

Un vaccin universel contre la grippe

Et si on utilisait une bactérie ?

Caroline Saraiva, Salomé Rouland

Master 2 Infectiologie, Immunité, Vaccinologie et Biomédicaments (I²VB), Université de Tours, France.

caroline-saraiva@hotmail.fr

salome.rouland3@orange.fr

La grippe : un problème de santé publique qui revient tous les ans

La grippe est une infection virale des voies respiratoires qui touche environ un milliard de personnes chaque année dans le monde, entraînant entre 290 000 et 650 000 décès par an [1]. Cependant, il n'existe pas un seul virus responsable de la grippe chez l'humain mais des dizaines. Ces virus, dont les principaux, de types A et B, provoquent des épidémies saisonnières, sont nommés « *Influenza* ». Les virus de type A sont les plus virulents et à l'origine des pandémies et épidémies graves dans le monde.

Les virus influenza se caractérisent par une grande variabilité génétique. Au sein du type A, les virus se divisent en différents sous-types en fonction des glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Ces protéines sont impliquées dans l'attachement du virus aux cellules hôtes et dans la libération des nouveaux virions de la cellule infectée. Il existe 18 types de HA et 11 types de NA différents [2]. Ainsi, les virus influenza de type A sont nommés de la manière suivante : H1N1, H3N2, H5N1. Les mutations dans les gènes codant les glycoprotéines HA et NA, ainsi que les réassortiments ayant lieu lors de co-infections, sont à l'origine de la circulation d'un virus différent, sur le plan antigénique, chaque hiver au sein d'une population naïve immunologiquement [3].

La vaccination est l'une des stratégies les plus efficaces en santé publique pour protéger contre la grippe.

Les vaccins actuellement utilisés sont pour la majorité inactivés, induisant la production d'anticorps ciblant la glycoprotéine de surface HA. Pour élargir leur spectre de protection, ces vaccins comportent généralement un mélange de 4 souches virales inactivées, ils sont dits quadrivalents [4]. Cependant, en raison des variations antigéniques auxquelles les glycoprotéines HA et NA sont soumises, la composition du vaccin doit être révisée chaque année. La prédiction et le choix des souches à inclure dans le vaccin est un long processus débutant au mois de février et allant jusqu'au mois d'octobre, au moment où la saison de la grippe commence. On estime que l'efficacité globale du vaccin est de 38 % toutes années confondues [2]. La grippe reste donc un défi majeur de santé publique nécessitant une vigilance continue. La recherche et l'innovation s'orientent vers le développement d'une formulation vaccinale qui, en plus de protéger contre toutes les souches virales, n'aurait plus la nécessité d'être renouvelée annuellement.

Un vaccin universel : comment ?

Pour créer un vaccin universel, l'équipe de Huang *et al.* a fait le choix de cibler la protéine de surface M2, dont la séquence du domaine extracellulaire est conservée entre toutes les souches influenza de type A [5]. Suite à une infection, celle-ci est exprimée à la surface des cellules infectées. La protéine étant immunogène, cela favorise leur reconnaissance et leur élimination par le système immunitaire [6].

Les chercheurs ont sélectionné 5 sous-types de virus influenza A ayant causé des épidémies dans le passé et ont assemblé le domaine extracellulaire de leur protéine M2 (M2e) pour obtenir un antigène composé de 5 fragments : l'antigène 5M2e. Ils ont ensuite testé la capacité de cet antigène à induire la production d'anticorps chez la souris. Les anticorps produits ciblaient, *in vitro*, chacun des 5 fragments de M2. En plus de la mise en évidence du caractère immunogène de l'antigène 5M2e, les résultats ont révélé l'induction de la production d'anticorps ciblant des sous-types de virus influenza A hétérologues aux 5 sélectionnés. La microscopie à fluorescence a mis en lumière la fixation de ces anticorps à la surface des cellules infectées par un virus influenza. Afin de confirmer l'induction d'une immunité humorale et cellulaire protectrice, les chercheurs ont immunisé des souris avec l'antigène 5M2e puis les ont infectées avec différents sous-types de virus. Alors que les souris non vaccinées décédaient au bout de 10 jours, les souris vaccinées survivaient à l'infection par plusieurs sous-types, même les plus éloignés de ceux inclus dans la composition du vaccin.

Une bactérie vivante comme vecteur vaccinal

Pour délivrer l'antigène 5M2e, les auteurs ont fait le choix d'utiliser une bactérie vivante. En effet, grâce à l'expression de molécules de surface telles que les MAMP (*Microbial Associated Molecular Pattern*) reconnues par les PRR (*Pattern Recognition Receptor*), les

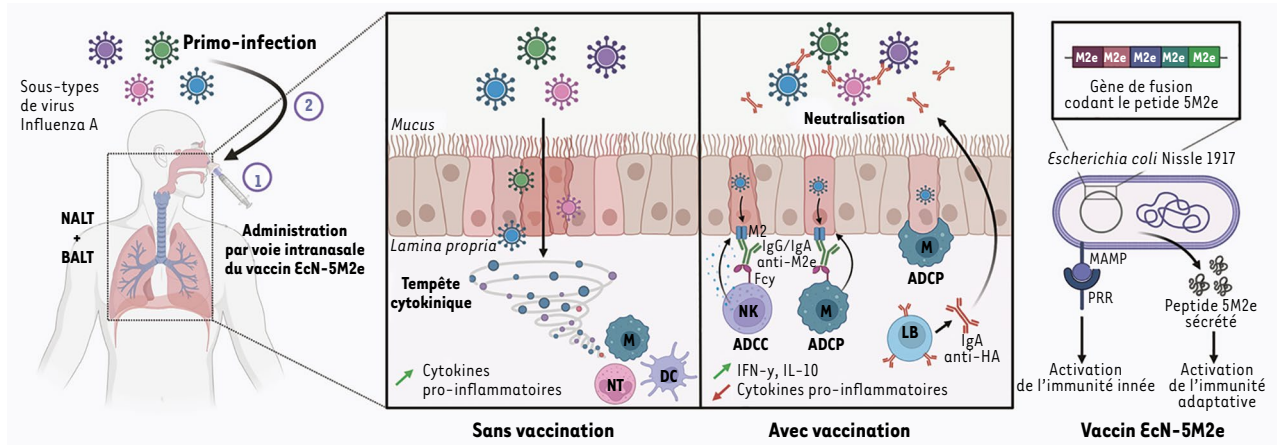


Figure 1. Protection immunitaire muqueuse conférée par le vaccin EcN-5M2e au cours d'une primo-infection par un virus influenza A. En absence de vaccination, la primo-infection virale induit une surexpression de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (M), les DC (*Dendritic Cells*) et les neutrophiles (NT) menant à une tempête cytokinique incontrôlée et à des lésions épithéliales permettant la dissémination des virus. Cette réponse inflammatoire excessive est responsable des symptômes grippaux. L'administration par voie nasale de la bactérie vivante EcN-5M2e permet de stimuler la réponse immunitaire locale au niveau du NALT (*Nose-Associated Lymphoid Tissue*) et du BALT (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*) par le biais d'interactions entre les MAMP (*Microbial Associated Molecular Pattern*) et PRR (*Pattern Recognition Receptor*) et via la production d'IgA (Immunoglobuline A) anti-HA. De plus, grâce à la sécrétion du peptide 5M2e, la vaccination par EcN-5M2e permet de stimuler la production d'IgG et d'IgA spécifiques de M2e menant à l'activation de l'ADCP (*Antibody Dependent Cell Mediated Phagocytosis*) et de l'ADCC (*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity*) médiées par les macrophages (M) et les cellules NK (*Natural Killers*) respectivement. L'ensemble de ces réponses induites par le vaccin permet de contrôler une primo-infection par un large spectre de virus influenza A. (Figure créée avec BioRender.com)

bactéries induisent une réponse immunitaire innée à large spectre. Celle-ci constitue la première ligne de défense pour limiter la propagation de pathogènes, dont le virus de la grippe. Les bactéries présentent également l'avantage d'être facilement génétiquement modifiables, permettant l'expression et la délivrance de molécules antigéniques comme la protéine 5M2e.

Toutefois, des précautions sont à prendre lorsqu'il s'agit de l'utilisation d'un microorganisme vivant comme vecteur vaccinal. C'est la raison pour laquelle la souche probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), dont l'innocuité est bien établie chez l'humain, a été sélectionnée [7]. Celle-ci a été transformée avec un plasmide codant la protéine 5M2e ainsi qu'un système de sécrétion, aboutissant ainsi à l'obtention de la souche EcN-5M2e. L'intérêt d'une telle conception est de permettre en plus d'une réponse immunitaire innée, l'induction d'une réponse immunitaire adaptative cellulaire et

humorale dirigée contre tous les sous-types de virus influenza.

La vaccination intranasale : un point crucial dans la lutte contre la grippe

Dans le cas d'une maladie respiratoire telle que la grippe, l'agent pathogène pénètre dans l'organisme par la muqueuse des voies respiratoires. Ainsi, la réponse immunitaire muqueuse joue un rôle décisif dans la lutte contre l'infection grippale [8]. Afin de mimer la voie d'entrée naturelle des virus de la grippe, les auteurs ont opté pour une administration intranasale du vaccin EcN-5M2e permettant d'activer une réponse immunitaire muqueuse locale en plus d'une réponse systémique, et de diminuer la transmission du virus.

Les résultats ont montré que les souris immunisées avec le vaccin EcN-5M2e présentaient des titres importants d'IgG (Immunoglobuline G) sériques spécifiques par rapport aux souris non vaccinées ou vaccinées avec la bactérie EcN. Des résultats similaires ont été

observés pour les anticorps de type IgA (Immunoglobuline A) dans les échantillons de NALF (*Nasal Lavage Fluid*) et de BALF (*Bronchoalveolar Lavage Fluid*), caractéristiques de la réponse muqueuse. Par ailleurs, des tests ELISA ont permis de montrer une bonne affinité des anticorps pour différents sous-types de peptides M2e homologues et hétérologues au modèle. Le vaccin a également induit une production plus importante d'IgA spécifiques de la HA virale dans le BALF des souris infectées par rapport aux souris non vaccinées.

Par ailleurs, il est bien décrit que l'infection grippale peut entraîner une tempête de cytokines pro-inflammatoires pouvant être délétère et contribuer à la sévérité de la pathologie [9]. Cependant, dans cette étude, les auteurs ont pu montrer que les BALF des souris vaccinées et infectées par des virus influenza contenaient des niveaux plus importants d'IFN- γ (Interféron gamma) et d'IL-10 (Interleukine 10),

des cytokines respectivement pro et anti-inflammatoires, en comparaison avec les souris non vaccinées. Celles-ci jouent un rôle essentiel au cours de l'infection grippale via d'une part, l'activation de réponses immunitaires antivirales avec l'IFN- γ et d'autre part, le contrôle de la réponse inflammatoire avec l'IL-10. Elles peuvent être co-produites par des lymphocytes T CD4 effecteurs [10]. Les niveaux d'IFN de type 1 (α et β) ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires étaient, au contraire, diminués. De plus, au niveau pulmonaire, aucun symptôme clinique n'a été observé chez les souris vaccinées. Ainsi, il semblerait que *EcN-5M2e* contribue au contrôle des infections grippales en favorisant une réponse immunitaire équilibrée.

Par conséquent, l'ensemble de ces données suggère que l'administration intranasale du vaccin *EcN-5M2e* permet d'induire une réponse immunitaire muco-sale spécifique et contrôlée avec un effet protecteur immédiat contre l'infection par un large spectre de virus influenza A.

Un vaccin universel prometteur

Dans cette étude, les chercheurs démontrent l'efficacité chez la souris d'un vaccin universel protégeant contre un large spectre de virus influenza A. Cette protection se fait de façon

immédiate et pour une durée de 6 mois, entraînant ainsi une protection à long terme. Ce vaccin utilise comme vecteur et adjuvant la bactérie vivante *EcN-5M2e* qui, en plus d'activer une réponse immunitaire innée précoce, induit des réponses spécifiques de l'antigène 5M2e par la synthèse d'anticorps de type IgG et IgA. Ces anticorps pourraient être impliqués dans des mécanismes de défense immunitaire dépendants de la portion Fc des anticorps : l'ADCC (*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity*) et l'ADCP (*Antibody Dependent Cell Mediated Phagocytosis*). De plus, il a été mis en évidence que la vaccination induit une production plus importante d'IgA anti-HA connus pour être impliqués dans la neutralisation virale (Figure 1). L'administration par voie nasale du vaccin *EcN-5M2e* induit une stimulation de réponses immunitaires locales et systémiques permettant ainsi de bloquer le virus dès son entrée dans l'organisme et de limiter les risques de transmission, contrairement aux vaccins injectés par voie intramusculaire. Bien que l'efficacité du vaccin *EcN-5M2e* reste à démontrer chez l'humain, la perspective d'un vaccin universel contre la grippe pourrait révolutionner la lutte contre les infections grippales dans le monde. \diamond

A universal influenza vaccine: could we use a bacterium?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

1. Influenza (Seasonal) n.d.
2. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Womens Health* 2021 ; 66 : 45–53.
3. Shao W, Li X, Goraya MU, et al. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 1650.
4. Gouma S, Anderson EM, Hensley SE. Challenges of Making Effective Influenza Vaccines. *Annual review of virology* 2020 ; 7 : 495.
5. Huang L, Tang W, He L, et al. Engineered probiotic *Escherichia coli* elicits immediate and long-term protection against influenza A virus in mice. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 6802.
6. Soema PC, Kompier R, Amorij J-P, et al. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015 ; 94 : 251–263.
7. Lynch JP, Goers L, Lesser CF. Emerging strategies for engineering *E. coli* Nissle 1917-based therapeutics. *Trends in pharmacological sciences* 2022 ; 43 : 772.
8. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol* 2019 ; 19 : 383–397.
9. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nature Reviews. Microbiology* 2021 ; 19 : 425.
10. Jankovic D, Kugler DG, Sher A. IL-10 production by CD4+ effector T cells: a mechanism for self-regulation. *Mucosal Immunol* 2010 ; 3 : 239–246.