

L'ESSENTIEL

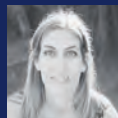
> Aux États-Unis, plusieurs essais cliniques préliminaires de vaccins par spray nasal contre le Covid-19 suggèrent que de tels vaccins pourraient être disponibles dès 2027.

> Plusieurs difficultés techniques que posaient les barrières physiologiques du nez commencent à être levées.

> Cette approche active non seulement une réaction immunitaire classique, mais aussi les premières lignes de défense de la muqueuse nasale.

> Elle serait aussi bien plus facile à développer dans les pays à faibles revenus et pourrait fonctionner pour d'autres maladies respiratoires.

L'AUTRICE



STEPHANI SUTHERLAND
docteure en neurosciences
et journaliste scientifique
en Californie du Sud

Bientôt des vaccins par spray nasal?

Des premiers résultats suggèrent que des sprays nasaux testés comme vaccins contre le Covid-19, la grippe et d'autres maladies respiratoires offriraient une protection plus rapide et ciblée que les vaccins par injection.

Alyson Velasquez déteste les aiguilles. Enfant, elle n'aimait pas les piqûres et son anxiété n'a fait que croître. «Cela a vraiment pris de l'ampleur à l'adolescence et au début de la vingtaine, confie-t-elle. C'est devenu une véritable phobie.» Elle paniquait à la vue d'une aiguille; plus d'une fois, elle s'est évanouie. Elle raconte qu'un jour, malgré l'anxiolytique qu'elle avait pris avant un rendez-vous, elle avait couru dans la pièce en hurlant «comme un enfant; j'avais 22 ans». Après cet épisode, la jeune femme, aujourd'hui âgée de 34 ans et planificatrice financière dans le sud de la Californie, a complètement arrêté les aiguilles: «Pas de vaccination, pas de prise de sang. Pendant toute ma vingtaine, c'était hors de question.»

Puis le Covid-19 est arrivé. «J'ai alors enfin compris qu'il ne s'agissait pas seulement de moi, poursuit-elle. Cela me paraissait tellement égoïste de ne pas le faire pour la santé publique et la sécurité de notre communauté mondiale.» En 2021, elle s'est donc fait vacciner contre le virus SARS-CoV-2, à l'origine de la pandémie, même si pour cela elle

© Sam Falconer



a dû s'asseoir sur les genoux de son mari pendant qu'il lui tenait les bras. «C'était un spectacle. Pauvre pharmacien... Il m'a demandé: "Êtes-vous sûre de vouloir continuer?"» Elle l'était: «Je suis très favorable aux vaccins. Je suis une personne rationnelle. Je comprends la nécessité des vaccins», insiste-t-elle. Mais aujourd'hui encore, elle a du mal à supporter chaque injection.

Ces difficultés prendraient fin si tous ses futurs vaccins étaient administrables au moyen d'un spray nasal. Or il semble que cette évolution soit en bonne voie. Des vaccins par spray nasal sont actuellement testés contre plusieurs maladies. Aux États-Unis, les premiers essais cliniques sont couronnés de succès. Deux de ces vaccins ont déclenché de multiples réactions immunitaires contre le virus SARS-CoV-2; début 2024, leurs fabricants ont reçu près de 20 millions de dollars du projet NextGen, l'initiative médicale de l'administration Biden-Harris contre le Covid-19. Les chercheurs sont optimistes et pensent qu'un spray nasal libérant un vaccin contre cette maladie a de grandes chances d'être prêt dès 2027 aux États-Unis. Et si les efforts récents se sont surtout concentrés sur le Covid-19, ils envisagent aussi des vaccins nasaux contre la grippe et d'autres maladies, notamment celles causées par le virus respiratoire syncytial.

Quelques vaccins nasaux ont été introduits par le passé dans divers pays, mais ils ont rencontré des difficultés. Aux États-Unis, celui contre la grippe FluMist (Fluenz en Europe), utilisé depuis plusieurs années au Canada et introduit sur le marché américain en 2024, a suscité des débats sur son efficacité [des problèmes logistiques ont aussi limité sa diffusion, ndlr], et un autre a été retiré du marché il y a plusieurs dizaines d'années à cause d'effets secondaires graves qu'il avait provoqués chez certaines personnes.

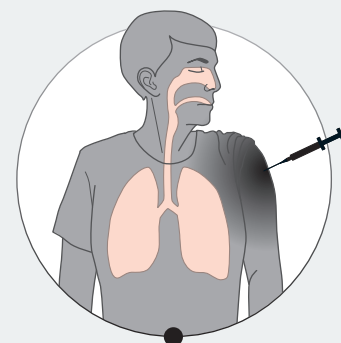
Aujourd'hui, cependant, la nouvelle génération de vaccins nasaux bénéficie d'une technologie qui produit des réponses immunitaires plus fortes et qui est plus sûre que les préparations utilisées dans le passé. En fait, les immunologistes affirment que ces vaporisations dans le nez – ou des pulvérisations inhalées par la bouche – fournissent une protection plus rapide et plus forte contre les virus respiratoires qu'une piqûre dans le bras. En effet, les nouveaux vaccins activent une branche du système immunitaire qui, au fil de l'évolution, s'est spécialisée dans le déclenchement rapide de réactions robustes contre les microbes en suspension dans l'air. «Cette branche paraît plus à même d'empêcher vraiment l'infection de s'installer», explique Fiona Smayl, chercheuse sur les maladies infectieuses à l'université McMaster, dans l'Ontario. Ces vaccins nasaux contribueraient aussi à réduire les

LES AVANTAGES D'UN VACCIN PAR SPRAY NASAL

Depuis l'enfance, l'aiguille du vaccin nous est familière. Les injections contre la rougeole, les oreillons, le Covid, la grippe, la poliomyélite et d'autres infections nous protègent contre toutes sortes de maladies. Effectuées dans le bras, elles déclenchent une réponse immunitaire qui se propage dans tout le corps, mais seulement après le début

UNE PIQÛRE DANS LE BRAS

Les vaccins classiques sont injectés dans le muscle du bras. Ils contiennent des molécules issues d'un microbe, ou parfois une version très affaiblie ou tuée de celui-ci. L'objectif est que les cellules du système immunitaire adaptatif rencontrent ces cibles. En substance, ce système entraîne des cellules et des protéines à reconnaître l'envahisseur. Il garde en mémoire le microbe et l'attaque quand il le rencontre à nouveau dans l'organisme. Cette réponse prend toutefois du temps.



IMMUNITÉ ADAPTATIVE SYSTÉMIQUE

- 1 Un vaccin est introduit dans l'organisme.
- 2 Des cellules immunitaires spécialisées absorbent le matériel vaccinal.
- 3 Ces cellules dites «présentatrices d'antigènes» atteignent un ganglion lymphatique par le système circulatoire.
- 4 Elles présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires, qui activent alors d'autres cellules immunitaires, les préparant à une action ultérieure.

EXPOSITION ULTÉRIEURE À UN VIRUS

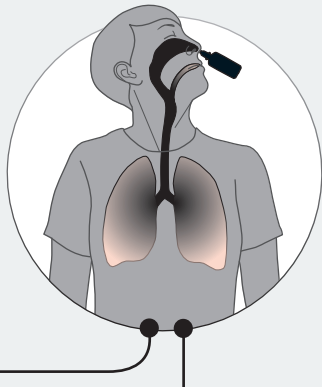
- 5 Lorsque le virus ciblé pénètre dans l'organisme – souvent par le nez – les cellules immunitaires sensibilisées et les anticorps libérés par les lymphocytes B activés se déplacent vers le site infecté. Les anticorps neutralisent le virus et les lymphocytes T cytotoxiques détruisent les cellules infectées, empêchant une nouvelle réplication.

© Jen Christiansen ; source : Florian Kramer, faculté de médecine (ahn du Mont-Sinai et université médicale de Vienne, Autriche (consultant))

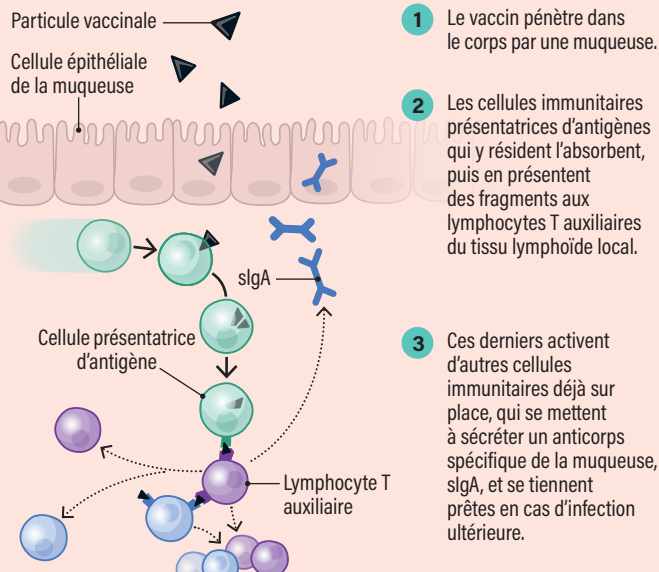
de l'infection. Toutefois, un nouveau type de vaccin émerge pour les virus et les bactéries que nous respirons. L'idée est d'attaquer la menace au plus tôt : dans le nez et la bouche. Ces vaccins nasaux ou inhalés seraient en mesure d'arrêter les agents pathogènes avant même qu'ils ne se manifestent dans l'organisme.

UN SPRAY NASAL

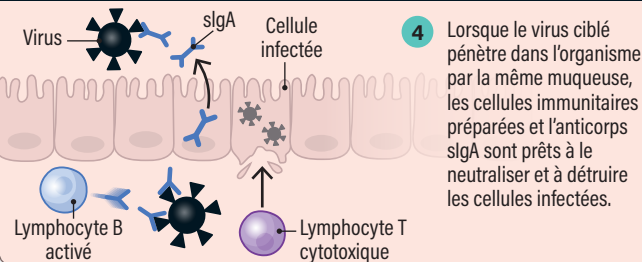
Les vaccins nasaux stimulent un tissu particulier, la muqueuse, qui tapisse l'intérieur du nez et de la bouche et s'étend jusqu'aux poumons et à l'appareil digestif. Outre des cellules du système immunitaire adaptatif, la muqueuse contient des cellules qui attaquent immédiatement les microbes. Cette première ligne de défense fait partie du système immunitaire dit « inné ». Les vaccins par spray nasal contiennent des parties des microbes ciblés, afin d'activer à la fois les réactions immunitaires innée et adaptative.



IMMUNITÉ PROPRE AUX MUQUEUSES

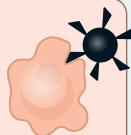


EXPOSITION ULTÉRIEURE À UN VIRUS



Une immunité innée entraînée

Des études indiquent que les vaccins nasaux entraînent aussi des cellules du système immunitaire inné, dont des macrophages, à être plus efficaces contre des virus non liés à l'agent pathogène ciblé.



énormes inégalités d'accès aux vaccins que la pandémie a révélées. Pour les chercheurs du domaine, ils constituent la prochaine étape de l'évolution des vaccins.

LA MUQUEUSE, PREMIÈRE LIGNE DE DÉFENSE

Les vaccins classiques par injection sous-cutanée et intramusculaire offrent une excellente protection contre les virus. Ils incitent les cellules immunitaires à fabriquer des anticorps – des protéines particulières qui reconnaissent des motifs structuraux spécifiques de virus ou d'autres agents pathogènes et se fixent sur eux. D'autres cellules immunitaires repèrent alors ces marques et détruisent les éléments qui les portent, tandis que d'autres encore conservent une « mémoire » de l'agent pathogène, qui s'activera lors de futures rencontres avec celui-ci.

Toutefois, si de tels vaccins sont efficaces pour prévenir la propagation d'une maladie, leur capacité à empêcher l'infection initiale est limitée. Un spray nasal, en revanche, est beaucoup plus efficace. En effet, les sprays sont dirigés directement vers l'endroit où de nombreux virus pénètrent pour la première fois dans l'organisme : le nez et le tissu qui le tapisse, la « muqueuse ».

Celle-ci constitue la majeure partie des surfaces internes de notre corps, allant du nez, de la bouche et de la gorge jusqu'aux poumons en passant par l'appareil digestif, l'anus et l'appareil urogénital. C'est l'endroit où l'organisme rencontre la grande majorité des menaces pathogènes, explique Fiona Smaill, qu'il s'agisse de la grippe, du Covid-19 ou des infections bactériennes qui attaquent l'intestin. Ce tissu résistant à trois couches est spécialisé dans la lutte contre les envahisseurs grâce à son épaisse couche de mucus sécrétoire et à un ensemble de cellules immunitaires résidentes prêtes à passer à l'attaque : « La muqueuse est vraiment la première ligne de défense contre toute infection à laquelle nous sommes exposés. »

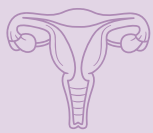
La cibler non seulement prépare le système immunitaire à combattre, mais offre trois types de protection différents, au moins un de plus qu'une piqûre. Comme les injections, les vaccins nasaux mobilisent des cellules messagères immunitaires, qui récupèrent les protéines des intrus et les affichent à leur surface. Ces cellules se dirigent vers les ganglions lymphatiques, où elles montrent leur capture aux lymphocytes B et T, des cellules du système immunitaire dit « adaptatif ». Les lymphocytes B produisent à leur tour des anticorps – des molécules qui se fixent sur les protéines étrangères et les étiquettent. Les lymphocytes T cytotoxiques attaquent alors directement les cellules infectées, les éliminant ainsi que les microbes qu'elles contiennent. Cette méthode offre une protection étendue, mais

ÉPITHÉLIUM MUQUEUX

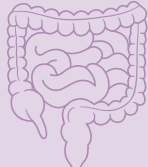
ÉPITHÉLIUM NON KÉRATINISÉ



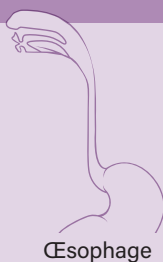
Cavité orale



Vagin



Anus



Œsophage

ÉPITHÉLIUM SQUAMEUX



Poumons



Vaisseaux sanguins

elle prend du temps, car le virus continue à se répliquer et à se propager.

C'est pourquoi un deuxième type de protection, offert uniquement par le tissu muqueux, est si important. La muqueuse contient des cellules du système immunitaire dit «inné», qui constituent la première ligne de défense de l'organisme. Certaines, les «macrophages», reconnaissent les microbes envahissants comme étrangers et les absorbent. Elles déclenchent aussi une inflammation – une alarme qui recrute d'autres cellules immunitaires.

Une autre partie de cette réaction localisée est appelée «immunité tissulaire résidente». Les cellules qu'elle désigne ressemblent davantage à une unité des forces spéciales lâchée derrière les lignes ennemies, là où se déroule une escarmouche, et qui agit sans attendre l'arrivée de la cavalerie. Cette réaction localisée est parfois très puissante. Toutefois, son activation est difficile à démontrer, de sorte qu'il a toujours été compliqué pour les fabricants de vaccins de prouver qu'ils avaient atteint leur objectif. Mais il s'avère qu'un type d'anticorps appelé IgA est un bon indicateur de l'immunité des muqueuses, car les IgA ont tendance à prédominer dans les muqueuses par rapport à d'autres parties du corps. Lors d'un essai préliminaire de CoviLiv, un vaccin nasal contre le Covid-19 produit par l'entreprise Codagenix, environ la moitié des participants ont présenté une concentration d'IgA détectable dans le sang durant les semaines qui ont suivi l'administration de deux doses. Cet essai a aussi montré que le vaccin était sûr et a conduit au financement par NextGen d'un essai plus important sur son efficacité.

Il est aussi possible qu'un vaccin inhalé fournisse une couche supplémentaire de protection, appelée «immunité innée entraînée». Cette réaction est un peu mystérieuse : bien que les immunologistes sachent qu'elle existe et qu'elle semble également produite par des injections intramusculaires, ils ignorent comment elle fonctionne. Les cellules immunitaires associées semblent acquérir une sorte de mémoire fonctionnelle : elles s'activent

Les muqueuses recouvrent de nombreux organes et présentent diverses caractéristiques selon leur localisation. Elles constituent la première zone par laquelle un agent pathogène rencontre son hôte et entre dans l'organisme. Chez l'humain, elles occupent une surface 30 à 200 fois supérieure à celle de la peau selon les estimations.

plus vite lors d'infections ultérieures. On a aussi constaté qu'elles réagissent contre des agents pathogènes qui n'ont rien à voir avec la cible du vaccin : lorsque Fiona Smaill et ses collègues ont immunisé des souris contre la tuberculose avec un vaccin inhalé et les ont ensuite exposées à des pneumocoques – des bactéries responsables de diverses infections (otites, méningites, pneumonies...) –, ils ont observé que les souris étaient protégées. Par ailleurs, chez les enfants, il semble qu'un vaccin antituberculeux administré dans le bras, le BCG, produit aussi ce type de réaction générale contre d'autres maladies.

L'immunologiste Akiko Iwasaki, qui travaille à l'université Yale, aux États-Unis, à la mise au point d'un vaccin nasal contre le Covid-19, voit deux avantages potentiels majeurs à ce procédé, en plus d'une protection meilleure, plus rapide et plus localisée. D'une part, l'attaque du virus dans le nez est susceptible d'empêcher la transmission de la maladie à d'autres personnes en réduisant la quantité de virus que les gens exhalent. D'autre part, le spray pourrait limiter la pénétration de l'infection dans l'organisme et ainsi «prévenir le Covid long», espère la chercheuse. Cet état postinfectieux invalidant est caractérisé par divers symptômes comme une fatigue extrême, des douleurs chroniques et diverses difficultés cognitives.

ENTRE BARRIÈRES ET TOLÉRANCE

La fabrication d'un nouveau vaccin est difficile, quel que soit son mode d'administration. Il doit susciter une réaction immunitaire assez forte pour protéger contre de futures infections, mais pas au point que les composantes de cette réponse, comme l'inflammation et la fièvre, nuisent à l'hôte.

La muqueuse nasale érige ses propres barrières – littéralement. Au contact de l'air, elle est constamment exposée à de nombreux irritants, allant des poils d'animaux aux pollens. En conséquence, le nez a développé plusieurs lignes de défense : les poils des narines, le mucus et les cils qui balaient la surface nasale visent tous à piéger les petits corps

Ce texte est une adaptation de l'article **No more needles**, paru dans *Scientific American* en novembre 2024.

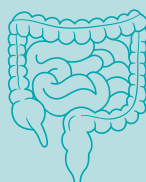
ÉPITHÉLIUM COLONNAIRE



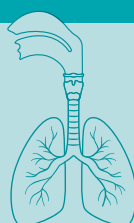
Estomac



Vésicule biliaire



Intestins



Appareil respiratoire
(sauf alvéoles)

étrangers – dont les minuscules gouttelettes de vaccin – avant qu'ils ne pénètrent plus profondément dans l'organisme.

Néanmoins, de nombreuses petites particules, souvent inoffensives, parviennent tout de même à franchir ces défenses. Le nez a donc aussi développé un moyen de devenir moins réactif aux objets inoffensifs. Or, cette tolérance immunologique est peut-être le principal obstacle à la mise au point d'un vaccin nasal. Dans la circulation sanguine, un espace *a priori* stérile, les cellules immunitaires reconnaissent immédiatement les particules étrangères comme des envahisseurs. Mais les surfaces muqueuses sont constamment bombardées à la fois d'agents pathogènes et de substances inoffensives. Leur système immunitaire utilise la tolérance – une série complexe de décisions que prennent des cellules spécialisées – pour déterminer si une substance est nocive. «C'est très important parce que ce ne serait pas tenable si nos poumons ou notre appareil digestif réagissaient à toutes les entités étrangères inoffensives qu'ils rencontraient», explique Benjamin Goldman-Israelow, chercheur sur les maladies infectieuses à l'université Yale. Par exemple, l'inflammation engendrée dans les poumons rendrait la respiration difficile; et dans l'intestin, elle empêcherait l'absorption de l'eau et des nutriments.

Il est possible que ces barrières de la muqueuse nasale entravent l'efficacité du vaccin antigrippal nasal FluMist, qui existe depuis plusieurs années. Selon Michael Diamond, spécialiste des maladies infectieuses à l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis, ces vaccins sont sûrs, mais ils se heurtent au même problème que les versions injectables: ils ne sont pas très efficaces pour écarter les nouvelles souches de la grippe saisonnière. Une explication possible est la suivante: les souches virales de la grippe sont très répandues, si bien qu'à l'âge adulte, les personnes en ont souvent déjà rencontré. Leur système immunitaire est ainsi déjà préparé à reconnaître et à détruire les particules virales de la grippe. Or FluMist est fabriqué à partir d'un virus vivant atténué de la grippe, de sorte que les cellules immunitaires

traitent probablement ce vaccin comme un envahisseur et le détruisent dès qu'il apparaît dans le nez, avant qu'il ait une chance d'agir. Chez les enfants, cette immunité préexistante est moins problématique, car ils sont moins susceptibles d'avoir eu plusieurs infections grippales. Les vaccins nasaux contre la grippe sont ainsi utilisés pour vacciner les enfants en Europe, notamment en France.

Une autre difficulté est liée aux adjuvants, des molécules que l'on ajoute parfois aux vaccins pour stimuler la réaction immunitaire. Certains vaccins nasaux en utilisent pour surmonter la tolérance immunitaire, mais dans un cas au moins, cela a eu des conséquences désastreuses: un vaccin nasal contre la grippe, autorisé en Suisse pour la saison 2000-2001, employait une toxine isolée de la bactérie *Escherichia coli* comme adjuvant pour provoquer une réaction contre le virus inactivé. Aucun effet secondaire grave n'avait été signalé au cours des essais cliniques, mais une fois le vaccin commercialisé, les autorités suisses ont constaté une augmentation inquiétante de cas de paralysie faciale de Bell, une maladie qui entraîne une faiblesse ou une paralysie des muscles faciaux,



Le tissu muqueux offre un deuxième type de protection qui lui est propre

ce qui se traduit souvent par un visage tombant ou défiguré. Des chercheurs de l'université de Zurich ont estimé que le vaccin antigrippal avec adjuvant avait multiplié par 20 environ le risque de contracter cette pathologie, et la vaccination a été interrompue. «Nous devons être prudents lorsque nous utilisons des adjuvants provenant d'agents pathogènes connus», déclare Vicky Kett, scientifique spécialiste des formulations pharmaceutiques à l'université Queen's de Belfast, en Irlande du Nord.

UN VIRUS D'OISEAU COMME VECTEUR

Pour contourner ces difficultés, certains chercheurs étudient des vaccins inhalés par la bouche. Fiona Smaill et ses collègues travaillent sur l'un d'eux: un vaccin contre le Covid-19 libéré sous la forme d'un fin brouillard projeté par un nébuliseur dans la gorge, d'où il atteint rapidement les poumons. Des expériences menées sur des souris ont donné des résultats

prometteurs, avec une immunité des muqueuses établie après l'administration du vaccin.

Une autre stratégie vaccinale consiste à utiliser un virus inoffensif pour transporter des gènes ou des protéines virales. Les chercheurs de la faculté de médecine Icahn du Mont-Sinaï, à New York, ont choisi un agent pathogène des oiseaux, le virus responsable de la maladie de Newcastle. « Il s'agit déjà d'un agent pathogène respiratoire », ce qui fait qu'il pénètre dans les cellules nasales, explique Michael Egan, PDG et directeur scientifique de CastleVax, une société créée pour développer un vaccin contre le Covid-19 utilisant ce virus comme vecteur.

Un essai clinique préliminaire a montré que ce vaccin est sûr et qu'il provoque de fortes réactions immunitaires chez l'humain. « Ces résultats sont très prometteurs », explique Michael Egan. Les personnes ayant reçu le vaccin ont également produit des anticorps indiquant que plusieurs types d'immunité s'étaient déclenchés dans la muqueuse, et pas seulement l'immunité adaptative qui se développe lors d'une injection.

À la suite de cet essai, le projet CastleVax a reçu un financement de NextGen et les résultats d'un essai sur 10 000 personnes sont attendus en 2026. La moitié de ces personnes recevront une injection classique d'un vaccin à ARN, l'autre moitié le nouveau spray nasal. Michael Egan a de grands espoirs : « Nous nous attendons à ce qu'il y ait beaucoup moins d'infections chez les personnes ayant reçu le vaccin par voie nasale, en raison de la réponse immunitaire des muqueuses. »

Florian Krammer, l'un des chercheurs à l'origine du vaccin, a modifié les particules du virus de Newcastle pour qu'elles présentent une version stabilisée de la protéine spike, si abondante à la surface du SARS-CoV-2. « On se retrouve avec une particule recouverte de spike », explique-t-il. La présence de cette protéine dans le sang suffit à déclencher une réponse immunitaire. Mais le vaccin fonctionne également d'une autre manière. La particule virale est aussi capable de pénétrer dans les cellules et de s'y répliquer suffisamment pour que d'autres particules virales émergent et provoquent une autre réaction immunitaire. Avant de le tester à grande échelle sur l'humain, les chercheurs ont dû réaliser des essais cliniques préliminaires pour établir que le virus de Newcastle était réellement inoffensif, car le nez est proche du système nerveux central – il possède des neurones reliés au bulbe olfactif, qui fait partie du cerveau. Ces essais ont confirmé que le virus était sans danger pour cet usage.

Ce type de précaution est l'une des raisons pour lesquelles le vaccin nasal contre le Covid approuvé en Inde n'a pas été adopté aux États-Unis ou dans d'autres pays. Ce vaccin, appelé iNCOVACC, utilise un adénovirus simien inoffensif pour transporter la protéine

spike dans les voies respiratoires. La recherche avait débuté au début de la pandémie, dans les laboratoires de Michael Diamond et de certains de ses collègues de l'université Washington. L'équipe avait testé la formulation sur des rongeurs et des primates non humains. « Les données précliniques étaient remarquables », explique le chercheur. À peu près au moment où l'équipe a publié ses premiers résultats sur des animaux en 2020, Bharat Biotech, en Inde, a obtenu une licence de l'université pour produire le vaccin. Lors d'un essai clinique de phase 3 réalisé en Inde en 2023, celui-ci a produit une immunité systémique supérieure à celle d'une piqûre.

UN VACCIN INHALÉ TESTÉ CONTRE LE COVID-19

Selon Michael Diamond, les sociétés pharmaceutiques américaines n'ont pas poursuivi cette approche parce qu'« elles voulaient maîtriser la dose administrée », comme c'était le cas avec les vaccins à ARN, qui avaient déjà fait leurs preuves lors d'essais cliniques en 2020. Lorsque la pandémie s'est déclarée, il n'y avait guère d'intérêt à développer une technologie de vaccin nasal pour stimuler l'immunité des muqueuses alors que la méthode éprouvée des injections était disponible et fonctionnait. Mais aujourd'hui, quatre ans plus tard, un vaccin inhalé utilisant une technologie similaire à celle d'iNCOVACC est en cours de développement aux États-Unis. L'entreprise de biotechnologie à l'œuvre, Ocugen, a obtenu en janvier dernier l'aval de la FDA, l'administration américaine chargée de la surveillance des médicaments, pour lancer un essai clinique dans le cadre du projet NextGen. D'autres essais devraient suivre avec une forme nasale.

Ces nouveaux vaccins utilisent tous des méthodes classiques fondées sur la modification d'un virus plutôt que la nouvelle technologie à base d'ARN. En fait, les vaccins à ARN ayant été développés spécifiquement pour les injections intramusculaires, il faudrait considérablement les modifier pour les adapter à l'usage en spray.

Pour son vaccin CoviLiv, l'entreprise Codagenix a contourné la nécessité d'un nouveau vecteur viral ou d'un adjuvant en désactivant par recodage génomique un virus vivant du SARS-CoV-2. Pour le rendre sûr, les scientifiques en ont conçu une version comportant 283 mutations qui l'empêchent de se répliquer et de nuire à l'organisme. Avec des centaines de mutations clés, « la probabilité d'un retour à un virus pathogène est extrêmement faible », explique Johanna Kaufmann, qui a participé à la mise au point du vaccin avant de quitter Codagenix pour une autre entreprise en 2024.

Un autre usage est aussi envisagé. La plupart des habitants de la planète ayant été


**Lorsque la
pandémie s'est
déclarée, il n'y avait
guère d'intérêt
à développer
une technologie de
vaccin nasal alors
que la méthode
éprouvée
des injections
fonctionnait**


« ON ESPÈRE PRODUIRE DES VACCINS PAR SPRAY NASAL COVID-GRIPPE ET COVID-GRIPPE-BRONCHIOLITE »

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier



ISABELLE DIMIER-POISSON
professeuse d'immunologie à l'université de Tours, cofondatrice de Lovaltech, start-up qui développe des vaccins par spray nasal

Vous lancez des essais cliniques sur un vaccin par spray nasal contre le Covid-19. Comment vous est venue l'idée ?

Les vaccins actuels contre le Covid-19 – des vaccins à ARN injectés en intramusculaire – ont été conçus pour protéger contre les formes graves de la maladie, ce qu'ils font très bien. Ils induisent une réponse immunitaire dite « systémique » qui se traduit par le recrutement de cellules immunitaires dans le sang et les tissus. En revanche, ils ont deux écueils : ils n'arrêtent pas la transmission du virus et il faut les réactualiser, car ils sont conçus contre les variants qui circulent actuellement. Au début, leur ARN codait uniquement la protéine spike de la souche originale Wuhan. Aujourd'hui, il code, en plus, celle du variant Omicron, qui échappe au système immunitaire entraîné par les premiers vaccins. Nous nous sommes dit qu'un vaccin de deuxième génération devrait non seulement protéger contre les formes graves du Covid-19, mais aussi répondre à deux autres critères : une efficacité plus large quels que soient les variants et une protection contre la transmission afin qu'une personne vaccinée puis infectée ne soit plus contagieuse pour son entourage.

Avant la pandémie, nous travaillions sur un vaccin nasal contre la toxoplasmose, aujourd'hui utilisé dans plusieurs zoos dans le monde pour protéger certains primates très sensibles à cette maladie. La voie nasale nous est vite apparue comme la solution, car elle induit non seulement une réponse immunitaire systémique, comme les vaccins injectables, mais aussi une réaction immunitaire muqueuse, notamment dans la cavité nasale. L'agent pathogène y est bloqué dès son entrée, avant même l'apparition de symptômes, ce qui protège à la fois l'individu et son entourage.

Comment vous êtes-vous affranchis de la dépendance aux variants ?

Nous avons conçu un vaccin constitué de la fusion de deux protéines du virus

SARS-CoV-2 : la protéine spike et la nucléoprotéine, une molécule qui encapsule le génome du virus. Nous avons fait le pari que cette dernière ne muterait pas, contrairement à spike, car dans le virus, elle est naturellement très peu exposée. Et effectivement, cinq ans après, elle n'a muté dans aucun variant. L'ajout de cette protéine donne donc un caractère universel au vaccin. De plus, il s'avère que même si elle est nichée à l'intérieur du virus, et donc peu accessible aux anticorps produits par le système immunitaire après la vaccination, elle permet d'induire une très forte réponse immunitaire cellulaire, qui vient compléter la réaction déclenchée par la protéine spike.

Encore faut-il que cette protéine fusionnée passe les barrières physiologiques du nez...

En effet, si on pulvérise dans le nez la protéine vaccinale seule, elle est éliminée en quelques minutes. C'est pourquoi nous avons développé un excipient qui a de fortes propriétés d'adhésion avec la muqueuse nasale. Il s'agit d'un composé à base de sucre dérivé de l'amidon, ce qui le rend biodégradable et sûr. Nous avons montré que si on pulvérise la protéine vaccinale avec ce « mucoexcipient », elle persiste plus longtemps dans la cavité nasale – suffisamment pour permettre la mise en place d'une réponse immunitaire, et ce sans adjuvant.

À ma connaissance, parmi les vaccins administrés par voie nasale, il s'agit du premier qui n'est pas fabriqué à partir d'un virus vivant atténué, comme celui contre la grippe (ou comme les vaccins russe, indien et chinois contre le Covid-19, qui n'ont reçu que des autorisations locales), mais à partir de protéines virales. Le fait qu'il ne soit constitué que de protéines et de sucre a certainement rassuré l'Agence nationale de sécurité du médicament (outre les études de toxicité réglementaires qui ont confirmé son innocuité), qui a autorisé les essais cliniques. Le nez et le cerveau communiquant par le bulbe olfactif, les agences réglementaires sont

très attentives vis-à-vis du risque d'essais avec des virus atténués comme vecteurs.

Quand votre vaccin arrivera-t-il sur le marché ?

La phase 1 de l'essai clinique débute ces prochaines semaines, la phase 2 devrait commencer fin 2025. Si elles sont concluantes, on peut espérer une industrialisation du vaccin en parallèle de la phase 3 et une mise sur le marché en 2027. Chez la plupart d'entre nous, ce vaccin interviendrait alors juste en rappel des précédents, mais un de nos objectifs est de l'ouvrir aux personnes immunodéprimées, chez qui la vaccination classique est souvent un échec, et aux enfants.

Envisagez-vous d'utiliser cette approche pour d'autres maladies ?

Bien sûr ! Notre vaccin est un puzzle à trois pièces : le mucoexcipient, le système d'administration (mis au point avec le groupe Aptar) et la protéine vaccinale. C'est elle qui change pour chaque agent pathogène ciblé. Or, nous avons à présent une plateforme dédiée à son identification, son développement et sa production, qui permet d'enclencher des tests précliniques en quelques mois. On espère produire des vaccins bivalents Covid-grippe, trivalents Covid-grippe-bronchiolite, c'est l'avenir ! La voie nasale est aussi une ouverture pour lutter contre des agents pathogènes autres que respiratoires. Nous sommes en train de développer un vaccin paludique par voie nasale qui donne de très beaux résultats. Nous réfléchissons aussi à d'autres pathologies comme l'allergie et les cancers muqueux – dont les digestifs, qui explosent chez les moins de 40 ans.

exposés au SARS-CoV-2 – de même qu'ils sont régulièrement exposés au virus de la grippe –, certains vaccins nasaux sont conçus pour renforcer une réponse immunitaire préexistante qui s'affaiblit. Par exemple, Akiko Iwasaki et Benjamin Goldman-Israelow testent chez l'animal une stratégie qu'ils ont nommée «prime and spike» («amorce et stimule»).

LA STRATÉGIE « PRIME AND SPIKE »

L'idée est de commencer par l'injection d'un vaccin contre le Covid-19 – c'est l'amorce, qui active l'immunité adaptative – puis, quelques semaines plus tard, de la faire suivre d'une inhalation nasale qui stimule le système immunitaire en lui présentant davantage de protéines virales, et conduit à une immunité de la muqueuse. Dans une étude publiée en 2022, Akiko Iwasaki et ses collègues rapportent qu'ils ont amorcé des rongeurs avec le vaccin à ARN mis au point par Pfizer et BioNTech, le même que beaucoup d'entre nous ont reçu. Deux semaines plus tard, certaines souris ont reçu une pulvérisation intranasale de solution saline contenant un fragment de la protéine spike du SARS-CoV-2. Comme l'injection avait déjà un peu immunisé les animaux, les chercheurs n'avaient pas ajouté d'adjuvant pour renforcer les effets de la bouffée nasale. Deux semaines plus tard, ils ont détecté des signes plus marqués d'immunité de la muqueuse chez les souris qui avaient subi ce traitement par rapport à celles qui n'avaient reçu que la piqûre.

La méthode non seulement a déclenché une réaction robuste des lymphocytes T et des lymphocytes B résidant dans les tissus, mais elle a aussi induit la production d'anticorps IgA dans la muqueuse respiratoire, explique la chercheuse: «C'est beaucoup plus avantageux, car on empêche alors le virus d'infecter l'hôte.» L'étude suggère que cette approche réduirait aussi les risques de transmission de la maladie du fait de la diminution de la charge virale globale. Des expériences menées sur des hamsters ont montré que les animaux vaccinés libéraient moins de virus et étaient moins susceptibles de contracter le Covid-19 en présence de compagnons de cage infectés et non vaccinés.

Si la plupart des nouvelles stratégies vaccinales ciblent le Covid-19, des vaccins nasaux pour d'autres maladies sont déjà prévus. Johanna Kaufmann indique que Codagenix a actuellement des essais cliniques en cours pour des vaccins nasaux contre la grippe et le virus respiratoire syncytial. Michael Egan, de CastleVax, précise aussi que «nous avons des projets concernant d'autres agents pathogènes» comme le virus respiratoire syncytial et le métapneumovirus humain, une autre cause majeure de maladie respiratoire chez l'enfant.

Les vaccins qui ne nécessitent pas d'injection pourraient lever de nombreux obstacles à

REGAIN D'INTÉRÊT POUR LES VACCINS ORAUX

Si les vaccins par spray nasal constituent une piste prometteuse pour lutter contre les infections respiratoires, les vaccins oraux ont déjà fait leurs preuves depuis longtemps contre diverses maladies. Le premier utilisé à grande échelle était constitué d'un virus vivant atténué de la poliomyélite et fut utilisé dans les années 1960-1970 aux États-Unis, puis dans le monde, en vue de l'éradication de cette maladie. Très efficace, il présentait toutefois un très faible risque de réversion vers une forme virulente, ce qui a conduit à privilégier ensuite un vaccin injectable inactivé. À sa suite, d'autres ont été développés contre diverses maladies, comme le choléra, la typhoïde et la gastro-entérite aiguë à rotavirus, et sont couramment utilisés aujourd'hui. L'intérêt est le même que celui des vaccins nasaux : une activation des défenses muqueuses, une administration plus simple et un coût moindre que les vaccins injectables. Avec cependant plusieurs défis de taille à surmonter, en particulier celui de trouver des formulations qui supportent l'acidité de l'estomac et qui résistent au microbiote local. Ces dernières années, les vaccins oraux ont connu un regain d'intérêt. On teste divers vecteurs – des virus, des bactéries, des nanoparticules et même des plantes génétiquement modifiées pour produire les fragments de l'agent pathogène ciblé. Un vaccin en comprimé d'une équipe américaine contre le norovirus, une cause majeure de gastroentérites dans le monde, vient ainsi de réussir un premier essai clinique, tandis que d'autres tentent leur chance contre le Covid-19.

l'accès à la vaccination dans le monde. «Avec le Covid-19, nous avons vu qu'il n'y avait pas d'équité en matière de vaccins», explique Fiona Smaill. De nombreuses personnes dans les pays à faible revenu n'ont jamais été vaccinées contre cette maladie; elles ne le sont toujours pas quatre ans après les premières vaccinations.

Cette inégalité est en partie due au coût élevé de la livraison d'un vaccin classique, qui doit rester congelé pendant son long voyage depuis les usines de fabrication situées dans les pays riches. Certains sprays nasaux en cours de développement n'ont pas besoin d'être conservés au froid, et seraient donc plus faciles à stocker et à transporter. En outre, il est bien plus simple d'administrer un spray nasal ou une pulvérisation inhalée qu'une piqûre. Aucun professionnel de santé n'est nécessaire, chacun serait à même de le faire à son domicile.

UN FACTEUR D'ÉQUITÉ

C'est pourquoi l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attache une grande importance à l'administration sans aiguille. L'institution utilise le spray nasal CoviLiv de Codagenix au sein de son programme *Solidarity Trial Vaccines*, un essai clinique international qui vise à améliorer l'équité vaccinale. Dans le cadre de cet effort, le vaccin fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 3 dans le monde entier. «Le fait que l'OMS soit toujours intéressée par un essai de vaccination primaire dans les régions qui lui tiennent à cœur montre qu'il y a encore une lacune», commente Johanna Kaufmann. Le vaccin CoviLiv a été développé en collaboration avec le Serum Institute of India, le plus grand fabricant de vaccins au monde en termes de doses. Ce partenariat a

permis de produire le volume élevé requis pour l'essai clinique de l'OMS.

Le vaccin de CastleVax offre un outil supplémentaire d'équité, car les installations nécessaires à sa fabrication existent déjà dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. «Le virus de Newcastle est un virus de poulet, qui se développe donc très bien dans des œufs fécondés – c'est exactement le système utilisé pour fabriquer les vaccins contre la grippe», explique Florian Krammer. Par exemple, pour un essai clinique en Thaïlande, «nous leur avons simplement envoyé le virus à ensemencer, puis ils ont produit le vaccin et mené les essais cliniques», précise-t-il. De nombreux pays dans le monde disposent d'installations similaires, de sorte qu'ils ne dépendront pas de sociétés pharmaceutiques basées dans des pays plus riches.

Même les pays à revenu élevé sont confrontés à des obstacles à la vaccination, bien qu'ils soient plus personnels que systémiques. Pour beaucoup, le problème vient de l'aiguille elle-même. Une phobie extrême comme celle d'Alyson Velasquez est rare, mais de nombreuses personnes ont une peur des aiguilles qui rend les vaccinations stressantes, voire impossibles. Selon Meghan McMurtry, psychologue à l'université de Guelph, dans l'Ontario, la peur ou la douleur liées à l'aiguille sont un obstacle à la vaccination pour environ un individu sur dix. La peur de l'aiguille «est présente chez la plupart des jeunes enfants et chez environ la moitié des adolescents. Et 20 à 30% des adultes manifestent un certain niveau de peur». Une synthèse d'études portant sur des enfants a montré que «la crainte de la douleur et la peur de l'aiguille sont des obstacles à la vaccination chez environ 8% de la population générale et chez environ 18% de la population hésitant à se faire vacciner», ajoute-t-elle.

Certaines personnes se méfient des vaccins injectés même si elles ne craignent pas les aiguilles, explique Vicky Kett; elles considèrent que les injections sont trop invasives même si l'aiguille ne les dérange pas. «Nous espérons qu'un vaccin administré par voie nasale rencontrera moins de réticences.»

DES MÉTHODES STANDARD À IMAGINER

Aux États-Unis, cependant, les vaccins nasaux et inhalés contre le Covid-19 ne seront pas disponibles tant qu'ils n'auront pas été approuvés par la FDA, qui exige des preuves claires de la protection contre la maladie. Comme le souligne Michael Diamond, les normes à remplir pour que ces preuves soient valides sont bien établies pour les injections, et les fabricants de vaccins peuvent suivre les règles: il s'agit de mesurer la quantité d'anticorps particuliers produits à l'aide d'un simple test sanguin, dans des conditions spécifiques.

Mais pour les vaccins nasaux, explique Akiko Iwasaki, «nous n'avons pas de méthode standard pour collecter le mucus nasal ou titrer la quantité d'anticorps. Toutes ces questions pratiques n'ont pas encore été résolues».

L'immunologiste est également frustrée par une restriction imposée par les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), qui empêche les chercheurs d'utiliser les doses existantes de vaccin contre le Covid-19 dans la recherche fondamentale pour développer de nouveaux sprays nasaux. Cette règle est un vestige de l'année 2020, lorsque les injections contre le Covid-19 venaient d'être mises au point et



Certains sprays nasaux en développement n'ont pas besoin d'être conservés au froid



qu'il y avait une pénurie de vaccins; les gens devaient attendre d'être éligibles pour se faire vacciner en fonction de facteurs comme l'âge et l'état de santé. «Cela avait du sens à l'époque, mais les choses ont changé, explique la chercheuse. Aujourd'hui, les vaccins excédentaires sont jetés et nous ne pouvons même pas avoir accès aux vaccins périmés.»

À l'heure actuelle, les scientifiques veulent comparer l'efficacité des formulations nasales avec celle des injections. «Ces comparaisons sont vraiment importantes pour convaincre la FDA qu'il s'agit d'un vaccin digne d'intérêt», explique Akiko Iwasaki. Mais ces restrictions ont bloqué les études de sa société, Xanadu, et ralenti le travail. (Les CDC n'ont pas répondu à une demande de commentaire.)

Malgré les obstacles bureaucratiques et scientifiques, le nombre considérable de vaccins nasaux faisant actuellement l'objet d'essais cliniques encourage Akiko Iwasaki et d'autres à poursuivre dans cette voie. Selon eux, ce n'est qu'une question de temps avant que la vaccination ne soit aussi simple qu'une pulvérisation dans le nez.

Alyson Velasquez, pour sa part, est impatiente que ce jour arrive. Sans les circonstances exceptionnelles qui l'ont finalement forcée à affronter sa peur des aiguilles (une pandémie mondiale et une grossesse), elle éviterait peut-être encore les vaccins. «Mais avec des vaccins sans aiguille, j'accepterai tous les vaccins que les médecins me prescriront!» ■

BIBLIOGRAPHIE

J. Li et al., Tissue-resident immune cells : From defining characteristics to roles in diseases, *Sig. Transduct. Target Ther.*, 2025.

Y. Song et al., Vaccine strategies to elicit mucosal immunity, *Vaccines*, 2024.

T. Mao et al., Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecoviruses, *Science*, 2022.

Ji Eun Oh et al., Intranasal priming induces local lung-resident B cell populations that secrete protective mucosal antiviral IgA, *Sci. Immunol.*, 2021.

A. O. Hassan et al., A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2, *Cell*, 2020.