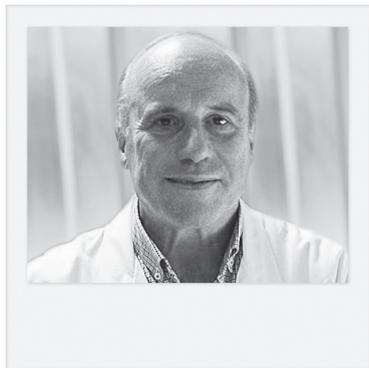


Vaccination contre la grippe chez l'enfant : quel vaccin ?

RÉSUMÉ : Les virus influenza, en période hivernale, ne sont pas les principaux agents responsables des atteintes respiratoires fébriles de l'enfant. Cependant, le fardeau de la grippe est sous-estimé. Elle est responsable de complications directes respiratoires, de défaillances de différents organes (encéphalite, myocardite, myosite...), de surinfections bactériennes secondaires (pneumonie, otite...), voire de décès y compris chez l'enfant sain.

Malgré la disponibilité de molécules antivirales, la vaccination reste la clé de voûte de la prévention primaire. La grande variabilité du virus nécessite la mise en place d'un système d'alerte pour adapter les vaccins vis-à-vis des souches circulantes. Il est impératif de monitorer chaque année l'efficacité des vaccins disponibles. Cela permet de reconsidérer certaines recommandations.



→ J. BROUARD^{1, 3}, A. VABRET^{2, 3}

¹ Service de Pédiatrie médicale,
CHU de CAEN.

² Laboratoire de Virologie,
CHU de CAEN.

³ Groupe de Recherche sur
l'Adaptation Microbienne GRAM2,
Normandie Université, UNICAEN,
UNIROUEN, CAEN.

La grippe est une maladie épidémique et hivernale due aux virus influenza A et B. La grande variabilité du virus au cours du temps nécessite la mise en place d'un système d'alerte détectant chaque année les variants circulants dominants, qui détermineront la composition vaccinale. Les symptômes de la grippe ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic formel sans examen virologique. Cela est particulièrement vrai en période non épidémique chez les enfants de moins de 5 ans [1].

L'argumentaire

De nombreux arguments plaident vers l'élargissement des indications vaccinales pédiatriques contre la grippe :

- taux d'attaque de la grippe nettement plus élevé chez l'enfant [2] ;
- la fréquentation précoce des collectivités [3] ;

- une excrétion virale plus élevée et plus prolongée que chez l'adulte, ce qui favorise la diffusion [1] ;
- un lourd fardeau en ville [4] avec un absentéisme parental induit par la maladie de leur enfant ;
- une surreprésentation des formes graves pédiatriques et une mortalité chez l'enfant sain de moins de 5 ans qui représente 50 % des décès pédiatriques [5] ;
- la preuve d'une diminution par la vaccination des hospitalisations dues aux pneumonies bactériennes post-virales (OR 0,25) [6].

En octobre 2000, l'Ontario a lancé le premier programme universel de vaccination contre l'influenza (PUVI) à grande échelle en proposant la gratuité vaccinale à tous dès l'âge de 6 mois. L'Ontario était la seule province du Canada qui met en place ce programme universel ; les autres provinces canadiennes ont maintenu leurs pro-

REVUES GÉNÉRALES

Vaccinologie

POINTS FORTS

- ➔ Le taux d'attaque de la grippe est élevé chez l'enfant, atteignant 30 à 50 % suivant les tranches d'âge et les souches en cause.
- ➔ Un diagnostic de certitude de la causalité d'un virus influenza reposant uniquement sur des éléments cliniques est impossible.
- ➔ La morbidité et les coûts induits par la grippe restent sous-estimés notamment en ville (antibiothérapie, investigations inutiles...).
- ➔ La vaccination antigrippale reste la clé de voûte de la prévention primaire et des complications du virus.
- ➔ Il est indispensable de monitorer chaque l'année l'efficacité des vaccins disponibles.

grammes ciblés. Cette expérience a permis de mener un ensemble d'études observationnelles quasi expérimentales. Par rapport aux programmes ciblés des autres provinces, le PUVI a permis une meilleure couverture vaccinale des sujets avec ou sans problème de santé chronique, une diminution pour l'ensemble de la population de la mortalité toutes causes confondues et celle associée à l'influenza de 39 % (ratio des taux relatifs respectifs = 0,61 ; $p = 0,002$).

Au total, l'utilisation de soins de santé, en relation directe ou indirecte de l'influenza, a diminué de manière plus marquée en Ontario que dans les autres provinces dont : hospitalisations (ratio des taux relatifs respectifs = 0,58 ; $p < 0,001$), visites aux urgences (ratio des taux relatifs respectifs = 0,45 ; $p < 0,001$), visites chez le médecin (ratio des taux relatifs respectifs = 0,41 ; $p < 0,001$) [7].

En France, la vaccination contre la grippe a une recommandation particulière pour les enfants dès l'âge de 6 mois en présence de facteurs de risques de complications graves ou sévères. La vaccination de l'entourage de ces enfants complète cette recommandation (et particulièrement si l'âge est inférieur à 6 mois).

Actualités vaccinales

Dans le monde, deux types de vaccins antigrippaux sont disponibles : l'un sous-unitaire inactivé injectable seul disponible à ce jour en France, le second vivant atténué délivré par spray nasal (LAIV). Plusieurs évaluations de leur efficacité respective ont abouti à des données contrastées ces 20 dernières années.

1. Des résultats prometteurs

Le vaccin inactivé trivalent a montré son efficacité en population pédiatrique. Une étude chez 2 723 enfants âgés de 6 à 59 mois, vus aux urgences entre 2008 et 2014 pour ILI (*Influenza-like illness*) et ayant bénéficié d'une recherche virale par PCR (*Polymerase chain reaction*), a pu démontrer une efficacité vaccinale de 70 % (pourcentage de réduction du taux d'attaque chez les vaccinés par rapport au taux d'attaque chez les non-vaccinés) [8].

Entre 1995 et 2005, le développement clinique du LAIV (vaccin vivant atténué par voie nasale développé par MedImmune) a reposé sur 9 études de phase III : LAIV trivalent (LAIV3) *versus* placebo [9] et *versus* vaccin trivalent inactivé (TIV) [10]. Ces études

ont montré l'efficacité du LAIV3 *versus* placebo vis-à-vis de la prévention des gripes de souches antigéniquement apparentées, le maintien de la protection vaccinale au-delà de 12 mois, l'efficacité lors d'une deuxième saison vaccinale.

En 2007, aux États-Unis, en Europe et en Asie, il a été montré chez les enfants âgés de 6 mois à 59 mois une efficacité supérieure du LAIV3 *versus* TIV avec une diminution supplémentaire de 54,9 % des cas virologiquement confirmés [10]. Cependant, un taux d'hospitalisation supérieur chez les enfants de moins de 1 an ainsi que la présence de sifflements viro-induits ont conduit à n'autoriser son utilisation qu'après l'âge de 2 ans. Cette étude est en accord avec une autre menée dans 9 pays européens chez des enfants âgés de 6 à 71 mois, comparant également LAIV3 et TIV durant la saison 2002-2003 : 52,7 % de cas en moins chez les enfants bénéficiant de LAIV3 [11]. Une politique vaccinale implantée en milieu scolaire est favorisée par cette voie de vaccination. Plusieurs études l'ont démontrée et ont prouvé son efficacité sur le terrain avec le LAIV3 [12].

En 2014, aux États-Unis, l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) – groupe d'experts extérieurs conseillant la politique vaccinale des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) – a fait une recommandation préférentielle pour le vaccin contre la grippe vivant atténué par voie nasale, car il semblait offrir une meilleure protection.

2. Les doutes

Le vaccin LAIV a évolué d'une formulation initiale trivalente vers celle quadrivalente en 2013 (LAIV4). Depuis la saison 2013-2014, l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) recommande, pour le vaccin antigrippal, d'inclure aux deux souches A (H1N1 et H3N2) les

deux lignées B (Yamagata et Victoria) en raison de leurs circulations concomitantes ou alternatives selon les épidémies. Les résultats initiaux du LAIV4 ont montré une non-infériorité *versus* LAIV3 en termes de moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination vis-à-vis des souches grippales. Par ailleurs, le profil de tolérance était similaire entre LAIV3 et LAIV4. Tout laissait présager une efficacité équivalente entre les deux formulations et l'intérêt d'en disposer notamment en primovaccination chez l'enfant jeune (avis du Haut Conseil de la santé publique [HCSP] juillet 2014).

L'ACIP a repris les données sur l'efficacité du vaccin LAIV4 de 2013 à 2016. La saison 2014-2015 a été marquée par la survenue d'une mutation inattendue de la souche A H2N3 (*drift*) non représentée dans les vaccins (inactivés et vivants). Cependant, la souche B/Yamagata était adaptée et était la souche majeure responsable de l'épidémie (60 % des syndromes grippaux). La souche circulante majeure lors des saisons 2013-2014 et 2015-2016 a été celle de A H1N1 pandémique 2009 contenue dans les formulations vaccinales du LAIV4. LAIV4 n'a démontré au cours de ces trois épidémies au mieux qu'une faible efficacité voire aucune lors de la dernière épidémie, puisque l'efficacité vaccinale a été estimée à 3 % (IC 95 % : -49 % à 37 %), non significativement différente du placebo. En comparaison, le TIV avait une efficacité vaccinale estimée à 63 % (IC 95 % : 52 % à 72 %).

Indépendamment des études de l'ACIP, l'une observationnelle de l'efficacité vaccinale du LAIV4 sur quatre sites géographiques aux États-Unis a été menée. Les patients, âgés de 2 à 17 ans, ont consulté pour ILI, les investigations microbiologiques ont été effectuées par PCR et le statut vaccinal a été recherché. 1 033 enfants ont été inclus : 14 % avaient un prélèvement positif au virus influenza (74 % H1N1, 21 % B). L'efficacité vaccinale LAIV4 vis-à-vis de H1N1 a été de 13 % mais de 82 % vis-à-vis de B/Yamagata. Pour le TIV, les résultats respectifs ont été de 74 % et 70 % [13].

Lors de l'épidémie 2013-2014, un problème de conservation du vaccin vivant atténué (chaîne du froid) a été évoqué, lors de l'épidémie 2014-2015 la mutation inattendue de la souche A H3N2, mais l'échec lors de l'épidémie 2015-2016 reste inexpliqué si l'on se réfère aux études effectuées avec LAIV3 depuis 2003. Est-ce une charge virale insuffisante ? Est-ce une virulence trop atténuée de la souche vaccinale A H1N1 ? Est-ce des interférences dans la réponse immunitaire en raison du passage à la formulation quadrivalente ?

Le 22 juin 2016, l'ACIP inverse sa recommandation et se prononce transitoirement contre l'utilisation préférentielle du LAIV4 pour la prochaine épidémie 2016-2017 (<http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>).

Bibliographie

- VABRET A *et al.* La grippe saisonnière. *Pathol Biol* (Paris), 2010;58:e51-e57.
- HEIKKINEN T. Influenza in children. *Acta Paediatr*, 2006;95:778-784.
- BROUARD J *et al.* Collectivités d'enfants : lieu de rencontre virale. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:173-178.
- POEHLING KA *et al.* The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*, 2006;355:31-40.
- WONG KK *et al.* Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*, 2013; 132:796-804.
- GRIJALVA CG *et al.* Association between Hospitalization with Community-Acquired Laboratory-Confirmed Influenza Pneumonia and Prior Receipt of Influenza Vaccination. *JAMA*, 2015;314:1488-1497.
- KWONG JC *et al.* The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med*, 2008;5:e211.
- BLYTH CC *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness and Uptake in Children at Risk of Severe Disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2016;35:309-315.
- BELSHE RB *et al.* The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*, 1998;338:1405-1412.
- BELSHE RB *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*, 2007;356:685-696.
- ASHKENAZI S *et al.* Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*, 2006;25:870-879.
- PEBODY RG *et al.* Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*, 2014;19. pii: 20823.
- CASPARD H *et al.* Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine*, 2016;34:77-82.

Astrid Vabret a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Jacques Brouard a déclaré avoir participé à des réunions "experts" pour les laboratoires Novartis, Astra-Zeneca et ALK.