Dans de plus rares cas, les enfants vaccinés présentent de la fièvre, un bronchospasme, des douleurs musculaires et des vomissements.

VACCINATION DE LA FEMME ENCEINTE

Le risque accru de conséquences graves d'une grippe en cas de grossesse a été remis à l'avant-plan lors de la pandémie d'Influenza A H1N1 de 2009. Alors que les femmes enceintes représentent en général 1 à 2 % de la population, elle totalisaient 7 à 10 % des cas hospitalisés et 6 à 10 % des décès liés au virus Influenza dans la première analyse descriptive des cas de grippe pandémique réalisée par l'O.M.S. en février 2009¹². D'autres études épidémiologiques démontrent le risque majoré de complications liées à l'Influenza en particulier pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Le risque d'hospitalisation (pour pneumonie, grippe ou pour un problème cardio-pulmonaire) ou le risque de décès était multiplié par 1,44 pendant le deuxième trimestre et par 4,67 au troisième trimestre dans une étude cas contrôle

portant sur 4.369 femmes enceintes et 21.845 contrôles¹³. Dans une autre étude analysant les caractéristiques de femmes en âge de procréer hospitalisées pour une grippe saisonnière ou pandémique, les femmes enceintes représentaient 23 % (grippe saisonnière) à 31 % (grippe pandémique) de la cohorte et seulement un tiers des femmes enceintes avaient des comorbidités classiquement associées aux complications de l'Influenza contre trois-quarts des femmes non enceintes¹⁴.

La vaccination antigrippe de la femme enceinte peut-elle contribuer également à la protection du nouveau-né ? En effet, les enfants âgés de moins de 12 mois ont un risque élevé d'hospitalisation en cas de grippe et aucun vaccin antigrippe n'est enregistré pour les moins de 6 mois. Les études nous montrent que la vaccination de la femme pendant la grossesse entraîne un transfert passif de ses anticorps au nouveau-né¹⁵. La présence de ces anticorps maternels post-vaccination se traduit également cliniquement pendant les 6 premiers mois de vie du nourrisson par une réduction de 63 % des cas de grippe prouvée¹⁶ et par une réduction de 91,5 % des hospitalisations en raison d'une grippe¹⁷.

La vaccination Influenza de la femme enceinte a donc le double avantage de la protéger du risque accru de complications et de protéger son nouveau-né.

Depuis 2010, le Conseil Supérieur de la Santé a mis la femme enceinte du 2^{ème} ou du 3^{ème} trimestre en tête des populations prioritaires pour la vaccination contre l'Influenza.

CONCLUSIONS

En Belgique, la vaccination Influenza des groupes cibles est encore largement suboptimale. L'arrivée de nouvelles formes de vaccins et la meilleure connaissance des bénéfices de la vaccination pour ces groupes cibles sont des facteurs qui permettront d'améliorer la couverture vaccinale de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amorij JP, Hinrichs WLj, Frijlink HW, Wilschut JC, Huckriede A : Needle-free influenza vaccination. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 699-711
2. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B : Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1078-84
3. Nichol KL : The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003 ; 21 : 1769-75
4. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P *et al.* : Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine* 2007 ; 25 : 8833-42
5. Laurent A, Mistretta F, Bottiglioli D *et al.* : Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine* 2007 ; 25 : 6423-30

6. Arnou R, Icardi G, De Decker M *et al.* : Intradermal influenza vaccine for older adults : a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine* 2009 ; 27 : 7304-12
7. Holland D, Booy R, De Looze F *et al.* : Influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults : a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 650-8
8. Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A *et al.* : Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system : a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med* 2009 ; 7 : 13
9. Belyakov IM, Ahlers JD : What role does the route of immunization play in the generation of protective immunity against mucosal pathogens ? *J Immunol* 2009 ; 183 : 6883-92
10. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J *et al.* for the CAIV-T Study Group : Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 870-9
11. Fleming DM, Crovari P, Wahn U *et al.* : Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 860-9
12. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza : Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1708-19
13. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR : Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 1094-102
14. Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K *et al.* : Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy : a population-based study of hospitalized cases. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 (6 Suppl 1) : S38-45
15. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E *et al.* : Influenza immunization in pregnancy : antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1644-6
16. Zaman K, Roy E, Arifeen SE *et al.* : Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1555-64
17. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M : Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 1355-61

Correspondance et tirés à part :

M. GERARD
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service des Maladies infectieuses, Hygiène hospitalière
 Rue Haute 322
 1000 Bruxelles
 E-mail : Michele_gerard@stpierre-bru.be

Travail reçu le 28 avril 2011 ; accepté dans sa version définitive le 24 juin 2011.