

Comment gérer les vaccinations du voyageur âgé.

Table-ronde s'étant tenue lors de la 2ème Journée française de médecine des voyages, Institut Pasteur, Paris, 3 mai 1996.

Modérateur : M. Rey (Paris); avec L. Sido (Andelot), F. Tron (Rouen), N. Ajjan (Marne-la-Coquette), A. Fisch (Villeneuve-Saint-Georges) & C. Goujon (Paris).

Summary: How to manage the immunizations of the older traveller.

Key-words: Vaccination -
Immune response -
Elderly - Old traveller

Along with the growth of travels, the ageing of the population multiplies the number of older travellers. 13 % of travellers could be at least 65 years old. It is admitted that there is no upper age limit to perform immunizations. Immunizations are all the more useful for older people because age generally aggravates infectious diseases. With age the immune response decreases definitely, especially that depending on cellular immunity, as well as the humoral response, as it has been observed with vaccinations against tetanus, flu, pneumococcal infections and hepatitis B. The first series of immunizations could be more affected by age than boosters. But a lot of questions still remain unanswered. Is there a maximum age beyond which the immune response would be unadapted to such an extent that it would be necessary to modify the immunization protocols as well as the periodicity of boosters? 75 years? 80 years? Is this age the same for all individuals? Is that a matter of a lower level of the antibody response, or rather of a slower, delayed response?

The planning of older travellers immunizations meets another difficulty: their often vague knowledge of past immunization records and infectious diseases. One is often reduced to conjectures. Thus men, who have served in the army since the beginning of World War II are supposed to have got the first series of immunization against tetanus and diphtheria, but how can we restore their immunity (once we have defined the maximum age) when boosters have been either insufficient or missing? Conversely for women born before 1945, who were probably never immunized, a first series of immunization is warranted.

On the other hand, since the immunization against poliomyelitis only came into effect in the sixties, most older adults have never been immunized but have acquired in the past a natural immunity from their contact with wild polio viruses. Naturally acquired antipoliovirus immunity doesn't seem to have decreased with age, unlike antidipteria and antitetanus immunity, as shown by recent serologic studies. Thus would a single booster with inactivated polio vaccine be sufficient to reinforce the immunity of most older travellers who have never been immunized?

Considering these uncertainties, one could think of carrying out a serologic assessment prior to establishing an immunization program, as it has already been recommended for the immunization against hepatitis A. What would its feasibility be? There are quite a lot of questions to discuss. May this round table help define these questions and specify which investigations would be necessary to solve them, as well as program more rationally the immunizations of the older traveller.

Résumé :

Mots-clés : Vaccinations -
Réponse immunitaire -
Personnes âgées -
Voyageurs âgés

Conjugué au développement des voyages, le vieillissement de la population multiplie les voyageurs âgés: 13 % des voyageurs auraient au moins 65 ans. Il est admis qu'il n'y a pas de limite d'âge supérieure pour vacciner. Les vaccinations sont d'autant plus utiles aux personnes âgées que l'âge aggrave généralement les maladies infectieuses. Certes la réponse immunitaire décroît avec l'âge, surtout celle relevant de l'immunité à médiation cellulaire, mais aussi la réponse humorale, comme cela a été observé avec les vaccinations contre le tétanos, la grippe, les pneumocoques, l'hépatite B. Les primovaccinations seraient plus affectées par l'âge que les rappels. Mais bien des questions restent en suspens. Y a-t-il un âge limite au-delà duquel une réponse immune serait insuffisante au point de conduire à modifier les protocoles de vaccination et la périodicité des rappels? 75 ans? 80 ans? Cet âge est-il le même pour tous les individus? S'agit-il d'une diminution du niveau de la réponse anticorps, ou plutôt d'un ralentissement de cette réponse, plus longue à s'établir?

La programmation des vaccinations du voyageur âgé rencontre une autre difficulté: l'imprécision fréquente de la connaissance de ses antécédents vaccinaux et infectieux. On en est souvent réduit à des suppositions. Ainsi les hommes qui ont été sous les drapeaux dès le début de la 2ème guerre mondiale sont sensés avoir été primovaccinés contre tétanos et diphtérie, mais comment restaurer leur immunité (après l'âge critique à définir) quand les rappels ont été rares ou absents? A l'inverse, les femmes nées avant 1945, probablement jamais primovaccinées contre ces deux maladies, relèvent plus simplement d'une primovaccination.

D'autre part, la vaccination contre la poliomyélite n'ayant commencé à être appliquée en France qu'au cours des années 1960, la plupart des "adultes âgés" n'ont jamais été vaccinés, tout en ayant acquis autrefois une immunité naturelle au contact des poliovirus. L'immunité naturellement acquise contre la polio ne semble pas avoir diminué avec l'âge, contrairement à l'immunité contre diphtérie et tétanos, comme en témoignent des enquêtes récentes de séroprévalence. Ainsi un seul rappel de vaccin polio inactivé ne serait-il pas suffisant pour consolider l'immunité de la plupart des voyageurs âgés jamais vaccinés?

Considérant ces incertitudes, une évaluation sérologique préalable au programme de vaccinations pourrait être envisagée, comme cela a déjà été préconisé pour la vaccination contre l'hépatite A. Quelle serait sa faisabilité? Voilà bien des questions à débattre. Puisse cette table ronde contribuer à définir celles-ci, et préciser les investigations qu'il faudrait entreprendre pour les résoudre, et programmer plus rationnellement les vaccinations du voyageur âgé.

M. Rey

Ce thème a été proposé par les membres de la société qui ont à gérer ce problème, soit dans les centres de vaccination, soit dans les cabinets de médecin. Je ne sais pas si nous serons capables de répondre aux questions posées, je compte beaucoup sur notre immunologiste François TRON pour nous apporter les bases d'une réflexion et pour essayer de rationaliser notre conduite.

En fait, quel est le problème ?

- Il ya de plus en plus de personnes des 3e et 4e âges parmi les voyageurs, or les voyages exposent à un certain nombre de risques infectieux contre lesquels des vaccinations peuvent être proposées.

Le programme des vaccinations d'un voyageur âgé est souvent difficile à gérer car :

- il a oublié son passé infectieux,
- il a oublié son passé vaccinal et n'a généralement pas fait de rappel depuis 10, 20 ans ou plus,
- il n'a plus de traces de ses vaccinations antérieures.

On doit donc se contenter de suppositions basées sur un service militaire déjà très lointain.

On ne connaît pas bien non plus son état immunitaire, sachant qu'un certain nombre de voyageurs âgés ont connu l'infection naturelle dans leur passé ; il ne s'agit pas seulement de l'hépatite A (contre laquelle ils ne sont d'ailleurs pas tous protégés), mais aussi de la diphtérie : en effet, il y avait à la fin de la dernière guerre plus de 40 000 cas de diphtérie en France. Un certain nombre d'individus se sont immunisés sans faire la maladie et ont gardé des anticorps (à un taux plus ou moins élevé car cette immunité est assez fragile).

Pour ce qui est du tétanos, la vaccination est soit ancienne soit inexistante, en particulier chez les femmes.

En ce qui concerne la poliomyélite, les personnes de plus de 50 ou 60 ans ont connu les virus sauvages qui circulaient en Europe avant la mise en place de la vaccination, et en ont gardé des traces.

Alors faut-il faire systématiquement une sérologie complète avant d'établir le programme des vaccinations d'un voyageur âgé ? Cela n'est pas possible.

Ces difficultés s'ajoutent au fait que la réponse immunitaire diminue avec l'âge ; elle diminue en fait depuis le début de la vie. Une étude faite en Afrique pour le vaccin tétanique a montré que les nourrissons s'immunisaient beaucoup mieux que les écoliers, qui s'immunisaient beaucoup mieux que les jeunes adultes, qui eux-mêmes s'immunisaient beaucoup mieux que les adultes plus âgés.

Pour la grippe, la réponse est différente ; pour l'hépatite B, elle diminue dès l'âge de 30 ans.

En résumé, faut-il changer le programme des primo vaccinations et la cadence des rappels à partir d'un certain âge, et à partir de quel âge la réponse immunitaire diminue-t-elle assez pour justifier une modification des programmes de vaccination ? Enfin ceci est-il valable pour tous les individus, ou y-a-t-il des variations d'un sujet à l'autre, la sénescence n'étant pas forcément liée au nombre d'années ?

Voilà tous les problèmes que nous allons essayer d'aborder, et de manière à les insérer dans la pratique quotidienne, je vais tout de suite demander au Docteur Laurent SIDO de nous expliquer son point de vue de médecin généraliste.

Point de vue de L. SIDO.

L'abord en médecine générale des vaccinations du voyageur âgé consiste, selon le but du voyage et ses conditions, à :

- dénombrer les vaccinations souhaitables, discuter les hantises du patient, le budget...

- évaluer le terrain immunitaire, dépister d'éventuelles contre-indications,
- élaborer, avec des consultants référents, le meilleur programme de vaccinations souhaitable, avant et peut-être après le voyage,
- surveiller son exécution, sa tolérance et y participer en 2 à 4 contacts.

Dans le cadre de ce programme, quelles sont les questions, quelles sont les situations ?

Chez le candidat âgé au voyage, on serait plutôt tenté de vacciner trop que pas assez : on veut prévenir les maladies, et presque autant leurs complications. L'utilité des vacins anti grippal et anti pneumococcique est, en pratique ambulatoire, un motif évident, incitatif et annuellement répété.

Mais d'un autre côté, nous avons tous observé un jour ou l'autre une réaction générale spectaculaire ou un phénomène d'ARTHUS d'intolérance loco-régionale marquée à la suite d'un rappel pratiqué avec une anatoxine diphtérique trop dosée, voire un vaccin antitétanique (à propos, vive le futur et prochain DT bis-Polio!)

Chez nos voyageurs âgés, la situation immunitaire est parfois claire car, le dossier aidant, on dispose de certaines informations. On s'aperçoit que, depuis le service militaire chez les hommes, d'une façon plus incertaine chez les femmes, les aléas du jardinage et des accidents divers ont provoqué la pratique de rappels, et que les immunisations sont, sinon tout à fait au point, du moins à même de conférer une certaine protection. Il reste alors peu à faire selon la destination et le style de voyage, en dehors des vaccinations spécifiques comme la vaccination anti amarile. Et ne pas en faire trop, c'est prévenir les incidents précédemment cités.

Dans d'autre cas - car il y a tout de même des personnes qui, du fait de leur bon état de santé ou pour toute autre raison, nous sont peu ou pas connues - on ne sait qu'entreprendre tout en gardant et prudence et bon sens. On se rappelle alors qu'en général, la réponse immunitaire des personnes âgées est médiocre quelle que soit la maladie considérée, notamment en ce qui concerne le tétanos et la diphtérie.

Ces voyageurs bien portants sont généralement pressés, tout comme les plus jeunes. Mais si ceux-ci sont bons réponders, ceux-là peuvent avoir une certaine inertie immunitaire susceptible de compromettre l'efficacité d'un calendrier raccourci, ou de provoquer des incidents.

Pour ce qui est de la poliomyélite et de l'hépatite A cependant, ces personnes ont fréquenté les virus sauvages dans leur jeunesse et c'est donc à cet âge qu'un bilan sérologique est sans doute le plus indiqué avant toute entreprise de vaccination, reste à le définir.

Enfin, il est des situations un peu délicates où le problème de la contre-indication peut se poser du fait de l'état de santé du patient, alors qu'il n'existe pas de contre-indication spécifique au troisième âge.

Ainsi, pour un sujet convalescent traité par chimiothérapie ou radiothérapie, quel délai respecter ? De quel test dispose-t-on pour juger de la fin de l'état d'immunodépression, ou du moins d'un état compatible avec une vaccination efficace ?

Ou encore un diabète, certes équilibré mais ancien et compliqué, peut-il altérer l'efficacité de certaines vaccinations et desquelles ? Que faire dans ce cas ?

Quand à l'insuffisance rénale terminale, elle oppose des difficultés spécifiques et bien étudiées, mais qu'en est-il de l'insuffisance rénale plus modérée (créatinémie à 40 mg), qui ne bride ni la vie courante ni l'envie de circuler des gens qui en sont atteints ?

La corticothérapie de l'asthmatique ou du bronchiteux spastique, la corticothérapie intra ou péri articulaire, ne sont pas des entraves aux vaccinations, à faibles doses, dit-on : quelles sont les doses limites, et quel est le délai à respecter après une infiltration (on dit 15 jours, mais avec quel produit : fluoré, en suspension, sous forme microcristalline...) ?

Enfin nombre de sujets âgés sont porteurs de leucose lymphoïde chronique paucicellulaire, sans syndrome tumoral. On sait que l'on peut, et même que l'on doit, les vacciner contre la grippe. Qu'en est-il pour les autres vaccinations ? Selon quels critères (cellulaires, immunoélectrophorétiques ou autres...) ?

Telles sont les questions concrètes que peut se poser le praticien que je suis depuis mon cabinet d'au milieu des prés.. Quel bagage précieux ne manquerai-je pas d'y rapporter avec vos réponses ? Je vous en remercie.

M. REY : Merci, le problème est donc posé, nous allons maintenant demander à notre immunologiste François TRON de nous apporter les bases scientifiques sur le déclin de l'immunité en fonction de l'âge : à partir de quel âge peut-on considérer qu'il faut changer les programmes ?

Point de vue de F. TRON

Mon propos sera d'apporter quelques grands éclairages sur l'altération des fonctions immunitaires qui caractérise le sujet âgé, en appliquant ces concepts à la vaccination, qui fournit l'occasion d'explorer l'immunité chez ce sujet.

En effet, les vaccins ont plusieurs propriétés :

- la première est l'antigénicité, c'est-à-dire la capacité pour une substance d'être reconnue par le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B ou T.

- la deuxième est l'immunogénicité, c'est-à-dire la capacité de l'antigène administré d'induire une réponse immunitaire mesurable humorale, qui se traduit par la présence d'anticorps dans le sérum, ou cellulaire comme, par exemple, celle que l'on étudie par le test d'hypersensibilité retardée chez un sujet vacciné par le BCG.

Cette propriété d'immunogénicité dépend pour une part des caractéristiques mêmes de l'antigène, certains antigènes étant meilleurs immunogènes que d'autres, mais aussi et surtout des caractéristiques de l'hôte, c'est-à-dire de la personne à qui est administré le vaccin.

Parmi les caractéristiques de l'hôte, l'âge est très certainement l'élément dominant. La décroissance de la réponse immunitaire est illustrée par deux situations vaccinales :

- la première est la vaccination contre l'hépatite virale B, et permet d'évaluer la réponse à un antigène protéique, thymodépendant. En effet, elle fait intervenir à la fois la présentation de l'antigène par le macrophage, la reconnaissance de l'antigène présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité par le lymphocyte T, et enfin le lymphocyte B, qui produit les anticorps ; on peut donc explorer différents compartiments cellulaires, à la fois monocytaires, lymphocytaires T et lymphocytaires B.

Le vaccin contre l'hépatite B a été un formidable outil pour disséquer les caractéristiques de la réponse en fonction de l'âge. Cette vaccination a montré que grosso modo à partir de 40 ans le taux de séroconversion décroît, et à partir de 65 ans, notamment chez l'homme qui est moins bon répondeur que la femme, le taux de séroconversion est inférieur à 60 %.

La réponse primaire, c'est-à-dire vis-à-vis d'un antigène thymodépendant qu'un individu n'a jamais rencontré, est généralement moins bonne chez le sujet âgé que la réponse secondaire, c'est-à-dire à un antigène auquel l'individu a déjà été confronté.

Première conséquence pratique : il faut commencer à vacciner tôt les sujets âgés et pratiquer très régulièrement les injections de rappel nécessaires, pour induire une mémoire immunitaire à long terme, et la persistance durable des anticorps.

- la deuxième situation, qui concerne les antigènes thymo indépendants, polysaccharidiques, est illustrée par la vaccination anti pneumococcique. Là encore, à partir d'un certain âge, la réponse n'est pas satisfaisante : le taux de séroconversion au-dessus de 60 ans est généralement inférieur à 50 %.

Ces deux exemples montrent que l'altération des fonctions immunitaires intéresse à la fois le compartiment lymphocytaire B et le compartiment lymphocytaire T.

Cependant, on peut aussi explorer la réponse aux antigènes *in vitro* en étudiant la capacité des lymphocytes T à répondre à des activateurs polyclonaux appelés mitogènes (par exemple la concanavale A), et leur capacité à sécréter les facteurs de croissance représentés par les interleukines, notamment l'interleukine 2 et d'autres interleukines qui intéressent la différenciation du lymphocyte B ultérieurement, notamment l'interleukine 4 et l'interleukine 10.

Chez le sujet âgé, on observe une diminution et une altération de la sécrétion des facteurs de croissance, que l'on appelle aussi facteurs de coopération cellulaire.

Si l'on étudie le compartiment B *in vitro*, on observe aussi des altérations, cela peut également se mesurer *in vivo*.

Ces altérations touchent le monocyte, cellule fondamentale dans l'induction de la réponse immunitaire, notamment vis à vis des antigènes thymo dépendants, puisque c'est la cellule présentatrice de l'antigène. En effet, de nombreuses données suggèrent que cette cellule spécialisée ne joue pas correctement son rôle, en particulier dans la présentation de l'antigène au récepteur du lymphocyte T, ou même dans la sécrétion de facteurs de croissance comme l'interleukine 1, qui est un élément important dans l'activation des lymphocytes T.

Le premier message à retenir est donc que, chez le sujet âgé, il n'existe pas d'altération cellulaire unique, les altérations intéressent les différents compartiments cellulaires : monocytes, lymphocytes T et lymphocytes B. Ceci souligne déjà la difficulté que nous aurons à modifier le comportement immunitaire du sujet âgé.

Le deuxième message est que les mécanismes de l'altération cellulaire ne sont pas non plus univoques ; si l'on prend par exemple le lymphocyte T du sujet âgé, ses capacités à recevoir un signal ou à le transmettre de la membrane jusqu'au noyau (par exemple le signal de reconnaissance de l'antigène) sont altérées, de même que le cycle cellulaire et la synthèse protéique. Ces différentes altérations soulignent aussi la complexité de l'approche que l'on peut adopter pour tenter de corriger le déficit immunitaire du sujet âgé. On peut néanmoins considérer que c'est le lymphocyte T qui est au coeur du problème ; c'est donc en intervenant sur l'activation des lymphocytes T, sur le

relargage des facteurs de croissance (les interleukines), et sur la coopération cellulaire lymphocyte B/ lymphocyte T, que l'on pourra proposer des outils nouveaux permettant d'améliorer la réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène et donc de rendre plus immunogènes à la fois les antigènes thymodépendants et thymo-indépendants.

Ceci est bien sûr une vision assez théorique mais qui est importante à considérer, car elle rend compte de la complexité des mécanismes responsables de l'immunogénicité d'un vaccin, et elle permet aussi de voir à quel niveau on peut raisonnablement intervenir.

Intervention de M. REY : *Vous nous avez convaincus que le sujet âgé répond moins bien aux vaccinations, mais en attendant de trouver des solutions à plus ou moins long terme, il va falloir que nous résolvions nos problèmes immédiats.*

Si j'ai bien compris, l'âge de l'immuno-incompétence varie peut-être avec l'antigène utilisé, mais aussi avec la personne ; des sujets de 75 ans pourront répondre beaucoup mieux que des sujets de 65 ans en fonction de leur niveau de sénescence, de leur pathologie associée, etc...

Réponse de F. TRON : En effet, l'âge physiologique n'est pas étroitement corrélé à l'âge chronologique ; des sujets âgés qui ont un bon état nutritionnel et sont exempts de maladie sous-jacente, resteront de bons répondeurs, alors que des sujets chronologiquement plus jeunes pourront être moins bons répondeurs.

Il faut considérer le sujet en fonction de son âge chronologique, mais également en fonction des pathologies éventuellement associées : dénutrition, traitement immunosuppresseur, etc...

M. REY : *Il a été dit que, chez le sujet âgé, la réponse pouvait ne pas être mauvaise mais était ralentie, or dans presque toutes les études que nous faisons, la sérologie post-vaccinale est faite au bout de 3 ou 4 semaines. Ne faudrait-il pas, chez le sujet âgé, allonger ce calendrier pour tester la réponse immunitaire, et celle-ci n'est-elle finalement pas si mauvaise si on l'étudie plus tard ?*

F. TRON : Généralement, il existe une étroite corrélation entre la quantité de réponse et la cinétique de la réponse. Meilleure est la réponse à un vaccin, plus rapide elle est et lorsque l'on devient un moins bon répondeur, la cinétique d'apparition des anticorps est retardée.

Alors la question est : en l'absence de thérapeutique nouvelle offerte par l'immunologiste, comment augmenter l'immunogénicité des vaccins chez le sujet âgé avec les moyens dont nous disposons aujourd'hui ?

M. REY : *Je vais maintenant demander à Nizar AJJAN qui a fait beaucoup d'études de réponse immunitaire chez des populations de sujets âgés, de nous présenter son expérience personnelle.*

Point de vue de N. AJJAN

On parle de personnes âgées : à quel âge ? Sommes-nous des adultes âgés en comparaison avec des adultes jeunes ?

On peut distinguer comme le font les Américains 3 groupes d'âge : les jeunes, les adultes jeunes et les adultes âgés.

Chaque fois que l'on vaccine une personne âgée, on peut se demander quelle sera sa réponse immunitaire et comment elle va tolérer le vaccin.

Vous savez que le tétanos tue toujours en France ; or nous avons un vaccin idéal, qui marche à tous les coups, avec 99, sinon 100 % de réponses après une vaccination complète.

Il y a quelques années, nous avons fait une étude comparant deux vaccins différemment titrés : un vaccin tétanique titrant

30 LF et un autre à 10 LF, administrés selon deux protocoles différents : 3 injections, dont les deux premières à un mois d'intervalle et la troisième 5 mois plus tard, et 2 injections à 5 mois d'intervalle.

Sur la 1ère diapositive, on voit qu'il y a 100 % de séroconversions après la troisième injection ; il y a évidemment une différence entre les deux schémas de vaccination : dans le premier cas (2 injections à 1 mois d'intervalle) on n'a que 76 % de séroconversions, alors que dans le second cas (2 injections à 5 mois d'intervalle), on a 100 % de séroconversions. Cette séroconversion persiste en plateau pendant 3 ans et va ensuite chuter, mais il reste 80 à 85 % des sujets qui sont toujours positifs.

La diapositive suivante montre également une augmentation rapide des anticorps avec tous les schémas, mais elle est suivie d'une chute rapide. Les deux protocoles où le taux d'anticorps se maintient à un taux satisfaisant sont celui en 2 ou 3 injections de 30 LF, et 3 injections de 10 LF. Avec les autres protocoles il ne reste que très peu de sujets ayant un titre supérieur au seuil de positivité.

Diapositive suivante : si l'on regarde les résultats en fonction de l'âge, la différence est très nette : chez les sujets de moins de 80 ans, le titre d'anticorps est plus élevé que chez les sujets de plus de 80 ans, et ceci quels que soient le vaccin et le calendrier utilisés.

Une conclusion a également été tirée de cette étude, c'est que une seule injection est insuffisante pour assurer une protection réelle. On obtient à peine 40 % de séroconversion après une injection, ce chiffre augmente après la 2ème injection, surtout si elle est espacée de 5 mois de la première, et on se rattrape évidemment avec n'importe quel vaccin à partir de la 3ème injection.

Les diapositives suivantes montrent l'exemple du vaccin contre la grippe : là aussi, il y a une différence avant et après 60 ans, mais il semblerait qu'elle ne soit pas significative du point de vue du pourcentage de séroconversion ; en revanche, du point de vue de l'élévation des anticorps, la différence existe bien, comme pour le tétanos : on passe de 236 avant 60 ans à 72 après 60 ans.

La couverture vaccinale contre la grippe est importante en France : parmi les personnes âgées de plus de 65 ans, au moins 60 % actuellement sont vaccinées contre la grippe. Si je parle du vaccin grippal, et je parlerai aussi du vaccin pneumococcique, c'est que, dans aucun texte, ces deux vaccins ne sont mentionnés pour les voyageurs. Or, je pense qu'ils ont une indication dans cette population particulière : le premier pendant la saison hivernale, le second tout au long de l'année pour les voyageurs souffrant de bronchopneumopathie ou de cardiopathie chronique, ou d'une maladie métabolique ou d'insuffisance rénale.

Si on regarde la couverture vaccinale aux Etats Unis, on voit que, pour ce qui est de la grippe, la France est bien placée ; par contre la couverture vis-à-vis du pneumocoque est de 28 % aux USA alors qu'elle est à peine de 0,5 % dans la population générale française et de 1 % dans la population à risques, en particulier les personnes âgées.

Voici maintenant des résultats concernant l'immunogénicité du vaccin pneumococcique, la situation est tout à fait comparable : un mois après l'injection, il n'y a pas de différence entre adultes jeunes et personnes âgées, tant du point de vue de la séroconversion que du titre des anticorps.

La protection conférée par ce vaccin est réelle, elle est de 75 % pour les personnes âgées de plus de 65 ans, de 84 % pour les diabétiques, de 76 % pour les personnes souffrant d'une maladie

cardiovasculaire, de 63 % pour les aspléniques et de 69 % pour les insuffisants cardiaques.

Diapositive suivante : c'est un travail très intéressant qui a été effectué par BISHOP et SHAPPIRO. Il montre que, si l'on vaccine avant l'âge de 55 ans contre le pneumocoque, au bout de 5 ans on a encore une protection de 85 % ; si on vaccine entre 55 et 64 ans on n'a plus que 75 % de protection après 5 ans, entre 65 et 74 ans : 58 %, entre 75 et 84 ans : 32 % ; à partir de 85 ans certains sujets deviennent négatifs : 13 %.

Ceci nous incite donc à vacciner contre le pneumocoque, non pas à partir de 65 ans, mais dès 55 ans parce qu'on obtient alors une meilleure réponse qui va durer beaucoup plus longtemps.

M. REY : *Donc, là aussi, la réponse diffère selon l'antigène, puisque vous nous avez montré que le vaccin pneumococcique ne marche pas si mal chez les personnes âgées, alors que l'efficacité du vaccin grippal diminue, mais peut-être y a-t-il un biais : on teste le vaccin grippal au bout de 3 semaines, c'est peut-être trop tôt pour avoir une bonne réponse s'il est vrai que celle-ci est ralentie.*

Une chose m'avait frappé dans le travail de Nizar AJJAN sur le tétanos que j'avais suivi de près : un certain nombre de sujets âgés n'avaient pas répondu ou très mal à la vaccination et - il va nous dire si c'est vrai - ils étaient tous morts dans l'année... La non réponse au vaccin tétanique serait donc un test prédictif de notre durée de vie!

N. AJJAN : Cela a été constaté en effet, mais je n'ai jamais pu l'écrire car cela pose un problème éthique.

M. REY : *Nous allons maintenant demander à Alain FISCH de nous parler de la situation immunitaire des personnes âgées, et notamment de celles qui voyagent, vis-à-vis des maladies relevant d'une vaccination.*

Point de vue de A. Fisch

Nous avons étudié sur 12 destinations tropicales la couverture vaccinale de plus de 12 000 voyageurs pendant 12 mois. Au départ des deux aéroports internationaux de Paris, les sujets embarquant sur des vols tirés au hasard sur le planning fourni par l'administration ADP, subissaient un interrogatoire médical en salle d'embarquement.

Les vaccinations étudiées étaient les suivantes : fièvre jaune, diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite A, hépatite B, typhoïde, méningite. Il ne s'agissait pas d'une étude séroépidémiologique : notre démarche était celle d'un praticien qui, en se basant sur l'interrogatoire de son patient, décide s'il doit ou non le revacciner ; nous avons donc considéré que tous les sujets n'ayant pas reçu les vaccinations conformément au programme recommandé, n'étaient pas immunisés ; cela ne veut pas forcément dire qu'ils n'avaient aucune protection mais, sur un plan pragmatique, nous les avons considérés comme non immunisés. En fait, nous verrons que, dans la pratique, il n'y a pas beaucoup de distorsion entre l'interrogatoire et la sérologie.

Cette étude nous a permis d'analyser les données anamnestiques de 11 756 voyageurs tous confondus, mais nous avons interrogé l'ensemble des voyageurs, qui comprenait les autochtones, les autres Européens qui transitaient par Orly et Roissy, et les Américains du nord, qui constituent les trois groupes sur lesquels on peut fonder des analyses statistiquement significatives.

Donc, sur 7955 voyageurs français, il y avait 1363 sujets âgés de plus de 60 ans, soit 17,1 % de la population. Ce chiffre est déjà intéressant en soi parce que, jusqu'alors, on ne savait pas très bien quelle était la part du 3ème, voire du 4ème âge dans

les voyages tropicaux. Pour les plus de 65 ans, cela représente tout de même 8,6 % de l'ensemble des voyageurs français.

Il y a un petit peu plus de femmes que d'hommes : (50,2 %), ceci est évidemment lié à la plus grande longévité des femmes, puisque d'autres études ont montré que hommes et femmes voyageaient de manière absolument équitable en France, ce qui n'est pas le cas aux États Unis.

Le motif principal du voyage était principalement touristique chez les sujets les plus âgés, il est évident que le caractère professionnel du voyage s'effondre après 60 ans et disparaît complètement après 70 ans.

En ce qui concerne la durée prévue du voyage, il y a beaucoup de séjours courts : une petite semaine au Sénégal ou 8-9 jours au Kenya, et beaucoup moins de longs séjours.

Compte tenu de l'importance de notre cohorte, toutes les variations, même minimales, qui apparaissent sur les graphiques, sont extrêmement significatives.

Voici les résultats vaccin par vaccin : quel que soit le vaccin considéré, les voyageurs les plus âgés sont moins bien vaccinés que les plus jeunes.

Ces résultats recourent parfaitement ceux d'autres études antérieures qui ont été largement publiées : si nous prenons par exemple la diphtérie, en moyenne un voyageur sur deux est immunisé, c'est exactement ce qui a été retrouvé dans l'étude de M. REY et de Mme BALLEREAU.

On constate également qu'il n'y a pas de différence avec une autre étude que nous avons réalisée sur le même thème en 1992 (celle-ci est de 1994/95) : tous ces vaccins stagnent, à l'exception de trois : la fièvre typhoïde, l'hépatite A et l'hépatite B, dont le taux de progression, très significatif, peut laisser prévoir pour chacun un doublement dans les 5 ans.

Que les vaccins soient recommandés ou obligatoires, on observe le même décalage : il y a probablement toujours 10 à 15 % des voyageurs se rendant dans une zone où la vaccination contre la fièvre jaune est exigée ou exigible, qui ne sont pas vaccinés, et là encore les plus âgés font moins bien que les jeunes.

En conclusion, quel que soit le vaccin considéré, et le plus caricatural est sans doute celui du tétanos, la décroissance de la réponse est régulière au cours du temps, et on arrive à 50 % au dessus de 80 ans, et ceci est vrai pour tous les vaccins. Il ne s'agit pas, encore une fois, d'une étude séro-épidémiologique, mais d'une étude pragmatique, mais si l'on ajoute à cela ce qui vient d'être dit sur la moindre immunogénicité des vaccins au delà de 70 ans, ces chiffres doivent encore être revus à la baisse.

M. REY

Merci pour cette très intéressante étude, qui montre que la compliance vis-à-vis des vaccinations chez les personnes âgées voyageant serait encore moins bonne que chez les adultes. Cependant, ceci ne traduit peut-être pas exactement la séroprévalence en fonction de l'âge ; le problème se pose en particulier pour la poliomyélite. Nous avons vu que, d'une manière générale, le sujet âgé perd ses anticorps et qu'il est plus difficile à immuniser que les jeunes adultes.

Pour le tétanos, on sait très bien que les anticorps diminuent avec l'âge puisque les rappels décennaux ne sont généralement pas faits, et ceci dans aucun pays, car c'est très difficile à gérer. Pour la diphtérie, la courbe des anticorps en fonction de l'âge en ex-URSS en 1983 annonce l'épidémie actuelle où les 2/3 des malades ont plus de 15 ans : il y avait un effondrement complet de l'immunité chez les adultes dès l'âge de 15 à 20 ans. L'étude faite à Nantes par Mme VINCENT-BALLEREAU montre la décroissance des anticorps selon l'âge : parmi les personnes

de 85 ans, il n'y en a plus que 20 % de protégées contre la diphtérie. Je précise qu'en France aucun rappel n'est préconisé chez l'adulte, contrairement à ce qui se passe aux Etats Unis et dans quelques rares pays européens.

En ce qui concerne la poliomyélite, une étude de séroprévalence a été réalisée il y a quelques années dans des départements du centre de la France par Denis MALVY, Mme AYMARD et collaborateurs. On a dit tout à l'heure que la plupart des sujets âgés n'ont pas connu la vaccination antipoliomyélitique, mais ont rencontré 2 ou 3 virus sauvages dans leur enfance puisque les virus circulaient à l'état naturel à ce moment-là.

Alors faut-il faire une primovaccination chez une personne de 70 ans qui part dans un pays où il y a encore de la polio et c'est le cas essentiellement en Afrique maintenant, encore un peu en Asie et plus du tout en Amérique, ou faut-il faire simplement un rappel ?

Voici comment se présente la courbe des anticorps antipoliomyélitiques, alors que le rappel décennal officiellement recommandé en France n'est pas bien appliqué, loin de là ; de toute façon, je ne pense pas qu'un rappel tous les 10 ans suffise à expliquer cette faible décroissance des anticorps, différente pour le polio 1 où il n'y a pratiquement pas de décroissance où les gens de 70 ans sont aussi bien immunisés que ceux de 20 ans, un peu plus marquée pour le polio 2 et encore un peu plus pour le polio 3. Mais la majorité des sujets âgés et même très âgés ont encore des anticorps contre les trois virus de la poliomyélite.

La vaccination complète n'est donc peut-être pas indispensable, mais encore faut-il tenir compte de variations individuelles que l'on ne connaît pas, et peut-être faire une sérologie préalable, ce qui est en discussion.

Donc, l'immunité résiduelle est mauvaise pour le tétanos lorsqu'il n'y a pas eu de rappel récent, mauvaise pour la diphtérie, mais encore assez bonne, dans nos populations actuelles, pour la poliomyélite.

Catherine GOUJON qui est le médecin responsable du centre de vaccinations internationales de l'Institut Pasteur, va nous poser maintenant quelques questions concrètes auxquelles nous allons essayer de répondre dans le temps qui nous reste.

C. Goujon

Je n'ai plus grand' chose à ajouter après tout ce qui vient d'être dit ; voici donc quelques questions très concrètes qui se sont toutes posées à nous un jour ou l'autre lorsque nous avons eu à établir le programme des vaccinations d'un voyageur âgé ; j'ai essayé de recenser les principales difficultés pratiques que nous rencontrons tous dans cette situation.

Dans ce programme, on commence toujours par la "mise à jour" des vaccinations contre le tétanos et la poliomyélite.

Pour ce qui est du tétanos, la situation est encore relativement simple, en tout cas pour les hommes : à cette génération au moins, ils faisaient tous leur service militaire, on est donc assuré qu'ils ont été vaccinés. Mais si cela remonte à 30 ou 40 ans, peut-on encore se contenter d'un seul rappel ou vaut-il mieux en faire 2 ? Et les rappels ultérieurs, faudra-t-il les faire tous les 5 ans ou tous les 10 ans ?

Quant à la diphtérie, comme cela est indiqué dans l'une des communications affichées qui sont présentées à ce colloque, une récente enquête multicentrique réalisée en France a montré qu'au-delà de 65 ans, 2 personnes sur 3 sont peu ou pas du tout protégées contre cette maladie ; or les voyageurs âgés sont

assez nombreux (peut-être plus que les autres), à visiter les pays de l'ex-Union Soviétique où sévit actuellement une épidémie. Là encore, combien d'injections faut-il proposer, sachant que chez les personnes déjà bien vaccinées contre le tétanos, on risque d'induire une hypersensibilité à l'anatoxine tétanique, puisque cette valence est toujours présente dans les vaccins antidiphtériques commercialisés actuellement ?

La situation est un peu différente avec la poliomyélite : en effet, les personnes assez âgées pour ne jamais avoir été vaccinées (je rappelle que la vaccination anti poliomyélitique ne s'est généralisée en France que dans les années 60), sont sensées avoir rencontré le virus dans leur enfance et donc conserver une immunité résiduelle. Une vaccination complète : 3 injections à 1 mois d'intervalle et rappel au bout d'un an est donc *a priori* inutile. Alors : 1 rappel, 2 rappels ? Et puis est-on sûr que leur immunité est la même vis-à-vis des trois types de polio virus ?

Un raisonnement analogue peut s'appliquer à l'hépatite A : il est bien admis que la majorité des Français de plus de 40 ans a rencontré le virus dans son passé et possède une immunité naturelle ; mais ceci n'a que la valeur d'une estimation statistique et je ne suis pas la seule sans doute à avoir le souvenir de voyageurs ayant largement dépassé la cinquantaine (et même pour certains, frôlant les 70 ans !...), dont la sérologie a révélé qu'ils n'étaient pas immunisés.

Alors, il existe bien une solution pour avoir une idée précise de l'état immunitaire d'un individu : c'est le titrage des anticorps, mais faut-il le demander systématiquement pour toutes ces infections avant d'établir le programme des vaccinations d'un voyageur âgé ?

Les rapports coût-bénéfice respectifs de la vaccination systématique et de la sérologie préalable ont été comparés pour l'hépatite A, en tenant compte de l'âge, de la destination et du nombre de voyages effectués dans une période donnée. La même étude n'a pas été faite, à ma connaissance, pour la diphtérie, le tétanos, ni la poliomyélite, mais cela pourrait avoir un intérêt économique dans la mesure où ces vaccinations sont maintenant prises en charge par la Sécurité Sociale.

De toute façon, le plus souvent, on n'aura pas le temps car les voyageurs même âgés sont généralement pressés.

Venons-en à l'hépatite B : elle bénéficie indiscutablement de la campagne lancée par le ministère de la santé : là au moins le message est bien passé, même s'il y a souvent quelque confusion entre hépatites A et B quant au mode de transmission...

Que dire à un gentil couple de petits retraités qui partent faire le voyage de leur vie pendant 10 jours en Thaïlande et qui réclament une vaccination contre l'hépatite B parce qu'ils se sont renseignés et qu'"on" leur a dit que c'était conseillé ?

Maintenant, il arrive aussi que le voyageur âgé parte seul. Dans ce cas, pourquoi pas, mais alors il est préférable d'appliquer le protocole classique, à savoir 0 - 1 - 2 - 12, plutôt que le protocole simplifié : 0 - 1 - 6, car l'âge est un facteur de moindre réponse.

Et la grippe ? L'indication principale de cette vaccination est justement le sujet âgé. Ceci reste vrai lorsqu'il voyage pendant la saison hivernale dans l'hémisphère nord, mais s'il franchit l'équateur durant l'hiver austral : le vaccin que nous pouvons lui proposer le protégera-t-il contre les souches en circulation dans l'autre hémisphère ?

Je voudrais terminer par une petite anecdote : j'ai vu en consultation, il y a quelques années, un charmant monsieur de 66 ans, qui avait choisi d'occuper intelligemment sa retraite en allant suivre des cours dans une université américaine. Or, comme vous le savez, les universités américaines exigent de leurs étu-

dians un certificat de vaccination contre la rougeole et la rubéole, certificat que ce monsieur n'avait évidemment pas. Afin donc de lui éviter une double vaccination inutile, je demande une sérologie de la rougeole et de la rubéole : eh bien, la sérologie de la rougeole est revenue négative et j'ai donc dû faire un Rouvax® à ce voyageur un peu atypique, qui l'a d'ailleurs fort bien supporté!

M. REY

On pourrait poser quelques questions pratiques :

1 - Quelles sont les vaccinations utiles ? on retrouve celles qui sont recommandées à l'ensemble des voyageurs ; peut-être faut-il y rajouter la grippe et éventuellement le pneumocoque, cela justifierait peut-être de nouvelles évaluations épidémiologiques du risque respiratoire chez les personnes âgées, mais on sait qu'il existe.

2 - Faut-il modifier, et à partir de quel âge, le calendrier de primo vaccination : faut-il l'allonger, mais alors il faudrait commencer trois mois à l'avance, on sait que la réponse est bien meilleure quand on espace les doses, mais en général on n'a pas le temps de le faire ?

3 - Faut-il raccourcir les délais entre les rappels et passer à 5 ans au lieu de 10 pour les rappels tétanos, diphtérie, polio ? Pour ce qui est de la polio, le problème se pose différemment en France où l'on fait très facilement le vaccin chez les voyageurs, et dans d'autres pays qui n'ont pas le vaccin inactivé.

4 - La sérologie que nous conseillons déjà pour l'hépatite A à partir d'un certain âge, autour de 40 ou 50 ans parce que le vaccin est très cher, doit-elle être élargie à d'autres infections, ce qui va alourdir les coûts et ne sera pas toujours faisable ? Je pense notamment à la poliomyélite vis-à-vis de laquelle, du moins actuellement dans la population française ou de l'ouest européen, la grande majorité des sujets âgés semble avoir une protection relative, un rappel d'un vaccin triple inactivé pouvant alors être considéré comme suffisant.

Je rappelle, à ce propos, que la consultation avant le voyage est une excellente occasion de remettre à jour son calendrier vaccinal, à n'importe quel âge : depuis l'enfance jusqu'à la fin de la vie. Ceci peut concerner aussi le vaccin pneumococcique s'il est conseillé à partir d'un certain âge, ce qui n'est pas encore tout à fait le cas en France.

N. AJIAN : Je pense que le vaccin pneumococcique doit être donné avant le voyage en tenant compte du profil pathologique du voyageur, l'interrogatoire permettant de voir si la personne est atteinte d'une maladie cardiovasculaire ou métabolique, pouvant le fragiliser.

A. FISCH : A propos du vaccin pneumococcique, il a toujours régné une certaine incertitude qui nous a freinés ; or la situation se clarifie actuellement, en faveur de ce vaccin. Mais on n'a pas encore abordé le problème du voyageur et une étude épidémiologique sera toujours impossible à réaliser, compte tenu de l'incidence de la maladie et de la labilité du statut de voyageur et de la mobilité géographique des voyageurs. Donc il faut garder raison et tâcher de voir en quoi le risque d'infection pneumococcique peut être aggravé par un voyage aérien. Il l'est à l'évidence sur le plan théorique puisque la promiscuité est telle qu'il peut y avoir transmission de la tuberculose et il y a eu des cas récemment aux Etats-Unis ; à cette promiscuité, s'ajoutent les échanges interhumains faciaux entre passagers ou, entre passagers et personnel navigant commercial (PNC), les conditions climatiques avec 10 à 20 % d'hygrométrie, une déplétion en oxygène qui aboutit à une altitude fictive de 2000 à 2500 m malgré la pressurisation, les

changements climatiques entre le lieu d'embarquement, la cabine et le lieu de débarquement, particulièrement importants en zone tropicale, avec là encore des contacts interhumains considérables, où, en plus, il y a souvent l'air conditionné. Donc, même en l'absence de preuve, il paraît raisonnable de vacciner contre le pneumocoque des voyageurs qui, de toute façon, compte tenu de leur âge, devraient être vaccinés systématiquement.

M. REY : Un choix difficile se pose entre une primovaccination complète chez un sujet qui n'a pas le souvenir d'avoir été vacciné et n'a aucun document, ou un rappel :

alors, premier exemple, celui du tétanos, facile à gérer chez une dame de 75 ans qui part en voyage et qui n'a probablement jamais été vaccinée car elle appartient à une génération de femmes qui, en France, n'a jamais été vaccinée : ici, le choix est assez facile. Il est plus difficile pour un monsieur dont le dernier rappel remonte à 20 ou 30 ans : théoriquement, on devrait pouvoir se contenter d'un rappel, mais faut-il doubler ce rappel au delà de 70 ou 75 ans ?

N. AJIAN : D'après l'étude que nous avons effectuée, une injection de rappel ne suffit pas, il faudrait faire un double rappel...

M. REY : à partir de quel âge ?

N. AJIAN : à partir de 80 ans, je crois...

M. REY : seulement ?... descendons à 75...

F. TRON : personnellement je descendrais encore un peu plus... 70 ans...

N. AJIAN : en fait, cela ne touche pas la séroconversion mais le taux d'anticorps, c'est-à-dire que celui-ci est tellement bas que la protection ne va pas durer.

M. REY : Passons à la poliomyélite : certains font une vaccination complète chez des personnes qui n'ont jamais eu de vaccin, d'autres, dont je fais partie, se contentent d'un rappel...

N. AJIAN : Je crois que c'est le même problème...

C. GOUJON : Il faudrait tout de même être sûr qu'ils sont bien immunisés contre les trois sérotypes...

M. REY : oui, mais il faut rappeler que le plus dangereux est le sérotype 1 et que celui qui sévit dans les pays du tiers monde où il y a encore de la polio est essentiellement du type 1 ; or nous avons vu que, même à un âge très avancé, ils ont gardé leurs anticorps vis à vis de ce sérotype. Alors, faire une sérologie pour les trois sérotypes me paraît un peu lourd et difficilement praticable.

N. AJIAN : Il y a eu ces dernières années 49 cas de polio importée dans les pays occidentaux après un séjour d'une semaine dans un pays du tiers-monde.

M. REY : Oui, François VACHON a connu ce problème mais il s'est tout de même un peu atténué avec le temps...

F. VACHON : Oui et c'est même assez étonnant puisque la vaccination en France a été obligatoire en 1965 pour les gens de moins de 30 ans ; effectivement, entre 1965 et 1975, on a vu des gens de 40 ans et plus aller attraper la polio en Egypte, au Mexique, etc... il y a eu comme cela 25 cas en 10 ans, gravissimes, et cela donnait l'impression que, comme le réservoir de virus n'existait plus en France, on ne pouvait plus entretenir son immunité naturelle et que, plus les années allaient passer, plus les gens qui, sans vaccination, ne risquaient rien en France couraient un gros risque dès qu'ils en sortaient. Cela n'a pas été le cas et, depuis 1980, on n'en a plus revu ; le seul cas que j'ai vu depuis 15 ans a été contracté en forêt de Rambouillet sans jamais avoir quitté la France, alors qu'il s'agissait bien entendu d'un virus sauvage. Cela confirmerait donc que l'immunité ancienne est finalement assez efficace, même chez des personnes non vaccinées.

M. REY : oui, chez des personnes infectées naturellement, mais cette immunité ne va peut être pas se prolonger indéfiniment avec la nouvelle cohorte de gens qui n'ont connu que le vaccin et dont l'immunité sera probablement moins solide que l'immunité naturellement acquise.

F. VACHON : Cela me donne l'occasion de souligner un point intéressant : le fait de voyager n'aggrave pas le risque de contracter le tétanos et le voyage est simplement l'occasion de faire son rappel antitétanique. Pour la polio, c'est exactement le contraire : le risque est nul en France, mais il devient considérable lorsqu'on voyage.

L. SIDO : Pour le pneumocoque, le raisonnement est encore différent : on ne se vaccine pas pour ne pas l'attraper, mais pour ne pas en mourir si on l'attrape.

M. REY : Dernier point : quelle sérologie faire chez la personne âgée dont on ne connaît effectivement pas bien le statut immunitaire et qui connaît des variations individuelles imprévisibles : cela alourdit le programme et le rend plus coûteux. Ne faire que l'hépatite A n'est peut-être pas raisonnable mais en faire beaucoup d'autres n'est pas raisonnable non plus.

D. TESSIER : Je pense que cela dépend toujours du coût de la sérologie et du délai nécessaire ; chez nous, il faut 4 semaines pour avoir le résultat d'une sérologie de l'hépatite A ; dans ces conditions, je ne peux pas me permettre d'attendre d'avoir

une sérologie avant de faire le vaccin. L'autre aspect du problème est de savoir si cela va changer ma décision : vais-je vraiment décider de ne pas vacciner une personne si la sérologie est faible, car là on parle d'une sérologie qui peut être plus faible que ce à quoi on s'attendait alors que, de toute façon, on est arrivé au moment où on devrait faire un rappel. Donc, avec une dose de rappel on a tout de même une relative sécurité.

Propos recueillis par C. GOUJON.

Références bibliographiques

1. AJJAN N - Vaccinations des personnes âgées, in La vaccination, Mérieux MSD éd, 1995, 304 p.
2. CADOZ M - La vaccination chez les personnes âgées. Le généraliste et la gérontologie, 1994, **10**, 75-76.
3. LESOURD B- Les vaccins après 75 ans. Entretiens de Bichat 1995, volume thérapeutique. Expansion scientifique française (Paris) 1995, 68-71.
4. MALVY D, AYMARD M, DUBOIS F & DRUCKER J - Séro-épidémiologie de la poliomyélite dans 6 départements du centre-ouest de la France. *Bull Epidémiol Hebd*, 1995, **38**, 169-70.
5. VINCENT-BALLEREAU F, SCHRIVE I, FISH A, LAURICHESSE H, ROMASKO C *et al.* - Immunité antidiphthérique de la population française adulte, d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Epidémiol Hebd*, 1995, **15**, 65-66.