

LA PROTECTION VACCINALE *

P-P. Pastoret ¹

RÉSUMÉ : La variole humaine est la première infection virale à avoir été éradiquée du globe. Ce remarquable succès tient à plusieurs facteurs parmi lesquels la disponibilité d'un vaccin extrêmement efficace et l'absence de réservoir sauvage de l'infection. L'Organisation mondiale de la santé envisage actuellement d'éradiquer de la même façon la poliomyélite et la rougeole chez l'homme. La seule maladie animale qui semble à présent réunir les conditions d'une éradication est la peste bovine ; l'on dispose en effet de plusieurs vaccins efficaces et l'infection semble être un cul-de-sac si elle se répand dans la faune sauvage où l'on trouve nombre d'espèces réceptives.

Le problème est plus ardu pour la plupart des autres infections virales importantes des animaux domestiques, soit par défaut de vaccin (peste porcine africaine), soit du fait de l'existence de réservoirs dans la faune sauvage, sanglier (*Sus scrofa*) pour la peste porcine classique, buffle africain (*Syncerus caffer*) pour la fièvre aphteuse, chiroptères hématophages ou non pour la rage, etc.

Pour ces maladies, l'on songe plutôt à une élimination régionale qu'à une éradication complète. L'élimination d'une infection virale animale peut être obtenue soit par la vaccination, soit par l'application stricte de mesures de prophylaxie hygiénique (abattage et incinération, ...) soit par l'association des deux techniques.

L'opinion publique est de plus en plus opposée à certaines techniques de prophylaxie hygiénique même si celles-ci sont parfois indispensables, surtout lorsqu'il s'agit d'une zoonose émergente comme l'infection du porc par le virus Nipah en Malaisie. D'autre part, une vaccination généralisée (fièvre aphteuse, peste porcine classique, etc.) peut être interrompue en dépit de son efficacité, pour des motifs macro-économiques.

La solution à ce dilemme pourrait venir de l'emploi de vaccins marqués associés à des tests de diagnostic compagnons qui permettent la distinction entre les animaux infectés et ceux simplement vaccinés sur base d'un examen sérologique, comme c'est déjà le cas pour la maladie d'Aujeszky chez le porc et la rhinotrachéite infectieuse bovine.

Pour certaines maladies comme la rage, malgré les succès actuels des campagnes de vaccination antirabique du renard et l'élimination progressive de la rage sylvatique terrestre en Europe, l'existence du réservoir potentiel constitué par les chiroptères laisse toujours planer le danger d'un saut d'espèce surtout si l'on tient compte de l'extrême variabilité des virus à ARN (quasi-espèces).

SUMMARY : Smallpox is the first viral infection eradicated worldwide. This remarkable success is due to several factors including the availability of an efficacious vaccine, namely vaccinia, and the absence of a wildlife reservoir. The World Health Organisation (W.H.O.) foresees in the same manner the eradication of human poliomyelitis and measles.

The only animal viral disease which shares presently the same characteristics is rinderpest; there are several efficacious vaccines already available and the infection seems to be a dead-end if transmitted to susceptible wild species. Other animal viral infections do not share the same characteristics, either due to the lack of an efficacious vaccine (African swine fever) or to the existence of wildlife reservoirs such as the wild boar (*Sus scrofa*) for classical swine fever, the African buffalo (*Syncerus caffer*) for foot-and-mouth disease, bats for lyssavirus infections, etc.

* Texte de l'exposé présenté lors de la Journée AEEMA, 13 juin 2002

¹ Immunologie-Vaccinologie, Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, B43b, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, B-4000 Liège, Belgique
Adresse actuelle : Director Institute for Animal Health, Compton Laboratory – Compton, Newbury - Berks - RG20 7NN, United Kingdom

These diseases are more prone to a regional elimination than a complete eradication worldwide. Two methods are used to eliminate an animal viral infection, either vaccination or the strict application of hygienic measures including stamping out and incineration, or the association of both methods.

Public opinion is more and more concerned about stamping out, even when necessary, especially if dealing with emerging zoonosis, such as Nipah virus infection of pigs in Malaysia. On the other hand generalized vaccination (foot-and-mouth disease, classical swine fever, etc.) may be discontinued despite its efficacy, for macro-economical reasons. The solution may come from the use of marker vaccines associated with companion diagnostic tests owing the distinction between infected animals and simply vaccinated ones, using serological examination, such as for pseudorabies in pigs and infectious bovine rhinotracheitis. Some diseases may arise questions, such as rabies, despite the success of fox vaccination campaigns against rabies and the progressive elimination of terrestrial wildlife rabies in Europe, the existence of a permanently existing potential wildlife reservoir in bats is a threat, taking into consideration the variability of ARN viruses (quasi-species).



I - INTRODUCTION

Lorsque l'on envisage la lutte contre les infections d'origine virale chez les animaux, il faut considérer plusieurs situations : la véritable éradication, l'élimination régionale ou le simple contrôle. L'éradication signifie la complète disparition de l'infection/maladie au niveau mondial ; une seule infection/maladie peut se prévaloir de ce statut à l'heure actuelle : la variole humaine [Fenner *et al.*, 1988], malgré la présence d'une infection simienne similaire [Pattyn, 2000]. La seule maladie animale qui semble à l'heure actuelle pouvoir répondre à l'ensemble des critères nécessaires à une éradication est la peste bovine [Plowright, 1985 ; Fenner, 1982]. Selon Fenner, ce qui a justifié le succès de l'éradication de la variole chez l'homme tient aux conditions suivantes :

Caractères biologiques des agents infectieux favorisant leur éradication :

1. maladie grave et importante ;
2. absence d'infections subcliniques ou d'excrétion silencieuse ;
3. les animaux en période d'incubation ou prodromique ne sont pas contagieux ;
4. absence de portage asymptomatique ou de récurrence de contagiosité ou de maladie ;
5. un seul sérotype de virus ;
6. disponibilité d'un vaccin stable et efficace ;

7. incidence saisonnière ;
8. pas de réservoir alternatif.

Les autres maladies animales importantes appartenant par exemple à la liste A de l'Office international des épizooties [O.I.E., 1982], c'est-à-dire quinze maladies, ne répondent pas nécessairement à l'ensemble de ces critères.

Elles se définissent comme des maladies animales ayant un grand pouvoir de diffusion, une gravité particulièrement importante pour l'économie nationale ou régionale. Certaines d'entre-elles ont un caractère zoonotique (fièvre de la vallée du Rift ; maladie de Newcastle), mais ce caractère n'a pas été pris systématiquement en considération lors du choix des maladies qui font partie de la liste A.

Pour ne prendre comme exemple que la première d'entre-elles, la fièvre aphteuse, elle possède un réservoir sauvage, le buffle africain (*Syncerus caffer*), ce qui exclut toute possibilité d'éradication à court terme, d'autant que ce virus présente tous les caractères d'une quasi-espèce [Domingo, 1999].

L'élimination d'une maladie virale animale va donc devoir tenir compte des caractères biologiques et épidémiologiques de l'infection, des techniques de lutte disponibles et de l'émergence de nouvelles techniques de vaccination (vaccins marqués).

II - LES MÉCANISMES D'ACTION DES VACCINS

Quel que soit leur mode d'obtention, les vaccins se divisent en deux catégories : les vaccins inactivés (ou inertes) et les vaccins atténués (encore improprement appelés « vivants » s'il s'agit de vaccins viraux).

Ces catégories conditionnent leurs modes d'action et leurs qualités respectives. Très schématiquement, les vaccins inactivés sont plus sûrs mais moins efficaces, alors que les vaccins atténués sont plus efficaces mais moins sûrs.

Les vaccins atténués suscitent une réponse immune qui se rapproche le mieux de celle qui résulte d'une infection naturelle ; en fait, les vaccins atténués produisent une infection subclinique qui assure l'amplification de la masse antigénique de départ. Ces vaccins sont particulièrement fragiles puisqu'il faut maintenir leur infectiosité au titre voulu jusqu'au moment de leur administration.

La multiplication d'une souche virale atténuée chez l'animal a plusieurs conséquences. Tout d'abord, l'ensemble des protéines codées par le génome viral sont exprimées, y compris les protéines non structurales. L'animal a donc l'occasion de reconnaître la gamme complète des antigènes viraux.

Ensuite, comme le virus se multiplie dans l'organisme, l'animal pourra utiliser le mode de préparation endogène des antigènes et les présenter au niveau des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité.

Ceci est qualitativement important pour l'immunité cellulaire. En effet, ces molécules interagissent avec les lymphocytes T CD8⁺ qui assurent la majeure partie de la lymphocytotoxicité à l'égard des cellules infectées. Enfin, la multiplication virale induit la production d'interféron non -immun, responsable d'une protection non spécifique à l'égard d'autres infections virales intercurrentes. L'ensemble de ces facteurs explique pourquoi les vaccins atténués sont généralement plus efficaces que les vaccins inactivés et assurent une protection de plus longue durée. Pour les mêmes raisons, il ne nécessitent généralement qu'une seule intervention. S'ils sont généralement plus efficaces, les vaccins atténués sont par contre moins sûrs pour diverses raisons.

Il peut tout d'abord s'agir d'un défaut d'atténuation qui fait que l'animal présente certains signes cliniques après vaccination.

Les souches vaccinales sont souvent excrétées et peuvent se transmettre à d'autres animaux cibles ou non cibles, avec quelquefois des conséquences dommageables.

Ces virus présentent également un danger potentiel de réversion, de recombinaison ou de réassortiment. Enfin, s'ils sont contaminés par un virus adventice, ils peuvent transmettre des infections indésirables comme le montre l'exemple récent d'une contamination d'un vaccin destiné aux bovins par un pestivirus BVD/MD de type II.

Les vaccins inactivés fonctionnent sur un mode différent. Du fait de son inactivation, l'agent impliqué ne se multiplie pas dans l'organisme. Il faut donc fournir à l'animal une masse antigénique suffisante pour assurer une réponse immune protectrice. L'obtention d'une réponse immune adéquate nécessite souvent l'emploi d'un adjuvant ou la répétition de l'intervention.

Le mode de préparation et de présentation de l'antigène est essentiellement de type exogène, assuré par des cellules spécialisées comme les macrophages et impliquant des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité ; ces molécules interagissent avec les lymphocytes TCD4⁺ principalement responsables de fonctions auxiliaires. C'est la réponse immune humorale qui est donc favorisée au détriment des fonctions cellulaires effectrices. Pour certaines vaccinations, cette réponse suffit parfaitement aux besoins comme le montre l'exemple fourni par la vaccination antitétanique à l'aide d'anatoxines.

Les vaccins antiviraux inactivés sont généralement produits, au départ, de particules virales extracellulaires. Ceci peut présenter un avantage dans la mesure où une réponse immune à l'égard de protéines non-structurales peut servir de marqueur naturel d'infection. Les meilleurs exemples sont fournis par l'administration de vaccins inactivés contre la grippe équine ou contre la fièvre aphteuse. Si en certaines circonstances les vaccins inactivés sont moins efficaces, ils sont par contre plus sûrs. Les éventuelles contaminations par des agents adventices ne portent pas à des conséquences aussi dramatiques que pour les vaccins atténués. Néanmoins, si l'inactivation est mal conduite comme ce fut auparavant le cas pour certaines productions de vaccins anti-aphteux, leur emploi peut conduire à transmettre la maladie.

Les vaccins répondent parfaitement au vieil adage : « mieux vaut prévenir que guérir ». leur choix peut être modulé en fonction de l'éventail disponible et de leur mode d'action. A efficacité égale, les vaccins inactivés seront préférés car ils offrent de meilleures garanties de sécurité même s'ils sont à l'origine de réactions locales au point d'injection. Le choix d'un vaccin doit également être déterminé par

le but recherché. Un vaccin peut soit prévenir ou réduire les signes cliniques d'une infection ou prévenir ou réduire l'excrétion et la dissémination de l'agent infectieux (impact épidémiologique). Dans ce dernier cas, c'est l'efficacité qui doit être privilégiée et orienter le choix.

III - LES VACCINS VÉTÉRINAIRES

L'élimination des principales maladies infectieuses animales peut actuellement être envisagée à l'aide de nouveaux vaccins, en particulier marqués, obtenus à l'aide des nouvelles biotechnologies. Un des exemples les plus frappants est l'actuelle élimination de la rage sylvatique terrestre en Belgique à l'aide d'un vaccin recombinant vaccine-rage [Pastoret et Brochier, 1996 ; Brochier *et al.*, 1991 ; Brochier *et al.*, 2001]. Malheureusement, on ne dispose pas encore des vaccins contre certaines maladies comme la peste porcine africaine [Saliki *et al.*, 1985] et seules les mesures de prophylaxie hygiénique (abattage, etc.) sont disponibles. La même chose vaut pour de nouvelles maladies émergentes comme l'infection des porcs par le virus Nipah en Asie, surtout lorsqu'il s'agit d'une zoonose [Mohdnor *et al.*, 2000].

La vaccinologie vétérinaire est une discipline scientifique en plein développement [Pastoret, 1999].

Les vaccins vétérinaires ne sont pas seulement utilisés pour prévenir (rarement traiter) les maladies infectieuses des animaux, mais également dans beaucoup d'autres domaines, comme celui de la Santé publique et pour diminuer les conséquences néfastes pour l'environnement résultant de l'emploi éventuel de certains médicaments vétérinaires. L'emploi de certains vaccins permet de pallier l'émergence de résistances bactériennes ou parasitaires à l'égard de certaines des molécules employées. Enfin, les vaccins sont le plus souvent le meilleur moyen d'assurer le bien-être animal, en prévenant les souffrances engendrées par la maladie.

1. LES VACCINS MARQUÉS ET LES TESTS DE DIAGNOSTIC COMPAGNONS

En santé animale, les autorités sanitaires peuvent selon les cas, soit choisir de vacciner contre une maladie en vue de la prévenir, soit décider d'éliminer l'infection par l'application de mesures strictes de police sanitaire qui font intervenir l'abattage systématique des animaux infectés ou suspects de l'être. En certaines circonstances, en l'absence de vaccin et particulièrement s'il s'agit d'une zoonose, l'abattage systématique des animaux infectés est la seule solution disponible.

Le diagnostic des infections est d'une importance capitale quelles que soient les mesures prises. Il peut être direct, par la mise en évidence de l'agent infectieux à l'aide de techniques immunologiques comme l'ELISA ; un bon exemple est fourni par la détection des bovins infectés persistants immunotolérants, vis-à-vis du Pestivirus BVD/MD [Mignon *et al.*, 1991 ; 1992]. La sensibilité des méthodes directes peut souvent être améliorée par l'emploi de la réaction dite de PCR (Polymerase Chain Reaction) qui permet la détection de séquences nucléotidiques après amplification.

Les autres méthodes sont dites indirectes, parce que basées sur la détection chez l'animal des anticorps spécifiques de l'agent incriminé. Ces méthodes présentent l'éventuel désavantage de ne pouvoir être utilisées que passé un certain délai suivant l'infection ou la vaccination. Ces méthodes indirectes, largement utilisées, ne permettent cependant généralement pas la distinction entre la réponse immune qui suit une vaccination et celle qui résulte d'une infection par un agent sauvage.

Ce problème peut être résolu par l'emploi de vaccins marqués associés à un test de diagnostic compagnon.

Les systèmes utilisés sont de deux types : ils sont soit basés sur la détection d'une réponse sérologique vis-à-vis d'une protéine structurale dont le gène est délété dans la souche vaccinale (délétion unique ou vaccins sous-unitaires), soit sur la détection de la réponse sérologique de l'animal à l'égard d'une protéine non-structurale (vaccins purifiés). Dans le cas particulier de la délétion d'un seul gène codant pour une protéine non-essentielle, la propriété de marqueur est toujours liée à la protéine délétée ; dans le cas de vaccins sous-unitaires (ex. : E2 du pestivirus de la peste porcine classique) le choix du marqueur peut éventuellement se porter sur plusieurs autres protéines. Par souci d'harmonisation, il faut néanmoins faire un choix. Dans le premier type de vaccins marqués, le marqueur doit toujours être négatif car un marqueur positif, comme l'insertion d'un gène codant pour une protéine étrangère, ne fournit pas la solution, car cela ne permet que de détecter si l'animal a été effectivement vacciné, mais non si l'animal a été infecté. Du fait de leur capacité à détecter les animaux infectés, qu'ils aient ou on été vaccinés, les vaccins marqués sont obligatoirement associés à un test de diagnostic compagnon et peuvent être utilisés dans le cadre d'une campagne de prophylaxie menée en vue d'éliminer une infection. Dans cette optique, ces vaccins doivent également avoir un impact épidémiologique. Les vaccins d'ancienne génération ne visaient le plus souvent qu'à prévenir chez l'animal les signes cliniques de la maladie en cas d'infection sans trop se préoccuper de l'impact épidémiologique qu'ils peuvent avoir sur l'excrétion du virus sauvage après infection et sur sa dissémination/circulation.

Cette médaille a son revers car si la multiplication du virus sauvage est trop inhibée par la vaccination antérieure, l'animal pourrait ne pas répondre suffisamment à la protéine marqueur et, dès lors, ne pas se séropositer.

L'attitude du public étant de plus en plus hostile à l'égard des mesures de prophylaxie hygiénique (abattage systématique et incinération des carcasses), les vaccins marqués paraissent promis à un bel avenir s'ils possèdent les qualités requises, souvent contradictoires. La plupart des vaccins marqués actuellement disponibles ne sont utilisables que pour la certification d'un troupeau et non à titre individuel.

2. LES VACCINS MARQUÉS PAR DÉLÉTION : LES EXEMPLES DE LA MALADIE D'AUJESZKY ET DE LA RHINOTRACHÉITE INFECTIEUSE BOVINE

La maladie d'Aujeszky chez le porc et la rhinotrachéite infectieuse bovine sont deux infections dues à des Herpèsvirus qui s'installent à l'état latent chez l'animal, même après vaccination [Pastoret *et al.*, 1980a ; 1984 ; 1986]. Le premier exemple d'un vaccin marqué a été fourni par la maladie d'Aujeszky (pseudo-rage) chez le porc [Van Oirschot *et al.*, 1990] du fait de l'existence d'une souche atténuée du virus de la maladie d'Aujeszky développée en Hongrie par Bartha (1961), spontanément délétée en glycoprotéine gE. Par analogie et consécutivement à la première description des protéines de structure du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine [Pastoret *et al.*, 1980b], des vaccins similaires ont été développés pour le contrôle de la rhinotrachéite infectieuse bovine [Pastoret *et al.*, 1989]. Celle-ci fournit un excellent exemple.

Les vaccins d'ancienne génération destinés à prévenir la rhinotrachéite infectieuse bovine étaient essentiellement destinés à prévenir les conséquences cliniques de l'infection par un virus sauvage. La rhinotrachéite infectieuse bovine appartient à la liste B de l'Office international des épizooties, et cette infection peut freiner les échanges internationaux si certains pays, en particulier appartenant à l'Union européenne, mettent en œuvre une politique d'élimination.

Dans l'Union européenne, en effet, plusieurs pays ont choisi ou ont été forcés de mettre sur pied un programme d'élimination de cette infection (Limbourg *et al.*, sous presse). Comme mentionné auparavant, l'Herpèsvirus responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine s'installe à l'état latent après infection. Le virus sauvage peut s'installer à l'état latent chez un animal préalablement vacciné que ce soit à l'aide d'un vaccin atténué ou inactivé, et un animal demeure porteur latent de la souche de virus sauvage s'il est vacciné après infection. De plus, toutes les souches vaccinales atténuées s'installent à l'état latent après vaccination, et ce y compris les souches marquées délétées en gE. En conséquence, dans les zones où l'on vaccine le bétail à l'aide d'un vaccin atténué ou inactivé conventionnel (non marqué), on ne peut faire la distinction entre les animaux vaccinés ou infectés ; dans celles où la vaccination n'est pas autorisée, tout animal sérologiquement positif vis-à-vis du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine

doit être considéré comme potentiellement infecté et porteur latent d'un virus sauvage. Si un programme d'élimination est mis en place dans une zone où l'on vaccine les animaux à l'aide d'un vaccin conventionnel, tous les animaux séropositifs doivent être retirés du troupeau. En fait, dans une zone où l'on vaccine, un animal sérologiquement positif peut être :

- simplement vacciné ;
- simplement infecté ;
- vacciné puis infecté ;
- infecté puis vacciné.

La solution peut donc venir de l'emploi d'un vaccin marqué par délétion. La protéine délétée doit cependant répondre à plusieurs attentes :

- être structurale en vue de pouvoir produire des vaccins inactivés ;
- être non-essentielle en vue de permettre la production de vaccin ;
- ne pas être un immunogène protecteur majeur de manière à maintenir l'efficacité du vaccin ;
- susciter une réponse sérologique intense et de longue durée lorsqu'elle est présente, de manière à constituer un marqueur ;
- être présente dans toutes les souches sauvages du virus ;
- susciter une réponse sérologique chez des animaux préalablement vaccinés.

Si l'on utilise un vaccin marqué, dès qu'un animal présente une séropositivité à l'égard de la protéine délétée, il doit être considéré infecté et être éliminé.

La glycoprotéine gD des herpèsvirus, immunogène protecteur majeur, ne peut être candidate à la délétion mais, au contraire, permet l'obtention de vaccins sous-unitaires [Denis *et al.*, 1993].

Le principal problème lié à l'utilisation des vaccins marqués envers la rhinotrachéite infectieuse bovine est leur impact épidémiologique, c'est-à-dire la prévention de la circulation virale dans le cadre d'une lutte collective contre la maladie. Aucun vaccin ne peut actuellement prétendre à une protection épidémiologique complète. Il faut y associer un protocole de vaccinations répétées plus contraignant que le programme de vaccination conventionnel pratiqué pour obtenir la protection clinique. Ce protocole doit être complété par des mesures sanitaires strictes.

Dans la perspective d'une lutte collective, la protection épidémiologique doit prévenir l'excrétion du virus sauvage chez des animaux naïfs et prévenir la réexcrétion chez les animaux porteurs latents. Les vaccins atténués obtenus à l'aide d'une souche identique, délétée ou non, sont supérieurs en efficacité à leurs équivalents inactivés [Bosch *et al.*, 1996 ; Kaashoek *et al.*, 1994 ; 1995].

L'efficacité d'une vaccination répétée à l'aide d'un vaccin inactivé gE négatif a été étudiée en conditions de terrain aux Pays-Bas. L'étude a montré une incidence significativement moindre de séroconversion envers le virus sauvage dans le groupe vacciné par rapport à des animaux témoins. Sans être empêchée, la circulation du virus est significativement diminuée [Bosch *et al.*, 1996]. Le vaccin marqué (gE⁻) atténué réduit la transmission du virus sauvage de bovins infectés à des animaux indemnes et l'empêche même dans certains cas [Van Oirschot *et al.*, 1996]. Une expérience pratiquée sur le terrain a confirmé ces résultats en démontrant que l'administration intramusculaire d'un vaccin atténué gE négatif réduisait l'incidence de séroconversion envers le gE, et donc la circulation virale, dans les troupeaux vaccinés par rapport aux témoins.

3. LA VACCINATION CONTRE LA PESTE PORCINE CLASSIQUE ET LES VACCINS SOUS-UNITAIRES

La peste porcine classique provoquée par un pestivirus est une maladie d'un impact souvent dramatique qui justifie son insertion parmi les maladies de la liste A de l'OIE. Une politique d'élimination est menée à l'échelle de l'Union européenne qui a interrompu la vaccination systématique à l'aide de vaccins conventionnels au profit de mesures drastiques de prophylaxie hygiénique. Cette politique est contrariée par l'existence d'une parenté antigénique avec d'autres pestivirus comme le virus de la diarrhée virale bovine (BVD/MD), ce qui peut fausser le diagnostic sérologique, par la circulation à bas bruit de souches hypovirulentes [Biront *et al.*, 1983] et par la présence d'un réservoir sauvage, le sanglier (*Sus scrofa*) [Aubert *et al.*, 1994]. Les vaccins classiques, d'une efficacité démontrée [Précausta *et al.*, 1975] permettaient même de prévenir l'émergence de porteurs asymptomatiques de virus sauvage si leur teneur (potency) était suffisante [Leunen et Strobbe, 1977 ; Biront *et al.*, 1987], les vaccins atténués s'avérant à nouveau supérieurs à leur contrepartie inactivée [Corthier *et al.*, 1975]. Ils

ont puissamment contribué à l'élimination de la maladie, leur seul désavantage étant de sérologiquement « positiver » les animaux ; ce qui est inacceptable dans le cadre d'une politique de contrôle basée uniquement sur la prophylaxie hygiénique.

La solution, pour les pays qui ont interdit la vaccination mais qui demeurent confrontés à des épisodes récurrents de peste porcine classique, pourrait être l'emploi de vaccins sous-unitaires.

Certains ont été récemment mis au point, par l'expression de l'immunogène majeur (E2) dans le système du virus de la vaccine [Rumenaf *et al.*, 1991] ou du virus de la maladie d'Aujeszky (E1) [Van Zijl *et al.*, 1991] ou plus récemment, dans le système d'expression en baculovirus [Konig *et al.*, 1995 ; Van Rijn *et al.*, 1999]. Ce dernier système a permis la mise au point de vaccins qui devraient permettre d'opérer la distinction entre un animal vacciné et un animal infecté. Ces vaccins qui ont reçu l'aval de l'EMEA (European Medicinal Evaluation Agency) en procédure centralisée réclament la coexistence de tests de diagnostic fiables détectant des anticorps dirigés contre d'autres immunogènes majeurs du virus de la peste porcine, non contenus dans ces vaccins sous-unitaires, comme la protéine NS2, qui de plus possède l'avantage d'être constante.

Malheureusement, les essais pratiqués de manière indépendante ne confirment pas les espérances. En effet, ces vaccins obligatoirement inactivés ne démontrent pas une efficacité, surtout épidémiologique [Dewulf *et al.*, 2002], comparable à celle des vaccins classiques autrefois utilisés [Uttenthal *et al.*, 2001 ; Depner *et al.*, 2001].

De plus, les tests de diagnostic compagnon actuellement associés ne donnent pas toutes les garanties de fiabilité attendues et limitent dès lors considérablement les possibilités d'emploi des vaccins sous-unitaires sur le terrain.

Ceci est particulièrement préoccupant car il paraît actuellement difficile en Europe de complètement juguler la peste porcine classique sans l'aide de la vaccination [Vandeputte et Chappuis, 1999], d'autant que l'opinion publique est de plus en plus hostile aux hécatombes de porcs que chaque épisode de la maladie entraîne par l'application de strictes mesures de prophylaxie hygiénique.

4. LA VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE APHTEUSE ET LES VACCINS PURIFIÉS

Les mesures prophylactiques qui avaient fait leur preuve contre la peste bovine, maladie nettement moins contagieuse, se sont révélées inopérantes pour lutter contre la fièvre aphteuse. Seule l'utilisation généralisée de la vaccination, après la seconde guerre mondiale a porté ses fruits malgré des difficultés communes à toutes les vaccinations [Declercq *et al.*, 1989]. Depuis 1977, la Belgique est indemne de cette terrible épizootie. La vaccination préventive des bovins contre la fièvre aphteuse est interdite en Belgique depuis le 1^{er} avril 1991. Cette interdiction marquait la fin d'une période de 30 années de lutte par la vaccination avec comme conséquence l'apparition progressive d'un cheptel totalement naïf [Strobbe, 1992]. Cette situation rend le cheptel beaucoup plus vulnérable en cas de réintroduction [Donaldson et Doel, 1994]. Depuis l'arrêt de la vaccination, le système préventif s'est développé différemment et est essentiellement basé sur l'information et la formation de tous les partenaires concernés. Le coût des deux schémas (vaccination/information) a été estimé en France avant (1990) et après (1992) l'arrêt de la vaccination ; il en ressort que sur base du postulat d'une efficacité identique, une économie substantielle a été réalisée par l'arrêt de la vaccination [Dufour et Moutou, 1994].

Pour pallier les risques inhérents à la vulnérabilité du cheptel européen, des banques d'antigènes concentrés avaient été constituées tant au niveau national qu'au niveau de l'Union européenne [Lombard, 1992 ; Salt, 1997] et il existe une réelle perspective de pouvoir utiliser des vaccins marqués en cas d'urgence [De Clercq, 2002].

En effet, si l'on détecte chez un animal des anticorps dirigés contre les protéines non-structurales (NSP) codées par le virus de la fièvre aphteuse au moyen d'un test ELISA [De Diego *et al.*, 1997], il s'agit d'un témoin d'une infection antérieure par un virus sauvage. Les NSP ne sont en effet produites qu'à l'occasion d'un cycle de multiplication virale et ne sont pas contenues dans le virion extracellulaire. Afin d'éliminer les NSP contaminantes produites à l'occasion de la production des vaccins, ceux-ci doivent être soumis à un procédé de purification afin de ne contenir que les protéines de structure avant formulation.

Malheureusement, les tests disponibles ne permettent à l'heure actuelle que de certifier l'absence de contamination d'un troupeau et

ne peuvent pas encore servir à certifier l'absence de contamination au niveau individuel.

5. LE CAS PARTICULIER DE LA GRIPPE ÉQUINE

Une approche similaire à celle de la fièvre aphteuse a été suivie pour la grippe équine dans un contexte différent [Pastoret, 2001]. Lors d'études de durée de protection conférée en temps réel par les vaccins développés contre la grippe équine (virus influenza), il est important de posséder un outil permettant d'exclure une contamination intercurrente par un virus sauvage. Un test a été développé par l'équipe de Newmarket, en Grande-Bretagne [Birch-Machin *et al.*, 1997] ; il est également basé sur la réponse sérologique de l'animal à une protéine non-structurale codée par le virus.

6. L'ÉLIMINATION DE LA RAGE TERRESTRE EN EUROPE

La rage terrestre est en passe d'être éliminée en Europe [Brochier *et al.*, 2001], notamment

grâce à l'emploi d'un vaccin recombinant vaccine-rage [Pastoret et Brochier, 1996 ; Pastoret *et al.*, 1992].

Grâce à la vaccination systématique du réservoir sauvage, la rage a pu être éliminée de Belgique [Pastoret *et al.*, 1988 ; Brochier *et al.*, 1991 ; Brochier *et al.*, 2001]. Le séquençage de l'acide nucléique des souches a permis d'identifier la source de la recontamination intervenue en 1994 [Brochier *et al.*, 1995], de même que l'application de techniques moléculaires permet d'identifier, de manière relativement simple, l'origine (vampire ou terrestre) des contaminations humaines au Mexique [Loza-Rubio *et al.*, 1999] et de démontrer que la source historique des lyssavirus était les chiroptères [Badrane et Tordo, 2001].

Le fait que les chiroptères constituent une source potentielle de « spill over » à court ou moyen terme de lyssavirus transmissible par une espèce terrestre pose un problème particulier [McColl *et al.*, 2000] car on ne peut exclure un renouveau de rage terrestre au départ de la source aérienne.

BIBLIOGRAPHIE

Disponible sur demande auprès de l'auteur.

