



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

F. Denis, S. Alain
S. Hantz, P. Lagrange

Vaccination antivirale et immunité muqueuse respiratoire

Un concept séduisant pour des résultats encore décevants

Key points

Antiviral vaccination and respiratory mucosal immunity Still disappointing results from a seductive idea

- **Mucosal surfaces of the respiratory tract** represent a major portal of entry for most human viruses and a critical component of the mammalian immunologic repertoire. The major antibody isotype in external secretions is secretory immunoglobulin A (S-IgA). The major effector cells in mucosal surfaces, however, are not IgA B cells, but T lymphocytes, which may account for up to 80% of the mucosal lymphoid cell population.
- **Mucosal immunoprophylaxis is theoretically an important approach** to control infections acquired through these portals. Passive antibodies can protect against mucosal viral infections, as shown for respiratory syncytial virus, but very high quantities of passive antibodies are needed to restrict virus replication on mucosal surface.
- **Factors likely to induce mucosal antibody and cell-mediated immune responses** include oral or respiratory routes of immunization and active (effectively replicating) vaccine agents.
- **Very few antiviral vaccines have been developed** to protect the mucosal surface of the respiratory tract, and only an attenuated influenza virus vaccine uses the nasal route. Other vaccines, approved for parenteral use, have been administered experimentally by the nasal route; these include active (replicating) and inactive (nonreplicating) vaccines. By this route they induce only a moderate local mucosal response.
- **Neither the development of mucosal immunity nor the administration of vaccines via the mucosal route is essential** for control or prevention of most respiratory viral infections and diseases acquired through the respiratory tract. Nonetheless, the example of the live attenuated intranasal influenza vaccine, which induces both systemic and local immune response, is promising for the future of mucosal immunization against respiratory viral infections.

Points essentiels

- **Les surfaces muqueuses de l'arbre respiratoire** constituent une porte d'entrée très importante et un site critique pour la réponse immune. Les principaux anticorps sécrétés localement appartiennent à l'isotype IgA (S-IgA). Les cellules effectrices qui dominent au niveau de la muqueuse ne sont pas des cellules IgA de type B, mais les lymphocytes T qui peuvent représenter jusqu'à 80 % de la totalité des populations lymphocytaires de la muqueuse.
- **L'immunoprophylaxie par voie muqueuse** constitue une approche intéressante pour contrôler les infections acquises par cette voie. Des immunoglobulines spécifiques administrées localement peuvent prévenir des infections virales comme cela a été démontré pour le virus respiratoire syncytial; mais les quantités d'anticorps nécessaires pour être actives sont très importantes et difficiles à obtenir.
- **Parmi les facteurs susceptibles d'induire une réponse immune muqueuse** et une immunité à médiation cellulaire, on trouve la voie orale ou respiratoire et des virus répliquatifs.
- **Très peu de vaccins antiviraux muqueux ont été développés**; le seul exemple pour les virus respiratoires reste le vaccin grippal atténué administré par voie nasale. D'autres vaccins commercialisés par voie parentérale ont été utilisés expérimentalement par voie nasale, qu'il s'agisse de vaccins vivants (varicelle, rougeole) ou inactivés (grippe injectable); ils n'induisent par cette voie inhabituelle qu'une réponse locale modérée.
- **La voie muqueuse ne constitue pas une voie essentielle et incontournable** pour élaborer un vaccin actif contre des virus respiratoires. L'exemple du vaccin grippe atténué administré par voie nasale est prometteur pour l'avenir de la vaccination par voie muqueuse.

Correspondance:
François Denis,
Laboratoire
de bactériologie-
virologie-hygiène,
CHU Dupuytren,
2 avenue Martin
Luther King,
87042 Limoges Cedex
Tél.: 05 55 05 61 66
Fax: 05 55 05 67 22
fdenis@unilim.fr

L'organisme humain est exposé à des agresseurs de l'environnement (virus, bactéries, parasites, champignons) contre lesquels il doit se défendre; sa survie en dépend. Les microbes profitent de toutes les "portes d'entrée" possibles pour infecter l'organisme. Les muqueuses qui tapissent les voies respiratoires, le tube digestif mais aussi le système urinaire, les voies génitales, etc. constituent, du fait de leur situation anatomique, de leur surface considérable, de leur structure et de leur relative fragilité, des cibles et des portes d'entrée pour tous les micro-organismes, particulièrement pour les virus.

Immunité et infection de la muqueuse respiratoire

Les muqueuses sont bien armées pour résister aux agressions. Outre des moyens de défense mécaniques et non spécifiques, elles disposent en abondance des acteurs du système immunitaire puisque 80 % de toutes les cellules immunitaires se situent au niveau des muqueuses. Avec la défense anti-microbienne, l'immunité muqueuse est impliquée dans la prévention de l'allergie.

Des structures lymphoïdes tapissent les muqueuses respiratoires du nez et des bronches; d'autres structures se retrouvent au niveau des voies respiratoires telles que les amygdales ou l'anneau de Waldeyer. Les cryptes amygdaliennes captent les virus qui traversent l'épithélium muqueux pour parvenir aux tissus lymphoïdes. Les poumons contiennent des quantités

importantes de macrophages dans les alvéoles et de cellules dendritiques dans l'épithélium des voies respiratoires et les parois des alvéoles; ces cellules captent les antigènes viraux et les transportent directement vers les ganglions lymphatiques pour les présenter aux lymphocytes.

Les effecteurs du système immunitaire des muqueuses se répartissent en 2 catégories: les effecteurs cellulaires (lymphocytes et macrophages) et les effecteurs humoraux, essentielle-

ment et classiquement les immunoglobulines A (IgA) sécrétoires, voire les immunoglobulines G (IgG) qui atteignent la lumière par transsudation.

LES IMMUNOGLOBULINES

■ Les immunoglobulines A sécrétoires

• Nature et synthèse

La plupart des immunoglobulines sécrétoires (S-Ig) appartient à l'isotype majoritaire IgA. Alors que, dans le sérum, cet isotype est présent sous forme monomérique (M-IgA), il est dans les muqueuses sous forme polymérique: dimérique ou tétramérique (P-IgA). Les S-IgA comprennent une chaîne de 80 kd appelée composant sécrétoire qui correspond à un fragment du récepteur (P-IgR) assurant le transport des P-IgA au travers des cellules muqueuses.

Le transport des S-IgA se fait par transcytose. Les anticorps sont libérés par des cellules spécialisées, en l'occurrence des plasmocytes à demi-vie courte (6 jours), situés juste en dessous de la membrane basale de l'épithélium; ils traversent la membrane basale, sont pris en charge par le récepteur spécialisé (la composante sécrétoire) et sont transportés dans une vésicule au travers de la cellule épithéliale et libérés dans le mucus¹.

On distingue 2 sous-classes d'IgA (IgA₁ et IgA₂) dont la proportion varie selon les tissus. Les IgA₂ sont nettement plus abondantes dans les sécrétions (jusqu'à 60 % des IgA) que dans le sérum (10 % des IgA).

La régulation de la synthèse des IgA sécrétoires est indépendante de celle des IgA sériques; la quantité synthétisée par jour est égale à celle de l'ensemble de toutes les immunoglobulines sériques.

Selon J.-P. Bouvet², « le système immunitaire sécrétoire est au moins équivalent en volume au système immunitaire systémique ». Dans toutes les muqueuses où elles sont observées, les cellules M (équivalents fonctionnels des plaques de Peyer) semblent constituer un site de passage privilégié des antigènes et des virus pour les amener au contact des lymphocytes.

Les lymphocytes B stimulés dans les formations inductrices entreprennent un cycle de maturation dans le sang puis gagnent préférentiellement les sites effecteurs du système immunitaire sécrétoire (MALT: *mucosa associated lymphoid tissue*), subdivisé en zones fonctionnelles telles que le GALT (intestin), le NALT (fosses nasales et le pharynx) et le BALT (bronches); les deux derniers nous intéressent tout particulièrement (*figure 1*). La localisation préférentielle des lymphocytes B producteurs d'IgA sécrétoire a été montrée par des techniques de numération par Elispot au sein des tissus muqueux. Les lymphocytes B possèdent des marqueurs spécifiques suivant leur site d'induction et leur localisation secondaire

Glossaire

BALT	bronchus-associated lymphoid tissue
CAIV	cold adapted influenza vaccine
CTL	cytotoxic T lymphocyte
GALT	gut-associated lymphoid tissue
HA	hémagglutinine
IgA	immunoglobuline A
IgG	immunoglobuline G
IPV-Salk	vaccin polio injectable
M-IgA	immunoglobuline A monomérique
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
NA	neuraminidase
NALT	nasal-associated lymphoid tissue
OPV-Sabin	vaccin polio oral
P-IgA	immunoglobuline A polymérique
P-IgR	récepteur des immunoglobulines polymériques
S-Ig	immunoglobuline sécrétoire
TIV	trivalent inactivated influenza vaccine
VRS	virus respiratoire syncytial

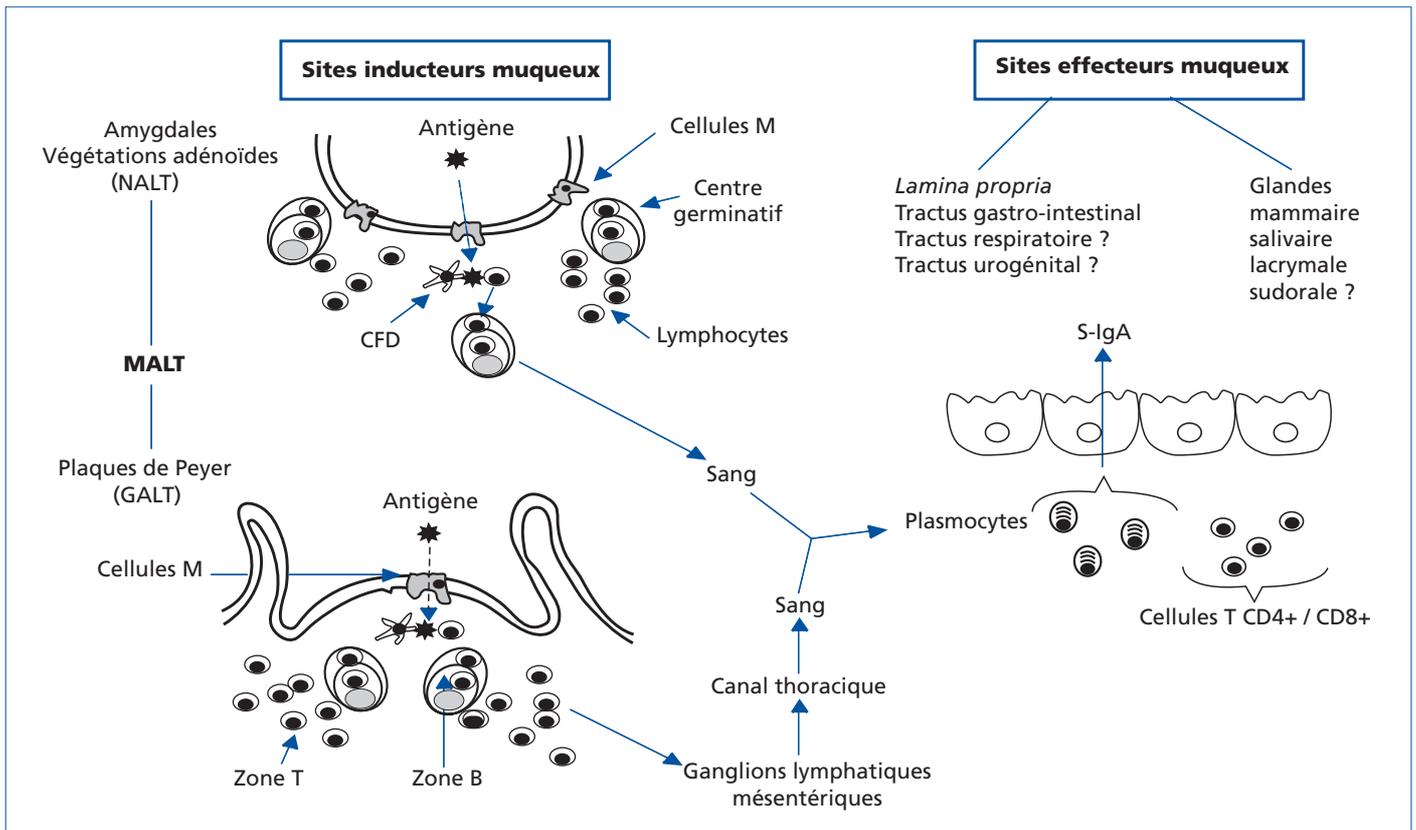


Figure 1 Schéma du système immunitaire sécrétoire MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*).

de maturation : ces marqueurs sont désignés sous le terme de récepteurs spécifiques de site (par exemple : “*gut mucosa homing receptor*”, $\alpha 4 \beta 7$ pour les lymphocytes B sécrétoires migrant spécifiquement vers le tube digestif et la L-sélectine pour les lymphocytes B systémiques). Après une immunisation par voie orale, 97 % des lymphocytes B avaient le récepteur $\alpha 4 \beta 7$, alors qu’après une immunisation parentérale, seuls 58 % de ces lymphocytes l’avaient, les 42 % restants avaient le marqueur L-sélectine³. Les lymphocytes B matures sont transformés en plasmocytes sécrétant après un deuxième contact avec l’antigène.

• **Rôle des anticorps immunoglobuline A sécrétoire**

Les S-IgA ont pour rôle principal d’empêcher la propagation des virus dans l’organisme au-delà de la muqueuse respiratoire, selon 3 mécanismes démontrés *in vitro* (figure 2) :

- l’exclusion immune fait que le virus recouvert d’IgA ne peut se fixer sur le récepteur cellulaire et est entraîné par le mucus ;
- la transcytose des complexes immuns permet aux virus qui ont échappé au premier mécanisme et qui ont franchi la barrière cellulaire de la muqueuse d’être en contact

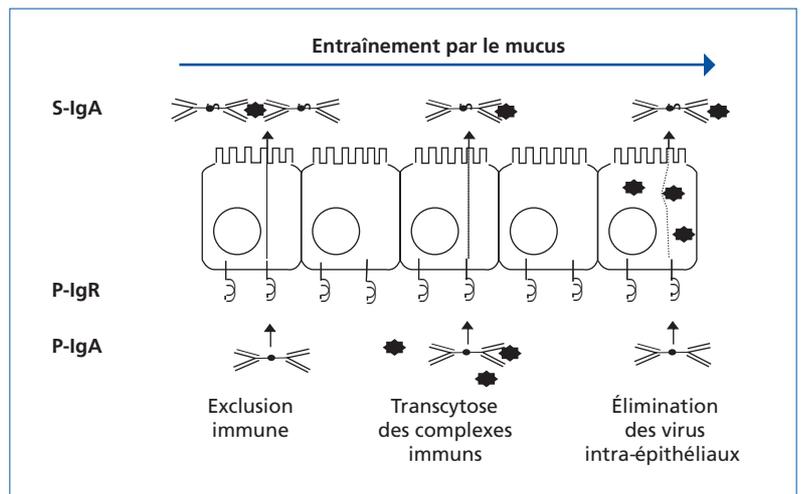


Figure 2 Les 3 principaux modes d’action des IgA sécrétoires (S-IgA). Les IgA polymères (P-IgA) synthétisées dans le chorion se fixent sur le récepteur des immunoglobulines polymériques (P-IgR) et sont ensuite transportées activement par transcytose à travers la cellule épithéliale. Les 3 modes d’action sont explicités dans le texte.

Source: Bouvet JP. Immunité des muqueuses. In “Immunité et infection. Concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques”. JL Mege, JP Revillard, D. Raoult Ed., Arnette-Paris 1997, p. 27-38.

avec les P-IgA synthétisées dans le chorion et les IgG sériques ou locales, de constituer un immun complexe qui sera reconduit à la surface apicale de la cellule; - l'élimination des virus intra-épithéliaux est possible par capture des virus par des IgA spécifiques durant la transcytose et par reconduction vers la lumière et le mucus. Les S-IgA ont pour rôle soit le maintien des virus spécifiques de ces S-IgA en dehors des cellules de l'arbre respiratoire, soit le rejet des virus qui auraient pénétré ou franchi la muqueuse respiratoire. Les déficits en IgA sont les plus fréquents des déficits immunitaires congénitaux chez l'homme et ils affectent fréquemment l'immunité muqueuse.

■ Les immunoglobulines M sécrétoires

Les S-IgM sont rares sauf en cas de déficit en IgA; leur intérêt fonctionnel est limité.

■ Les immunoglobulines G sécrétoires

Dans certaines sécrétions (pulmonaires, gingivales, etc.), il y a 80 à 90 % d'IgG. Elles sont dirigées contre un agent pathogène muqueux si celui-ci a franchi la muqueuse et/ou si les antigènes ont diffusé à travers celle-ci. Elles dépendent du système immunitaire systémique et sont produites sur place ou diffusées à partir du sang. En cas d'infection, le passage des IgG à partir du plasma est accru. Ces anticorps résistent aux enzymes protéolytiques et ont une très haute affinité. Des auteurs ont évoqué les IgG sécrétoires, mais si le rôle joué par les IgG "plasmiques" dans la défense muqueuse est important, la place d'éventuelles S-IgG est discutée.

ACTEURS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

■ Les cellules auxiliaires

Les cellules épithéliales des muqueuses sont généralement incapables de présenter un antigène présent à la surface. Au sein de l'épithélium muqueux se trouvent des cellules M chargées de transférer l'antigène dans les tissus sous-jacents afin que les cellules présentatrices d'antigène captent cet antigène et l'exposent aux lymphocytes B et T.

■ Les lymphocytes T des muqueuses

Les lymphocytes T sont trouvés *in situ* avec le même pourcentage de cellules CD4+ et CD8+ que le sang circulant mais ils possèdent de nombreuses différences phénotypiques et fonctionnelles.

Les cellules cytotoxiques CD8+ sont présentes mais sans activité particulière. Il y a peu de véritables cellules *natural killer* locales.

Les lymphocytes intra-épithéliaux intercalés entre les cellules épithéliales constituent un ensemble très hétérogène de lymphocytes T; ils portent des marqueurs cytolytiques et sont considérés comme étant la première barrière cellulaire contre les agents pathogènes⁵.

VIRUS PÉNÉTRANT PAR LA MUQUEUSE RESPIRATOIRE

Les virus susceptibles de pénétrer dans l'organisme par voie aérienne sont nombreux (*tableau 1*); la plupart n'ont pas l'arbre respiratoire et le poumon comme cible principale. Certains peuvent pénétrer dans l'organisme selon d'autres voies: muqueuses notamment par le tractus gastro-intestinal (entérovirus, adénovirus), par voie conjonctivale ou transcutanée.

Vaccins "actuels" dirigés contre des virus pénétrant par la muqueuse respiratoire

Les vaccins viraux administrables par voie muqueuse sont exclusivement des vaccins vivants atténués et en aucun cas inactivés.

VACCINS CONTRE LA POLIOMYÉLITE: VACCINS INACTIVÉS ET VACCINS ORAUX

On oppose les 2 vaccins: l'inactivé injectable (IPV-Salk) et le vivant atténué oral "muqueux" (OPV-Sabin). Ils ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Le vaccin "Sabin" n'est plus disponible en France. Ils préviennent les poliomyélites puisqu'ils induisent tous deux la synthèse d'anticorps circulants IgM et surtout IgG qui persistent de manière durable et qui, en cas d'infection par un poliovirus sauvage, neutralisent la virémie et empêchent la propagation du virus vers les tissus nerveux. Le vaccin Sabin administré "physiolo-

Tableau 1

Virus initiant une maladie *via* le nasopharynx et/ou l'arbre respiratoire (liste non limitative)

Localisation de la maladie	Famille du virus	Exemples de virus
Infection respiratoire haute	<i>Picornaviridae</i> <i>Adenoviridae</i>	Rhinovirus Adénovirus
Infection respiratoire basse	<i>Coronaviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> <i>Bunyaviridae</i>	Coronavirus humain, SRAS <i>Influenza</i> Respiratoire syncytial <i>Sin Nombre</i>
Pas d'atteinte respiratoire	<i>Picornaviridae</i> <i>Togaviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> <i>Bunyaviridae</i> <i>Arenaviridae</i> <i>Reoviridae</i> <i>Papovaviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Poxviridae</i>	Poliovirus, <i>Coxsackie</i> , échévirus Rubéole Oreillons, rougeole <i>Hantavirus</i> Virus de Lassa <i>Reovirus</i> <i>Papillomavirus</i> Virus varicelle-zona Varirole

giquement” par voie orale a l’avantage théorique d’induire une immunité muqueuse (S-IgA) s’opposant chez les vaccinés à la pénétration d’un virus sauvage à travers la muqueuse pharyngée ou digestive.

Dans la réalité, cette hypothèse de l’immunité muqueuse induite par le vaccin Sabin, même si elle est attractive, est peut-être inexacte dans la durée. La cinétique de cette immunité humorale (systémique) et muqueuse (locale) après administration d’OPV a été bien étudiée par Ogra *et al.*⁴ (figure 3). Il apparaît que la réponse IgA nasale et duodénale est démontrée après OPV atteignant un plateau 2 semaines après la vaccination par OPV, mais elle n’est pas décelable après IPV.

Si l’immunité muqueuse peut être trouvée en l’absence d’immunité humorale décelable, en général l’immunité muqueuse est souvent corrélée au titre des anticorps humoraux. Cependant, aucune référence n’est disponible concernant la persistance sur le long terme de la sécrétion d’IgA après administration d’OPV⁵. De ce fait, si l’induction d’une immunité muqueuse après vaccination OPV est démontrée, son implication dans la prévention de l’infection est théorique.

VACCINS CONTRE LA GRIPPE

■ Immunité au cours de l’infection grippale

Au cours de l’infection grippale, le système immunitaire muqueux constitue la première ligne de défense contre l’infection. Les anticorps neutralisants trouvés dans les sécrétions nasales sont dirigés contre les hémagglutinines (HA) et les neuraminidases (NA) des virus grippaux, ils appartiennent essentiellement à l’isotype IgA et sont produits localement. Durant les “primo-infections” grippales, les 3 classes d’immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) spécifiques de HA sont trouvées dans les lavages de nez, mais les IgA et les IgM plus fréquemment que les IgG⁶. Les IgA et en partie les IgM sont sécrétées localement alors que les IgG proviennent d’exsudats sériques. Chez les sujets ayant des IgA locales, on trouve également des IgA sériques. Les IgA locales produites en réponse à l’infection naturelle et spécifiques persistent de 3 à 5 mois. De plus, des cellules mémoires IgA ont été détectées localement.

Dans le sérum, après primo-infection, les 3 classes d’Ig sont produites en 10 à 14 jours. Le pic des IgA et des IgM se situe au bout de 2 semaines et le titre des anticorps décline ensuite alors que le pic des IgG est trouvé au bout de 4 à 6 semaines. Alors qu’IgA et IgM dominant dans la réponse primaire, les IgG et les IgA prédominent dans la réponse secondaire. Après infec-

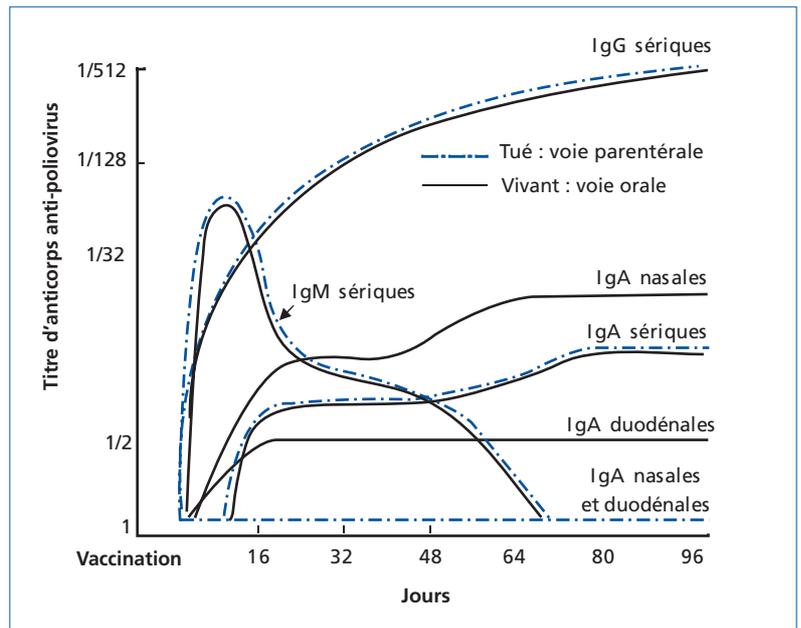


Figure 3 Cinétique des anticorps systémiques et muqueux après administration d’un vaccin poliomyélique vivant atténué par voie orale.

Source : Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via the mucosal routes. Rev Infect Dis 1980; 2: 352-69.

tion secondaire, les IgA prédominent dans les sécrétions nasales et l’on trouve une réponse sérique IgA. La résistance à l’infection et/ou à la maladie grippale est corrélée avec le taux des anticorps dirigés contre HA et NA présents au niveau local et/ou sérique.

Beaucoup d’auteurs s’accordent à reconnaître que la réponse à médiation cellulaire ne contribue pas significativement à la prévention des infections. Des lymphocytes spécifiques sont trouvés dans le sang et le poumon chez les sujets infectés par les virus grippaux. La réponse cytotoxique est détectable dans le sang après 6 à 14 jours et disparaît ensuite au-delà de 21 jours tant chez les sujets infectés que chez les vaccinés.

Il existe une grande variabilité inter-individus quant à la réactivité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

■ Vaccins grippaux inactivés

Les vaccins anti-grippe les plus utilisés sont des vaccins tués (TIV) administrés par voie parentérale. Ils ont une efficacité en termes de prévention de la maladie et de la mortalité estimée entre 60 et 100 % avec une efficacité moindre chez les jeunes (“naïfs” à l’égard du virus grippal) et chez les sujets âgés ne prévenant chez ces derniers que 30 à 70 % des hospitalisations. Dans les 2 semaines suivant la vaccination, 90 % des vaccinés ont des anticorps à des titres consi-

dérés comme protecteurs. La réponse sérique se situe essentiellement dans les IgG (essentiellement les IgG₁), les concentrations en IgM et IgA étant faibles. On observe régulièrement dans le sang des lymphocytes spécifiques, sécréteurs d'IgA et d'IgG. Ces cellules sont susceptibles de migrer dans les amygdales (pic au bout d'une semaine) mais pas dans la muqueuse.

On trouve des anticorps dans la salive; l'origine de ces anticorps n'est pas connue mais ils pourraient venir des amygdales ou des tissus lymphoïdes locaux. Dans les fluides buccaux, les S-IgA1 dominent par rapport aux S-IgA2. Chez les jeunes enfants "naïfs", la réponse immune IgM domine, et la réponse tant IgA systémique que S-IgA dans la bouche et la salive est extrêmement faible.

Greenbaum *et al.*⁶ ont utilisé des vaccins inactivés avec les formulations différentes selon les années en les administrant non par la voie parentérale normale mais par voie intranasale, en étudiant à la fois la réponse sérique (IgG) et muqueuse (IgA).

Il apparaît (tableau 2) que l'accroissement des titres est plus modeste dans le liquide de lavage nasal que dans le sérum, mais qu'il concerne toutes les souches sauf la H3N2 (1997/1998). Par ailleurs les réponses sériques et nasales sont parfois dissociées, et en combinant les deux on observe un fort pourcentage de répondeurs (60-86 %). Des vaccins inactivés administrés par voie muqueuse sont susceptibles d'induire une immunité locale.

La réponse cytotoxique T après administration parentérale de vaccins inactivés a été peu étudiée, la stimulation des cellules T CD8+ cytotoxiques n'est pas attendue de

ce vaccin et l'accroissement des CTL dans le sang périphérique revient à la ligne de base dans les 6 mois suivant l'injection.

■ Vaccins grippaux vivants atténués administrés par voie muqueuse

Le vaccin grippal vivant atténué sensible à la température (dit *cold adapted* ou CAIV) serait efficace pour prévenir une grippe chez 78 à 100 % des vaccinés; la protection s'étendrait sur une durée de l'ordre de 8 mois. Ce vaccin entraîne une montée des anticorps sériques dans les classes IgM et IgA 2 semaines après vaccination, déclinant ensuite après 4 semaines, alors que le pic des IgG se situe entre les 4^e et 12^e semaines post-vaccination et persisterait au moins 1 an. Il induit la production nasale d'IgA avec un pic entre 2 et 11 semaines qui peut persister chez l'enfant durant 1 an, mais qui décline le plus souvent au-delà de 6 mois. Il existe une "certaine" corrélation entre les titres d'IgG et IgA sériques et muqueux. Mais la synthèse d'anticorps muqueux est considérée comme un meilleur indicateur que les anticorps sériques de l'immunogénicité du vaccin atténué. Plusieurs travaux ont analysé les résultats comparatifs de vaccinations avec des vaccins vivants atténués administrés par voie nasale (CAIV) et de vaccins tués (TIV) en pratiquant une épreuve chez les populations avec des souches sauvages H1N1 et H3N2⁷; ils ont montré que la protection était corrélée avec le titre des anticorps sériques pour les vaccins inactivés (titre moyen IHA: 6,4 log₂), mais pas pour les vaccins vivants (titre moyen IHA: 1,6 log₂), alors que pour ces derniers la corrélation est trouvée avec le titre des IgA au niveau nasal (titre

Tableau 2

Réponse anticorps muqueux (IgA) et sériques (IgG) après administration de deux doses par voie intranasale d'un vaccin grippal inactivé

Antigènes	Accroissement du titre (GMT)		Réponse immune (%)		
	Sérum	IgA nasales	Sérique	Nasale	Totale
1996/1997					
H1N1	4,6	2,0	55,5	66,6	86,6
H3N2	2,5	1,5	37,0	60,0	66,6
B	2,0	1,6	39,3	73,3	80,0
1997/1998					
H1N1	1,6	1,4	17,9	48,1	59,3
H3N2	1,7	1,1	21,4	48,1	59,3
B	2,1	1,6	28,4	59,3	63,0

GMT : Geometric Mean Titer

Source : Greenbaum E, Engelhard D, Levy R, Schlezinger M, Morag A, Zakay-Rones Z. Mucosal (S-Ig A) and serum (IgG) immunologic responses in young adults following intranasal administration of one or two doses of inactivated trivalent anti-influenza vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 2566-77.

moyen IHA: 6,9 log2). À noter que le vaccin atténué confère une réponse anticorps avec une réactivité croisée, ce qui laisse espérer une protection contre les souches mutées au cours d'une même saison. Cette discordance entre titres sériques modestes et bonne protection est en faveur d'une protection conférée par la synthèse d'IgA dans la muqueuse nasale⁷⁻¹⁰.

De plus, ce vaccin vivant stimule lymphoprolifération, réponse CTL et sécrétion d'interféron gamma.

Schématiquement le vaccin tué injectable (TIV) induirait une réponse plus importante que le vaccin muqueux (CAIV) dans les IgG et IgA sériques à l'égard des HA. Alors que ce vaccin atténué induit des titres d'IgA observés dans le lavage nasal plus élevés que le vaccin inactivé, on peut considérer que respectivement 50 % des vaccinés par le CAIV et 25 % des vaccinés TIV produisent des IgA muqueux, mais que les TIV induisent des anticorps muqueux essentiellement dans l'isotype IgG.

Les deux vaccins stimulent différemment le système immunitaire avec une efficacité assez voisine qui serait toutefois en faveur du CAIV par rapport au TIV (efficacité 85 % *versus* 71 %), mais tous deux entraînent une immunogénicité et une efficacité réduites chez les sujets âgés, ce qui a pu faire proposer une association CAIV plus TIV.

Après vaccination antigrippale avec du CAIV, on a observé des taux d'IgA muqueux plus bas chez des sujets âgés en bonne santé que ceux trouvés chez des enfants ou des adultes jeunes^{11,12}.

En 2005, aucun vaccin grippal vivant administrable par voie muqueuse n'est disponible en France.

VACCINS VIVANTS: ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE-VARICELLE

Les 4 virus rougeole-oreillons-rubéole-varicelle ont pour porte d'entrée la muqueuse respiratoire préférentiellement, voire exclusivement. Après ce passage transmuqueux, la propagation virale est consécutive à 1 ou 2 épisodes virémiques.

Avec ces 4 vaccins, on observe le développement d'une immunité sérique IgM + IgG chez 95 à 98 % des sujets vaccinés, avec persistance au cours du temps des seules IgG. Les S-IgA sont observées en petite quantité dans les sécrétions nasales et de manière très transitoire.

Dans le cas de la vaccination contre la varicelle, les IgA circulantes sont détectées seulement occasionnellement après vaccination par inhalation (ce qui n'est pas la voie courante), mais elles sont indétectables chez les sujets immunisés par voie sous-cutanée¹³. On ne sait pas si les IgA muqueuses sont susceptibles de conférer une protection.

Nous développerons davantage les données obtenues avec les différents vaccins rubéole. Il existe des différences notables quant à l'immunité locale nasopharyngée (IgA) selon la voie d'administration et les vaccins rubéole utilisés^{14,15}. Il existe une synthèse d'IgA nasopharyngées antirubéoliques consistante et prolongée, après infection naturelle et après immunisation intranasale, avec la souche vaccinale vivante atténuée RA 27/3. Par contre la réponse locale est faible ou non décelable après immunisation parentérale avec les souches vaccinales HPV77 ou Cendehill. Une propriété de la vaccination avec la souche RA 27/3 est son aptitude à induire, comme l'infection naturelle, des S-IgA au niveau du nasopharynx; S-IgA qui peuvent prévenir une infection par une souche sauvage. La vaccination parentérale avec la souche RA 27/3 entraîne une réponse S-IgA moins intense que l'administration par voie nasale, mais néanmoins détectable; toutefois pour certains auteurs¹⁵ cette immunité locale est transitoire et jouerait de fait peu de rôle dans la protection conférée par ce vaccin.

Pour ces 4 vaccinations, l'immunité conférée est essentiellement voire exclusivement humorale et l'efficacité vaccinale ne saurait être attribuée à une immunité muqueuse qui aurait pu empêcher une pénétration virale, mais à une immunité humorale et/ou cellulaire; cependant, les études sur l'immunité cellulaire sont actuellement très limitées.

De plus, la réponse anamnétique conférée par la circulation de virus sauvage chez les vaccinés est en faveur d'une stimulation antigénique, donc d'une pénétration du virus et non d'une exclusion virale..., ce qui n'est pas compatible avec une exclusion immune mais qui l'est peut être avec une transcytose ou une élimination de virus intra-épithéliaux.

Vaccins du futur dans la prévention des infections respiratoires virales

L'un des premiers objectifs dans le développement de vaccins contre des virus respiratoires pour lesquels l'approche "muqueuse" était logique concerne la mise au point d'un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) vu la fréquence et la gravité de la maladie^{16,17}.

VACCIN CONTRE LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

L'infection par un virus sauvage induit la production d'anticorps contre la plupart des protéines du virus, principalement contre les protéines F et G. Mais la réponse est incomplète et les surinfections sont fréquentes même en présence d'anticorps neutralisants

sériques¹⁶. Mais lors d'infections expérimentales de l'adulte, on constate que la présence et le titre des anticorps neutralisants sont corrélés avec la protection et que la production d'IgA dans les muqueuses respiratoires coïncide avec l'élimination du virus¹⁶. L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans l'évolution de l'infection comme en attestent les éliminations virales prolongées rencontrées chez les immunodéprimés et les sujets déficients en cellules T¹⁷.

■ Mécanisme de protection attendu d'une vaccination contre le virus respiratoire syncytial

Deux approches utilisant une immunoprophylaxie sont susceptibles d'éclairer le mécanisme de protection attendu d'une vaccination^{18,19}. Des essais ont été conduits d'une part avec un sérum hyper-immun d'origine humaine (Respigam®) et d'autre part avec un anticorps monoclonal humanisé IgG1_κ (Synagis®) dirigés contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS.

Le sérum hyper-immun réduit de 41 % les hospitalisations pour infection à VRS.

L'anticorps monoclonal permet lui aussi une diminution significative de la prévalence des hospitalisations par rapport aux groupes témoins (8,1 à 10,6 %, *versus* 4,8 %); le taux de réduction des hospitalisations varie avec l'âge, allant de 39 % tous âges confondus à 78 % chez les moins de 6 mois; l'administration de ces immunoglobulines monoclonales est recommandée chez les prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines. Cet anticorps monoclonal est injecté tous les 30 jours. L'immunisation passive contre le VRS est efficace après administration muqueuse ou parentérale¹⁸. Elle laisse espérer le développement de vaccins efficaces.

■ Approches vaccinales explorées pour le vaccin contre le virus respiratoire syncytial

• Vaccin vivant atténué

Divers mutants ont été testés: utilisant des mutants thermosensibles CPTS (*cold passaged temperature sensitive*), souches génétiquement modifiées avec incorporation des protéines F et G, souches chimériques humains/bovins. Ces approches sont conceptuellement intéressantes, la vaccination mimant l'infection, mais les essais ont été décevants avec des effets secondaires.

En 2005, des virus vivants atténués recombinants avec de multiples mutations sont testés chez des enfants et des nourrissons^{18,21}. Les premiers résultats sont encourageants en termes d'immunogénicité et de protection. D'autres études devront prouver leur innocuité et leur efficacité à large échelle.

• Vaccin inactivé par le formol

Il n'induit pas d'immunité locale et les anticorps neutralisants sont à un niveau insuffisant dans le sérum.

• Vaccin sous-unitaire

Les protéines F et G induisent des anticorps neutralisants. On a donc utilisé ces protéines ou des sous-unités notamment de la protéine F (PFP₁ et PFP₂). Si ces vaccins sont bien tolérés, les anticorps induits ont une immunité modérée.

L'expression des acides aminés 130 à 230 de la protéine G par *E. coli* a permis d'obtenir une construction avec un composant BB ayant un effet immunostimulant qui constitue le vaccin dit BBG₂ Na. Ce dernier est très immunogène, paraît bien toléré et est évalué dans des essais de phase III.

Même si des progrès considérables ont été obtenus dans la connaissance de la physiopathologie de l'infection à VRS, les résultats de l'immunisation muqueuse sont décevants malgré l'efficacité démontrée d'IgA anti-VRS par immunothérapie.

AUTRES VACCINS ANTIVIRAUX ADMINISTRABLES PAR VOIE MUQUEUSE

La vaccination par voie muqueuse a fait l'objet de nombreux travaux et de nombreuses revues concernant notamment la prévention des maladies entériques; ils sont moins nombreux dans la prévention d'infections respiratoires ou se propageant par voie aérienne.

Dans le cas du vaccin rougeole, une meilleure immunité pourrait être obtenue par voie muqueuse. Une étude menée en Thaïlande²² a comparé les réponses induites avec la souche vaccinale vivante Edmonston-Zagreb, en administration par voie intranasale et sous-cutanée chez des enfants de 6 mois; il en ressort que l'application intranasale est moins immunogène que la voie parentérale et qu'elle est affectée par les interférences dues à des infections respiratoires concomitantes pendant la période de suivi.

Des travaux ont porté sur un vaccin rougeole, oreillons, rubéole (vaccin ROR) administré par voie sous-cutanée ou respiratoire chez l'adulte. L'étude des titres d'anticorps a montré que l'administration par aérosol présentait une meilleure efficacité que la voie parentérale, sans majoration des effets indésirables²³.

Les approches "muqueuses respiratoires"²⁴⁻²⁸ utilisent soit des vaccins vivants atténués, soit des systèmes permettant une libération retardée d'antigènes purifiés, ou des virus tués associés ou non à un adjuvant des IgA: la toxine cholérique ou sa sous-unité B. La

libération différée peut être obtenue en ayant recours à des liposomes ou à des polymères ayant une demi-vie prolongée.

Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance du système immunitaire muqueux. Même si la vaccination antivirale par voie muqueuse est extrêmement satisfaisante sur le plan conceptuel, les résultats sont décevants en dehors des 2 modèles que constitue la vaccination avec des souches vivantes atténuées de virus de la poliomyélite et de la

grippe. Même dans ces cas, le rôle joué par les IgA sécrétoires est discutable. On peut conclure avec J.-P. Bouvet² que « l'utilisation du système sécrétoire en vaccination en est à un stade expérimental et devrait se développer dans les prochaines années ». Les progrès réalisés dans le domaine des vaccinations par voie muqueuse sont plus lents que ce que l'on pouvait espérer, ne fût-ce que dans les années 1990. Il est possible que les progrès viennent d'une approche plus sophistiquée avec une immunisation "génétique" par voie muqueuse par application d'ADN plasmidique exprimant un antigène sous contrôle d'un promoteur eucaryotique. ■

**Conflits
d'intérêt:**
Aucun

Références

- Mascart F, Lochet C. Les muqueuses, sources d'immunité. *Pour la Science* 2000; 273: 52-9.
- Bouvet JP. Immunité des muqueuses. In *Immunité et infection. Concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques*. Mege JL, Revillard JP, Raoult D éds., Arnette, Paris, 1997: 27-38.
- Quiding-Jarbrink M, Lakew M, Nordstrom I, Blanchereau J, Butcher E, Holmgren J et al. Human circulating specific antibody-forming cells after systemic and mucosal immunisations: differential homing commitments and cell surface differentiation markers. *Eur J Immunol* 1995; 25: 322-7.
- Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via the mucosal routes. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 352-69.
- Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Poliovirus Vaccine-Live. In *Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA éds. Saunders, Philadelphia, 2004, p. 651-705.
- Greenbaum E, Engelhard D, Levy R, Schlezinger M, Morag A, Zakay-Rones Z. Mucosal (S-Ig A) and serum (IgG) immunologic responses in young adults following intranasal administration of one or two doses of inactivated trivalent anti-influenza vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 2566-77.
- Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 157-60.
- Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004; 59: 1-15.
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 1133-7.
- Belshe RB, Maassab HF, Mendelman PM. Influenza Vaccine-Live. In *Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA éds. Saunders, Philadelphia, 2004, 371-88.
- Powers DC, Murphy BR, Fries LF, Adler WH, Clements ML. Reduced infectivity of cold-adapted influenza A H1N1 viruses in the elderly: correlation with serum and local antibodies. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 163-7.
- Treanor JJ, Betts RF. Evaluation of live, cold-adapted influenza A and B virus vaccines in elderly and high-risk subjects. *Vaccines* 1998; 16: 1756-60.
- Bogger-Goren S, Baba K, Hurley P, Yabuuchi H, Takahashi M, Ogra PL. Antibody response to varicella-zoster virus after natural or vaccine-induced infection. *J Infect Dis* 1982; 146: 260-5.
- Ogra PL, Kerr-Grant D, Umana G, Dzierba J, Weintraub D. Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine induced infection with rubella virus. *N Engl J Med* 1971; 285: 1333.
- Cradock-Watson JE, Macdonald H, Ridehalgh MK, Bourne MS, Vandervelde EM et al. Specific immunoglobulin responses in serum and nasal secretions after the administration of attenuated rubella vaccine. *J Hyg* 1974; 73: 127-41.
- Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabelk C. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163: 693-8.
- Weltzin R, Traina-Dorge V, Soike K, Zhang JY, Mack P, Soman G et al. Intranasal monoclonal IgA antibody to respiratory syncytial virus protects rhesus monkeys against upper and lower respiratory tract infection. *J Infect Dis* 1996; 174: 256-61.
- Pothier P, Agnello D, Manoha-Bourgeois G, Sixt N. Physiopathologie des infections à virus respiratoire syncytial. *Virologie* 2003; 7: S145-S155.
- Razafimahefa H, Lacaze-Masmonteil T. Infection à virus respiratoire syncytial: facteurs de risque et immunothérapie passive. *Virologie* 2003; 7: S162-9.
- Karron RA, Wright PF, Belshe RB, Bhagvanji T, Casey R, Newman F et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005; 191: 1093-104.
- Gaudelus J. Vaccination anti-virus respiratoire syncytial. *Virologie* 2003; 7: S170-S176.
- Simasathien S, Migasena S, Bellini W, Samakoses R, Pitisuttitham P, Bupodom W et al. Measles vaccination of Thai infants by intranasal and subcutaneous routes: possible interference from respiratory infections. *Vaccine* 1997; 15: 329-34.
- De Castro JF, Bennett JV, Rincon HG, Alvarez y Munoz MT, Partida Sanchez LA, Santos JI et al. Evaluation of immunogenicity and side effects of triple viral vaccine (MMR) in adults, given by two routes: subcutaneous and respiratory (aerosol). *Vaccine* 2005; 23: 1079-84.
- Kaul D, Ogra P. Mucosal responses to parenteral and mucosal vaccines. In *Pre clinical development of new vaccines*. Plotkin S, Brown F, Horaud F éds. *Dev Biol Stand Basel Karger* 1998; 95: 141-6.
- Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Reviews* 2001; 14: 430-45.
- Plotkin SA. Immunologic correlates to protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 63-75.
- Système immunitaire muqueux et vaccination. In *Vaccinations. Actualisations et perspectives*. Inserm, Paris, 1999, p. 161-97.
- Van Ginkel FW, Nguyen HH, McGhee JR. Vaccines for mucosal immunity to combat emerging infectious diseases. *Emerging Inf Dis* 2000; 6: 123-32.