

> L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un microbe, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse. Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux en induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices avant tout contact avec l'agent pathogène. Les vaccins injectables traditionnels engendrent une bonne immunité systémique, mais n'induisent pas ou peu d'immunité muqueuse, certains d'entre eux toutefois confèrent une protection par transsudation des immunoglobulines à travers les muqueuses. La voie intramusculaire est classique et la plus utilisée avec la voie sous-cutanée, la voie intradermique n'est préconisée que pour certains vaccins, elle est de réalisation plus délicate. Les vaccins muqueux sont administrés essentiellement par voie nasale ou orale ; ils offrent l'avantage singulier d'induire une réponse immunitaire protectrice à la fois muqueuse et systémique et de s'opposer ainsi au franchissement des muqueuses, porte d'entrée de la plupart des agents pathogènes bactériens et viraux. Les vaccinations non invasives épidermiques (percutanées) et muqueuses sont prometteuses, tout particulièrement dans une perspective de vaccination de masse. <

Voie épidermique-percutanée

Immunsation épidermique

L'application d'antigènes directement sur la peau est susceptible d'induire une réponse immunitaire humorale. L'enjeu n'est pas négligeable car le recours à des *patches* constituerait un mode d'administration simple, non douloureux et utilisable à tout âge notamment chez les nourrissons.

La peau est compétente sur le plan immunologique car pourvue en cellules impliquées dans l'immunité,

Article reçu le 11 septembre 2006, accepté le 25 novembre 2006.

Nouvelles voies d'administration Vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse

François Denis, Sophie Alain, Marie-Cécile Ploy



Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, EA 3175, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France. francois.denis@unilim.fr sophie.alain@unilim.fr marie-cecile.ploy@unilim.fr

notamment en cellules de Langerhans et en cellules dendritiques.

Dans les conditions normales, en l'absence de préparation, le *stratum corneum* (SC) constitue une barrière efficace à la pénétration des fluides, des molécules et des particules de grande taille, y compris les microbes. Mais l'utilisation de *patches* et un traitement minimal du *stratum corneum* permettent le passage d'antigènes de 1 MDa [1]. Différentes stratégies peuvent être utilisées pour favoriser cette pénétration : simple occlusion, hydratation du SC qui provoque un gonflement transitoire des kératinocytes et un mélange des liquides dans les espaces intercellulaires, qui disparaît quand la peau se dessèche. On peut aussi utiliser des crèmes exfoliantes. D'autres méthodes, abrasives, sont plus brutales : utilisation d'un ruban adhésif, frottements répétés avec de la gaze, de la toile Emery, une pierre ponce, des ultrasons, sur une peau préalablement hydratée.

Des essais réalisés chez la souris ont donné des résultats encourageants [2]. Par exemple, si l'on administre à une souris de l'anatoxine tétanique, par voie épidermique après frottement à la toile Emery (10 fois) ou à la pierre ponce (20 fois), les taux sériques d'anticorps sont voisins de ceux qui sont obtenus après injection, par voie intramusculaire, de la même dose de toxine associée à l'hydroxyde d'aluminium (adjuvant). Chez la souris, l'utilisation d'adjuvants de vaccination sous forme d'applications « topiques » (*patches*) entraîne l'apparition des isotypes IgG et IgA spécifiques



de l'anatoxine tétanique dans les sécrétions muqueuses de l'animal, notamment dans les sécrétions pulmonaires et les selles, et même au niveau de la muqueuse vaginale ! Il existe des *patches* adjuvants (IS® Iomai Band-Aid®).

La répétition des applications induit des réponses anamnétiques et permet d'obtenir des titres d'anticorps sériques plus durables et stables.

Immunisation trans-cutanée (ITC)

Chez l'homme, les études d'ITC en sont encore au stade préliminaire [1]. Une prévention contre les diarrhées à *E. coli* faite en immunisant simultanément avec la toxine LT (entérotoxine thermolabile) et le facteur de colonisation (CS6) montre la présence d'IgG et IgA anti-CS6 sériques respectivement chez 65 % et 53 % des sujets vaccinés et anti-LT chez 100 % et 90 % d'entre eux. Mais les paramètres assurant l'efficacité de la stratégie percutanée (préparation de la peau, durée du contact, rythme des « rappels », quantité d'antigènes, addition d'adjuvants) ne sont pas encore complètement définis. De même l'évaluation des effets indésirables, lésions papulomaculeuses, prurit, douleur, doit être complétée, même si les essais montrent globalement une bonne tolérance.

Vaccination par voie intradermique

BCG

Le vaccin antituberculeux, ou vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin), est dérivé d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par passages successifs sur des milieux à base de pommes de terre auxquels on ajoute de la bile et de la glycérine. Deux techniques vaccinales étaient utilisées en France jusqu'à la fin de l'année 2005, le système dit par applicateur ou bague (*multipuncture*) et la voie intradermique. Depuis, la production du vaccin par applicateur (bague Monovax®) est arrêtée, et seul le vaccin administré par voie intradermique est disponible. L'injection (0,05 ml chez le nourrisson de moins de 1 an ou 0,1 ml chez les sujets plus âgés) se fait au niveau du bras avec une aiguille spéciale. La souche actuellement utilisée est le BCG SSI® (souche Copenhague, produit par le *Statens Serum Institut* du Danemark). La pratique est délicate chez le nourrisson, le succès est signé par un aspect de « peau d'orange ».

L'efficacité de la vaccination par le BCG a été réévaluée récemment : si la protection des enfants vis-à-vis de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire est de l'ordre de 75 à 80 %, la protection vis-à-vis de la tuberculose de l'adulte, est, elle, très controversée (de 0 à 80 % selon les études), ce qui fait que seule l'option vaccinale du nourrisson, principale cible bénéficiant réellement de cette vaccination, est actuellement retenue.

Les complications vaccinales sont locales, abcès, adénopathies, ulcérations (1 à 2 %), et il existe aussi des réactions systémiques plus graves dont les BCGites infectieuses généralisées (2 à 5 cas/million de sujets vaccinés) survenant traditionnellement chez les enfants atteints de déficits immunitaires sévères, et ces derniers, qu'ils soient d'origine congénitale ou acquis, constituent des contre-indications à la vaccination par le BCG.

Les études de protéomique ont permis de mieux caractériser des antigènes candidats et d'obtenir des souches – notamment de BCG – modifiées, ou des souches recombinantes d'autres espèces de mycobactéries telles que *M. microti*, *M. vaccae* ou *M. smegmatis*, hyperproductrices d'antigènes de *M. tuberculosis* [3-5].

La vaccination antivariolique

Elle a été interrompue depuis l'éradication de la variole en 1980 et peut être reprise en cas d'alertes bioterroristes. Dans le passé, elle a été pratiquée par scarifications ou bagues, mais actuellement, on préconise la vaccination intradermique avec recours à une aiguille bifurquée, pour les équipes de vaccinateurs volontaires qui interviennent en première ligne.

Il s'agit d'un vaccin vivant, qui utilise du virus de la vaccine dérivée du *Cowpox virus* atténué. Deux souches sont utilisées, la souche Lister et la souche NYC BOH.

La vaccination est très efficace (protection de l'ordre de 98 %) et l'immunité est conférée probablement pour des décennies. Mais le vaccin est assez mal toléré [6] surtout lors de la primo-vaccination avec des complications loco-régionales ou générales pouvant engager le pronostic vital, vaccines progressives, vaccines généralisées et encéphalites post-vaccinales (dont l'incidence est respectivement de 0,9, 23,4 et 2,9 cas/million de primo-vaccinations) sans compter le risque d'auto-inoculation (dissémination dans des sites autres que celui de l'inoculation initiale) et de transmission à l'entourage. Dermatoses, déficits immunitaires congénitaux ou acquis (patients ayant reçu une transplantation, patients infectés par le VIH, grossesse) constituent des contre-indications.

Autres vaccins

La voie intradermique a été utilisée pour d'autres vaccins tués ou à base d'antigènes purifiés (hors autorisation de mise sur le marché), permettant d'immuniser des patients réfractaires à une immunisation par voie intramusculaire – c'est le cas des hémodialysés qui ne répondent pas au vaccin contre l'hépatite B [7] – et d'utiliser des quantités moindres d'antigènes [8]. Mais la standardisation de la technique est délicate, la réponse inconstante et la durée de protection probablement inférieure à celle que confère d'autres voies. Cette voie intradermique est actuellement testée en France pour la vaccination antigrippale et anti-rabique, et pour tenter d'obtenir une meilleure immunisation anti-HBV chez les sujets infectés par le VIH.

Vaccination par voie muqueuse

Le fonctionnement du système immunitaire muqueux (*MALT, mucosa-associated lymphoid tissues*) a été très étudié. Le mieux connu est celui qui est associé à la muqueuse intestinale (*GALT, gut-associated lymphoid tissues*) et des similitudes ont été trouvées entre *GALT* et *BALT (bronchi-associated lymphoid tissues)* alors que le tractus génital présente des caractéristiques qui lui sont propres [9]. Le mécanisme intime de la réponse muqueuse fait l'objet d'un article spécifique dans ce numéro [10].

Le spectre des sites effecteurs est plus large que le spectre des sites inducteurs (Figure 1). L'immunité locale est caractérisée par l'induction d'une production locale d'immunoglobulines de l'isotype A (IgA) au niveau de la muqueuse et par une réponse systémique avec production d'immunoglobulines sériques d'isotype G (IgG) susceptibles de traverser la muqueuse ; ainsi, au niveau vaginal, les IgG sont majoritaires.

L'administration d'un vaccin par voie muqueuse nécessite un système de vectorisation assurant un ciblage optimal vers les organes lymphoïdes inducteurs de la réponse muqueuse. Deux approches sont développées, utilisant les vaccins sous-unités constitués d'antigènes protecteurs délivrés *via* divers systèmes de vectorisation, et les vaccins vivants de virulence atténuée [11].

Différentes voies d'administration sont envisageables : voie orale (voire rectale) pour les agents responsables de maladies diarrhéiques ou dont la porte d'entrée est digestive, voie nasale pour les microbes responsables d'infections respiratoires, voie génitale pour les infections sexuellement transmissibles (IST).

Mais, en dehors du recours à une immunisation *via* la voie qui peut correspondre à la porte d'entrée, on peut aussi recourir à la voie muqueuse pour induire une réponse systémique voire « multi-muqueuse » vis-à-vis de n'importe quel antigène pour prévenir une infection quelles qu'en soient la porte d'entrée ou les manifestations cliniques.

Vaccination par voie orale

Vaccins bactériens

Ce sont surtout les bactéries responsables d'infections entériques – agent du choléra (*Vibrio cholerae*), shigelles, agent de la fièvre typhoïde (*Salmonella typhi*) – et d'infections cholériformes causées par les *Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC), qui ont donné lieu à des recherches ciblant essentiellement trois types d'antigènes : le système d'adhérence ou d'interaction des pathogènes avec l'épithélium intestinal, les entérotoxines ou cytotoxines protéiques, les antigènes somatiques (Ag O) ou éventuellement les antigènes capsulaires (Ag K).

Pour *V. cholerae*, plusieurs souches vivantes atténuées sont à l'étude. Le vaccin Dukoral® (SBL Vaccines AB, Stockholm) est administré *per os* à raison de 2 ou 3 doses. Il doit être mélangé avec du bicarbonate de sodium afin de neutraliser l'acidité gastrique qui dénature rapidement la sous-unité B de la toxine cholérique, l'un des constituants du vaccin ; il contient aussi des *Vibrio cholerae* 01 tués (biotype classique et El Tor des sérotypes Inaba et Ogawa). Les études conduites

au Bangladesh et au Pérou ont montré une efficacité protectrice à court terme (6 mois) de 85 %, mais transitoire puisqu'elle n'est plus que de 60 % la seconde année [12].

Différents vaccins sont à l'étude ou disponibles contre les *Shigella* : *S. flexneri* sérotype 2a (SC 602), *S. dysenteriae* 1 (SC 599) et sont administrés en une seule dose. Ils sont en phase 2 de développement et les résultats sont encourageants, mais ils sont spécifiques de sérotype.

Contre *Salmonella enterica*, serovar Typhi, un vaccin vivant oral de virulence atténuée a été développé. La souche Ty 21 (Vivotil®) confère une protection dont l'importance varie selon les études. Les résultats utilisant des souches portant des délétions dans des gènes codant pour des facteurs essentiels à la survie intratissulaire de la bactérie sont satisfaisants en termes de tolérance et d'immunogénicité.

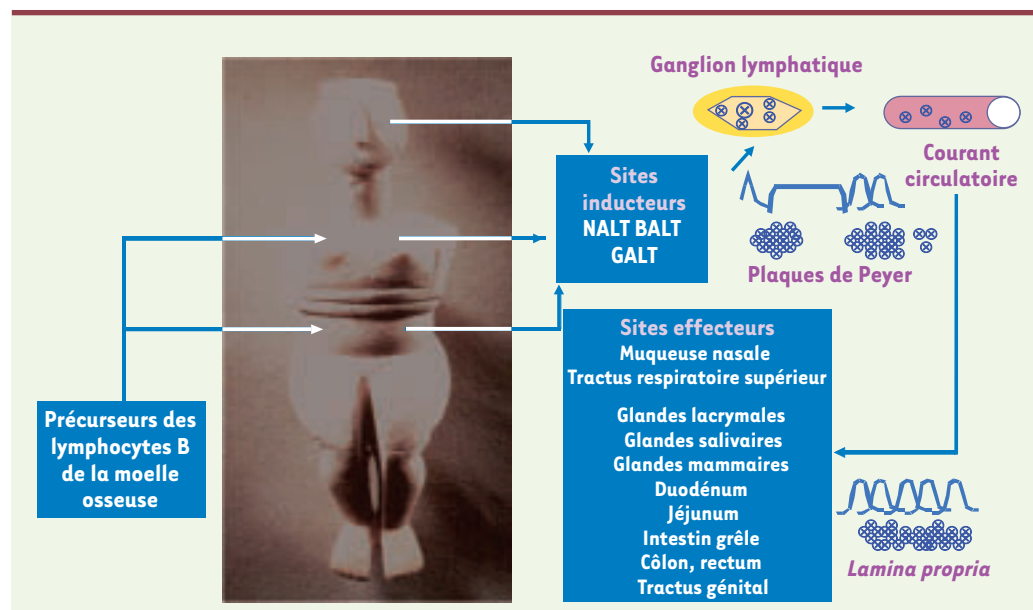


Figure 1. Schéma hypothétique représentant le système immunitaire commun des muqueuses. Il existe un système commun des muqueuses chez l'homme, MALT (*mucosa-associated lymphoid tissues*), impliquant des tissus lymphoïdes de différents sites anatomiques : muqueuse nasale (anneau de Waldeyer), bronchiques, intestinaux (plaques de Peyer, *lamina propria*), génitaux (cellules de Langerhans), etc. Ces différentes formations lymphoïdes représentent le site d'induction de la réponse. Le second compartiment est formé de lymphocytes T mûrs et de plasmocytes qui, après migration hémolympatique disséminent dans les différentes muqueuses et constituent les effecteurs de la réponse locale humorale et cellulaire. Ainsi, à partir du site inducteur situé au niveau de l'arbre digestif, tel que l'iléon, le spectre des sites effecteurs peut s'élargir, développant une immunité muqueuse allant de l'arbre respiratoire supérieur aux glandes lacrymales, salivaires, mammaires, à l'intestin grêle, au gros intestin voire au tractus génital. NALT : tissus lymphoïdes associés à la muqueuse nasale (*nasal-associated lymphoid tissue*) ; BALT : tissus lymphoïdes associés aux bronches (*bronchi-associated lymphoid tissue*) ; GALT : tissus lymphoïdes associés à l'intestin (*gut-associated lymphoid tissue*).

Pour prévenir les infections à *E. coli* (ETEC), un vaccin oral proche de celui qui a été développé contre le choléra a été fabriqué : il associe des bactéries tuées et la sous-unité B de *V. cholerae* (CTB), et la protection est de l'ordre de 50 % à 67 % [13].

Une immunisation par voie orale avec une souche vivante de *Chlamydia trachomatis* a induit une réponse de type IgA au niveau des tractus génital, respiratoire et digestif ; un rappel local au niveau de la muqueuse génitale induit une meilleure réponse qu'un rappel administré par voie orale [12].

Des pistes novatrices sont explorées : par exemple, l'induction d'une immunisation avec des aliments transgéniques (bananes par exemple) qui, exprimant des antigènes d'intérêt vaccinal, que ceux-ci concernent ou non la prévention d'infections entériques, induisent des réponses immunes protectrices chez l'homme.

Vaccins viraux

Le vaccin poliomyélitique oral (VPO)

Il a été conçu par Sabin et la formulation arrêtée six ans après le développement du vaccin injectable (VPI) par Salk en 1955. Le vaccin oral contient des souches atténuées appartenant aux trois sérotypes (souches Sabin 1, 2 et 3). L'atténuation des souches reflète leur capacité réduite d'atteindre ou de proliférer dans le système nerveux central de l'homme alors même que leur capacité de proliférer dans l'intestin est intacte. L'administration du vaccin se fait par voie orale, et induit une immunité muqueuse probablement de durée limitée et, facteur essentiel, une immunité humorale bloquant la virémie. Cela empêche, en cas d'infection des sujets vaccinés par une souche sauvage neurovirulente que celle-ci n'atteigne les tissus nerveux. Le calendrier vaccinal de l'OMS recommande un schéma en 4 doses de VPO pour les pays en voie de développement avec administration à la naissance puis à 6, 10 et 14 mois. Ce schéma résulte en un pourcentage élevé de sujets immunisés contre les sérotypes 1 (88-98 %), 2 (97-100 %) et 3 (72-100 %) dans trois pays (Gambie, Oman, Thaïlande) [14].

Le VPO, outil privilégié par l'OMS pour éradiquer la poliomyélite, mais qui n'est plus disponible en France, présente des avantages et des inconvénients par rapport au VPI (Tableau I).

Le dernier cas autochtone de poliomyélite a été observé en France en 1990. L'éradication de la poliomyélite grâce au recours aux deux types de vaccins (VPI et VPO) semblait à portée de main, mais une récente flambée, ayant comme point de départ le Nigéria, est à l'origine d'une reprise de l'infection dans une dizaine de pays sur plusieurs continents.

Les vaccins rotavirus [15, 16]

Les rotavirus présentent une grande diversité antigénique. Les souches humaines (HRV) appartiennent essentiellement au groupe A et sont désignées notamment par leurs antigènes G et P. Les anticorps neutralisants sont essentiellement dirigés contre l'antigène G. Beaucoup de combinaisons sont possibles du fait de réassortiments génétiques favorisés par le caractère segmenté de l'ARN. Les souches les plus répandues étant G1P [16], G2P [4], G3 [P8] et G4P [16] ; les types G1 à G4 regroupent plus de 90 % des souches circulant dans les pays développés.

Tous les vaccins développés sont vivants, atténués, et administrés par voie orale.

Le Rotashield® (Wyeth) contenait une souche simienne (G3) et trois souches recombinantes entre ce virus et des souches humaines (G1, G2 ou G4). Il avait été autorisé aux États-Unis, puis retiré du fait d'une augmentation du risque d'invagination intestinale. Deux autres vaccins plus récents ont été développés : le Rotateq® (Merck) est un vaccin pentavalent (3 doses) fait de souches recombinantes humaines - bovines (WC3) exprimant les types G1, G2, G3 et G4 et le type P [16]. Le

Vaccin polio inactivé injectable (VPI)
Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Innocuité (utilisable chez les patients immunodéficients et immunosupprimés) • Combinaison possible avec d'autres vaccins injectables (DTP, DTCP, DTC, HibP...)
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Immunité à durée limitée (rappels réguliers) • Très faible immunité intestinale (peu d'effet sur la circulation du virus) • Voie invasive, personnel qualifié • Onéreux
Vaccin polio vivant oral (VPO)
Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Immunité durable (humorale et locale) • Affecte la circulation du virus (immunité intestinale) • Peut être administré par du personnel peu qualifié • Faible coût
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Complique la surveillance des poliovirus • Instabilité génétique et phénotypique (retour à la virulence, recombinaisons « inter typiques » entre souches vaccinales et sauvages et avec d'autres entérovirus tels les coxsackies) • Taux de séroconversion plus faible dans certaines conditions (diarrhée, interférences avec autres entérovirus, allaitement et anticorps maternels) • Déconseillé chez les patients immunodéficients (neurovirulence, excrétion à long terme) • Inactivation par la chaleur (chaîne du froid stricte)

Tableau I. Principaux avantages et inconvénients des vaccins antipoliomyélitiques (adapté de [14]).

Rotarix® (GlaxoSmithKline, GSK) est un vaccin monovalent (2 doses) dérivé d'une souche humaine G1P [16] atténuée par passages successifs sur des cultures cellulaires. Ce vaccin induirait une immunité protectrice croisée vis-à-vis des autres types.

Les études de phase 3 de ces deux derniers vaccins portent sur plus de 60 000 enfants âgés de 2 à 4 mois, et montrent une protection de l'ordre de 75-85 % vis-à-vis de toutes les diarrhées à rotavirus. La protection atteint 98-100 % pour la prévention des infections sévères, sans risque accru d'invagination intestinale. Ces deux vaccins sont sur le point d'être commercialisés.

La vaccination, administrée selon le vaccin en 2 ou 3 prises orales avant l'âge de 6 mois, protège le nourrisson, sans rappel, pour toute la tranche d'âge à risque (< 5 ans).

Coronavirus

Le virus du syndrome respiratoire aigu (SRAS) étant transmis par inhalation ou sur le mode fécal-oral, l'obtention d'une immunité muqueuse (et systémique) est très intéressante. Récemment, l'administration orale et nasale d'une souche bactérienne de *Lactobacillus casei* recombinante [17] produisant des segments de la protéine S d'une souche de SRAS-CoV a induit une réponse sérique de type IgG et muqueuse de type IgA (anticorps neutralisants) dirigée contre les peptides S. Des essais chez l'homme sont envisagés.

Voie nasale

Vaccin coqueluche

Des essais très récents utilisant une souche de *Bordetella pertussis* génétiquement atténuée ont montré son efficacité dans un modèle animal, après administration, en une seule dose, par voie intranasale [18, 19].

Vaccin influenza [20-22]

La vaccination avec des souches de virus grippal vivantes nécessite une atténuation de la virulence, obtenue par exemple en cultivant les souches à basse température, 25-26°C au lieu de 37 °C pendant des dizaines de passages successifs afin d'obtenir des souches dites *cold-adapted* (Ca). Cela a pour effet de réduire leur réplication par rapport à celle des souches initiales. Les souches vaccinales sont ensuite réalisées en cocultivant les souches Ca atténuées et des souches grippales virulentes. La souche vaccinale garde 6 des 8 gènes de la souche Ca et intègre 2 gènes de la souche sauvage en l'occurrence ceux qui codent pour l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N ou NA). Le vaccin trivalent dit *live-cold adapted* (CAIV-T) contient trois souches A/H1 N1, A/H3 N2 et B ; la formule en est adaptée annuellement. L'administration se fait par voie intranasale à raison de 0,25 ml dans chaque narine.

Ce vaccin entraîne une augmentation du taux des anticorps sériques d'isotypes IgM et IgA deux semaines après la vaccination, taux qui décline ensuite après 4 semaines, alors que le pic des IgG se situe entre les 4^e et 12^e semaines post-vaccination ; ces anticorps persisteraient au moins 1 an. Il existe aussi une production nasale d'IgA, maximale entre 2 et 11 semaines après l'administration du vaccin, et déclinant au-delà de 6 mois. Ces isotypes IgA peuvent persister chez l'enfant durant 1 an.

La synthèse d'anticorps muqueux est considérée comme un meilleur indicateur que les anticorps sériques de l'immunogénicité du vaccin atténué et de la protection qu'il confère [20]. Plusieurs travaux ont comparé l'efficacité de vaccins vivants atténués administrés par voie nasale (CAIV) et de vaccins tués (TIV) en administrant chez les adultes volontaires des souches sauvages H1N1 et H3N2 [21].

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 révèlent une immunogénicité et une efficacité réduites chez les sujets âgés [20].

Virus respiratoire syncytial [22]

Différentes approches vaccinales actuellement testées dans des essais cliniques de phase 3 utilisent des fractions antigéniques (protéines F et G) administrées par voie parentérale.

La voie muqueuse utilisant un vaccin vivant atténué est apparue logique.

Divers mutants ont été testés : mutants thermosensibles cpts (*cold passaged temperature sensitive*), souches génétiquement modifiées avec incorporation des protéines F et G, souches chimériques humaines/bovines. Ces approches sont conceptuellement intéressantes, la vaccination mimant l'infection, mais les essais sont actuellement décevants et ces vaccins ne sont pas exempts d'effets secondaires.

Vaccin rougeole-oreillons-rubéole

L'administration sous forme d'aérosols de vaccins vivants atténués initialement destinés à être utilisés par voie intramusculaire donne des résultats très encourageants.

L'évaluation du taux des anticorps après l'administration chez des adultes du vaccin rougeole-oreillons-rubéole par ces deux voies montre que les aérosols induisent des titres d'anticorps sériques plus élevés que l'administration parentérale pour les trois valences (rougeole-oreillons-rubéole). Mais les infections respiratoires dues à d'autres germes sont susceptibles d'entraver la réponse.

Des dizaines de tentatives de vaccination contre la rougeole par différentes voies [23] ont permis de cerner les avantages et les inconvénients des voies muqueuse, nasale, et par aérosols comparativement aux voies sous-cutanée et intradermique (*Tableau II*).

Virus du Sida

La voie nasale, seule ou combinée à la voie orale, a été utilisée pour immuniser et protéger des primates non humains contre des virus apparentés au VIH (SIV mac 251, S HIV 89.6 P). L'administration de virus recombinants poliovirus 1-SIV ou de particules SIV p55 (avec de la toxine cholérique CT) entraîne une réponse sérique (IgG) voire rectale et vaginale (IgA) (pour revue, voir [24]).

Voie rectale

Cette voie peut être appropriée pour immuniser contre des agents entéropathogènes tels que les rotavirus.

Alors que des pseudoparticules virales (*virus like particles*) de rotavirus administrées par voie orale à des souris BALBc n'induisent pas de protection, le recours à la voie rectale et à des adjuvants (toxine cholérique CT ou d'*E. coli* LT) entraîne une réponse spécifique et protectrice de type IgA dans les selles, la salive et le sérum, et de type IgG dans le sérum [25].

Des vaccinations intrarectales utilisant des souches atténuées ou des antigènes de poliovirus, des peptides VIH/VIS, ou encore des virus grippaux, ont induit des réponses spécifiques locales (intestin) et dans d'autres sites partageant une immunité muqueuse commune [24, 26, 27].

En conclusion, la voie muqueuse apparaît très prometteuse, mais nécessite, comme la voie cutanée, le recours à des adjuvants afin

d'optimiser la réponse. Toutefois, des facteurs limitants spécifiques à la voie muqueuse pourraient émerger, comme des phénomènes de tolérance (tolérance muqueuse), ou l'induction de phénomènes d'auto-immunité se traduisant par des maladies inflammatoires de l'appareil digestif [26, 27], sans compter les risques encourus par les patients immunodéprimés s'ils utilisent des souches vivantes même atténuées par voie muqueuse.

Conclusions

Le choix des modalités vaccinales est complexe et les résultats peuvent être influencés par de nombreux facteurs : outre la nature des antigènes, il peut s'agir de la dose, du type d'adjuvant, des délais entre l'administration du vaccin et l'évaluation de son efficacité.

Jusqu'à ce jour, à de rares exceptions près, les vaccins étaient surtout administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'avantage de ces voies tient à un contrôle de la dose injectée, et à un dépôt de l'antigène, libéré progressivement en stimulant le système immunitaire de manière adéquate, mais en induisant surtout une réponse systémique.

La voie intradermique ne permet pas un strict contrôle de la dose administrée.

Quant aux voies non invasives, qu'il s'agisse des technologies transcutanées et des administrations muqueuses, elles ont pour elles leur simplicité. La voie épidermique ou transcutanée est prometteuse et peut révolutionner la vaccination de masse [28]. La voie muqueuse est connue depuis des décennies et a déjà été utilisée très largement (vaccination par voie orale contre le poliovirus). Certains vaccins utilisables

Voie administration	Avantages	Inconvénients
Sous-cutanée	<ul style="list-style-type: none"> Bonne expérience Très bonne réponse chez les enfants initialement séronégatifs Dosage précis de la dose reçue 	<ul style="list-style-type: none"> Exigence de respect de conditions d'hygiène standard pour éviter une infection du site d'injection Difficile à utiliser en campagnes de masse
Intra-dermique	<ul style="list-style-type: none"> Réponse généralement bonne pour des petites doses 	<ul style="list-style-type: none"> Réponse modeste chez les enfants ayant une immunisation prévacinale Les jets d'injection du passé avaient une mauvaise standardisation des doses Risque de transmission d'agents infectieux d'un patient à l'autre
Aérosols	<ul style="list-style-type: none"> Méthode non invasive Bonne réponse chez les enfants initialement séronégatifs et bon effet rappel chez les autres Induction d'une immunité locale Administration possible par du personnel non médical 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessité d'une chaîne du froid Possibilité de contamination du nébuliseur par reflux Difficulté d'administration chez les jeunes enfants Interférence possible avec les Ac maternels chez le jeune enfant Peu adapté pour vaccination individuelle Études de tolérance à développer Imprécision dans les doses administrées Résultats assez variables selon les études Interférences possibles avec virus respiratoires dues à d'autres agents
Intra-nasale	<ul style="list-style-type: none"> Méthode non invasive Bonne réponse immune en général Efficacité possible même si Ac maternels Induction d'une immunité locale Possibilité d'administration par du personnel non médical 	

Tableau II. Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration : exemple du vaccin atténué rougeole (adapté de [28]).



par cette voie sont disponibles et prometteurs (grippe, rotavirus), d'autres plus limités (typhoïde, choléra) et beaucoup d'autres en développement ciblant la prévention d'infections microbiennes respiratoires, digestives voire sexuellement transmissibles. Ces vaccins d'utilisation simple peuvent conférer une protection locale, muqueuse et systémique.

Les « vaccins-aliments » constituent aussi une perspective de vaccination combinant nutrition et immunisation.

Il est essentiel de poursuivre l'effort vaccinal tant dans les pays riches que dans les pays en développement en facilitant l'accessibilité aux vaccins, et en simplifiant leur administration en utilisant notamment la voie muqueuse, particulièrement dans le domaine des infections respiratoires et des maladies diarrhéiques. Chaque année, plusieurs milliards d'épisodes diarrhéiques causent plus de cinq millions de décès [29] et plus de 95 % de ces infections surviennent dans les pays en voie de développement. ♦

SUMMARY

New routes of administration: epidermal, transcutaneous mucosal ways of vaccination

A successful vaccine triggers the interaction of various cells of the immune system as does a regular immune response. It is thus necessary to introduce the vaccine antigens into an anatomic site where they will contact immune cells. The route of administration is thus critical for the outcome of vaccination. Intramuscular or subcutaneous injections are the most popular. Antigens injected intramuscularly can form persistent precipitates that are dissolved and re-absorbed relatively slowly. If injecting antigens is a quick, easy and reproducible way to vaccination, it requires trained personnel. Alternatives exist, through non-invasive formulations which allow administration by the patient or a third party with no particular expertise. The skin, especially its epidermal layer, is an accessible and competent immune environment and an attractive target for vaccine delivery, through transcutaneous delivery or immunostimulant patches. Mucosal immunization is another strategy: its major rationale is that organisms invade the body via mucosal surfaces. Therefore, local protection at mucosal surface as well as systemic defense is beneficial. Various formulations of mucosal vaccines have been developed, such as the Sabin oral polio vaccine (OPV), rotavirus vaccines, cold-adapted influenza vaccines or vaccine against typhoid fever. Thus we are entering in an era where mucosal and transcutaneous immunisation will play an important role in disease management. However, it has not been so easy to obtain regulatory approval for mucosal or transcutaneous formulations and needle-based vaccines continue to dominate the market. ♦

RÉFÉRENCES

1. Glenn GM, Kenney RT, Ellingsworth LR, et al. Transcutaneous immunization and immunostimulant strategies: capitalizing on the immunocompetence of the skin. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2 : 253-67.
2. Glenn GM, Rao M, Matyas GR, Alving CR. Skin immunization made possible by cholera toxin. *Nature* 1998; 391 : 851-3.
3. Doherty TM, Andersen P. Vaccines for tuberculosis: novel concept and recent progress. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 : 687-702.
4. Fine PEM, Rodrigues LC. Mycobacterial diseases. In : Moxon ER, ed. *Modern vaccines : current practice and new approaches. A Lancet review*. London : Edward Arnold, 1990 : 67-74.
5. Girard MP, Fruth V, Kieny MP. A review of vaccine research and development: tuberculosis. *Vaccine* 2005; 23 : 5725-31.
6. Henderson DA, Borio LL, Lane JM. Smallpox and vaccinia. In : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 123-53.
7. Poux JM, Ranger-Rogez S, Lagarde C, et al. Vaccination contre l'hépatite B : intérêt de l'administration intradermique chez les dialysés non-répondeurs par voie intramusculaire. *Presse Med* 1995; 34 : 803-6.
8. Groshede PM, Heijtkink RA, De Knecht RJ, Schalm SW. Low dose hepatitis B vaccination in medical students: experience with the intradermal versus intramuscular route, and plasma versus recombinant vaccines. In : Coursaget P, Tong MJ, eds. *Progress in hepatitis B immunization*. Colloque Inserm, vol. 194. Paris : Inserm-John Libbey Eurotext, 1990 : 258.
9. Denis F, Cogne M, Belec L. Femme enceinte et défense immunitaire antivirale. In : Denis F, ed. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. Paris : John Libbey Eurotext, 1999 : 24-56.
10. Anjuère F, Czerkinsky C. Vaccination préventive et approches innovantes immunité muqueuse et vaccination. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 371-8.
11. Phalipon A, Sansonetti P. La vaccination muqueuse cherche sa place parmi les nouvelles stratégies vaccinales. *Med Sci (Paris)* 2000; 16 : 905-11.
12. Cui ZD, Tristram D, La Scolea LJ, et al. Induction of antibody response to *Chlamydia trachomatis* in the genital tract by oral immunization. *Infect Immun* 1991; 59 : 1465-9.
13. Hill DR, Ford L, Lalloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet* 2006; 6 : 361-73.
14. Delpeyroux F, Crainic R. L'éradication de la poliomyélite : un défi à l'aube du XXI^e siècle. *Virologie* 1998; 2 (n° spécial) : 30-41.
15. Desselberger V. Vaccins antirotavirus : développements et perspectives. *Virologie* 2005; 9 : 177-80.
16. Pothier P, Agnello D. Les rotavirus et leur prévention. *Spectra Biologie* 2006; n° 150 : 23-7.
17. Lee JS, Poo H, Han DP, et al. Mucosal immunization with surface-displayed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike proteins on *Lactobacillus casei* induces neutralizing antibodies in mice. *J Virol* 2006; 80 : 4079-87.
18. Locht C. Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. *Plos Pathogens* 2006; 2 : 7.
19. Guiso N. Impact de la vaccination sur l'épidémiologie des maladies infectieuses : exemple de la coqueluche. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 399-403.
20. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181 : 1133-7.
21. Belshe RB, Maassab HF, Mendelman PM. Influenza vaccine-live. In : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 371-88.
22. Denis F, Alain S, Hantz S, Lagrange P. Vaccination antivirale et immunité muqueuse respiratoire : un concept séduisant pour des résultats encore décevants. *Presse Med* 2005; 34 : 1245-53.
23. De Castro JF, Bennett JV, Rincon HG, 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.
24. Neutra MR, Kozlowski PA. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 : 148-58.
25. Parez N, Fourgeux C, Mohamed A, et al. Rectal immunization with rotavirus virus-like particles induces systemic and mucosal humoral immune responses and protects mice against rotavirus infection. *J Virol* 2006; 80 : 1752-61.
26. Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 : 430-45.
27. Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via the mucosal routes. *Rev Infect Dis* 1980; 2 : 352-69.
28. Glenn GM, Kenney RT. Mass vaccination: solutions in the skin. In : Plotkin SA, ed. *Mass vaccination: global aspects-progress and obstacles*. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2006 : 247-68.
29. World Health Reports. *Fifty facts from the world health report 1998 : global health situation and trends*. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 1998 : 1955-2025.

TIRÉS À PART

F. Denis