

## LA VACCINATION ANTISALMONELLIQUE DES BOVINS

P. PARDON\* et J. MARLY\*

=====

*RESUME* : La maîtrise du contact immunisant contre l'infection salmonellique passe par l'utilisation de vaccins. Seuls les vaccins inactivés sont actuellement autorisés en France. Des injections parentérales répétées des meilleurs vaccins inactivés actuels permettent d'obtenir une réduction de la létalité sans diminution réelle de la morbidité. Des chocs anaphylactiques ont été notés. Plusieurs souches vaccinales vivantes sont actuellement utilisées commercialement ou expérimentées chez l'Homme ou chez les bovins à l'étranger. Les protocoles allégés de vaccination utilisables avec les meilleures souches induisent une protection contre la létalité et la morbidité. Ces vaccins vivants sont peu coûteux de fabrication et d'emploi. Si des vaccins inactivés, des fractions bactériennes ou des immunogènes de synthèse avaient une efficacité et un coût comparables à ceux des vaccins vivants, l'éventualité d'une utilisation de vaccins vivants serait à exclure.

*SUMMARY* : Against salmonellosis the control of immunizing contacts goes through the use of vaccines. Inactivated vaccines are the only allowed in France. Repeated parenteral injections of the best inactivated vaccines nowadays available reduce mortality but not morbidity. A few anaphylactic shocks have been noticed. Different live vaccinal strains are nowadays used in man or in cattle in foreign countries, either commercially either experimentaly. Simple vaccination programs using the best available strains, give protection against mortality and morbidity. The live vaccines are cheap (fabrication and use). If inactivated vaccines, bacterial fragments or synthetic immunogenes had an efficiency and a cost similar to those of live vaccines the opportunity of using live vaccines should not be considered anymore.

\*

\* \*

L'infection salmonellique provoque essentiellement chez les bovins adultes, des troubles digestifs ou des avortements, et chez les veaux, des troubles digestifs ou respiratoires. Actuellement, chez les bovins, les sérotypes les plus fréquemment identifiés sont Salmonella typhimurium et Salmonella dublin. Ces deux sérotypes sont pathogènes pour l'Homme chez lequel ils provoquent une diarrhée importante accompagnée de fièvre et d'abattement.

-----  
\* I.N.R.A., Station de Pathologie de la Reproduction, Nouzilly, 37380 Monnaie.

Les animaux déjà infectés résistent mieux que les autres à une nouvelle infection salmonellique. Des observations de terrain suggèrent qu'une infection par S. dublin protège les veaux contre l'infection due à S. typhimurium.

Cependant, la contamination volontaire par des souches sauvages de salmonelles n'est pas pour autant une technique de contrôle utilisable en matière de salmonellose bovine, en particulier parce qu'une morbidité animale peut être observée à tous les âges et à tous les stades physiologiques, et que les salmonelles en cause sont pathogènes pour l'Homme. La maîtrise du contact immunisant passe donc par l'utilisation de vaccins.

Après avoir mentionné quelques exemples représentatifs des vaccins antisalmonelliques commercialisés ou faisant l'objet de travaux sur bovins, nous tenterons une comparaison de leurs avantages et inconvénients. Puis nous essaierons de "prévoir l'avenir" à partir des travaux actuels. Enfin, nous discuterons la place de la vaccination dans une prévention organisée de la salmonellose bovine.

#### VACCINS A SALMONELLES INACTIVEES

Les vaccins à salmonelles inactivées, sous forme de spécialités ou éventuellement d'autovaccins, sont actuellement les seuls disponibles en France. Les observations publiées les concernant étant succinctes (Thillerot et Desmettre, 1981 ; Lux et Haas, 1981), nous nous contenterons de rapporter les conclusions auxquelles les chercheurs et praticiens est-allemands étaient arrivés après utilisation à grande échelle de leur vaccin tué et adjuvé pour contrôler des enzooties à S. dublin (Meyer et al., 1974) :

- pour prévenir l'avortement, toutes les vaches reçoivent deux injections sous-cutanées à la fin du 3ème mois ou au début du 4ème mois de leur gestation ; pour protéger les veaux, les vaches reçoivent deux infections sous-cutanées à 15 jours d'intervalle, à la fin du huitième ou au début du neuvième mois de gestation ; le colostrum doit être bu en quantité suffisante par le veau dans les premières heures après sa naissance ;
- la vaccination active des veaux consiste en une première injection au cours des premiers jours après la naissance, suivie d'une deuxième et éventuellement d'une troisième injection devant être faites à intervalles d'au moins deux semaines ; les veaux immunisés passivement (absorption de colostrum, injection de sérum en cas d'évolution clinique menaçante) avant ou en même temps qu'ils reçoivent la première injection de vaccin présentent une réaction sérologique post-vaccinale diminuée ;
- les effets attendus de ces vaccinations chez les veaux sont essentiellement une réduction de la létalité et de la gravité de la maladie, mais sans diminution réelle de la morbidité ; chez les adultes, l'effet protection contre les avortements semble avoir été moins étudié.

Les vaccins actuels à salmonelles inactivées sont en général relativement faciles à produire, mais ils sont peu immunogènes, d'où des injections parentérales répétées de quantités importantes de corps bactériens présentés dans des adjuvants. Malgré les améliorations apportées, des réactions de type allergique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique ont été signalées. Les notices de certains de ces vaccins conseillent d'ailleurs de prendre certaines précautions au moment de l'emploi.

D'autres voies d'injection que la voie sous-cutanée et d'autres antigènes ont été essayés. Des salmonelles inactivées par la chaleur ont été expérimentées en une ou deux injections intra-dermiques (Aitken et al., 1982), en dix administrations orales (Baljer et al., 1981 ; Mitze et al., 1981 ; Hellmann, 1983), ou en trois injections sous-cutanées suivies d'une application orale (Robertsson et al., 1983). Des extraits ribosomiaux de salmonelles ont aussi été expérimentés sur veaux avec un protocole d'immunisation complexe (Ivanoff et al., 1980) ; le mécanisme d'action de ces extraits relativement coûteux à produire demeure mal connu.

#### VACCINS A SALMONELLES VIVANTES

Des travaux relativement anciens (Botes, 1964) avaient déjà suggéré que les souches vaccinales doivent être ni trop peu atténuées, car leur usage ferait courir des risques inacceptables, ni complètement avirulentes, car leurs propriétés immunisantes seraient alors réduites. Plusieurs équipes travaillent actuellement à l'amélioration des vaccins vivants.

1. Un vaccin anglais utilise une souche vivante de S. dublin en phase "partiellement rugueuse" (souche HWS 51). Ce vaccin est utilisé par voie sous-cutanée. Il protège efficacement les veaux contre la mortalité due à S. dublin et confère un certain degré de protection contre la mortalité due à S. typhimurium (Rankin et al., 1967). Les praticiens anglais utilisent aussi ce vaccin chez les bovins adultes, mais il n'est pas autorisé pour cet usage (Williams, 1980), et les veaux seraient médiocrement protégés par le colostrum de mères vaccinées par voie parentérale (deux injections sous-cutanées en fin de gestation) (Rankin et Taylor, 1970). La souche HWS 51 peut créer parfois des septicémies chez des veaux n'ayant pas reçu une quantité suffisante de colostrum (Williams, 1980). Ses caractéristiques bactériologiques ne permettent pas de la distinguer de certaines souches de S. dublin isolées sur le terrain (Hall et Taylor, 1970 ; Walton et Hadfield, 1975). Des réactions anaphylactiques post-vaccinales ont été notées (Burka et Scarnell, 1978).
2. Un vaccin suisse utilise une souche vivante de S. typhimurium qui, par suite de l'absence d'une enzyme, s'autodétruit in vivo par accumulation de galactose (mutant gal E). Après administration orale chez le veau, des lésions intestinales ont été notées, et la réduction de la dose vaccinale a nettement diminué la protection (Baljer et al., 1981). Des lésions rénales avaient été observées après injection sous-cutanée (Wray et al., 1977), mais la cause exacte de ce type de lésions n'est pas clairement établie (Wray et al., 1983).

Un lyophilisat d'un mutant gal E de S. typhi a été expérimenté par voie orale chez des humains volontaires, puis chez des enfants égyptiens ; cette souche s'est révélée stable, sans danger et a conféré une protection efficace contre la morbidité typhoïdique (Wahdan et al., 1982).

3. Une souche de S. dublin dont la multiplication nécessite la présence de streptomycine (mutant streptomycino-dépendant), a été largement utilisée sur veaux en Allemagne de l'Est (Meyer et al., 1980). Pour atteindre par voie orale une efficacité satisfaisante chez le veau, de fortes doses étaient administrées quotidiennement pendant 10 jours. Cette souche est maintenant remplacée par une souche doublement mutée (voir le cinquième vaccin cité ci-dessous).
4. Des chercheurs californiens ont créé des souches de S. typhimurium qui ne croissent qu'en présence de certaines molécules aromatiques (mutants aro-) normalement absentes des tissus des animaux vertébrés (Hoiseth et Stocker, 1981). Deux administrations soit orales, soit intramusculaires de ces mutants ont été utilisées chez des veaux éprouvés ensuite avec une souche sauvage ; un de ces mutants (SL 1479) ne cause pas d'effets secondaires significatifs et prévient la mortalité et la morbidité grave chez les veaux (Stocker et al., 1983 ; Robertsson et al., 1983 ; Smith et al., 1984).
5. Une nouvelle souche vaccinale est-allemande, incomplètement décrite (Linde, 1981), possède deux mutations obtenues successivement, probablement par mutagénèse chimique. Sa multiplication exigerait la présence de deux métabolites non essentiels pour la multiplication des salmonelles sauvages. Cette souche est administrée dans une buvée de lait, en une seule dose de 5 à 10 x 10<sup>9</sup> germes par veau (Meyer et al., 1980). Cette souche est-allemande permettrait donc un protocole de vaccination très allégé.

## COMPARAISON DES VACCINS A SALMONELLES VIVANTES OU INACTIVÉES

### 1. Difficultés

Les vaccins ne se distinguent pas uniquement par la nature vivante ou tuée des substances immunogènes. Mentionnons quelques autres caractéristiques :

Présentation de l'immunogène :

- . lyophilisé ou non
- . une ou plusieurs valences vaccinales
- . caractéristiques de l'éventuel adjuvant

Mode d'administration

- . voies : parentérale ou orale
- . volume et dose
- . espacement des éventuels rappels.

De plus, les modalités d'évaluation de l'efficacité des vaccins ne sont pas standardisées, ce qui gêne la comparabilité des résultats obtenus par différents auteurs.

## 2. Essai de synthèse

Compte tenu de ces difficultés, la comparaison présentée dans le tableau I ne devrait être considérée que comme une tentative. Cependant, lorsqu'un vaccin inactivé est mis en comparaison avec un vaccin vivant dans une même expérimentation, l'avantage revient généralement au vaccin vivant (Baljer et al., 1981 ; Robertsson et al., 1983).

Tableau I : Comparaison entre vaccins à salmonelles vivantes et vaccins à salmonelles inactivées.

AVANTAGES COMPARES DES VACCINS A SALMONELLES	
VIVANTES	INACTIVEES
<u>Production</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'inactivation dénaturante ou incomplète</li> <li>- pas de purification</li> <li>- pas d'adjuvant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de lyophilisation</li> </ul>
<u>Innocuité - Stabilité</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- injection parentérale de masses antigéniques plus faibles</li> <li>- l'administration orale réduit les risques de choc</li> <li>- bonne conservation quand lyophilisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de multiplication et d'excrétion</li> <li>- pas de réversion</li> <li>- pas de risque d'infection en cas d'immunodéficience</li> </ul>
<u>Activité</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- installation plus rapide de l'immunité</li> <li>- immunité généralement de plus longue durée</li> <li>- meilleure protection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association de valences vaccinales plus facile <u>a priori</u></li> </ul>
<u>Contrôles</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- facilités par l'absence d'adjuvant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de contrôle de la virulence</li> </ul>
<u>Mode d'emploi</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- voie orale possible, donc pas de "pathologie de la seringue"</li> <li>- généralement pas de rappels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de contamination possible de l'environnement</li> <li>- pas d'éventualité d'un délai d'attente entre vaccination et commercialisation des animaux</li> <li>- insensibilité aux antibiotiques et aux antiseptiques</li> </ul>
<u>Compatibilité avec une prophylaxie sanitaire</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- marqueurs permettant de reconnaître la souche vaccinale non nécessaires</li> </ul>
<u>Coûts de mise en oeuvre</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- réduits</li> </ul>	

### VERS DE NOUVEAUX VACCINS

La stimulation adéquate de la fonction immunitaire repose sur une meilleure compréhension des relations entre les bovins et les salmonelles. Au moins trois aspects de ces relations devraient profiter de travaux fondamentaux qui sont actuellement en progrès relativement rapide : le déterminisme de la virulence, les mécanismes immunitaires agissant aux différents stades pathogéniques de l'infection, l'inégalité des individus devant l'infection et la vaccination. Mais, en même temps que la compréhension de l'infection s'approfondit, il faut savoir tirer parti de tout ce qui pourrait nous permettre de faire de meilleurs vaccins. Aucune voie ne devrait être négligée a priori.

Les salmonelles, comme les brucelles et les mycobactéries, font partie des parasites capables de parasitisme intracellulaire. Les vaccins vivants rendent ou peuvent rendre de grands services contre les infections dues à ce type d'agents pathogènes. Certains vaccins vivants offrent des garanties de stabilité et d'innocuité suffisantes pour être utilisés à grande échelle chez l'Homme. En médecine vétérinaire, ils ont l'avantage d'être peu coûteux de fabrication et d'emploi. Il reste que si nous avons des vaccins inactivés, des fractions bactériennes ou des immunogènes de synthèse ayant une efficacité et un coût comparables à ceux des vaccins vivants, le choix serait immédiatement fait en leur faveur.

Une voie intermédiaire serait d'introduire des gènes codant pour les fractions immunogènes des Salmonella dans des structures qui permettraient la synthèse de ces fractions tout en étant dénuées de tout pouvoir pathogène. Enfin, nous mentionnerons deux orientations qui pourraient aussi avoir des applications pratiques : la stimulation non spécifique du système immunitaire et la production d'anticorps monoclonaux utilisables en immunisation passive.

### VACCINATION ET PREVENTION ORGANISEE DE LA SALMONELLOSE BOVINE

Le contrôle de la probabilité de contact entre la population bactérienne et les animaux de rente indemnes repose d'abord sur des mesures d'hygiène indispensables mais simples d'application ; au-delà, la prévention du risque salmonellique touche à la gestion du troupeau, aux circuits commerciaux, aux systèmes d'élevage...

S. dublin, sérotype plus spécialement adapté aux bovins, provoque un portage de plus longue durée que S. typhimurium, et prend souvent une allure enzootique. S. typhimurium infecte un beaucoup plus large spectre d'espèces animales et provoque une pathologie d'allure moins enzootique. Actuellement, un vaccin contre la salmonellose bovine devrait au moins induire une protection efficace contre l'infection à S. dublin. Dans le cas des infections sporadiques dues à des sérotypes rares, ce sont avant tout les mesures de contrôle des sources de contaminations, telles que les aliments, qui doivent être appliquées.

Dans les régions atteintes de salmonellose enzootique, les vaccins peuvent jouer un rôle dans la maîtrise des pertes économiques, et dans l'assainissement des troupeaux, associés à l'isolement et la réforme des excréteurs.

Car les vaccins les plus efficaces permettent de réduire :

- . la mortalité et la morbidité (entérites, pneumonies, avortements),
- . la fréquence et l'intensité de la contamination salmonellique du lait, des carcasses et de l'environnement,
- . la fréquence du portage de germes.

Dans les régions exemptes de salmonellose enzootique, il n'y a guère de raison de vacciner ; il s'agit surtout d'éviter l'introduction d'animaux provenant d'effectifs suspects. En cas d'apparition d'une forme enzootique dans un troupeau situé en zone exempte, la vaccination de l'effectif peut compléter les mesures d'isolement des animaux malades ou excréteurs.

Pour constituer des lots de veaux, les troupeaux fournisseurs devraient être les moins nombreux possibles et connus de l'éleveur des veaux (utopie ?). Autant que possible, des accords à l'échelle individuelle ou collective devraient être recherchés entre naisseurs et éleveurs ; leur but serait d'intéresser le naisseur à la qualité de son produit et de fournir à l'éleveur des veaux homogènes et de qualité sanitaire satisfaisante. En effet, cette qualité dépend :

- . du statut sanitaire des troupeaux d'origine,
- . de l'hygiène de la gestation, de la mise bas et du transport,
- . de l'application d'un programme d'immunoprévention adapté aux besoins des naisseurs mais aussi à celui des éleveurs de veaux.

#### BIBLIOGRAPHIE

- AITKEN (M.M.), JONES (P.W.) and BROWN (G.T.H.), 1982.- Protection of cattle against experimentally induced salmonellosis by intradermal injection of heat-killed Salmonella dublin, Res. Vet. Sci., 32, 368-373.
- BALJET (G.), HOERSTKE (M.), DIRKSEN (G.), SEITZ (A.), SAILER (J.) und MAYR (A.), 1981.- Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit einer oralen immunisierung mit hitzeinaktivierten und vermehrungsfähigen, avirulenten (Gal E-) S. typhimurium-Keimen gegen die Salmonellose des Kalbes, Zentralb. Vet. Med. B., 28, 759-766.
- BOTES (H.J.W.), 1964.- Calf paratyphoid immunity : evaluation of formal-killed and live vaccines, Bull. Off. Int. Epizoot., 62, 581-605.
- BURKA (J.F.), and SCARNELL (J.), 1978.- Anaphylactoid reactions to Mellavax in calves, Vet. Rec., 102, 483-484.
- HALL (M.L.M.) and TAYLOR (J.), 1970.- Salmonella dublin : the relation between a living calf vaccine strain and those isolated from human and other sources, Vet. Rec., 86, 534-536.
- HELLMANN (E.), 1983.- Die Wirksamkeit der oralen Vakzinierung gegen Salmonella-infektionen : Ergebnisse verschiedener experimenteller Ansätze, Tierärztl. Umsch, 38, 695-704.

- HOISETH (S.K.), and STOCKER (B.A.D.), 1981.- Aromatic-dependent Salmonella typhimurium are non-virulent and effective as live vaccines, Nature, 291, 238-239.
- IVANOFF (B.), MARTEL (J.L.), HIRET (D.), PARADO (C.), NORMIER (G.), DUSSOURD D'HINTERLAND (L.), FEDIDA (M.) et FONTANGES (R.), 1980.- Etude chez le veau, de l'infection expérimentale par Salmonella typhimurium : rôle protecteur d'extraits ribosomiaux homologues, Ann. Inst. Pasteur, 131 B, 163-174.
- LUX (V.) et HAAS (P.), 1981.- Une enzootie de salmonellose bovine en élevage laitier, Bull. Soc. Vét. Prat. Fr., 65, 585-589.
- MEYER (H.), 1980.- Erfahrungen mit Salmonella dublin-Lebendimpfstoff zur oralen Anwendung beim Kalb, Arch. Exp. Vet. Med., 34, 99-104.
- MEYER Von (H.), LOEPELMANN (H.) und STEINBACH (G.), 1974.- Grundlagen der Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Rindersalmonellose, Monatsh. Vet. Med., 21, 831-836.
- MITZE (H.), HELLMANN (E.), STAAK (C.), PIETZSCH (O.), und BULLING (E.), 1981.- Immunantwort und infektionsresistenz von Kälbern nach oraler immunisierung gegen S. typhimurium mit einem inaktivierten Impfstoff, Zentralb. Vet. Med. B., 28, 767-777.
- PLOMMET (M.), 1980.- Les vaccins : principe, contrôle d'activité, applications aux infections abortives, Bull. G.T.V., n° 3, 31-38.
- RANKIN (J.D.) and TAYLOR (R.J.), 1970.- An attempt passively to immunise calves against Salmonella infection by vaccination of their dams, Vet. Rec., 86, 254-256.
- RANKIN (J.D.), TAYLOR (R.J.) and NEWMAN (G.), 1967.- The protection of calves against infection with Salmonella typhimurium by means of a vaccine prepared from Salmonella dublin (strain 51). Vet. Rec., 80, 720-726.
- ROBERTSSON (J.A.), LINDBERG (A.A.), HOISETH (S.) and STOCKER (B.A.D.), 1983.- Salmonella typhimurium infection in calves : protection and survival of virulent challenge bacteria after immunization with live or inactivated vaccines, Infect. Immun., 41, 742-750.
- SMITH (H.W.), 1965.- The immunization of mice, calves and pigs against Salmonella dublin and Salmonella cholerae-suis infections. J. Hyg., 63, 117-135.
- SMITH (B.P.), REINA-GUERRA (M.), HOISETH (S.K.), STOCKER (B.A.D.), HABASHA (F.), JOHNSON (E.) and MERRITT (F.), 1984.- Aromatic-dependent Salmonella typhimurium as modified live vaccines for calves, Am. J. Vet. Res., 45, 59-66.
- STOCKER (B.A.D.), HOISETH (S.K.) and SMITH (B.P.), 1983.- Aromatic-dependent Salmonella sp. as live vaccine in mice and calves, Dev. Biol. Stand., 53, 47-54.

- THILLEROT (M.) et DESMETTRE (Ph.), 1981.- Intérêt de la vaccination dans la prophylaxie de la salmonellose bovine, Bull. Soc. Vét. Prat. Fr., 65, 463-471.
- WAHDAN (M.H.), SERIE (C.), CERISIER (Y.), SALLAM (S.) and GERMANIER (R.), 1982.- A controlled field trial of live Salmonella typhi strain Ty 21a oral vaccine against typhoid : three -year results, J. Infect. Dis., 145, 292-295.
- WALTON (J.R.) and HADFIELD (G.), 1975.- Differentiation of rough field strains of Salmonella dublin from the part-rough vaccine strain HWS 51, J. comp. Pathol., 85, 157-161.
- WILLIAMS (B.M.), 1980.- Bovine salmonellosis, Bov. Pract., n° 15, 122-128.
- WRAY (C.), SOJKA (W.J.), MORRIS (J.A.) and BRINLEY MORGAN (W.J.), 1977.- The immunization of mice and calves with gal E mutants of Salmonella typhimurium, J. Hyg., 79, 17-24.
- WRAY (C.), SOJKA (W.J.), PRITCHARD (D.G.) and MORRIS (J.A.), 1983.- Immunization of animals with "gal E" mutants of Salmonella typhimurium, Dev. Biol. Stand., 53, 41-46.

\*  
\* \*