

NOUVELLE APPROCHE DANS LA VACCINATION CONTRE LES MALADIES LIÉES AUX TIQUES : LE VACCIN CONTRE LES TIQUES UTILISANT DES ANTIGÈNES INTERNES *

O. Sparagano ¹

RÉSUMÉ : Depuis plusieurs années, des vaccins à cible monospécifique existent; cependant, leur protection se limite à une seule espèce d'agent pathogène. D'autres vaccins, ayant utilisé les glandes salivaires ou la tique entière, ont donné des résultats variables avec des protections sur un temps court et pas toujours validées en situation de terrain.

De façon surprenante, les meilleurs résultats sont aujourd'hui obtenus avec des vaccins utilisant des antigènes internes de la paroi intestinale des tiques.

Des molécules de première génération comme la Bm86, extraite de chez la tique *Boophilus microplus*, ont donné de bons résultats pour certaines souches de cette tique. Des molécules de seconde génération comme la Bm95 semblent avoir un spectre de protection plus large. Cet article discute les implications épidémiologiques et les intérêts/limites des vaccins actuellement utilisés pour éliminer la propagation des tiques.

SUMMARY : For many years vaccines have been developed to stop pathogens proliferating, some being transmitted by ticks. However, cross-protection against different pathogen species is low. Vaccines using tick tissues such as salivary glands or the full tick body gave mixed results with short-term protection, not always validated under field conditions. Surprisingly better results were obtained by using concealed antigens from the tick midgut.

First generation molecules such as Bm86, extracted from *Boophilus microplus* gut gave good protection but apparently not for all *B. microplus* strains. Therefore new generation molecules such as Bm95 were produced to broaden the vaccine protection effects.

This paper focuses on epidemiological issues linked to the development of vaccines against ticks.



* Texte de l'exposé présenté à la Journée AEEMA, 14 juin 2002

¹ Correspondance: Dr O. Sparagano, School of Agriculture, Food and Rural Development, University of Newcastle-upon-Tyne, King George VI Building, Newcastle-upon-Tyne, NE1 7RU, UK (E-mail: olivier.sparagano@ncl.ac.uk)

I - INTRODUCTION

Les tiques sont des ectoparasites distribués sur plusieurs continents transmettant de nombreuses maladies aux animaux domestiques ou sauvages et à l'Homme (par exemple l'ehrlichiose, la babésiose ou la maladie de Lyme). Les agents pathogènes transmis, souvent simultanément, sont variés (bactéries, rickettsies, protozoaires, virus). De plus, certaines tiques peuvent aussi injecter des produits toxiques lors de la prise de sang. On dénombre par exemple plus de 80 000 cas annuels d'intoxication par des toxines de tiques en Australie de l'Est. Il devient illusoire de développer un vaccin contre un seul agent pathogène transmis par une tique quand celle-ci peut encore transmettre d'autres agents

pathogènes. Pour des raisons épidémiologiques et économiques, il est devenu nécessaire de trouver des solutions pouvant éliminer plusieurs agents pathogènes en même temps, et l'élimination des tiques, multi-vectrices, en est une approche.

Cet article décrit l'état actuel des recherches en matière de vaccination contre les tiques. Les lecteurs intéressés par les vaccins contre d'autres ectoparasites peuvent se reporter aux travaux publiés pour *Lucilia cuprina* [Willadsen *et al.*, 1993 ; Willadsen, 1997]; *Chrysomya bezziana* [Sukarsih *et al.*, 2000]; *Pediculus humanus humanus* [Ben-Yakir *et al.*, 1994] ou *Anopheles stephensi* [Almeida, 1998].

II – ÉTUDES PRÉLIMINAIRES SUR LA TIQUE *BOOPHILUS MICROPLUS*

Si l'utilisation d'ectoparasites comme moyen de vaccination est assez ancienne, ce n'est que vers les années 1980 que les premiers vaccins anti-tiques sont apparus. Le premier fut développé en Australie et s'appelle le TickGard™ se basant sur l'utilisation d'une molécule de la paroi interne de l'intestin de la tique *Boophilus microplus*: Bm86 [Willadsen *et al.*, 1989]. La vaccination des animaux avec cette molécule permet de produire des anticorps qui seront absorbés par les tiques se nourrissant sur les animaux vaccinés. Les anticorps attaquant la paroi interne de l'intestin de *Boophilus microplus* bloquent la digestion du sang et les répercussions sont importantes sur la survie de tiques femelles, leur capacité à

pondre des oeufs et sur la viabilité de ces derniers [De Rose *et al.*, 1999].

Quelques années plus tard, ce fut au tour d'une équipe cubaine de mettre en place un vaccin similaire appelé: Gavac™ [De La Fuente *et al.*, 1998].

Certains auteurs ont montré cependant que le Bm86 ne fonctionnait pas pour certaines souches de *Boophilus microplus*, comme celles de l'Amérique du sud [De La Fuente *et al.*, 2000] ou n'avait aucun effet sur d'autres espèces de tiques comme *Rhipicephalus appendiculatus* ou *Amblyomma variegatum* [De Vos *et al.*, 2001].

III – NOUVEAUX ANTIGÈNES

A la suite des problèmes rencontrés avec le Bm86, de nouvelles molécules furent identifiées comme Bm91, Bm95, BMA7, QU13 chez *Boophilus microplus* ou une molécule de 90kDa chez *Rhipicephalus appendiculatus* (voir Tableau I). Une formule améliorée du TickGard, le TickGard^{PLUS} fut ensuite mise sur

le marché. Ce qui semble important de noter c'est que la majorité de ces nouvelles molécules sont glycosylées. L'utilisation d'un vaccin recombinant du Bm86 avec ou sans glycosylation montra une perte d'efficacité avec la formule non glycosylée [Willadsen et McKenna, 1991].

TABLEAU I
Antigènes potentiels pour la production d'un vaccin contre les tiques

Molécules	Tique	Référence bibliographique
Bm86	<i>Boophilus microplus</i>	Willadsen, 1997
Bm91	<i>Boophilus microplus</i>	Riding <i>et al.</i> , 1994
Bm95	<i>Boophilus microplus</i>	Garcia-Garcia <i>et al.</i> , 2000
BMA7	<i>Boophilus microplus</i>	Mckenna <i>et al.</i> , 1998
QU13	<i>Boophilus microplus</i>	Lee <i>et al.</i> , 1991
90kDa	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Rutti <i>et al.</i> , 1991
p29	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Mulenga <i>et al.</i> , 1999

IV – RECHERCHE FUTURE

Le développement de vaccins se basant sur des antigènes internes semble avoir certains potentiels qui vont bientôt se vérifier sur le terrain lorsque de nombreux projets de séquençage vont mettre en évidence des molécules analogues chez d'autres espèces de tiques. Il semble en effet que trouver des molécules chez une espèce, protégeant contre d'autres tiques, ne sera pas facile alors que les mêmes molécules analogues chez les autres espèces de tiques considérées auraient de bien meilleurs résultats.

Il ne faut pas oublier aussi que d'autres voies restent possibles. Certaines équipes travaillent

sur la production d'inhibiteurs, d'anticoagulants ou d'anti-immuno-dépresseurs développés par la tique. De nouveaux produits acaricides comme l'amidine, couplée avec un vaccin contre la tique, pourrait donner de bons résultats avant qu'une résistance ne se mette à nouveau en place contre ces nouveaux produits.

De nouvelles molécules sont aussi visées comme celles visant les inhibiteurs du facteur Xa, le TAM ou des protéines se liant aux immunoglobulines.

V – CONSÉQUENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'intérêt des vaccins contre les tiques est qu'ils peuvent éliminer à long terme tous les agents pathogènes qu'elles transmettent. Ceci est donc beaucoup plus économique car avec un vaccin donné on élimine plusieurs bactéries, virus ou protozoaires qui pourraient être transmis. Cependant, il faut bien comprendre que d'autres ectoparasites peuvent aussi transmettre les mêmes agents pathogènes ; ainsi on n'éliminerait qu'un seul des vecteurs de la maladie, mais pas la maladie elle-même. L'autre problème résidera dans l'état immunologique des populations animales et humaines que l'on veut protéger. En l'absence complète de vecteurs qui pourraient agir comme des rappels vaccinaux, l'état immunologique de ces populations sera au

niveau le plus bas. Qu'arrivera-t-il si un autre vecteur peut aussi transmettre les mêmes agents pathogènes ? Dans ce cas, une épizootie serait à craindre car dans la population visée aucun individu ne serait protégé.

Le deuxième point épidémiologique le plus important est de réaliser que les vecteurs ont des aires géographiques qui changent. L'alerte donnée par la FAO a montré que des épizooties se sont développées en Europe quand certaines espèces d'arthropodes se sont établies dans divers pays méditerranéens ces dernières années ; de nombreux cas de Blue Tongue et de West Nile en ont été la conséquence [FAO, 2001].

BIBLIOGRAPHIE

- Almeida A.P.G., and Billingsley P.F. ~ Induced immunity against the mosquito *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae): effects on mosquito survival and fecundity. *Intern. J. Parasitol.*, 1998, **28**, 1721-1731.
- Ben-Yakir D., Mumcuoglu K.Y., Manor O., Ochanda J., and Gahin R. ~ Immunization of rabbits with a midgut extract of the human body louse, *Pediculus humanus humanus* – the effect of induced resistance on the louse population, *Med. Vet. Entomol.*, 1994, **8**, 114-118.
- De La Fuente J. *et al.* ~ Field studies and cost-effectiveness analysis of vaccination with Gavac™ against the cattle tick *Boophilus microplus*. *Vaccine*, 1998, **16**, 366-373.
- De La Fuente J., Rodriguez M. and Garcia-Garcia J. ~ Immunological control of ticks through vaccination with *Boophilus microplus* gut antigens. *Annals N.-Y. Acad. Sc.*, 2000, **916**, 617-621.
- De Rose R. *et al.* ~ Bm86 antigen induces a protective immune response against *Boophilus microplus* following DNA and protein vaccination in sheep. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**, 151-160.
- De Vos S., Zeinstra L., Taoufik O., Willadsen P. and Jongejan F. ~ Evidence for the utility of the Bm86 antigen from *Boophilus microplus* in vaccination against other tick species. *Exp. Appl. Acarol.*, 2001, **25**, 245-261.
- FAO – Vector-borne diseases cause concern in the Mediterranean Basin. *Empres Transb. An. Dis. Bull.*, 2001, **16**, 14-15.
- Garcia-Garcia J.C. *et al.* ~ Control of ticks resistant to the immunization with Bm86 in cattle vaccinated with the recombinant antigen Bm95 isolated from the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Vaccine*, 2000, **18**, 2275-2287.
- Lee R.P. and Opdebeeck J.P. ~ Isolation of protective antigens from the gut of *Boophilus microplus* using monoclonal antibodies. *Immunol.*, 1991, **72**, 121-126.
- Mckenna R.V. *et al.* ~ Vaccination against *Boophilus microplus* using a mucin-like membrane glycoprotein. *Paras. Immunol.*, 1998, **20**, 325-336.
- Mulenga A. *et al.* ~ Molecular characterization of a *Haemaphysalis longicornis* tick salivary gland-associated 29kDa protein and its effect as a vaccine against tick infestation in rabbits. *Infect. Immunol.*, 1999, **67**, 497-502.
- Riding G.A. *et al.* ~ A protective “concealed” antigen from *Boophilus microplus*: purification, localization and possible function. *J. Immunol.*, 1994, **153**, 5158-5166.
- Rutti B., Lienhard R. and Brossard M. ~ 1991. In *Modern Acarology*. Volume I. Proceedings of the VIII International Congress of Acarology (Dusbabek, F. and Bukva, V., eds), pp 95-102, SPB Academic Publishing.
- Sukarsih ~ Vaccination against the Old World screwworm fly (*Chrysomya bezziana*). *Parasitol. Immunol.*, 2000, **22**, 545-552.
- Willadsen P., Eisemann C.H. and Tellam R.L. ~ “Concealed” antigens: expanding the range of immunological targets. *Parasitol. Today*, 1993, **9**, 132-135.
- Willadsen P. ~ Novel vaccines for ectoparasites. *Vet. Parasitol.*, 1997, **71**, 209-222.
- Willadsen *et al.* ~ Immunologic control of a parasitic arthropod. Identification of a protective antigen from *Boophilus microplus*. *J. Immunol.*, 1989, **143**, 1346-1351.
- Willadsen P. and Mckenna R.V. ~ Vaccination with concealed antigens – myth or reality. *Paras. Immunol.*, 1991, **13**, 605-616.

