
Introduction

Quelles sont les données récentes sur la biologie des virus Influenza A ?

Comment les virus évoluent-ils ?

Peut-on espérer un vaccin assurant une immunité durable ?

A-t-on, à moyen terme, des pistes pour améliorer l'efficacité des vaccins actuels ?

Est-ce que l'immunité diminue avec l'âge ?

A la « une » des grandes revues scientifiques, le virus livre peu à peu les secrets concernant sa pénétration dans les cellules, sa réplication et sa maturation. Grâce aux outils modernes de génétique moléculaire et de cristallographie, les relations structure-fonction sont intensivement explorées, comme par exemple les changements conformationnels de l'hémagglutinine au moment de la fusion avec la cellule cible. C'est le processus même de l'infection qui est mis à nu dans ses différentes phases. Ceci a des implications sur l'exploration de nouvelles pistes d'antiviraux.

Le virus code pour deux glycoprotéines de surface et six protéines internes dont toutes peuvent jouer un rôle dans la réponse immunitaire. Les études récentes ont recherché l'immunogénicité des protéines virales en identifiant les différents épitopes. La variabilité des sites antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase contraint au renouvellement chaque année des vaccins actuellement commercialisés. La recherche de nouveaux vaccins constitue aujourd'hui un enjeu important. C'est pourquoi réussir à immuniser des souris contre la grippe avec une injection d'ADN viral pur dans le muscle ou avec une pulvérisation nasale, comme cela a été réalisé récemment, a représenté pour certains un événement considérable, évalué comme la version biologique de la « fusion froide ». Le gène choisi pour l'immunisation code pour une protéine interne du noyau (la nucléoprotéine) qui est peu affectée par les variations antigéniques et donc induit une mémoire à long terme.

La réponse immune à l'infection et à la vaccination est complexe, associant plusieurs types de cellules et plusieurs types d'anticorps : les lymphocytes B qui peuvent se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps et les lymphocytes T qui exercent soit des fonctions de régulation des réponses immunes par amplification (lymphocytes T amplificateurs ou auxiliaires) ou suppression (lymphocytes T suppresseurs), soit une fonc-

tion de cytotoxicité (lymphocytes T cytotoxiques). La régulation s'exerce par l'intermédiaire de cytokines produites par les lymphocytes T. La cytotoxicité s'exerce directement par contact entre les cellules.

Cinq classes d'anticorps (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) ont des fonctions et propriétés différentes. La mesure des Ig sériques constitue le test de routine par inhibition de l'hémagglutination, pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale. Les anticorps anti-HA représentent, sans doute, la corrélation la plus cohérente avec la protection après infection et vaccination par le virus de la grippe ; les anticorps anti-NA reflètent plutôt la capacité d'atténuation de la maladie.

Néanmoins, la première barrière contre l'infection se situe sur les surfaces muqueuses et est conférée principalement par la présence d'une réponse IgA localement acquise et, dans une moindre mesure, par la diffusion d'IgA sériques.

Enfin, en ce qui concerne la réponse à médiation cellulaire, on sait depuis plusieurs années que les antigènes d'histocompatibilité jouent un rôle majeur dans le fonctionnement interne du système immunitaire et dans les réactions de défense antivirale. Ces fonctions sont exercées par deux catégories de molécules (antigène) dites de classe I et classe II. Les molécules de classe II (CMH II), portées par les lymphocytes B et macrophages, sont impliquées dans la liaison avec l'antigène présenté aux lymphocytes T auxiliaires (amplificateurs, helper). Les molécules de classe I, exprimées par toutes les cellules, sont impliquées dans la liaison avec l'antigène présenté aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les cellules T reconnaissent le complexe moléculaire constitué de l'antigène (fragment peptidique) et d'une molécule d'histocompatibilité (CMH I ou CMH II) grâce un récepteur d'une grande variabilité structurale dans sa partie N terminale. Cette capacité de co-reconnaissance constitue le phénomène de restriction par le CMH. Les cellules T ont été classées selon une nomenclature standard qui repose sur la présence de molécules de surface identifiables par des anticorps spécifiques. Ainsi, CD4 (CD = cluster de différenciation) est le marqueur des cellules T auxiliaires et d'une sous-population de cellules T cytotoxiques. CD8 est le marqueur des cellules T suppressives et cytotoxiques.

Les lymphocytes T CD4 exercent une fonction auxiliaire essentielle en activant la différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T cytotoxiques, par l'intermédiaire des lymphokines. Les lymphocytes T CD8 exercent une activité cytotoxique précoce tout à fait essentielle pour éliminer les premières cellules infectées. C'est la nucléoprotéine, portant les épitopes les mieux conservés, qui apparaît comme la cible majeure de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques.

L'immunité à médiation cellulaire est donc principalement induite par les protéines virales internes qui sont peu sujettes à une modification antigé-

nique et, de ce fait, les vaccins qui incluent un élément d'induction d'immunité à médiation cellulaire devraient présenter un avantage supplémentaire.

On peut se poser la question de l'évolution des systèmes de défense immunitaire avec l'âge. L'involution du thymus commence à la puberté et est virtuellement terminée à la moitié de la vie. La conséquence fonctionnelle de ce processus se manifeste par une perte préférentielle, avec l'âge, de l'immunité dépendante du thymus. L'immunodéficiência due à l'âge est principalement décrite comme portant sur des anomalies des cellules T. Une diminution de la fonction des cellules T semble due à la capacité réduite du thymus à produire des cellules T matures chez les personnes âgées, conduisant à une augmentation des lymphocytes immatures dans le sang périphérique. La diminution de la fonction des cellules B semble être reliée à l'anomalie observée des cellules T et non à un défaut des cellules B. Les études les plus récentes qui comparent l'efficacité vaccinale chez les personnes jeunes et âgées du point de vue de la réponse T n'ont cependant pas montré de différence significative. Ainsi, bien que la qualité de réponse immunitaire puisse baisser légèrement du fait de l'involution du thymus, les différences quantitatives ne sont pas faciles à prouver, peut-être en raison de facteurs compensatoires.

A l'heure actuelle, le vaccin idéal n'est pas disponible. La mise au point de vaccins susceptibles d'induire les deux types de réponses, humorale et cellulaire, et ceci au niveau systémique et muqueux, constitue un objectif majeur pour les chercheurs. L'induction d'IgA sécrétoires protectrices de l'infection et de cellules T cytotoxiques, nécessaire à l'élimination du virus et à la guérison, semble pouvoir être obtenue par des vaccins vivants atténués ou par l'injection d'ARN ou d'ADN codant pour les principales protéines impliquées dans l'immunité protectrice (HA, NA, NP) chez la souris. La nécessité de réinclure chaque année dans le vaccin les antigènes correspondant aux souches contemporaines persiste, même si, avec certains vecteurs, on a pu induire chez la souris une protection croisée. Les problèmes de sécurité liés à ces modes d'administration de l'antigène doivent être très sérieusement envisagés, aussi bien pour l'utilisation des virus réassortants que pour celle des virus recombinants ou de l'ADN.

Pour stimuler la réponse immune, des essais sont actuellement en cours avec différents immunoadjuvants et immunostimulants. En ce qui concerne la chimiothérapie, les molécules actuellement connues (amantadine et rimantadine) ne donnent pas entière satisfaction. Des pistes nouvelles sont à l'étude parmi lesquelles des molécules dirigées contre la sialidase, les oligonucléotides anti-sens et les interférons.

Les infections grippales sont souvent associées à des infections dues au pneumocoque, en particulier chez les personnes âgées. Il semble donc intéressant d'associer à la vaccination antigrippale la vaccination antipneumococcique dans un souci de meilleure efficacité réciproque.