

APPORT DES VACCINS VÉTÉRINAIRES AUX CONNAISSANCES EN VACCINOLOGIE

CONTRIBUTION OF VETERINARY VACCINES TO NEW KNOWLEDGE IN VACCINOLOGY

Par Bernard CHARLEY¹

(Communication présentée le 6 novembre 2014)

RÉSUMÉ

La vaccination est une pratique fréquente en médecine vétérinaire pour protéger de nombreuses espèces d'animaux domestiques contre une longue liste d'agents pathogènes. Une proportion importante des vaccins vétérinaires commercialisés ou enregistrés utilisent des technologies les plus récentes : protéines recombinantes, souches délétées de gènes de virulence, vecteurs vaccinaux viraux, vaccination ADN. Ils peuvent aussi contenir des adjuvants d'origine variée : émulsions, polymères, extraits végétaux, vitamines. La recherche vétérinaire sur les vaccins, offre l'avantage de permettre d'évaluer leur effet protecteur directement sur l'espèce animale cible. Elle couvre de nombreux domaines d'innovation, dont les nouveaux vecteurs vaccinaux, l'utilisation des nanotechnologies, l'évaluation du pouvoir adjuvant de ligands de TLR (Toll like receptor) et de cytokines, la voie trans cutanée d'administration des vaccins etc. L'ensemble de ces informations contribue au progrès des connaissances dans la science de la vaccination, la vaccinologie, y compris dans ses applications pour l'Homme.

Mots-Clés : vaccin vétérinaire, vaccinologie.

SUMMARY

Vaccines are frequently used in veterinary medicine to protect numerous domestic animal species against a long list of pathogens. A noticeable part of commercialized or registered veterinary vaccines use new technologies such as recombinant proteins, deletion of virulence genes, viral vectors, DNA vaccination. These vaccines may also contain a variety of adjuvants. In addition, veterinary research on new vaccine strategies, which allows direct evaluation of protection in target animal species, is very active, including new vectors, nanotechnology, evaluation of TLR (Toll like receptor) ligands or cytokines as adjuvants, per cutaneous route of administration. These information contribute to new knowledge in vaccinology, including for human vaccines.

Key-Words: *veterinary vaccine, vaccinology.*

(1) Docteur vétérinaire, docteur d'université, directeur de recherche honoraire INRA, 14 rue des pommiers, 78280 Guyancourt
bernard.charley78@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le recours à la vaccination est une pratique très courante en médecine vétérinaire, que ce soit pour prévenir les infections des animaux d'élevage dits « de rente » ou des animaux domestiques de compagnie ou de loisir. Chaque année, plus de 55 milliards de doses vaccinales sont utilisées dans le monde pour vacciner plusieurs dizaines d'espèces animales domestiques, mammifères, oiseaux et poissons. C'est par conséquent pour lutter contre une longue liste d'agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) que ces vaccins sont utilisés. Une petite proportion de ces agents pathogènes animaux est identique à ceux concernant l'Homme, ce sont les agents zoonotiques (virus rabique, leptospires, virus influenza aviaire et porcin, brucella, ...) et toute information collectée sur l'efficacité ou l'absence d'efficacité, voire les effets secondaires néfastes, de tels vaccins vétérinaires est susceptible de fournir des connaissances utiles à la mise au point de vaccins homologues destinés aux populations humaines. Si la plupart des agents pathogènes animaux diffèrent de ceux de l'homme, nombre d'entre eux appartiennent aux mêmes groupes taxonomiques. De nouveau, l'utilisation de vaccins vétérinaires peut fournir des informations utiles pour concevoir de nouveaux vaccins destinés à l'homme : c'est ainsi qu'il existe par exemple des vaccins commercialisés contre le virus de l'immunodéficience féline (FIV, un lentivirus proche du virus du SIDA), contre un virus leucémogène félin (rétrovirus), contre des herpes viroses animales, etc... De plus, ces vaccins vétérinaires sont employés dans des conditions pertinentes y compris pour l'Homme parce que semblables aux conditions d'utilisation des vaccins destinés à l'Homme : vaccination de populations génétiquement très diverses, dans des environnements très variés. Il ne fait donc aucun doute que l'utilisation en masse des vaccins vétérinaires peut fournir des infor-

mations tout à fait pertinentes pour l'avancée des connaissances dans la science des vaccins, la vaccinologie, y compris dans ses applications pour protéger les populations humaines. Encore faut-il que ces vaccins vétérinaires soient à la pointe des technologies employées. C'est ce que nous examinerons, et nous fournirons les sources potentielles d'information.

Les vaccins vétérinaires, à la pointe des développements technologiques ?

D'un point de vue historique, les vaccins vétérinaires ont joué un rôle pionnier : est-il besoin de rappeler que les trois premiers vaccins mis au point et utilisés avec succès par Louis Pasteur entre 1879 et 1883 étaient destinés aux animaux domestiques : choléra des poules, charbon des ruminants, rouget du porc. De même, c'est en grande partie dans les publications scientifiques de Gaston Ramon, vétérinaire, que l'on trouve la conceptualisation de la notion d'adjuvant de l'immunité, substance ajoutée au vaccin pour en augmenter l'efficacité, en l'occurrence pour la production de sérums hyper immuns de cheval (Bazin, 2008).

Mais qu'en est-il aujourd'hui ? Bon nombre de vaccins vétérinaires commercialisés ou enregistrés utilisent de fait les nouvelles technologies, notamment celles issues du « génie génétique ». C'est ainsi qu'on dispose de vaccins sous-unitaires à base de protéines recombinantes, produites en bactéries, en cellules d'insectes, en plantes (**tableau 1** ; d'après Meeusen *et al.*, 2007). Des vaccins vétérinaires utilisent des pathogènes viraux ou bactériens génétiquement modifiés par délétion d'un ou plusieurs gènes de virulence. Il existe aussi des chimères : souche virale vaccinale exprimant également un antigène d'un autre virus (**tableau 1**). Le concept de vaccination par ADN, qui utilise

Pathogène	Espèce animale	Technologie employée
streptocoque	cheval	Délétion de gène
salmonelle	poule	Double délétion
circovirus PCV2 ; virus PPC	porc	Protéines virales exprimées par baculovirus
Virus Aujeszky	porc	Délétion des gènes gE et TK
Virus Newcastle	poule	Protéine virale produite en plante
Virus Newcastle et influenza	poule	Virus chimère exprimant des protéines des 2 virus
Virus herpes bovin	bovins	Délétion du gène gE

Tableau 1 : exemples de vaccins vétérinaires utilisant les technologies de recombinaison génétique (d'après Meeusen *et al.*, 2007).

non plus un antigène mais un plasmide contenant un gène codant l'antigène vaccinal, a donné lieu à de nombreuses publications montrant son efficacité chez la souris, mais c'est dans le domaine vétérinaire que l'on trouve des vaccins commercialisés reposant sur cette approche, chez le cheval et le saumon (Meeusen *et al.*, 2007). Un autre domaine largement exploité par l'industrie des vaccins vétérinaires est celui des vecteurs d'antigènes, notamment des vecteurs viraux. Par cette méthode, un virus dépourvu d'effet pathogène mais exprimant un antigène hétérologue (provenant d'un autre agent pathogène) est administré pour vacciner l'animal contre ce deuxième agent pathogène. C'est notamment les poxvirus, et plus précisément les canarypox qui sont utilisés pour préparer des vaccins vétérinaires : la revue de Poulet *et al.* (2007) dresse une liste des vaccins vétérinaires à base de canarypox pour vacciner carnivores domestiques ou cheval contre des maladies telles que rage, maladie de Carré, leucémie féline, grippe équine ... Ces vecteurs ont montré leur innocuité chez les carnivores, les ruminants, les volailles, y compris pour des individus immuno-déprimés (Poulet *et al.*, 2007). Enfin, il est important de noter que des vaccins vétérinaires, utilisant des technologies récentes, ou plus classiques, sont disponibles pour lutter contre plusieurs protozoaires parasites d'animaux domestiques (Meeusen *et al.*, 2007).

En matière d'adjuvants utilisés en vaccination, le domaine vétérinaire est source d'innovations : alors que leur nombre est très limité pour les vaccins destinés à l'Homme (Mastelic *et al.*, 2013), on dispose d'une bien plus grande variété de composants incorporés en tant qu'adjuvants dans les vaccins vétérinaires : sels minéraux, diverses formes d'émulsions huileuses, extraits végétaux, vitamines, liposomes, nanoparticules (Scheerlinck et Greenwood, 2006 ; Heegaard *et al.*, 2011). Il y a là aussi une source pertinente d'informations sur l'efficacité, voire les éventuels effets secondaires indésirables, d'adjuvants non encore utilisés chez l'Homme.

Une recherche vétérinaire très active en vaccinologie

De nombreux travaux de recherche portent sur des candidats vaccins contre les agents pathogènes animaux, sur la définition des antigènes protecteurs, sur les modes de délivrance des antigènes, sur la nature des adjuvants requis et sur les voies d'administration. Le principal avantage des recherches vétérinaires sur les vaccins est qu'il est possible d'évaluer, directement sur l'espèce cible et vis à vis de l'agent pathogène « réel », leur pouvoir protecteur, mesuré par la réduction de multiplication ou de diffusion de l'agent infectieux, d'expression des signes cliniques voire de mortalité, après reproduction expérimentale de la maladie ou sur le terrain. Certes il n'est pas possible de couvrir l'ensemble des recherches dans ce vaste domaine, mais plusieurs tendances fortes seront ici illustrées.

La recherche sur les vecteurs vaccinaux est très active : au delà de l'utilisation des pox virus déjà évoquée plus haut, la capacité d'autres familles virales de vectoriser des antigènes vac-

naux chez les animaux domestiques fait l'objet de nombreux travaux (par exemple, adénovirus canin, rhabdovirus de truite, virus myxomateux : Tordo *et al.*, 2008; Bertagnoli *et al.*, 2008). Il en est de même pour les bactéries, y compris des bactéries dépourvues de pouvoir pathogène telles que les lactobactéries (Bermúdez-Humarán *et al.*, 2011). Le développement des nanotechnologies ouvre également un champ nouveau en vaccinologie, permettant d'accroître l'immunogénicité des préparations vaccinales et de mieux cibler les cellules clés de l'initiation de la réponse immunitaire: des premiers essais sont en cours chez les ruminants contre le virus respiratoire syncytial (Riffault, 2013).

En matière d'adjuvants, la découverte des récepteurs TLR (Toll like receptor) et de leur rôle fonctionnel dans les cellules immunocompétentes (Kawai et Akira, 2010) a ouvert la voie à une recherche très active sur les propriétés adjuvantes de leurs ligands. Chez les animaux domestiques, cette recherche prend tout son intérêt quand des essais sont menés in vivo: c'est ainsi que nous avons montré que l'injection d'oligonucléotides ligands de TLR9, chez le mouton, activait les cellules dendritiques plasmacytoïdes présentes dans la lymphe drainant le site d'injection (Pascale *et al.*, 2008). Chez la poule, l'utilisation de ligands de TLR5 ou de TLR21 ajoutés à un vaccin inactivé contre le virus influenza aviaire (H5N2 ou H5N1) augmente les réponses immunes, y compris par voie nasale, et la protection contre la maladie expérimentale (Paul *et al.*, 2013). De même chez le porc, l'addition de ligands de TLR augmente l'efficacité de vaccins contre la maladie d'Aujeszky, le syndrome dysgénésique et respiratoire (SDRP) ou la pleuropneumonie (Dory *et al.*, 2005; Charentantanakul, 2009). Des cytokines peuvent aussi s'avérer avoir un effet adjuvant positif: ainsi, l'addition d'un plasmide codant le GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor) augmente le pouvoir protecteur de vaccins ADN contre la maladie d'Aujeszky ou la fièvre aphteuse chez le porc (Somasundaram *et al.*, 1999; Li *et al.*, 2008), ou contre une herpes virose du cheval (Minke *et al.*, 2006).

La voie d'administration est une composante essentielle d'une vaccination efficace. Les recherches actuelles dans ce domaine visent à développer la voie trans-cutanée, ou per-cutanée, qui évite l'utilisation de l'aiguille, et permet de cibler les cellules dendritiques abondantes dans le derme. De ce point de vue, le porc est un excellent modèle d'étude car la structure histologique de sa peau est semblable à celle de l'homme et des travaux récents montrent qu'il en est de même pour l'organisation des sous-populations de cellules dendritiques cutanées (Marquet *et al.*, 2011). Il est donc pertinent d'évaluer chez le porc les nouvelles formulations de délivrance vaccinale trans cutanée, comme les « patchs » (Bertho *et al.*, travaux en cours). La vaccination cutanée est d'ailleurs déjà utilisée en élevage porcin, avec un appareillage dédié à air comprimé et trois vaccins enregistrés (mycoplasme, arterivirus, herpesvirus ; Ferrari *et al.*, 2011).

CONCLUSION

La pratique de la vaccination en médecine vétérinaire comme la recherche vétérinaire sur les vaccins sont donc susceptibles d'apporter des informations pertinentes sur l'efficacité ou les effets néfastes éventuels de nouvelles approches vaccinales, qu'il s'agisse des antigènes, des adjuvants, des formes de délivrance ou des voies d'administration. Ces informations sont disponibles dans les nombreuses publications scientifiques sur ce sujet, mais

aussi dans les dossiers d'enregistrement des vaccins vétérinaires ainsi que dans des bases de données publiques telles que la base « Veterinary medicines/European assessment report », de l'agence européenne du médicament (ema.europa.eu), ou « EudraVigilanceVeterinary » (EMA) qui collecte les données d'effets néfastes lors de l'administration de produits biologiques vétérinaires. L'ensemble de ces informations sur les vaccins vétérinaires contribuent ainsi au progrès des connaissances en vaccinologie.

REMERCIEMENTS

Je remercie les collègues suivants qui m'ont fourni des informations essentielles à cet exposé : Isabelle Schwartz-Cornil, Sabine Riffault et Nicolas Bertho (INRA, Jouy-en-Josas), J-C Audonnet (MERIAL, Lyon), Juliette Ben Arous (SEPPIC, Paris), M. Rigaut (MSD Animal Health), Valérie Guiral-Treuil (SIMV, Paris).

BIBLIOGRAPHIE

- Bazin, H. L'Histoire des vaccinations. Paris: John Libbey Eurotext; 2008.
- Bermúdez-Humarán, L.G., Kharrat, P., Chatel, J.M., Langella, P. 2011. Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines. *Microb. Cell. Fact.* : 30;10 Suppl 1:S4.
- Bertagnoli, S., Pignolet, B., Biacchesi, S., Eloit, M., Klonjkowski, B., Richardson, J., Brémont, M. 2008. Les vecteurs viraux : outils modernes de vaccination. *INRA Productions Animales*, 21: 127-126.
- Chareerntantanakul, W. 2009. Adjuvants for porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines. *Vet Immunol Immunopathol.*: 129, 1-13.
- Dory, D., Béven, V., Torché, A.M., Bougeard, S., Cariolet, R., Jestin, A. 2005. CpG motif in ATCGAT hexamer improves DNA-vaccine efficiency against lethal Pseudorabies virus infection in pigs. *Vaccine* : 23, 4532-40.
- Ferrari, L., Borghetti, P., Gozio, S., De Angelis, E., Ballotta, L., Smeets, J., Blanchaert, A., Martelli, P. 2011. Evaluation of the immune response induced by intradermal vaccination by using a needle-less system in comparison with the intramuscular route in conventional pigs. *Res. Vet. Sci.* : 90, 64-71.
- Heegaard, P.M., Dedieu, L., Johnson, N., Le Potier, M.F., Mockey, M., Mutinelli, F., Vahlenkamp, T., Vascellari, M., Sørensen, N.S. 2011. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. *Arch Virol.*: 156, 183-202.
- Kawai, T., Akira, S. 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* : 11, 373-84.
- Li, Y., Stirling, C.M., Denyer, M.S., Hamblin, P., Hutchings, G., Takamatsu, H.H., Barnett, P.V. 2008. Dramatic improvement in FMD DNA vaccine efficacy and cross-serotype antibody induction in pigs following a protein boost. *Vaccine* : 26, 2647-56.
- Marquet, F., Bonneau, M., Pascale, F., Urien, C., Kang, C., Schwartz-Cornil, I., Bertho, N. 2011. Characterization of dendritic cells subpopulations in skin and afferent lymph in the swine model. *PLoS One* : 6(1):e16320.
- Mastelic, B., Garçon, N., Del Giudice, G., Golding, H., Gruber, M., Neels, P., Fritzell, B. 2013. Predictive markers of safety and immunogenicity of adjuvanted vaccines. *Biologicals*. 41:458-68.
- Meeusen, E.N., Walker, J., Peters, A., Pastoret, P.P., Jungersen, G. 2007. Current status of veterinary vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 20:489-510.
- Minke, J.M., Fischer, L., Baudu, P., Guigal, P.M., Sindle, T., Mumford, J.A., Audonnet, J.C. 2006. Use of DNA and recombinant canarypox viral (ALVAC) vectors for equine herpes virus vaccination. *Vet Immunol Immunopathol.* :111, 47-57.
- Pascale, F., Contreras, V., Bonneau, M., Courbet, A., Chilmonszyk, S., Bevilacqua, C., Epardaud, M., Niborski, V., Riffault, S., Balazuc, A.M., Foulon, E., Guzylack-Piriou, L., Riteau, B., Hope, J., Bertho, N., Charley, B., Schwartz-Cornil, I. 2008. Plasmacytoid Dendritic Cells Migrate in Afferent Skin Lymph. *J. Immunol.*: 180, 5963-5972.
- Paul, M., Brisbin, J.T., Abdul-Careem, M.F., Sharif, S. 2013. Immunostimulatory properties of Toll-like receptor ligands in chickens. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013: 152, 191-9.
- Poulet, H., Minke, J., Pardo, M.C., Juillard, V., Nordgren, B., Audonnet, J.C. 2007. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine* : 25, 5606-12.
- Riffault, S. 2013. Des nanostructures protéiques en vaccinologie vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France.* : 166, 135-140.
- Scheerlinck, J.P., Greenwood, D.L. 2006. Particulate delivery systems for animal vaccines. *Methods* : 40, 118-24
- Somasundaram, C., Takamatsu, H., Andréoni, C., Audonnet, J.-C., Fischer, L., Lefèvre, F., Charley, B. 1999. Enhanced protective response and immuno-adjuvant effects of porcine GM-CSF on DNA vaccination of pigs against Aujeszky's disease virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*: 70, 277-287.
- Tordo, N., Fournier, A., Jallet, C., Szelechowski, M., Klonjkowski, B., Eloit, M. 2008. Canine adenovirus based rabies vaccines. *Dev Biol (Basel)* : 131, 467-76.