



## ENQUÊTE

### ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU VACCIN GRIPPAL 1995 DANS UNE UNITÉ MILITAIRE DE LA RÉGION ÎLE-DE-FRANCE

R. MIGLIANI<sup>1</sup>, T. DART<sup>1</sup>, A. SPIEGEL<sup>1</sup>, R. MAUREL<sup>2</sup>, J.-L. REY<sup>3</sup>, Y. BUISSON<sup>4</sup>

#### INTRODUCTION

Dans les armées, la prévention de la grippe repose sur la vaccination des sujets réceptifs appartenant aux unités militaires désignées par le commandement. Sauf modification majeure d'un virus sauvage circulant, les cadres militaires d'active sont, depuis 1994, vaccinés tous les 3 ans. Pour les jeunes recrues du service national, la vaccination s'adresse chaque année à ceux devant être opérationnels d'octobre à mai.

Durant la saison 1995-1996, entre le 11 décembre et le 7 janvier, le service médical du 121<sup>e</sup> régiment du Train (RT) de Monthéry a déclaré 64 cas de grippe, dans le cadre du système de surveillance épidémiologique du service de santé des armées. Cette unité assure des missions de transport et chaque année, 3 000 appelés y sont incorporés et instruits.

Face à cette situation, une enquête ayant pour objectif d'évaluer, dans ce régiment, l'efficacité clinique du vaccin utilisé lors de la campagne de vaccination 1995, a été décidée. La survenue d'un épisode épidémique dans une collectivité, dont une partie est vaccinée contre la grippe, est en effet une occasion de pouvoir évaluer l'efficacité clinique du vaccin. Cette évaluation est tributaire de la qualité des informations disponibles, en particulier sur le statut vaccinal et sur les données cliniques et biologiques. Ce type d'évaluation doit être régulièrement répété, compte tenu des changements survenant chaque année dans la composition du vaccin, dans la réceptivité des populations et dans la structure des virus circulants.

#### PATIENTS ET MÉTHODES

La mesure de l'efficacité vaccinale (EV) a été réalisée chez les appelés du contingent, présents dans cette unité entre le 1<sup>er</sup> décembre 1995 et le 15 janvier 1996, par une approche de cohorte rétrospective. L'EV n'a pas été évaluée chez les cadres, les informations sur le statut vaccinal antigrippal et la survenue d'une grippe n'étaient pas disponibles. La période d'inclusion a été choisie pour couvrir la période épidémique.

Le vaccin grippal trivalent inactivé utilisé suivait les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé. Il se composait d'une souche analogue à A/Johannesburg/33/94 (H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>), une souche analogue à A/Singapore/6/86 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), et une souche analogue à B/Beijing/184/93.

La stratégie vaccinale du service médical de cette unité, vis-à-vis des appelés du contingent, a été la suivante :

- vaccination sélective des appelés indispensables à la bonne marche de l'unité (cuisiniers, conducteurs,...), des contingents antérieurs à octobre [groupe 1];
- vaccination de tous les appelés des contingents incorporés en octobre et en novembre [groupe 2];
- non-vaccination des appelés du contingent de décembre [groupe 3], les opérations de vaccination s'étant déroulées entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 15 novembre 1996, comme chaque année.

Deux définitions ont été utilisées pour définir un cas probable de grippe :

1° L'association d'une fièvre  $\geq$  à 38,5 °C avec au moins 2 des signes suivants : catarrhe des voies respiratoires, toux, courbature, asthénie, indisponibilité d'une durée de 5 à 10 jours;

2° Une fièvre  $\geq$  à 38,5 °C et indication par le médecin du diagnostic de « grippe » ou de « syndrome grippal » sur le livret médical.

Un cas certain correspond à un cas probable avec confirmation virologique sur un prélèvement rhinopharyngé, par test d'immunocapture et/ou par culture.

Pour chaque militaire consultant, les informations suivantes ont donc été recueillies : données démographiques, date d'incorporation, date d'une éventuelle mutation ou de réforme avant la fin de la période d'étude, date

de survenue d'une grippe, vaccination récente contre la grippe, symptomatologie en rapport avec une grippe clinique, durée d'indisponibilité, résultats des prélèvements rhinopharyngés éventuellement réalisés. Dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la grippe, la réalisation de prélèvements n'est pas systématique chez tous les malades. Ils sont pratiqués, en général, chez les premiers cas cliniquement évocateurs d'une grippe pour confirmer la circulation du virus dans l'unité.

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies par l'examen des livrets médicaux. Le statut vaccinal était recueilli au niveau du logiciel de gestion des personnels (GESTSAN), créé pour les besoins des services médicaux des unités. Les résultats biologiques ont été fournis par le Service de biologie clinique de l'hôpital du Val-de-Grâce, service de référence pour la surveillance de la grippe en Île-de-France.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête puis saisies anonymement et analysées à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.03.

L'efficacité vaccinale (EV) est calculée par la formule :  $1 - (\text{taux incidence [TI]} \text{ chez les vaccinés} / \text{TI chez les non-vaccinés})$  [1], les TI étant exprimés en densité d'incidence pour 10 000 personnes/jour. Les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) de l'EV sont calculés par la méthode des séries de Taylor. Le test du chi carré est utilisé pour la comparaison des variables qualitatives avec un seuil de signification de 5 %.

#### RÉSULTATS

Au total, 1 097 appelés étaient présents dans ce régiment, à un moment ou pendant toute la période, entre le 1<sup>er</sup> décembre 1995 et le 15 janvier 1996. L'équipe d'enquêteurs, du Service de médecine des collectivités de l'hôpital d'instruction des armées Bégin à Saint-Mandé, a pu examiner 1 086 livrets médicaux. Les résultats portent donc sur 1 086 sujets.

#### Caractéristiques de la population enquêtée

Tous les sujets inclus dans l'étude sont de sexe masculin. L'âge moyen est égal à 21,4 ans et l'âge médian à 22 ans (amplitude : 17-28 ans).

#### Couverture vaccinale

Le tableau 1 indique la couverture vaccinale (CV) par contingent (groupes 1 à 3). Les trois sujets vaccinés du groupe 3 l'ont été en milieu civil avant leur service militaire.

#### Courbe épidémique

L'étude des dossiers médicaux et des résultats biologiques a permis d'identifier 104 cas de grippe (9,6 %) : 83 sujets (7,6 %) présentaient une grippe clinique non confirmée (cas probables), et 21 sujets (1,9 %) une grippe clinique confirmée biologiquement (cas certains). La courbe épidémique est donnée par la figure 1.

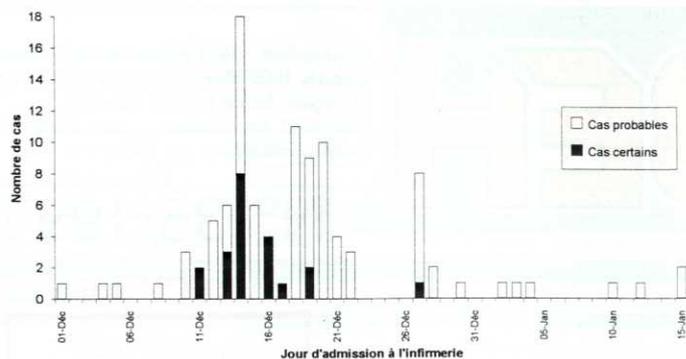
1. Service de médecine des collectivités, hôpital d'instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé.

2. Service médical du 121<sup>e</sup> régiment du Train, 91315 Monthéry.

3. Direction centrale du Service de santé des Armées, 75007 Paris.

4. Service de biologie clinique, hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 75230 Paris.

Figure 1. – Courbe épidémique de la grippe du 1-12-1995 au 15-1-1996 (121<sup>e</sup> régiment du Train de Montlhéry)



#### Incidence de la grippe

La densité d'incidence de la grippe chez les appelés est égale à 5,6 pour 10 000 personnes/jour en ne prenant en compte que les cas certains, et à 29,3 en prenant en compte l'ensemble des cas. Les densités d'incidence selon le contingent et le statut vaccinal sont donnés par le tableau 1.

Les groupes 1 et 2 sont significativement moins atteints que le groupe 3 (contingent de décembre non vacciné).

Le seul cas certain chez les sujets vaccinés est survenu le 19 décembre, chez un sujet, du groupe 1, vacciné le 26 octobre 1995. Il s'agissait d'une grippe à virus A avec test d'immunocapture positif et culture négative.

#### Efficacité vaccinale

L'efficacité clinique du vaccin grippal estimée à partir des seuls cas certains est égale à 89,3 % (IC 95 % : 20,5-98,6) et à partir de l'ensemble des cas à 65,3 % (IC 95 % : 39,8-79,9). L'efficacité vaccinale dans chacun des groupes, calculée sur l'ensemble des cas certains et probables, est égale à 31,2 % pour le groupe 1, 6,8 % pour le groupe 2 et 100 % pour le groupe 3 (aucun cas chez les 3 sujets vaccinés).

#### Données biologiques

Les résultats des 28 prélèvements rhinopharyngés réalisés durant la période épidémique sont les suivants : immunocapture et culture négatives pour 7 cas (25 %), immunocapture positive et culture négative pour 8 cas (29 %), immunocapture négative et culture positive pour 4 cas (14 %) et immunocapture et culture positives pour 9 cas (32 %). Aucun prélèvement sérologique n'a été réalisé. Les 13 cultures ont permis l'identification de 11 virus A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et 2 virus A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

Un seul prélèvement a été réalisé chez les 15 malades vaccinés (6,7 %), les 27 autres l'ont été chez les 89 malades non vaccinés (30,3 %). La différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,11$ ).

Tableau 1. – Couverture vaccinale (CV) et densité d'incidence (pour 10 000 personnes/jour) de la grippe chez les 1 086 appelés selon le contingent et le statut vaccinal antigrippal (121<sup>e</sup> régiment du Train de Montlhéry - 1995)

	Effectifs	Vaccinés	CV	Cas certains		Cas certains et probables	
				Nombre	Densité d'incidence	Nombre	Densité d'incidence
<b>Selon le contingent :</b>							
- groupe 1 .....	369	87	23,6	4	2,45 <sup>a,c,e</sup>	28	17,84 <sup>b,d,f</sup>
- groupe 2 .....	211	178	84,4	0	0,00 <sup>b,c,g</sup>	12	13,00 <sup>b,d,h</sup>
- groupe 3 .....	506	3	0,6	17	14,67 <sup>a,e,g</sup>	64	60,41 <sup>b,i,h</sup>
<b>Selon le statut vaccinal :</b>							
- vacciné.....	268	-	-	1	0,84 <sup>i</sup>	15	12,90 <sup>j</sup>
- non vacciné.....	818	-	-	20	7,85 <sup>i</sup>	89	37,13 <sup>j</sup>

Significativité : a :  $p = 0,0041$ ; b :  $p = 0,0043$ ; c :  $p = 0,13$ ; d :  $p = 0,36$ ; e :  $p = 0,00024$ ; f :  $p < 10^{-6}$ ; g :  $p = 0,00019$ ; h :  $p < 10^{-6}$ ; i :  $p = 0,0076$ ; j :  $p = 0,000076$ .

#### COMMENTAIRES

L'épidémie de grippe a concerné, pendant la saison 1995-1996, près de 10 % des appelés présents au 121<sup>e</sup> RT entre le 1<sup>er</sup> décembre 1995 et le 15 janvier 1996. Environ 2 % ont présenté une grippe confirmée par un examen virologique. Les virus isolés correspondent aux types et sous-types mis en évidence au niveau national au cours de cette épidémie : virus A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) [2].

L'efficacité clinique de la vaccination antigrippale chez l'adulte jeune en bonne santé varie de 60 à 90 % selon les études [3,4]. Notre estimation met en évidence un résultat comparable.

L'estimation de l'efficacité vaccinale dans cette cohorte est plus élevée lorsque l'on ne prend en compte que les cas certains (89,3 %), c'est-à-dire avec une définition très spécifique de la grippe. L'estimation de l'EV avec cette définition peut être biaisée, car la confirmation biologique n'a pas été systématique. Compte-tenu des modalités de la surveillance épidémiologique de la grippe dans les armées, certains cas authentiques, classés comme probables et survenus chez des sujets vaccinés, n'ont peut-être pas été mis en évidence. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, on constate cependant que tous les prélèvements rhinopharyngés, sauf un, ont été réalisés chez des sujets non vaccinés.

Aucun des appelés du groupe 1 (incorporés avant octobre) n'a présenté de syndrome grippal entre le début du service militaire et décembre 1995. L'incidence chez les appelés de ce groupe n'est pas significativement différente de celui des appelés du groupe 2 (incorporés en octobre et novembre), bien que leurs couvertures vaccinales soient très différentes, 24 % pour le groupe 1 et 84 % pour le groupe 2. Sans doute faut-il y voir le rôle joué par les conditions de vie, différentes de celles des jeunes recrues de décembre. En effet, pendant leur premier mois de service, période d'instruction, ces recrues de décembre formaient un groupe important de 506 personnes, avec une forte promiscuité, facteur favorisant la transmission des affections respiratoires notamment la grippe. Cet élément explique probablement, avec l'absence de vaccination, le plus fort taux de densité d'incidence dans ce groupe, que l'on prenne en compte les cas certains seuls (15 pour 10 000 personnes/jour) ou l'ensemble des cas (60 pour 10 000 personnes/jour).

La grippe survient le plus souvent entre novembre et février pour le type A et à la fin de l'hiver pour le type B [5]. Si l'on avait vacciné les recrues

de décembre, compte tenu du délai de séroconversion de 10 jours et de l'arrivée échelonnée de ces sujets, 24 cas (40 %) auraient pu être évités, ainsi que quelques cas indirects dans les autres groupes par augmentation de la couverture vaccinale.

L'utilisation d'une méthode de diagnostic rapide comme l'immunocapture ELISA permet d'obtenir un diagnostic de grippe A ou B en 4 à 5 heures. Cette technique, très spécifique, met en évidence les antigènes du virus grippal, celui-ci pouvant ne plus être viable en culture, notamment quand les conditions de transport ont été défavorables (8 cas). Sa sensibilité peut être diminuée lorsque le prélèvement a été trop timide, ou trop tardif après le début des symptômes, et que la faible quantité de virus viables ne peut être détectée qu'en culture (4 cas). La confirmation virologique doit associer, dans la mesure du possible, une méthode rapide et la culture, en attendant que les techniques d'amplification génique par PCR soient validées.

#### RÉFÉRENCES

- 1] ORENSTEIN W., BERNIER R., DONDERO T., HINMAN A., MARKS J., BART K., SIROTKIN B. – **Field evaluation of vaccine efficacy.** – *Bulletin of the World Health Organization*, 1985; 63 : 1055-1068.
- 2] OMS. – **Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 1996-1997.** *REH* 1996; 8 : 57-61.
- 3] QUENEL P., DAB W. – **Les épidémies de grippe.** – *La Recherche* 1994; 25 : 988-995.
- 4] MERLIN M., BUISSON Y. – **L'évaluation de l'efficacité de la vaccination antigrippale dans les armées au cours de l'hiver 1989-1990.** – *BEH* 1990; 41 : 175-176.
- 5] INSERM. – **La grippe. Stratégies de vaccination. Expertise collective.** – Éd. INSERM, Paris, 1994, 13.

#### REMERCIEMENTS

Aux personnels des services médicaux du 121<sup>e</sup> RT de Montlhéry et du 1<sup>er</sup> RT de la caserne Mortier à Paris.