
7

Évaluation sérologique de l'efficacité vaccinale

La mesure des anticorps sériques constitue le test de routine pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale. Les anticorps anti-HA représentent sans doute la corrélation la plus cohérente avec la protection, les anticorps anti-NA avec l'atténuation de la maladie.

Les caractéristiques communes à toutes les études sont les suivantes :

- l'antigène pris en compte est toujours l'hémagglutinine, qu'il s'agisse de vaccins bruts ou partiellement purifiés (dits « splittés ») ;
- il s'agit de vaccins trivalents (deux souches A et une souche B) ;
- la réponse étudiée est le titre sérique d'anticorps anti-Hémagglutinine. Plusieurs auteurs mentionnent le « taux de protection », mais il s'agit alors d'une extrapolation. Ils estiment qu'une réponse est protectrice quand le taux d'anti-Hémagglutinine mesuré suivant le standard OMS est supérieur ou égal à 40 (les procédures standard de détermination du titre sont décrites, par exemple, dans Masurel et coll. (1981) ou dans Dowdle et coll. (1979).

Une autre méthode pour apprécier l'efficacité est d'évaluer le taux de séroconversion. Celle-ci est estimée positive quand le titre post-vaccination est quatre fois supérieur au titre pré-vaccination, quel que soit le test utilisé pour la mesure (immunodiffusion radiale, ELISA et surtout inhibition d'hémagglutination).

Bien que les anticorps sériques anti-HA constituent le test de routine pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale, la première barrière contre l'infection se situe sur les surfaces muqueuses, et est conférée principalement par la présence d'une réponse IgA localement acquise. Quelques travaux ont pris en compte cette immunité locale pour apprécier l'efficacité vaccinale globale. L'évaluation est effectuée, comme pour les IgG, par une multiplication par 4 du taux d'anticorps ou un taux supérieur à 1/20.

Pour le vaccin inactivé

La plupart des travaux ayant étudié la réponse immunitaire avant et après vaccination, signalent que le taux de réponse comme le taux d'anticorps protecteur est atteint dans 70 à 100 % des cas en fonction du type de vaccin et des souches virales utilisées. Des taux de réponse plus faibles de l'ordre de 10 à 40 % sont parfois obtenus chez des adultes et semblent liés à l'histoire vaccinale des sujets et à leur statut sérologique (revue générale de Carrat et Valleron, 1994).

Normalement, les vaccins inactivés n'induisent pas d'immunité dans les tissus muqueux. Cependant, Oh et coll. (1992) ont comparé l'efficacité vaccinale chez de jeunes adultes en les immunisant soit par aérosol (quatre fois espacés chacun d'une semaine), soit par inoculation sous-cutanée (deux fois espacées chacune de deux semaines). Ils ont montré que ces deux voies d'inoculation induisaient des anticorps IgG, mais que seul l'aérosol induisait des IgA nasales. Ceci est prometteur, bien qu'aucune donnée sur la protection ne soit disponible.

Pour le vaccin vivant

L'efficacité de ces vaccins dépend de leur capacité à se répliquer dans l'hôte et donc de l'exposition antérieure de l'hôte aux infections par le virus de la grippe. La réponse dépend donc du statut sérologique préalable à la vaccination. Chez les sujets non immuns le taux de réponse est de l'ordre de 60 à 90 % des cas, et beaucoup plus faible (20 à 40 %) chez les sujets ayant déjà des anticorps (revue générale de Carrat et Valleron, 1994). Les jeunes enfants sont plus efficacement vaccinés que les adultes.

Les vaccins vivants induisent principalement la sécrétion d'IgA locales protectrices au niveau des voies respiratoires supérieures. Ces vaccins ont parfois été utilisés en association avec le vaccin inactivé chez l'adulte. Dans la plupart des travaux ayant comparé l'efficacité des deux types de vaccins, on note des taux de réponse plus faibles avec le vaccin vivant dus au mode de réponse local de ce dernier. Cependant, l'immunité cellulaire qui sera envisagée plus en détails dans la troisième partie (Immunité et perspectives vaccinales), est probablement mieux stimulée par les vaccins vivants.

Apparition et durée de vie des anticorps

Des taux d'anticorps protecteurs sont atteints en trois ou quatre semaines après la vaccination. Mais la séro-conversion peut être plus rapide et intervenir en deux ou trois jours.

Des résultats divers sont donnés quant à la persistance des anticorps pouvant aller de cinq-six mois à deux ans selon les individus. Par vaccination intranasale la durée de vie des anticorps IgA est encore plus brève, au maximum de sept mois.

La dose optimale de vaccin

Bien que les premiers vaccins grippaux aient été utilisés depuis une cinquantaine d'années, la dose optimale à utiliser est encore sujette à interrogation. Ceci provient de plusieurs facteurs :

- on mesure la dose d'antigène contenue dans les vaccins depuis 1967 seulement, et cette mesure est devenue fiable depuis 1978 grâce à l'adoption par l'OMS du test SRD (*Single radial diffusion*) qui permet d'exprimer la quantité d'antigène en microgrammes d'hémagglutinine (Wood et coll., 1977) ;
- les vaccins actuels évoluent et leur purification plus poussée peut entraîner des variations d'efficacité ;
- la disposition du matériel nécessaire à la compilation et à l'analyse d'essais cliniques portant sur un très grand nombre d'individus est récente ;
- enfin, il faut souligner que certaines données propres à la grippe (aucune étude possible chez des sujets naïfs, variabilité annuelle du virus) rendront toujours difficile l'interprétation des résultats ayant trait à l'efficacité du vaccin.

Les doses courantes actuellement administrées sont de 15 mg d'hémagglutinine de chaque souche, et un certain nombre d'études ont été réalisées en vue de déterminer si une augmentation de la dose de vaccin injectée serait souhaitable.

En ce qui concerne les vaccins vivants, un certain nombre d'études ont permis d'analyser la dose de virus de l'influenza adapté au froid nécessaire pour induire l'immunité. Keitel et coll. (1988) ont établi que deux souches Influenza A (H1N1, H3N2) nécessitaient $10^{5,3}$ - $10^{5,7}$ doses infectieuses chez les adultes et $10^{3,2}$ et $10^{4,5}$ respectivement chez les enfants. Cependant, Ganziger et coll. (1988) ont dû utiliser jusqu'à $10^{7,9}$ ID/50 pour vacciner des adultes. Par contraste, une souche Influenza B *cold adapted* infectait 50 % des volontaires en utilisant $10^{6,4}$ ID/50. De plus, après vaccination, une réponse immune systémique et locale était obtenue et après soumission à l'épreuve par le virus sauvage, l'excrétion du virus était réduite de 50 fois.

La vaccination avec plus d'un virus atténué peut conduire à la rivalité de souches Influenza A entre elles ou entre les souches A et B. Ce problème a été étudié par Romanova et coll. (1994) dans un modèle souris. Ils ont

montré que ce problème pouvait être dépassé en ajustant les concentrations des différentes souches d'un vaccin multi-composé.

Questions posées par les auteurs

- Quelle dose minimale permet d'atteindre chez le maximum d'individus des réponses estimées protectrices (il n'est pas intéressant d'obtenir des taux trop élevés d'anticorps) ?
- Y a-t-il intérêt à faire une seule ou deux immunisations ?
- Les effets secondaires sont-ils augmentés en fonction de la dose ?
- Quelles sont les classes d'anticorps obtenus ?
- Quelle est l'influence de la dose injectée sur la réponse aux déterminants antigéniques spécifiques de l'année chez les sujets déjà porteurs d'anticorps vis-à-vis d'autres déterminants présents également dans le vaccin ?

Toutes ces questions sont appliquées à deux types de population : les jeunes et les personnes âgées (au dessus de 65-70 ans).

Analyse des articles suivant les questions

INFLUENCE DE LA DOSE SUR LE TAUX DES ANTICORPS

L'article le plus représentatif est celui de Palache et coll. (1993). Il s'agit d'une compilation de vingt articles permettant d'analyser les réponses obtenues entre 1978 et 1991 chez 7 330 sujets dont les âges varient de 3 à plus de 90 ans.

Les doses d'antigènes injectées pour chacune des trois hémagglutinines administrées varient de 1,5 à 60 µg, mais pour 5 500 sujets ces doses varient de 7 à 25 µg et dans la majorité des cas il y a deux injections. Les auteurs concluent que pour les sujets en bonne santé (6 900), le maximum de séro-conversions possibles (75 %) est atteint avec une dose de 10 µg. Seul un groupe de 50 hémodialysés indique qu'il pourrait être intéressant d'augmenter la dose mais les résultats demanderaient à être étendus. Les auteurs ne se prononcent pas sur l'intérêt de conférer une seule immunisation ou deux immunisations à quelques semaines d'intervalle.

En conclusion, comme pour l'ensemble des autres articles, il n'y a pas un effet/dose important sur la séro-conversion. Une autre étude de Palache et coll. (1993) le démontre clairement. Cette étude est réalisée sur 282 jeunes adultes (âge moyen 21 ans) et 262 personnes âgées (âge moyen 80 ans). Les deux populations, réparties en quatre groupes, ont reçu 0, 10, 20 ou 60 µg de chacune des hémagglutinines en une seule immunisation (A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Sichuan/2/87 (H3N2), B/Beijing/1/87) (Tableau 7-I). Quand on regarde les titres anticorps obtenus, il semble qu'il y ait une augmentation en fonction de la dose dans le groupe population âgée pour le type B, mais les différences ne sont pas significatives.

D'autres articles arrivent à la même conclusion, c'est-à-dire pas d'effet/dose sur la séro-conversion et un effet/dose variable (et toujours relativement peu important) sur les taux d'anticorps suivant les souches : Remarque et coll. (1993), Sullivan et coll. (1990), Peters et coll. (1988).

Tableau 7-1 - Réponse anticorps mesurée trois semaines après la vaccination en fonction de l'âge et la dose

	Dose (µg HA)	Population jeune			Population âgée		
		Nombre	Protection %		Nombre	Protection %	
			Pré- vaccination	Post- vaccination		Pré- vaccination	Post- vaccination
B	10	70	7	73	67	10	52
	20	70	11	81	64	14	67
	60	72	8	83	66	9	77
A (H1N1)	10	70	1	59	67	1	33
	20	70	7	64	64	2	33
	60	72	1	68	66	8	42
A (H3N2)	10	70	37	81	67	42	72
	20	70	34	70	64	44	75
	60	72	39	82	66	44	80

INTÉRÊT DE PRATIQUER DEUX OU TROIS IMMUNISATIONS À QUELQUES SEMAINES D'INTERVALLE

Il ne semble pas que, chez les personnes âgées vaccinées tous les ans, il y ait intérêt à pratiquer deux vaccinations par an (Gross et coll., 1987 - Gross et coll., 1988 - Levine et coll., 1987). En revanche chez les jeunes enfants et chez les adultes atteignant la soixantaine, il semble valable de pratiquer une vaccination comportant deux immunisations la première année (Pyhala et coll., 1993).

AUGMENTATION DES EFFETS SECONDAIRES EN FONCTION DE LA DOSE

Bien qu'aucun effet secondaire dramatique ne soit mentionné dans les articles considérés, il est clair qu'il y a une augmentation nette des inconforts ressentis en fonction de la dose injectée en une fois (Palache et coll., 1993 et Peters et coll., 1988). En revanche, l'administration d'un rappel n'est jamais signalée comme entraînant l'apparition d'effets secondaires.

CLASSES D'ANTICORPS OBTENUS

Remarque et coll. (1993) suggèrent que la production d'IgA est accrue si on augmente la dose d'antigène chez les plus âgés (doses testées 10-20 et

60 µg). Il serait intéressant de confirmer cette observation car les IgA peuvent avoir un rôle déterminant si elles sont produites dans le compartiment mucosal. Il semble néanmoins plus raisonnable de penser que c'est par des véhicules et des immunomodulateurs sélectifs ou par une immunisation orale que l'on parviendra à orienter la réponse vers le compartiment mucosal.

RÉPONSES AUX DÉTERMINANTS ANTIGÉNIQUES « DE L'ANNÉE »

Un autre point très intéressant de ces articles est qu'indépendamment de la dose injectée, on obtient, après vaccination annuelle, une bonne réponse vis-à-vis des épitopes nouveaux, bien qu'ils soient portés par des structures vis-à-vis desquelles les individus sont déjà immunisés. Il semblerait même que la réponse soit favorisée par une revaccination annuelle (Keitel et coll., 1988 et Pyhala, 1993).

Conclusion

Augmenter la dose injectée par immunisation au delà de 15 µg, et même pour certains auteurs 10 µg, ne semble pas présenter d'avantage du point de vue du nombre de séro-convertis et du niveau d'anticorps atteint. Pour certaines populations immunodéprimées et pour les antigènes B peu immunogènes, 20 µg pourraient être envisageables. Il faut ajouter que les effets secondaires (locaux et systémiques) augmentent avec la dose. Enfin, il ne faut pas négliger le coût en temps et en argent impliqué par la préparation de quantités plus importantes de vaccins. La pratique d'une immunisation par an semble la bonne. Néanmoins, pour les primo vaccinés, un rappel au cours de la première année peut être intéressant et n'entraîne pas de risques accrus.

Dans les articles analysés, ne sont pas pris en compte : l'obtention d'une réponse de plus longue durée et l'obtention d'une réponse à médiation cellulaire. La possibilité de favoriser la réponse sécrétoire est évoquée superficiellement. Tous ces paramètres devraient être mieux servis par l'utilisation de véhicules, d'adjuvants, etc.

Un point appelle une réponse qui doit exister mais n'a pas été traitée ici. Quel que soit le type d'antigène et le régime de vaccination, le taux de séro-conversion obtenu est généralement entre 75 et 80 % des individus. Cela reflète-t-il le fait que certains individus représentant 20 à 25 % de la population sont non répondeurs à tout antigène grippal ou que suivant les déterminants antigéniques de l'année, ce ne sont pas les mêmes individus qui répondent mais que globalement 100 % de la population est bon répondeur à une majorité d'épitopes susceptibles d'être présents dans un vaccin grippal ?

BIBLIOGRAPHIE

- CARRAT F, VALLERON AJ. Le vaccin antigrippal. Revue bibliographique. *Rev Mal Resp.* 1994. **11**. 239-255.
- DOWDLE WN, KENDAL AP, NOBLE GR. Influenza viruses. In : LENNETT EH, SCHMIDT NJ. eds. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed. Washington DC, American Public Health Association, 603-605, 1979
- GANZINGER U, BACHMAYER H, LIEHL E, MARTINDALE JJ, HAMILTON F, KUWERT EK. A placebo-controlled dose response study of the reactogenicity and immunogenicity of a live cold-recombinant Influenza B virus vaccine in healthy volunteers. *J Med Virol.* 1988. **25**. 205-212.
- GROSS PA, QUINNAN GV, WEKSLER ME, GAERLAN PF, DENNING CR. Immunization of elderly people with high doses of influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc.* 1988. **36**. 209-212.
- GROSS PA, WEKSLER ME, QUINNAN JR GV, DOUGLAS JR RG, GAERLAN PF, DENNING CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol.* 1987. **25**. 1763-1765.
- KEITEL WA, CATE TR, COUCH RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol.* 1988. **127**. 353-364.
- LENNETT EH, SCHMIDT E. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed., Washington DC, American Public Health Association, 603-605, 1979
- LEVINE M, BEATTIE BL, MACLEAN DM. Comparison of one - and two - dose regimens of influenza vaccine for elderly men. *Can Med Assn J.* 1987. **137**. 722-726.
- MASUREL N, OPHOF P, DE JONG P. Antibody response to immunization with influenza A/USSR/77 (H1N1) virus in young individuals primed or uprimed for a new Jersey/76 (H1N1) virus. *J Hyg.* 1981. **87**. 201-209.
- OH Y, OHTA K, KUNO-SAKAI H, KIM R, KIMURA M. Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. *Vaccine.* 1992. **10**. 506-511.
- PALACHE AM, BEYER WE, LUCHTERS G, VOLKER R, SPRENGER MJ, MASUREL N. Influenza vaccines : the effect of vaccine dose on antibody response in primed populations during the ongoing interpandemic period. A review of the literature. *Vaccine.* 1993. **11**. 892-908.
- PALACHE AM, BEYER WE, SPRENGER MJ, MASUREL N, DE JONGE S, VARDY A, CHARPENTIER B, NOURY J, VAN BEEK WC, BORST RJ, LIGTHART GJ, KEREN G, RUBINSTEIN E. Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses : a double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-response study in elderly nursing-home residents and young volunteers. *Vaccine.* 1993. **11**. 3-9.
- PETERS NL, MEIKLEJOHN G, JAHNIGEN DW. Antibody response of an elderly population to a supplemental dose of influenza B vaccine. *J Am Geriatr Soc.* 1988. **36**. 593-599.
- PYHÄLA R, KINNUNEN L, KUMPULAINEN V, IKONEN N, KLEEMOLA M, CANTELL K. Vaccination-induced HI antibody to influenza A (H1N1) viruses in poorly primed adults under circumstances of low antigenic drift. *Vaccine.* 1993. **11**. 1013-1017.
- REMARQUE EJ, VAN BEEK WC, LIGTHART GJ, BORST RJ, NAGELKERKEN L, PALACHE AM, SPRENGER MJ, MASUREL N. Improvement of the immunoglobulin sub-

class response to influenza vaccine in elderly nursing-home residents by the use of high-dose vaccines. *Vaccine*. 1993. **11**. 649-654.

ROMANOVA JR, ERMACHENKO TA, ALEXANDROVA GI, TANNOCK GA. Interference between cold-adapted (ca) influenza A and B vaccine reassortants or between ca reassortants and wild-type strains in eggs and mice. *Vaccine*. 1994. **12**. 23-37.

SULLIVAN KM, MONTO AS, FOSTER DA. Antibody response to inactivated influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J Infect Dis*. 1990. **161**. 333-335.

WOOD JM, SCHILD GC, NEWMAN RW, SEAGROATT V. Application of an improved single-radial-immunodiffusion technique for the assay of haemagglutinin antigen content of whole virus and subunit influenza vaccines. *Dev Biol Stand*. 1977. **39**. 193-200.