

Bull. Acad. Vét. de France, 2001, 154, 381-394

Une revue des développements récents des vaccins de la fièvre aphteuse

par Michel LOMBARD*

RÉSUMÉ

Depuis l'interdiction de la vaccination obligatoire contre la Fièvre Aphteuse en France (1991), les développements de la technologie vaccinale ont été si divers que les vaccins aujourd'hui disponibles sont plus avantageux que par le passé ; les vaccins avaient alors comme adjuvants l'hydroxyde d'aluminium et la saponine, avec une dose de 5 ml.

Les vaccins modernes sont hautement purifiés, les adjuvants sont meilleurs, l'innocuité plus élevée pour un usage plus large chez les espèces sensibles. Il est possible de conserver un million de doses d'antigènes fortement congelés d'avance, sous forme très concentrée et purifiée ; ce qui rend la vaccination immédiate plus facile, car un grand nombre de doses peut être préparé dans un court laps de temps (4 à 7 jours).

L'élimination des principales protéines non structurales au cours de la purification donne aux vaccins modernes la propriété intéressante de ne plus interférer avec la surveillance sérologique effectuée dans le but d'identifier des groupes d'animaux infectés ou porteurs au moyen de protéines marqueurs de l'infection Fièvre Aphteuse.

Des évidences scientifiques supplémentaires tirées d'expérimentations démontrent que la vaccination avec des vaccins à fort potentiel peut prévenir l'excrétion du virus et l'état de porteur dans les populations animales vaccinées, ce qui contribue à stopper rapidement l'extension de la maladie.

Au début du présent siècle, les vétérinaires et les Autorités ont désormais l'occasion de sélectionner, afin de contrôler les épidémies de Fièvre Aphteuse, d'autres mesures que l'abattage en masse.

Mots-clés: Fièvre Aphteuse - Vaccins - Vaccination - Prophylaxie - Surveillance sérologique.

* Docteur-vétérinaire - Directeur exécutif Grandes Prophylaxies Entreprise - Merial - Lyon - France.

SUMMARY

A REVIEW OF RECENT DEVELOPMENTS FOR FOOT
AND MOUTH DISEASE VACCINES

Since the ban of compulsory vaccination against FMD in France (1991), developments in FMD vaccine technology were so diverse that vaccines available today present more advantages than those used in the past during the time of compulsory vaccination with OAC vaccines adjuvanted with aluminium hydroxide & saponine using a 5 ml volume dose.

Modern vaccines are highly purified, better adjuvanted and with a higher innocuity for a broader use in all the FMD susceptible species. The possibility to store in advance million of antigen doses deeply frozen in a very concentrated and purified form makes the emergency vaccination easier because huge numbers of doses can be formulated in a short period of time (4 to 7 days).

The elimination of the main non-structural proteins during purification process gives the modern vaccines the interesting property not to interfere with the serological survey carried out with the aim of identification of infected or carrier groups of animals, using the proteins markers of FMDV infection.

Additionally scientific evidences from experiments demonstrate that vaccination with high potency vaccines can prevent virus excretion and carrier state in vaccinated animal populations contributing to stop rapidly the disease spreading.

In the beginning of the present century, veterinarians and Authorities have now the opportunity to select other measures to control FMD outbreaks than massive culling.

Key Words: Foot and Mouth disease - Vaccines - Vaccination - Prophylaxis - Serological survey.

Depuis l'arrêt de la vaccination obligatoire en France en 1991, les développements apportés par les fabricants européens à la technologie du vaccin de la fièvre aphteuse ont été si nombreux que dans ces premières années du XXI^e siècle les vaccins élaborés offrent bien d'autres avantages confirmés par des publications scientifiques que n'en avaient les vaccins utilisés dans les campagnes de prophylaxie médicale obligatoire telles qu'elles furent effectuées en France.

Vers la fin des années 1980 et afin d'obtenir un consensus européen pour l'arrêt de la vaccination obligatoire contre la fièvre aphteuse (F.A.) dans l'Europe Communautaire, certains scientifiques, anglosaxons surtout, exagèrent beaucoup les inconvénients des vaccins et de la vaccination au point que les vaccins de la F.A. se trouvèrent proprement diabolisés. En même temps la maladie et sa progression se virent considérées comme des

événements très aisément modélisables et contrôlables aboutissant toujours à la reconnaissance rapide et tant recherchée d'État indemne de fièvre aphteuse au terme des 3 mois suivant la disparition du dernier cas observé de maladie.

Les récents événements de l'année 2001 tant en Europe, Asie, qu'Amérique du Sud montrèrent à l'évidence que la fièvre aphteuse n'est pas si aisément modélisable et contrôlable qu'on avait pu le penser et que de nombreux mois sont parfois nécessaires pour maîtriser une situation toujours susceptible d'échapper aux autorités. Enfin l'émergence mondiale des menaces potentielles du bioterrorisme laisse maintenant planer d'autres risques pour lesquels aucune stratégie n'a été adoptée en ce qui concerne la fièvre aphteuse. Les nouveaux avantages des vaccins ont remis ceux-ci sur le devant de la scène médiatique pour une utilisation dans d'autres conditions que l'utilisation faite autrefois.

Les développements apportés aux vaccins de la F.A. ont été dus à trois raisons principales :

- la conformité aux nouvelles règles européennes relatives à la virologie industrielle, à la fabrication et à la commercialisation des médicaments vétérinaires dont ces vaccins font partie,

- les recherches entreprises par certains fabricants pour rendre sans objet les critiques formulées dans le rapport communautaire de 1990 qui a abouti à l'arrêt de la vaccination généralisée,

- l'émergence des banques d'antigènes en suite logique à l'abandon de la vaccination qui créèrent un nouveau concept générateur d'innovations techniques.

Les développements principaux ont été divisés selon six secteurs qui seront envisagés successivement.

DÉVELOPPEMENTS LIÉS À L'ÉVOLUTION ET À LA LÉGISLATION

La progression des connaissances scientifiques dans de multiples domaines, l'assimilation des vaccins à des médicaments et la découverte de l'importance de la répartition géographique de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) ont amené le législateur européen à intervenir puissamment dans le domaine de la réglementation des vaccins vétérinaires en général et de la F.A. en particulier. Un vaste travail d'harmonisation des critères et des procédures d'autorisation des médicaments a été fait au sein de l'Union Européenne entre 1985 et 2000. Il a été complété après la guerre du Golfe par des dispositions spéciales propres au double usage c'est-à-dire propres à contrer l'utilisation des germes infectieux pour la guerre bactériologique et le bioterrorisme.

Les matières premières d'origine biologique (principalement bovine pour le vaccin de la F.A.) doivent provenir de pays n'ayant jamais observé d'ESB malgré une surveillance sérieuse. Cela est valable pour tous les composants (cellules, virus, milieux) utilisés dans la fabrication du vaccin^(*) et ce depuis les étapes primordiales qui pour les lignées cellulaires exigent des archives sans failles pouvant remonter à plusieurs dizaines d'années en arrière. Cela exclut pour servir de souche vaccinale, d'utiliser par exemple des épithéliums bovins infectés prélevés en Angleterre en 2001 car la réglementation actuelle concernant la transmission de l'ESB s'y oppose par précaution.

La fabrication du vaccin lui-même est soumise à autorisation et inspections régulières pour le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (91/412/EEC, 81/851/EEC). Cette autorisation ne préjuge pas de l'autorisation de mise sur le marché réglementée par les directives (81/852/ECC, 90/677/ECC, 92/18/EEC).

Enfin comme évoqué précédemment les précautions contre le double usage (guerre bactériologique) sont réglementées par des décisions du Conseil Européen (EC/3381/94, 94/942/CFSP, 2000/243CFSP) et donnent lieu à inspections annuelles et autorisations préalables d'expédition et de réception des prélèvements virulents.

Enfin il n'est pas jusqu'aux normes adoptées par l'OIE^(**) en matière de biosécurité de la F.A. qui ne soient pas mises en pratique par les fabricants de vaccin qui restent soumis à la visite régulière d'inspecteurs internationaux [1].

On comprendra que dans de telles conditions la fabrication des vaccins de la F.A. en Europe soit très sûre et ait atteint des niveaux d'excellence qui n'existent nulle part ailleurs dans le monde et qui rendent maintenant obsolètes les critiques techniques exprimées en 1990 à l'égard du vaccin.

Les vaccins de la F.A. sont maintenant d'authentiques médicaments du XXI^e siècle élaborés avec une maîtrise technologique achevée.

DÉVELOPPEMENTS LIÉS À LA BIOSÉCURITÉ DES LOCAUX ET DU PRODUIT

Parmi les critiques du rapport publié par la Commission Européenne en 1990 figuraient en bonne place la mention de foyers de maladie rapportés (hors de France) soit à des fuites de laboratoire, soit à des vaccins commercialisés alors qu'insuffisamment inactivés.

● La biosécurité des installations est régie maintenant en Europe par les textes cités ci-dessus et depuis 1987 il est à noter qu'aucune fuite provenant

^(*) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/356/96.

^(**) OIE - Organisation Mondiale de la Santé Animale - 12, rue de Prony - Paris 17^e.

d'un laboratoire gouvernemental ou privé n'a été observée en Europe au sens géographique.

● La biosécurité du vaccin a fait aussi des progrès considérables. D'abord la production est totalement en circuit fermé et est disposée selon le principe de la marche en avant, ce qui exclut les contaminations croisées ou rétrogrades. Ensuite des développements récents importants ont abouti à une maîtrise complète de l'inactivation virale, cette étape primordiale pendant laquelle un virus virulent est transformé en antigène inoffensif.

Depuis le premier vaccin de 1938, le formol (aldéhyde formique) a été universellement utilisé par les fabricants pour l'inactivation du virus aphteux (et du virus de la poliomyélite humaine), bien que pour le virus aphteux ses inconvénients aient été rapidement reconnus.

Ainsi dès 1948, MOOSBRUGGER [2] publiait que les vaccins aphteux peu de temps après l'opération d'inactivation par le formol pouvaient contenir encore du virus virulent, ce qui entraîna par la suite de nombreuses études cinétiques de l'inactivation dans les années 1950. C'est ainsi que l'on s'aperçut que l'aldéhyde formique n'était pas un agent inactivant d'ordre un car à mesure que progressait le phénomène d'inactivation il y avait ralentissement de la transformation du virus en antigène, ce que les spécialistes ont appelé une "queue d'inactivation". Dans le même temps des auteurs comme BECK et STROHMAIER [3] rapportaient des cas répétés d'apparition de foyers infectieux liés à l'utilisation des vaccins formolés en Allemagne. Si l'identification de l'intérêt d'inactivants appartenant à la famille chimique des aziridines commença tôt (BROWN, CRICK, 1959 [4] puis PAY et al., 1971 [5]), l'utilisation de ces produits dans l'industrie ne se fit pas rapidement tant leur toxicité pour les techniciens de production était grande. Ce n'est qu'après la découverte fondamentale de BAHNEMANN [6] en 1973 et 1974 que l'on sut synthétiser in situ dans les laboratoires l'éthylène-imine cyclisée à partir d'halo-éthylamines, le plus souvent la 2-bromo-éthylamine.

Les temps de validation du procédé à l'échelle industrielle joints au temps mis pour l'acceptation dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché firent que les vaccins industriels ne bénéficièrent de ces avantages que peu d'années avant la décision d'abandonner la vaccination anti-aphteuse en Europe. Le groupe Merial dans tous ses centres de production de vaccin de la fièvre aphteuse applique ce procédé qui a été complété par l'adoption de la double dose d'inactivant et par l'adoption d'un temps sécuritaire doublant le temps d'inactivation correspondant au seuil exigé par la Pharmacopée Européenne^(**). Depuis l'industrialisation de ce procédé d'inactivation le groupe a pu produire en 10 ans plus de 3,5 milliards de doses d'antigènes inactivés sans échec aux tests des contrôles de qualité sur cellules et animaux sensibles et bien sûr sans incident vaccinal sur le terrain.

(**) Pharmacopée Européenne 1997-0063-p. 1 753 "le procédé d'inactivation n'est satisfaisant que si la diminution du titre du virus, (...) est linéaire et si l'extrapolation de la courbe indique la présence de moins d'une unité virale infectieuse par 10 000 litres de préparation liquide..."

DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS CONCERNANT LES ADJUVANTS

Durant ces dix années écoulées le concept d'immunisation a été changé tant par les progrès faits sur la nature des immunogènes que par ceux faits avec les systèmes de présentation de ces immunogènes au système immunitaire du sujet vacciné au premier rang desquels figurent les adjuvants. Parmi les adjuvants qui ont bénéficié de développements en vue d'améliorer la vaccination contre la F.A., les adjuvants dits huileux ont été particulièrement favorisés bien que l'adjuvant classique à base de saponine ait bénéficié aussi des bienfaits apportés par des composants purifiés par chromatographie.

Les actions adjuvantes des émulsions huileuses sont associées à trois phénomènes :

- les émulsions fixent au site d'injection et de manière persistante une partie de l'immunogène rendant possible un relargage graduel et continu stimulant la production d'anticorps. Ainsi sur une période longue, un niveau de réponse presque équivalent à une réponse secondaire peut être observé avec une injection unique,

- les émulsions fournissent un support pour le transfert de l'immunogène émulsifié dans le système lymphatique jusque dans la rate en passant par les nœuds lymphatiques où des centres de production d'anticorps s'établissent,

- les émulsions augmentent la formation et l'accumulation de cellules appartenant à la famille mononucléaire qui sont responsables de la production d'anticorps localement au site d'injection et à distance de celui-ci.

Les composants des adjuvants huileux sont des huiles minérales hautement raffinées qui sont associées avec un ou plusieurs agents émulsifiants non-ioniques selon des pourcentages propres à chaque fabricant (car entre autre la viscosité du produit en dépend), l'ensemble étant émulsionné avec l'antigène vaccinal formant la phase aqueuse (BARNETT [7]).

Les émulsions sont soit simples soit doubles, dans ce dernier cas la première émulsion est ré-émulsionnée le plus souvent dans un tampon aqueux. Les émulsions commerciales à partir des années 1970 étaient simples, et composées soit d'une phase adjuvante huileuse dans la phase antigénique aqueuse, soit l'inverse une phase antigénique aqueuse dans la phase adjuvante huileuse. Les émulsions simples pour les porcs étaient du type huile dans l'eau ce qui les rendaient vite métabolisées pour être en rapport avec la vie économique des individus ce qui évitait l'apparition de granulomes au site d'injection intramusculaire. Pour les bovins d'Amérique du Sud élevés extensivement et sans suivi particulier, les émulsions simples étaient par contre de type eau dans l'huile ce qui leur conférait une longue

résistance à la métabolisation et par conséquent un effet de relargage prolongé qui limitait d'autant le nombre de rappels vaccinaux.

Malheureusement, chacun des avantages de ces émulsions était compensé par des inconvénients importants. Les émulsions utilisées pour les porcs étaient bien tolérées, vite résorbées mais beaucoup moins efficaces que les émulsions utilisées pour les bovins qui elles par contre étaient mal tolérées et à l'origine d'énormes granulomes voire d'abcès.

La solution fut apportée dans les années 1990 par la maîtrise des émulsions dites doubles. Ce type d'émulsion a pris récemment un développement considérable car il combine les avantages des émulsions simples sans en garder les inconvénients. Ces nouvelles émulsions ont surtout l'immense avantage de proposer aux vétérinaires utilisateurs des vaccins une formule vaccinale unique pour les porcs et pour les ruminants, petits et grands alors que par le passé cela n'était pas possible.

Tableau 1.

Espèces cibles des différentes émulsions utilisées pour le vaccin F.A.

Vaccins F.A. en émulsion huileuse	émulsions simples		émulsions doubles	
	huile dans eau	eau dans huile	eau dans huile dans eau	huile dans eau dans huile
espèces cibles	- porcins - ovins - caprins	- bovins - bubalins	toutes espèces sensibles à F.A.	inusitée

DÉVELOPPEMENTS ORIENTÉS VERS LA PURIFICATION DES ANTIGÈNES VACCINAUX

Tant que les vaccins de la F.A. ont été produits par la méthode de FRENKEL sur épithéliums bovins maintenus en survie dans un milieu ne contenant que des acides aminés (Joubert [8]), les effets secondaires ont été très limités (Fédida [9]) et inconstants ce qui s'expliquait aisément par l'homologie entre le support de multiplication virale et l'espèce recevant le vaccin. Par contre à la faveur du changement de technologie pour celle dite de la cellule BHK₂₁, dont l'origine est le hamster syrien, il apparut immédiatement que l'élimination des protéines étrangères apportées par le milieu de culture (sérum, lactalbumine...) et par les composants cellulaires (membrane, cytoplasme, lipoprotéines...) devenait une nécessité absolue pour permettre des programmes de vaccination comportant des injections vaccinales régulières sans déclenchement d'effets secondaires compromettant l'application ultérieure des vaccins anti-aphteux ou d'autre nature fabriqués sur les mêmes supports (Black [10]).

Dans les années 1980, la purification nécessitait plusieurs étapes pour obtenir un produit de pureté juste acceptable en procédant à des précipitations successives dont les rendements n'étaient ni élevés ni réguliers. La décennie qui s'est achevée en 2000 a été le témoin du remplacement des procédés anciens de précipitation qui utilisaient pour le vaccin anti-aphteux le chloroforme, les polyéthylènes glycols (PEG) de différents poids moléculaires et les hauts polymères d'oxyde d'éthylène (encore appelés Polyox), tous procédés qui entraînaient l'ouverture à l'air libre du système de production. C'est l'amélioration des performances des supports chromatographiques qui a permis le changement d'échelle nécessité par la chromatographie industrielle. Aujourd'hui la stratégie de purification des antigènes de la F.A. est complètement changée et repose sur deux phases bien codifiées :

– la première vise à préparer les antigènes bruts à une purification (par chromatographie pour la plus élaborée) en préservant la stabilité et la stérilité du principe actif. Ceci doit être fait rapidement ce qui n'est pas sans poser des problèmes techniques,

– la seconde phase est celle de la purification proprement dite qui utilise une technique très performante pour trouver le meilleur compromis entre rentabilité, spécificité et sélectivité dans le maintien de la stérilité. Les recherches récentes sur les matériaux de chromatographie ont abouti à la mise à disposition de polymères très performants qui ne relarguent pas de déterminants spécifiques. L'emploi des méthodes chromatographiques au stade industriel est complexe, onéreux, ce qui a conduit à la création d'équipes spécialisées développant de véritables procédés chromatographiques très éloignés des méthodes héritées du laboratoire.

DÉVELOPPEMENTS CONCERNANT LA CONGÉLATION/ DÉCONGÉLATION DES ANTIGÈNES ET LA RÉALISATION DE VACCINS DANS L'URGENCE

Les développements dans ce secteur de la production des vaccins est la conséquence directe de la demande du marché pour des banques d'antigènes servant à formuler des vaccins d'urgence en cas de besoin. Le système des banques d'antigènes a été mis sur pied depuis longtemps par les fabricants qui en avaient perçu tous les avantages de fonctionnement comme la souplesse dans la fourniture des clients, le contrôle à l'avance des produits actifs, la possibilité d'associer dans une même préparation vaccinale des antigènes fabriqués en des temps différents, parfois même à plusieurs années d'intervalle. Dès 1974, un laboratoire français publiait ses premiers résultats en ce domaine (ADAMOWICZ [11]) et utilisait le système de la banque d'antigènes pour ses fabrications. Actuellement, 90 à 95 % de la

(*) Frais : non congelé, formulé après inactivation.

production des vaccins est faite selon le principe d'une banque d'antigènes ce qui permet de rendre totalement indépendants et différents le travail de l'atelier de production des virus et celui de l'atelier de production des vaccins qui, pour répondre à la demande commerciale, puise dans les antigènes de la banque. Une banque d'antigène ne représente en effet que le stockage, le plus habituellement en vapeur d'azote liquide (-120°C), de virus dûment inactivés et concentrés de 80 à 1 000 fois et le plus souvent hautement purifiés. L'avantage de conserver sous un volume parfois très restreint l'équivalent de 5 000 ou 10 000 litres de culture virale inactivée prêts à être transformés en vaccin, est considérable.

Les difficultés néanmoins ne sont pas aisées à surmonter car l'intégrité des virus inactivés doit être maintenue au cours des opérations de concentration, de congélation et de dilution.

Le *savoir-faire industriel* est alors primordial tant pour le producteur et sa propre rentabilité, que pour l'utilisateur qui reçoit un produit qui n'est pas d'évalué par rapport à un produit "frais"^(*). Les qualités d'un vaccin obtenu à partir d'antigènes congelés doivent être équivalentes à celles d'un vaccin obtenu à partir d'antigènes non congelés. Actuellement, toutes les qualités de l'un sont superposables aux qualités de l'autre: innocuité, stérilité, immunogénicité et surtout durée de conservation du produit fini sont exactement semblables.

Ainsi, les connaissances des phénomènes liés à la concentration, à la purification des virus, tout comme les connaissances précises sur les phénomènes de congélation et de surfusion et les connaissances sur la structure cristallographique des milieux biologiques congelés, ont abouti à maîtriser la congélation et la décongélation des antigènes viraux hautement concentrés, purifiés ou non.

La rapide réalisation des vaccins d'urgence est le second volet qui complète cette nouvelle méthode de lutte contre les épizooties débutantes (LOMBARD [12]). La réalisation des vaccins en situation d'extrême urgence doit être planifiée à l'avance. En particulier les constituants du vaccin doivent être disponibles et contrôlés, les objets de conditionnement (flacons, étiquettes, etc...) doivent avoir été désignés à l'avance. Enfin la chaîne technique allant des cuves de dilution des antigènes à la machine remplisseuse de flacons doit être libérée très vite pour un redémarrage

Tableau 2.

Durées comparées de validité des antigènes et vaccins de la fièvre aphteuse.

Autorisation de Mise sur le Marché	Antigènes de Banque	Vaccin issu de Banque	Vaccin issu d'antigène "frais" (*)
Durée Péréemption	5 ans à -120°C	2 ans à +4°C	2 ans à +4°C
Puissance vaccinale	équivalente	pendant la période de validité	

immédiat. Ceci suppose que des stocks de matières premières, des équipements soient conservés à cet effet, ce qui représente une charge financière non négligeable au fil des années.

Mais dans de telles conditions, il faut un délai de trois ou quatre jours pour mettre en flacons entre 2 et 3 millions de doses monovalentes ou plurivalentes et les expédier sur le lieu de l'épizootie. En cas de suspicion de maladie, une pré-alerte de 24 h à 36 h ramène à 36 ou 24 heures le délai pour recevoir cette énorme quantité de vaccin. Encore doit-on réaliser que 2 ou 3 millions de doses de vaccin disponible sur les lieux de l'épizootie vont demander beaucoup de temps pour être injectés, temps pendant lequel des quantités similaires de vaccin peuvent être formulées si la capacité de la banque s'y prête.

DÉVELOPPEMENTS CONCERNANT L'ÉLIMINATION DES MARQUEURS DE L'INFECTION VIRALE

On sait maintenant que la réplication du virus aphteux entraîne la synthèse de protéines dites structurales parce qu'elles participent à la structure de la capsid virale porteuse de la spécificité de type et de protéines dites non structurales (enzymes virales) nécessaires à la virogénèse et aussi nommées marqueurs de l'infection aphteuse. L'élimination des protéines non structurales par purification sélective a ouvert une voie prometteuse pour créer une différence sérologique entre vaccinés et infectés.

Déjà la publication par COWAN [13] en 1966 sur la découverte d'un antigène associé à l'infection virale (VIAA : Virus Infection Associated Antigen) suscita beaucoup de curiosité. Rapidement PINTO et GARLAND [14] en 1979 montrèrent que l'antigène VIAA (l'ARN polymérase virale) était présent aussi dans les vaccins inactivés et malheureusement suscitait l'apparition d'anticorps spécifiques à un niveau directement proportionnel au nombre des rappels vaccinaux.

Cette première mention des protéines virales non structurales dans la recherche de la différenciation des animaux vaccinés et des animaux infectés initiait une longue série de recherches qui aboutissent actuellement à des méthodes codifiées par l'OIE^(*) et même à des réactifs disponibles sur le marché (Réactifs Bommeli).

Les principales publications sur le sujet des protéines non structurales exprimées par des systèmes recombinants démontrent qu'à l'aide de tests sérologiques utilisant principalement la méthode ELISA, il est possible de distinguer de manière tout à fait valable si les animaux sont infectés ou vaccinés (BERGMANN et al. 1993 [15], BERLINZANI et BROCCHI 1998 [16], SORENSEN et al. 1998 [17], LUBROTH J. [18], LUBROTH et BROWN 1995 [19], MACKAY et al. 1998 [20]). Le plus complet et le plus performant des

^(*) OIE: Manual of Standards - Edition 2000 - Chap. 2.1.1. page 84-86.

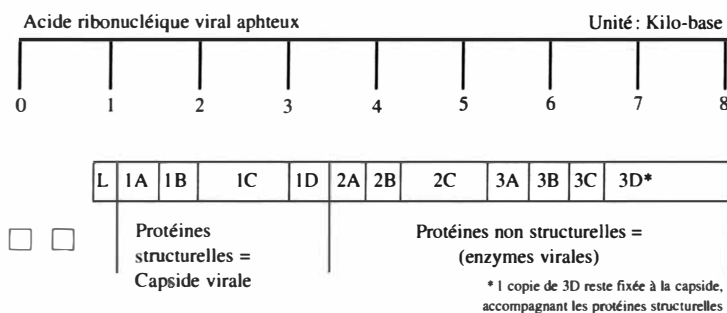


Figure 1.

Génome viral et correspondance avec les protéines virales aphteuses.

tests est décrit par BERGMANN (1993) et utilise les protéines non structurales 3A, 3B, 2C, 3D et 3ABC obtenues par recombinaison génétique et hautement purifiées. Ce test est le seul décrit en détail dans le "OIE-Manual of Standards Edition 2000 (**)" actuellement disponible en anglais.

Le seul réactif commercialisé actuellement utilise la polyprotéine non structurale 3ABC.

Il est important de souligner que la qualité de la purification des antigènes vaccinaux qui sépare des virions inactivés d'une taille de 22 nanomètres des protéines virales non structurales (solubles), est primordiale pour la distinction ultérieure entre animaux vaccinés et animaux infectés.

Si l'antigène inactivé, base de la fabrication du vaccin, contient d'infimes proportions de protéines virales non structurales, il est facile de comprendre que les résultats sérologiques obtenus avec les animaux vaccinés sera à la fois proportionnel à la charge antigénique par dose et au nombre de rappels vaccinaux effectués. Ceci avait déjà été observé et publié en 1979 par PINTO et GARLAND [14] pour le VIAA.

C'est pour cette raison que la reconnaissance par les autorités dans une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la propriété d'un vaccin de la F.A. à ne pas induire d'anticorps contre les marqueurs de l'infection virale s'accompagne toujours de l'indication des charges antigéniques et des rappels vaccinaux utilisés dans les tests.

Les autorisations britanniques de Mise sur le Marché des vaccins de la F.A. de Merial par exemple indiquent que 5 injections successives pendant 4 mois de l'équivalent de 30 doses commerciales exprimées en microgrammes de virions, n'affectent pas le statut sérologique des animaux vaccinés. En fait les données internes à ce laboratoire montrent que l'infection de 40 doses de vaccin sur encore plus de mois reste sans effet sur le dépistage des anticorps dirigés contre les marqueurs de l'infection. Ceci montre à l'évidence que l'utilisation de tels vaccins dans le cadre de prophylaxies

annuelles peut-être répétée sans crainte jusqu'à la fin de la durée de vie économique des animaux vaccinés sans induire de problèmes de dépistage.

Il est à noter que la sérologie des protéines virales non structurales est actuellement opérationnelle pour un usage de dépistage de la circulation virale dans les troupeaux. Ne reste à obtenir que la validation du niveau de confiance statistique en fonction du niveau d'échantillonnage. Il manque encore quelques acquis scientifiques et le recul expérimental pour atteindre la validation à l'échelle de l'animal pris individuellement.

Néanmoins il est évident qu'actuellement les vaccins purifiés de la F.A. ont des propriétés telles que de nouvelles stratégies d'emploi peuvent être envisagées. En particulier la vaccination préventive associée à la sérologie des marqueurs de l'infection est tout à fait utilisable en lieu et place des

Tableau 3.
Séropositivité différentielle vaccinés/infectés/indemnes en F.A.

Troupeaux	Séropositivité vis-à-vis du virion	Séropositivité vis-à-vis des protéines virales non structurales
Infectés / porteurs	Oui (> 2 ans)	Oui (> 2 ans)
Multi-vaccinés non infectés ⁽¹⁾	Oui (> ou = 2 ans)	Non
Indemnes non vaccinés	Non	Non

⁽¹⁾ Vaccins avec AMM reconnaissant l'absence des effets dus aux protéines virales non structurales.

abattages préventifs autour des foyers, si cette sérologie est dans les conditions de donner rapidement les résultats. Seul reste à débattre le cadre réglementaire du devenir administratif des animaux vaccinés et des produits qui en sont dérivés.

Parallèlement il a été prouvé et publié en 1999 que l'utilisation de vaccin monovalent de puissance élevée prévient la réplication virale à la suite d'une épreuve virulente expérimentale (COX [21]) ce qui est en accord avec la démonstration déjà apportée par DOEL [22] en faveur des vaccins de forte puissance qui réduisent ou empêchent selon les individus vaccinés, l'établissement de l'état de porteur.

CONCLUSION

Les développements récents des vaccins de la F.A. ont abouti à la mise à disposition de produits plus purs, mieux adjuvés pour une utilisation plus large auprès des différentes espèces cibles. La possibilité de conserver à l'avance des millions de doses d'antigènes très concentrés et congelés à rendu possible la vaccination d'urgence massive et donc rapidement efficace.

L'élimination complète par purification industrielle de marqueurs de l'infection virale aphteuse permet aujourd'hui de commercialiser des vaccins nouveaux qui n'interfèrent pas au niveau de la sérologie avec la détection de l'infection ou du portage viral pendant toute la vie des vaccinés. Enfin les preuves expérimentales publiées ont mis en évidence l'effet préventif et suppressif de la vaccination vis-à-vis de l'état de porteur et vis-à-vis du contagement dans les populations animales. En ce début de XXI^e siècle les vétérinaires ont enfin un autre choix que la destruction de millions d'animaux sains pour maîtriser la maladie dans le cadre des règlements internationaux, en attendant les vaccins recombinants ou peptidiques thermorésistants du futur.

L'auteur remercie

Messieurs DETRAZ N., DUBOURGET Ph. et DOEL T. de Merial
pour leur aide très appréciée
ainsi que les Docteurs VINDRINET R. et DURAND M.P.
pour leur relecture attentive du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Normes de sécurité pour les laboratoires de la Fièvre Aphteuse et recommandations pour les plans d'urgence incluant les actions dans le pays sans vaccination. OIE 61^e Session Générale Paris ; 24-28 mai 2001.
- [2] MOOSBRUGGER (G.A.). – Schweiz. Arch. Tierheilk., 1948; 90: 179-198.
- [3] BECK (E.) et al. – Journal of Virology, 1987; 61: 1621-1629.
- [4] BROWN (F.), CRICK (J.). – J. Immunology, 1959; 82: 444-447.
- [5] PAY (T.W.F.) et al. – Meeting Resp. Grp. Stand. Techn. Comm. European Commission for Control of FMD; 1971; Appendix. 22: 166-175; Tübingen Germ.
- [6] BAHNEMANN (H.G.) et al. – Bull. Off. Int. Epiz., 1974; 81, (11-12): 1335-1343.
- [7] BARNETT (P.V.) et al. – Vaccine. 1996; 14, (13): 1187-1198.
- [8] JOUBERT (L.) et al. – La Fièvre Aphteuse vol. III; 1968; p 385 - Expansion Scientifique Française, Fondation M. Mérieux, 69002 Lyon, France.
- [9] FÉDIDA (D.). – Thèse Vétérinaire Lyon 1989; N° 59, École Nat. Vét., 69280 Marcy l'Étoile.
- [10] BLACK (L.). – The Veterinary Bulletin, 1979; 49: N° 2, 77-88.
- [11] ADAMOWICZ (Ph.) et al. – Bull. Off. Inter. Epiz., 1974; 81: 1125-1150.
- [12] LOMBARD (M.). – Ann. Med. Vét., 1992; 136: 523-524.
- [13] COWAN (K.M.) et al. – Virology, 1979; 30: 528-540.

- [14] PINTO (A.A.) et al. – J. Hyg. Camb., 1979 ; 82 : 41-50.
 - [15] BERGMAN (I.E.) et al. – American J. of Veterinary Res., 1993 ; 54 : 825-883.
 - [16] BERLINZANI (A.) et al. – FAO. Meeting Res. Gpr., Stand. Techn. Comm. European Commission for Control of FMD. FAO 1998. Aldershot UK. Appendix 22;
 - [17] SORENSEN (K.J.) et al. – FAO. Meeting Res. Gpr., Stand. Techn. Comm. European Commission for Control of FMD. FAO 1998. Aldershot UK1. Appendix 23.
 - [18] LUBROTH (J.). – FAO. Meeting Res. Gpr., Stand. Techn. Comm. European Commission for Control of FMD - FAO 1998 ; Aldershot UK. Appendix 24.
 - [19] LUBROTH (J.), BROWN (F.). – Res. in. Vet. Sci., 1995 ; 59 : 70-78.
 - [20] MACKAY (D.J.) et al. – Vaccine, 1998 ; 16 : (5), 446-459.
 - [21] COX (S.J.) et al. – Vaccine, 1999 ; 17 ; 1858-1868.
 - [22] DOEL (T.R.) et al. – Vaccine, 1994 ; 12 : 592-600.
-