

Améliorations de la vaccination antigrippale

Présidente : Allison McGeer, M.Sc., M.D., FRCPC, Professeure, Sciences de la santé publique, Université de Toronto; Directrice, Prévention des infections, Hôpital Mount Sinai, Toronto, ON.

Le besoin d'un vaccin antigrippal amélioré

Conférencière : Janet E. McElhaney, M.D., FRCPC, FACP, Professeure et chef de la Division de la recherche en gériatrie, Allan McGavin, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, BC; et Centre pour l'immunothérapie du cancer et maladies infectieuses, Département d'immunologie, École de médecine de l'Université de Connecticut, Farmington, CT, USA.

Avant d'aborder le sujet des améliorations essentielles qui doivent être apportées au vaccin antigrippal, la D^{re} Janet E. McElhaney a passé en revue la physiopathologie de la grippe chez les aînés, soulignant l'importance de l'immunité à médiation cellulaire et comment elle peut être améliorée par la vaccination. Chez un adulte plus jeune où la protection offerte par les anticorps est adéquate, il est probable que le virus de la grippe soit neutralisé sur les surfaces muqueuses. Avec l'âge, ces surfaces perdent leur compétence fonctionnelle et les anticorps requis pour combattre l'infection peuvent être d'une qualité insuffisante. Dans de telles conditions, le virus peut se répliquer et se propager rapidement; la pneumonie en résulte fréquemment.

Avec l'âge, la baisse de l'immunité à médiation cellulaire correspond à une importante augmentation de la morbidité de fin de la vie causée par la grippe. La réponse immunitaire à la grippe est déclenchée quand le virus est inhalé et infecte les cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires. Afin de monter une défense contre l'infection, les lymphocytes T doivent être activés ainsi que les interférons produits par les cellules de l'épithélium des voies respira-

toires, afin d'interrompre la réplication virale.

La D^{re} McElhaney a souligné que les symptômes atypiques de la grippe, surtout chez les aînés plus frêles, font que la grippe n'est souvent pas diagnostiquée. Elle a avisé que la fièvre ou la confusion sont de possibles symptômes tandis que la toux peut être non-apparante lors de l'examen ou de l'hospitalisation. La pneumonie est une complication sérieuse qui se présente dans jusqu'à 30 % des cas de la grippe chez les aînés.

Afin de souligner davantage l'impact des complications reliées à la grippe chez les aînés, la D^{re} McElhaney a détaillé la grave invalidité et les sérieux décrements de l'état fonctionnel qui peuvent se produire comme résultat d'une infection. Les symptômes généraux de longue durée qui se manifestent avec la grippe en sont des effets particulièrement indésirables. Un individu avec des malaises durant plus de 3 semaines, pourrait connaître de graves changements à son état fonctionnel. Des périodes d'alitement prolongé peuvent occasionner une perte de jusqu'à 5 % par jour de la force musculaire fonctionnelle. Un seul épisode prolongé d'une maladie liée à la grippe chez un individu plus vieux peut mener à un état de fragilité.

Le vaccin antigrippal est une intervention qui produit des économies puisqu'il réduit les taux d'hospitalisation et de mortalité attribuables à la pneumonie, l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Une étude de Reichert et coll. récemment publiée traitait des variables prédictives de la surmortalité liée aux cycles de l'activité grip-

pale. Elle a trouvé que chez les aînés, les mois voyant un pic de mortalité pour la cardiopathie ischémique, la maladie cérébrovasculaire et le diabète sucré, coïncidaient avec les pics de pneumonie et de grippe.¹

Une conséquence grave de la grippe a été nommée par Ferucci et coll., invalidité désastreuse, définie par une perte d'indépendance de trois activités ou plus de la vie quotidienne (Figure 1). Environ 72 % des individus qui ont souffert d'une invalidité désastreuse ont été hospitalisés. La prévention de la morbidité liée à la grippe est de grande importance : la pneumonie et la grippe comptent parmi les trois plus importantes causes de l'invalidité désastreuse, avec les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque congestive.²

De nouveaux vaccins sont requis afin de prévenir cette morbidité. Il y a cependant des défis à relever pour atteindre cet objectif. La D^{re} McElhaney a admis qu'actuellement, le contenu de protéines internes du vaccin à virion fragmenté peut varier de façon considérable d'un fabricant à un autre. Ceci peut modifier les réponses des lymphocytes T stimulées en réponse à ces vaccins.

Les vaccins à virus inactivé offrent une présentation efficace des antigènes aux lymphocytes T auxiliaires qui activent une réponse immunitaire, mais les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) sont faiblement stimulés par ces vaccins. La recherche actuelle sur le développement de vaccins porte sur la stimulation des lymphocytes T auxiliaires et sur les Tc. Les lymphocytes T auxiliaires produisent des cytokines qui jouent un rôle important dans l'activation des Tc qui combattent le virus de la grippe en identifiant et éliminant les cellules hôtes infectées qui sont devenues des sites de réplication virale. Il est nécessaire d'avoir des anticorps qui se lient au virus extracellulaire, mais une fois que le virus pénètre la cellule hôte, les anticorps deviennent ineffi-

Figure 1 :
Infection par le virus de la grippe et « l'invalidité désastreuse »

Une invalidité grave et de sérieux décrets de l'état fonctionnel peuvent se produire comme résultat d'une infection grippale.

Une seule maladie prolongée associée à la grippe chez un individu plus âgé peut créer un état de fragilité.



Une conséquence grave de la grippe a été nommée «invalidité désastreuse», définie par une perte d'indépendance de trois activités ou plus de la vie quotidienne.

caces. Chez les aînés, la stimulation des lymphocytes T auxiliaires dans les glandes lymphatiques locales a tendance à stimuler les cytokines Th2 et les interleukines-10 sont produites. Des recherches où ce type d'environnement a été simulé ont démontré que dans des systèmes de culture de cellules, l'addition de cytokines inflammatoires qui augmentent avec l'âge peut favoriser cette réponse. D'autres cellules deviennent infectées puisque c'est un défi d'éliminer les cellules infectées par le virus. Les efforts actuels visent à développer un vaccin avec une plus importante production de cellules Th1 et d'interféron gamma.

Au lieu d'ajouter ces mêmes cytokines inflammatoires activées directement à la culture des éléments mononucléés du sang périphérique (CMSP), la recherche dans laquelle est impliquée la D^{re} McElhaney a stimulé leur production en utilisant des agonistes des récepteurs de type Toll (TLR). Les TLR se trouvent à la surface des cellules présentatrices d'antigène et leur interac-

tion avec les agonistes des TLR font d'elles des cellules présentatrices d'antigène plus efficaces. La stimulation avec des agonistes TLR en combinaison avec le vaccin dans des cultures CMSP va favoriser l'activation des Tc afin de plus efficacement tuer les cellules infectées par le virus par un processus de médiation par granules y compris la granzyme B et la perforine.

La D^{re} McElhaney a décrit des travaux en cours sur la mise au point d'analyses du granzyme B qui ont été corrélées à un effet de protection. La granzyme B est produite dans les lymphocytes T cytotoxiques et est un médiateur clef de l'activité cytolytique dirigée contre les cellules infectées par le virus. Par la validation de l'analyse de l'activité du granzyme B dans des lysats de CMSP stimulés par le virus, et du rapport de l'interféron gamma : IL-10 dans les surnageants de CMSP, il a été démontré que ceci est une mesure sensible des réponses immunitaires des Tc et des lymphocytes T auxiliaires à la grippe.

La grippe est une maladie grave qui est souvent non diagnostiquée chez les aînés à cause de changements dans la réponse immunitaire associés à l'âge. Les complications de la grippe se s'arrêtent pas à la pneumonie et comprennent la morbidité cardiovasculaire, les complications iatrogéniques et le risque d'une invalidité désastreuse. Le véritable impact de la maladie n'est pas entièrement connu, et les efforts d'amélioration des vaccins actuels doivent se poursuivre puisque les stratégies de traitement pour la grippe ne peuvent pas garantir des résultats positifs sur le plan de la santé.

Références :

1. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, et al. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959–1999. *Am J Epidemiol* 2004;160:492–502.
2. Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Hospital diagnoses, Medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA* 1997;277:728–34.