



HAL
open science

Thérapeutique et vaccination antigrippale

Bruno Lina

► **To cite this version:**

Bruno Lina. Thérapeutique et vaccination antigrippale. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, 58, pp.31 - 33. 10.1016/j.actpha.2019.07.006 . hal-03488780

HAL Id: hal-03488780

<https://hal.science/hal-03488780>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dochead dossier

Sous-dochead La grippe

Thérapeutique et vaccination antigrippale

Bruno Lina

Professeur des Universités

^aLaboratoire de virologie, CNR des virus influenza, Institut des agents infectieux, Hôpital de la Croix-Rousse, Groupement hospitalier Nord des HCL, 103 grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^bLaboratoire Virpath, CIRI Inserm U1111, CNRS 5308, ENS, UCBL, Faculté de médecine Lyon Est, Site RTH Laennec, 7-11 rue Guillaume-Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France

**Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : bruno.lina@chu-lyon.fr (B. Lina).

Résumé

Les virus influenza de type A et B sont responsables des épidémies de grippe saisonnière. Le glissement antigénique des virus explique que des personnes immunisées puissent être réinfectées. Le traitement est symptomatique en cas de grippe simple mais fait appel, en complément, aux antirétroviraux chez les patients à risque. La lutte contre la grippe repose sur la vaccination antigrippale qui tendra à se personnaliser de plus en plus à l'avenir.

© 2019

Mots clés – antiviral ; grippe ; oseltamivir ; vaccination

Summary à venir

© 2019

Keywords à venir

Les épidémies de grippe sont dues à un ou plusieurs des quatre virus influenza circulant chez l'homme (deux virus de type A et deux virus de type B). Ces épidémies annuelles massives – jusqu'à 10 % de la population touchée, plusieurs dizaines de milliers d'hospitalisations et de 6 000 à 10 000 décès induits – sont possibles du fait de l'évolution antigénique permanente (glissement antigénique) des virus. Ce glissement antigénique observé sur les cibles principales de la réponse immunitaire (hémagglutinine et neuraminidase) induit l'émergence de variants antigéniques capables de réinfecter des personnes déjà immunisées [1]. Il reflète l'introduction de changements continus au niveau d'épitopes ciblés par la réponse immunitaire permettant l'échappement à la réponse immunitaire préexistante [2].

Cette évolution des virus grippaux n'est pas linéaire dans le temps, imprévisible et se réalise à un rythme différent selon les types et sous-types (très rapide pour les A(H3N2), nettement plus lent pour les B).

Les réseaux de surveillance de la grippe suivent étroitement ces épidémies et les évolutions antigéniques des virus, afin d'aider au mieux aux choix de la composition vaccinale [3].

T1 Traitement et prévention

Le traitement de la grippe dépend de la sévérité de l'infection : symptomatique en cas de grippe simple, il fait intervenir une thérapeutique antivirale dès lors que le patient est à risque ou que l'atteinte est sévère.

T2 Le traitement symptomatique

TEG1 Un traitement symptomatique (paracétamol) et une bonne hydratation suffisent en cas de grippe simple chez un patient sans facteur de risque.

TEG1 En complément, des mesures d'hygiène doivent être respectées pour réduire le risque de transmission secondaire : éternuements dans le coude, port d'un masque chirurgical, ventilation de la chambre, lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique, poubelle fermée pour les mouchoirs.

T2 Le traitement étiologique

TEG1 Chez les patients à risque ou qui nécessitent une hospitalisation du fait d'une forme sévère ou d'un risque de décompensation d'une pathologie chronique, le Haut Conseil de la santé publique recommande la mise en route d'un traitement antiviral spécifique de cinq jours (oseltamivir 75 mg, deux fois par jour) en complément du traitement symptomatique et des mesures d'hygiène [4]. L'oseltamivir est le seul traitement spécifique actuellement disponible en France. Administré *per os*, il n'est efficace que lorsqu'il est prescrit dans les 48 heures suivant le début des symptômes ; plus il est administré précocement, plus il le sera.

TEG1 Dans les formes très graves, il n'y a pas de limite de temps pour la mise en route du traitement, un bénéfice est observé, même quand il est débuté au-delà de 48 heures. En revanche, même s'il est parfois licite de continuer l'administration après le cinquième jour, il n'a pas été montré de bénéfice à l'augmentation de la dose [5].

TEG1 En cas de développement de résistances à l'oseltamivir, il existe une alternative thérapeutique qui est le zanamivir par voie intraveineuse, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ce produit sera probablement disponible dans les hôpitaux dans un futur proche (autorisation de mise sur le marché [AMM] en cours pour grippe sévère), ainsi qu'une nouvelle classe d'antiviral ciblant la polymérase, administré en une seule dose (baloxavir marboxyl).

T1 Prophylaxie vaccinale

La vaccination reste le pilier de la prévention et donc de la lutte contre la grippe. Elle est proposée aux patients présentant des facteurs de risque [4]. Les vaccins, optimisés chaque hiver, comportent un exemplaire de chaque sous-type de virus A et de chaque lignage de virus B (*figure 1*), ils sont donc quadrivalents. Leur préparation est basée sur la sélection des souches les plus récentes, neuf mois avant le début de l'épidémie. Une composition est déterminée tous les six mois, afin de pouvoir proposer un vaccin optimisé pour l'hémisphère nord (épidémie entre décembre et mars) et pour l'hémisphère sud (entre juin et octobre).

La plupart des vaccins disponibles en France sont des vaccins inactivés, produits sur œuf embryonné de poule. Leur composition est identique d'un fabricant à l'autre et ils ne comportent pas d'adjuvants. Ils s'administrent par voie intramusculaire ou, pour les patients ayant des problèmes de coagulation, par voie sous-cutanée. Ils peuvent être utilisés chez les personnes de tout âge, à partir de 6 mois. La primovaccination nécessite l'administration de deux doses à un mois d'intervalle.

Il y a aussi un faible nombre de doses de vaccins vivants atténués qui sont administrés par voie intranasale, et qui peuvent être proposés aux enfants de 2 à 18 ans.

T2 La vaccination aujourd'hui

TEG1 La campagne de vaccination annuelle est préparée par la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) à partir de début octobre. Elle est lancée mi-octobre pour durer au moins jusqu'à fin janvier. Elle est orchestrée afin de réduire la mortalité associée à la grippe. Pour cela, la vaccination est proposée gratuitement aux patients présentant des facteurs de risque (bon de prise en charge reçu par la poste). Ainsi, chaque année, environ dix millions de Français sont invités à se faire vacciner contre la grippe ; le nombre d'invitations augmente actuellement sur un rythme annuel de plus 400 000 du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre de patients présentant des facteurs de risque. En outre, la vaccination est aussi recommandée pour les personnes vivant ou travaillant au contact d'un individu à risque (principe du *cocooning*) dont, bien sûr, l'ensemble des personnels soignants travaillant en établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante (Ehpad) [6].

TEG1 L'efficacité vaccinale dépend de la bonne adéquation entre les virus circulants et ceux qui composent le vaccin. Lorsque le vaccin est optimal, il a une efficacité de l'ordre de 70 % chez les personnes de moins de 60 ans et de 50 à 60 % chez les plus de 65 ans. En cas de *mis-match*, l'efficacité peut diminuer, voire devenir nulle. Deux questions émergent régulièrement :

- quel est le meilleur créneau pour se faire vacciner ?
- une baisse de l'efficacité vaccinale est-elle observée chez une personne qui se fait vacciner chaque année ?

TEG1 Il n'existe pas de date optimale pour recevoir le vaccin, si ce n'est qu'il faut attendre entre deux et trois semaines pour qu'il induise une protection optimale. Même s'il a été observé que la protection pouvait diminuer au fil de l'hiver, avec un écart de plus de 10 % entre le début et la fin de l'épidémie, il n'est pas licite d'attendre le commencement de l'épisode grippal. Retarder trop la vaccination constitue une prise de risque, sachant qu'elle ne fonctionne à plein effet que si elle est réalisée avant le début de la circulation du virus, tant du point de vue de la protection individuelle que collective. De ce fait, pour être protégé à temps, la période idéale de vaccination se situe courant novembre [3].

TEG1 Concernant l'éventuelle baisse d'efficacité observée en cas de vaccination annuelle, un travail de méta-analyse récent a conclu qu'il n'y avait aucun argument pour dire que les revaccinations pouvaient entraîner une baisse mesurable de l'efficacité de la vaccination contre la grippe [7].

TEG1 Enfin, ces vaccins sont très bien tolérés, les effets secondaires rapportés sont souvent mineurs et transitoires. Toutefois, l'allergie vraie aux protéines d'œuf ainsi que l'allergie aux aminosides (antibiotiques pouvant être présents à l'état de trace dans les vaccins) constituent les seules contre-indications vraies à la vaccination. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à contacter un allergologue et à demander que cette vaccination se fasse en milieu hospitalier pour prévenir tout risque anaphylactique.

T2 Les vaccins du futur

TEG1 Les vaccins contre la grippe sont en pleine évolution, la possibilité de pratiquer une vaccination plus personnalisée, notamment en fonction de l'âge, étant sérieusement envisagée. Le vaccin atténué s'avère être le plus efficace chez les enfants et les vaccins à haute dose antigénique sont les plus adaptés aux personnes âgées [7].

TEG1 Concomitamment, de nouveaux vaccins sont en cours de développement ou commercialisation. Ainsi, des vaccins protéiques purifiés ou avec adjuvant (MF59) sont disponibles aux États-Unis. Leur évaluation, visant à évaluer s'ils induisent une excellente protection post-vaccinale, est en cours [8,9]. Enfin, de nouveaux vaccins sont en développement, notamment les vaccins dits universels, qui devraient permettre d'induire une protection à long terme (plusieurs années) contre tous les virus de type A, ou des vaccins combinant une réponse humorale et cellulaire [10]. Ils ne seront disponibles que dans une dizaine d'années, si tout se passe bien.

T1 Antiviraux contre la grippe

Parmi les classes de médicaments antiviraux tour à tour mis à disposition de la communauté médicale, l'oseltamivir, inhibiteur de la neuraminidase, est le seul traitement disposant d'une AMM en France.

T2 Les différentes classes d'antiviraux

TEG1 Les amantadanes étaient les premiers antiviraux contre la grippe (amantadine et rimantadine [Roflual®]). Ces molécules, actives contre les virus de type A seulement, bloquaient leur décapsidation. Dès le début de leur utilisation, il a été observé que les virus avaient la capacité d'acquérir très rapidement une résistance, sans qu'ils ne soient affectés (même infectiosité, pathogénèse et transmissibilité). Au fil des années, ils sont tous devenus résistants à l'ensemble de cette classe d'antiviraux. Ces produits ne sont plus utilisés ; ils ne détiennent plus d'AMM en France.

TEG1 Les inhibiteurs de la neuraminidase sont apparus en 1999. Ils ont été finalement peu prescrits du fait du bénéfice limité observé (un jour de réduction des symptômes pour une grippe simple). Au total, quatre molécules existent, fonctionnant selon le même mécanisme d'action, c'est-à-dire une inhibition de la fonction sialidase de la neuraminidase entraînant un blocage de la libération et de la diffusion des virus après leur production par la cellule infectée. Ces produits (zanamivir, oseltamivir, peramivir et laninamivir) sont les antiviraux les plus utilisés, mais seuls le zanamivir et l'oseltamivir sont disponibles en Europe. Comme pour les amantadanes, des résistances sont fréquemment détectées, notamment avec l'oseltamivir et le peramivir, avec toutefois un coût en *fitness* des virus conduisant souvent à une perte de la capacité de diffusion et de transmission des virus résistants. Ces produits sont aujourd'hui recommandés pour les formes sévères et chez les patients à risque.

TEG1 Les inhibiteurs de la polymérase (rimantadine, favipiravir, baloxavir-marboxyl) représentent le troisième groupe des antiviraux. La rimantadine a montré une efficacité *in vitro*, mais jamais en utilisation clinique. Le favipiravir a un spectre d'action très large (virus à acide ribonucléique [ARN], dont Ebola par exemple) qui a montré de nombreuses limites lors d'essais contre la grippe. C'est un produit de second choix. Le plus récent, baloxavir marboxyl, présente une excellente performance *in vitro* (réduction par 10 000 de la charge virale en 24 heures), mais son évaluation en clinique a donné des résultats similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de la neuraminidase (réduction de la durée des symptômes de 24 heures). De même, il apparaît que des résistances émergent assez rapidement, le coût en *fitness* de ces mutations n'a pas encore été évalué.

T2 Les perspectives

TEG1 Un dernier groupe d'antiviraux est en cours de développement, ciblant la cellule infectée plutôt que le virus. En effet, lors de l'infection, le programme de fonctionnement cellulaire est

modifié par le virus afin de favoriser sa multiplication et de bloquer les fonctions antivirales de la cellule infectée. Par des traitements favorisant la protection cellulaire, il est possible de placer les cellules dans un état réfractaire à l'infection, bloquant la multiplication virale et facilitant la destruction des virus dans les cellules infectées. Des essais de phase 2 et 3 sont en cours, en France et aux États-Unis.

TEG1 Les recherches actuelles se concentrent sur le développement de combinaisons de molécules en vue d'optimiser le traitement et de réduire le risque d'émergence de résistances.

Points à retenir

- Le glissement antigénique observé sur les cibles principales de la réponse immunitaire (hémagglutinine et neuraminidase) induit l'émergence de variants antigéniques capables de réinfecter des personnes déjà immunisées.
- En cas de grippe simple chez un patient sans facteur de risque, le traitement symptomatique (paracétamol) et une bonne hydratation suffisent.
- Chez les patients à risque, les autorités de santé recommandent la mise en route d'un traitement antiviral spécifique de cinq jours en complément du traitement symptomatique et des mesures d'hygiène.
- Il n'existe pas de date optimale pour recevoir le vaccin, si ce n'est qu'il faut entre deux et trois semaines pour qu'il induise une protection maximale.
- Les vaccins antigrippaux sont très bien tolérés et les effets secondaires rapportés sont souvent mineurs et transitoires. L'allergie vraie aux protéines d'œuf et celle aux aminosides sont les seules contre-indications vraies à la vaccination.

Sur 1 colonne à droite après la puce de fin

Références

1. Knipe DM, Howley PM. Influenza viruses. In: Knipe DM, Howley PM (dir). Fields virology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001;356(1416):1861-70.
3. Mosnier A, Caini S, Daviaud I et al; GROG network. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. BMC Infect Dis. 2015 Aug 21;15:357.
4. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=482>. Avis du haut conseil de santé public : Grippe saisonnière. Recommandation d'utilisation des antiviraux
5. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of high-dose versus standard dose oseltamivir in critically ill patients with influenza. J Intensive Care Med. 2017;32(10):574-577.
6. Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, et al. Vaccination of healthcare workers to protect patients at increased risk of acute respiratory disease: summary of a systematic review. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7 Suppl 2:93-6.
7. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2017;15(1):159.
8. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA et al. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(12):1459-66.
9. Izikson R, Leffell DJ, Bock SA et al. Randomized comparison of the safety of Flublok® versus licensed inactivated influenza vaccine in healthy, medically stable adults ≥ 50 years of age. Vaccine. 2015;33(48):6622-8.
10. Lina B. Vers un vaccin antigrippal universel. La Revue du Praticien. 2016;3:245-7.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Figure

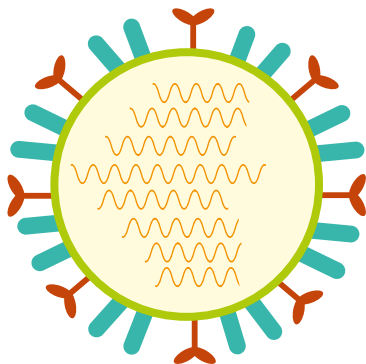
Lin_fig1

Figure 1. Les virus influenza circulant chez l'homme et inclus dans les vaccins quadrivalents comprennent deux virus de type A (A[H1N1]pdm09 et A[H3N2]), et deux virus de type B (lignages Yamagata et Victoria).

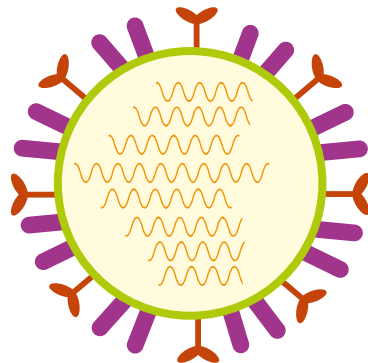
© B. Lina/Elsevier Masson SAS

Sur 1 colonne + marge près de son appel (ou 1 colonne)

H1N1

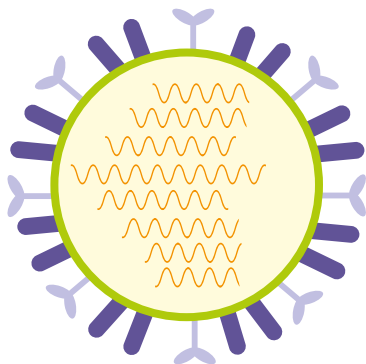


H3N2

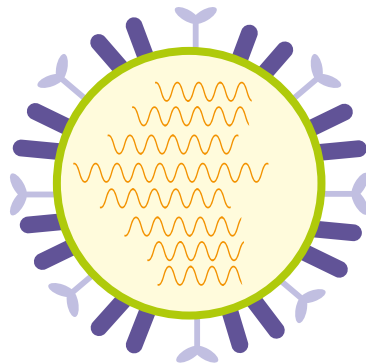


Type A

Yamagata



Victoria



Type B