

Le Point sur :

VACCINS CONTRE LA GRIPPE

É d i t o r i a l

Vaccination anti-grippale : quelle efficacité chez les «old old» ?

Si l'efficacité de la vaccination anti-grippale est maintenant bien établie chez l'adulte, les gériatres (ces médecins qui prennent en charge les plus âgés de nos concitoyens) s'interrogent toujours sur l'efficacité de la vaccination chez les grands vieillards.

Qu'est-ce qu'un grand vieillard ?

Il ne s'agit pas selon la formule consacrée des fameux "plus de 65 ans".

A 65 ans et même à 75 ans, on est encore un adulte, il n'est pour s'en convaincre que de regarder la population qui fréquente les voyages dits du 3^{ème} âge.

Nous pensons plutôt aux " octo + ", c'est-à-dire les personnes âgées de plus de 80 ans et tout particulièrement aux nonagénaires dont le nombre devient de plus en plus important dans la population française.

Ce sont ces grands vieillards qui composent l'essentiel de la population des maisons de retraite et des services de longs séjours, soit près de 600 000 personnes, sans compter tous ceux qui, heureusement, ont pu rester à leur domicile.

Cette population à haut risque est la grande oubliée de tous les essais thérapeutiques et en particulier des essais vaccinaux.

Si nous nous posons cette question, c'est que nous savons que le système immunitaire des personnes très âgées est déprimé, que lorsque celles-ci sont dénutries, ce qui est extrêmement fréquent, la réponse immunitaire en sera encore plus altérée et que de sérieux doutes planent donc sur l'efficacité de la vaccination et en particulier de la vaccination anti-grippale.

Les grands oubliés de tous les essais

Dans les cohortes de patients évalués, ces grands vieillards sont le plus souvent absents, soit qu'on ait délibérément exclu les plus de 80 ans, soit que les nombreux critères d'inclusion et d'exclusion conduisent à éliminer de fait cette population. Certes, l'évaluation sera difficile car sur ce terrain le syndrome grippal est malaisé à affirmer d'autant plus que ces vieillards sont polyopathologiques et présentent régulièrement des tableaux polyalgiques et des syndromes fébriles. L'imputabilité de ces états cliniques avec un vrai syndrome grippal n'est pas aisée, les dosages d'anticorps inhabituels en routine, de même que les écouvillonnages. Il serait néanmoins très important de pouvoir disposer d'un marqueur fiable permettant d'affirmer ou d'infirmier le diagnostic de grippe.

Oui il est parfaitement éthique et utile de les protéger

Un mot concernant l'éthique de la vaccination : certains pourraient se demander s'il est encore bien légitime de faire de telles vaccinations à de si grands vieillards. Nous avons le sentiment qu'entre l'acharnement malsain et l'abandon coupable, la vaccination anti-grippale s'inscrit tout à fait dans le cadre de la persévérance raisonnable. Chacun sait en effet que la grippe est un facteur précipitant majeur dans la décompensation et les multi défaillances .

Le niveau de preuve est insuffisant et l'extrapolation hasardeuse

Encore faut-il que l'on nous démontre que les sommes investies dans cette vaccination sont utiles. Nous savons que l'extrapolation des bons résultats observés chez l'adulte est incertaine pour de nombreuses réponses vaccinales. Ce débat peut se généraliser à toute la pharmacopée «rarissimement» testée sur ce terrain : quelle est la bonne dose ? l'efficacité se maintient-elle avec les changements constatés dans les réponses pharmacodynamiques ? avec quel risque iatrogène ?

Les médecins et les «octo +» s'interrogent ! Selon un mot cruel " il serait regrettable que les vaccinations soient efficaces chez ceux qui n'en ont pas vraiment besoin - les adultes sains - et inefficaces chez les sujets à haut risque c'est à dire les grands vieillards ".

Docteur Jean-Marie VETEL
Gériatre, Centre Hospitalier du Mans

VACCINS CONTRE LA GRIPPE

Albert Darque*, Magali Haudot*, Sophie Gensollen*, Nathalie Martin*
et la participation du comité de rédaction

* Service Pharmacie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille - 13385 Marseille Cédex 05

Remerciements : M. Aymard (Lyon), B. Becq-Giraudon (Poitiers), B. Pozzetto (St Étienne)

Résumé.

La grippe est une affection virale respiratoire aiguë causée par *Myxovirus influenzae*. Chaque particule comporte : 1) une enveloppe hérissée de 2 types de glycoprotéines antigéniques, spécifiques de la souche : la neuraminidase et l'hémagglutinine ; 2) une nucléocapside constituée d'un ARN monocaténaire. Selon la nature de la nucléocapside 3 types de virus - A, B et C - sont identifiés. Il n'existe pas d'immunité croisée entre ces 3 virus. Le virus A, le plus virulent, est responsable de la plupart des épidémies. Le virus B, le plus stable, provoque des épidémies restreintes. Le virus C est à l'origine d'une maladie bénigne. Le cycle viral se déroule de la façon suivante : 1) adsorption du virus à la surface des voies aériennes, grâce à l'hémagglutinine, 2) fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule, 3) réplication virale, 4) bourgeonnement et libération d'un virion sous l'action de la neuraminidase.

Très contagieuse, la grippe se transmet par contamination directe, interhumaine, principalement par voie aérienne. L'incubation est courte (2 jours en moyenne), suivie d'une phase d'invasion d'apparition très brutale (malaise général, fièvre d'emblée très élevée - à 40° C -, frissons, céphalées et myalgies intenses) et d'une phase d'état (avec signes généraux, fonctionnels et cliniques) ; la guérison est spontanée en 4 à 7 jours. Généralement bénigne, la grippe peut présenter un certain nombre de complications : surinfections bactériennes, atteintes extra-respiratoires, risque d'avortement, grippe maligne, rare, mais parfois fatale. En période d'épidémie de grippe avérée, le diagnostic est clinique. Un diagnostic virologique est nécessaire en cas de formes cliniques particulières, lorsqu'un diagnostic différentiel s'impose ou dans le cadre d'études épidémiologiques. La propagation de la maladie est 1) *pandémique*, lorsque l'extension est rapide, généralisée à la totalité de la planète en quelques mois et qu'elle représente un danger important, 2) *épidémique* caractérisée par l'apparition de nombreux cas et par une transmission rapide d'un sujet à l'autre, 3) sporadique, se limitant à quelques foyers localisés. Deux types de population sont particulièrement sensibles au virus de la grippe : 1) *les jeunes enfants* chez qui la morbidité est importante, 2) *les personnes âgées* avec un taux de mortalité élevé.

La surveillance de la grippe est mondiale, européenne et française. Elle joue un rôle important pour l'étude de la propagation et de la gravité des épidémies ainsi que pour la détermination des souches appropriées devant être incluses dans le vaccin antigrippal en vue de la révision régulière de sa composition, du fait des variations antigéniques des virus.

Le vaccin antigrippal est un vaccin trivalent, mélange de trois souches de *Myxovirus influenzae* inactivées - deux de type A et une de type B - choisies chaque année selon les recommandations de l'OMS.

Non obligatoire mais, inscrite au calendrier des vaccinations de la direction générale de la santé et du comité technique des vaccinations, la vaccination antigrippale est le meilleur moyen de prévention de la grippe quelles que soient les catégories d'âge ou l'état immunitaire des sujets. Elle permet de diminuer le taux d'infection grippale, ainsi que la mortalité qui lui est attribuée. Elle diminue la sévérité de la maladie chez les sujets vaccinés qui la contracteraient tout de même.

Un rythme annuel de vaccination est ainsi recommandé afin d'assurer une bonne prévention de la maladie, en particulier chez les sujets à risque et les sujets âgés de plus de 65 ans chez qui la gratuité du vaccin est un atout supplémentaire pour une stratégie vaccinale efficace.

La vaccination est en général bien tolérée quel que soit l'âge des sujets, avec moins de 5 % de cas présentant des effets indésirables : réactions locales et/ou réactions systémiques. Seuls les cas d'allergie aux protéines d'œuf ou à un autre composant du vaccin contre-indiquent la vaccination.

Compte tenu des données cliniques, la vaccination antigrippale peut être prescrit pendant la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme.

L'impact économique de la vaccination en France s'avère d'un rapport coût-efficacité favorable puisque les coûts directs et indirects engendrés par celle-ci sont inférieurs à ceux entraînés par une possible épidémie.

Mots clés : anticorps, grippe, grossesse, immunogénicité, séroconversion, vaccin, virus.

INTRODUCTION

La grippe est une affection virale respiratoire aiguë très contagieuse causée par les *Myxovirus influenzae* A, B ou C, survenant de manière épidémique, pratiquement chaque année en hiver. Elle est répandue dans le monde entier.

Considérée comme bénigne, la grippe peut en fait être à l'origine de nombreux décès, particulièrement chez les personnes âgées ou fragiles.

La vaccination contre la grippe est donc aujourd'hui recommandée chez ces sujets.

Le mode épidémiologique de cette infection reflète la nature changeante des propriétés antigéniques des virus *influenzae*. La dissémination des virus dépend de la réceptivité à l'infection de la population atteinte. Les vaccins employés pour la prophylaxie antigrippale sont de plusieurs types mais ont en commun d'être inactivés et de devoir être constamment actualisés pour correspondre au mieux à la souche virale épidémique en cours et ainsi demeurer efficaces.

VIROLOGIE (18, 33, 45, 53)

■ Les différents types de *myxovirus*

Les virus de la grippe ou *Myxovirus influenzae* sont responsables des gripes humaines et animales. Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*.

Selon la nature de la nucléocapside 3 types de virus - A, B et C - sont identifiés.

Il n'existe pas d'immunité croisée entre ces 3 virus.

Le premier isolement de virus grippal humain a été effectué en 1933 : il s'agissait du virus *influenzae* A. En 1940, le deuxième virus, *influenzae* B, a été isolé.

- Le virus A est le plus virulent. En raison de sa variabilité antigénique, il est responsable de la plupart des épidémies. Il existe également des virus de type A animaux spécifiques, responsables d'infections respiratoires chez le cheval, le porc et les oiseaux.

- Le virus B est le plus stable. Il provoque des épidémies restreintes. Il est spécifiquement humain.

- Le virus C est à l'origine d'une maladie bénigne, limitée généralement à l'arbre respiratoire supérieur.

■ Structure des virus

Les particules du virus de la grippe sont de forme sphérique, d'un diamètre de 80 à 120 nm (chez le virus de type A, ces particules sont parfois filamenteuses).

* **Chaque particule** comporte (figure 1) :

- une enveloppe de nature glucido-lipido-protidique, hérissée de 2 types de glycoprotéines antigéniques, spécifiques de la souche :

. la neuraminidase (NA) : elle permet la libération du virion après la réplication,

. l'hémagglutinine (HA) : elle se fixe sur les globules rouges et provoque leur agglutination ; elle est impliquée dans la fixation du virus sur le récepteur et dans la pénétration du virus dans la cellule hôte,

- une nucléocapside constituée d'un ARN monocaténaire, segmenté (8 segments), de polarité négative dans une capsidie hélicoïdale ; chaque segment code pour une seule protéine virale.

* **Les protéines virales** sont au nombre de 8 :

- 2 protéines de surface (HA, NA),

- 6 protéines internes :

. 2 polymérases basiques P1 et P2,

. une polymérase acide P3,

. la nucléoprotéine NP de la nucléocapside,

. la protéine M qui est une protéine de membrane ; elle contrôle le bourgeonnement et se dimérise en M1 et M2,

. et la protéine NS.

Toutes les protéines peuvent jouer un rôle dans la réponse immunitaire.

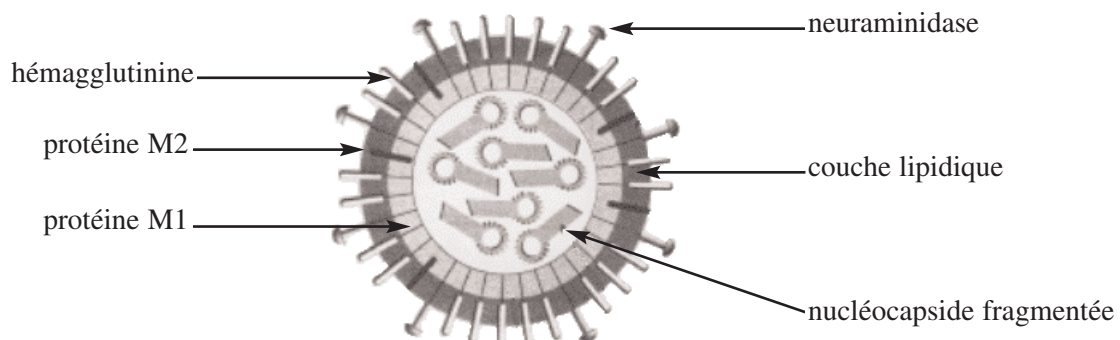


Figure 1 : Structure du virus

■ Composition antigénique

1. Antigènes internes

NP et M sont peu immunogènes et donnent lieu à l'apparition d'anticorps fixant le complément.

Les antigènes nucléocapsidiques NP sont spécifiques du type A, B ou C.

2. Antigènes d'enveloppe ou de surface

2.1. L'hémagglutinine

L'hémagglutinine, très antigénique, provoque la formation d'anticorps jouant un rôle majeur dans l'immunité : ils inhibent l'hémagglutination et neutralisent le pouvoir infectieux.

L'hémagglutinine a une spécificité qui évolue dans le temps, d'une souche à l'autre.

Pour les souches virales de type A, il existe chez l'homme trois sous-types : H1, H2, H3. Il en existe 15 chez les oiseaux ; en 1997 à Hong Kong, 18 cas humains ont été attribués au virus H5N1.

2.2. La neuraminidase

La neuraminidase génère des anticorps qui inhibent son activité et limitent ainsi la quantité de virus produit.

La neuraminidase est spécifique de sous-type et de variant. Pour les souches virales de type A, deux sous-types existent chez l'homme : N1 et N2.

■ Cycle viral

Le cycle viral décrit ici correspond à celui du virus grippal de type A, ceux des virus de type B et C étant moins bien connus.

Grâce à son hémagglutinine, le virus s'adsorbe sur les récepteurs (acide sialique) présents à la surface des cellules des voies aériennes, de façon réversible, puis irréversible. Cette fixation peut être inhibée par un anticorps spécifique. Après fixation du virus sur la membrane cytoplasmique, le cycle s'effectue en 6 grandes étapes :

- fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule (décapsidation) et pénétration du matériel génique viral qui passe dans le noyau cellulaire,
- réplication virale : transcription des 8 segments d'ARN viral (-) en formes (+) par la transcriptase associée à la particule virale,
- certaines de ces formes (+) jouent le rôle d'ARN messager pour les protéines virales,

- les autres servent de matrice pour la synthèse de nouvelles formes d'ARN (-) qui sont des nouveaux génomes viraux,

- l'ARN (-) associé à la transcriptase s'encapside ; la nucléocapside migre vers l'extérieur où la membrane cytoplasmique est hérissée de spicules correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe virale,

- un bourgeonnement se forme et un virion est libéré sous l'action de la neuraminidase ; il en résulte nécrose et lyse cellulaire.

■ Caractéristiques physicochimiques des virus

Les virus *influenzae*, sensibles à la chaleur, sont rapidement inactivés dans le milieu extérieur ; par contre, ils sont stables au froid et peuvent être conservés à -70°C — + 4°C en présence de stabilisateurs protéiques tel le liquide allantoïque.

Comme tous les virus enveloppés, ils sont sensibles aux solvants des lipides, tels l'éther ou le désoxycholate de sodium ; ils sont donc détruits dans le tube digestif et ne seront pas retrouvés dans les selles.

■ Variations antigéniques

La variabilité des virus grippaux porte essentiellement sur des modifications des antigènes d'enveloppe HA et NA. Il existe deux types de variations : les cassures et les glissements.

1. Les cassures antigéniques

Les cassures antigéniques correspondent à des variations majeures et brutales du segment génomique portant l'information pour HA ou NA. Cela aboutit à la formation d'un virus possédant un matériel génique nouveau et différant par ses caractéristiques immunologiques (il n'existe aucune protection croisée). Ces cassures sont à l'origine des pandémies meurtrières et généralisées. Elles sont observées uniquement avec les virus de type A.

2. Les glissements antigéniques

Les glissements antigéniques correspondent à des variations mineures portant sur quelques acides aminés de HA et/ou NA. Elles s'observent avec les virus de type A et B mutés qui échappent à la défense immunitaire des hôtes vis à vis des virus des années précédentes.

Ces variations sont responsables d'épidémies ; leur connaissance est fondamentale pour la mise à jour de la composition annuelle des vaccins.

Ces modifications antigéniques incessantes sont à la base de la classification des souches de virus, de la surveillance épidémiologique de la grippe et de la modification de la composition des vaccins. Il n'y a donc pas d'immunisation définitive car le virus change continuellement.

3. Nomenclature

La nomenclature indique dans l'ordre :

- le type antigénique (A ou B),
- l'origine géographique de l'isolat,
- le numéro de la souche,
- l'année d'isolement,
- le sous-type de l'hémagglutinine et de la neuraminidase pour les virus de type A.

4. Virus grippaux animaux

De nombreux animaux peuvent être infectés par les virus grippaux : le cheval, l'âne, le porc et également des espèces marines comme la baleine, le dauphin ou le phoque. Mais le plus grand nombre de sous-types de la grippe A est retrouvé chez les oiseaux (en particulier les canards migrateurs et les oiseaux domestiques).

Quinze types de HA et neuf types de NA sont retrouvés chez les virus aviaires contre respectivement trois (H1, H2, H3) et deux (N1, N2) chez les virus humains.

Il existe des possibilités d'échanges de virus entre les différentes espèces car une parenté antigénique a été observée entre certains virus animaux et les virus humains. Des épidémies simultanées ont également été rapportées chez l'homme et le porc, ou l'homme et le cheval. Le porc semblerait jouer un rôle important dans le processus de passage d'une espèce à l'autre.

L'importance de ce réservoir animal et la segmentation du virus favorisent les phénomènes de réassortiments géniques entre les souches d'origines humaine et animale.

Lorsqu'une cellule est infectée simultanément par deux virus d'origine différente, elle produit des virus hybrides.

Si ces nouveaux virus possèdent de bonnes capacités à se répliquer, ils sont potentiellement capables de provoquer une pandémie.

Ainsi, selon certaines hypothèses, les virus des pandémies de 1957 et 1958 seraient dus à une recombinaison, chez le porc, entre un virus humain et un virus de canard sauvage (61).

TRANSMISSION (18, 33)

La grippe est une maladie virale très contagieuse. La contamination est directe, interhumaine et se fait généralement par voie aérienne.

La contamination d'un sujet sain survient lors de l'inhalation de gouttelettes salivaires provenant d'un sujet infecté lors d'une toux ou d'un éternuement. D'autres contacts comme les poignées de mains peuvent également être sources de transmission virale.

Le virus inhalé se multiplie dans le rhino-pharynx au niveau de la muqueuse respiratoire ciliée. La réplication dure entre 4 et 6 heures dans les cellules infectées et le virus se transmet rapidement à d'autres cellules respiratoires, atteignant l'ensemble des voies aériennes supérieures et inférieures.

Le virus est responsable d'une nécrose de l'épithélium cilié qui s'accompagne d'une hypersécrétion bronchique.

Le virus est produit en grande quantité dans les premiers jours qui suivent l'infection, mais il cesse de se multiplier vers le sixième jour chez l'adulte. Par contre, chez l'enfant, la multiplication virale peut aller jusqu'à 10 voire 13 jours. Plus la multiplication virale est intense, plus les signes cliniques seront intenses.

RAPPELS CLINIQUES (9, 30, 72, 76, 99)

Après une incubation courte de 24 à 72 heures (2 jours en moyenne), la grippe se caractérise par 2 phases : une phase d'invasion et une phase d'état.

■ Phase d'invasion

La phase d'invasion est d'apparition très brutale, à tel point que les patients peuvent se souvenir de l'heure exacte du début de la maladie. Elle associe un malaise général, une fièvre d'emblée très élevée - à 40° C-, accompagnée de frissons, de céphalées et de myalgies intenses.

■ Phase d'état

1. Signes généraux

Les signes observés lors de la phase d'invasion persistent. La fièvre notamment peut monter jusqu'à 41° C. D'autres signes généraux apparaissent tels qu'une asthénie importante couplée à une anorexie, une tachycardie, et un abattement total.

2. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels, également très intenses, se traduisent par un syndrome douloureux diffus. Outre les myalgies vives et les céphalées frontales et rétro-orbitaires, des arthralgies, des lombalgies, des courbatures se rencontrent ainsi que des douleurs pharyngo-laryngées, une toux sèche, une photophobie, un catarrhe des voies respiratoires supérieures avec rhinorrhée et injection conjonctivale.

3. Signes cliniques

Il y a un contraste marqué entre l'intensité des signes généraux et fonctionnels et la pauvreté des signes cliniques : rougeur diffuse du pharynx, langue saburrale (dépôt d'un enduit blanchâtre) et râles sous-crépitaux.

4. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont d'un intérêt très limité :

- *l'hémogramme* est le plus souvent normal avec une neutropénie inconstante et une possible hyperleucocytose,
- *la radiographie du thorax* peut être normale ou montrer un syndrome interstitiel discret.

5. Guérison

La guérison est spontanée en 4 à 7 jours.

La fièvre tombe brusquement ou en lysis (chute progressive d'une fièvre qui baisse de quelques dixièmes de degrés chaque jour) en 2 à 4 jours. Une réascension de la fièvre est rare, décrivant alors le classique "V grippal".

En 1 à 2 semaines les autres signes disparaissent exceptée l'asthénie qui est particulièrement tenace.

■ Complications

Sous sa forme commune, la grippe est généralement bénigne. Néanmoins, elle peut présenter un certain nombre de complications qui sont liées soit à des surinfections bactériennes soit au virus lui-même.

1. Surinfections bactériennes

Les surinfections bactériennes sont favorisées par l'atteinte des voies respiratoires par le virus grippal.

Elles sont d'autant plus fréquentes et graves que le sujet est âgé et présente une insuffisance respiratoire chronique.

Il est noté une persistance de la fièvre, l'apparition d'une expectoration purulente et une aggravation de la condition respiratoire.

L'atteinte des voies aériennes supérieures est plus rare et s'observe chez l'enfant : otites, sinusites et laryngites.

2. Complications dues aux virus

Les complications dues au virus sont beaucoup plus rares.

2.1. Atteintes extra-respiratoires

Les atteintes extra-respiratoires sont définies par la localisation du virus : myocardite, péricardite, méningite lymphocytaire, troubles digestifs.

Chez l'enfant, les otites virales dues à la grippe sont très fréquentes. Les atteintes pulmonaires virales primitives sont rares. Elles peuvent atteindre le sujet sain mais sont plutôt constatées sur un terrain particulier : BPCO et immunodépression (leucémie aiguë, greffe de moelle). La rhabdomyolyse est exceptionnelle chez l'enfant : il s'agit de myosites aiguës régressives, généralement bénignes dues au virus B.

2.2. Risque d'avortement

Durant les pandémies de 1918 et 1957, la moitié des cas de grippe compliquée de pneumonie chez la femme enceinte étaient accompagnés d'avortement ou d'accouchement prématuré ; par la suite, des cas de mort néonatale ou fœtale après une grippe chez la mère ont également été décrits (65). Les études quantifiant les risques fœtaux de la grippe chez la mère sont à entreprendre.

2.3. Grippe maligne

La survenue d'une grippe maligne est rare mais celle-ci est souvent mortelle. Vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour d'une grippe banale, une aggravation brutale peut se produire, avec défaillance respiratoire aiguë due à un œdème lésionnel. Elle peut toucher des sujets jeunes et sains mais le plus souvent une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardiaque ou un état général altéré sont présents.

Il est fréquemment observé des troubles de la conscience ainsi qu'une défaillance polyviscérale : myocardite, péricardite, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, méningo-encéphalite.

L'évolution peut être fatale, caractérisée par un tableau d'hypoxémie réfractaire. Dans le cas contraire, les séquelles respiratoires sont très sévères avec notamment apparition de fibrose pulmonaire.

■ Diagnostic

En période d'épidémie de grippe avérée, le diagnostic est clinique. Un diagnostic virologique est nécessaire en cas de formes cliniques particulières, lorsqu'un diagnostic différentiel s'impose ou dans le cadre d'études épidémiologiques.

Les techniques de diagnostic de certitude sont largement utilisées par les réseaux de surveillance afin de définir précisément les bases virologiques qui permettent non seulement de mettre à jour les vaccins mais aussi d'apprécier leur efficacité.

1. Diagnostic virologique

1.1. Diagnostic direct

Le prélèvement rhinopharyngé doit être effectué dans les 3 jours qui suivent l'apparition de la grippe. Le diagnostic est rapide (1 à 4 heures) et fait appel à des méthodes d'immunofluorescence ou immunoenzymatiques. Il peut être associé ou non à l'isolement du virus sur cultures cellulaires.

1.2. Diagnostic indirect

La sérologie permet un diagnostic plus tardif et moins fiable. Elle fait appel soit à la réaction de fixation du complément, soit à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination. Deux prélèvements de sang sont nécessaires à 10 - 15 jours d'intervalle. Une ascension du taux des anticorps est observée avec un titre multiplié par 4 ou plus.

2. Diagnostic différentiel

De nombreux virus (adénovirus, virus *parainfluenzae*, virus respiratoire syncytial, échovirus) ainsi que des germes intracellulaires (*Chlamydia*, *Mycoplasma*) sont responsables de tableaux cliniques rappelant celui de la grippe. Ce diagnostic n'a d'intérêt qu'en dehors des périodes d'épidémies.

ÉPIDÉMIOLOGIE (1, 30, 61, 76)

Dans les pays tempérés, le pic d'incidence hivernal de la grippe est retrouvé le plus souvent entre novembre et février pour les épidémies de grippe A. La grippe B est généralement épidémique à la fin de l'hiver mais peut également survenir de mars à mai. Les mécanismes déterminant les pics saisonniers ne sont pas connus.

Sous les climats tropicaux, la circulation du virus est continue et les pics épidémiques sont moins importants. La conservation du virus pendant les périodes inter-épidémiques est inconnue.

■ Modes de propagation

1. Propagation pandémique

Il y a pandémie lorsque l'extension est rapide, généralisée à la totalité de la planète en quelques mois et qu'elle représente un danger important.

Le virus responsable, doué de propriétés pathogènes et contagieuses exceptionnelles, s'attaque à toutes les catégories de la population et peut tuer en quelques jours des sujets jeunes. La pandémie survient dans une région donnée, en général en Asie et s'étend à l'ensemble de la planète. Cette extension est favorisée par les moyens de transports modernes. Elle survenait en général avec une périodicité de 10 à 20 ans.

2. Propagation épidémique

La propagation épidémique de la grippe est caractérisée par l'apparition de nombreux cas et une transmission rapide d'un sujet à l'autre (30 à 80 % de la population d'une ville peut être atteinte en quelques jours).

Les épidémies touchent moins de gens que les pandémies. Elles se propageraient d'Est en Ouest et atteignent en premier les enfants d'âge scolaire non immunisés.

Les épidémies dues au virus A se renouvellent tous les 2 à 3 ans et se caractérisent par une mortalité élevée chez les personnes âgées non vaccinées.

Les épidémies dues au virus B se renouvellent tous les 5 à 6 ans ; elles sont plus localisées, moins sévères et peuvent s'associer à une épidémie due au virus A.

Le virus C est responsable de foyers épidémiques localisés ou de cas sporadiques.

Les épidémies de grippe surviennent à intervalles plus ou moins longs et ont une durée variable.

3. Propagation sporadique

La propagation de la grippe peut être sporadique, se limitant à quelques foyers localisés dans la population générale sans tendance à la diffusion et pouvant passer inaperçue, prouvant ainsi la persistance des virus dans le réservoir humain.

■ Données épidémiologiques

1. virus A

Les épidémies de grippe dues au virus A constituent un problème majeur de santé publique en raison de leur impact en termes de morbidité, de mortalité et de coût.

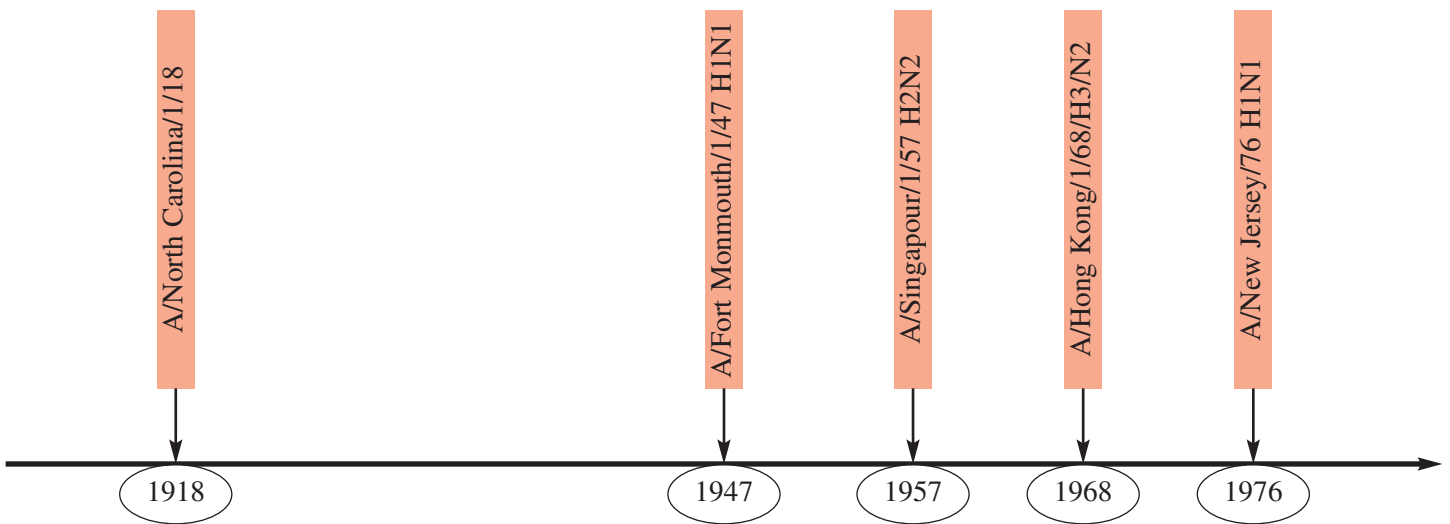


Figure 2 : les grandes pandémies de la seconde moitié du XX^{ème} siècle.

Elles débutent brusquement, atteignent leur maximum en 2 à 3 semaines, durent 2 à 3 mois puis disparaissent rapidement.

Au cours d'une épidémie, 5 à 20 % des épidémies de la population peuvent être atteints, selon l'âge, le mode de vie (collectivités) et le type de virus.

Deux types de population sont particulièrement sensibles au virus de la grippe : celle des jeunes enfants où la morbidité est importante (les enfants d'âge scolaire sont les premiers touchés) et celle des personnes âgées où l'incidence est moindre mais avec un taux de mortalité élevé :

- 9 pour 100 000 chez les sujets de plus de 65 ans,

- de 10 à 80 pour 100 000 chez les sujets de plus de 75 ans.

Elle peut même atteindre 700 pour 100 000 chez les sujets de plus de 75 ans atteints de plusieurs maladies chroniques. Par contre, les complications pulmonaires nécessitant une hospitalisation sont plus fréquentes chez les jeunes enfants que chez les personnes âgées (60/10 000 *versus* 45/10 000) (1).

2. virus B

Les épidémies dues au virus B sont moins étendues et moins sévères que celles dues au virus A. Elles surviennent le plus souvent dans des collectivités scolaires ou militaires.

3. virus C

Le virus C est plus rarement associé à une maladie humaine. Il est isolé ou associé au virus A.

■ Historique des pandémies et des épidémies

De grandes pandémies de grippe se sont succédées au cours des siècles ; la première pandémie décrite, originaire d'Asie, remonterait à 1580.

1. Pandémies et épidémies dues au virus A

Au cours du 20^{ème} siècle, plusieurs pandémies et grandes épidémies ont été identifiées (figure 2) : la plus meurtrière fut celle de 1918-1919 avec plus de 20 millions de morts. Les pandémies de 1957, 1968 et 1976 étaient toutes d'origine asiatique et leur progression s'est faite d'Est en Ouest et du Nord au Sud.

- En 1957, la cassure antigénique a porté à la fois sur l'hémagglutinine et sur la neuraminidase (H1N1 est devenu H2N2), et cette pandémie a été responsable de plus de 70 000 décès aux Etats-Unis.

- En 1968, la cassure antigénique n'a porté que sur l'hémagglutinine (H2N2 est devenu H3N2) et la pandémie fut moins sévère qu'en 1957.

- En 1976, une épidémie de grippe porcine a failli constituer une menace qui a rapidement été démentie.

Le virus A/H1N1 a été réintroduit chez l'homme mais n'a pas provoqué de réelle pandémie.

- Depuis 1977, il est observé une circulation simultanée des virus A/H1N1 et A/H3N2 responsables d'épidémies de gravité variable.

- En France, la dernière épidémie, due au virus A/H3N2 date de l'hiver 1989-1990.

- La dernière épidémie notable remonte à 1998-1999 (A/Sidney/5/97).

Des alertes dues à des virus animaux ont été signalées.

- En 1997, le virus aviaire H5N1 a été responsable de 18 cas de contamination ayant entraîné 6 décès. Cette épidémie a conduit à l'abattage en une journée de tous les poulets et canards de Hong Kong (3).

- En 1999, un virus aviaire H9N2 isolé chez une caille et retrouvé chez deux petites filles de Hong Kong, a fait renaître le spectre de l'émergence d'un nouveau sous-type de virus *influenzae* A capable de provoquer une pandémie.

2. Pandémies et épidémies dues au virus B

Quelques cas d'infections dues au virus B peuvent également se surajouter à ceux dus au virus A.

■ Surveillance

Les épidémies pouvant surgir n'importe où sur la planète, et se propager rapidement, une surveillance mondiale est apparue nécessaire. Cette surveillance joue un rôle pratique important pour la description de la propagation et de la gravité des épidémies ainsi que pour la détermination des souches appropriées devant être incluses dans le vaccin antigrippal en vue de la révision régulière de sa composition.

La surveillance de la grippe a également pour objectif de rassembler et analyser les données relatives à la morbidité et la mortalité.

1. Surveillance mondiale

La surveillance mondiale, élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1950, a pour objectif d'identifier rapidement les souches de virus circulant afin de détecter les nouveaux variants dans les plus brefs délais. Cette surveillance est articulée autour de quatre centres mondiaux de référence de la grippe : Atlanta, Londres {centre référent mondial National Institute for Medical Research (NIMR)}, Melbourne et Tokyo.

Ces centres collectent les données et les souches isolées par les Centres Nationaux de Référence (CNR) des différentes régions du globe (112 CNR répartis dans 82 pays).

Les centres mondiaux ont une fonction essentiellement virologique : identifier précisément les souches de virus grippaux, adressées par les laboratoires nationaux. Cette identification se fait par étude des caractères antigéniques et analyses génétiques. Leurs conclusions conditionnent la prise de décision d'alerte en cas d'apparition d'un nouveau variant à potentiel épidémique et sont à la base des recommandations de l'OMS pour la composition vaccinale.

La surveillance porte en priorité sur le dépistage de l'émergence d'un nouveau virus dans les zones à forte densité de population, surtout s'il existe des marchés d'animaux vivants à proximité.

Cette structure a encore été renforcée par la mise en place d'une «Pandemic Task Force» chargée de suivre au plus près ce virus et d'identifier encore plus rapidement les risques épidémiques dans le futur (60, 88).

2. Surveillance européenne

Au niveau européen, l'organisme «EuroGROG» synthétise les informations recueillies par les CNR des 27 pays d'Europe.

Plus récemment, un autre organisme, l'«European *influenzae* Surveillance Scheme» (EISS) a été créé.

Il regroupe une quinzaine d'institutions de 9 pays d'Europe qui assurent une surveillance clinique et virologique, en ville et à l'hôpital.

3. Surveillance française

3.1. Organismes impliqués dans la surveillance

En France, deux CNR, habilités par la Direction Générale de la Santé, collaborent avec l'OMS :

- pour la *Zone Nord* : l'*Institut Pasteur de Paris* (Pr. S. Van der Werf / Dr. JC. Manuguerra),

- pour la *Zone Sud* : la *Faculté de Médecine de Lyon* (Pr. M. Aymard).

Ces deux CNR collectent les données auprès de 3 réseaux de surveillance nationaux complémentaires, composés de médecins sentinelles :

- les *Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe* (GROG), composés de 400 médecins et services d'urgence ; ils sont chargés d'effectuer les prélèvements en vue d'isoler et d'identifier les souches de virus circulants par le relais de laboratoires de virologie hospitaliers (96),

- le *Réseau du Service de Santé des Armées* en relation avec le laboratoire de virologie du Val de Grâce, en association avec les GROG,

- le *Réseau INSERM- RNTMT* (Réseau National Télémédiatique de surveillance et d'information sur les Maladies Transmissibles), composé d'environ 500 médecins sentinelles, assure la saisie, sur le plan clinique, de l'avancement des épidémies de grippe.

Les membres de ce réseau déclarent hebdomadairement le nombre de cas observés de la maladie. Ce nombre moyen est ensuite comparé à une valeur seuil.

3.2. Missions des Centres Nationaux de Référence

En France, les missions attribuées aux CNR sont épidémiologiques et virologiques.

Le volet épidémiologique consiste à recueillir analyser et communiquer les informations épidémiologiques concernant les virus respiratoires.

Les objectifs du volet virologique sont de recueillir des prélèvements pour l'identification précise des virus actifs et leur comparaison aux souches de référence reconnues par les instances internationales.

Les centres nationaux font parvenir aux centres mondiaux des échantillons de souches isolées tout au long de l'épidémie, ainsi que toute souche présentant des caractères antigéniques anormaux afin d'accélérer la détection des souches pouvant représenter un danger pandémique.

Les centres nationaux transmettent chaque semaine à l'OMS (via Internet ou fax) les données épidémiologiques et virologiques recueillies. Elles sont régulièrement résumées dans le BEH de l'OMS.

4. Conclusion

En dépit d'une insuffisance de surveillance au niveau des zones intertropicales, le réseau mondial semble au point pour la détection et l'identification des virus grippaux.

Le choix des souches à utiliser pour chaque campagne est différent selon l'hémisphère Nord ou Sud.

Les réunions de validation des souches vaccinales se tiennent désormais deux fois par an et, grâce aux travaux de la «Pandemic Task Force», des recommandations et des plans de gestion du risque pandémique ont été développés par l'OMS.

Ils sont désormais diffusés à l'ensemble des pays et régulièrement remis à jour (disponibles sur site internet : <http://www.int/emc/diseases/flu/recommandations.html>). Le choix définitif des souches à utiliser pour la prochaine campagne de vaccination dans l'hémisphère Nord s'effectue en janvier au cours de la réunion annuelle de Genève à l'OMS.

Cette décision est ensuite entérinée par l'Agence Européenne du Médicament puis par les agences nationales. Chaque année, le NIBSC distribue aux fabricants les souches sélectionnées qui serviront à la fabrication du vaccin de la saison suivante ainsi qu'aux réactifs de titrage.

Cette surveillance ne permet cependant pas de prédire l'apparition d'une pandémie ou d'une épidémie, ni son impact, son origine ou sa diffusion géographique.

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

La prévention de la grippe peut reposer sur la vaccination ou une chimiothérapie antivirale.

■ Prophylaxie médicamenteuse

1. Amantadine, rimantadine

La prophylaxie médicamenteuse a surtout été pratiquée avec l'amantadine (MANTADIX®), efficace chez 70 % à 80 % des sujets jeunes à la posologie de 200 mg pendant 10 jours, et la rimantadine non disponible en France.

L'usage de l'amantadine est limité en raison de sa toxicité (effets indésirables neurologiques et digestifs), de son inefficacité sur le virus de la grippe B et de la sélection rapide de souches résistantes (6, 10).

2. Antiviraux spécifiques

Deux nouveaux antiviraux spécifiques de la grippe sont apparus en France : le zanamivir (RELENZA®, spray nasal, laboratoires Glaxo-Wellcome, commercialisé en 1999) et l'oseltamivir (TAMIFLU®, voie orale, laboratoires Roche, qui sera commercialisé en 2001). Ce sont des inhibiteurs de la neuraminidase.

D'après les premières études cliniques, ils sont actifs sur les virus A et B, leurs effets indésirables semblent peu fréquents mais des souches résistantes ont déjà été décrites *in vitro* et *in vivo* (40, 56, 63).

Actuellement, en France, seul le zanamivir a une indication dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'adolescent.

■ Vaccination

1. Généralités

Malgré l'existence d'antiviraux qui permettent de traiter la maladie, il est généralement admis que la vaccination est le meilleur moyen de contrôler l'impact des virus de la grippe sur les populations humaines.

En France, d'après la commission de transparence de l'AFSSAPS, le vaccin antigrippal est un médicament de première intention et apporte un niveau "important" de service médical rendu. En effet, il n'existe pas de stratégie préventive alternative présentant des résultats équivalents en terme de ratio efficacité/tolérance.

La vaccination contre la grippe n'est pas obligatoire ; elle est inscrite au calendrier des vaccinations de la direction générale de la santé et du comité technique des vaccinations.

2. Recommandations concernant la grippe : avis du CSHPF

2.1. Nouvelles recommandations

Les recommandations de la vaccination contre la grippe ont été évaluées et actualisées par le comité technique des vaccinations (CTV) en 1999 et reprises par le conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) (4, 5).

Les modifications portent :

- sur l'âge de la vaccination systématique des personnes âgées qui a été abaissé de 70 à 65 ans,
- sur la définition des sujets à risque vis à vis de la grippe, qui a été précisée.

De nouvelles recommandations ont été introduites qui visent à assurer une protection individuelle, pour des personnes exposées à des risques particuliers, ou collective, notamment en recommandant la vaccination pour certaines personnes (professionnel de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque) susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque.

La France vient ainsi de s'aligner officiellement sur la politique vaccinale adoptée par la majorité des autres pays qui recommandent une vaccination à partir de 65 ans, et non plus 70 ans (75 ans avant 1985). Sur la base de la pyramide des âges actuelle en France, cette population de plus de 65 ans représente 8 843 000 personnes.

Il convient d'ajouter à ce chiffre celui des sujets à risque (32), ainsi que celui des ventes de vaccin antigrippal non remboursées qui représentent environ 4 millions de doses chaque année en France.

2.2. Sujets à risque

Les sujets à risque sont des personnes pour lesquelles la grippe peut provoquer la décompensation d'une maladie chronique (8) telle que les affections de longue durée (cf tableau I).

2.3. Autres catégories de personnes pour lesquelles l'indication du vaccin est à l'étude

* Personnel soignant

D'après le CTV, le personnel soignant devrait être protégé en situation épidémique pour ne pas transmettre le virus aux personnes dont il s'occupe.

Tableau I : Pathologie dans lesquelles la vaccination contre la grippe est recommandée (5)

Affections bronchopulmonaires chroniques
dont asthme(a)
dysplasie broncho-pulmonaire
et mucoviscidose

Cardiopathies congénitales mal tolérées,
insuffisances cardiaques graves
et valvulopathies graves

Néphropathies chroniques graves,
syndromes néphrotiques purs et primitifs

Drépanocytoses,
homozygotes et double hétérozygotes S/C,
thalassodrépanocytose

Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant
ne pouvant être équilibrés par le seul régime

Déficits immunitaires cellulaires
(chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être portée par l'équipe qui suit le patient)

Personne séjournant dans un établissement de santé de long ou moyen séjour, quel que soit son âge

Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour un syndrome de Kawasaki compliqué et une arthrite chronique juvénile)

(a) certains auteurs ont montré que le rapport bénéfice/risque serait favorable (7, 74)

Des études ont mis en évidence une diminution de la mortalité chez les sujets âgés lorsque le personnel des structures de long séjour est vacciné (77).

* Entourage des personnes à haut risque de forme grave de la grippe

Le CTV recommande également la vaccination de l'entourage des personnes à haut risque de forme grave de la grippe pour établir un "cercle protecteur". Les résidents chroniques en milieu de soins quel que soit leur âge, comme par exemple les pensionnaires d'institutions d'enfants handicapés au sein desquelles une épidémie de grippe serait très lourde à gérer.

Remarque.

Ces recommandations vaccinales du CTV - il s'agit uniquement de recommandations mais pas de décisions - sont incluses dans le calendrier vaccinal 2000.

La CNAM, qui accentue les actions de prévention, devrait cependant tenir compte de ces nouvelles recommandations dès cette année.

*** Adultes en bonne santé**

La vaccination des adultes en bonne santé n'entraîne pas d'effets indésirables systémiques à court terme.

Un essai randomisé en double aveugle réalisé aux États-Unis sur 849 salariés (67, 69) montre par ailleurs qu'elle est médicalement et économiquement utile.

Cependant, avant de conclure, il est nécessaire de disposer d'autres études car la population étudiée n'était pas comparable à la population générale.

*** Femmes enceintes**

Plusieurs pays ont émis des recommandations concernant la vaccination des femmes enceintes du fait d'une augmentation de la morbidité maternelle due à la grippe (65).

Aux États-Unis la vaccination est recommandée dès le deuxième trimestre de la grossesse pour protéger la femme mais aussi le nouveau-né grâce aux anticorps transmis.

En Europe, il n'existe aucune directive.

Les experts français déconseillent la vaccination systématique au premier trimestre en raison des risques d'avortements spontanés (17).

3. En pratique

Une prise en charge du vaccin est adressée par les caisses primaires d'assurance maladie (en métropole) et les caisses générales de sécurité sociale (dans les départements d'outre-mer) aux affiliés du régime général âgés de 65 ans et plus ou présentant une pathologie à risque (plus de 5 millions de personnes concernées en 1999).

Une campagne de communication sur la vaccination antigrippale (film de télévision, affiches, dépliants, radio) est lancée fin septembre chaque année au moment où le vaccin arrive dans les pharmacies.

Depuis 1999, le vaccin est inscrit sur la liste des spécialités remboursables. Son prix unique est fixé à 42,70 F, soit 6,51 euros. Il est pris en charge à 100 % pour les personnes qui ont reçu la prise en charge et qui ont demandé à leur médecin une prescription (65 % pris en charge par le risque maladie et 35 % par le fond national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire).

Dans les autres cas, il n'est pas remboursé.

4. Conclusion

Les 12^{èmes} rencontres européennes sur la grippe et sa prévention présentées par le GEIG (Groupe d'Etude et d'Information sur la Grippe) ont montré l'impact important de la vaccination sur la diminution du nombre de décès attribués à la grippe en France depuis que la couverture vaccinale des personnes âgées s'est étendue (23) (figure 3).

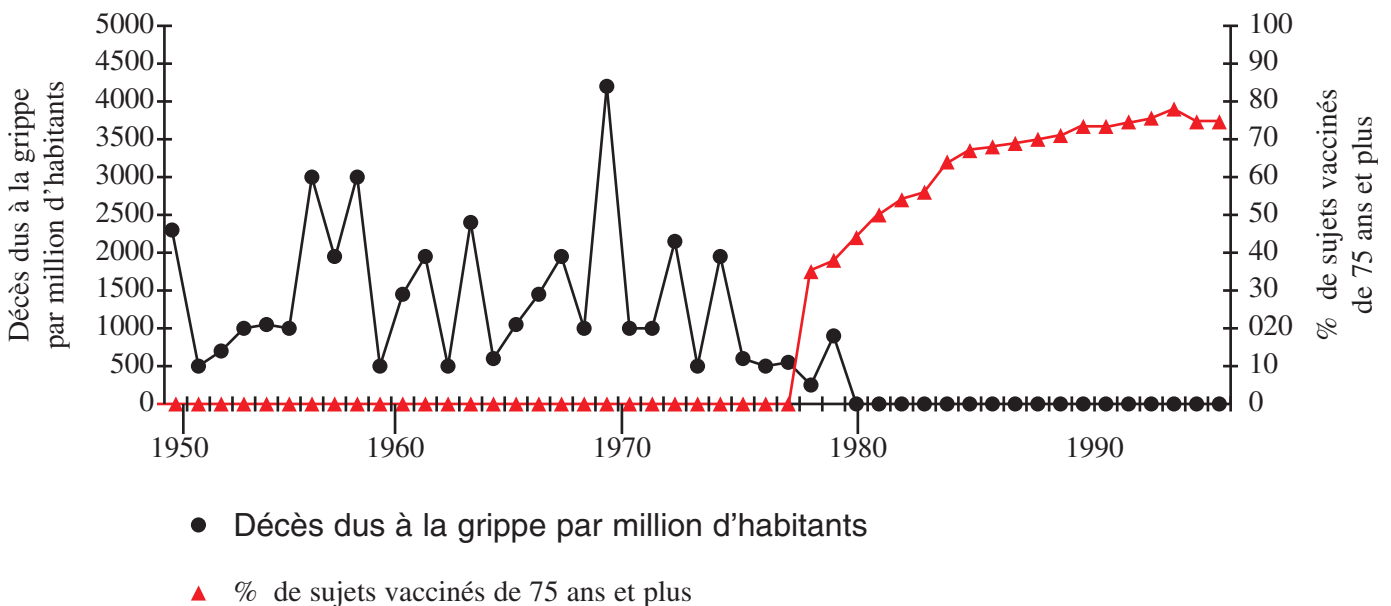


Figure 3 : Evolution de la mortalité attribuée à la grippe et de la couverture vaccinale antigrippale des patients de 75 ans et plus en France (source Open Rome – Données : INSERM (SC8), INSEE, CNAMTS, GEIG).

Cette dernière s'est par ailleurs accrue de manière régulière depuis la reconnaissance et la prise en charge de la vaccination antigrippale par les pouvoirs publics.

PRÉSENTATION - MODE de FABRICATION

■ Présentation

1. Souches vaccinales utilisées

Le vaccin grippal est un mélange de trois souches de *Myxovirus influenzae* inactivé : deux de type A et une de type B. Il est donc dit "trivalent".

Le tableau II présente l'historique des compositions des vaccins grippaux pour l'hémisphère nord depuis 1976.

Pour la saison 2000/2001 dans l'hémisphère nord, les souches recommandées par l'OMS puis validées par l'agence européenne du médicament et les agences nationales sont :

- A/MOSCOW/10/99 (H3N2),
- A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1),
- B/BEIJING/184/93.

Pour la saison 1999/2000, les souches recommandées étaient les suivantes :

- A/SYDNEY/5/97 (H3N2)
- A/BEIJING/262/95 (H1N1)
- B/BEIJING/184/93

Remarques :

- Des souches "analogues" à celles recommandées par l'OMS peuvent être utilisées : elles sont identiques au niveau antigénique mais isolées dans une autre région. La souche B/HARBIN/7/94 est par exemple analogue à la souche B/BEIJING/184/93.

- Par ailleurs, des souches recommandées par l'OMS peuvent également être utilisées telles quelles ou sous forme de "réassortant" : elles sont alors identiques au niveau antigénique mais dotées d'une plus grande facilité de culture. Ainsi, la souche A/SYDNEY/5/97-IVR 108 est un réassortant de la souche A/SYDNEY/5/97.

2. Différentes catégories de vaccins

Il existe plusieurs catégories de vaccin contre la grippe : les vaccins à "virions entiers" (ne sont plus commercialisés), les vaccins "fragmentés" et les vaccins à «sous-unités».

2.1. Vaccins à "virions entiers"

Les vaccins à "virions entiers" contiennent des virus complets purifiés et inactivés qui induisent une bonne réponse immunitaire.

Cependant, ils sont mal tolérés du fait de la présence de substances réactogènes comme l'enveloppe lipidique du virus. Ce type de vaccin n'est donc plus commercialisé.

2.2. Vaccins "fragmentés"

Les vaccins "fragmentés" sont des vaccins purifiés et inactivés contenant des antigènes de surface (neuraminidase et hémagglutinine) et des antigènes internes du virus grippal (nucléoprotéines, protéine matricielle).

Les substances réactogènes comme l'enveloppe lipidique du virus sont éliminées.

Tout en induisant une bonne réponse immunitaire, ces vaccins sont mieux tolérés que les vaccins à virions entiers. Sept spécialités sont disponibles en France :

FLUARIX®, IMMUGRIP®, MUTAGRIP®, PRÉVIGRIP®, TETAGRIP® (tétanos + grippe), VAXIGRIP®.

2.3. Vaccins à "sous-unités"

Les vaccins à "sous-unités" ou "antigènes de surface" contiennent uniquement les antigènes de surface purifiés, nécessaires à une bonne induction de la réponse immunitaire. Les antigènes internes et l'enveloppe lipidique du virus sont éliminés par un traitement approprié.

Comme les vaccins "fragmentés", ils sont mieux tolérés que les vaccins entiers. Ils sont inactivés.

Deux spécialités sont disponibles en France : FLUVIRINE® et INFLUVAC®.

■ Mode de fabrication

1. Multiplication des souches vaccinales

Quel que soit le type de vaccin (fragmenté ou à sous-unités), une première étape de multiplication des souches virales recommandée par l'OMS permet de disposer d'une quantité importante de virus pour la production du vaccin.

Les trois souches virales sélectionnées (A/H3N2, A/H1N1 et B) sont inoculées séparément dans la cavité allantoïque d'œufs de poules embryonnés de 10 à 12 jours.

Après incubation des œufs pendant 48 à 72 heures à une température de 33°C à 38°C selon la souche, le liquide allantoïque est prélevé, clarifié et concentré, permettant d'obtenir une suspension virale concentrée.

Tableau II : Historique des compositions des vaccins grippaux pour l'hémisphère nord
(d'après les recommandations de l'OMS)

Année	Souche A/H1N1	Souche A/H3N2	Souche B
1976-1977			
Bivalent	—	Victoria/75	Hong Kong/73
Monovalent	New Jersey/76	—	—
Trivalent	Fort Dix/76	Victoria/75	Hong Kong/73
1978-1979	USSR/77	Texas/77	Hong Kong/73
1979-1980	USSR/77	Texas/77	Hong Kong/73
1980-1981	USSR/77	Texas/77	—
1981-1982	Brazil/78	Bangkok/79	Singapore/79
1982-1983	Brazil/78	Philippines/2/82	Singapore/79
1984-1985	Chili/1/83	Philippines/2/82	Singapore/79
1985-1986	Chili/1/83	Philippines/2/82	URSS/100/83
1986-1987	Chili/1/83	Mississippi/1/85	Ann Arbor/1/86
1987-1988	Singapore/6/86	Leningrad/6/86	Ann Arbor/1/86
1988-1989	Singapore/6/86	Sichuan/2/87	Beijing/1/87
1989-1990	Singapore/6/86	Shangai/11/87	Yamagata/16/88
1990-1991	Singapore/6/86	Guizhou/54/89	Yamagata/16/88
1991-1992	Singapore/6/86	Beijing/353/89	Yamagata/16/88
1992-1993	Singapore/6/86	Beijing/353/89	Yamagata/16/88
1993-1994	Singapore/6/86	Beijing/353/89	Panama/45/90
1994-1995	Singapore/6/86	Shandong/9/93	Panama/45/90
1995-1996	Singapore/6/86	Johannesburg/33/94	Beijing/184/93
1996-1997	Singapore/6/86	Wuhan/359/95	Beijing/184/93
1997-1998	Bayern/7/95	Wuhan/359/95	Beijing/184/93
1998-1999	Beijing/262/95	Sydney/5/97	Beijing/184/93
1999-2000	Beijing/262/95	Sydney/5/97	Yamanashi/166/98
2000-2001	New Caledonia/20/99	Moscow/10/99	Beijing/184/93

À ce stade de fabrication, le mercurothiolate sodique (thiomersal) est quasi systématiquement utilisé pour supprimer toute trace de prolifération bactérienne.

Des recommandations récentes, américaines et européennes, vont dans le sens d'un remplacement de ce dérivé mercuriel par d'autres conservateurs, mais ce remplacement n'a pas encore pris effet cette année pour tous les vaccins.

Des antibiotiques sont ajoutés dans le liquide allantoïque dont les traces résiduelles dans le vaccin imposent la vigilance chez les sujets présentant des réactions d'hypersensibilité à ces substances actives (cf. précautions d'emploi).

2. Inactivation des souches vaccinales

L'inactivation complète de l'infectiosité virale est obtenue par traitement de la suspension virale précédemment obtenue par :

- le formaldéhyde (VAXIGRIP®, TETAGRIP®, MUTAGRIP®, PRÉVIGRIP® et IMMUGRIP®),
- le formaldéhyde associé au désoxycholate (INFLUVAC®),
- la β propionolactone (FLUVIRINE®).

3. Fragmentation des souches vaccinales (vaccins fragmentés)

Chaque lot de suspension virale concentrée et inactivée est fragmenté par traitement chimique par :

- l'octoxynol-9 pour les vaccins VAXIGRIP®, TETAGRIP®, MUTAGRIP® et IMMUGRIP®,
- le désoxycholate de sodium pour FLUARIX®,
- le tween-éther pour PRÉVIGRIP®.

À l'issue de cette étape est obtenu un vaccin grippal inactivé, fragmenté, concentré et monovalent.

Ce vaccin doit répondre :

- aux exigences de l'OMS (1990 : révision n° BS/90.1635),
- et être conforme aux normes de la monographie sur le vaccin grippal (virus fractionné) de l'édition 1992 de la Pharmacopée Européenne.

4. Extraction sélective des antigènes de surface (vaccins à sous-unités ou antigènes de surface)

Deux procédés d'extraction des antigènes de surface sont actuellement utilisés :

- la solubilisation de la membrane virale par un détergent (nonoxynol), suivie d'une centrifugation zonale en gradient

de saccharose (FLUVIRINE®),

- la solubilisation sélective des antigènes de surface du virus par le cetyltriméthylammonium (INFLUVAC®).

À l'issue de cette étape est obtenu un vaccin grippal inactivé, à antigènes de surface, concentré et monovalent. Ce vaccin doit répondre aux spécifications décrites dans la troisième édition de la Pharmacopée Européenne, monographie n° 869 intitulée : vaccin grippal inactivé à antigènes de surface.

5. Obtention du vaccin grippal trivalent

Les trois lots de vaccin monovalent précédemment obtenus après fragmentation ou extraction sélective des antigènes de surface sont mélangés pour obtenir le vaccin trivalent final dont la formulation contient 15 μ g d'hémagglutinine de chacune des souches virales (A/H3N2, A/H1N1 et B), selon la recommandation faite dans le document "Note for guidance on harmonization of requirements for *influenzae* vaccines" CPMP/BWP/214/96.

6. Perspectives de développement du vaccin

Les principales améliorations envisagées actuellement visent d'une part à s'affranchir des contraintes liées à la production - principalement le remplacement de l'œuf de poule embryonné par la culture cellulaire - et d'autre part à développer de nouvelles formulations vaccinales à immunogénicité renforcée.

Une première voie de recherche porte donc actuellement sur l'ajout d'adjuvants dans le vaccin antigrippal de façon à en augmenter l'immunogénicité (93).

Une seconde voie de recherche porte sur le développement de vaccins vivants atténués. Administrés par inhalation ou voie intranasale, ils sont capables d'induire en plus d'une immunité systémique une immunité locale, proche de l'immunité naturelle (94).

L'application des techniques du génie génétique offre également de nombreuses perspectives :

- production d'antigènes de surface purifiés sans avoir à cultiver le virus sur œufs de poule embryonnés,
- manipulation du génome de virus grippaux afin d'obtenir des virus non pathogènes mais très immunogènes (95).

■ Caractéristiques des différents vaccins antigrippaux commercialisés en France

Tableau III : Caractéristiques des vaccins pour 2000/2001 (100)

	VAXIGRIP® MUTAGRIP® TETAGRIP®	(a) (b) (c)	IMMUGRIP®	PRÉVIGRIP®
Type	Vaccin inactivé à virion fragmenté		Vaccin inactivé à virion fragmenté	Vaccin inactivé à virion fragmenté
Souches vaccinales* analogues à :	- A/MOSCOW/10/99 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/NEW CALEDONIA/20/99 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine) + une dose vaccinante d'anatoxine tétanique pour (c)		- A/SYDNEY/5/97 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/BEIJING/262/95 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine)	- A/SYDNEY/5/97 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/BEIJING/262/95 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine)
Excipients	- Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté		- Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté	- Chlorure de magnésium - Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté
Résidus de fabrication	- Néomycine - Formaldéhyde - Octoxynol-9		- Néomycine - Formaldéhyde - Octoxynol-9	- Polymyxine B - Formaldéhyde - Diéthyléther
Conservateur	Mercurothiolate sodique		Mercurothiolate sodique	Absence
Conservation	À conserver entre + 2°C et + 8°C À l'abri de la lumière. Ne pas congeler		À conserver entre + 2°C et + 8°C À l'abri de la lumière. Ne pas congeler	À conserver entre + 2°C et + 8°C À l'abri de la lumière. Ne pas congeler
Présentation	Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 ml, sauf (b) : 0,25 ml		Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 ml,	Suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 ml
Laboratoire	Aventis Pasteur SA		Pierre Fabre Médicament	Chiesi (anciennement Chiron)
N° AMM	(a) 321 299.0 (1977) (b) 345 914.7 (1998) (c) 320 152.6 (1974) (d) 329 361.7 (1987)		333 855.0 (1991)	333 872.2 (1991)
Révision AMM	2000		1999	1999
Prix	42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités		42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités	42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités

* Recommandation OMS et décision Communauté européenne (hémisphère Nord), saison 2000 / 2001

** selon les conditions de l'arrêté publié au JO le 31.08.1999

FLUARIX®	FLUVIRINE®	INFLUVAC®
Vaccin inactivé à virion fragmenté	Antigènes de surface	Antigènes de surface
- A/SYDNEY/5/97 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/BEIJING/262/95 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine)	- A/SYDNEY/5/97 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/BEIJING/262/95 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine)	- A/SYDNEY/5/97 (H3N2) (15 µg d'hémagglutinine) - A/BEIJING/262/95 (H1N1) (15 µg d'hémagglutinine) - B/BEIJING/184/93 (15 µg d'hémagglutinine)
- Chlorure de magnésium - Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté - Octoxynol - Polysorbate 80	- Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté	- Chlorure de calcium - Chlorure de magnésium - Chlorure de potassium - Chlorure de sodium - Dihydrogénophosphate de potassium - Eau ppi - Hydrogénophosphate de sodium dihydraté
- Gentamicine - Formaldéhyde	- Néomycine - Polymyxine B - Nonoxynol 101 - Bétapropiolactone	- Gentamicine - Formaldéhyde - Bromure de céthyltriméthylammonium - Désoxycholate de sodium
Mercuriothiolate sodique	Absence	Mercuriothiolate sodique
À conserver entre + 2°C et + 8°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	À conserver entre + 2°C et + 8°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	À conserver entre + 2°C et + 8°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler
Suspension injectable en seringue pré- remplie de 0,5 ml	Suspension injectable en seringue pré- remplie de 0,5 ml	Suspension injectable en seringue pré- remplie de 0,5 ml
Smithkline Beecham	Medeva Pharma	Solvay Pharma
341 297.3 (1996)	336 078.5 (1993)	336 521.6 (1993)
1999	1999	1999
42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités	42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités	42,70 F (6,51 euros) Remboursement SS 65 %** Agréés collectivités

Tableau III

ÉVALUATION CLINIQUE

■ Généralités

Les vaccins antigrippaux inactivés ont eu un grand impact sur la réduction des taux de grippe et de la sévérité de la maladie chez les sujets vaccinés qui la contractaient tout de même (14).

L'efficacité protectrice du vaccin dépend de l'âge du patient, de l'état de son système immunitaire, mais elle est surtout conditionnée par la similitude entre les souches utilisées dans le vaccin et celles circulant dans l'environnement au même moment.

Les vaccins trivalents ont une similitude antigénique avec les souches circulantes. Avec une similitude virale élevée, l'efficacité sérologique varie de 70 % à 90 % et le taux de protection sur les gripes virologiquement prouvées serait de 50 % à 80 % (62, 81, 90).

Chaque année, l'AMM des vaccins antigrippaux est mise à jour pour se mettre en conformité avec les recommandations de l'OMS concernant les souches virales à utiliser. Toutefois, la fabrication de ces vaccins durant de 6 à 9 mois, les vaccins inactivés correspondant à une année déterminée contiennent obligatoirement des antigènes de souches virales de l'année précédente. La vaccination est plus efficace sur les cas de grippe A virologiquement prouvés que sur les cas cliniques déclarés (29), parce qu'il existe des syndromes grippaux non dus aux virus grippaux.

L'efficacité des différents types de vaccins peut être évaluée selon des critères cliniques ou immunologiques. Selon les études, les résultats ne sont pas toujours convergents pour un même type de population en fonction du critère retenu.

L'intercomparaison directe des vaccins n'a pas eu lieu dans la plupart des études portant sur l'efficacité vaccinale, que ce soit en terme de réponse immunologique ou en terme d'efficacité clinique. Les vaccins antigrippaux commercialisés obéissant tous aux critères d'immunogénicité fixés par l'OMS (cf infra), leur efficacité vaccinale est évaluée de manière commune.

■ Efficacité immuno-clinique

1. Efficacité immunologique

1.1. Taux sériques

L'activité des vaccins antigrippaux est évaluée par la mesure du taux sérique d'anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) neutralisants dirigés contre les souches utilisées dans

les vaccins.

Le dosage de ces anticorps se fait :

- soit par inhibition de l'hémagglutination (IH),
- soit par hémolyse radiale (SRH : single radial haemolysis).

Des témoins doivent être introduits au cours de ces tests.

Le taux d'anticorps anti-HA assurant une protection contre la grippe doit être ≥ 40 en IH, ou positive en SRH.

L'antigène pris en compte est toujours l'hémagglutinine, que le vaccin soit de type entier ou fractionné.

L'évaluation de l'immunogénicité des vaccins peut être définie selon 3 paramètres : le taux de séroprotection, le taux de séroconversion, et la moyenne géométrique des titres.

— *Taux de séroprotection*

Le taux de séroprotection contre la grippe correspond au pourcentage de sujets vaccinés ayant un taux d'anticorps anti-HA ≥ 40 par dosage en IH.

— *Taux de séroconversion*

Le taux de séroconversion contre la grippe correspond au pourcentage de sujets ayant au moins quadruplé leur titre d'anticorps anti-HA, dosés en IH, après vaccination.

— *Rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps*

L'augmentation des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) est exprimée par le facteur multiplicatif entre les valeurs de MGT après et avant vaccination.

— *Recommandations européennes*

Des recommandations européennes fixent les normes à respecter pour ces paramètres d'immunogénicité (tableau IV). La qualité immunologique d'un vaccin est validée si au moins 1 de ces 3 paramètres est en conformité avec les normes européennes.

Tableau IV : Immunogénicité des vaccins selon les recommandations européennes (79)

Age :	18 à 60 ans	> 60 ans
% séroprotection	> 70 %	> 60 %
% séroconversion	> 40 %	> 30 %
Rapport MGT(a) après/avant vaccination	> 2,5	> 2,0

(a)MGT : moyenne géométrique des titres en anticorps

* Réponse immunologique

La réponse sérologique semble meilleure chez les adultes que chez les sujets âgés, bien que ces derniers puissent présenter des réponses comparables (79).

Les vaccins inactivés sont plus efficaces chez les sujets jeunes sains que chez les sujets âgés ou à risque.

De nombreux facteurs tels que la souche vaccinale, la durée de l'observation, les populations étudiées, influent sur les résultats des études d'efficacité.

— Personnes âgées

Chez les sujets de plus de 60 ans, l'efficacité immunologique serait de 43 à 68 % (35).

— Sujets jeunes sains

Chez les sujets jeunes sains, le taux de protection se situe entre 70 % et 90 % (90).

— Autres sujets

Les vaccins antigrippaux ont également démontré leur efficacité chez les sujets :

- asthmatiques (22, 71, 74, 46, 85),
- VIH séropositifs : la vaccination n'a pas ou peu d'effets, ou s'accompagne d'une élévation transitoire du taux d'ARN-VIH plasmatique ; les titres d'anticorps sont plus faibles et chutent plus vite que chez les VIH séronégatifs ; la vaccination est recommandée car une grippe aurait des conséquences potentielles et un effet plus marqué et plus prolongé sur la charge virale que la vaccination (39, 92),
- atteints de cancer du poumon (70),
- transplantés hépatiques (20), transplantés cardiaques (33), ou transplantés rénaux (82), bien que la réponse sérologique au vaccin soit réduite chez ces patients,
- atteints d'un désordre des systèmes hématopoïétique et lymphatique (19).

Chez les fumeurs âgés la vaccination semble plus efficace que chez les non-fumeurs concernant l'augmentation du titre d'anticorps. Le tabagisme n'aurait pas de signification clinique ou préventive dans le risque de grippe (24).

La vaccination semble par contre peu efficace chez les sujets atteints de myélome multiple (80).

2. Efficacité clinique

L'efficacité clinique des vaccins antigrippaux s'évalue sur la diminution du nombre d'hospitalisations, de cas cliniques déclarés, de la morbidité et de la mortalité (54, 67).

L'efficacité clinique est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes du fait de la réduction de la morbidité associée à la grippe.

L'efficacité vaccinale a été étudiée dans différentes populations (tableau V).

Tableau V : Efficacité vaccinale selon la population

Populations.....	Efficacité globale.....	Réf.....
Sujets jeunes.....	38 %.....	(38).....
Sujets âgés (≥ 60 ans).....	56 % (méta-analyse).....	(37)
Sujets âgés avec maladie pulmonaire chronique.....	> 70 %	(66)
Professionnels de santé	infection A : 88 % infection B : 89 % + baisse de mortalité	(21, 83, 98)

Chez les sujets âgés la vaccination antigrippale est efficace avec une réduction d'environ 50 % du risque d'affection respiratoire et une protection encore supérieure chez les sujets porteurs de maladies chroniques ou antérieurement vaccinés.

Les taux de complication et de mortalité des sujets vaccinés sont réduits respectivement de 72 % et 87 % (36, 75).

La vaccination annuelle est associée à une réduction du nombre d'hospitalisations, de la mortalité et de la morbidité dues à la grippe chez le sujet âgé quels que soient les groupes à risque (68).

La répétition chaque année de la vaccination ne semble pas atténuer la réponse immunologique (15, 26, 27) bien que cela soit controversé (42, 87). L'hypothèse d'une éventuelle augmentation de la réponse immunologique est posée.

Remarques.

- Les vaccins atténués administrés par voie intranasale sont également protecteurs contre les virus de type A ou B, avec un taux d'efficacité globale de plus de 90 % chez les enfants, ce qui rend possible leur utilisation (11, 12, 13, 68) ; cette voie d'administration est décevante chez l'adulte car l'efficacité ne serait que d'environ 48 % (29).

- Une augmentation de l'efficacité antigrippale pourrait être apportée par l'administration concomitante de vaccins inactivés et de vaccins atténués ou l'emploi de vaccins recom-

binants à base de vecteurs viraux de type baculovirus (14).

EFFETS INDÉSIRABLES

■ Généralités

Les vaccins actuellement disponibles sont en général bien tolérés quel que soit l'âge des sujets, avec moins de 5 % de cas d'effets indésirables rapportés (67, 89). Les vaccins à sous-unités devraient théoriquement entraîner une incidence plus faible de réactions systémiques ou locales par rapport aux vaccins fragmentés, mais cette différence potentielle n'a pas été cliniquement démontrée.

Les effets indésirables des vaccins antigrippaux consistent en :

- *réactions locales* : douleur au point d'injection, œdème,
- et/ou *réactions systémiques* : fièvre, myalgie, malaise, céphalées.

Ils apparaissent 8 à 24 heures après la vaccination et sont d'intensité modérée.

Les femmes semblent présenter davantage de réactions locales et systémiques que les hommes, sans qu'il y ait de variation de la réponse sérologique (16).

■ Effets particuliers

Certains effets indésirables particuliers ont été décrits mais portent sur très peu de cas, et la causalité du vaccin antigrippal reste à confirmer.

Il s'agit de cas de :

- dermatomyosite (48),
- pemphigus (31),
- rechute de thrombopénie immune (51),
- insuffisance rénale aiguë (25),
- atrophie du nerf optique (59), uvéite (54), névrite du nerf optique (44, 50),
- purpura (58, 78),
- affection rhumatologique (51),
- hémiparésie (84),
- troubles respiratoires (49),
- hypersensibilité immédiate.

■ Autres effets

1. Vascularite

Les données de la littérature rapporte des cas de vascularite après vaccination antigrippale dont l'expression clinique est

en général bénigne (43, 97).

Les mécanismes exacts mis en œuvre lors de ces vascularites restent discutés et le rôle des excipients ne doit sans doute pas être négligeable.

2. Allergie aux protéines de l'œuf

Tous les vaccins étant cultivés sur œufs embryonnés, le contenu plus ou moins élevé d'ovalbumine dans les différents vaccins pourrait influencer sur le profil de réaction post-vaccinale chez les personnes allergiques aux protéines d'œuf. Les sujets allergiques aux protéines d'œuf devraient être soit désensibilisés, soit non vaccinés (47).

3. syndrome de Guillain-Barré

Un risque augmenté de syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été suspecté lors des gripes de 1992-1993 et 1993-1994, mais il n'a été estimé qu'à un peu plus d'un cas par million de sujets vaccinés (55). Il a essentiellement été évoqué lors de la vaccination de masse aux États-Unis en 1996-97 en raison de l'apparition de la souche A/New Jersey/76 H1N1. Ce risque est négligeable comparé à celui entraîné par la grippe elle-même. D'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation détectable du risque de SGB suite à la vaccination antigrippale (73).

Remarque

Du fait de l'inactivation des virus, ces vaccins peuvent être administrés aux patients immunodéprimés et ne semblent pas exacerber les maladies neurologiques chroniques telles que la sclérose en plaques (86).

GROSSESSE

ET VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

1. Généralités

La vaccination antigrippale est possible durant tous les stades de la grossesse, aucun effet indésirable fœtal n'ayant été démontré et les réactions systémiques maternelles étant rares.

Cependant, l'utilisation de ces vaccins est déconseillée durant le premier trimestre afin d'éviter une coïncidence entre la vaccination et un avortement spontané ou des anomalies congénitales.

Lors des autres stades de la grossesse, toutes les femmes devraient être vaccinées car le virus de la grippe augmente la morbidité observée durant cette période (64).

Les femmes porteuses de maladies chroniques devraient

~~toutes être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse (2).~~

2. Données expérimentales

Il n'y a pas de données expérimentales de tératogénèse relatives aux différentes souches vaccinales utilisées.

Une étude prospective du Collaborative Perinatal Project (41) a permis l'évaluation de l'issue de 650 grossesses chez des femmes exposées au vaccin inactivé pendant les 4 premiers mois lunaires et chez 2283 femmes enceintes vaccinées à n'importe quelle période de leur grossesse.

La fréquence des anomalies congénitales majeures ou mineures et des principaux types de malformations n'est pas apparue supérieure à la fréquence attendue spontanément.

En 1976, une vaccination de masse a eu lieu aux États-Unis avec la souche *influenzae A/New Jersey/8/76* (28) chez des personnes de moins de 43 ans. 815 femmes enceintes ont été incluses au premier (37 %), deuxième (34 %) et troisième trimestre (29 %) de grossesse et 706 suivies prospectivement jusqu'à la naissance.

La vaccination a été bien tolérée (fièvre élevée survenant dans 0,1 % des cas). 189 femmes vaccinées juste avant ou au tout début de grossesse, ont été comparées à 517 contrôles. Les résultats ne mettent pas en évidence de complications liées à la vaccination.

À San Antonio (Texas) (91), l'effet de la vaccination a été évaluée chez les enfants de 56 femmes ayant reçu le vaccin au cours du deuxième et troisième trimestre de leur grossesse, mettant en évidence une immunisation passive de courte durée (un seul enfant ayant encore des anticorps à 6 mois).

Le Center for Disease Control (CDC) recommande, en période d'épidémie, de vacciner les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre

3. Conclusion

Compte tenu des données cliniques, la vaccination antigrippale peut être prescrite pendant la grossesse, si besoin, quel qu'en soit le terme.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES (100)

■ Indications

Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

■ Posologies

* **Une injection annuelle** est effectuée à l'automne. L'immunité s'installe 10 à 15 jours après la vaccination mais ne persiste qu'un an seulement, en raison de la variation du génome viral.

* **Adultes et enfants de plus de 36 mois** : une dose de 0,5 ml. Chez l'enfant de moins de 8 ans n'ayant pas été vacciné auparavant ou n'ayant pas été infecté par la grippe 2 injections (0,25 ou 0,5 ml selon l'âge) à un mois d'intervalle sont nécessaires.

* **Enfants de 6 à 36 mois** : une dose de 0,25. Pour les enfants n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant, une seconde dose doit être injectée après un intervalle d'au moins quatre semaines (données cliniques limitées).

* **Avant 6 mois** : il n'existe pas de données.

■ Voies d'administration

Le vaccin antigrippal doit être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

■ Interactions médicamenteuses

1. Autres vaccins

Le vaccin antigrippal peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, les injections doivent être pratiquées sur deux membres différents.

2. Théophylline et warfarine (73)

L'association du vaccin antigrippal à la théophylline ou à la warfarine pourrait se traduire par une diminution de l'élimination de la théophylline ou de la warfarine (inhibition du cytochrome P450).

Ces interactions semblent être sans incidence clinique.

■ Interactions avec les examens de laboratoire

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux épreuves sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps

contre VIH1, hépatite C, et surtout HTLV 1. Infirmées par le Western-Blot, ces réactions transitoires faussement positives sont dues à la spécificité insuffisante de certains réactifs de sérodiagnostic VIH commercialisés.

■ Contre-indications

- La vaccination antigrippale est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux œufs, aux protéines de poulet ou à l'un des composants du vaccin.

- La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

■ Mises en garde et précaution d'emploi

* **Réaction anaphylactique** : comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin (solution d'adrénaline injectable).

* **Voie intra-vasculaire** : le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

* **Immunodépression** : la réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

* **Conduite des véhicules** : il est improbable que la vaccination produise un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

* **Hypersensibilité à certains antibiotiques** : en raison de l'utilisation de certains antibiotiques au cours de la production, il est possible de retrouver ces substances à l'état de traces. Il convient donc d'utiliser ces vaccins, en fonction de leur composition, avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité connue à cet/ces antibiotique(s).

Exemples, pour l'année 2000-2001 :

- . gentamicine pour FLUARIX® et INFLUVAC®,
- . néomycine pour IMMUGRIP®, MUTAGRIP®, TETAGRIP®, et VAXIGRIP®,
- . néomycine + polymyxine B pour FLUVIRINE®,
- . polymyxine B pour PREVIGRIP®,

* **Drépanocytose** : risque de crise en cas de fièvre post-vaccinale.

* **Asthme** : d'après un essai randomisé, la primo-vaccination avec vaccin inactivé pourrait être suivie d'une faible détérioration de la fonction pulmonaire, qui est en fait lar-

gement compensée par les bénéfices de la vaccination, puisque la grippe exacerbe l'asthme.

* **Sclérose en plaques** : d'après une étude néerlandaise sur 53 patients, le taux de poussées est supérieur après la survenue d'une grippe qu'après la vaccination : 33 % versus 5 %. La vaccination devrait donc être pratiquée, mais étant donné le risque de poussée, chaque cas est à examiner individuellement.

■ Grossesse – allaitement (RCP)

Il n'y a pas de données fiables chez l'animal concernant l'impact de la vaccination antigrippale sur la grossesse et l'allaitement.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un risque tératogène ou fœtotoxique pendant la grossesse.

Des études portant au total sur plus de 2 000 femmes enceintes vaccinées n'ont pas mis en évidence d'effets adverses néonataux. Chez certaines femmes enceintes à haut risque, il convient de mettre en balance les risques possibles de la grippe et les risques possibles de la vaccination.

Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.

IMPACT ÉCONOMIQUE

(23, 57)

L'évaluation de l'impact médico-économique de la grippe est difficile. L'incidence de la maladie et de ses conséquences est difficile car son diagnostic est rarement posé avec certitude, la confirmation virologique n'étant réservée qu'à certains cas. L'estimation doit porter à la fois sur les coûts directs et les coûts indirects.

Une étude menée en 1998 par la coordination des GROG a permis de réaliser une estimation du "prix de la grippe" en France en médecine ambulatoire. Deux périodes hivernales consécutives ont été étudiées, l'hiver 1996-97 et l'hiver 1997-98.

Alors que 8 115 022 cas de grippe ont été rapportés le premier hiver, seulement 2 783 186 cas l'ont été au cours du second hiver. Une répartition en fonction de l'âge et de la sévérité clinique a été réalisée ; selon la catégorie concernée le coût direct d'un cas de grippe est compris entre 189 et 781 FF soit un coût direct moyen de 334 FF (Tableau VI).

Ce coût comprend les honoraires médicaux, les dépenses pharmaceutiques, les examens complémentaires (radiogra-

phie, biologie) et les honoraires paramédicaux.

Si le coût indirect est considéré, il faut intégrer le montant des pertes liées à l'inactivité temporaire des patients et donc tenir compte des journées non travaillées.

Pendant l'hiver 96-97, le nombre d'arrêts de travail liés à la grippe est estimé à 1 712 428, ce qui correspond à environ 8 734 000 journées de travail perdues.

Pendant l'hiver suivant, seulement 465 593 arrêts de travail ont été dénombrés soit 2 375 000 journées de travail perdues. Une journée de travail a été valorisée à 234,83 FF, ce qui correspond au prix moyen d'une indemnité journalière maladie.

Ainsi, en France, le coût global d'un cas de grippe a été en moyenne de 582 FF pendant l'hiver 96-97 et de 540 FF pendant l'hiver 97-98.

Le coût de la grippe en médecine ambulatoire est estimé à plus de 500 millions de FF par million de cas. Une part de ces dépenses est à la charge de l'assurance maladie, une part à la charge des individus et une dernière part à la charge des employeurs lorsqu'ils continuent à payer une partie des salaires.

La stratégie vaccinale mise en place en France a permis non seulement de baisser la mortalité mais aussi de réduire les dépenses de santé car les bénéfiques sont supérieures au coût des vaccins (232 millions de FF en 1997) et au coût de la communication lors de la campagne 1997 (4 millions de FF).

CONCLUSION

Les vaccins antigrippaux ont démontré leur efficacité dans la prévention de la grippe, quels que soient les catégories d'âge ou l'état immunitaire des sujets, et ont diminué la mortalité attribuable à cette infection.

Les effets indésirables des vaccins sont d'intensité modérée et seuls les cas d'allergie aux protéines d'œuf ou à un autre composant du vaccin contre-indiquent leur utilisation.

De plus, l'impact économique de la vaccination en France s'avère d'un rapport coût-efficacité favorable puisque les coûts directs et indirects engendrés par celle-ci sont inférieurs à ceux entraînés par une possible épidémie.

Les fréquentes variations antigéniques des virus de la grippe imposent une modification annuelle de la composition des vaccins, l'immunité apportée par la vaccination n'étant valable que pour une souche virale définie.

Un rythme annuel de vaccination est ainsi recommandé afin d'assurer une bonne prévention de la maladie, en particulier chez les sujets à risque et les sujets âgés de plus de 65 ans chez qui la gratuité du vaccin est un atout supplémentaire pour une stratégie vaccinale efficace.

Enfin, dans un proche avenir, des vaccins vivants administrés par voie nasale devraient être disponibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Anonyme. La Grippe. Stratégies de vaccination Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 1994.
- 2 - Anonyme. Prevention and control of influenzae : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998 ; **47** (RR-6) : 5.
- 3 - Anonyme. Données sur la grippe à virus A(H5N1) à Hong Kong et sur le début de l'épidémie de grippe à virus A(H3N2) en France. BEH 1998 ; **8/1** : 31
- 4 - Anonyme. "Avis des 19 et 25 novembre du Conseil supérieur d'hygiène de France concernant la vaccination contre la grippe" (Comité technique des vaccinations et section des maladies transmissibles). Bulletin officiel MES

Tableau VI : Coût moyen direct d'un cas de grippe selon l'âge et la sévérité (francs français)

Classes d'âge	Sévérité clinique		
	Faible	Forte	Grippe compliquée
Enfants de 0 à 14 ans	189 F	267 F	509 F
Adultes de 15 à 64 ans	212 F	357 F	648 F
Adultes de 65 ans et plus	229 F	443 F	781 F

99/51 : 219-220.

- 5 - Anonyme. "Avis du Conseil supérieur d'hygiène de France concernant la vaccination contre la grippe" (section des maladies transmissibles) du 12 mai 2000 relatif au calendrier vaccinal 2000. B.O.M.E.S. du 8 juillet 2000.
- 6 - Anonyme. "influenzae". In "Martindale The complete drug reference", 32nd ed. The Pharmaceutical Press, London, 1999 : 601-602.
- 7 - Anonyme. Biodrugs 1999 ; 131 : 223-228.
- 8 - Anonyme. CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés), 1999.
- 9 - Aymard M. Grippe. In "Maladies Infectieuses 1" C. Perronne Ed Inter Med; 48: 309-16.
- 10 - Aymard M. Place des vaccins et des antiviraux dans une stratégie de santé publique Troisième session des IV^{èmes} journées nationales des GROG. Paris, 25 novembre 1999.
- 11 - Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzae virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000 ; **136** (2) : 168-75.
- 12 - Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzae virus vaccine. *J Infect Dis* 2000 ; **181** (3) : 1133-7.
- 13 - Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzae virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998 ; ; **338** (20) : 1405-12.
- 14 - Betts RF, Treanor JJ. Approaches to improved influenzae vaccination. *Vaccine* 2000 ; **18** (16) : 1690-5.
- 15 - Beyer WE, De Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD. Protection against influenzae after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999 ; **159** (2) : 182-8.
- 16 - Beyer WE, Palache AM, Kerstens R, Masurel N. Gender differences in local and systemic reactions to inactivated influenzae vaccine, established by a meta-analysis of fourteen independent studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; **15** (1) : 65-70.
- 17 - Bréart G. La grippe et la vaccination grippale chez la femme enceinte : aspects épidémiologiques. Treizièmes Rencontres Européennes sur la Grippe et sa Prévention, troisième session. 22 – 24 septembre 1999, Nice.
- 18 - Bricout F, Grimprel E. Guide de virologie médicale. Ellipses . 1998 : 68-71.
- 19 - Brydak LB, Calbecka M. Immunogenicity of influenzae vaccine in patients with hemato-oncological disorders. *Leuk Lymphoma* 1999 ; **32** (3-4) : 369-74.
- 20 - Burbach G, Bienzle U, Stark K et al. influenzae vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999 ; **67** (5) : 753-5.
- 21 - Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K et al. Effects of influenzae vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000 ; **355** (9198) : 93-7.
- 22 - Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenzae in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD000364.
- 23 - Cohen JM, Mosnier A, Livartowski A. L'impact médico-économique de la grippe. Enquête du Groupe d'Etude et d'Information sur la Grippe / Open Rome 1998.
- 24 - Cruijff M, Thijs C, Govaert T, Aretz K, Dinant GJ, Knottnerus A. The effect of smoking on influenzae, influenzae vaccination efficacy and on the antibody response to influenzae vaccination. *Vaccine* 1999 ; **17** (5) : 426-32.
- 25 - Damjanov J, Amato JA. Progression of renal disease in Henoch-Schonlein purpura after influenzae vaccination [letter]. *JAMA* 1979 ; **242** (23) : 2555-6.
- 26 - De Bruijn IA, Remarque EJ, Beyer WE, Le Cessie S, Masurel N, Ligthart GJ. Annually repeated influenzae vaccination improves humoral responses to several influenzae virus strains in healthy elderly. *Vaccine* 1997 ; **15** (12-13) : 1323-9.
- 27 - De Bruijn IA, Remarque EJ, Jol-van der Zijde CM, Van Tol MJ, Westendorp RG, Knook DL. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenzae vaccination. *J Infect Dis* 1999 ; **179** (1) : 31-6.
- 28 - Deinard AS. A/NJ/8/76 influenza vaccination program : effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; **140** : 240-5.
- 29 - Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenzae in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001269.
- 30 - Dolin R. Grippe. In "Principes de Médecine Interne" TR Harrisson. Ed Médecine Sciences Flammarion 1993 ; 1 (139) : 695-700.
- 31 - Downs AM, Lear JT, Bower CP, Kennedy CT. Does influenzae vaccination induce bullous pemphigoid? A report of four cases [letter]. *Br J Dermatol* 1998 ; **138** (2) : 363.
- 32 - Fedson DS. influenzae vaccination in 22 developed countries : an update to 1995. *Vaccine* 1997 ; **15** (14) : 1506-11.
- 33 - Fleury HJA. Virologie Humaine. 2ème Ed. Masson 1997 : 71-8.
- 34 - Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girgsdies OE, Haverich A. influenzae vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999 ; **18** (3) : 220-5.

- 35 - Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenzae vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine* 1994 ; **12** (13) : 1185-9.
- 36 - Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenzae vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994 ; **272** : 21, 1661-5.
- 37 - Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA, The efficacy of influenzae vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995 ; **123** (7) : 518-27.
- 38 - Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. influenzae vaccine efficacy in young, healthy adults. *Clin Infect Dis* 1998 ; **26** (4) : 913-7.
- 39 - Gunthard HF, Wong JK, Spina CA et al. Effect of influenzae vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000 ; **181** (2) : 522-31.
- 40 - Hayden FG. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzae virus infections. *N Engl J Med* 1997 ; **337** : 874-80.
- 41 - Heinonen OP. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc, Littleton, Mass, 1977.
- 42 - Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A. Assessment of inactivated influenzae-A vaccine after three outbreaks of influenzae A at Christ's Hospital. *Lancet* 1979 ; **1** (8106) : 33-5.
- 43 - Houston TP. Small-vessel vasculitis following simultaneous influenzae and pneumococcal vaccination. *N Y State J Med* 1983 ; **11-12** : 1182-3.
- 44 - Hull TP, Bates JH. Optic neuritis after influenzae vaccination. *Am J Ophthalmol* 1997 ; **124** (5) : 703-4.
- 45 - Huraux JM, Nicolas JC, Gut H. *Virologie* 1985 ; Med sciences Flammarion. 16 :164-181.
- 46 - Innes A, Beresford E, Bedford J. influenzae vaccination in asthma: a primary care experience. *Br J Gen Pract* 2000 ; **50** (450) : 27-30.
- 47 - James JM, Zeiger RS, Lester MR. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998 ; **133** : 624-8.
- 48 - Jani FM, Gray JP, Lanham J. Influenzae vaccine and dermatomyositis [letter]. *Vaccine* 1994 ; **12** (15) : 1484.
- 49 - Johnston SD, Kempston A, Robinson TJ. Pneumonitis secondary to the influenzae vaccine. *Postgrad Med J* 1998 ; **74** (875) : 541-2.
- 50 - Kawasaki A, Purvin VA, Tang R. Bilateral anterior ischemic optic neuropathy following influenzae vaccination. *J Neuroophthalmol* 1998 ; **18** (1) : 56-9.
- 51 - Kelsall JT, Chalmers A, Sherlock CH, Tron VA, Kelsall AC. Microscopic polyangiitis after influenzae vaccination. *J Rheumatol* 1997 ; **24** (6) : 1198-202.
- 52 - Kelton JG. Vaccination-Associated relapse of immune thrombocytopenia., *JAMA* 1981 ; **245** (4) : 369-70.
- 53 - Kerbaum S. *Eléments de Pathologie infectieuse*. 67^{ème} Ed. 1996 : 207-215.
- 54 - Knopf HL. Recurrent uveitis after influenzae vaccination. *Ann Ophthalmol* 1991 ; **23** (6) : 13-4.
- 55 - Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenzae vaccines. *N Engl J Med* 1998 ; **339** (25) : 1797-802.
- 56 - Lina B. Les antiviraux, études d'efficacité. IV^{èmes} journées Nationales des GROG –Paris, 25 novembre 1999.
- 57 - Livartowski A. L'impact médico-économique de la grippe en France. XIII^{èmes} Rencontres européennes sur la grippe et sa prévention. 22, 23 et 24 -09-1999, 2^{ème} session.
- 58 - Lohse A, Michel F, Auge B, Toussirot E, Wendling D. Vascular purpura and cryoglobulinemia after influenzae vaccination. Case-report and literature review. *Rev Rhum Engl* 1999 ; **66** (6) : 359-60.
- 59 - Macoul KL. Bilateral optic nerve atrophy and blindness following swine influenzae vaccination. *Ann Ophthalmol* 1982 ; **14** (4) : 398-9.
- 60 - Manuguerra JC, Hannoun C. Grippe et autres viroses respiratoires. Surveillance et diagnostic de laboratoire. Institut Pasteur. Ed. Collection des Laboratoires de référence et d'expertise. 1999 ; 23-59.
- 61 - Manuguerra JC. Les nouveaux virus de la grippe. *Bull Acad Natle Méd* 1999 ; **183** (7) : 1377-90.
- 62 - Meiklejohn G, Eickhoff, TC, Graves, P, IJ. Antigenic drift and efficacy of influenzae virus vaccines, 1976-1977. *J Infect Dis* 1978 ; **138** : 618.
- 63 - Monto AS. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzae A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999 ; **180** : 254-61.
- 64 - Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF. Impact of influenzae on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998 ; **148** : 1094.
- 65 - Neuzil KM. Aspects cliniques de la vaccination antigrippale chez la femme. Treizi^{èmes} Rencontres Européennes sur la Grippe et sa Prévention, troisième session. 22 –24 septembre 1999, Nice.
- 66 - Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenzae vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999 ; **130** : 397.

- 67 - Nichol KL, Margolis KL, Lind A et al. Side effects associated with influenzae vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996 ; **156** (14) : 1546-50.
- 68 - Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenzae virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 ; **282** (2) : 137-44.
- 69 - Nichol KL. "The effectiveness of vaccination against influenzae in healthy working adults". *N Engl J Med* 1995 ; **333** (14) : 889-893.
- 70 - Nichol KL. Complications of influenzae and benefits of vaccination. *Vaccine* 1999 ; **17** (Suppl 1) : S47-52.
- 71 - Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH et al. Randomized placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenzae vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998 ; **351** (9099) : 326-31.
- 72 - Observatoire régional de la santé de Basse-Normandie, médecins sentinelles du réseau G.R.O.G. de Basse-Normandie, laboratoire de virologie du CHRU de Caen. Bilan virologique et clinique de la surveillance de la grippe par le réseau G.R.O.G. de Basse-Normandie entre 1989 et 1994. *BEH* 1995 ; **29** : 129-31.
- 73 - Palache AM. Influenza vaccines. A reappraisal of their use. *Drugs* 1997 ; **54** (6) : 841-56.
- 74 - Palache AM, Van den Velden JW. "influenzae vaccination in asthma". *Lancet* 1992, **339** : 741.
- 75 - Patriarca PA. A randomized controlled trial of influenzae vaccine in the elderly. Scientific scrutiny and ethical responsibility. *JAMA* 1994 ; **272** : 1700-1.
- 76 - Pilly E. Grippe. *Maladies Infectieuses* 1997 ; **77** : 377-9.
- 77 - Potter J. "influenzae vaccination of health care workers in long-term-care hospital reduces the mortality of elderly patients". *J Infect Dis* 1997 ; **175** : 1-6.
- 78 - Ramakrishnan N, Parker LP. Thrombotic thrombocytopenic purpura following influenzae vaccination--a brief case report. *Conn Med* 1998 ; **62** (10) : 587-8.
- 79 - Remarque EJ, de Bruijn IA, Boersma WJ, Masurel N, Ligthart GJ. Altered antibody response to influenzae H1N1 vaccine in healthy elderly people as determined by HI, ELISA, and neutralization assay. *J Med Virol* 1998 ; **55** (1) : 82-7.
- 80 - Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN et al. Immunogenicity of vaccination against influenzae, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000 ; **82** (7) : 1261-5.
- 81 - Ruben FL. Prevention and control of influenzae : Role of vaccine. *Am J Med* 1987 ; **82** : 31.
- 82 - Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P et al. influenzae virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000 ; **69** (3) : 436-9.
- 83 - Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenzae immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; **18** (9) : 779-83.
- 84 - Selvaraj N, Moonis M, Ravin P. Hemiparesis following influenzae vaccination. *Postgrad Med J* 1998 ; **74** (876) : 633-5.
- 85 - Sener M, Gursel G, Turktas H. Effects of inactivated influenzae virus vaccination on bronchial reactivity symptom scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma. *J Asthma* 1999 ; **36** (2) : 165-9.
- 86 - Sibley, WA, Bamford, CR, Laguna, JF. influenzae vaccination in patients with multiple sclerosis. *JAMA* 1976 ; **236** : 1965.
- 87 - Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenzae vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 ; **96** (24) : 14001-6.
- 88 - Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood JM. The next influenzae pandemic : lessons from Hong Kong, 1997. *Emerging Infectious Diseases* 1999 ; **5** (2) : 195-203.
- 89 - Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenzae vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenzae vaccination. *Vaccine* 1999 ; **17** (15-16) : 1898-904.
- 90 - Subbarao K. influenzae vaccines : present and future. *Adv Virus Res* 1999 ; **54** : 349-73.
- 91 - Sumaya CV. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine : reactogenicity and immunogenicity in mother and infants. *J Infect Dis* 1979 ; **140** (2) : 141-6.
- 92 - Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenzae vaccination in VIH-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; **131** (6) : 430-3.
- 93 - Trannoy E, Ronco J, Françon A, Haensler J. Les adjuvants dans le vaccin contre la grippe. Groupe d'Etude et d'Information sur la Grippe. Treizièmes rencontres européennes sur la grippe et sa prévention. Session scientifique n°5. 22-24 septembre 1999, Nice, France.
- 94 - Treanor JJ. Les vaccins vivants atténués par voie nasale. Groupe d'Etude et d'Information sur la Grippe. Treizièmes rencontres européennes sur la grippe et sa prévention. Session scientifique n° 5. 22-24 septembre 1999, Nice, France.

95 - Van der Werf S. Les techniques génétiques dans le développement des nouveaux vaccins. Groupe d'Etude et d'Information sur la Grippe. Treizièmes rencontres européennes sur la grippe et sa prévention. Session scientifique n°5. 22-24 septembre 1999, Nice, France.

96 - Veyssier P. La grippe en l'an 2000 : sommes nous prêts ? Lett Infect 2000 ; **XV** (2) : 49-53.

97 - Vial T, Laine V, Delcombel M et al. Vascularite consécutive à la vaccination antigrippale. Thérapie 1989 ; **45** : 509-12.

98 - Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999 ; **281** (10) : 908-13.

99 - Zagury G, Serfaty JM. Grippe. Med Express Maladies infectieuses 1999 ; 22-23.

100 - Résumé des caractéristiques des produits.

Abstract

INFLUENZAE VACCINES

Influenza is an acute viral upper respiratory infection due to *Myxovirus influenzae*. Each viral particle is composed of :
 1) a viral envelope spiked with 2 types of specific strain antigenic glycoproteins, which are neuraminidase and hemagglutinin,
 2) a nucleocapsid made up of a single stranded RNA.

According to the nucleocapsid nature 3 types of virus - A, B and C - have been identified. No cross immunity exists between these 3 virus.

The virus A is the most virulent one and is responsible of most of the epidemics. The virus B is the most stable one and is responsible of restricted epidemics. The virus C is responsible of mild diseases. The virus cycle consists in 4 steps : a viral adsorption on the respiratory tracts, a fusion of the viral envelop and the plasma membrane, a viral replication, a budding release and the virion release. Influenza is a very contagious infection which is transmitted by a direct aerial contamination. The incubation period is short (about 2 days) ; then the invasion phase occurs suddenly with general trouble, high fever, chill, headache, myalgia ; the active phase occurs after ; a spontaneously recovery arises after 4 to 7 days approximately. This viral infection is generally benign but some secondary infections could occur. In the proved epidemic periods the diagnosis is clinic.

A virologic diagnosis is necessary in the cases of particular clinical states. The propagation of the disease could be pandemic or epidemic or sporadic.

Two main at risk population have been identified, the young children (high morbidity) and the elderly (high mortality).

The influenza surveillance is undergone at a french, an european and a international level. It is essential to determine the appropriated specific strains which will be included in the influenzae vaccine. The vaccine has actually to be revised every year due to the viral antigenic variations.

The influenza vaccine is a trivalent vaccine which is mixing three inactivated *Myxovirus influenzae* strains (two A and one B). They are choosed each year according to the WHO recommandations.

The vaccination is not an obligatory one but it remains the best prevention for every age brackets or immune states.

It allows to decrease the morbidity and the mortality due to this viral infection.

The vaccination must be annual, especially in at risk patients. It is generally well tolerated with less than 5 % of adverse effects. The only contra-indications are in case of egg allergy or another component allergy. The vaccination can be made in pregnant women if necessary.

Key words : antibody, influenza, immunogenicity, pregnancy, seroconversion, vaccine, virus.