



**OPTIMISATION DE LA VACCINATION  
ANTIGRIPPALE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS :  
APPORT DU VACCIN HAUTE DOSE FACE AUX DÉFIS  
DE L'IMMUNOSÉNESCE**





# TABLE DES MATIÈRES

Auteurs	04
Résumé	05
1. Introduction	06
2. Le poids historique de la grippe	06
3. Grippe : aspects virologiques	08
4. Comprendre les sujets âgés et fragiles	13
5. Les complications respiratoires et extra-respiratoires de la grippe	18
6. Enjeux et impact de l'infection grippale chez la population âgée	20
7. Population âgée et vaccination antigrippale	22
8. Conclusion	25

# OPTIMISATION DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS : APPORT DU VACCIN HAUTE DOSE FACE AUX DÉFIS DE L'IMMUNOSÉNESCENCE

## Auteurs :

1. Abdelkrim BENALI, service des maladies infectieuses, CHU de Tizi-Ouzou, faculté de médecine, université Mouloud Mammeri.
2. Abdelmadjid SNOUBER, service de pneumologie, CHU Oran, université d'Oran 1.
3. Kamel DJENOUHAT, service de biologie médicale, EPH de Rouiba.
4. Mohamed YOUSFI, service des maladies infectieuses, EPH Boufarik.
5. Samir GOURARI, service de microbiologie, CHU Mustapha, université d'Alger 1, faculté de médecine.
6. Samya TARIGHT, clinique maladies respiratoires, CHU Mustapha, université des sciences de la santé, faculté de médecine d'Alger.
7. Amhis Wahiba, laboratoire de microbiologie, CHU Mustapha, université d'Alger 1, faculté de médecine.



## Résumé :

La grippe saisonnière affecte chaque année des millions de personnes à travers le monde, entraînant des complications sévères, des hospitalisations et une mortalité accrue, particulièrement chez les personnes âgées. En Algérie, comme partout dans le monde, où la part des seniors dans la population ne cesse d'augmenter, la prévention des infections respiratoires devient un enjeu majeur de santé publique. La vaccination annuelle demeure le moyen le plus efficace pour limiter la propagation du virus et réduire le risque de complications. Chez les personnes de 65 ans et plus, souvent atteintes de maladies chroniques et confrontées à l'immunosénescence, la réponse immunitaire aux vaccins antigrippaux classiques est diminuée, justifiant l'adoption de stratégies vaccinales plus adaptées. Des études ont démontré que le vaccin haute dose (HD) génère une réponse immunitaire renforcée et offre une meilleure protection contre la grippe et ses complications

## Abstract :

Seasonal influenza affects millions of people worldwide each year, leading to severe complications, hospitalizations, and increased mortality, particularly among the elderly. In Algeria, as in the rest of the world, where the proportion of seniors in the population continues to rise, preventing respiratory infections has become a major public health challenge. Annual vaccination remains the most effective means of limiting virus transmission and reducing the risk of complications. Among individuals aged 65 and older, who often suffer from chronic diseases and face immunosenescence, the immune response to conventional influenza vaccines is diminished, necessitating the adoption of more tailored vaccination strategies. Studies have shown that the high-dose (HD) vaccine generates a stronger immune response

comparativement au vaccin à dose standard (DS) chez les personnes âgées. Son utilisation permettrait de réduire significativement le nombre d'hospitalisations et de décès liés à la grippe, en particulier dans un contexte où la charge des maladies chroniques est élevée. Afin d'améliorer la couverture vaccinale et d'optimiser la protection des seniors en Algérie, il est essentiel de renforcer l'accessibilité aux vaccins antigrippaux haute dose, notamment par le biais de campagnes de sensibilisation. La mise en place de stratégies facilitant l'accès à la vaccination, indépendamment du nombre de comorbidités, pourrait constituer une avancée majeure dans la prévention de la grippe et de ses conséquences chez les personnes âgées.

**Mots clés :** Grippe, personnes âgées, immunosénescence, vaccination, haute dose.

and provides better protection against influenza and its complications compared to the standard-dose (SD) vaccine in elderly populations. Its use could significantly reduce influenza-related hospitalizations and deaths, particularly in settings with a high burden of chronic diseases. To improve vaccine coverage and optimize influenza protection for seniors in Algeria, it is essential to enhance access to high-dose influenza vaccines, notably through awareness campaigns. Implementing strategies that facilitate vaccination access, regardless of comorbidity status, could represent a significant advancement in preventing influenza and its consequences among the elderly.

**Keywords :** Influenza, elderly, immunosenescence, vaccination, high-dose.

## 1. Introduction :

La grippe saisonnière constitue un problème majeur de santé publique, particulièrement chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en raison du risque accru de complications sévères et de mortalité associée. L'immunosénescence, processus de vieillissement du système immunitaire, contribue à la diminution de l'efficacité des réponses immunitaires et expose cette population à une vulnérabilité accrue face aux infections virales [1]. Ainsi, la vaccination antigrippale représente une stratégie essentielle de prévention, visant à réduire l'incidence de la grippe, ses complications et les coûts économiques qui en découlent.

L'historique de la vaccination antigrippale met en lumière son rôle fondamental dans la prévention des épidémies et la réduction de la charge hospitalière liée à la grippe, notamment chez les sujets fragiles [2]. Toutefois, l'efficacité du vaccin varie en fonction de plusieurs facteurs, dont l'âge et l'état immunitaire des patients. Des études récentes ont démontré que le vaccin haute dose (HD) confère une meilleure immunogénicité et une efficacité accrue en comparaison au vaccin à dose standard (DS) chez les personnes âgées [3,4].

Par ailleurs, des recherches émergentes suggèrent un lien entre le microbiote pulmonaire et la réponse vaccinale, mettant en évidence le rôle du microbiote dans la modulation du système immunitaire et dans la fragilité liée à l'âge [5]. Cette interaction soulève de nouvelles perspectives dans l'optimisation de la vaccination chez les personnes âgées.

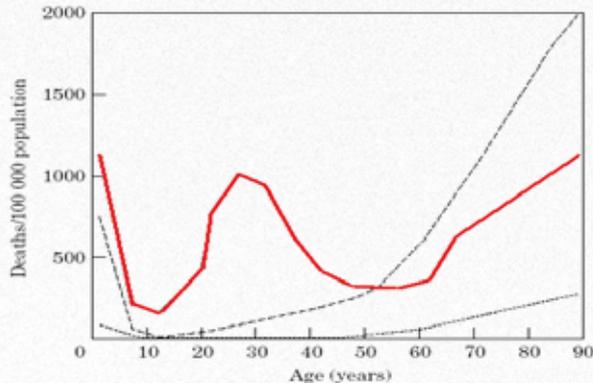
Enfin, la morbidité associée à la grippe et les coûts économiques engendrés par les hospitalisations, les complications et la perte d'autonomie justifient la mise en place de recommandations spécifiques en faveur de la vaccination antigrippale des seniors [6]. Cet article vise à passer en revue ces différents aspects en mettant en évidence l'intérêt du vaccin haute dose par rapport au vaccin standard, afin d'optimiser la protection des personnes âgées contre la grippe et ses conséquences.

## 2. Le poids historique de la grippe :

Depuis des siècles, la grippe a marqué l'histoire par ses premières traces en déclenchant des épidémies saisonnières et des pandémies mondiales. Les épidémies de grippe sont des flambées localisées, souvent alimentées par des souches saisonnières, tandis que les pandémies sont des épidémies à grande échelle causées par l'émergence de nouveaux sous-types du virus grippal [7,8]. Chaque année, la grippe subit une dérive antigénique, ce qui engendre des épidémies annuelles. En revanche, les pandémies, survenant en moyenne tous les 10 à 50 ans, sont dues à des réassortiments génétiques majeurs du virus. Bien que la grippe soit une maladie à part entière, la similarité de ses symptômes souvent qualifiée de « syndrome grippal » à d'autres maladies ; comme la diphtérie, la peste bubonique et la fièvre typhoïde, a constitué un frein à sa reconnaissance [9].

En effet, des descriptions anciennes suggèrent que la grippe était déjà présente dans l'antiquité. Les premiers écrits remontent à 412 av. J.-C., où Hippocrate décrit une maladie ressemblant à la grippe sous les noms de «fièvre de Périnthe» ou «toux de Périnthe» [10]. Cependant, ce n'est qu'au XXe siècle, avec l'isolement du virus en 1933, que la grippe a pu être formellement identifiée. Jusqu'au moyen âge, les épidémies étaient reconnues par l'apparition soudaine de cas massifs, accompagnés d'une hausse des hospitalisations pour bronchopneumonie et d'un excès de décès, particulièrement chez les personnes âgées et les individus souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques [9].

Les documents historiques attestent de plusieurs pandémies grippales depuis 1580, date à laquelle la première pandémie documentée a touché l'Asie, l'Afrique et l'Europe, avec 8000 décès à Rome. Avant 1850, l'analyse des épidémies était complexe en raison du manque de données précises. Cependant, les descriptions suggèrent des pandémies grippales régulières. Grâce aux avancées scientifiques, les pandémies modernes sont mieux comprises. Depuis le XXe siècle, quatre grandes pandémies ont été recensées [11, 12, 13, 14] : **la Grippe Espagnole (1918-1919, H1N1), la Grippe Asiatique (1957-1958, H2N2), la Grippe de Hong Kong (1968, H3N2) et la Grippe H1N1 de 2009.**

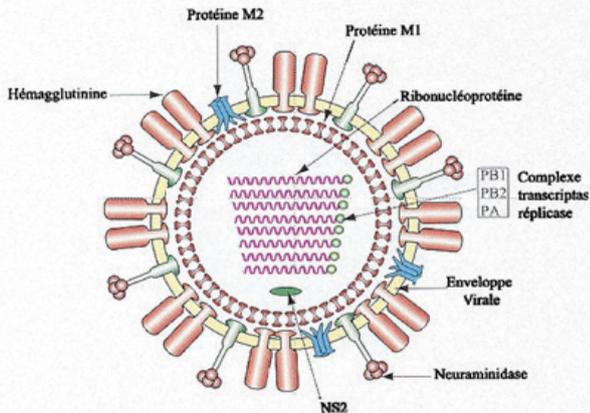


Les épidémies saisonnières touchent plus fréquemment les âges extrêmes de la vie (enfants et personnes âgées), tandis que l'impact des pandémies varie en fonction du virus en cause. Certaines, comme celle de 1918, ont frappé plus durement les jeunes adultes, tandis que d'autres, comme celles de 1957 et 1968, ont principalement affecté les personnes âgées et immunodéprimées (voir figure 1) [15]. L'histoire des pandémies grippales met en évidence la nécessité d'une surveillance constante et d'une coopération internationale pour prévenir et contenir ces événements. L'essor de la mondialisation et l'urbanisation croissante favorisent la transmission des nouveaux virus, nécessitant des stratégies adaptées pour limiter leur impact sur la santé publique [16].

**Fig.1 :** Décès attribués à la pneumonie/grippe aux Massachusetts (USA) par âge, durant les pandémies de 1892 (----); 1918 ( ) et 1957 (.....). Adapted from Dauer and Serfling.

### 3. Grippe : aspects virologiques :

La grippe est une infection respiratoire aiguë causée par les virus Influenza, qui appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. L'étude de leurs caractéristiques virologiques est essentielle pour comprendre leur capacité de mutation, leur transmission et les stratégies de diagnostic en laboratoire.



**3.1 Structure et classification :** les virus grippaux (ou virus influenza) sont des virus enveloppés capables de rester infectieux jusqu'à une semaine à +20°C et un mois à +4°C, en fonction du milieu (surfaces, aérosols, sécrétions). Leur génome est constitué d'un ARN monocaténaire segmenté, chaque segment portant un ou plusieurs gènes distincts. Cette segmentation permet un phénomène de réassortiment génétique lorsqu'une cellule est co-infectée par deux virus différents, pouvant ainsi générer de nouvelles souches virales. Leur capsid est à symétrie hélicoïdale. L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées deux glycoprotéines majeures : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N) (Figure 2). L'hémagglutinine joue un rôle clé dans l'attachement du virus aux cellules hôtes et induit une réponse immunitaire spécifique, ce qui en fait une cible essentielle des vaccins antigrippaux [17, 18].

Selon l'antigénicité de leurs protéines internes, les virus *influenza* sont classés en **quatre types : A, B, C et D** [18, 19, 20, 21].

**Fig. 2 : Schéma de la particule du virus de la grippe :** le virus est enveloppé par une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées l'hémagglutinine, la Neuraminidase et la protéine M2. La protéine de matrice M1 tapisse la face interne de l'enveloppe. Chaque ribonucléoprotéine (au nombre de 8) est composée de l'ARN viral encapsidé par la nucléoprotéine et associé au complexe transcriptase réplicase. NS2 : protéine non structurale.

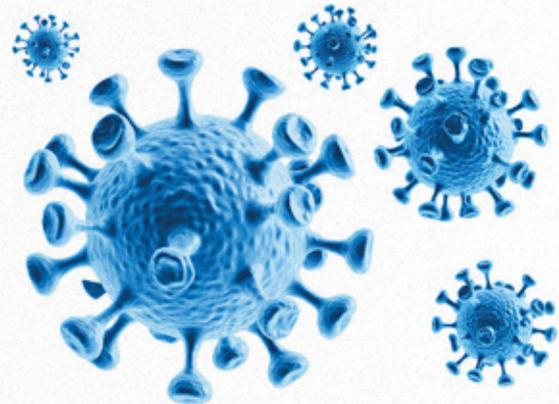
Depuis Mars 2020, la souche B/Yamagata du virus de la grippe B n'a pas été détecté en circulation, selon les réseaux de surveillance mondiaux, ce qui suggère qu'elle pourrait être éteinte. Étant donné que la souche virale B-Yamagata ne semble plus constituer une menace pour la santé publique, il n'est pas nécessaire de l'inclure dans la formulation des vaccins antigrippaux. En conséquence, le retrait du lignage B/Yamagata des vaccins vivants atténués est recommandé dès la saison 2024/2025, tandis qu'une transition vers des vaccins trivalents pour toutes les autres formulations devrait être finalisée pour la saison 2025/2026 [17, 22].

**3.2 Variabilité du virus :** Les changements génétiques des virus grippaux sont dus à la nature segmentée de leur génome et à l'absence de mécanisme de correction des erreurs de l'ARN polymérase lors de la réplication. Deux mécanismes génétiques majeurs sont ainsi décrits :

**3.2.1 Glissement antigénique (drift) :** Il s'agit d'une accumulation progressive de mutations ponctuelles affectant principalement les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Ces mutations permettent aux nouveaux variants d'échapper à la réponse immunitaire préexistante, rendant nécessaire une mise à jour annuelle des vaccins [18, 23].

Chaque année, l'OMS ajuste la composition du vaccin en fonction des variants circulants. Cette mise à jour est rendue possible grâce au réseau international de surveillance de la grippe instauré par l'OMS depuis 1952. En Algérie, un réseau national est actif depuis 2009 (voir figure 4) [24].

**3.2.2 Cassure antigénique (shift) :** Ce mécanisme, propre aux virus de type A, correspond à un changement radical de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase, résultant du réassortiment génétique entre plusieurs souches de sous-types différents infectant une même cellule. Ce processus est à l'origine de l'apparition de nouveaux sous-types pandémiques, comme le H1N1 de 2009. Par ailleurs, les virus de la grippe A sont des agents pathogènes zoonotiques qui ont une large gamme d'hôtes, qui comprend les humains et d'autres espèces de mammifères. Cependant, les espèces aviaires sont les principaux hôtes des virus de la grippe A. ainsi, un virus pandémique de la grippe peut être produit par transmission des animaux aux humains ou par reconfiguration entre les virus de la grippe aviaire et les virus de la grippe humaine [18, 23].



	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Influenza A (H3N2)</b>												
A/Texas/50/2012	■											
A/Switzerland/9715293/2013		■										
A/Hong Kong/4801/2014			■	■								
A/Singapore/16-0019/2016					■							
A/Kansas/14/2017						■						
A/Hong Kong/2671/2019							■					
A/Cambodia/e0826360/2020								■				
A/Darwin/9/2021									■	■		
A/Thailand/8/2022											■	
A/Croatia/10136RW/2023												■
<b>Influenza A (H1N1)</b>												
A/California/7/2009	■	■	■									
A/Michigan/45/2015				■	■							
A/Brisbane/02/2018						■						
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019							■					
A/Victoria/2570/2019								■	■			
A/Victoria/4897/2022										■	■	■
<b>Influenza B</b>												
B/Brisbane/60/2008 (Vic)	■	■	■	■								
B/Colorado/06/2017 (Vic)					■	■						
B/Washington/02/2019 (Vic)							■	■				
B/Austria/1359417/2021 (Vic)									■	■	■	■
B/Massachusetts/2/2012 (Yam)	■											
B/Phuket/3073/2013 (Yam)		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

**Fig. 4 : Mise à jour régulière du vaccin antigrippal** : chaque année l'OMS passe en revue les variants (H1N1, H3N2 et B) circulants dans le monde, grâce au réseau international de surveillance de la grippe. En cas d'apparition d'un nouveau variant, celui-ci est inclus dans la composition du prochain vaccin saisonnier. Ce tableau est construit à partir des recommandations annuelles de l'OMS entre 2014 et 2025, il montre la variation de la composition du vaccin antigrippal, conséquence du drift.

### Diagnostic virologique :

Le diagnostic virologique de la grippe est surtout indiqué au cours des épidémies ou en cas d'infections individuelles particulières. La sérologie n'a qu'un intérêt rétrospectif. Il repose principalement sur la recherche directe des composants du virus, génome et antigènes, dans les sécrétions infectées. Ainsi, il convient de détecter le virus dans un prélèvement effectué au niveau des VAS (voies aériennes supérieures), par écouvillonnage du nez ou lavage nasal. En cas d'infection des VAI (voies aériennes inférieures), il est utile d'y associer un prélèvement profond : aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire ou crachat profond induit [25, 26]. Actuellement, le diagnostic de référence est la détection du génome viral par PCR en temps réel, une méthode très sensible et très spécifique. Les réactifs disponibles permettent de détecter plusieurs virus respiratoires à la fois (multiplex) [25, 26]. La détection des antigènes viraux par les tests rapides immuno-chromatographiques est moins sensible, mais l'utilisation de ces tests durant les premiers jours de la maladie où la charge virale est élevée (voir schéma ci-dessous) augmente leur performance [26].



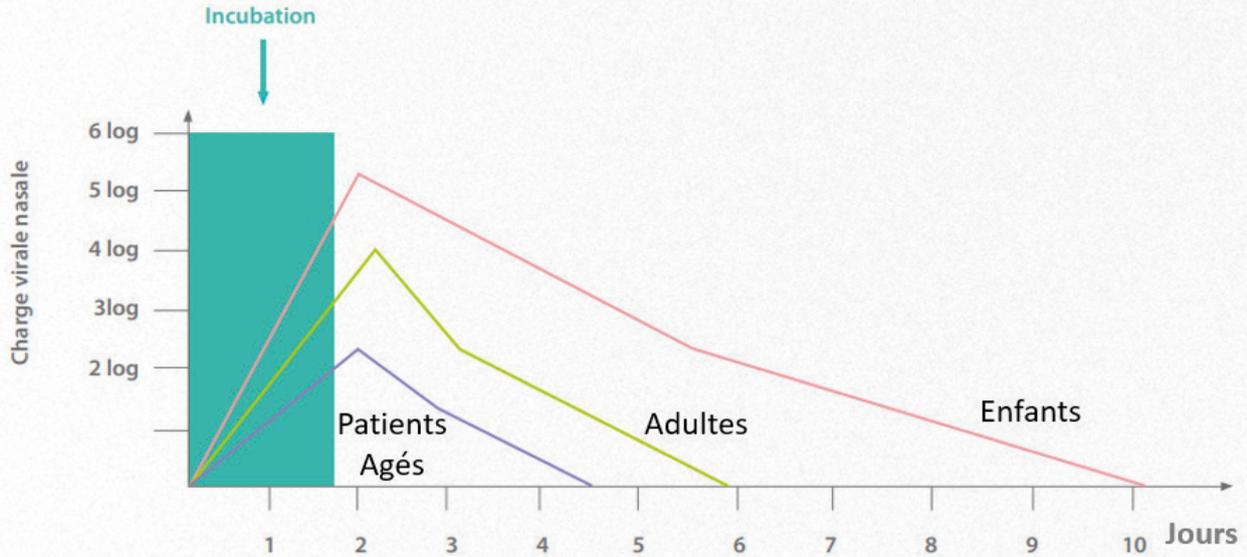


Schéma montrant l'évolution de la charge virale nasale au cours du temps, selon l'âge des patients

## 4. Comprendre les sujets âgés et fragiles :

### 4.1 Microbiote pulmonaire et santé respiratoire :

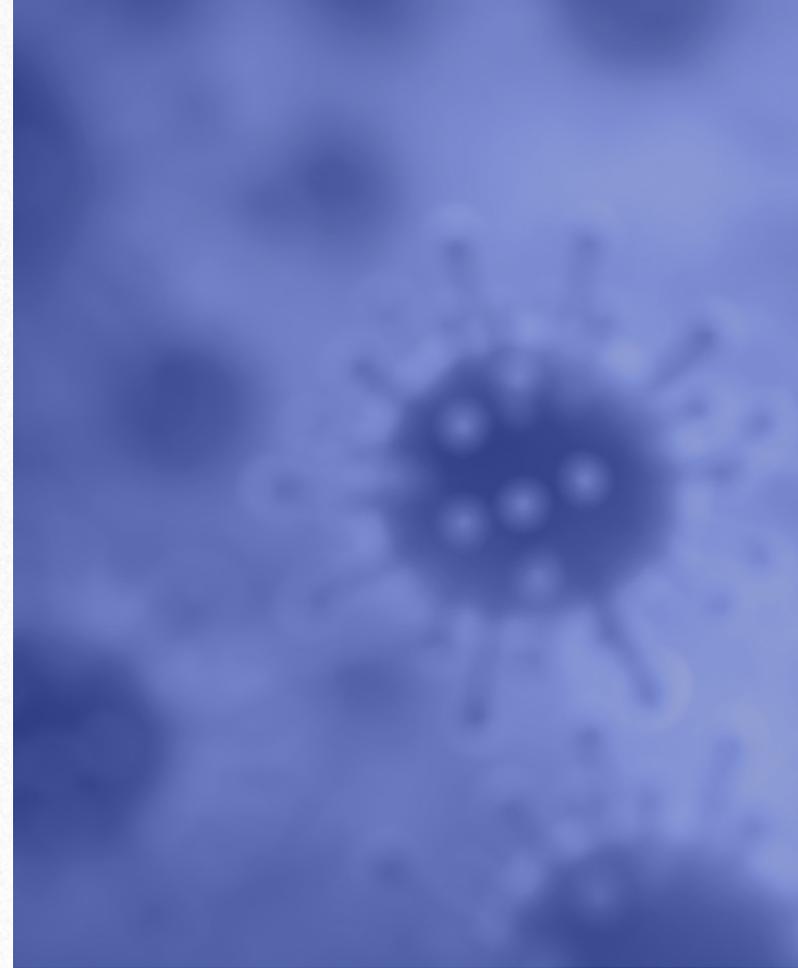
Longtemps considéré comme un organe stérile, le poumon héberge en réalité un microbiote complexe, mis en évidence grâce aux avancées en séquençage à haut débit. Ce microbiote pulmonaire, bien que moins étudié que son équivalent intestinal, joue un rôle crucial dans la santé respiratoire. Son équilibre est essentiel pour la protection contre les infections et la régulation de l'immunité pulmonaire. Chez les sujets vulnérables, notamment les personnes âgées, les altérations de ce microbiote peuvent avoir des conséquences significatives sur la susceptibilité aux maladies respiratoires et l'efficacité des réponses immunitaires [27, 28]. Le microbiote pulmonaire est dominé par trois grands phylums bactériens: Proteobacteria, Firmicutes et Bacteroidetes. Parmi les genres les plus fréquents figurent *Pseudomonas*, *Streptococcus*, ainsi que des anaérobies comme *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* et *Veillonella*, qui représentent environ 50 % de la flore bactérienne pulmonaire [29]. En revanche, d'autres pathogènes opportunistes comme *Haemophilus* et *Neisseria* sont présents en moindre proportion [30]. Le microbiote pulmonaire assure plusieurs fonctions essentielles :

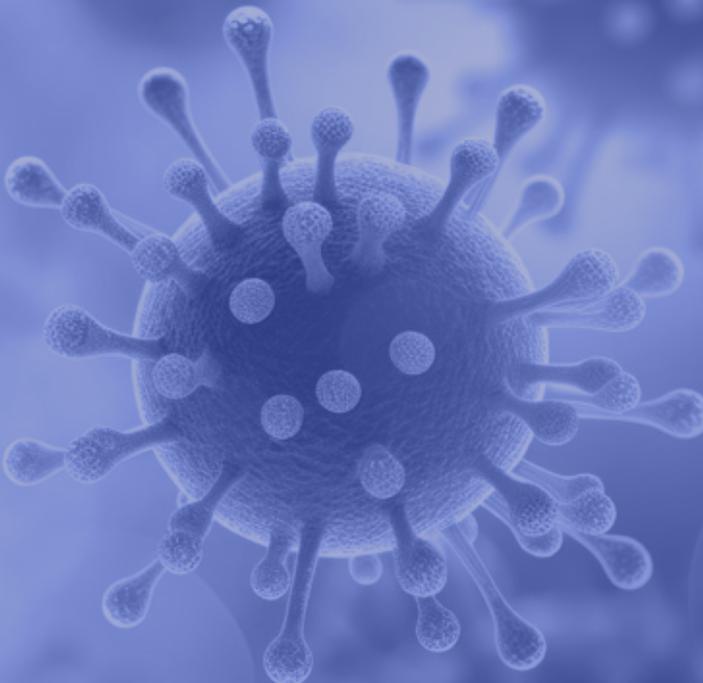
- **Effet barrière et protection contre les infections** : il interfère directement avec les pathogènes en occupant l'espace écologique et en produisant des métabolites antimicrobiens. Il influence également l'immunité innée en stimulant les cellules immunitaires résidentes [31].

- **Régulation de l'immunité locale et systémique** : les bactéries anaérobies, en fermentant les mucines pulmonaires, génèrent des acides gras à chaîne courte (AGCC), qui modulent l'inflammation et favorisent une réponse immunitaire équilibrée [32].

- **Interaction microbiote-intestin-poumons** : des liens étroits existent entre les microbiotes pulmonaire et intestinal, influençant la réponse immunitaire systémique et les processus inflammatoires. Ces échanges entre les deux compartiments microbiens se feraient soit par voie directe où, le microbiote intestinal influencerait l'écosystème pulmonaire par ensemencement direct de bactéries d'origine intestinale au niveau pulmonaire. soit par voie indirecte, via la production de métabolites et/ou de molécules immunomodulatrices. Le microbiote intestinal aurait une action à distance sur l'écosystème pulmonaire potentiellement dépendante de l'hématopoïèse. On comprend ainsi que toute dysbiose intestinale pourrait avoir des conséquences sur l'homéostasie pulmonaire [33].

**Impact du vieillissement sur le microbiote pulmonaire :** avec l'âge, le microbiote pulmonaire subit des modifications importantes, caractérisées par une réduction de sa diversité et une augmentation des Proteobacteria au détriment des Bacteroidetes. Cette altération est associée à une inflammation chronique et à une immunosénescence. Ces changements, exacerbés par des facteurs comme l'usage fréquent d'antibiotiques, les maladies chroniques et la pollution, contribuent à une susceptibilité accrue aux infections respiratoires et à une réponse vaccinale diminuée





[34, 35]. Les études comparatives entre sujets sains et patients atteints de maladies pulmonaires chroniques (asthme, BPCO, mucoviscidose) montrent que la dysbiose pulmonaire entraîne une diminution des bactéries bénéfiques et une prolifération d'espèces pathogènes. Cette altération favorise les infections respiratoires ( grippe, asthme, BPCO,...) et les processus inflammatoires sous-jacents. L'identification de biomarqueurs microbiens pourrait ainsi améliorer le diagnostic et ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la modulation du microbiote pulmonaire [36].

#### **4.2 Immunosénescence :**

Avec l'âge, le système immunitaire subit un remodelage complexe et très hétérogène. Ce déclin du système immunitaire, appelé immunosénescence, n'est pas une détérioration immunitaire inévitable et progressive mais plutôt un remodelage où certaines fonctions sont réduites alors que d'autres sont conservées, voire augmentées. L'immunosénescence correspond à un état de dysrégulation de la fonction immunitaire, affectant de multiples niveaux de réponses immunitaires et contribue non seulement à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses mais aussi à la diminution de la réponse vaccinale [37, 38]. En effet, le vieillissement est à l'origine d'une altération des barrières épithéliales de la peau, des poumons et du tractus gastro-intestinal, qui favorise l'invasion de ces tissus muqueux fragiles par des organismes pathogènes [37]. Ainsi, si le tissu lymphoréticulé associé aux muqueuses nasopharyngées semble relativement préservé avec le vieillissement [37], les modifications de la muqueuse du tractus respiratoire sont

nombreuses : la diminution des réflexes protecteurs des voies aériennes, les anomalies mécaniques du trafic mucociliaire avec diminution de la clairance mucociliaire [37], la réduction de l'immunité locale (cellules T et immunoglobulines diminuées dans les sécrétions bronchiques) et la diminution de la production d'acide gastrique sont autant de facteurs qui permettent d'expliquer la fréquence des pneumonies du sujet âgé mais aussi, en partie, leur sévérité [37, 38]. L'immunosénescence est caractérisée par plusieurs mécanismes, notamment une altération de l'immunité innée, qui se traduit par une diminution de la phagocytose et une régulation négative de l'expression des protéines sur les cellules dendritiques et les neutrophiles. Cette altération réduit la capacité des cellules présentatrices d'antigènes à induire une réponse immunitaire efficace contre de nouveaux pathogènes. Parallèlement, l'immunité adaptative est compromise en raison d'une réduction de la production de lymphocytes T et B naïfs, d'une involution thymique marquée et d'une production accrue de lymphocytes mémoires dysfonctionnels. Cette dernière modification altère la reconnaissance des antigènes nouveaux et diminue l'efficacité des réponses secondaires, exposant ainsi les sujets âgés à un risque accru d'infections récurrentes et d'émergence de pathologies opportunistes [39, 40]. En outre, la diminution du renouvellement des cellules immunitaires s'accompagne d'un rétrécissement du répertoire des récepteurs des lymphocytes T, ce qui limite leur diversité antigénique et, par conséquent, leur capacité à reconnaître et combattre efficacement des agents pathogènes émergents [41, 42].

Les conséquences cliniques de l'immunosénescence sont multiples et préoccupantes. L'une des manifestations les plus notables est l'augmentation de la susceptibilité aux infections. Les personnes âgées présentent un risque accru d'infections respiratoires, urinaires et systémiques, ainsi que des complications plus sévères, telles que la pneumonie bactérienne et la grippe, qui sont des causes majeures de morbidité et de mortalité dans cette population [37,43]. De plus, la réponse aux pathogènes intracellulaires, tels que les virus, est compromise en raison d'une diminution de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK, ce qui favorise la persistance virale et l'émergence d'infections chroniques [44, 45]. L'inflammation chronique, ou inflammaging, est une autre conséquence majeure de l'immunosénescence. Ce phénomène est caractérisé par une élévation soutenue des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et la CRP, qui contribuent à un état inflammatoire de bas grade, impliqué dans le développement de maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2 et de la démence [46, 47]. L'augmentation de l'inflammation systémique est exacerbée par l'accumulation de cellules sénescentes, qui sécrètent un ensemble de médiateurs inflammatoires connus sous le nom de senescence-associated secretory phenotype (SASP), favorisant ainsi un cercle vicieux de dysrégulation immunitaire et métabolique [48, 49].

L'immunosénescence a également un impact significatif sur la réponse vaccinale. La production d'anticorps après la vaccination est souvent réduite chez les sujets âgés, ce qui entraîne une efficacité vaccinale moindre et une protection immunitaire plus courte. Cette diminution est attribuée à la réduction du nombre de lymphocytes B naïfs et à une altération de la fonction des lymphocytes T folliculaires auxiliaires, qui sont essentiels à la formation de cellules B à mémoire et à la production d'anticorps neutralisants [50].

Par conséquent, une autre alternative consiste à utiliser des vaccins plus dosés en antigènes afin de booster le système immunitaire et de maintenir une protection adéquate.

#### **4.3 Sujets âgés et comorbidités :**

L'impact de la grippe sur les sujets âgés présentant des comorbidités, en particulier ceux souffrant de maladies cardiovasculaires ou d'autres conditions chroniques, est bien documenté et constitue un enjeu majeur en santé publique. Les infections grippales peuvent entraîner des complications graves, y compris des exacerbations de conditions préexistantes, comme des troubles cardiovasculaires, respiratoires et augmenter le risque de morbidité et de mortalité dans ces populations vulnérables.

Une étude menée par Kwong et al. (2018) a mis en évidence que l'infection par la grippe est un facteur de risque significatif pour des événements cardiovasculaires, en particulier les infarctus du myocarde [51]. Les auteurs ont constaté que les individus ayant récemment contracté la grippe étaient plus susceptibles de subir un infarctus aigu du myocarde, un risque accumulé qui persiste pendant plusieurs semaines après l'infection. Cette association est d'autant plus préoccupante chez les personnes âgées, chez qui les maladies cardiovasculaires sont souvent multiples et sévères. L'infection virale semble provoquer des altérations inflammatoires et des changements dans la fonction vasculaire, contribuant à l'apparition d'événements cardiaques aigus. Cette interaction complexe entre la grippe et les pathologies cardiovasculaires souligne l'importance d'une prévention ciblée dans ce groupe de patients, notamment par la vaccination antigrippale, qui reste l'une des stratégies les plus efficaces pour prévenir ces complications [51].

En parallèle, l'étude de Gregg et al. (2018) montre également que les adultes présentant des comorbidités, telles que le diabète, ont un risque de mortalité accumulé lié aux infections graves, comme celles provoquées par la grippe [52]. Bien que cette étude se concentre sur les tendances de la mortalité parmi les adultes diabétiques, les résultats soulignent l'importance de la prise en compte des comorbidités dans la gestion des infections virales. En effet, les personnes âgées diabétiques, dont l'immunité est souvent affaiblie par la maladie, ont plus de chances de développer des complications respiratoires sévères lorsqu'elles contractent la grippe, ce qui peut aggraver leur état général et conduire à des hospitalisations prolongées ou à un décès prématuré. De plus, la grippe peut entraîner des exacerbations de maladies cardiovasculaires et respiratoires préexistantes, souvent enregistrées chez les personnes âgées présentant des comorbidités multiples. Les infections virales aggravent les troubles de la fonction cardiaque et pulmonaire, rendant les patients plus vulnérables aux accidents vasculaires cérébraux, aux crises cardiaques, et à l'insuffisance respiratoire [52]. La gestion des comorbidités dans ce contexte devient donc cruciale, et la prévention par la vaccination antigrippale reste une stratégie essentielle pour réduire le risque de complications graves chez ces populations vulnérables [51, 52].



## 5. Les complications respiratoires et extra-respiratoires de la grippe :

**Complications respiratoires :** les complications pulmonaires de la grippe sont fréquentes et peuvent être particulièrement sévères chez les personnes âgées et les patients présentant des comorbidités. La pneumonie virale primaire, caractérisée par une atteinte alvéolaire diffuse, reste la complication la plus grave et la plus fréquente de l'infection grippale, pouvant conduire à une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique [53, 54]. Par ailleurs, la pneumonie associée aux infections du virus influenza constituait la neuvième cause principale de mortalité en 2020 aux États-Unis [55]. En effet, le virus influenza est une cause majeure d'hospitalisation chez les adultes, tandis que l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) est de plus en plus reconnue comme une cause importante d'infections respiratoires chez les adultes, en particulier chez les personnes âgées, les immunodéprimés et les personnes souffrant d'une maladie cardio-pulmonaire chronique sous-jacente [56]. En outre, la surinfection bactérienne, notamment par *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez cette population. Ces co-infections exacerbent la destruction de l'épithélium pulmonaire et augmentent le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [53]. Chez les sujets âgés, la fonction pulmonaire est souvent altérée par des conditions préexistantes telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'insuffisance cardiaque congestive, rendant la réponse inflammatoire au virus encore plus délétère. L'infection grippale peut provoquer une exacerbation de ces pathologies sous-jacentes, augmentant ainsi le risque d'hospitalisation et de décès [53]. En Algérie, selon le réseau sentinelle

de surveillance des virus de la grippe, les virus de la grippe A (A/H1N1pdm09, A/H3N2) et le virus B ont été identifiés en 2023-2024, ainsi que le VRS, sans que des informations sur les complications pulmonaires ne soient disponibles [57].

**Complications extra-pulmonaires :** Outre les complications respiratoires, la grippe est associée à de nombreuses manifestations extra-pulmonaires qui peuvent aggraver l'état des patients âgés et fragiles. Parmi elles, les complications cardiovasculaires sont les plus préoccupantes. L'infection grippale est un facteur déclenchant bien connu des syndromes coronariens aigus, de l'insuffisance cardiaque décompensée et des arythmies, du fait de la réponse inflammatoire systémique et des effets pro-thrombotiques du virus [58]. Les atteintes neurologiques, telles que l'encéphalopathie virale, les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome de Guillain-Barré, bien que plus rares, sont particulièrement préoccupantes chez les personnes âgées en raison de leur impact sur l'autonomie et la récupération fonctionnelle [58]. Par ailleurs, la grippe peut induire des complications métaboliques sévères, notamment un déséquilibre glycémique chez les patients diabétiques, favorisant le développement d'une acidocétose diabétique ou d'un état hyperosmolaire [58]. Les atteintes rénales aiguës et les exacerbations de pathologies sous-jacentes, comme l'insuffisance rénale chronique, sont également documentées et contribuent à l'augmentation de la mortalité chez cette population vulnérable [58].



## 6. Enjeux et impact de l'infection grippale chez la population âgée :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la grippe provoque chaque année entre 3 et 5 millions de formes sévères et environ 650 000 décès dus à des complications respiratoires à l'échelle mondiale [59]. En Europe, cette infection constitue la principale cause de morbidité parmi les 31 maladies infectieuses, représentant 30 % de la charge totale des maladies transmissibles. [60]. Aux États-Unis, les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont estimé qu'au cours de la saison grippale 2018/2019, environ 29 millions de personnes ont contracté la grippe, dont 380 000 ont nécessité une hospitalisation. Lors des saisons particulièrement sévères, ces chiffres augmentent considérablement. Par exemple, en 2017/2018, on compte 41 millions de cas confirmés et 710 000 hospitalisations. Durant ces deux périodes, la majorité des personnes hospitalisées étaient âgées [54]. En Europe, une estimation de la mortalité liée à la grippe dans l'union européenne, issue du projet Global Influenza Mortality (GLaMOR), indique qu'en moyenne 27 600 décès d'origine respiratoire) étaient associés à la grippe saisonnière chaque hiver. Parmi ces décès, 88 % concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus, dont le taux de mortalité était environ 35 fois supérieur à celui des individus de moins de 65 ans [61]. Aux États-Unis, le coût annuel de la grippe chez les adultes de 65 ans et plus a été estimé à 8,3 milliards de dollars [62].

**Qu'en est-il en Algérie ?** : En Algérie, le réseau dénommé Réseau Sentinelle de Surveillance Grippe/Covid-19 (RSGC), a pour but de détecter précocement une situation épidémique grâce à la surveillance hebdomadaire des syndromes grippaux (SG), des infections respiratoires aiguës sévères (IRAS) et d'identifier les souches responsables, afin d'adapter les mesures de santé. Pour la saison 2023-2024, les SG ont représenté globalement 18,0 % des motifs de consultations avec des extrêmes allant de 6,9 % à 34,1 %. Les patients de plus de 65 ans ont totalisé 12,0 % de l'ensemble des syndromes grippaux déclarés durant cette saison. Pour les IRAS, il n'y a eu que 856 cas déclarés, représentant 2,5% des motifs d'hospitalisations. On a noté que les âges extrêmes, à savoir les patients de 0 à 2 ans et ceux de plus de 65 ans ont totalisé à eux seuls plus de la moitié (52,2%) des infections respiratoires aiguës sévères déclarées durant la saison. L'incidence de la grippe a été estimée à 1 825 047 cas (IC à 95 % : 1 658 888-1 991 206), soit une incidence de 12 037 cas pour 100 000 habitants sur toute la période considérée. Concernant les virus grippaux caractérisés, le sous-type A (H1N1) était le plus prépondérant durant toute la saison ; il a été identifié dans 49,2 % des prélèvements positifs [63].

Durant la saison 2016-2017, le pourcentage des sujets vaccinés parmi les patients ayant bénéficié d'un prélèvement est négligeable avec 3,5 %, passant à 5,2% pour la saison 2023-2024. Ce pourcentage s'élève à 38,5 % chez les sujets de 65 ans et plus, pour la saison 2016-2017, mais reste encore en deçà des objectifs fixés [63, 64].

## 7. Population âgée et vaccination antigrippale :

Les personnes âgées de 60 ans et plus représentent plus de 11 % de la population mondiale, et ce pourcentage devrait augmenter jusqu'à 22 % d'ici 2050 [62]. De ce fait, et en raison de leur risque accru, les personnes âgées constituent un groupe prioritaire pour la vaccination [66]. Il était donc essentiel de développer « un vaccin antigrippal avec une immunogénicité accrue chez la personne âgée » afin d'améliorer l'efficacité de la vaccination chez cette population immunosénescente ; comme le souligne le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) [66]. Les vaccins à haute dose (HD) sont ainsi conçus pour améliorer la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (APC), induisant une réponse immunogène plus efficace [68].

Un nouveau vaccin antigrippal haute dose « HD » contenant 60 µg la dose d'hémagglutinine par souche contre 15 µg d'hémagglutinine par souche dans le vaccin à dose standard (SD) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ainsi que par l'Agence Européenne de Médicaments (EMA) pour la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus et s'est récemment avéré avoir une meilleure efficacité par rapport au vaccin SD dans cette population [67]. En effet, le vaccin HD a démontré une efficacité supérieure au vaccin à SD dans de grands essais cliniques randomisés pour la prévention de la grippe A/H3N2 chez les personnes âgées [68] et a confirmé sa sécurité et son immunogénicité améliorée [70]. Étant donné que la composition des vaccins peut être modifiée chaque année en fonction de l'évolution des mutations virales, l'OMS recommande que les vaccins trivalents destinés à être utilisés pendant la saison grippale 2025-2026 dans l'hémisphère Nord contiennent les virus suivants :



Vaccins préparés sur œufs : un virus de type A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 ; un virus de type A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) ; et un virus de type B/Austria/1 359 417/2021 (lignée B/Victoria).

Vaccins préparés en culture cellulaire et vaccins à base de protéines recombinantes ou d'acides nucléiques : un virus de type A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 ; un virus de type A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) ; et un virus de type B/Austria/1 359 417/2021 (lignée B/Victoria).

La recommandation relative au virus de la lignée B/Yamagata à inclure dans les vaccins quadrivalents demeure inchangée : un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata). [22]

Une méta-analyse publiée en 2021 incluant 15 publications, fournissant des données sur 10 saisons grippales consécutives chez plus de 34 millions de personnes âgées de 65 ans et plus, confirmait la supériorité du vaccin HD trivalent (VHI-HD3) par rapport au vaccin SD trivalent. L'efficacité vaccinale relative (EVR) pour le vaccin HD par rapport au vaccin SD trivalent était de 16 % pour la prévention des syndromes grippaux. Le VHI-HD3 s'est également avéré plus efficace pour prévenir les hospitalisations pour pneumonie (EVR=27%), grippe (EVR=12%), grippe et pneumonie associée (EVR=13%), et les événements cardiorespiratoires (EVR=18%). Des réductions de la mortalité due à la pneumonie/grippe (EVR = 39,9 %), et aux causes cardiorespiratoires (EVR = 27,7 %) ont également été observées [71]. Le vaccin antigrippal trivalent inactivé à haute dose s'est donc montré systématiquement plus efficace que le vaccin antigrippal à dose standard indépendamment de la souche circulante et de la compatibilité antigénique [71].

Une autre revue systématique et méta-analyse publiée en Avril 2023 ayant évalué la performance relative du vaccin antigrippal inactivé à haute dose (HD-IIV) et des vaccins antigrippaux à dose standard (SD-IIV) contre les effets associés à la grippe chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans), a montré que le HD-IIV offrait une protection significativement meilleure que le SD-IIV contre les maladies de type grippal et les hospitalisations liées à la grippe, ainsi que les hospitalisations cardiovasculaires, cardiorespiratoires et toutes causes confondues. L'analyse a porté sur des études menées sur 12 saisons grippales (2009/2010 à 2019/2020, 2021/2022), portant sur plus de 45 millions de personnes âgées de 65 ans et plus. En effet, d'après 11 études, l'effet rVE (efficacité vaccinale relative) du HD-IIV3 par rapport au SD-IIV contre le syndrome grippal était de 14,3 % pour toutes les saisons. Pour les saisons à dominance A/H3N2, l'effet rVE était de 16,3 % et pour les saisons à dominance A/H1N1, l'effet rVE était de 8,0 %. Le HD-IIV s'est avéré plus efficace que le SD-IIV pour la prévention des hospitalisations liées à la grippe, avec une rVE de 11,2 % pour toutes les saisons et de 13,7 % pour les saisons à dominance A/H3N2. D'autres résultats rapportés dans cette mise à jour étaient les hospitalisations/consultations aux urgences liées à la grippe ou à la pneumonie. Sur la base de 13 études observationnelles comparant le HD-IIV3 au SD-IIV, l'EVR contre les hospitalisations/consultations aux urgences liées à la grippe était de 10,4 % pour toutes les saisons. Le HD-IIV3 était plus efficace que le SD-IIV pour la protection contre les hospitalisations/consultations aux urgences liées à la grippe pendant les saisons appariées et non appariées, et pendant les saisons à dominance A/H3N2 et A/H1N1. Enfin, les données de cette méta-analyse continuent de montrer que le HD-IIV était plus efficace que le SD-IIV pour réduire la grippe et les effets graves associés chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans, indépendamment de l'âge ou des caractéristiques de la saison grippale. [72].

En termes d'immunogénicité, le vaccin haute dose (HD) a prouvé sa supériorité. Qu'il s'agisse du vaccin trivalent HD [70] ou quadrivalent HD [72], la réponse sérologique était supérieure comparativement aux vaccins à dose standard (DS). De plus, l'ajout d'une souche supplémentaire dans le vaccin HD quadrivalent n'altère pas son immunogénicité par rapport aux souches ciblées par le vaccin HD trivalent mais améliore la réponse sérologique vis-à-vis de la quatrième souche, non ciblée par le vaccin HD trivalent, sans compromettre l'immunogénicité des autres souches ou la tolérance du vaccin [75].

Quant au profil de tolérance, globalement, le vaccin quadrivalent HD satisfait aux critères habituels de sécurité des vaccins. alors que plus de 166 millions de doses ont été distribuées dans le monde (jusqu'à Janvier 2021) [76], aucun signal de pharmacovigilance n'a été émis [77].

Face à ces données probantes, et en termes de recommandations internationales, le vaccin HD est actuellement recommandé aux États-Unis (CDC/ACIP) [78], en Europe (ECDC), en Allemagne (STIKO) [79], en Australie (NCIRS/ATAGI) [80], au Canada (NACI) [81], au Portugal (DGS) [82], au Royaume-Uni (JCVI) [83], ainsi que de nombreux autres pays, en raison des résultats cliniques démontrant une efficacité supérieure chez les sujets âgés de plus de 65 ans [72, 84, 85].

## 8. Conclusion :

La mise au point du vaccin antigrippal à haute dose représente une avancée majeure dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées, une population particulièrement vulnérable aux complications de cette infection. En effet, près de 90 % des décès liés à la grippe concernent les sujets de plus de 65 ans. Malgré la vaccination, cette tranche d'âge demeure la plus exposée aux formes graves de la maladie, en raison d'une réponse immunitaire affaiblie par l'immunosénescence et d'une prévalence élevée de comorbidités associées.

Face à ces défis, il est impératif d'optimiser la protection des personnes âgées par des stratégies vaccinales renforcées. L'utilisation du vaccin quadrivalent ou trivalent haute dose constitue ainsi une réponse adaptée, visant à pallier les déficits immunitaires liés à l'âge et à réduire efficacement le risque d'infection, de complications, d'hospitalisation et de mortalité liés à la grippe. Son efficacité clinique et son profil de sécurité ont été largement démontrés, justifiant son intégration dans les recommandations vaccinales de nombreux pays. À l'heure où le vieillissement de la population s'accroît, la vaccination haute dose s'impose comme un levier essentiel pour favoriser un vieillissement en santé et réduire l'impact de la grippe saisonnière chez les sujets âgés.

Conflit d'intérêt :

Ce travail a été réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires Sanofi. Les auteurs déclarent que ce soutien n'a pas influencé l'analyse des données ni l'interprétation des résultats.

## Références :

1. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine*. 2020 Dec 14;38(52):8264-8272. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.002.
2. Andrew, MK, Bowles, SK, Pawelec, G. et al. Vaccination antigrippale chez les personnes âgées : innovations récentes et applications pratiques. *Drugs Aging* 36 , 29–37 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0597-4>
3. DiazGranados CA, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-645.
4. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, Pratt D, Wei Y, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Forshee R. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4251-e4259. doi: 10.1093/cid/ciaa1727.
5. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, Hansbro PM. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Jan;15(1):55-63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
6. Thompson WW, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
7. Bresseur JW. Pandemic influenza: A brief history and primer. *JAAPA*. 2007.
8. Mathews et al., Understanding influenza transmission, immunity, and pandemic threats. *Influenza and Other Respiratory Virus*, 2009
9. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother*. 2000.
10. Saillant CJ. Tableau historique et raisonné des épidémies catarrhales, vulgairement dites la grippe.
11. Villard A. Leçons cliniques sur la grippe à propos de l'épidémie de 1889 et 1890. Marseille; 1890. Solmon EJ. Contribution à l'étude des pandémies grippales. Lyon; 1891.
12. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*. 2001 Oct;91(4):572-9. doi: 10.1046/j.1365-2672.2001.01492.x.
13. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci*. 2020.
14. Ferguson NM, et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006.
15. Webster RG, Laver WG. The origin of pandemic influenza. *Bull World Health Organ*. 1972.
16. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens*. 2016 Dec 6;5(4):66. doi:10.3390/pathogens5040066.
17. Barr IG, Subbarao K. Implications of the apparent extinction of B/Yamagata-lineage human influenza viruses. *NPJ Vaccines*. 2024;9(1):219. doi:10.1038/s41541-024-01010-y.

- 18.** Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of influenza A virus by mutation and reassortment. *Int J Mol Sci.* 2018;18(8):1650. doi:10.3390/ijms18081650.
- 19.** Ciminski K, Schwemmler M. Bat-borne influenza A viruses: an awakening. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(2):a038612. doi:10.1101/cshperspect.a038612.
- 20.** Karakus U, Thamamongood T, et al. MHC class II proteins mediate cross-species entry of bat influenza viruses. *Nature.* 2019;567(7746):109-12. doi:10.1038/s41586-019-0955-3.
- 21.** Hutchinson EC, Yamauchi Y. Understanding influenza. *Methods Mol Biol.* 2018;1836:1-21. doi:10.1007/978-1-4939-8678-1\_1.
- 22.** WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2025-2026 northern hemisphere influenza season.
- 23.** Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol.* 2018;31(2).
- 24.** WHO. Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2024-2025 northern hemisphere influenza season [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/fr/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition>
- 25.** Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;390(10095):697-708. doi:10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
- 26.** Lina B. Clinique et diagnostic de la grippe saisonnière. *Actualités Pharmaceutiques.* 2019;58(589):27-30.
- 27.** Dickson RP, Huffnagle GB. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog.* 2015 Jul 9;11(7):e1004923. doi: 10.1371/journal.ppat.1004923.
- 28.** Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. *Clin Med (Lond).* 2017 Dec;17(6):525-529. doi: 10.7861/clinmedicine.17-6-525.
- 29.** Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010 Jan 5;5(1):e8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578.
- 30.** Willner D, Furlan M, O'Donovan B, Sodergren E, White O, Weinstock GM, et al. Variation spatiale du microbiome du corps humain sain : implications pour les diagnostics basés sur le microbiome. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(5):e1005478.
- 31.** Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature.* 2008 Oct 9;455(7214):804-7. doi:10.1038/nature07250.
- 32.** Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol.* 1991 Jun;70(6):443-59. doi: 10.1111/j.1365-2672.1991.tb02739.x.

- 33.** Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014 Dec;14(12):827-35. doi: 10.1038/nri3769.
- 34.** Wu YL, Xu J, Rong XY, Wang F, Wang HJ, Zhao C. Gut microbiota alterations and health status in aging adults: From correlation to causation. *Aging Med (Milton).* 2021;4(3):206-13. doi:10.1002/agm2.12167.
- 35.** Chen LA, Boyle K. The Role of the Gut Microbiome in Health and Disease in the Elderly. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024 Sep;26(9):217-230. doi: 10.1007/s11894-024-00932-w.
- 36.** Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spiekeroetter E, Nicolls MR. The human respiratory microbiome: current understandings and future directions. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2023;68(3):245-55. doi:10.1165/rcmb.2022-0208TR.
- 37.** Crétel E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. Immunosenescence et infections, mythe ou réalité ? *Rev Mal Respir.* 2019;36(3):276-86.
- 38.** Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and Inflammation: Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2018 Jan 10;8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
- 39.** Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):875-87. doi: 10.1038/nri3547.
- 40.** Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* 2013 May;14(5):428-36. doi: 10.1038/ni.2588.
- 41.** Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018 Jan;19(1):10-19. doi: 10.1038/s41590-017-0006-x.
- 42.** Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol.* 2013;4:316.
- 43.** Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659-66.
- 44.** Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl\_1):S4-S9.
- 45.** Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol.* 2016;46(10):2286-301.
- 46.** Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Edelman R, Szein MB. Vaccination in the elderly: An immunological perspective. *Trends Immunol.* 2009;30(7):351-9.
- 47.** Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol.* 2022 Aug 2;13:942796. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796.
- 48.** Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Suarez-Farinas M, Sandhu D, Fuentes-Duculan J, Patel N, et al. Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):844-56.e6.
- 49.** Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):776-87.

- 50.** Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-13.
- 51.** Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, et al. Infarctus aigu du myocarde après une infection grippale confirmée en laboratoire. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345-53. doi:10.1056/NEJMoa1702090.
- 52.** Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Imperatore G. Tendances de la mortalité par cause chez les adultes avec et sans diabète diagnostiqué aux États-Unis. *Lancet*. 2018;391(10138):2430-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)30314-3.
- 53.** Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgrad Med*. 2019;131(5):299-308. doi:10.1080/00325481.2019.1592400.
- 54.** Prada GI, Băjenaru OL, Chelu GC, Matei-Lincă CM, Nuță CR, Moscu SG. Protecting the elderly from influenza in the context of immune system senescence. *J Med Life*. 2024;17(7):746-54. doi:10.25122/jml-2024-0274.
- 55.** Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Deaths: final data for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70:1-86.
- 56.** Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1873-81. doi:10.1093/infdis/jit839.
- 57.** Réseau sentinelle de surveillance des virus de la grippe et de la COVID-19 (RSGC)-Saison 2023-2024. Institut national de santé publique, ministère de la Santé.
- 58.** Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):372-93. doi:10.1111/irv.12470.
- 59.** Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- 60.** Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs). *Euro Surveill*. 2018;23(16):17-00454. doi:10.2807/1566-7917.ES.2018.23.16.17-00454.
- 61.** Paget J, Iuliano AD, Taylor RJ, Simonsen L, Viboud C, Spreeuwenberg P; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network and GLaMOR Collaborating Teams. Estimates of mortality associated with seasonal influenza for the European Union from the GLaMOR project. *Vaccine*. 2022;40(9):1361-9. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.080.
- 62.** McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, Mercatante A, Fortuna J. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev*. 2015;36(4):259-73. doi:10.1007/s10935-015-0394-3.
- 63.** Réseau Sentinelle de Surveillance de la Grippe/COVID-19 saison 2023-2024. Rapport RSGC 2023-2024.

- 64.** Bilan de la saison 2016-2017 du réseau Sentinelle algérien de surveillance de la grippe saisonnière.
- 65.** Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, Solana R. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82(1):50-5. doi:10.1016/j.maturitas.2015.05.004.
- 66.** Czaja CA, Miller L, Alden N, Wald HL, et al. Age-related differences in hospitalization rates, clinical presentation, and outcomes among older adults hospitalized with influenza. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):ofz225. doi:10.1093/ofid/ofz225.
- 67.** Gavazzi G, Mosnier A, Crepey P, Gaillat J. High-dose influenza vaccine: A vaccine specially designed for people 65+. *La Presse Médicale Formation*. 2022. doi:10.1016/j.lpmfor.2022.01.001.
- 68.** Grizzi F, Di Caro G, Laghi L, Hermonat P, Mazzola P, Nguyen DD, Radhi S, Figueroa JA, Cobos E, Annoni G, Chiriva-Internati M. Mast cells and the liver aging process. *Immun Ageing*. 2013 Mar 7;10(1):9. doi: 10.1186/1742-4933-10-9.
- 69.** Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ*. 2013;16(2):264-77. doi: 10.3111/13696998.2012.752376.
- 70.** Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):1078-84. doi: 10.1086/529197.
- 71.** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(Suppl 1):A24-35. doi:10.1016/j.vaccine.2020.09.004.
- 72.** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. 2023;14:100327. doi:10.1016/j.jvacx.2023.100327.
- 73.** Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogénicité du vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose : revue systématique et méta-analyse. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(3):295-308. doi:10.1080/14760584.2019.1575734.
- 74.** Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5475-86. doi:10.1080/21645515.2021.1983387.
- 75.** Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults  $\geq 65$  years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.016.

- 76.** Diaco M, Chang LJ, Seet B, Robertson CA, Chit A, Mercer M, Greenberg DP, Hollingsworth R, Samson SI. Introductory paper: High-dose influenza vaccine. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A1-A5. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.005.
- 77.** Haute Autorité de Santé. Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. 2020.
- 78.** Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP-2024-2025 Tiered Recommendations for 65+ (higher doses & adjuvanted recommended preferentially vs standard dose). CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/media/pdfs/2024/08/acip-2024-25-summary-of-recommendations.pdf>
- 79.** STIKO Epidemiologisches Bulletin. Available from: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches\\_Bulletin/2025/04\\_25.pdf](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches_Bulletin/2025/04_25.pdf) (Accessed February 2025).
- 80.** Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). 2023 Tiered recommendations for 65+ (aQIV & HD recommended first-line option, only aQIV reimbursed in the NIP). National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). Available from: <https://www.ncirs.org.au/our-work/australian-immunisation-handbook/influenza-grade-assessments>
- 81.** National Advisory Committee on Immunization (NACI). 2024/2025 recommendations for influenza vaccination in adults 65 years and older. Government of Canada. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-supplemental-guidance-influenza-vaccination-adults-65-years-older.html>
- 82.** Government of Portugal. Influenza vaccination recommendations. Available from: <https://www.portugal.gov.pt/download>
- 83.** Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). 2024 Tiered recommendations for 65+ (aQIV, HD & RIV recommended first, cQIV second-line option). UK Government. Available from: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/1289995245447>
- 84.** Samson SI, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(3):295-308.
- 85.** Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Sep;5(9):738-746. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30235-7.



**OPTIMISATION DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS :  
APPORT DU VACCIN HAUTE DOSE FACE AUX DÉFIS DE L'IMMUNOSÉNESCE**

