

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA**

**RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**وزارة التعليم العالي و البحث العلمي**

**ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER**

**المدرسة الوطنية العليا للبيطرة – الجزائر**

**PROJET DE FIN D'ETUDE**

***EN VUE DE L'OBTENTION***

**DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

**NOUVEAUX CONCEPTS DE VACCINATION**

**Présenté par : ABDELHAMID Zahira**

**YAKHLEF Lynda**

**Soutenu le : 24/06/2009**

**Le jury :**

- Président	M <sup>me</sup> CHORFI, N	Maître de conférences	ENSV Alger
- Promoteur	M <sup>elle</sup> BENMAHDI, M.H	Maître de conférences	ENSV Alger
- Examineur	M <sup>r</sup> KHELEF, D	Maître de conférences	ENSV Alger
- Examineur	M <sup>r</sup> MOHAMMEDI, D	Chargé de cours	ENSV Alger

**Année universitaire : 2008/2009**

## **REMERCIEMENTS**

**A Mademoiselle BENMAHDI. M.H;**

*Pour son aide ; ses conseils, sa disponibilité, sa contribution efficace  
et ses encouragements qui ont été déterminants pour  
l'accomplissement de ce travail.*

**A Madame CHORFI. N,**

*Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.  
Hommage respectueux.*

**A Messieurs KHELEF. D, & MOHAMMEDI. D,**

*Qui ont accepté d'examiner notre travail.  
Sincères remerciements.*

**A Messieurs BOUGHALEM. K, de la Direction des Services Vétérinaires**

**&**

**MEDJITNA. T.D, chercheur /collaborateur scientifique à l'institut de virologie  
et d'immunoprophylaxie (Suisse),**

*Pour leur disponibilité lors de la réalisation de ce travail.  
Qu'ils reçoivent le témoignage de toute notre estime et nos sincères  
remerciements.*



***Dédicaces***

*A ma mère, qui est un exemple et une source pour moi de courage  
et de persévérance.*

*A la mémoire de mon défunt père, qui est parti trop tôt en espérant qu'il aurait  
été fier de sa petite dernière.*

*A mon mari Karim, qui m'a soutenu et supporté durant ces cinq années  
d'études.*

*A mes grandes sœurs Katiba et Nadjia et leur époux Samir et Mounir.*

*A mes frères Malik et Fouad.*

*A mes adorables nièces Asmaa et Anissa.*

*A Sido et à Mani, qui sont plus que des grands parents pour moi.*

*A toute la famille Abdelhamid, Guellati et Brixi.*

*A ma meilleure amie Lynda avec qui j'ai eu le plaisir de préparer ce mémoire.*

*Au Dr Ait Oudhia, qui a cru en moi et qui a toujours su me conseiller.*

*A tous mes amis de l'ENSV avec qui j'ai passé cinq années de ma vie.*

***ABDELHAMID Zahira***



***Dédicaces***

*A mes précieux parents qui m'ont toujours soutenu et guidé, qui ont toujours été pour moi un modèle.*

*A la mémoire de mon très cher oncle Hakim et ma grand-mère paternelle qui nous ont quitté trop tôt.*

*A mes sœurs Sarah et Célia « mitarène » qui m'ont toujours supporté.*

*A mes grands parents maternels que j'aime. Que dieu nous les garde.*

*A Zahira avec qui j'ai eu le plaisir de réaliser ce travail et sans qui je n'aurai jamais réussi.*

*A ma copine Hana et à tous mes amis de l'ENSV et plus particulièrement à ceux du groupe 9 avec qui j'ai passé des cliniques inoubliables.*

*YAKHLEF Lynda*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>APC</b>	Cellules Présentatrices de l'Antigène
<b>BCG</b>	Bacille de Calmette et Guérin
<b>CAV2</b>	Virus de l'hépatite de Rubarth
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>FSH</b>	Hormone Folliculi-Stimulante
<b>HVT</b>	Herpèsvirus of Turkey
<b>IBDV</b>	Infectious Bursal Disease Virus
<b>IFN</b>	Interféron
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>TCR</b>	Récepteur d'antigène des cellules T
<b>TH1</b>	Lymphocyte T auxiliaire de type 1
<b>TH2</b>	Lymphocyte T auxiliaire de type 2

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	Classification des vaccins conventionnels et recombinants	13
<b>Figure 2</b>	Répartition des vaccins commercialisés en Algérie selon leur nature toutes espèces confondues	35
<b>Figure 3</b>	Répartition des vaccins aviaires commercialisés en Algérie selon leur nature	36

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b>	Vaccins viraux recombinants commercialisés	30
<b>Tableau II</b>	Vaccins bactériens recombinants commercialisés	31
<b>Tableau III</b>	Vaccins parasitaires commercialisés	34

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Introduction à la vaccinologie</b> .....	2
I.1. Historique de la vaccination.....	2
I.2. Définition d'un vaccin.....	2
I.3. Rappel sur le système immunitaire .....	3
I.3.1. Immunité innée.....	3
I.3.1.1. Le système du complément.....	3
I.3.1.2. Les interférons.....	3
I.3.1.3. Les cellules phagocytaires.....	3
I.3.2. Immunité adaptative.....	4
I.3.2.1. Immunité à médiation cellulaire.....	4
I.3.2.2. Immunité à médiation humorale.....	4
I.3.3. Mécanisme de présentation de l'antigène.....	5
I.4. Les mécanismes d'action des vaccins.....	5
I.5. Composition d'un vaccin.....	6
I.5.1. Antigènes vaccinaux.....	6
I.5.2. Adjuvant.....	6
I.5.3. Résidus du processus de fabrication.....	6
I.5.4. Conservateurs.....	7
I.5.5. Contaminants.....	7

I.6. Les voies d'administration des vaccins.....	7
I.7. Classification générale des vaccins.....	8
I.7.1. Vaccins vivants.....	8
I.7.1.1. Les souches atténuées.....	9
I.7.1.2. Les vaccins vectorisés.....	10
I.7.2. Vaccins inertes.....	10
I.7.2.1. Les vaccins inactivés.....	10
I.7.2.2. Les fractions antigéniques.....	12
I.7.3. L'immunité génétique.....	13
I.8. Facteurs d'efficacité de la réponse vaccinale.....	14
I.8.1. Facteurs intrinsèques.....	14
I.8.1.1. Nature, dose et fréquence d'administration du vaccin.....	14
I.8.1.2. Voie d'administration.....	14
I.8.1.3. Présence d'adjuvant de l'immunité.....	14
I.8.2. Facteurs extrinsèques.....	15
I.8.2.1. Liés au respect des règles de conservation.....	15
I.8.2.2. Etat de santé de l'animal à vacciner.....	15
I.9. Critère d'aptitude à la vaccination.....	16
I.10. Problèmes rencontrés lors de la vaccination.....	17
I.10.1. Accidents et risque vaccinal.....	17
I.10.2. Echec vaccinal.....	18

<b>II. Différents vaccins issus des biotechnologies utilisés en médecine vétérinaire</b>	19
II.1. Vaccins délétés.....	19
II.1.1. Modalité d'obtention.....	19
II.1.2. Intérêt.....	19
II.1.3. Inconvénients.....	20
II.2. Vaccins vectorisés.....	20
II.2.1. Modalité d'obtention.....	20
II.2.1.1. Vecteurs réplicatifs.....	21
II.1.1.2. Vecteurs non réplicatifs.....	22
II.2.2. Intérêt.....	23
II.2.3. Inconvénients.....	23
II.3. Vaccins sub-unitaires.....	23
II.3.1. Intérêt.....	25
II.3.2. Inconvénients.....	25
II.4. Vaccins à acide désoxyribonucléique.....	26
II.3.1. Intérêts.....	26
II.3.2. Inconvénients.....	27

<b>III. Exemples d'application des nouveaux concepts de vaccination</b>	28
III.1. Les vaccins viraux.....	28
III.1.1. Exemples de vaccins marqués par délétion.....	28
III.1.2. Les vaccins vecteurs.....	28
III.2. Les vaccins bactériens.....	31
III.3. Les vaccins parasitaires.....	32
III.4. Les vaccins augmentant la fertilité.....	33
<b>IV. Discussion et Conclusion.....</b>	<b>35</b>

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

## INTRODUCTION

La vaccination en médecine vétérinaire répond à de multiples objectifs, elle permet notamment la prévention et le contrôle de diverses maladies infectieuses ainsi que la réduction des coûts de production. De plus, les programmes de vaccination de masse en permettant la diminution des quantités d'antibiotiques utilisées, réduiraient l'ampleur des antibiorésistances et l'importance des quantités de résidus retrouvés dans les produits animaux et dans l'environnement.

En médecine vétérinaire, il est à souligner que l'intérêt de la vaccination diffère selon l'espèce cible. En effet, contrairement à la médecine humaine, la santé et le bien être de l'animal, ne sont pas toujours les seuls facteurs à prendre en considération. Pour les animaux de rente, le rapport coût de vaccination/rendement constitue un élément essentiel dans le choix du procédé vaccinal.

Un autre objectif de la vaccination en médecine vétérinaire est de préserver la santé publique, d'une part en réduisant l'incidence des zoonoses, et d'autre part en protégeant les consommateurs contre certains risques liés aux produits alimentaires d'origine animale.

Actuellement, les recherches en vaccinologie tentent d'atteindre ces buts en développant des nouveaux concepts de vaccination grâce aux avancées incessantes en matière d'immunologie, de virologie, de bactériologie, de parasitologie, et de biologie moléculaire.

Aussi, ce présent travail a eu pour principaux objectifs de mettre en évidence :

- Les avantages et les limites des vaccins classiques ;
- Les modalités d'obtention des vaccins de nouvelle génération, ainsi que leur intérêt et les limites de leur utilisation ;
- Des exemples d'application des nouveaux concepts de vaccination en médecine vétérinaire.

Enfin, et à la lumière de ces données, nous tenterons de discuter de la pertinence de l'utilisation de ces vaccins en Algérie, compte tenu de la réalité technico-économique du pays.

# *Chapitre I*

*« Introduction  
à la vaccinologie »*

## I. Introduction à la vaccinologie

### I.1. Historique de la vaccination

L'histoire de la vaccination a débuté au XII<sup>ème</sup> siècle quand les chinois eurent l'idée de contaminer volontairement des enfants en frottant sur leur peau scarifiée des croûtes prélevées sur des individus atteints de variole, ce procédé appelé « variolisation » fut rapporté en occident et introduit en Europe au début du XVIII<sup>ème</sup> siècle.

En 1798, un médecin anglais, Edward Jenner, montra que le *cowpox* (variole de la vache) pouvait avantageusement remplacer la variole humaine (*smallpox*) dans le procédé de « variolisation ». C'est ainsi qu'a été connue la vaccination (de *vacca* en latin : vache) qui a été pratiquée jusque dans les années 1970 et qui a permis l'éradication mondiale de la variole.

En 1879, Louis Pasteur a découvert, fortuitement, que l'inoculation d'une vieille culture de *Pasteurella multocida* protégeait les poules contre l'inoculation d'une culture fraîche. Le principe de la vaccination étant découvert, Pasteur l'appliqua au charbon bactérien et à la rage. Ainsi progressivement, après des débuts dominés par l'empirisme, naissait le concept de l'immunité dont il restait à démontrer les mécanismes (*Chantal et al., 2003*).

### I.2. Définition d'un vaccin

Un vaccin se définit comme une préparation qui, après administration, induit une réaction immunitaire spécifique responsable d'une protection contre une maladie infectieuse, parasitaire ou tumorale.

Le vaccin idéal doit donc induire une réponse en anticorps et lymphocytes T cytotoxiques de niveau élevé et de longue durée contre certaines protéines ainsi qu'une mémoire immunitaire. Il doit aussi être sûr, pratique à manipuler et avoir un coût raisonnable (Povey et Carma, 1997 in Pastoret et al., 1997).

### I.3. Rappel sur le système immunitaire

Le système immunitaire est l'ensemble des organes, tissus, cellules et mécanismes impliqués dans l'immunité. On distingue l'immunité innée ou naturelle et l'immunité adaptative ou acquise.

#### I.3.1. Immunité innée

Selon Nguyen (1999), c'est la réaction non spécifique de l'organisme face à un agent pathogène. Ce mécanisme fait intervenir les molécules suivantes :

##### I.3.1.1. Le système du complément

Il s'agit d'un ensemble d'environ trente protéines plasmatiques thermolabiles qui a pour fonction la régulation de l'inflammation. Il est activé par trois voies : la voie classique par l'intermédiaire d'anticorps liés à leurs antigènes, la voie des lectines par les hydrates de carbone et la voie alterne via les divers pathogènes microbiens (*Roitt et al., 2002*).

##### I.3.1.2. Les interférons

Les interférons de type 1 (IFN $\alpha$  et IFN $\beta$ ) protègent les cellules contre les infections virales en induisant la synthèse de diverses protéines, notamment des enzymes qui inhibent la réplication virale. Ils inhibent la prolifération cellulaire normale et tumorale en inhibant la réplication de l'ADN. Ils stimulent l'activité des macrophages et des cellules NK et augmentent l'expression des antigènes CMH de classe I (*Roitt et al., 2002 ; Parham, 2003*).

##### I.3.1.3. Les cellules phagocytaires

✓ **Les phagocytes mononucléaires** : le système des phagocytes mononucléaires exerce deux fonctions principales qui correspondent à deux types différents de cellules : les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène (APC) dont le rôle est de capter, d'apprêter et de présenter les peptides antigéniques aux cellules T (*Roitt et al., 2002*).

- ✓ **Les granulocytes** : ils comprennent les neutrophiles qui représentent une deuxième catégorie importante de phagocytes (*Roitt et al, 2002*), les éosinophiles qui assurent la défense contre les parasites et les basophiles qui constituent le groupe de granulocytes le moins important (*Parham, 2003*).
- ✓ **Les cellules cytotoxiques naturelles (Natural Killer : NK)**: elles jouent un rôle important dans la défense contre les infections virales (*Parham, 2003*).

### I.3.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative à l'inverse de l'immunité innée reconnaît spécifiquement l'antigène, ce qui conduit au développement d'une réaction immunitaire plus solide et durable. Deux types de réactions peuvent être distingués: l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale.

#### I.3.2.1. Immunité à médiation cellulaire

Elle fait intervenir les lymphocytes T dont il en existe deux groupes :

- ✓ **Les cellules T auxiliaires** qui comprennent les cellules de type 1 ou TH1 et qui interagissent avec les phagocytes mononucléaires et les aident à détruire les pathogènes extracellulaires et les cellules TH2 qui activent la division des cellules B. Ce groupe de lymphocytes T possède un marqueur de surface CD4<sup>+</sup> (*Roitt et al., 2002*).
- ✓ **Les cellules T cytotoxiques** : elles sont responsables de la destruction des cellules de l'hôte infectées par des virus ou parasites ; elles possèdent un marqueur de surface CD8<sup>+</sup> (*Parham, 2003*).

#### I.3.2.2. Immunité à médiation humorale

Les lymphocytes B sont les cellules immunocompétentes sollicitées, qui une fois activées par l'antigène, se multiplient et se différencient d'une part, en plasmocytes qui produisent les anticorps et d'autre part, en cellules mémoires (*Nguyen, 1999*).

### I.3.3. Mécanisme de présentation de l'antigène

Le terme d'antigène désigne toute molécule qui peut être reconnue de façon spécifique par le système immunitaire. Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes quand ceux-ci sont présentés à la surface d'autres cellules par les molécules dites du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) grâce à leur récepteur appelé récepteur d'antigène des cellules T (TCR) (*Roitt et al., 2002*).

Les antigènes extracellulaires sont présentés par une molécule de CMH de classe II, tandis que les antigènes intracellulaires sont présentés par celles de classe I (*Parham, 2003*).

### I.4. Les mécanismes d'action des vaccins

Les mécanismes sollicités par la vaccination vont différer selon qu'il s'agisse d'une vaccination par un vaccin inerte ou par un vaccin vivant. Les vaccins vivants possèdent l'avantage de solliciter l'immunité innée (*Pastoret, 2008*). De plus, du fait de la multiplication de la souche atténuée, l'ensemble des protéines codées par le génome seront exprimées y compris les protéines non structurales, ce qui permet à l'organisme de reconnaître la panoplie complète des antigènes (*Pastoret, 2002(a)*).

Pour les vaccins antiviraux (parasites intracellulaires obligatoires), les antigènes sont dégradés par voie endogène et présentés sous forme d'épitopes au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I à des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> qui permettront de maîtriser l'infection au niveau de la cellule infectée (*Pastoret, 2002(a)*).

Les antigènes fournis à l'animal lors de vaccination avec un vaccin inactivé, sont capturés par les cellules présentatrices d'antigènes et dégradés par voie exogène avant d'être présentés sous forme de peptides au niveau de molécules du CMH de classe II à des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> auxiliaires ; ces derniers vont transmettre un signal aux lymphocytes B spécifiques qui vont produire une réponse immunitaire humorale correspondante (*Pastoret, 2008*).

## **I.5. Composition d'un vaccin**

Outre les antigènes des micro-organismes vaccinaux, le vaccin contient un certain nombre d'éléments destinés à améliorer son immunogénicité et sa stabilité. Cette composition se résume comme suit :

### **I.5.1. Antigènes vaccinaux**

Ils se distinguent en micro-organismes entiers, fractionnés ou antigènes purifiés dont la nature varie d'un vaccin à l'autre.

### **I.5.2.. Adjuvant**

C'est une substance augmentant l'immunogénicité d'un vaccin afin d'assurer une plus longue durée de protection, en plus d'augmenter la biodisponibilité des antigènes comme leur durée de persistance au site d'injection.

La plupart des adjuvants ont pour effet d'intensifier la réponse anticorps ; d'autres par contre, ont des actions plus ciblées sur la production de cytokines ou l'immunité cellulaire.

Ces éléments annexes du vaccin peuvent donner lieu à des effets indésirables comme la persistance et la toxicité de l'adjuvant qui entraîne des réactions locales et l'intolérance ou la réaction d'hypersensibilité (conservateurs, albumines...).

### **I.5.3. Résidus du processus de fabrication**

La culture des micro-organismes vaccinaux utilise des milieux de culture et des produits de fabrication (stabilisateurs, inactivateurs...) dont on retrouve une faible concentration dans le produit fini, en particulier des protéines (albumines...).

Les résidus présents dépendent du type de culture employé pour la production microbienne (*in ovo* pour certains vaccins viraux, culture cellulaire en présence de sérum bovin...).

Aucun rôle spécifique ne leur est attribué ; en outre, ils peuvent induire les mêmes effets indésirables que les adjuvants.

#### **I.5.4. Conservateurs**

Les agents conservateurs entrent dans la composition des vaccins afin d'éviter le développement de bactéries et de champignons ainsi que toute contamination présentant un danger pour la santé lors de la fabrication, du stockage, du transport ou de prélèvements répétés.

#### **I.5.5. Contaminants**

Ils sont indésirables car le procédé de fabrication doit garantir l'absence de contaminants microbiens et il existe des concentrations maximales autorisées pour les résidus toxiques (*Grézel, 2006(a)*).

### **I.6. Les voies d'administration des vaccins**

Il existe plusieurs voies d'administration des vaccins qui varient selon les animaux à vacciner et le vaccin lui-même. Il s'agit d'un facteur important influençant la réponse immunitaire et l'efficacité vaccinale.

*La voie sous-cutanée* est la voie la plus communément utilisée chez les animaux de compagnie car elle est facile d'accès et de mise en œuvre. Néanmoins, l'absorption du vaccin peut être diminuée en cas d'injection dans le tissu graisseux (*Loddo, 2008*).

L'administration de vaccins par les voies sous-cutanées et intramusculaires requiert le respect d'une asepsie rigoureuse pour éviter les accidents locaux indésirables ou des complications parfois très graves d'une réaction vaccinale (*Fontaine & Cadoré, 1996*).

*La voie orale* est une des voies les plus utilisées dans l'espèce aviaire car elle est pratique pour une vaccination de groupe (bande) et présente en outre l'avantage de stimuler l'immunité locale. Par contre, un dosage plus élevé en antigène est nécessaire pour obtenir un niveau d'immunisation comparable aux autres voies.

*La voie intranasale* est une voie alternative pour développer l'immunité des muqueuses. Il a été démontré que cette voie présente les mêmes caractéristiques qu'une injection intramusculaire mais avec une meilleure réponse locale (*Loddo, 2008*).

D'autres voies peuvent être utilisées comme *la voie conjonctivale, la transfixion de la membrane alaire* chez la volaille ou encore *les voie intradermique et intraveineuse* (**Fontaine & Cadoré, 1996**).

## **I.7. Classification générale des vaccins**

Depuis les travaux de Jenner et de Pasteur, le principe de la vaccination est toujours le même. Les modalités initiales d'obtention des vaccins sont longtemps restées comparables dans leur principe : administrer à l'individu un agent pathogène entier, soit tué (vaccin inactivé), soit atténué par différentes techniques dont le résultat était difficilement prévisible. Les différentes avancées technologiques, les connaissances des bases moléculaires de la virulence et du caractère immunogène ont permis un progrès considérable dans la mise au point de nouveaux vaccins.

Ainsi, deux voies principales sont actuellement utilisées, en complément plutôt qu'en remplacement des approches traditionnelles :

- ✓ La première consiste en une délétion de certains gènes impliqués dans la virulence des micro-organismes de manière à isoler des souches vivantes atténuées de manière raisonnée ;
- ✓ La seconde ne retient de l'agent pathogène qu'une fraction immunogène de celui-ci préalablement identifiée comme majeure.

Nous retiendrons donc une classification des différents types de vaccins en vaccins vivants (utilisant une souche capable de se multiplier au moins *in vitro*) et en vaccins inertes (incapables de se répliquer).

### **I.7.1. Vaccins vivants**

Les vaccins vivants peuvent être classés en vaccins atténués c'est-à-dire incluant une souche de l'agent pathogène ou d'un agent infectieux proche possédant un pouvoir pathogène faible ou nul pour l'espèce de destination et en vaccins vectorisés c'est-à-dire incluant un agent infectieux non pathogène (vecteur) dont le génome a été modifié afin d'inclure un ou plusieurs gènes codant pour des protéines immunogènes de l'agent pathogène cible (**Eloit, 1998**).

### **I.7.1.1.. Les souches atténuées**

Les souches atténuées utilisées pour fabriquer des vaccins vivants peuvent avoir plusieurs origines :

#### **- *Spontanément avirulentes***

Certaines souches isolées du terrain sont spontanément avirulentes, en particulier pour une autre espèce cible. Historiquement, dès 1798, Jenner a pu vacciner l'homme contre la variole en utilisant le virus du *cowpox* des bovins. De la même façon, l'*herpesvirus* du dindon permet de vacciner les volailles contre la maladie de Marek ; le *poxvirus* du fibrome de Shope est utilisé pour vacciner le lapin contre la myxomatose (**Boullier et Bertagnoli, 2002(a)**).

#### **-*Par des moyens conventionnels***

Le principe de sélection de souches virales atténuées est d'isoler parmi une population virale initiale un clone de virulence atténuée. L'atténuation peut correspondre à de nombreux cas de figures entre autres : pertes de synthèse d'enzymes impliquées dans la multiplication ou l'invasion, toxines mutées inactives...etc (**Figure 1, A**).

Les souches vaccinales obtenues par atténuation concernent surtout des agents viraux car ces procédés sont plus complexes en ce qui concerne les bactéries.

La sélection de variants non pathogènes est réalisée par différentes techniques : passages multiples en culture cellulaire, passages sur espèces animales différentes de l'espèce cible, multiplication à température inférieure à 37°C permettant d'obtenir des souches dites thermosensibles, incapables de se multiplier à une température corporelle normale (**Eloit, 1998**).

Les souches atténuées obtenues par ces deux types de procédés présentent un certain nombre d'avantages et d'inconvénients. Ainsi, celles-ci ne nécessitent qu'une faible dose car elles vont se multiplier dans l'organisme (les adjuvants sont ici superflus). Elles sont par ailleurs de bons inducteurs d'interférons, exposent peu aux réactions d'hypersensibilité et peuvent faire l'objet d'une administration collective (aérosols, eau de boisson) utilisant les voies de contamination naturelle et mobilisant l'immunité locale.

En outre, elles sont peu onéreuses une fois que l'on a obtenu la souche. Mais, étant très fragiles, le maintien souvent délicat de la chaîne du froid est nécessaire. Elles peuvent accidentellement être contaminées par d'autres agents pathogènes et peuvent manifester un pouvoir pathogène résiduel. La réversion vers le pouvoir pathogène initial est théoriquement possible, d'autant plus que la souche peut diffuser à la faveur de l'infection vaccinale (*Chantal et al., 2003*).

### **-Par délétion de gènes**

Il s'agit d'un premier type de vaccin recombinant, obtenu également par atténuation mais de manière raisonnée en délétant directement les gènes associés à la virulence. Ce type de vaccin sera étudié dans le second chapitre (*Figure 1, C*).

#### **I.7.1.2. Les vaccins vectorisés**

Le gène codant pour la protéine qui induit la réponse immune est transféré dans un autre micro-organisme appelé « vecteur » et c'est ce dernier qui est administré à l'hôte. Il en existe deux types : ceux impliquant des vecteurs réplicatifs et d'autres des vecteurs non réplicatifs (*Figure 1, D, E*).

Cette approche qui fait également partie des vaccins issus de la biotechnologie sera détaillée dans le second chapitre.

### **I.7.2. Vaccins inertes**

Les agents des vaccins inertes sont totalement incapables de se multiplier aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

#### **I.7.2.1. Les vaccins inactivés**

L'inactivation consiste à bloquer complètement l'activité d'une souche microbienne (multiplication, mobilité, synthèse de toxines...) sans détruire ses constituants élémentaires (les structures protéiques sont intactes) (*Figure 1, F*).

Elle est donc à distinguer clairement de la destruction car les conformations antigéniques doivent être respectées au mieux pour assurer l'efficacité vaccinale (pas de perte d'épitopes par dépliement ou clivage).

La plupart des techniques reposent sur la formation de liaisons supplémentaires entre et à l'intérieur des protéines qui bloquent leur activité.

Ces vaccins sont obtenus par exposition de l'agent pathogène à un agent physique (chaleur) ou surtout, actuellement, chimique (formol, bétapropioloactone, éthylèneimine...) qui entraîne une perte totale d'infectivité sans dénaturer le pouvoir immunogène (*Eloit, 1998*).

- **Avantages et inconvénients**

Les souches vaccinales inactivées induisent une bonne immunité humorale. Elles sont stables pendant le stockage et au moment de l'emploi et ne manifestent pas de pouvoir pathogène résiduel.

La sécurité de ces vaccins peut être déterminante comme c'est le cas pour la vaccination antirabique des espèces domestiques pour lesquelles seuls les vaccins inactivés sont autorisés dans certains pays.

Néanmoins, les vaccins inactivés présentent aussi des inconvénients, entre autres :

- Une stimulation médiocre de l'immunité cellulaire et une réaction locale due à la présence d'adjuvant. Au moins deux administrations en primo-vaccination sont nécessaires, la protection étant fugace, les rappels doivent être rapprochés.

- Contrairement aux vaccins atténués, l'administration de ces souches inactivées ne peut se faire que par voie parentérale (sous-cutanée, intra-musculaire).

- Ces vaccins doivent contenir une masse importante d'agents pathogènes et nécessitent fréquemment la présence d'adjuvant, deux facteurs qui expliquent leur coût de production plus élevé que les vaccins à souche vivante modifiée (*CBIP, 2007*).

### **I.7.2.2. Les fractions antigéniques**

Les connaissances actuelles sur les agents pathogènes peuvent conduire à identifier des protéines cibles principales de la réponse immune de l'hôte. Ces informations peuvent permettre de développer des vaccins inertes sub-unitaires, constitués uniquement de ces antigènes, soit purifiés à partir de l'agent pathogène, soit produits *in vitro* par les techniques de génie génétique (*Eloit, 1998*).

#### ***-Antigènes purifiés***

Lorsque la portion immunogène d'un micro-organisme peut être identifiée, elle peut être utilisée dans un vaccin. Ces fractions peuvent également provenir de la purification des composants individuels d'une culture cellulaire entière (*Anonyme, 2008*) (*Figure 1, G*).

Cette approche permet de limiter la part de protéines non nécessaires dans un vaccin et peut limiter le nombre de réactions indésirables comme celles liées aux protéines internes au virus (herpes virus) ou au substrat de culture (protéines d'œuf pour les vaccins grippaux).

#### ***-Protéines produites par génie génétique***

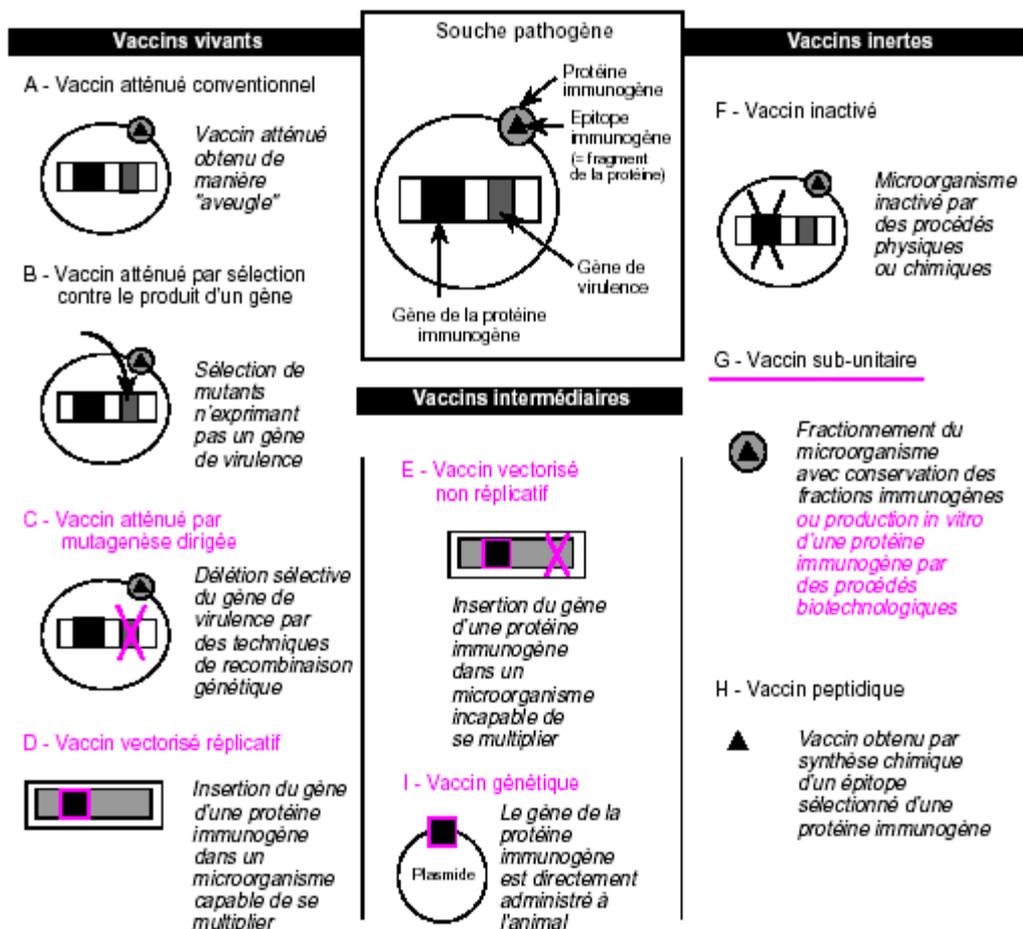
Elles sont obtenues par une démarche qui consiste en l'expression du gène correspondant dans des systèmes *in vitro* adéquats. Ceci correspond à un troisième type de vaccin recombinant.

#### ***-Peptides de synthèse***

L'aboutissement ultime de la démarche réductionniste qui consiste à définir de plus en plus finement les cibles de la réponse immune et donc les constituants nécessaires d'un vaccin, est représenté par les vaccins peptidiques. Ce type de vaccin ainsi que celui précédemment abordé seront étudiés dans le second chapitre (*Figure 1, H*).

**I.7.3. L'immunité génétique :**

Elle correspond au vaccin dit à « ADN » et qui consiste en l'insertion d'une séquence ADN codant pour une protéine immunogène dans un vecteur d'expression eucaryotique (Eloit, 1998) (Figure 1, I).



**Figure1 :** Classification des vaccins conventionnels et recombinants. Les différents types de vaccins recombinants sont en rouge (Eloit, 1998)

## **I.8. Facteurs d'efficacité de la réponse vaccinale**

Selon Boullier et Bertagnoli (2002), les facteurs d'efficacité de la réponse vaccinale se divisent en :

### **I.8.1. Facteurs intrinsèques**

Ces facteurs sont liés au vaccin ou au protocole vaccinal ; ils dépendent également de la stratégie vaccinale choisie :

#### **I.8.1.1. Nature, dose et fréquence d'administration du vaccin**

L'efficacité d'une vaccination est fonction de la nature du vaccin mais également de la fréquence et de la dose d'administration de l'antigène. Ces deux derniers paramètres sont à déterminer et à optimiser pour chaque vaccin.

#### **I.8.1.2. Voie d'administration**

Cette dernière est déterminante pour un vaccin donné. Pour le moment, la voie parentérale (sous-cutanée, intra-dermique, scarification...) est la voie privilégiée.

La voie mucoale (voie orale, conjonctivale,...) peut présenter de nombreux avantages aussi bien théoriques (stimulation de l'immunité au niveau des muqueuses, porte d'entrée de nombreux agents infectieux) que pratiques (vaccination de masse, vaccination de la faune sauvage).

Actuellement, de nombreuses recherches tendent à développer des protocoles de vaccination locale.

#### **I.8.1.3. Présence d'adjuvant de l'immunité**

L'utilisation ou non d'adjuvant de l'immunité peut avoir une influence non négligeable sur le succès d'une vaccination. Toute substance qui permet d'amplifier les effets de certains effecteurs de la réponse immune est qualifiée d'adjuvant.

Les adjuvants peuvent modifier, de façon quantitative, et probablement qualitative, la réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes faiblement immunogènes.

Le mécanisme d'administration des adjuvants est multiple et un même adjuvant peut agir selon différentes modalités :

- Action sur le recrutement et la prolifération des cellules impliquées dans la réponse immune.
- Action sur la facilitation de la phagocytose.
- Action sur le dépôt prolongé de l'antigène.

De nombreux adjuvants ont prouvé leur efficacité, en particulier les sels d'aluminium et les adjuvants à base d'excipients huileux qui sont fréquemment utilisés.

## **I.8.2. Facteurs extrinsèques**

**I.8.2.1. Liés au respect des règles de conservation** en général au froid et d'utilisation (association vaccinale, indications, contre-indications...) préconisées par le fabricant.

### **I.8.2.2. Etat de santé de l'animal à vacciner**

- L'âge de l'individu est déterminant pour l'efficacité d'une vaccination.
- La présence et surtout le taux d'anticorps d'origine maternelle chez le jeune peuvent être des causes d'échec de la vaccination.
- De même, les anticorps post-vaccinaux sont aussi susceptibles d'interférer avec les rappels de vaccination si ceux-ci ne sont pas pratiqués dans les délais prévus.
- Il convient de pratiquer la vaccination sur un animal en bonne santé, ce qui implique :
  - Un état nutritionnel acceptable ;
  - Un bon état d'immunocompétence ;
  - L'absence de toute affection (même en cours de traitement), infection ou infestation qui peuvent avoir une influence majeure sur l'efficacité de la vaccination. (*Boullier et Bertagnoli 2002(b)*).

## I.9. Critère d'aptitude à la vaccination

La vaccination est un acte régit par certaines conditions qui déterminent si l'animal est apte ou non à être vacciné.

Selon Grézel (2006), les individus non vaccinables peuvent être classés en :

- Sujets déjà porteurs de la maladie ciblée par la vaccination qu'ils soient porteurs sains ou en phase d'incubation. Dans ce cas, l'échec est possible et la maladie peut suivre son cours. On peut noter également un risque d'exacerbation où la maladie devient plus sévère que chez un animal non vacciné.
- Sujets avec un risque d'exposition très élevé dans les jours suivant la vaccination.
  - L'échec se manifesterait par un délai de carence de la réponse immune après la vaccination (10 à 30 jours selon les vaccins).
  - Dans les deux cas précédents, il existe un problème de dépistage : un animal vacciné peut être porteur sain en cas d'échec de vaccination.
- Sujets porteurs d'une autre maladie infectieuse chez qui l'échec vaccinal peut être observé.
- Sujets parasités par les ectoparasites ou les helminthes qui provoquent une dysrégulation de la réponse immune pouvant affecter la qualité de la réponse vaccinale.
  - Pour les trois derniers sujets, le risque apparaît inchangé par rapport à un individu sain.
- Sujets ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité type 1 à une vaccination précédente.
  - L'échec possible est soit similaire à celui observé chez un individu sain, soit l'efficacité vaccinale est difficile à estimer dans ce contexte.
  - Il est possible de vérifier l'absence de la réaction d'hypersensibilité e type 1 en injectant d'abord une très petite dose de vaccin sous surveillance.

- Sujets immunodéprimés (atteinte innée ou acquise).  
Selon le degré d'immunodépression les vaccins sont généralement moins efficaces sur des animaux dénutris, très âgés ou très stressés.
- Sujet très jeune chez qui l'échec est observé en raison de l'immaturité du système immunitaire et de la neutralisation possible du vaccin par les anticorps maternels.

Parmi les risques possibles, il est possible d'observer :

- Une réaction vaccinale qui est une maladie similaire à celle causée par la souche sauvage.
- Une réaction anaphylactique ou apparition d'une urticaire
- Une réaction d'hypersensibilité entraînant un risque accru aux injections suivantes.

Enfin, chez la femelle gestante, beaucoup de vaccins sont contre- indiqués durant tout ou une partie de la gestation car il y a risque non négligeable d'avortement suite à une réaction fébrile (*Grézel, 2006(b)*).

## **I.10. Problèmes rencontrés lors de la vaccination**

### **I.10.1. Accidents et risque vaccinal**

Un accident vaccinal est un trouble sévère qui peut survenir à l'occasion d'une vaccination, le plus souvent individuel (mais qui peut être collectif quand les conditions sont identiques pour le groupe vacciné). L'ensemble de ces accidents est regroupé sous le terme de risque vaccinal qui va de la maladie vaccinale jusqu'au choc anaphylactique.

Les deux principales causes du risque vaccinal sont une vaccination réalisée à tort (chez un animal non vaccinable) ou une mauvaise qualité du vaccin.

Les vaccins des différents types comportent tous un risque, plus ou moins élevé selon leur nature et selon la « vaccinabilité » de l'individu.

Le plus souvent, le risque vaccinal apparaît rapidement après la vaccination (dans les 7 jours). Les manifestations et les causes d'un risque vaccinal sont nombreuses :

- Risques dus à la virulence résiduelle du vaccin ;
- Risques d'exacerbation d'une infection latente par l'agent infectieux en cause ;
- Risques d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin (antigènes vaccinaux, conservateurs...) et phénomènes immunopathologiques (glomérulonéphrites, anémies hémolytiques et thrombocytopenies) ;
  - Risques liés à un animal non vaccinable (trop jeune, malade, immunodéprimé, gestant...)
  - Risques dus à une mauvaise qualité du vaccin ou de la vaccination ;
  - Risques liés à la diffusion éventuelle du vaccin dans l'environnement entraînant des risques pour l'homme et pour les animaux exposés aux animaux vaccinés.

### **I.10.2. Echec vaccinal**

L'échec vaccinal correspond au fait qu'un animal vacciné sera aussi sensible à l'infection que s'il n'a pas été vacciné. Il en résulte le développement de l'infection ou de la maladie sous une forme classique ou atténuée qui ne s'observe qu'au moment de l'exposition à l'agent infectieux (durant la période attendue de couverture vaccinale).

La fréquence de l'échec est fonction de l'efficacité annoncée du vaccin (0 à 30% d'échecs selon les vaccins).

Quant aux principales raisons de cet échec vaccinal, elles tiennent compte :

- de l'individu vacciné, qu'il soit non vaccinable ou précocement vacciné (interférence avec les anticorps maternels) ;
- de la qualité du vaccin :
  - vaccin peu efficace et /ou peu adapté aux souches présentes sur le terrain.
  - mauvaise conservation du vaccin.
  - mauvais protocole de vaccination ou mauvaise administration (*Grézel, 2006(b)*).

# *Chapitre II*

*«Les vaccins issus  
des biotechnologies»*

## II. Les différents vaccins issus des biotechnologies utilisés en médecine vétérinaire

### II.1. Vaccins délétés

Ils constituent le premier groupe de vaccins recombinants ayant fait l'objet d'études. Les vaccins délétés correspondent à un principe d'immunisation qui consiste à administrer à un individu une souche vaccinale obtenue, contrairement à leurs homologues conventionnels, par une atténuation dirigée.

#### II.1.1. Modalité d'obtention

La délétion des gènes exprimant les facteurs de virulence permet de prévenir la pathogénicité du micro-organisme sans affecter son immunogénicité (*Shams, 2004*). Ceci reste conditionné par une bonne maîtrise de la génétique de la souche sauvage afin de permettre le développement de souches vaccinales avirulentes.

#### II.1.2. Intérêt

La délétion d'un gène codant pour une glycoprotéine par exemple, dont la fonction n'est pas essentielle, mais qui est associée à la virulence de l'agent infectieux, peut être mise à profit pour créer un vaccin à marqueur sérologique qui permettra de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés. En effet, dans une zone où la vaccination est pratiquée, un animal sérologiquement positif peut être simplement vacciné, simplement infecté, vacciné puis infecté ou encore infecté puis vacciné.

La protéine délétée doit cependant répondre à plusieurs attentes :

- Être non essentielle en vue de permettre la production de vaccins ;
- Ne pas être un immunogène protecteur majeur ;
- 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 ;
- Susciter une réponse sérologique chez des animaux préalablement vaccinés.

(*Pastoret, 2002(b)*)

### II.1.3. Inconvénients

Un risque de recombinaison des vaccins délétés soit avec la souche sauvage soit entre deux souches délétées du même agent pathogène lors de la co-inoculation reste possible avec ce type de vaccin (*Schynt, 2002*).

## II.2. Vaccins vectorisés

Les techniques de biologie moléculaire n'ont pas seulement permis d'identifier certains gènes de virulence. Elles ont également conduit à identifier les protéines majeures contre lesquelles la réponse immune de l'hôte est dirigée. En effet, si la plupart des protéines d'un agent pathogène peuvent être reconnues par le système immunitaire, la réponse immune contre un petit nombre d'entre elles (voire une seule) peut permettre une protection complète (*Eloit, 1998*).

### II.2.1. Modalité d'obtention

Le gène codant pour les protéines immunogènes, voire une séquence génique codant pour une petite fraction de cette protéine, peut être transféré dans un autre micro-organisme (virus ou bactérie), appelé "vecteur", possédant les caractéristiques adéquates de sécurité et d'efficacité par la voie d'administration retenue. Ce micro-organisme va, après administration à l'hôte, induire une réponse immune contre cette protéine étrangère (*Eloit, 1998*).

Le choix de l'utilisation d'un vecteur viral ou bactérien se fera en fonction des avantages et des inconvénients présentés par chacun d'entre eux : Les virus sont capables de produire des antigènes modifiés ou de les exprimer dans le cytoplasme de la cellule hôte tandis que les bactéries ne peuvent généralement pas modifier les antigènes et les présentent de manière extra-cytoplasmique dans la plupart des cas.

D'autre part, le nombre d'antigènes qui peut être produit par une bactérie est, en principe, plus élevé que celui produit par des virus. Enfin, une bactérie peut être éliminée par un traitement aux antibiotiques en cas de problème, ce qui est plus difficile pour un virus (*INSERM, 1999*).

Deux catégories de vecteurs sont distinguées :

### II.2.1.1. Vecteurs réplicatifs

L'approche initiale de cette stratégie a été de produire des vecteurs capables de se répliquer chez l'hôte en dépit de l'insertion du gène étranger dans leur génome (*Eloit, 1998*).

Le virus de la vaccine est le premier prototype des vecteurs viraux réplicatifs (*Fischer, 2003*). Il a permis le développement d'un vaccin recombinant vaccine-rage pour lutter contre la rage de la faune sauvage par administration orale (*Pastoret, 2002(b)*). Ce vaccin a été obtenu par l'insertion du gène exprimant la glycoprotéine G rabique dans le génome du virus de la vaccine (*Anonyme, 2008*).

Parmi les vecteurs retenus

#### a) Vecteurs viraux :

- ✓ La famille des *Poxviridae*

Elle présente plusieurs propriétés intéressantes pour le développement d'un vecteur vaccinal vivant :

- Un génome de très grande taille avec de nombreux sites non essentiels pouvant servir à insérer une « cassette d'expression ».
- Une plasticité génomique permettant la construction de virus recombinés multiples exprimant soit plusieurs antigènes d'un même pathogène soit des antigènes de pathogènes différents. Cela permet d'envisager la vaccination contre plusieurs maladies à partir d'un seul virus recombiné.
- La réplication cytoplasmique des *poxvirus* élimine tout risque de tumorigénicité par activation oncogénique suite à une insertion chromosomique non contrôlée.
- Les *poxvirus* sont très stables à température ambiante et permettent de concevoir des vaccins dont la stabilité ne serait plus dépendante de la chaîne du froid.

✓ La famille des *Adenoviridae*

Ces virus ont été également choisis comme vecteurs vaccinaux du fait de leur tropisme naturel pour les épithéliums muqueux. Ils permettent de bloquer les agents pathogènes au niveau de leur porte d'entrée dans l'organisme.

L'utilisation du virus de l'hépatite de Rubarth (CAV2) en tant que vecteur pour la vaccination du chien a fait l'objet de travaux de recherche et de bons niveaux de protection ont pu être démontrés chez le chien (*Fischer, 2003*).

**b) Vecteurs bactériens :**

L'utilisation de vecteurs bactériens est également possible grâce d'une part, à l'atténuation génétique de bactéries pathogènes, et d'autre part, à l'expression d'antigènes chez des bactéries commensales non pathogènes (*INSERM, 1999*).

Le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) a fait l'objet d'études afin d'être utilisé comme vecteur, car il possède la capacité de produire des antigènes hétérologues et d'induire une immunité cellulaire de type cytotoxique et mucosale (*Shams, 2004*).

**II.1.1.2. Vecteurs non répliatifs**

Ils consistent en l'utilisation de virus qui, naturellement ou par délétion de gènes essentiels, sont incapables de se multiplier chez l'animal (*Eloit, 1998*).

Le *poxvirus* du canari ou « *canarypox* » possède une restriction d'hôte naturelle. *In vitro* il ne se réplique que dans les cellules aviaires alors qu'*in vivo* sa restriction d'hôte est encore plus stricte puisqu'il ne se répliquerait que chez son hôte naturel le canari (*Fischer, 2003*).

Ce virus aviaire est ainsi incapable de se multiplier chez les mammifères (*Eloit, 1998*). Cette infection abortive (non répliative), limitée à la phase précoce du cycle viral, permet cependant la synthèse de l'antigène vaccinal dans l'animal vacciné. Cela est suffisant pour activer le système immunitaire et notamment sa composante cellulaire (*Fischer, 2003*).

### II.2.2. Intérêt

Les données de terrain obtenues sur les vaccins vectorisés indiquent qu'ils induisent une forte immunité, peu d'effets secondaires et pas de rémanence dans l'environnement lorsqu'ils sont utilisés dans un appât et répartis dans l'habitat sauvage (*Anonyme, 2008*).

Un autre avantage majeur de l'utilisation de vecteurs viraux ou bactériens est la possibilité selon Jackwood (1999) d'incorporer plusieurs gènes, correspondant à plusieurs valences vaccinales, à l'intérieur d'une seule dose vaccinale.

Enfin, les vecteurs réplicatifs ont l'avantage d'être plus efficace pour l'activation des réponses immune du fait de l'amplification du signal antigénique par rapport aux vecteurs non réplicatifs qui sont caractérisés par une meilleure innocuité et une absence de risque de dissémination dans l'environnement (*Fischer, 2003*).

### II.2.3. Inconvénients

Selon Shams (2005), les vaccins vectorisés sont connus pour avoir les caractéristiques d'un vaccin idéal et, de ce fait, peu d'inconvénients leurs sont attribués.

Les vecteurs réplicatifs peuvent être limités dans leur utilisation par une pathogénicité résiduelle et/ou un risque de dissémination dans l'environnement.

Les vecteurs non réplicatifs quant à eux, sont moins efficaces sur le plan de l'activation immunitaire car l'antigène est produit de façon plus limitée (*Fisher, 2003*).

Néanmoins, le principal inconvénient réside dans le coût élevé de leur développement (*Jackwood, 1999*).

## II.3. Vaccins sub-unitaires

Tous les vaccins vivants sont capables de se multiplier dans les cellules de l'espèce animale cible et s'opposent donc aux vaccins sous unités ou sub-unitaires. Ces derniers induisent la production *in vitro* d'immunogènes, fractions de l'agent pathogène. Ces fractions ou sous-unités immunogènes sont le plus souvent des protéines.

Celles-ci peuvent être obtenues soit par production dans un système cellulaire producteur *in vitro* (bactérie, levure, cellule animale, ou *baculovirus*) ou bien par synthèse chimique (synthèse peptidique) (*Pellerin, 1992*).

▪ **Protéines produites par génie génétique:**

Le matériel génétique qui code pour les antigènes immunogènes d'un agent pathogène peut être isolé par techniques de recombinaison d'ADN. Ce gène est alors inséré dans un vecteur d'expression tel qu'une bactérie ou une levure qui ensuite exprime cette protéine. Cette dernière sera récoltée, purifiée et administrée en tant que vaccin (*Anonyme, 2008*).

Ce procédé a permis la mise au point d'un vaccin contre la leucose féline par expression d'une protéine d'enveloppe dans des bactéries (colibacilles) (*Eloit, 1998*).

La technique de production d'antigènes vaccinaux par recombinaison génétique a également utilisé un très puissant vecteur d'expression, représenté par un virus parasite des insectes: le *baculovirus*. Ce système de virus permet l'expression du gène de l'hémagglutinine du virus de la peste aviaire dans les larves d'insectes (*Pellerin, 1992*).

▪ **Peptide de synthèse**

Les études immunologiques ont montré que seule une petite portion de l'antigène est nécessaire pour stimuler une réponse immunitaire, à condition d'être liée à une protéine porteuse.

Les anticorps reconnaissent de petites régions de l'antigène appelées épitopes (*Pellerin, 1992*). Certains d'entre eux sont dits conformationnels, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas reconnus s'ils adoptent une conformation spatiale différente de celle qu'ils ont dans la protéine native. D'autres, au contraire, sont dits linéaires parce qu'ils sont reconnus par le système immunitaire même si leur structure dans l'espace a été modifiée. Cette dernière catégorie d'épitope est synthétisable par simple synthèse chimique du peptide correspondant. De manière à obtenir une immunogénicité correcte, ces peptides doivent le plus souvent être couplés après synthèse à une protéine porteuse (comme l'ovalbumine) et être adjuvés (*Eloit, 1998*).

Le premier peptide immunogène ainsi préparé fut le polypeptide VP1 du virus de la fièvre aphteuse (*Pellerin, 1992*). Un autre peptide a pu être utilisé avec succès pour vacciner les chiens contre la parvovirose canine (*Shams, 2005*).

### II.3.1. Intérêt

Leur principal avantage réside dans le fait qu'à aucun moment l'agent pathogène n'est utilisé pour la fabrication du vaccin ce qui leur confère une grande innocuité. Cette sécurité limite également le risque de contamination du personnel et les risques d'échappement des sites de productions, d'agents très diffusables comme les virus aphteux (*Eloit, 1998*).

Outre cet avantage, Pellerin (1992) rapporte que les vaccins synthétiques présentent des intérêts certains puisque leur composition chimique est parfaitement définie, les lots produits sont stables à la température ambiante et, d'un lot à l'autre, enfin ils ne renferment aucun contaminant (*Pellerin, 1992*).

### II.3.2. Inconvénients

Les protéines immunogènes sont produites dans des systèmes cellulaires producteurs *in-vitro*. Ces derniers sont capables de fabriquer le squelette de la protéine (c'est-à-dire la chaîne polypeptidique), mais certains restent incapables de réaliser certaines modifications de la chaîne qui sont indispensables à l'induction de la réponse immune (*Eloit, 1998*).

D'autres inconvénients concernant les vaccins peptidiques peuvent être cités :

- La variabilité de la réponse post vaccinale en fonction de l'haplotype du complexe majeur d'histocompatibilité de l'individu vacciné,
- La nécessité de plusieurs injections pour compenser la médiocrité du pouvoir immunogène,
- Le choix de la molécule porteuse, de l'adjuvant et de l'agent de couplage chimique qui en augmentent considérablement le coût,
- Une administration uniquement possible par voie parentérale (*Pellerin, 1992*).

## II.4. Vaccins à acide désoxyribonucléique

Le concept de l'immunisation génétique a été décrit pour la première fois au début des années 90 par Wolff et *al.*, et ce n'est qu'en 2005 que le premier vaccin à ADN contre le virus du Nil occidental du cheval a été approuvé. Peu de temps après, un 2<sup>ème</sup> vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché en vue de prévenir la nécrose hématopoiétique infectieuse, responsable d'importantes pertes dans l'industrie du saumon (*Medjitnaet al., 2006*). L'immunisation est induite par l'injection directe du gène correspondant à l'antigène immunogène, intégré dans un vecteur d'expression plasmidique (*Vannier et Martignat, 2005*). Ce vaccin sera administré soit directement par voie intramusculaire soit par un autre procédé, la biolistique « gene gun » qui consistera à bombarder la peau avec des microparticules d'or enrobées d'ADN et tirées par un pistolet sous pression gazeuse (*Roitt et al., 2002*). Cet ADN sera par la suite transcrit, puis traduit *in situ* chez le sujet vacciné en une protéine qui déclenchera la réponse immunitaire (*Vannier et Martignat, 2005*).

### II.3.1. Intérêts

Les vaccins à « ADN » présentent de nombreux avantages tant sur le plan technique qu'économique ; ils peuvent être synthétisés comme suit :

- La capacité de la protéine immunogène à être exprimée *in vivo* par la cellule hôte qui peut être manipulée par la technologie de recombinaison pour mimer la forme conformationnelle et post-traductionnelle produite pendant l'infection naturelle.
- Une présentation à la fois dans le contexte du CMH de classe I et II permettant la mise en jeu des composantes humorales et cellulaires de la réponse immunitaire.
- Expression relativement durable de l'antigène, d'où une protection de longue durée.
- Possibilité de multiplier le nombre de gènes codant pour différents antigènes (polyvalence) (*Vannier et Martignat, 2005*).

- Modulation de la réaction immunitaire par l’incorporation d’adjuvants moléculaires (molécules de cytokines/molécules costimulatrices) capables de stimuler la réponse immunitaire voulue non induite par la souche sauvage lors d’une infection naturelle (*Medjitna et al., 2006*).
- La possibilité particulièrement intéressante que la vaccination à ADN induise une réponse immunitaire chez les nouveaux nés, même en présence d’anti-corps maternels (*Vannier et Martignat, 2005*).
- La stabilité à long terme du produit final (stabilité à la chaleur).
- Aucun retour à la virulence ou diffusion de virus vivants (*Medjitna et al., 2006*).
- Des points de vue pratique et économique, ces vaccins sont plus faciles à préparer que les vaccins « classiques » ; ils ne nécessitent ni culture, ni purification coûteuses de l’antigène. Ils posent moins de problème de stabilité et de stockage que des vaccins « protéiques », ce qui constitue un avantage majeur pour les pays en développement (*Vannier et Martignat, 2005*).

### II.3.2. Inconvénients

Les vaccins à acide désoxyribonucléiques représentent certes une nouvelle ère en vaccinologie vétérinaire mais ils doivent faire encore l’objet de nombreuses études afin de pallier à tous leurs potentiels inconvénients.

Certaines questions concernant l’innocuité doivent être abordées avant de pouvoir proposer un vaccin à ADN. Ainsi, il existe une possibilité théorique que l’ADN étranger puisse s’intégrer dans l’un des chromosomes du sujet vacciné induisant l’instabilité génomique et perturbant quelques gènes de régulation comme l’activation possible de proto-oncogènes ou l’inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs qui pourraient alors provoquer le différenciation maligne de cellule (*Shams, 2004*).

La perception du public ainsi que l’acceptation du consommateur sont autant d’éléments importants dans le succès des vaccins à ADN (*Medjitna et al., 2006*).

# *Chapitre III*

## *«Exemples d'application des nouveaux concepts de vaccination»*

### III. Exemples d'application des nouveaux concepts de vaccination

Les nouveaux concepts de vaccination ont trouvés plusieurs terrains d'applications.

#### III.1. Les vaccins viraux

##### III.1.1. Exemples de vaccins marqués par délétion

Le développement d'un vaccin délété encore appelé marqueur couplé à un test diagnostic compagnon contre la maladie d'Aujeszky ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1986 (*Shams, 1986*) illustre la possibilité de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés.

La délétion a concerné le gène de la thymidine kinase qui permet à l'herpesvirus de se répliquer dans le système nerveux central (*Vannier & Martignat, 2005*).

L'*herpesvirus* de la rhino-trachéite infectieuse bovine a bénéficié du même type de travail pour isoler des souches atténuées par délétion de gènes (*Pastoret, 2002(b)*) (*Tableau I*).

Les vaccins inactivés contre la fièvre aphteuse ne peuvent être utilisés dans les pays déclarés indemnes de cette pathologie car ils constituent un obstacle à la mise en place des mesures de prophylaxie sanitaire (*Plumers, 2004 in Meeusen et al., 2007*). C'est pour cette raison qu'un vaccin a été développé par délétion des protéines non structurales (*Grubman, 2005 in Meeusen et al., 2007*).

Cette approche (délétion de gènes) a permis selon *Eloit (1998)* de répondre aux objectifs initialement définis du marquage épidémiologique sans perte du pouvoir immunogène.

##### III.1.2. Les vaccins vecteurs

Le principal succès de ce concept est illustré par le développement d'un vaccin vaccine-rage (Purvax® rage) (*Brochier et al., 1991 in Meeusen et al., 2007*) pour lutter contre la rage de la faune sauvage par administration orale (*Pastoret, 2002(b)*). Ce vaccin a été obtenu par l'insertion de gène exprimant la glycoprotéine G rabique dans le génome du virus de la vaccine.

Le vaccin contre l'influenza équine utilise le *canarypox* virus comme vecteur. Celui-ci va exprimer le gène de l'hémagglutinine de la souche H3N8. Ce vaccin a été commercialisé en Europe (Prtoq-Flu®) et aux Etats Unis (Recombitek®) (*Minke et al., 2004 in Meeusen et al., 2007*).

Trovac® AIH5 est un *fowlpox* virus recombinant qui exprime l'antigène du virus de l'influenza aviaire ; il a été commercialisé en 1998 aux Etats Unies (*Bublott et al., 2006 in Meeusen et al., 2007*).

Deux autres applications des vaccins vecteurs ont été développées. L'une consiste en l'utilisation d'un agent pathogène viral atténué comme vecteur qui induira la protection contre deux pathologies distinctes (*Meeusen et al., 2007*). Un vaccin vivant recombinant contre la maladie de Marek et la maladie de Gumboro (IBVD) a été élaboré dans ce sens, il est basé sur l'utilisation de l'*herpesvirus* du dindon (HVT) comme vecteur exprimant le gène VP2 de l'IBVD (*Da Silva, 2000 in Meeusen et al., 2007*). L'autre application consiste en la combinaison des deux génomes viraux, cette approche a été récemment développée pour un vaccin contre l'influenza aviaire (Poulvac Flu Fend®) où le gène de l'hémagglutinine a été retiré d'un virus H5N1 inactivé et combiné avec le gène de la neuraminidase soustrait du virus H2N3. Ce vaccin protège les oiseaux contre les souches sauvages H5N1 tout en permettant de faire la différence entre les oiseaux vaccinés et les oiseaux infectés grâce aux anticorps produits contre la neuraminidase N3 (*Meeusen et al., 2007*)

En se basant sur le même procédé, un vaccin contre le virus du Nil occidental a été développé au Etats-Unis en 2006 (PreveNile®). Il est constitué du virus vaccinal atténué de la fièvre jaune humaine modifié par l'introduction d'une séquence génique provenant du virus du Nil occidental (*Monath et al., 2001 in Meeusen et al., 2007*) (*Tableau I*).

**Tableau I : Vaccins viraux recombinants commercialisés (Meeusen et al ; 2007)**

Agent pathogène	Espèce cible	Dénomination commerciale	Laboratoire pharmaceutique	Caractéristiques
BHV-1	Bovins	Bovilis® IBR Marker	Intervet	Vaccin vivant marqueur délété en gE
Virus de l'influenza équine	Equins	Proteq-Flu® Recombitek®	Merial	Canarypox virus utilisé comme vecteur
Virus du Nil Occidental	Equins	PreveNile®	Intervet	Vaccin vivant chimère
Virus du Nil Occidental	Equine	West Nile-Innovator® DNA	Fort Dodge	Vaccin à ADN
Virus du Nil Occidental	Equine	RecombitekEquine® WNA	Merial	Vaccin utilisant le canarypox virus comme vecteur
MDV (HVT° et l'IBDV)	Volaille	Vaxxitek® HVT+IBD	Merial	Vaccin vivant recombinant : exprime le gène VP2 de l'IBDV
Virus de la Newcastle	Volaille	Vectormune® FP-ND	Biomune	Fowlpox virus utilisé comme vecteur
Virus de l'influenza aviaire	Volaille	Poulvac FluFend®	Fort Dodge	Vaccin chimère H5N3
Virus de l'influenza aviaire	Volaille	Trovac®	Merial	Fowlpox virus utilisé comme vecteur
Virus rabique	Faune sauvage	Raboral®	Merial	Vaccin utilisant le canarypox virus comme vecteur
Virus rabique	Féline	Purevax® rage feline	Merial	Vaccin utilisant le canarypox virus comme vecteur
Virus de la leucose féline	Félins	Eurifel® FeLV	Merial	Vaccin utilisant le canarypox virus comme vecteur
Virus de la parvovirose canine	Canins	Recombitek® Canine Parvo	Merial	Vaccin à virus vivant modifié
Virus de la coronavirus canine	Canins	Recombitek® Corona MLV	Merial	Vaccin à virus vivant modifié
Virus de la maladie de Carré	Canins	Recombitek® rDistemper	Merial	Vaccin utilisant le canarypox virus comme vecteur
Virus IHN	Saumon	Apex IHN®	Novartis	Vaccin à ADN

## III.2. Les vaccins bactériens

### III.2.1 Les vaccins délétés

Equilis®strep E est un vaccin bactérien vivant recombinant préparé à partir de *Streptococcus equi*, agent causal de la gourme du cheval. Il s'agit d'un vaccin marqué par délétion (*Kelly et al., 2006 in Meeusen et al., 2007*).

Un vaccin (Ovilis Enzovax®) contre l'avortement enzootique des ovins, causé par *Chlamydomphila abortus* a été développé par mutagénèse dirigée. Il permet à la fois une protection ainsi qu'une prévention du portage et de l'excrétion contrairement aux vaccins inactivés classiques qui ne réduisent que l'incidence des avortements et non pas le portage et l'excrétion (*Meeusen et al., 2007*) (*Tableau II*).

**Tableau II:** Vaccins bactériens recombinants commercialisés (*Meeusen et al ; 2007*)

Agent pathogène	Espèce cible	Dénomination commerciale	Laboratoire pharmaceutique	Caractéristiques
<i>Streptococcus equi</i>	Equins	Equilis® StrepE	Intervet	Vaccin vivant délété du gène aroA
<i>Chlamydomphila abortus</i>	Ovins	Ovilis Enzovax®	Intervet	Vaccin mutant thermosensible
<i>Mycoplasma synoviae</i>	Poule	Vaxsafe® MS	Bioproperties	Vaccin mutant thermosensible
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	Poule	Vaxsafe® MG	Bioproperties	Vaccin mutant thermosensible
<i>Bordetella avium</i>	Dinde	Art VAX®	Schering-Plough Animal Health	Vaccin mutant thermosensible
<i>Brucella abortus</i>	Bovins	RB-51®	Colarado Serum Company CZ veterinaria	Mutant spontané à la rifampicine

### III. Les vaccins parasitaires

Le développement de vaccins parasitaires est plus complexe et plus difficile que celui des vaccins viraux et bactériens car les parasites possèdent la caractéristique de modifier leur antigènes à chaque stade évolutif de leur cycle.

La coccidiose des poulets est causée par un parasite intracellulaire : *Eimeria sp.* Des vaccins ont été développés récemment contenant des oocystes sélectionnés à partir de lignée précoce atténuée d'*Eimeria*. Ces vaccins interviennent au stade de mérogonie.

Un vaccin sub-unitaire a également été produit contre les coccidioses aviaires (CoxAbic®). Contrairement aux précédents, il intervient à la phase sexuée du cycle. Son intérêt réside dans le fait que les poules pondeuses vaccinées transfèrent les anticorps protecteurs aux poussins ce qui réduit le nombre de vaccination et la manipulation des animaux. Ce vaccin confère une protection contre trois espèces d'*Eimeria*. (*Meeusen et al., 2007*).

La néosporose est une parasitose due à *Neospora caninum* reconnue actuellement comme une cause importante d'avortement chez le bovin, son hôte intermédiaire (*Innes et al., 2005 in Meeusen et al., 2007*). Un vaccin contre la néosporose canine a été commercialisé au Etats-Unis pour réduire l'avortement chez la vache et pour prévenir la transmission du parasite au fœtus *in utero*. Ce vaccin contient des tachyzoïtes de *Neospora caninum* inactivés (*Meeusen et al., 2007*).

Deux vaccins sub-unitaires ont été développés pour protéger les chiens de la Babésiose canine causée par *Babesia canis*. Les deux vaccins contiennent un antigène soluble issu d'une culture du parasite. Le premier vaccin commercialisé, Pirodog® contient seulement l'antigène soluble parasite (SPA) de *Babesia canis* (*Moreau et al., 1989 in Meeusen et al., 2007*) tandis que le vaccin Nobivac®piro qui a été commercialisé récemment contient également le SPA de *Babesia rossi* (*Anonyme, 2007*) (*Tableau II*).

**Tableau III** : Vaccins parasitaires commercialisés (*Meeusen et al ; 2007*)

Agent pathogène	Espèce cible	Dénomination commerciale	Laboratoire pharmaceutique	Caractéristiques
<i>Eimeria sp</i>	Poule	Coccivac®, Immucox®, Paracox®, Advent®, Nobilis® COX ATM	Shering-Plough, Vetech Labs, NOvus International, Intervet	Oocystes sporulés de plusieurs espèces aviaires
<i>Eimeria maxima</i>	Poule	coxAbic®	Novartis AH	Vaccin contenant des gamétocytes comme antigènes
<i>Neospora caninum</i>	Bovin	Bovilis®, Neoguard®	Intervet	Tachyzoïtes inactivés
<i>Babesia canis</i>	Chien	Pirodog®  Nobivac®Piro	Merial  Intervet	Culture <i>in vitro</i> de l'antigène soluble parasite
<i>Sarcocystis neurona</i>	Equidés	Epm vaccine®	Fort Dodge	Culture <i>in vitro</i> de mérozoïtes inactivés

### III.3. Les vaccins augmentant la fertilité

Trois vaccins Fecundin®, Androvax®, Ovastim® destinés aux brebis ont été commercialisés. Ils induisent une immunisation active contre une hormone stéroïde : l'androstènedione (*Tableau III*).

La vaccination des brebis contre cette hormone conduit à une réduction des taux d'œstrogènes ( $\beta$ -œstradiol) qui induit un feed-back négatif sur la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Par conséquent l'immunisation contre l'androstènedione conduit à l'augmentation de sécrétion de FSH et donc, à l'induction d'ovulations multiples améliorant ainsi la fertilité des sujets vaccinés (*Meeusen et al., 2007*).

**Tableau IV:** Vaccins commercialisés augmentant la fertilité (*Meeusen et al ; 2007*)

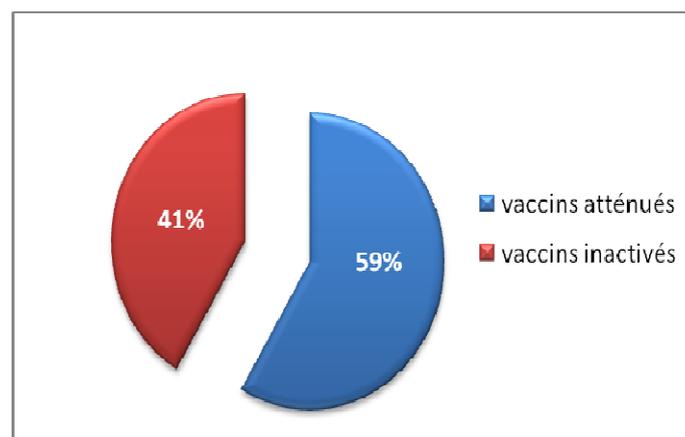
Agent pathogène	Espèce cible	Dénomination commerciale	Laboratoire pharmaceutique	Caractéristiques
Androstènedione	Brebis	Fecundin®	Coopers Animal Health	Liée à l'albumine sérique humaine
Androstènedione	Brebis	Androvax®	Intervet	Stimule l'ovulation
Androstènedione	Brebis	Ovastim®	Virbac	Stimule l'ovulation

**«*Discussion***  
**&**  
***conclusion*»**

## DISCUSSION & CONCLUSION

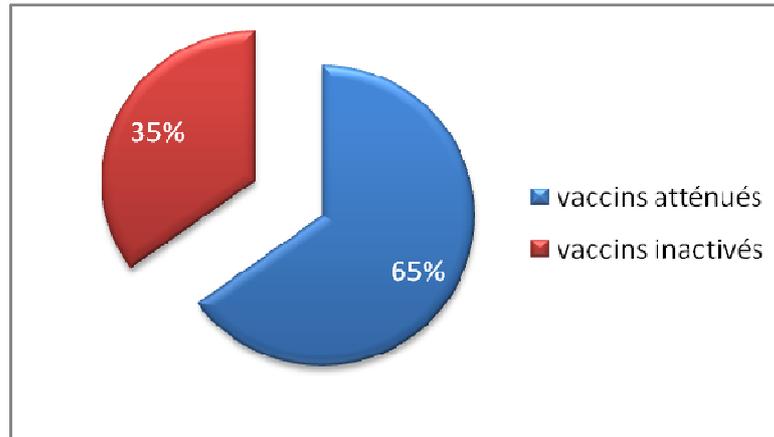
La vaccination constitue actuellement le moyen de lutte le plus efficace et souvent le plus économique contre les maladies infectieuses et de préservation de la santé publique. L'immunisation active des cheptels permet également souvent la réduction des quantités d'antibiotiques utilisés, réduisant ainsi le risque d'émergence d'antibiorésistance.

Les chiffres recueillis auprès de la direction des services vétérinaires (Ministère de l'agriculture et du développement rural) révèlent que la facture annuelle consacrée à l'acquisition de vaccins avoisine en Algérie, les quarante millions de dollars, représentant ainsi 20 % de l'enveloppe monétaire globale consacrée au médicament vétérinaire. L'étude détaillée de répartition des vaccins commercialisés en Algérie, selon leur nature et toutes espèces confondues (voir annexe), montre que 59 % sont des vaccins vivants atténués (*figure 2*).



**Figure 2** : Répartition des vaccins commercialisés en Algérie selon leur nature toutes espèces confondues

Ce pourcentage remonte à 65 % des vaccins aviaires commercialisés dans notre pays (*figure3*). Cette nette prépondérance des vaccins vivants atténués, peut être expliquée par l'immunité longue et solide qu'ils confèrent aux sujets vaccinés et surtout par le fait que ce type de vaccin peut faire souvent l'objet d'une administration collective, limitant ainsi les manipulations des animaux et le stress potentiellement engendré.



**Figure 3 :** Répartition des vaccins aviaires commercialisés en Algérie selon leur nature

Néanmoins, les vaccins vivants atténués présentent une virulence résiduelle qui peut conduire à une réversion de la virulence en particulier chez des sujets immunodéprimés, des femelles gestantes ou encore des animaux très jeunes ou très âgés. Ceci est parfaitement illustré avec les vaccins anti-brucelliques S19 et Rev.1 qui peuvent non seulement être à l'origine de l'avortement des femelles gestantes vaccinées mais également être responsable de l'infection humaine imposant de lourdes mesures de protection du manipulateur (vétérinaire, éleveurs...), souvent ignorées ou occultées dans nos conditions locales (*Schurig, 2002 et Moriyon, 2004 in Meeusen et al., 2007*).

Enfin, l'emploi de vaccins vivants atténués impose le respect d'une chaîne de froid ininterrompue depuis le fabricant, jusqu'à l'utilisateur final (stockage, transport...).

Ces deux inconvénients peuvent constituer une barrière à la réussite de la vaccination et plus particulièrement en Algérie où les conditions climatiques (température dépassant régulièrement les 35°C en été et les 15°C en hiver) peuvent se révéler délétères. De plus, il n'est pas rare qu'une rupture de la chaîne du froid ne se produise sur le terrain et n'entraîne une inactivation de l'agent vaccinal.

Les vaccins inactivés quant à eux sont stables pendant le stockage et sont dépourvus de virulence résiduelle mais sont en contre partie faiblement immunogènes. L'adjonction d'adjuvant peut souvent induire des réactions indésirables (en particulier locales). Mais leur administration strictement parentérale et leur coût de production élevé, en font une solution plus onéreuse et plus complexe à mettre en place, ce qui pourrait expliquer leur plus faible utilisation en Algérie, particulièrement dans la vaccination des animaux de rente.

Il est néanmoins à relever que les progrès réalisés dans le développement d'une nouvelle génération de molécules adjuvantes telles que les ISCOMs ou complexes immunostimulants, les liposomes ou les virosomes a permis d'améliorer notablement le pouvoir immunogène de ces vaccins inactivés et de rendre possible leur administration par voie orale.

Les vaccins issus de la biotechnologie pourraient également constituer une alternative intéressante aux vaccins conventionnels dans le cadre de la prophylaxie des maladies contagieuses. En effet, l'utilisation en Algérie de vaccins « DIVA », permettrait de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés grâce aux vaccins marqueurs tel que celui de la rhinotrachéite infectieuse bovine (*Pastoret, 2002(b)*) et celui de l'influenza aviaire (*Meeusen et al., 2007*), ce qui permettrait d'associer la vaccination aux mesures de prophylaxie sanitaire et d'envisager un jour l'éradication d'un grand nombre de maladies infectieuses endémiques dans notre pays.

De plus, cette nouvelle génération de vaccin permettrait de lutter plus efficacement contre des zoonoses majeures telle que la rage et ce via la vaccination des foyers sauvages avec des vaccins vecteurs vaccine-rage (*Fischer, 2003*). De plus, ces vaccins recombinants, qui allient les qualités de stabilité des vaccins inactivés au pouvoir immunogène des vaccins vivants fait d'eux les vaccins idéaux à plus d'un titre pour une utilisation de masse, en médecine vétérinaire.

Néanmoins un certain recul reste nécessaire afin de juger à long terme de l'innocuité totale de ces vaccins, dans le cadre d'une vaccination à grande échelle, en particulier pour les vaccins à ADN qui pourraient se révéler potentiellement mutagènes en cas d'intégration illégitime dans le génome de l'hôte.

Pour conclure quelque soit le type de vaccin utilisé, celui ci reste un produit biologique fragile dont l'efficacité est conditionnée en grande partie par sa nature ainsi que par les conditions réelles de son utilisation sur le terrain. Le choix du vaccin devra également s'appuyer sur des études d'efficacité vaccinales réalisées dans les conditions réelles d'utilisation et surtout sur une identification précise des souches microbiennes circulantes dans notre pays afin de se prémunir de tout échec vaccinal préjudiciable tant sur le plan médical, qu'économique.

**«*Références  
bibliographiques*»**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANONYME., 2008.** Merck. 3<sup>ème</sup> Ed. Merck and Co. INC. Paris. 2700p.
- BOULLIER, S., BERTAGNOLI, S, 2002(a).** Les vaccins classiques et de nouvelle génération. Le nouveau praticien vétérinaire, n°8. Avril-Juin 2002. pp 69-70.
- BOULLIER, S., BERTAGNOLI, S, 2002(b).** La vaccination. Le nouveau praticien vétérinaire, n°7. Janvier-Mars 2002. pp 73-76.
- CBIP, 2007.** Le monde du vaccin vétérinaire. Centre Belge d'Information Pharmaceutique (CBIP). Belgique.8p.
- CHANTAL, J., 2003.** Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Chap: immunité et pathologies infectieuses. Ed. TEC and TOC. Londre-Paris-Newyork. Tome 1. 764p.
- DMV, 2004.** Dictionnaire des médicaments à usage vétérinaire. 1<sup>ère</sup> éd. Direction des services vétérinaires. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural. 322p.
- ELOIT, M., 1998.** Vaccins traditionnels et vaccins recombinants. INRA Production Animale. 13p.
- FISCHER, L., 2003.** Les nouvelles technologies vaccinales. Communication. 22 Oct. 2003. Bulletin de l'Académie Vétérinaire. Vol.156. Supplément au n°3. Communication: 22 Oct. 2003. pp53-57.
- FONTAINE, M., CADORE, J. L., 1996.** Vade-mecum du vétérinaire. Ed. Vigot. 16<sup>ème</sup> éd. Paris. 1653p.
- GREZEL, D., 2006(a).** Types de vaccins-composition et considérations pratiques. Adresse URL: [http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV\\_immuno2A/immun\\_3-06.htm](http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno2A/immun_3-06.htm). (consulté le 16.11.2007).
- GREZEL, D., 2006(b).** Risques de la vaccination, effets indésirables, contre-indications. Adresse URL: [http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV\\_immuno2A/immun\\_3-07.htm](http://WWW2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno2A/immun_3-07.htm). (consulté le 16.11.2007).

**INSERM, 1999.** Vaccination-Actualités et Perspectives. Expertise collective INSERM. Ed. INSERM. Paris. pp199-206.

**JACKWOOD, M. W., 1999.** Current and Future Recombinant Viral Vaccines for Poultry. Advances in Veterinary Medecines. Vol.41. pp517-522.

**LODDO, J., 2008.** La mise sur le marché d'un vaccin vétérinaire au regard du droit. Thèse Docteur Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire Lyon. France.

**MEDJITNA, T. D.E., STADLER, C., BRUCKNER, L., GRIOT, C., OTTIGER, H. P., 2006.** DNA Vaccines: Safety Aspect Assessment and Regulation. New Diagnostic Technology: Application in Animal Health and Biologic Control. Vol.126. pp261-270.

**MEEUSSEN, N. T., WALKER, J. PETERS, A., PASTORET, P. P., JUNGENSEN, G., 2007.** Current Status of Veterinary Vaccines. Clinical Microbiology Reviews. Juillet, 2007. Vol.20, n°3. pp 489-510.

**NGUYEN, S. H., 1999.** Manuel d'anatomie et de physiologie.. Ed. Lamarre. 2<sup>ème</sup> éd. Paris. 348p.

**PARHAM, P., 2003.** Le système immunitaire,. Ed. de Boeck. Paris, Bruxelles. 407p.

**PASTORET, P. P., BLANCOU, J., VANNIER, P., VERSCHVEREN, C., 1997.** Technical basis of vaccination. Ed. Veterinary vaccinology. Amsterdam: Elsevier science. pp 519-580.

**PASTORET, P. P., 2002(a).** La protection vaccinale. Epidémiologie en santé animale, 8p.

**PASTORET, P. P., 2002(b).** La traçabilité des maladies infectieuses animales. Bulletin de la Société Royale de Liège. Vol.71. pp 47-63.

**PASTORET, P. P., 2008.** La vaccination en santé animale. Bulletin des GTV, n°44. Mai 2008. Pp 71-76.

**PELLERIN, J. L., 1992.** Evolution des vaccins vétérinaires: 2<sup>ème</sup> partie. Le point vétérinaire. Vol.23, n°141. Janvier-Février 1992. pp 41-49.

**PETIT, S., 2007.** Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France. 14<sup>ème</sup> éd. Ed. du point vétérinaire. Paris. 1807p.

**ROITT, BROSTOFF, MALE, 2002.** Immunologie. Ed. de Boeck .3<sup>ème</sup> éd.. Bruxelles, Belgique. 480p.

**SCHUNTS, F., 2002.** Etude de la recombinaison et des intermédiaires de réplication de l'ADN chez l'herpèsvirus bovin 1. Thèse de Doctorat en Science Vétérinaire. 11 Déc. 2002. Pp 31-35.

**SHAMS, H., 2005.** Recent developments in veterinary vaccinology. The Veterinary Journal, n°170. pp 289-299.

**VANNIER, P., MARTIGNAT, L., 2005.** Nouveaux vaccins et nouvelles perspectives thérapeutiques d'intérêt vétérinaire issus des biotechnologies: exemples d'applications. Revue Scientifique Technique de l'Office Internationale des Epizooties. Vol.24. pp 215-229.

**«*Annexe*»**

**Annexe : Classification des vaccins commercialisés en Algérie en vaccins atténués et inactivés (Réalisée sur la base des données du DMV, 2004 et de la direction des services vétérinaires)**

**Vaccins destinés à l'espèce aviaire**

- Maladie de Newcastle**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Avinew®	Adenipravac®
Biovac B1®	Cevac ND GK®
Biovac Lasota	Imopest®
Cevac New L®	Newcastle K®
Cevac uniL®	Nobilis New Cavac®
Cevac vitapest L®	Ol-vac®
Hipraviar B1®	
Hipraviar S®	
Nobilis ND Lasota®	
Nobilis ND clone 30®	
Poulvac Hitchner B1®	
Poulvac ND Lasota®	
Sotasec®	
V.N.H B1®	
Nobilis ND Hitchner®	
Pestos®	

- Bronchite infectieuse**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Bi-vac 1®	
Bi-vac 2®	
Bioral H120®	
Cevac Bron 52L®	
Nobilis Bima 5®	
Nobilis BIH 120®	
Poulvac IBH 120®	

- **Maladie de Gumboro**

<b>Vaccins atténués</b>	<b>Vaccins inactivés</b>
Bur 706®	Bursine K®
Cevac Gumboro L®	Cevac GK®
Cevac IBDL®	Gumboriffa®
Gumboro CT®	Nobilis Gumboro inact®
Hipragumboro®	
IBA-Vac®	
Nobilis Gumboro®	
Nobilis Gumboro PBG98H52®	
Poulvac Bursine2®	

- **Variole aviaire**

<b>Vaccins atténués</b>	<b>Vaccins inactivés</b>
Cevac FPL®	
Diftosec CT®	
Poulvac poxine®	
Vaiol vac®	

- **Maladie de Marek**

<b>Vaccins atténués</b>	<b>Vaccins inactivés</b>
Biomarek HVT congelé®	
Cryomarex rispens+HVT®	
Cryorispens®	
Nobilis Marek THV Lyo®	
Nobilis Rismavac®	
poulvacMarek CV1®	
Poulvac MD HVT®	

- **Laryngotracheite infectieuse**

<b>Vaccins atténués</b>	<b>Vaccins inactivés</b>
Nobilis laryngo®	

- **Maladie due à mycoplasma gallisepticum**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Poulvac MG®

- **Maladie des œufs mous**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Cevac EDSK®

- **Coryza infectieux**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Coripravac®
	Coryza VAC®
	Haemovax®

- **Entérites hémorragiques**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Dindoral CPF®	

- **Myxomatose du lapin**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Lyomyxovax®	

- **Encéphalomyélite**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Myelovax®	
Nobilis encephalomyelite®	

- **Ténosynovite aviaire**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Nobilis Reo S1133®	

- **Maladies dues aux coccidies**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Paracox 5®	
Paracox 8®	

- **Pasteurellose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Pabac®
	Nobilis FC4 INAC®

- **Bronchite infectieuse +la maladie de Newcastle**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Bipestos®	Bigopest®
Biovac NDIB®	Binewvax®
Nobilis MA5+clone 30®	Nobilis BI+ND®

- **Maladie de Newcastle+Gumboro+Bronchite infectieuse**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Cevac NDGK®
	Gumbopest®
	NobilisIB+G+ND®
	Nobilis G+ND®
	Cevac NDIBGK®

- **Rhinotrachéite+ Newcastle+ Paramyxovirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Tur 3®

- **Bronchite infectieuse+ Newcastle+ Œufs hardes**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Binewvaxidrop®
	Ovo 3®

- **Variole+ Newcastle**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Nobilis variole w®	

- **La bronchite infectieuse+Newcastle+Œufs hardes+Synovite**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Ovo 4®

- **Bronchite infectieuse+ coronavirus**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Cor 2®

- **Rhinotracheite infectieuse+Syndrome de la grosse tête**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Aviffa RTI®	

### Vaccins Destinés aux bovins, ovins et caprins

- **Fièvre aphteuse**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Aftovax®
	Bayovac®
	Decivac®

- **Entérotoxémies**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Anero 4®
	Coglavax®
	Enterovax®
	Imotoxan®
	Miloxan®
	Ovipan F®
	Syva Bax®
	Toxipra S7®
	Ultrachoice 8®

- **Colibacilloses**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Imocolibov®

- **Diarrhées néonatales du veau (colibacillose+coronavirose+rotavirus)**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Calfguard®	Trivation®
	Scouguard 3K®

- **Brucellose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Ovirev®	
Coglarev®	

- **Clavelée**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Clavax®	

- **Charbon symptomatique**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Symptivac®

- **Trichophytose des bovins**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Trichoben®	

### Vaccins destinés aux animaux de compagnie

- **Carré+Rubarth+Parvovirose+Parainfluenza+Leptospirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Canigen CHPPI/L®	

- **Carré+Rubarth+Parainfluenza+Leptospirose+Parvovirose+Rage**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Enduracell 7®	Canigen CHPPI/LR®

- **Carré+Rubarth+Parvovirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Nobivac DH2 Parvo 2®	

- **Leptospirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Lepto CI®
	Nobivac L®

- **Rage**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Rabisin®
	Nobivac rage®

- **Parvovirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Enduracell CPV®	
Nobivac parvo 2®	
Parvigen®	
Parvdog liquide®	

- **Calicivirose+Rhinitachéite**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Corifelin®

- **Panleucopénie+Calicivirose+Rhinotrachéite+Chlamydirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Felocell CVR®	Dohyvacat tetrafel®

- **Carré+Leptospirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Dohyvac®	
Canigen CHA2/L®	

- **Carré+Hépatite+Leptospirose+Parainfluenza**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Enduracell DA2P/L®	

- **Carré+Leptospirose+Rubarth**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Caniffa®	

- **Carré+Rubarth**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Nobivac DH2®	

- **Carré+Leptospirose+Rubarth+Parvovirose**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Tetradog®	

- **Carré+Parainfluenza+Leptospirose+Parvovirose+Rubarth**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Vanguard 5/L®	

- **Carré+Parainfluenza+Leptospirose+Rubarth**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Vanguard DA 2 PL®	

- **Panleucopénie infectieuse**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
Feliniffa®	

## VACCINS DESTINES AUX EQUIDES

- **Grippe équine**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Equiffa®

- **Grippe +Tétanos**

Vaccins atténués	Vaccins inactivés
	Tetragripiffa®

## Résumé

La vaccination constitue un outil performant de prévention et de lutte contre de nombreuses maladies en médecine vétérinaire. Les avancées récentes en virologie, en microbiologie, en immunologie, en biologie moléculaire et en génie génétique ont permis le développement d'une nouvelle génération de vaccins qui permettrait de pallier aux carences des vaccins dits conventionnels ou classiques.

Ce mémoire a eu pour principaux objectifs de faire une synthèse bibliographique sur le développement de ces nouveaux vaccins, de présenter les avantages et les limites de leur utilisation et enfin de discuter de la pertinence de leur emploi en Algérie.

Il en ressort de cette analyse que les vaccins issus de la biotechnologie pourraient constituer une alternative intéressante aux vaccins conventionnels compte tenu de la réalité climatique et technico-économique du pays.

**Mots clés :** Vaccins, biotechnologie, vaccins recombinants, vaccin vectorisé, vaccin délété, application vétérinaire, ADN

## Abstract

Vaccination is an effective tool to prevent and fight against many diseases in veterinary medicine. Recent advances in virology, microbiology, immunology and genetic engineering have enabled the development of a new generation of vaccines.

The main objective of this present study was to present a bibliographic review on the development of these new vaccines (subunit, recombinant, DNA and vectored vaccines...) with a special focus on their benefits and limitations.

Finally, the discussion of the use relevance in Algeria revealed that they can be seriously considered as an interesting alternative to current conventional vaccines considering the local climate and technico- economical conditions.

Key words: vaccines, biotechnology, recombinants vaccines, vectored vaccine, live modified vaccine, veterinary applications, DNA

## ملخص

التطعيم هو أداة فعالة لمنع و مكافحة العديد من الأمراض في الطب البيطري, التقدم الذي أحرز مؤخرا في علم الفيروسات و علم الجراثيم, علم المناعة و البيولوجيا الجزيئية مكنت من تطوير جيل جديد من اللقاحات.

من الاهداف الرئيسية لهذه الدراسة تقديم استعراض بيبيولوجرافي لتطور هذه اللقاحات و ذلك بتقديم منافعها و قيود استعمالتها و التحدث على امكانيات تطبيقها في الجزائر.

و قد نستنتج من هذه التحاليل ان اللقاحات البيوتكنولوجية يمكنها ان تكون بديلا للقاحات التقليدية في ضوء المناخ المحلي و الظروف الاقتصادية للجزائر.

**كلمات المفاتيح:** اللقاحات, اللقاحات الهجينة, اللقاحات المحذوفة, التطبيقات البيطرية, الحمض النووي.