



# La vaccination muqueuse cherche sa place parmi les nouvelles stratégies vaccinales

**Armelle Phalipon  
Philippe Sansonetti**

A. Phalipon, P. Sansonetti : Unité de pathogénie microbienne moléculaire, Inserm U. 389, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

► Une grande diversité d'approches vaccinales s'est développée ces dernières années et plusieurs nouveaux vaccins ont été mis sur le marché. La vaccination par voie muqueuse est une approche très étudiée. Le développement de vaccins contre les principales maladies diarrhéiques prévalentes au niveau mondial sera pris comme exemple pour dresser un bilan des promesses et des difficultés de cette approche. ◀

**A**vancées de l'immunologie fondamentale [1], progrès majeurs dans la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôte-pathogène [2] et extraordinaires développements technologiques ont permis, ces quinze dernières années, d'envisager de nouvelles approches vaccinales. Elles se divisent en deux catégories: celles visant l'amélioration des approches classiques (vaccins sous-unités recombinants, vaccins vivants atténués par inactivation rationnelle et ciblée de la virulence) (*figure 1*) et celles constituant de réelles nouveautés conceptuelles (vaccins peptidiques, vaccins idiotypiques, vaccins ADN, vaccins glycoconjugués) [3] (*figure 2*). Beaucoup d'efforts ont porté sur l'optimisation des conditions d'induction d'une réponse cytotoxique relayée par les cellules T [4], impliquée dans la protection contre les pathogènes à développement intracellulaire, en particulier les virus. Les mécanismes d'induction ont été en partie élucidés. Les peptides produits par le protéasome à partir de protéines endogènes s'associent aux molécules de classe I en cours de synthèse dans le réticulum endoplasmique, et les complexes

ainsi formés sont ensuite transportés à la surface cellulaire: il s'agit de la voie classique cytosolique. Les peptides issus de la dégradation de protéines exogènes internalisées dans la cellule peuvent être présentés par la voie classique, mais d'autres voies non cytosoliques ont été proposées [5]. Ces connaissances ont conduit au développement rationnel de quelques approches prometteuses, comme par exemple l'utilisation de l'adényl cyclase de *Bordetella pertussis* pour délivrer des antigènes hétérologues contre lesquels une réponse T cytotoxique peut ainsi être déclenchée [6].

Parmi les nouveaux vaccins à usage humain, certains sont effectivement issus de ces nouvelles approches: le vaccin sous-unité recombinant contre l'hépatite B constitué de l'AgHBs produit par génie génétique et le vaccin contre la méningite à *Haemophilus influenzae*, un vaccin glycoconjugué à base du polysaccharide capsulaire bactérien couplé chimiquement à une protéine porteuse, en sont les deux fleurons.

Dans le domaine des adjuvants, trois grands types d'approches sont actuellement à l'étude: (1) la recherche de nouvelles molécules immunostimulantes [7]; (2) l'utilisation de systèmes

TIRÉS À PART

P. Sansonetti.

Tableau I. **Amélioration des approches classiques.**

	Hier	Aujourd'hui
	<b>Vaccins vivants de virulence atténuée</b>	
Caractéristiques/ avantages	Atténuation empirique de la virulence par passages successifs en culture jusqu'à l'obtention d'un mutant avirulent/facilité d'obtention	Atténuation spécifique par inactivation génétique des facteurs de virulence préalablement identifiés/absence d'inversion
Limitations	Localisation et nombre de mutations inconnus possibilité d'inversion vers un phénotype virulent lors de la multiplication <i>in vivo</i>	Aucune prédiction possible de l'influence de la modification introduite sur l'induction de la réponse immunitaire spécifique d'où la nécessité de construire et de tester de nombreux mutants
	<b>Vaccins sous-unités</b>	
Caractéristiques/ avantages	Antigène purifié à partir de liquides biologiques/facilité d'obtention	Expression du gène codant pour l'antigène à partir de systèmes d'expression hétérologues (systèmes bactériens ou cellules de mammifère, de levure ou d'insecte)/pureté de l'antigène
Limitations	Contamination par des éléments indésirables non recherchés car non connus	Dans un grand nombre de cas, perte de l'immunogénicité de l'antigène recombinant

Elle est fondée sur une meilleure caractérisation des vaccins et la recherche d'une meilleure innocuité, mais elle peut engendrer l'apparition d'autres limitations. Les vaccins inactivés, autre type de vaccins classiques, sont toujours obtenus pas inactivation chimique ou thermique.

Tableau II. **Nouveaux concepts, nouvelles approches.**

	Caractéristiques	Avantages/ Limitations
<b>Vaccins peptidiques (ou synthétiques)</b>	Concept des épitopes T et B : réduction de l'antigène vaccinal à ces éléments strictement nécessaires pour l'induction d'une réponse spécifique	Combinaison d'épitopes provenant de divers pathogènes/faible immunogénicité en l'absence de vectorisation
<b>Vaccins idiotypiques</b>	Concept d'image interne (mime) de l'antigène : un anticorps monoclonal (a) dirigé contre l'idiotope d'un anticorps monoclonal (b) spécifique d'un antigène (b) induit, quand utilisé comme immunogène, des anticorps reconnaissant l'antigène (b)	mime de polyside faiblement immunogène/nécessité d'utiliser des anticorps monoclonaux humains recombinants
<b>Vaccination ADN</b>	Concept dérivé de la thérapie génique : immunisation à l'aide du gène codant pour l'antigène vaccinal	Facilité d'obtention de l'immunogène/absence d'efficacité chez l'homme
<b>Vaccins glycoconjugués</b>	Antigènes polysaccharidiques : antigènes dits "T-indépendants" nécessitant d'être couplés à une protéine pour assurer la "T-dépendance" des réponses induites et donc l'efficacité de leur induction.	Immunogénicité chez très jeunes enfants/perte d'immunogénicité du polysaccharide lors du couplage, problème de reproductibilité lors des préparations en masse

Une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux d'induction des réponses immunitaires spécifiques et de leurs effecteurs cellulaires et humorales a permis de concevoir de nouvelles approches. Pour toutes ces approches, à l'exception des vaccins glycoconjugués déjà commercialisés, un certain nombre d'avancées tant fondamentales que technologiques sont encore à réaliser.

de vectorisation tels que les microcapsules ou les liposomes qui, en relaxant l'antigène qu'ils contiennent selon une cinétique programmable, permettraient de réduire le nombre d'immunisations tout en stimulant sur un temps prolongé le système immunitaire; (3) la modulation de l'expression de certaines cytokines comme l'interleukine 5 ou l'interleukine 12, qui peuvent être délivrées sous forme de protéine purifiée associée ou non à un système de vectorisation [8] ou bien encore produite localement par un vecteur vivant recombinant exprimant le gène correspondant [9].

**La vaccination par voie muqueuse : l'exemple des vaccins contre les maladies diarrhéiques**

Parallèlement à ces nouveaux développements, la voie d'administration a été l'objet de nombreuses études. Les muqueuses de l'hôte constituent la principale voie d'entrée des pathogènes dans l'organisme. Elles représentent de ce fait un site privilégié de stimulation des défenses anti-infectieuses [10]. Le fonctionnement du système immunitaire muqueux (MALT pour *mucosa-associated lymphoid tissues*) a été très étudié. Celui associé à la muqueuse intestinale (GALT pour *gut-associated lymphoid tissues*) est le mieux connu [11]. Des études récentes ont montré une grande similitude fonctionnelle entre le GALT et le BALT (*bronchi-associated lymphoid tissues*) [12], tandis que le tractus génital présente des caractéristiques qui lui sont propres [13]. Schématiquement, le GALT est formé de deux compartiments reliés entre eux par les voies hémolymphatiques (figure 1). Le premier compartiment, constitué des nodules lymphoïdes intra-muqueux isolés ou associés (on parle alors de plaques de Peyer), forme le site d'induction de la réponse. En fait, les cellules M présentes dans l'épithélium folliculaire qui recouvre le nodule ont pour fonction le transport des antigènes de la lumière intestinale vers le follicule lymphoïde sous-jacent où la réponse immunitaire spécifique est mise en route [14]. Le second compartiment est formé par les lymphocytes T mûrs et les plasmocytes qui, à la suite de

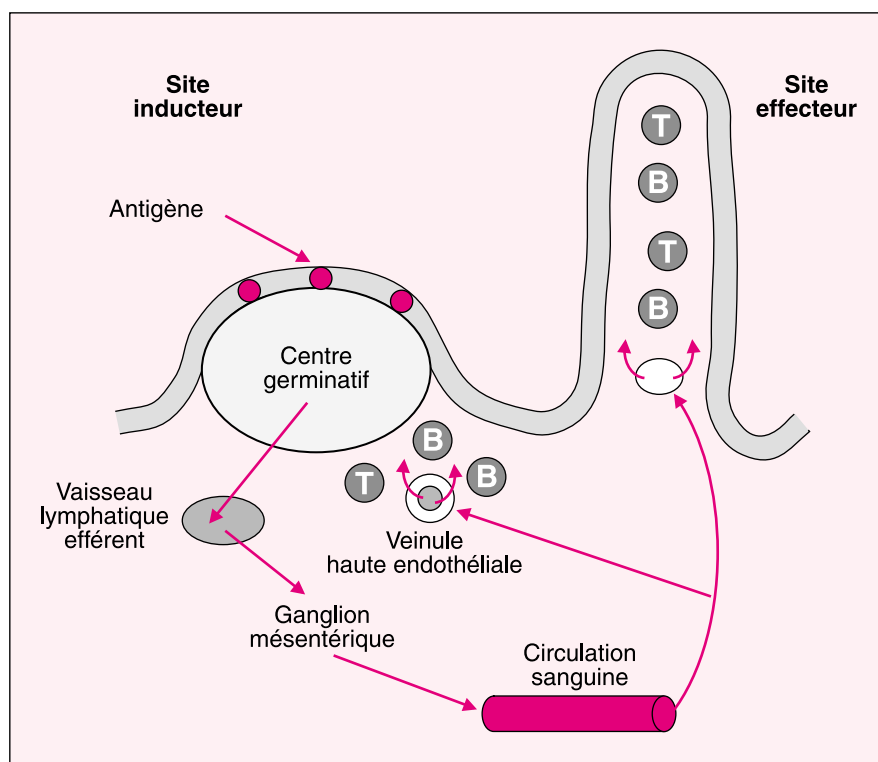


Figure 1. **Schéma d'induction des réponses locales au niveau du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (GALT).** Les lymphocytes stimulés après contact avec l'antigène dans le centre germinatif du nodule lymphoïde (site inducteur) migrent via les vaisseaux lymphatiques efférents vers les ganglions mésentériques. Après maturation, ils gagnent la circulation sanguine via le canal thoracique. Ils sont alors préférentiellement domiciliés en tant que cellules mémoires aux sites effecteurs muqueux, lamina propria ou nodule lymphoïde, grâce à l'expression de récepteurs spécifiques.

leur migration hémolymphatique après stimulation à partir du site inducteur et domiciliation préférentielle [15], disséminent dans la muqueuse intestinale et constituent les effecteurs de la réponse locale humorale et cellulaire. La réponse humorale est essentiellement assurée par des IgA sécrétoires spécifiques dont les fonctions de protection ont été en partie élucidées (figure 2) [16], mais elles ne doivent pas être considérées comme les seules immunoglobulines à l'origine de la protection des diverses muqueuses. En effet, au niveau de la muqueuse vaginale par exemple, les IgG sont majoritaires [17] (*m/s* 1995, n° 1, p. 138). Pour la réponse cellulaire, à côté des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui jouent un rôle majeur dans la régulation de la production des IgA sécrétoires, les lymphocytes T intra-épithéliaux, majoritairement CD8<sup>+</sup>, ont une fonction cytotoxique importante.

La caractéristique essentielle de l'induction d'une immunité muqueuse est la nécessité de ciblage des antigènes vers le site d'induction de cette réponse locale. L'approche vaccinale muqueuse implique donc l'administration du vaccin par voie orale, grâce à un système de vectorisation assurant un ciblage optimal vers les organes lymphoïdes inducteurs de la réponse muqueuse.

Deux approches sont essentiellement développées.

- Les vaccins sous-unités: ils sont constitués des antigènes protecteurs délivrés via divers systèmes de vectorisation tels que des microparticules (polyglycolides, alginates) de taille adaptée à leur capture par les cellules M et à l'intérieur desquelles l'antigène soluble est protégé de la dégradation lors des diverses étapes du transit digestif qui vont suivre l'administration par voie orale. Cette approche nécessite généralement le

recours à un adjuvant et certaines toxines bactériennes comme la toxine cholérique (CT) ou son homologue la toxine thermolabile (LT) produites par certains *Escherichia coli* pathogènes [18] sont d'excellents adjuvants muqueux dans les modèles murins. La recherche d'adjuvants muqueux à usage humain est en cours.

- Les vaccins vivants de virulence atténuée: la construction de telles souches par inactivation rationnelle et ciblée de gènes de virulence et/ou de gènes impliqués dans une voie métabolique essentielle à la croissance *in vivo* du pathogène doit résulter impérativement en une diminution significative du pouvoir pathogène du micro-organisme. Cela doit conduire à une vaccination asymptomatique à l'inoculum choisi, sans toutefois affecter la capacité de ciblage et par voie de conséquence la capacité de stimuler efficacement une réponse locale protectrice. Si le bon équilibre entre atténuation de la virulence et maintien de l'immunogénicité est atteint, ces souches devraient alors constituer non seulement un vaccin contre le pathogène autologue, mais aussi un vecteur muqueux potentiel permettant de délivrer des antigènes hétérologues aux sites inducteurs de la réponse locale. Fondés sur ce principe, divers systèmes de vectorisation bactériens [19] ou viraux [20] ont été développés.

Les maladies diarrhéiques représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité au niveau mondial. Chaque année, plusieurs milliards d'épisodes causent environ cinq millions de décès. Plus de 95 % de ces infections surviennent dans les pays en voie de développement. L'OMS a décidé de privilégier la mise au point et le développement de vaccins contre les cinq infections entériques prédominantes: la diarrhée due aux rotavirus, le choléra, la shigellose (dysenterie bacillaire), la fièvre typhoïde et les infections cholériformes causées par les *Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC). Compte tenu des considérations physiopathologiques résumées dans la figure 5 et des données disponibles sur la réponse protectrice de l'hôte à ces infections, pour ce qui concerne les bactéries entéropathogènes trois types d'antigènes sont les cibles majeures de l'immunité protectrice: (1) les systèmes d'adhérence ou

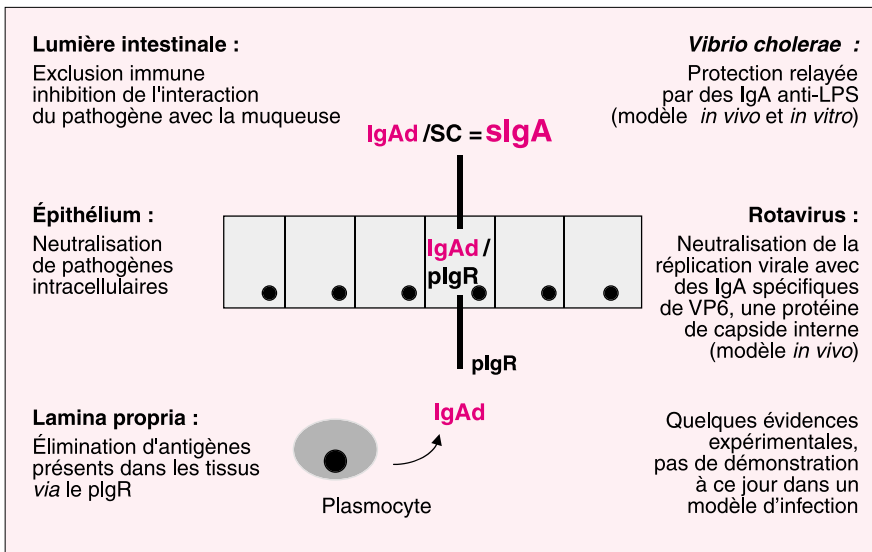


Figure 2. **Mécanismes de protection de la muqueuse intestinale par les IgA.** Représentation schématique des trois compartiments à considérer: (1) la lamina propria où les plasmocytes, préalablement stimulés au site inducteur de la réponse locale, sécrètent les IgA dimériques (IgAd); (2) l'épithélium intestinal avec les IgAd en cours de transport via le récepteur spécifique des immunoglobulines polymériques (plgR); et enfin (3) la lumière intestinale avec les IgA sécrétoires (IgAs) relarguées après clivage d'une partie du récepteur (une partie appelée composant sécrétoire - SC - restant liée à l'anticorps). Un exemple de la littérature illustrant chaque mécanisme est indiqué (voir [14]).

d'interaction des pathogènes à l'épithélium intestinal; (2) les entérotoxines ou cytotoxines protéiques; (3) l'antigène somatique (Ag-O), c'est-à-dire la partie polysidique du lipopolysaccharide (LPS) ou éventuellement un antigène capsulaire. Les effecteurs de l'immunité protectrice contre ces pathogènes ne sont pas toujours clairement identifiés. Même si l'on ne peut exclure un rôle de l'immunité systémique, il semble que la réponse locale, en particulier la réponse humorale relayée par les IgA sécrétoires dirigées contre les cibles citées ci-dessus, joue un rôle majeur dans la protection, en particulier lors d'une ré-infection. Plusieurs candidats vaccins ont donc été construits et les résultats actuels sont les suivants. Concernant les rotavirus, un vaccin oral vivant, tétravalent comprenant quatre rotavirus réassortants humain/simien exprimant la protéine de capsid externe VP7 a été commercialisé courant 1998 aux États-Unis, après des études démontrant 45% à 70% de protection contre la diarrhée et 70% à 95% de protection contre les formes graves de la maladie, mais

sans contrôle de la transmission virale. Or, il y a quelques mois, le CDC (*Center for Diseases Control*) d'Atlanta, l'organe américain de contrôle et de prévention des maladies infectieuses, annonçait l'arrêt de la vaccination et le retrait du marché de ce vaccin très prometteur, à cause du nombre élevé de cas d'invagination intestinale aiguë observé chez les enfants vaccinés dans leur première année et ce, dans les deux premières semaines suivant la vaccination [21]. Pendant les essais cliniques, 5 cas de ce type avait été observés pour 10 000 vaccinés et un cas pour 4 600 témoins, une différence jugée non statistiquement significative [22]. L'approche actuelle nécessite donc d'être revue. Deux autres cibles de la réponse protectrice locale ont été identifiées (la protéine de capsid interne VP6 et NSP4, une glycoprotéine non structurale présentant une activité entérotoxique). Cela permet d'envisager, à long terme, des approches alternatives. Pour le choléra, au vu d'une mauvaise tolérance et d'une protection insuffisante en qualité et en durée,

l'approche classique vaccin tué administré par voie parentérale a été abandonnée au profit de stratégies vaccinales par voie orale. Un vaccin constitué de bactéries tuées en association avec la sous-unité B (CTB) qui porte l'activité adjuvante de la CT a fait preuve d'efficacité lors d'un vaste essai réalisé en zone d'endémie au Bangladesh: 60% de protection après 3 immunisations [23]. Plusieurs souches vivantes de virulence atténuée sont en cours d'étude: CVD103Hg<sup>®</sup>, un mutant de *V. cholerae* 01 Inaba (le biotype classique) n'exprimant pas la toxine cholérique ou d'autres toxines accessoires est bien toléré, immunogénique et confère 100% de protection contre Inaba et 60% de protection contre El Tor (le biotype actuellement le plus fréquent), après seulement une dose orale lors d'essais chez des volontaires aux États-Unis et en Thaïlande. Il faut noter que l'inoculum vaccinant est au moins 10 fois supérieur lors des essais chez les volontaires thaïs. Cela est lié à la moindre immunogénicité de ce type de vaccin observée dans les populations vivant en zone d'endémie. Les raisons n'en sont pas claires: interférence microbienne, exacerbation de la réponse immunitaire locale (innée et spécifique) liée aux infections intestinales hétérologues fréquentes et donc difficulté à induire une immunité spécifique protectrice... Ces hypothèses, outre la spécificité sérotypique de la protection (administration d'une souche vaccinale 01 classique dans un contexte endémique El Tor) peuvent expliquer en partie l'échec observé récemment pour la souche CVD103Hg<sup>®</sup> lors d'un essai vaccinal effectué sur un large échantillon de population dans la région de Djakarta (Indonésie). Compte tenu des souches aujourd'hui prévalentes, un vaccin bivalent comprenant les souches atténuées Inaba et El Tor (CVD103-Hg<sup>®</sup>/CVD111) bien toléré chez des volontaires péruviens [24] est actuellement en essai de phase III. Par ailleurs, une souche vaccinale mixte contre 01 et 0139, le sérotype apparu plus récemment, est aussi en cours de développement. Ces exemples soulignent deux types de difficultés majeures rencontrés à ce jour lors de la vaccination muqueuse à l'aide de souches vivantes de virulence atténuée: (1)



Tableau III. **Physiopathologie des maladies diarrhéiques ciblées par l'OMS pour le développement d'un vaccin.**

<b>Bactéries entérotoxigènes</b> Adhérence à l'épithélium de la muqueuse (portion proximale du grêle) et production d'une ou plusieurs toxines	<i>Vibrio cholerae</i> → Toxine cholérique (CT)
	EPEC → Toxine thermolabile (LT) Toxine thermostable (ST)
<b>Bactéries entéro-invasives</b>	<i>Salmonella typhi</i> → Invasion de l'épithélium (iléon terminal), colonisation des ganglions mésentériques et dissémination septicémique (fièvre typhoïde)
	<i>Shigella flexneri</i> → Invasion de l'épithélium (colo-rectal) et destruction de la muqueuse par inflammation
	<i>Shigella dysenteriae 1</i> → <i>Idem</i> plus destruction tissulaire et vasculaire liée à la production de la toxine dysentérique
<b>Virus</b>	Rotavirus → Invasion de l'épithélium (portion proximale du grêle) et ± destruction de la muqueuse, production d'une entérotoxine virale

des effets secondaires tels que l'invasion intestinale aiguë, très probablement liée, chez les très jeunes enfants, au déclenchement d'une inflammation au niveau des plaques de Peyer iléales à partir desquelles se constitue le foyer d'invasion; (2) une inefficacité en terme d'immunogénicité et donc de protection liée probablement à plusieurs facteurs caractérisant la physiologie et l'immunité intestinales dans les pays d'endémie. Ces éléments compliquent considérablement les études précliniques et cliniques de ces vaccins. En effet, les modèles animaux n'étant généralement pas prédictifs de la tolérance et de la protection chez l'homme, les essais de phase I éventuellement suivis de *challenge* devaient offrir la possibilité de valider ces candidats. Dans les deux cas présentés, ils se sont malheureusement avérés non prédictifs pour les populations à risque. La validation ne va donc pouvoir être établie qu'à la suite d'essais de phase III en région d'endémie ce qui complique passablement la procédure, allonge les délais et accentue les coûts.

D'autres essais vaccinaux sont en cours. Ils viendront compléter ces premiers résultats et permettront de généraliser ou non les limitations aujourd'hui rencontrées. D'ores et déjà, des résultats encourageants sont disponibles. Dans le cas de la vaccination contre la shigellose, contrairement au choléra, tous les essais de vaccination parentérale avec des bactéries tuées ont échoué. Récemment, cependant, un vaccin contre *Shigella sonnei* de type glycoconjugué, composé de LPS détoxifié couplé à un toxoïde, a permis d'obtenir 70% de protection lors d'une épidémie chez des militaires de l'armée israélienne [25]. Ces résultats ont relancé la question du type d'immunité requise (locale et/ou systémique) pour la protection, et aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de répondre clairement sur ce point. Parallèlement à cette approche, diverses souches vivantes atténuées dans leur capacité de survie intratissulaire et/ou dans leur capacité de disséminer de cellule à cellule sont en cours d'étude. Deux vaccins candidats de ce type, l'un contre *S. flexneri* serotype 2a (SC602)

[26], l'autre contre *S. dysenteriae 1* (SC599) sont actuellement disponibles. Administré en une seule dose, SC602 a fourni des résultats encourageants lors d'essais de phases I et II chez l'homme. La phase III est en cours. La protection étant spécifique de sérotype, l'idéal serait de construire un vaccin vivant trivalent pour protéger contre les trois souches prévalentes: *S. flexneri 2a*, *S. dysenteriae 1* et *S. sonnei*.

Dans le cas de la vaccination contre la fièvre typhoïde, l'immunité systémique est clairement protectrice. C'est pourquoi un vaccin parentéral de type sous-unité, utilisant l'antigène polysaccharidique capsulaire Vi, est déjà commercialisé. Il est sûr et efficace dans les régions endémiques, mais sa limitation réside dans sa faible immunogénicité chez les enfants. Un vaccin glycoconjugué est en cours de développement. L'approche vaccin oral vivant de virulence atténuée a été développée il y a de nombreuses années avec la souche Ty21a, qui est restée assez mal caractérisée et a donné des résultats de protection très variables. De nouvelles souches ont été construites, CVD908-htrA et CVD906-htrA, portant des délétions respectivement dans les gènes *aroC* et *htrA* ou *aroD* et *htrA*, codant pour des facteurs essentiels à la survie intratissulaire de la bactérie. Les résultats satisfaisants en termes de tolérance et d'immunogénicité [27] en essai de phase I ont conduit à des essais de phase III pour lesquels des données sont attendues prochainement.

Concernant les ETEC, le dernier exemple traité ici, la grande diversité non seulement des sérotypes en cause mais aussi des cibles de la réponse protectrice contre ces pathogènes (en particulier la multiplicité des systèmes d'adhérence) a considérablement limité le développement de vaccins. Un vaccin oral, du type de celui développé pour le choléra, associant cinq souches exprimant les facteurs de colonisation les plus prévalents sous forme de bactéries tuées en présence de CTB, a fait preuve d'immunogénicité chez des volontaires égyptiens adultes et enfants de 6 à 12 ans, après l'administration de deux doses [28]. Cela encourage la poursuite de tels essais.

**Conclusions  
et perspectives**

La vaccination par voie muqueuse n'en est encore qu'à ses débuts. Les exemples présentés montrent bien qu'aucune généralisation ne peut être faite et la nécessité de considérer chaque pathogène de manière individuelle [29] ne facilitera certainement pas de rapides développements. En résumé, les vaccins glycoconjugués administrés par voie parentérale ainsi que les vaccins à base de bactéries tuées administrées par voie orale en présence d'un adjuvant muqueux ont d'ores et déjà donné des résultats concluants. Des résultats complémentaires doivent être obtenus pour les vaccins vivants oraux, et malgré les échecs observés, certains d'entre eux restent prometteurs. Les causes des échecs de certains essais cliniques doivent être analysées avec beaucoup de soin avant de conclure à l'inefficacité possible d'un nouveau vaccin candidat. Des pistes très novatrices sont par ailleurs explorées: (1) l'immunisation à l'aide de plantes transgéniques exprimant des antigènes d'intérêt vaccinal, qui, lorsqu'elles sont ingérées, induisent des réponses immunes protectrices chez l'homme (*m/s* 1995, n° 6, p. 926). La banane encore plus que la pomme de terre apparaît comme le meilleur système, puisqu'elle est ingérée sans nécessité de cuisson. De nombreuses questions restent néanmoins posées (par exemple le problème de l'induction d'une tolérance orale), et l'on est encore loin de vacciner les enfants des pays pauvres tout en les nourrissant [30]; (2) l'administration par voie nasale et donc la possibilité de vacciner par aérosol: il a été récemment établi que seule cette voie (en comparaison des voies orale, rectale ou génitale) permet l'induction d'une réponse spécifique au niveau nasal et pulmonaire mais aussi au niveau des sites muqueux distants (intestin et tractus génital), accompagnée de plus d'une réponse systémique significative [31]; (3) l'application directe sur la peau: l'induction d'une réponse humorale a été obtenue chez la souris, par application directe sur la peau d'un antigène associé à la CT [32]. Si cette approche était efficace chez l'homme, elle constituerait une

grande avancée dans l'amélioration de la voie d'administration des vaccins !

Les pays en voie de développement où surviennent 95% des maladies infectieuses doivent, comme les pays nantis, bénéficier à terme de l'efficacité des vaccinations comme outil opérationnel de santé publique. Cela pose un problème majeur de coût, surtout s'il s'agit de vaccins tels que les polyosides conjugués issus d'une technologie onéreuse. La vaccination muqueuse, soit par micro-organismes tués, soit surtout à l'aide de souches virales ou bactériennes de virulence atténuée reste une des approches les plus séduisantes. Ces vaccins ont des avantages potentiels très attractifs: relative facilité de production (culture bactérienne ou virale en masse) et ce, à faible coût, possibilité de production dans les pays qui en ont l'usage, permettant ainsi une diminution du prix de revient et un transfert technologique et scientifique. La réalité est encore loin de la théorie et, pour prendre l'exemple des vaccins anti-diarrhéiques, ce qui pourrait être économisé en coût de production devra être investi dans la réalisation d'essais cliniques. Ainsi, quoiqu'il en soit, le problème des coûts demeure central à la problématique et les industriels hésitent, de ce fait, à s'orienter vers la production de ces vaccins qui seront des produits à faible profit. Il convient donc que le secteur académique s'investisse au maximum jusqu'à un stade avancé des études, c'est-à-dire les essais cliniques de phase III. Pour ce faire, la communauté doit mobiliser des fonds au profit d'institutions et d'organismes affichant des projets clairs de recherche, de développement et d'études cliniques pour les vaccins destinés en particulier à prévenir les maladies caractéristiques des pays les plus pauvres. Les financements importants mis récemment à la disposition de l'OMS ou du nouveau centre IVI (*International Vaccine Institute*), par certaines fondations, permettent de rester optimistes pour l'avenir.

Enfin, on ne peut terminer une telle revue sans rappeler que les progrès de l'hygiène individuelle et collective sont essentiels, dans les régions en développement, à un contrôle efficace de l'endémie diarrhéique ■

**RÉFÉRENCES**

1. Allen PM, Murphy KM, Schreiber RD, Unanue ER. Immunology at 2000. *Immunity* 1999; 11: 649-51.
2. Falkow S. Cellular microbiology is launched. *Cell Microbiol* 1999; 1: 3-6.
3. Zitvogel L, Faure F. L'immunité antitumorale: des concepts à l'immunothérapie active spécifique. *Med Sci* 1999; 15: 939-49.
4. Butor C, Couëdel-Courteille A, Venet A, Guillet JG. Immunité locale et vaccination. *Med Sci* 1995; 11: 703-11.
5. Rock KL, Goldberg AL. Degradation of cell proteins and the generation of MHC class I-presented peptides. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 739-79.
6. Saron MF, Fayolle C, Sebo P, Ladant D, Ullmann A, Leclerc C. Anti-viral protection conferred by recombinant adenylate cyclase toxins from *Bordetella pertussis* carrying a CD8<sup>+</sup> T cell epitope. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3314-9.
7. Liu MA. Vaccine developments. *Nat Med* 1998; 4 (suppl): 515-9.
8. Lachman LB, Ozpolat B, Rao XM. Cytokine-containing liposomes as vaccine adjuvants. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7: 693-8.
9. Boyaka PN, Marinaro M, Vancott JL, et al. Strategies for mucosal vaccine development. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 35-45.
10. Phalipon A, Sansonetti PJ. Microbial-host interactions at mucosal sites. Host response to pathogenic bacteria at mucosal sites. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998; 236: 163-89.
11. Hein W.R. Organization of mucosal lymphoid tissue. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236: 1-15.
12. Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN, Haraldsen G. Mucosal immunology of the upper airways: an overview. *Ann NY Acad Sci* 1997; 830: 1-18.
13. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179: S470-4.
14. Neutra MR. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236: 17-32.
15. Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today* 1999; 20: 383-4.
16. Corthesy B, Spertini F. Secretory immunoglobulin A: from mucosal protection to vaccine development. *Biol Chem* 1999; 380: 1251-62.
17. Bouvet JP. Complexité de la première barrière de défense immunitaire dans les muqueuses. *Med Sci* 1999; 15: 1395-400.

## RÉFÉRENCES

18. Freytag LC, Clements JD. Bacterial toxins as mucosal adjuvants. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236: 215-36.
19. Killeen K, Spriggs D, Mekalanos J. Bacterial mucosal vaccines: *Vibrio cholerae* as a live attenuated vaccine/vector paradigm. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236: 237-54.
20. Morrow CD, Novak MJ, Ansardi DC, Porter DC, Moldoveanu Z. Recombinant virus as vectors for mucosal immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236: 255-73.
21. ACIP Recommendation: US Rotavirus vaccine. *CDC Media Relations* 1999; 404: 639: 32-86.
22. Intussusception among recipients of Rotavirus vaccine-US, 1998-1999. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1020-1.
23. Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J. Intestinal and systemic immune responses in humans after oral immunization with a bivalent B subunit-01/0139 whole cell cholera vaccine. *Vaccine* 1996; 14: 1459-65.
24. Taylor DN, Sanchez JL, Castro JM, et al. Expanded safety and immunogenicity of a bivalent, oral, attenuated cholera vaccine, CVD 103-HgR plus CVD 111, in United States military personnel stationed in Panama. *Infect Immun* 1999; 67: 2030-4.
25. Cohen D, Ashkenazi S, Green M, et al. Safety and immunogenicity of investigational *Shigella* conjugate vaccines in Israeli volunteers. *Infect Immun* 1996; 64: 4074-7.
26. Coster TS, Hoge CW, VanDeVerg LL, et al. Vaccination against shigellosis with attenuated *Shigella flexneri* 2a strain SC602. *Infect Immun* 1999; 67: 3437-43.
27. Tacket C, Kotloff KL, Losonsky G, et al. Safety of live oral *Salmonella typhi* vaccine strains with deletions in *htrA* and *aroC*, *aroD*, and immune responses in humans. *Infect Immun* 1997; 65: 452-6.
28. Savarino SJ, Hall ER, Bassily S, et al. Oral, inactivated, whole cell enterotoxigenic *Escherichia coli* plus cholera toxin B subunit vaccine: results of the initial evaluation in children. PRIDE Study Group. *J Infect Dis* 1999; 179: 107-14.
29. Sansonetti PJ. Slaying the hydra all at once or head by head? *Nat Med* 1998; 4: 499-500.
30. Arntzen CJ. Pharmaceutical foodstuffs-oral immunization with transgenic plants. *Nat Med* 1998; 4: 502-3.
31. Lehner T, Wang Y, Ping L, et al. The effect of route of immunization on mucosal immunity and protection. *J Infect Dis* 1999; suppl 3: S489-92.
32. Glenn GM, Rao M, Matyas GR, Alving CR. Skin immunization made possible by cholera toxin. *Nature* 1998; 391: 851-3.

## m/s 2000

## Summary

### Mucosal vaccination is finding a place among the current vaccine strategies

Among the many vaccine approaches developed in the recent past, mucosal vaccination has been a major focus. Oral vaccination has been particularly studied for the development of vaccines against enteric pathogens. To induce a local immune response, protective antigens have to be targeted to the intestinal mucosa-associated lymphoid follicles. Two types of approaches are currently being developed: (1) live attenuated strains constructed by specific inactivation of virulence factors; (2) subunit vaccines using the purified protective antigens combined to a delivery system. Several vaccine candidates are promising (live attenuated strains for shigellosis; killed bacteria combined to the B subunit of cholera toxin, a potent mucosal adjuvant, for cholera). However, recent disappointing results (intussusception occurring following vaccination in children with a live rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine; low immunogenicity of live bacterial attenuated strains tested in endemic areas...) emphasize some limitations that remain to be solved. Innovative strategies are being investigated: intranasal vaccination inducing both systemic and local immune responses at different mucosal sites, edible plant vaccines... The future remains full of promise.