

Vaccination des sujets âgés de plus de 65 ans : un enjeu stratégique pour les années futures !

Christine Bonnal^{1,6}, Corinne Desaint², Agathe Raynaud-Simon³, Virginie Fossey-Diaz⁴, Marie Lise Gougeon⁵, Jean Christophe Lucet⁶, Odile Launay²

1. Hôpital Bretonneau, unité d'hygiène, 75018 Paris, France
2. Hôpital Cochin, CIC de vaccinologie Cochin Pasteur (CIC BT505), 75014 Paris, France
3. Hôpital Bichat-Claude-Bernard, service de gériatrie, 75018 Paris, France
4. Hôpital Bretonneau, service de gériatrie, 75018 Paris, France
5. Antiviral immunity, biotherapy and vaccine unit, Institut Pasteur, 75015 Paris, France
6. Hôpital Bichat-Claude-Bernard, unité d'hygiène, 75018 Paris, France

Correspondance :

Christine Bonnal, hygiène hospitalière, hôpital Bretonneau, 23, rue Joseph-de-Maistre, 75018 Paris, France.
christine.bonnal@brt.aphp.fr

Disponible sur internet le :

■ Key points

The vaccination of older adults: A challenge for the future!

In developed countries, the population is getting older and the prevention of infectious diseases is therefore a major public health issue for elderly.

Infectious diseases preventable by vaccination, including influenza, pneumococcal infection, pertussis, herpes zoster infections, and to a lesser extent, diphtheria and poliomyelitis, are major causes of hospitalization.

Few data are available on the proportion of vaccinated elderly, the impact of the under nutrition, or immunosenescence on the quality of the immune response to vaccination and the level of protection.

The infectious diseases preventable by vaccination are considered in this article, and the epidemic risk related to infectious diseases in older adults living in community, the specific vaccine recommendations, the vaccines available in France, the vaccine coverage of elderly, factors

■ Point essentiels

Dans les pays industrialisés, l'accroissement de l'espérance de vie s'accompagne d'une proportion plus importante de personnes âgées pour lesquelles la prévention, en particulier des infections, est un enjeu majeur de santé publique.

La grippe, les infections à pneumocoque, la coqueluche, le zona, le tétanos et dans une moindre mesure, la diphtérie et la poliomyélite, maladies infectieuses à prévention vaccinale, sont des causes directes ou indirectes d'hospitalisation.

Les données concernant la proportion de la population protégée, la qualité de la réponse immunitaire après vaccination, l'impact du statut nutritionnel ou encore de l'immunosenescence sur la réponse immunitaire et la protection conférée sont peu nombreuses chez les sujets âgés.

Les maladies infectieuses à prévention vaccinale sont abordées, ainsi que le risque épidémique pour les personnes âgées de plus de 65 ans vivant en collectivité, les recommandations vaccinales spécifiques à cette tranche d'âge, les

interfering with vaccine response, and future prospects in this area.

En France, au 1^{er} janvier 2011, 10,9 millions de personnes étaient âgées de 65 ans ou plus, soit 16,8 % de la population, alors qu'elles représentaient moins de 15 % de la population française en 1994. L'espérance de vie est en progression constante : en 2006 elle a franchi le seuil des 77 ans pour les hommes (77,2 ans) et atteint 84,1 ans pour les femmes [1]. Avec l'âge et le vieillissement du système immunitaire, les infections sont plus fréquentes et plus graves et la vaccination prend une importance cruciale pour leur prévention. La grippe, le tétanos, la coqueluche, le zona, les infections à pneumocoque et pour les personnes qui sont amenées à voyager, la diphtérie et la poliomyélite, font partie de ces maladies infectieuses à prévention vaccinale.

Cependant, et malgré des vaccins disponibles et efficaces, les maladies infectieuses à prévention vaccinale restent une charge importante en termes de santé publique dans les populations adultes des pays développés. Aux États-Unis, ces maladies sont responsables de plus de 70 000 décès par an dans la population adulte contre 200 décès dans la population pédiatrique. Ces infections sont également associées à une augmentation de la morbidité chez les personnes âgées pouvant conduire à une hospitalisation et une perte d'autonomie. Cette mise au point a pour objectif de faire une synthèse des données publiées sur le risque individuel et collectif des maladies à prévention vaccinale dans la population des plus de 65 ans, les recommandations vaccinales et les données de couverture vaccinale dans cette population, la qualité de la réponse immunitaire à la vaccination et les facteurs qui l'influencent.

Risque individuel des maladies à prévention vaccinale chez les personnes de plus de 65 ans

Grippe

La grippe est la maladie à prévention vaccinale la plus fréquente. On estime que 3 à 5 millions de personnes font une grippe compliquée tous les ans et que 250 000 à 350 000 personnes en décèdent [2]. Dans l'Union Européenne, 40 000 à 220 000 décès sont attribués chaque année à l'infection par le virus grippal. La plupart (jusqu'à 90 %) des décès associés à la grippe dans les pays industrialisés sont enregistrés chez les personnes âgées de 65 ans ou plus [2]. Dans cette

vaccins disponibles en France, la couverture vaccinale des sujets âgés de plus de 65 ans, les facteurs susceptibles d'influencer la réponse à la vaccination et les perspectives d'avenir dans ce domaine.

population, le virus influenza est responsable de 2 à 9 % des hospitalisations pour pneumonies.

Même si l'efficacité de la vaccination reste contestée, de nombreuses études ont montré que la vaccination des sujets âgés permettait de diminuer le risque de décès ou d'hospitalisation liés à la grippe dans cette population [2]. Pourtant, la couverture vaccinale reste insuffisante dans la population des sujets âgés. En Europe, la couverture vaccinale antigrippale des personnes de plus de 65 ans varie d'un pays à l'autre de moins de 20 % en Pologne, en Lituanie (en 2006 et 2007), à plus de 70 % au Royaume Uni, en Hollande (en 2007) [2]. En France, au cours de l'hiver 2009 à 2010, seulement 71 % des personnes de plus de 65 ans s'étaient faites vacciner contre la grippe [2].

La vie en collectivité et la vulnérabilité des personnes âgées institutionnalisées, que ce soit à l'hôpital ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), favorisent la transmission des infections. Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont la première cause de mortalité infectieuse en EHPAD [3]. Plus particulièrement, le virus de la grippe peut se propager très rapidement dans ces structures avec un taux d'attaque de 20 à 40 %, pouvant toucher jusqu'à 60 % des résidents [4]. Les complications sont fréquentes avec un taux d'hospitalisation de plus de 10 % et un taux de décès supérieur à 5 %. Ainsi, le bilan annuel publié par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) à partir des épisodes signalés aux directions départementales des affaires sanitaires (DDASS) au cours de l'hiver 2006 à 2007 rapportait 64 épisodes épidémiques d'IRA survenus dans des EHPAD dont plus de 23 (30 %) d'épidémies de syndromes grippaux. Ces épidémies étaient survenues alors que la couverture vaccinale antigrippale des résidents était acceptable (65 % dans cette étude) mais celle des personnels était nulle (0 %) posant la question de la durée de la protection ou immunité post-vaccinale dans cette population [4]. En effet, malgré une vaccination réalisée chaque année, les taux d'anticorps mesurés chez les sujets âgés sont souvent très faibles, probablement insuffisants pour procurer une protection durable contre l'infection. La protection conférée par la vaccination est estimée à environ 50 % chez les sujets de plus de 60 ans [5].

Pneumocoque

On estime que l'incidence des pneumonies à pneumocoque en France se situe entre 40 000 et 132 000 par an et que le nombre

de décès liés à cette maladie est compris entre 4000 et 12 000, survenant dans plus de 90 % des cas chez des sujets âgés de plus de 65 ans [6].

Les infections à pneumocoques représentent plus de 36 % des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte avec un taux de létalité de 5 à 7 %, allant jusqu'à 40 % pour les sujets âgés de plus de 65 ans. Les infections bactériémiques varient entre 20 et 25 % pour des infections à pneumocoques, mais atteignent 60 % chez les patients âgés [6]. Plus de la moitié de ces infections surviennent chez des adultes pour lesquels la vaccination est recommandée. Concernant les infections respiratoires à pneumocoque en collectivité, un rapport publié en 2005 par le Haut Conseil de la Santé Publique indique que la collectivité la plus à risque est celle des personnes âgées, en cause dans 25 des 46 épisodes répertoriés dans la littérature entre 1990 et 2003 [7].

Le pourcentage de patients vaccinés est souvent faible (seulement 50 % des personnes de 65 ans et plus font l'objet d'une recommandation de vaccination aux États-Unis). Par ailleurs, le bénéfice d'une revaccination avec le vaccin non conjugué n'a pas été démontré au delà de deux injections, la vaccination avec un antigène polysidique pouvant être à l'origine d'une diminution de la réponse immune lors d'une nouvelle stimulation antigénique.

Coqueluche

Dans les pays industrialisés, on assiste depuis plusieurs années à un changement de l'épidémiologie de la coqueluche. Ce changement est secondaire à la vaccination généralisée des jeunes enfants. C'est maintenant la transmission d'adulte à nouveau-né ou nourrisson non immunisé qui prédomine sur celle d'enfant à enfant [8]. Chez les adultes et les sujets âgés, la coqueluche a souvent une présentation atypique sous forme d'une toux isolée avec recrudescence nocturne sur une période supérieure à 7 jours. Le diagnostic étant difficile, la durée de contagiosité est prolongée en raison du retard à la prise d'antibiotiques adaptés. Les conséquences peuvent être dramatiques en cas de transmission à des nourrissons non immunisés, mais peuvent aussi être sévères chez des personnes âgées.

Ainsi, depuis plusieurs années, la coqueluche est à l'origine d'épidémies dans les collectivités d'adultes. Une étude publiée en 1999 rapportait une épidémie de coqueluche survenue dans une collectivité religieuse en Hollande [9]. Dans cette étude, 49 personnes (3 membres sur les 24 du personnel âgés de 21 à 46 ans et 46 des 75 résidentes âgées de 55 à 94 ans) sur les 99 étudiées avaient eu une coqueluche (clinique ou sérologique). Quatre résidentes étaient décédées des suites de l'infection, dont 3 par hémorragie intracérébrale. Les auteurs soulignaient ainsi la possibilité de survenue de formes graves de coqueluche chez les patients âgés.

En France, la première épidémie de coqueluche survenue en collectivité pour personnes âgées a été rapportée en juin 2009.

Cette épidémie a été observée dans une EHPAD comptant 74 résidents et 46 membres du personnel [10]. Au total, 13 cas de coqueluche ont été recensés, dont 5 sont survenus chez les résidents et 8 parmi les membres du personnel. La courbe épidémique mettait en évidence un cas index parmi les résidents et était compatible avec une transmission de la maladie à l'intérieur de la maison de retraite. La symptomatologie était très variable en fonction des cas. Pour les sujets âgés, il s'agissait d'une toux quinteuse et persistante parfois productive. Cette symptomatologie atypique a favorisé la transmission de l'infection au sein de l'établissement, d'autant plus que les mesures de contrôles étaient difficiles à mettre en place compte tenu de l'état des résidents. Cet épisode confirme que la coqueluche peut être à l'origine d'épidémies dans des collectivités de personnes âgées.

Tétanos

Le tétanos demeure un problème de santé publique mondial. Les nouveau-nés des pays en développement sont les plus touchés, alors que seul le tétanos de l'adulte existe dans les pays industrialisés. En France, 175 cas ont été déclarés entre 2000 et 2009 : 147 sont survenus chez des personnes de plus de 70 ans et 128 cas chez des femmes moins bien protégées que les hommes revaccinés à l'occasion du service militaire. La porte d'entrée était dans 13,5 % des cas des plaies chroniques (escarres, ulcères, dermatose, cancer nécrosé du sein). Pour 34 des 175 patients, le statut vaccinal était connu ; seulement 3 d'entre eux avaient reçu une vaccination complète sans que l'on puisse préciser la date du dernier rappel.

Les sujets âgés ont un risque plus élevé d'être atteint par le tétanos lorsqu'ils ont des ulcères de jambes (10 à 15 % des infections environ) ou font des chutes. La mortalité dans cette population âgée est multipliée par 10. Cependant, tous les cas de tétanos et de décès liés au tétanos pourraient être évités par une meilleure application de la politique des rappels antitétaniques (tous les 10 ans chez l'adulte) et, en cas de plaie, par la vaccination et l'administration d'immunoglobulines spécifiques humaines.

Chez l'adulte, le taux de vaccination est souvent plus élevé pour le tétanos que pour la poliomyélite et la diphtérie. Ainsi, une étude menée en 2006 sur des personnes consultant le centre de vaccination de l'Institut Pasteur de Paris montrait que 74 % des sujets de plus de 80 ans étaient à jour de leur vaccination contre le tétanos. Selon les auteurs, ce résultat est lié à l'utilisation du vaccin monovalent lors de la prise en charge des blessures, ou du vaccin combiné tétanos-grippe associé au fait que la population urbaine est bien médicalisée [11,12].

Diphtérie

La diphtérie est également une maladie en recrudescence. Elle reste endémique dans des régions comme le Sud-Est asiatique (Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré,

l'Amérique du Sud (Brésil, Équateur), le Moyen-Orient et l'Afrique (Madagascar, Zambie) [13]. Depuis 2002, 19 cas de diphtérie avec des souches toxigènes ont été identifiés en France. Le statut vaccinal des patients atteints était le suivant : 3 patients n'avaient jamais été vaccinés et 6 avaient reçu plus de trois doses de vaccin, le statut vaccinal étant inconnu pour les 10 autres patients. Parmi ces 19 patients, 8 avaient plus de 65 ans, 11 étaient âgés de moins de 64 ans (dont 1 enfant de 5 ans). Le risque de diphtérie est majoré en cas de voyage en pays d'endémie.

La couverture vaccinale antidiphtérique est faible chez les personnes âgées : 17 % seulement des patients de plus de 80 ans étaient à jour de leur vaccination contre la diphtérie dans l'enquête de l'Institut Pasteur [12].

Poliomyélite

Après la déclaration de l'élimination de la poliomyélite de la région Europe par l'OMS (54 pays) en juin 2002, une reprise de foyers internationaux a été constatée depuis 2003 [14]. Depuis le début de l'année 2010, sept pays ont été recontaminés, dont deux avec foyers épidémiques majeurs (plus de 400 cas) : le Congo Brazzaville aux prises depuis octobre 2010 avec une épidémie explosive et le Tadjikistan.

D'autre part, la survenue de foyers épidémiques liés à la circulation de virus dérivés du poliovirus vaccinal devenus virulents par mutation génétique souligne la nécessité de rester extrêmement vigilant. Ainsi, la réimportation du virus est possible du fait de la persistance de foyers endémiques dans les pays en développement. Même si le risque est faible, il persiste, en particulier chez les personnes pour lesquels un programme de vaccination n'existait pas et qui n'ont pas bénéficié d'une immunité naturelle en raison de la diminution de la circulation du virus dans la population et chez les personnes dont le taux d'anticorps induits par vaccination a diminué.

Les personnes âgées qui sont sensibles à l'infection peuvent avoir des tableaux cliniques sévères et excréter le virus pendant une période très prolongée, ce qui pourrait être à l'origine de la recirculation de virus dans la population générale [14].

Zona

Environ 1 million d'épisodes de zona surviennent annuellement aux États-Unis. L'âge est le principal facteur de risque de développer un zona (figure 1). Une étude a montré que l'incidence du zona augmente de 0,74 pour 1000 personnes-année chez les enfants de moins de 10 ans à 10,1 pour 1000 personnes-année chez les personnes âgées de 80 à 89 ans. On estime que 50 % des personnes vivant jusqu'à 85 ans auront au moins un épisode de zona [15]. Le rôle de l'âge peut s'expliquer par la perte des composants de la réponse immunitaire spécifique du virus de la varicelle et du zona liée à l'immunosénescence. Par ailleurs, l'âge est également un facteur de risque de

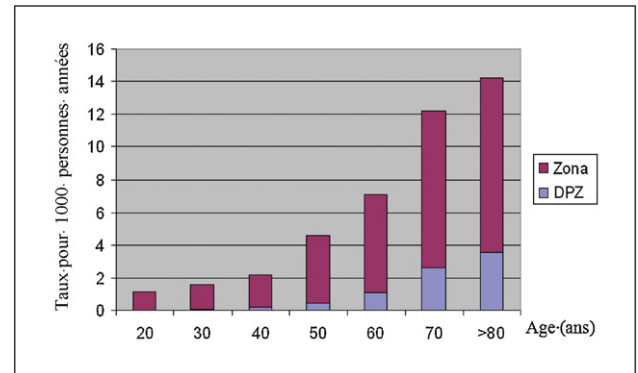


FIGURE 1

Taux de zona et de douleurs post-zostériennes (DPZ*) (pour 1000 personnes-année) en fonction de l'âge aux États-Unis [15]

*La DPZ est définie comme une douleur durant 30 jours ou plus.

développer une douleur chronique post-zostérienne. Enfin, la prise de micronutriments serait protectrice contre le zona au contraire de l'indice de masse corporelle.

En dehors de l'âge et de l'immunodépression, les facteurs de risque de développer un zona sont mal connus [15].

Recommandations vaccinales pour les personnes âgées de plus de 65 ans

Recommandations vaccinales françaises pour l'adulte

Les recommandations vaccinales françaises pour l'adulte comportent (tableau 1) [16] :

- pour les adultes à jour de leurs vaccinations : un rappel (diphtérie faible valence, tétanos, poliomyélite) dTP tous les 10 ans, dont un rappel avec un vaccin combiné comportant la coqueluche acellulaire (ca) ;
- pour ceux sans antécédents vaccinaux connus : une injection avec un vaccin dTP à 0, 2 mois et 8 à 12 mois, la première injection devant contenir une dose de coqueluche acellulaire.

Concernant la vaccination contre la coqueluche, le Comité technique des vaccinations (CTV), groupe de travail du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande « la pratique d'un rattrapage coquelucheux chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans avec le vaccin dTcaPolio ». Il est également rappelé qu'en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin dTcaPolio chez l'adulte.

TABLEAU I

Recommandations vaccinales de l'adulte en France, en Europe et aux États-Unis [16-18]

Maladies	Pays	Recommandations
Diphthérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	France ¹	Adultes à jour des vaccinations Un rappel dTP tous les 10 ans dont un avec un vaccin dTcaP Pas d'antécédents vaccinaux connus Une injection dTcaP, puis une injection dTP à 2 et 8-12 mois
	États-Unis ²	Adultes de plus de 65 ans en contact avec des enfants de moins de 12 mois Une dose de dTca Adultes de 65 ans et plus à jour des vaccinations Une dose unique de dTca puis une injection de rappel dT tous les 10 ans
	Europe ³	À l'âge de la retraite Une injection dT ou dTca puis un rappel dT tous les 10 ans En cas d'accident ou d'événement médical Une injection dT ou T Après 80 ans et/ou admission en maison de retraite Une injection dTca ou dT puis un rappel tous les 10 ans par dT
Pneumocoque	France ¹	Une dose chez les adultes hébergés en structures de soins, ou les personnes ayant des facteurs de risque d'infection pneumococcique invasive
	États-Unis ²	Une dose unique après 65 ans, pas de revaccination
	Europe ³	À l'âge de la retraite Une vaccination antipneumococcique Après 80 ans et/ou admission en maison de retraite Un vaccin antipneumococcique tous les 5 ans
Zona	France ¹	Vaccin non recommandé et non disponible
	États-Unis ²	Une dose unique pour les adultes de 60 ans et plus
	Europe ³	À l'âge de la retraite Une vaccination anti-zona Après 80 ans et/ou admission en maison de retraite Une vaccination anti-zona

TABLEAU I (Suite)

Maladies	Pays	Recommandations
Grippe	France ¹ États-Unis ² Europe ³	Une vaccination annuelle

¹ France : recommandations du Comité technique des vaccinations <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-14-15-2012>.

² États-Unis : recommandations de l'Advisory Committee on Immunization Practices.

³ Europe : recommandations de l'European Union Geriatric Medicine Society et de l'International Association of Geriatrics and Gerontology European Region.

La vaccination antipneumococcique par le vaccin polyosidique non conjugué 23-valent (Pn23) en France est réservée aux adultes atteints d'une maladie les exposant à un risque élevé d'infections pulmonaires invasives (asplénie fonctionnelle ou splénectomie, drépanocytose homozygote, infection VIH, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, alcoolisme avec hépatopathie chronique ou antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque) [16]. Il est également précisé dans ces recommandations que « cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux personnes à risque qui n'en auraient pas encore bénéficié ». Le vaccin conjugué 13-valent (Prevenar 13[®]) vient d'avoir une extension d'AMM en Europe pour l'adulte de plus de 50 ans. Une demande d'extension d'AMM pour les personnes âgées de 5 à 50 ans devrait être déposée prochainement. Le vaccin conjugué est recommandé de façon préférentielle chez les personnes immunodéprimées y compris dans une prescription hors AMM. Les recommandations d'utilisation devraient être disponibles prochainement.

Enfin, le vaccin contre le zona n'est actuellement pas disponible en France. Sa mise à disposition prochaine devrait faire revoir les recommandations d'utilisation en France.

Recommandations vaccinales dans d'autres pays que la France

Aux États-Unis, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommande que les sujets de 65 ans et plus qui ont ou auront des contacts rapprochés avec des enfants de moins de 12 mois et qui n'ont pas reçu de vaccination Tdca, reçoivent une dose unique d'un vaccin Tdca [17]. Pour les autres adultes de 65 ans et plus, une dose unique de Tdca peut être administrée à la place d'un rappel Td si ces patients n'ont pas reçu de vaccination Tdca préalable. Suite à cette vaccination Tdca, les adultes de 65 ans et plus doivent continuer de recevoir les injections de rappel par un Td tous les 10 ans. Il n'y a pas de recommandation de vaccination contre la poliomyélite chez les adultes de plus de 18 ans résidant aux États-Unis.

Pour la vaccination pneumococcique par le vaccin polysidique non conjugué Pn23, l'ACIP recommande une dose pour tous les adultes de 65 ans qu'ils aient ou non bénéficié d'une vaccination par Pn23 avant l'âge de 65 ans (en cas de vaccination avant l'âge de 65 ans, une revaccination est possible 5 ans après la première injection). La revaccination n'est pas recommandée.

Pour la vaccination zona, l'ACIP recommande une dose unique pour les adultes de 60 ans et plus non immunodéprimés, qu'ils aient ou non déjà fait un zona.

L'European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) et l'International Association of Geriatrics and Gerontology European Region (IAGG-ER) ont proposé des schémas vaccinaux adaptés aux sujets âgés [18] :

- à l'âge de la retraite : une dose d'un vaccin composé Tdca ou Td, avec un rappel tous les 10 ans, une vaccination antigrippale annuelle, une vaccination antipneumococcique avec une revaccination à 5 ans, une vaccination anti-zona ;
- tous les ans, à la retraite : une vaccination antigrippale. En cas d'accident ou d'évènement médical : une dose de vaccin Td ou T ;
- après 80 ans et/ou admission en maison de retraite : une dose d'un vaccin composé Tdca ou Td, avec un rappel tous les 10 ans, une vaccination antigrippale annuelle, une vaccination antipneumococcique avec une revaccination à 5 ans, une vaccination anti-zona.

Immunogénicité vaccinale chez les sujets âgés de 65 ans et plus

Les données disponibles sur la couverture vaccinale (nombre de personnes ayant bénéficié d'une vaccination, rappels à jour effectués selon le calendrier vaccinal) des personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses, mais montrent une couverture souvent faible. Il faut souligner que la couverture vaccinale ne présage en aucun cas de la présence d'anticorps protecteurs à un taux suffisant (immunité vaccinale).

Vaccination grippale

L'immunogénicité de la vaccination antigrippale est diminuée chez les personnes âgées avec cependant des résultats contradictoires selon les études. Une étude publiée en 1989 a fait la synthèse des études comparant l'immunogénicité de la vaccination antigrippale chez des adultes jeunes et chez des personnes âgées [19]. Sur les 30 études rapportées, 10 trouvaient une meilleure réponse immunitaire chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés, 4 avaient des résultats inverses et 16 ne trouvaient pas de différence significative entre les deux groupes. Les auteurs concluaient que de nombreux facteurs interféraient avec la réponse immunitaire et n'étaient pas pris en compte dans ces études en particulier la présence de comorbidités et les antécédents de vaccination antigrippale. Une nouvelle revue

de la littérature publiée en 2006 concluait qu'après ajustement sur les facteurs pouvant influencer la réponse vaccinale, l'immunogénicité du vaccin antigrippal contre les trois antigènes contenus dans le vaccin antigrippal saisonnier était de 17 à 53 % chez les sujets âgés, bien inférieure à l'immunogénicité chez les adultes en bonne santé, évaluée de 70 à 90 % [20].

De nouveaux vaccins sont donc proposés pour stimuler la réponse immunitaire utilisant différentes stratégies pour améliorer la réponse à la vaccination. Ainsi, pour la vaccination antigrippale, différentes stratégies ont été évaluées : augmentation de la dose vaccinale (vaccins antigrippaux comportant 60 µg versus 15 µg d'hémagglutinine), des vaccins adjuvés avec des adjuvants huile dans eau (MF59 et AS03) ou encore la vaccination par voie intradermique favorisant le recrutement des cellules présentatrices d'antigène [21].

Pour les infections transmises de personne à personne (grippe, pneumocoque, coqueluche, varicelle) ou pour lesquelles l'homme constitue un réservoir important (diphtérie), l'augmentation globale de l'immunité de la population peut entraîner une diminution des infections chez les personnes non vaccinées ou dont l'immunité est réduite, à l'exemple de ce qui a été observé pour le pneumocoque avec la vaccination infantile (effet « troupeau »). De même, pour la prévention des infections grippales acquises dans les établissements prenant en charge des personnes âgées, la vaccination antigrippale est proposée au personnel soignant dans le cadre d'une vaccination dite « altruiste » dont le but est principalement d'éviter la contamination des personnes âgées par le personnel, en partant du principe que la vaccination est parfois inefficace chez les sujets âgés contrairement aux sujets jeunes en bonne santé. L'efficacité d'une telle politique vaccinale a d'ailleurs été démontrée pour diminuer la mortalité [RR = -5,0 % ; IC 95 % (-7,0 à -2,0)] et le nombre de consultations pour des syndromes grippaux ($p = 0,008$) [21].

Vaccination antipneumococcique

Il n'y a pas de corrélation établie entre le taux d'anticorps spécifiques et la réduction des infections à pneumocoque. Les études sur la réponse anticorps à la vaccination sont difficiles à interpréter (choix des techniques de dosages variables, choix de population non homogènes avec en particulier des âges très différents). De plus, le taux d'anticorps n'est pas le seul déterminant du risque de développer une infection à pneumocoque.

Il existe deux vaccins antipneumococciques polysidiques : un vaccin non conjugué Pn23 et un vaccin conjugué 13-valent. Ces vaccins induisent la synthèse d'anticorps spécifiques qui stimulent l'opsonisation, la phagocytose et la destruction des bactéries par les effecteurs immuns de l'hôte.

Le vaccin non conjugué Pn23 est un vaccin T-indépendant qui n'induit pas d'immunité mémoire et n'est pas immunogène avant l'âge de 2 ans. Ce vaccin ne provoque pas non plus de

réponse muqueuse et n'a donc pas d'impact sur le portage naso-pharyngé des sérotypes de pneumocoques couverts par le vaccin. Le vaccin Pn23 est bien toléré mais la réponse immunitaire post-vaccinale est faible de l'ordre de 12,6 à 36,5 % chez les patients à risque en Europe [22]. Son efficacité chez les sujets âgés et/ou immunodéprimés est controversée. Toutefois, il a été montré que chez les sujets atteints de maladie systémique, le vaccin est bien toléré et l'immunogénéicité est satisfaisante, même si la réponse en anticorps est souvent inférieure à celle observée chez les sujets sains. Ces observations incitent à vacciner ces patients contre le pneumocoque [23].

La conjugaison de la capsule polysaccharidique du pneumocoque avec une protéine porteuse transforme le polysaccharide en antigène dépendant des cellules T. La vaccination avec le vaccin polyosidique conjugué induit donc une réponse immunitaire primitive et mémoire provoquant une stimulation de la réponse anticorps bien supérieure à celle obtenue avec le vaccin polyosidique non conjugué. Une étude comparant le vaccin conjugué 7-valent (PnC7) au vaccin non conjugué Pn23, chez des sujets âgés de 70 ans et plus, a montré que la synthèse d'anticorps antipneumococciques était plus élevée après une injection du vaccin PnC7 pour 6 des 7 sérotypes vaccinaux ($p < 0,01$). De plus, l'administration successive à un an d'intervalle de deux vaccins conjugués (PnC7/PnC7) ou d'un vaccin conjugué suivi d'un vaccin non conjugué (PnC7/Pn23) permettait d'induire une réponse anticorps supérieure à celle obtenue par l'administration d'un Pn23 seul. Enfin, l'administration successive à un an d'intervalle d'un vaccin non conjugué puis d'un vaccin conjugué (Pn23/PnC7) induisait une réponse anticorps significativement plus faible que celle obtenue par l'injection d'une seule dose de PnC7, en faveur d'un effet délétère du vaccin non conjugué sur la qualité de la réponse immunitaire à des vaccinations successives ou phénomène d'hyporéponse [24].

Des données concernant l'utilisation du vaccin conjugué 13-valent sont déjà disponibles et confirment son immunogénéicité chez l'adulte [25]. Ce vaccin a obtenu une extension d'AMM pour la prévention des infections invasives à pneumocoques des adultes de plus de 50 ans et un essai est actuellement en cours chez les adultes de plus de 50 ans pour montrer son efficacité dans la prévention de la pneumonie dans cette population.

Réponse vaccinale après injection de vaccins contenant au moins une des quatre valences d, T, ca ou P

Les données concernant la réponse vaccinale chez les sujets âgés pour ces quatre valences sont très peu nombreuses. Dans les essais réalisés pour l'enregistrement des vaccins, les sujets de plus de 65 ans sont très faiblement représentés. De plus, les sujets participant aux études vaccinales sont des sujets bien

portants et non représentatifs des personnes vivant en institution.

La présence d'anticorps post-vaccinaux anti-tétaniques a été très rarement évaluée dans la population de plus de 65 ans vivant en collectivité. Toutefois, une étude réalisée chez 115 résidents de 69 ans et plus hébergés en maison de retraite a montré qu'une seule injection d'un vaccin antitétanique permettait d'obtenir un taux d'anticorps protecteur (concentration en anticorps $\geq 0,1$ UI/mL) 6 semaines après la vaccination chez 73,9 % des personnes vaccinées. La protection conférée était plus fréquente (94,1 % versus 56,2 %) lorsque les patients rapportaient avoir été déjà vaccinés contre le tétanos, même lorsque les anticorps spécifiques étaient absents avant l'infection du rappel vaccinal [26].

L'immunité des personnes de plus de 65 ans vis-à-vis de la coqueluche est probablement très faible mais aucune donnée n'est actuellement disponible. Les anticorps spécifiques de l'agent de la maladie ne concernent que les anticorps antitoxine de pertussis. Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'anticorps et le niveau de protection [8].

Dans l'étude de Kaml et al., la réponse vaccinale obtenue après une injection d'un vaccin dTcaP est mesurée chez 252 sujets ayant un âge médian de 66 ans (min-max, 59 à 91 ans) [27]. La réponse anticorps est comparée à celle d'un groupe témoin constitué de 21 sujets ayant un âge médian de 24 ans (min-max, 20 à 33 ans). Le délai avec la dernière vaccination contre le tétanos était de 11 ± 7 ans pour les sujets âgés et de 10 ± 4 pour les sujets témoins, de 12 ± 11 ans pour les sujets âgés versus 11 ± 6 pour les sujets témoins pour la diphtérie, 13 ± 8 ans pour les sujets âgés versus 11 ± 4 pour les sujets témoins pour la poliomyélite. Aucun des sujets âgés n'avait bénéficié d'une vaccination pertussique et 8 % avaient des antécédents documentés de coqueluche dans l'enfance. La réponse immunitaire chez les sujets âgés dépendait du titre pré-vaccinal en anticorps pour la diphtérie, le tétanos et les trois antigènes pertussiques présents dans le vaccin mais cette relation était moins évidente pour les 3 types de poliovirus. Cela implique que plus le dernier rappel est ancien (dans l'étude le plus ancien datait de 42 ans) moins la réponse anticorps après une seule vaccination est satisfaisante, surtout pour les vaccins inactivés. La réponse humorale à une injection de rappel était plus faible que celle des sujets jeunes pour chacune des valences.

Vaccin contre le zona

Outre les données recueillies au cours de l'essai clinique de phase III ayant permis son enregistrement, l'efficacité du vaccin contre le zona a été évaluée dans une cohorte de 75 761 patients de 60 ans et plus ayant bénéficié de la vaccination en Californie et appariés par l'âge à une cohorte de 227 283 personnes non vaccinées (1/3) [28]. Le nombre d'épisodes de zona chez les patients vaccinés était de 6,4 pour

1000 personnes par an (intervalle 5,9 à 6,8 pour 1000 par an) contre 13,0 pour 1000 personnes par an (intervalle 12,6 à 13,3 pour 1000 par an) chez les patients non vaccinés. Après ajustement, la vaccination a été associée à une réduction des épisodes de zona (RR = 0,45 [IC 95 % : 0,23–0,61]), de zona ophtalmique (RR = 0,37 [IC 95 % : 0,23–0,61]) et des hospitalisations pour zona ophtalmique (RR 0,35 ; [IC 95 % : 0,24–0,51]).

Les facteurs influençant la réponse vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans ou plus

L'efficacité de la vaccination dépend principalement de la qualité de la réponse immunitaire. Une multitude de changements surviennent dans le système immunitaire avec l'âge et entraînent une limitation de l'effet protecteur de la vaccination des sujets âgés. C'est ce que l'on appelle l'immunosénescence et ses effets sont évidents à la fois sur la réponse innée (monocytes, NK et cellules dendritiques) et sur l'immunité acquise (cellules T et B). Parmi les modifications en cause on trouve : l'involution thymique, la stimulation antigénique chronique principalement attribuable aux infections herpétiques (cytomégalovirus, CMV) persistantes, des modifications de la transduction du signal dans les cellules immunes et la malnutrition protéino-énergétique [29].

Les comorbidités jouent également un rôle important dans la qualité de la réponse anticorps. La connaissance de leur rôle est indispensable pour le développement de nouveaux vaccins ou de nouvelles stratégies vaccinales.

Vieillesse du système immunitaire

L'immunosénescence affecte la réponse de l'immunité innée, la néoproduction de cellules T et la réponse immunitaire adaptative. L'altération de l'immunité vaccinale est considérée comme étant la conséquence de l'immunosénescence T. Des études *in vivo* de turn-over des cellules T en fonction de l'âge ont suggéré que le taux d'élimination par apoptose des cellules T CD8 sénescentes est insuffisant, conduisant à leur dysfonctionnement. Parmi les facteurs qui contribueraient à l'altération fonctionnelle des cellules T naïves et mémoires chez les personnes âgées, l'infection latente par le CMV aurait un rôle important. Le CMV contribuerait à une stimulation persistante des lymphocytes T CD8 mémoires et naïfs, accélérant le processus de vieillissement et le dysfonctionnement immunitaire [29].

Au niveau des lymphocytes B, il existe un blocage de la différenciation des pro-B en pré-B, une diminution de la capacité des cellules stromales de la moelle à induire l'expansion des cellules B par manque d'IL-7, la perte de cellules B naïves et l'accumulation de cellules B mémoires anergiques en périphérie. De plus, la qualité de la réponse humorale diminue avec l'âge, les réponses anticorps étant plus faibles et la production d'anticorps de haute affinité réduite [29].

Troubles nutritionnels du sujet âgé

La diminution progressive de la consommation alimentaire est une caractéristique du sujet âgé. Par ailleurs, les réserves nutritionnelles sont amoindries [30]. Le vieillissement se caractérise par une réduction de la masse maigre au dépend des muscles squelettiques, liée en partie à une baisse de l'activité physique. La prévalence de la dénutrition à domicile est estimée à 3 ou 4 % mais elle est globalement sous-estimée. À l'hôpital et en institution gériatrique, la prévalence de la dénutrition protéino-énergétique est voisine de 50 %.

En ce qui concerne les apports en micronutriments, des déficits en zinc, calcium, vitamine B6 et E sont fréquemment trouvés. Il existe également des carences en vitamine C, liées aux modes de conservation et de cuisson des aliments et à la faible consommation de produits frais.

Le déficit immunitaire est d'autant plus profond que la dénutrition est intense. Il est d'autant plus grave qu'il atteint des sujets qui ont déjà une déficience du système immunitaire liée à l'âge. La survenue de l'infection est alors plus probable, aggravant la dénutrition.

Une étude récente de Sagawa portant sur 203 patients de 65 ans et plus institutionnalisés, montrait, en analyse multivariée, que la réponse immunitaire après une vaccination antigrippale était significativement associée au niveau d'activité quotidien et à la combinaison d'un poids insuffisant (Index de masse corporelle [IMC < 18,5]) et d'une perte de poids récente (5 % ou plus en 6 mois) [31]. Les auteurs soulignaient qu'il pourrait être intéressant d'utiliser des indicateurs nutritionnels et physiques pour identifier les patients susceptibles d'être de mauvais répondeurs à la vaccination.

Conclusion

Le développement d'un programme de vaccination couvrant toute la vie est important et doit reposer sur des données dans les différentes tranches d'âge. Les études portant spécifiquement sur la population âgée, plus particulièrement de 75 ans et plus, doivent être développées en distinguant les personnes vivant à leur domicile de celles qui sont institutionnalisées afin de répondre aux questions concernant l'adaptation des recommandations à cette population quant au choix des vaccins et l'intervalle à respecter entre deux vaccinations. Des bénéfices collectifs dans les sociétés qui adopteront ces programmes sont attendus si une masse critique de personnes vaccinées est atteinte (couverture vaccinale d'une population). Cela augmente le niveau d'immunité de la population et réduit le risque que des groupes de personnes vulnérables soient infectées.

Déclaration d'intérêts : Christine Bonnal, Corinne Desaint, Agathe Raynaud-Simon, Virginie Fossey-Diaz, Marie Lise Gougeon, Jean Christophe Lucet déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article ; Odile Launay déclare un rôle d'« Investigateur pour des essais vaccinaux pour GSK, MSD, Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur MSD, Pas de rémunération personnelle ».

Références

- [1] Répartition de la population par sexe et âge au 1er janvier 2011. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02150.
- [2] Seasonal Human Influenza and Vaccination, 2010. http://www.ecdc.europa.eu/en/press/Press%20Releases/071012_PR_SI_Prof_Fact_Sheet.pdf (accessed 30.04.10).
- [3] Gaillat J, Chidiac C, Fagnani F *et al.* Morbidity and mortality associated with influenza exposure in long-term care facilities for dependant elderly people. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1077-86.
- [4] Vaux S. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2006–2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2007;39–40:334-6.
- [5] Govaert TM, Thijs CT, Masurel N *et al.* The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.
- [6] Trivalle C. Les infections à pneumocoque et leur prévention en gériatrie. *Rev Geriatr* 2001;26:385-8.
- [7] Rapport du comité technique des vaccinations (CTV) et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). Conduite à tenir devant des cas groupés d'infections invasives à pneumocoque dans une collectivité. Avis du 14 janvier 2005 CSHPF et du CTV du 12 mai 2005. http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/r_mt_140105_pneumo_collectivites.pdf.
- [8] Paisley RD, Blaylock J, Hartzell JD. Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. *Am J Med* 2012;125:141-3.
- [9] Mertens PLJM, Stals FS, Schellekens JFP *et al.* An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:242-7.
- [10] Belchior E, Bonmarin I, Poujol I *et al.* Episodes de coqueluche nosocomiales en France, 2008-2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;35–36:381-4.
- [11] Antona D. Le tétanos en 2005–2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;30–31:273-5.
- [12] Gergely A, Bechet S, Goujon C *et al.* La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée française. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;9:61-4.
- [13] Bonmarin I, Guiso N, Le Flèche-Matéos A *et al.* Diphtheria: a zoonotic disease in France? *Vaccine* 2009;27:4196-200.
- [14] Antona D. L'éradication de la poliomyélite : où en est-on en 2010 ? Mise à jour du 20 décembre 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;48:489-93.
- [15] Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Adversory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW* ; juin 6, 2008/57(05);1–30. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm?s_cid=rr5705a1_e.
- [16] Calendrier vaccinal 2012 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;14-15:161-88. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-14-15-2012>.
- [17] Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Adversory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMRW* 2011;60:13-5.
- [18] Michel JP. Update vaccine guidelines for aging and aged citizens of Europe. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:7-10.
- [19] Beyer WE, Palache AM, Baljet M *et al.* Antibody induction by influenza vaccination in the elderly: a review of the literature. *Vaccine* 1989;7:385-94.
- [20] Lang PO, Govind S, Michel JP *et al.* Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas* 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.01>.
- [21] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
- [22] Pitsiou GG, Kioumis IP. Pneumococcal vaccination in adults: does it really work. *Resp Med* 2011;12:1776-83.
- [23] Duchet-Niedziolka P, Hanslik T, Aouba A, Le Guern V, Guillemin L, Launay O *et al.* Risque d'infections à pneumocoque et prévention vaccinale au cours des maladies systémiques. *Presse Med* 2009;38:243-50.
- [24] de Roux A, Schmüle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N *et al.* Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46:1015-23.
- [25] Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA *et al.* Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007;25:6164-6.
- [26] Shohat T, Marva E, Sivan Y *et al.* Immunologic response to a single dose of tetanus toxoid in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:949-51.
- [27] Kaml M, Weiskirchner I, Keller M *et al.* Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine* 2006;24:6808-11.
- [28] Tseng HF, Smith N, Harpaz R *et al.* Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305:160-6.
- [29] Ongradi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immunity Aging* 2010;7:7-23.
- [30] Raynaud-Simon A, Lesourd B. Dénutrition du sujet âgé ; conséquences cliniques. *Presse Med* 2000;29:2183-90.
- [31] Sagawa M, Kojimahara N, Otsuka N *et al.* Immune response to influenza vaccine in the elderly: association with nutritional and physical status. *Geriatr Gerontol Int* 2011;11:63-8.