

Vaccins et immunomodulateurs en santé animale

Christine Miossec, Ph.D





Christine Miossec est employée par la société Vetoquinol SA

Aucune activité commerciale dans le domaine des vaccins et immunomodulateurs



► Différents objectifs pour différents groupes d'animaux

- Animaux de compagnie - La santé et le bien-être sont les principales préoccupations
 - Jeune animal / infections fatales / potentiel épidémique
- Animaux d'élevage - Les objectifs de production sont prioritaires
 - Enjeux économiques
 - Infections zoonotiques & infections alimentaires
- Faune sauvage - Seules les infections zoonotiques sont ciblées

► La situation particulière de l'industrie de l'élevage

- Pression infectieuse élevée, transmission facilitée
- Traitements antibiotiques individuels ou collectifs
 - Règlementation, usage plus raisonné
- Vaccination



Promoteurs de croissance (2006)

Prophylaxie (2022)

Métaphylaxie

Thérapeutique



► Objectif principal de rentabilité pour le producteur

- Protection contre l'infection et le développement de la maladie: contrôler, éliminer, éradiquer
 - Éradication au niveau régional ou global (peste bovine déclarée éradiquée en 2011)
 - Diminution du taux de transmission, de la fréquence des foyers infectieux
- Réduction de la morbidité et de la mortalité, et impact zootechnique
 - Signes cliniques, mortalité
 - Gain de poids, efficacité de transformation des aliments
 - Protection contre l'infection fœtale in utéro
 - Taux d'avortements
 - Mortalité dans les portées issues de mères vaccinées
 - Production laitière, quantité et qualité
 - Etc,...



► Une vision plus récente: une alternative aux antibiotiques

- Réduire le besoin de recourir à un traitement antibiotique
 - Etudes ayant démontré l'impact de certains vaccins en élevage: consommation d'antibiotiques diminuée +/- bénéfice économique
 - Effet direct par protection contre le pathogène bactérien
 - ex *L. intracellularis* / iléite du porc / traitement par oxytétracycline
 - Effet indirect par protection contre une maladie virale prédisposant à des infections bactériennes secondaires
 - ex circovirus porcin PCV2 / immunodépression généralisée
- Groupe ad hoc de l'OIE, 2015 & 2018
 - Identification des infections pour lesquelles de nouveaux vaccins, ou l'amélioration de vaccins existants auraient un impact significatif sur la réduction de l'utilisation d'antibiotiques: volaille, porcs et poissons (2015), bovin, mouton et chèvre (2018).



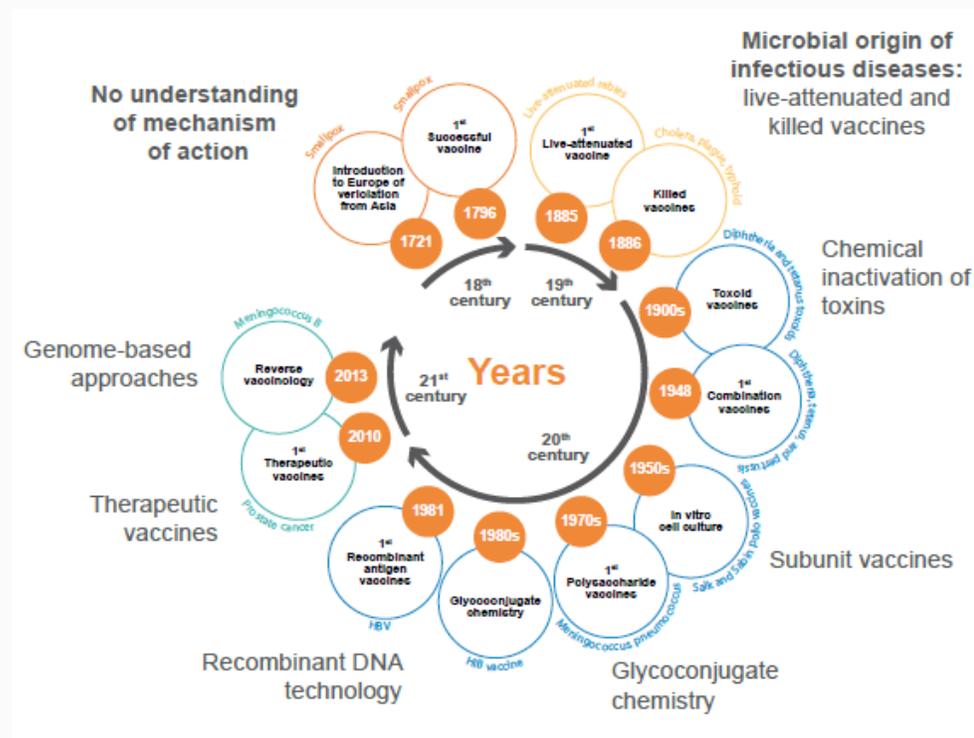


► Vaccins utilisant des pathogènes entiers

- Vivants atténués ou bien inactivés
 - C'est toujours la majorité des vaccins sur le marché

► Vaccins issus des biotechnologies

- Evolutions technologiques depuis une trentaine d'années, forte activité en vaccinologie vétérinaire
 - Vecteurs réplicatifs, chimères, vaccins vivants inactivés génétiquement, production dans des plantes, ...
 - Premiers vaccins à ADN
 - 2005, Canada: Apex-IHN / Salmon Infectious Necrosis Virus
 - 2005, USA: Recombitek / Equine West Nile Virus
 - 2016, EU: Clynav / Salmon Pancreas Disease / Alphavirus



Delany et al., 2014



► Efficacité très modérée pour de nombreux vaccins

- Une aide à la réduction de la morbidité et des pertes économiques associées
- Peu d'effet sur la transmission du pathogène
- Portage asymptomatique et infections chroniques / effet réservoir

► Sécurité préoccupante pour certains vaccins atténués

- Risque de réversion vers un phénotype virulent
- Risque de réarrangement entre souches

→ Ex vaccins contre le virus du SDRP.

Plusieurs épisodes détectés, le dernier en 2019 au Danemark: réarrangement entre 2 souches vaccinales dans un élevage ayant utilisé 2 vaccins différents

Diffusion de la souche recombinée dans 40 élevages porcins. Souche recombinée pathogène pour les porcs non vaccinés.

► Cas spécifique des Autovaccins

- A partir d'un pathogène prélevé dans un élevage et destiné à cet élevage + environs
 - Seulement pour les pathogènes bactériens sans vaccin / formes inactivées seulement
 - Régulation au niveau national, essentiellement sur le volet Qualité (process de fabrication)
 - Nulle réglementation EU applicable en 2022: requis sur la Qualité (Sécurité et Efficacité restent non règlementés)



- ▶ **Complexité liée aux pathogènes**
 - Nombreux mécanismes de virulence, d'évasion immunitaire
 - Localisation intracellulaire
 - Nombreux sérotypes / génotypes, pas de cross-réactivité, spectre étroit

- ▶ **Connaissances fondamentales insuffisantes**
 - Moins de recherche académique qu'en biologie / médecine humaines
 - Moins d'investissements des industriels (marchés plus petits, contraintes de prix)
 - Physiopathologie et relations hôte/pathogène mal connues

- ▶ **Corrélat de la protection vaccinale non maîtrisés**
 - Souvent complexes, nécessitant réponses immunitaires humorale + cellulaire
 - Immunologie comparée / Spécificités pour chaque espèce animale



- ▶ **Vaccins permettant la détection de l'exposition au pathogène sur le terrain**
 - Tests sérologiques mesurant les anticorps circulants: positifs pour les animaux vaccinés comme pour les animaux ayant été infectés naturellement
 - Vaccins "marqueurs", permettant une différenciation immunologique
 - Basés sur des mutants de délétion des pathogènes naturels, ou bien sur des vaccins sous-unitaires
 - Réponse immunitaire différentiante (absence d'anticorps contre la protéine supprimée)
 - Associés à un test diagnostique adapté

- ▶ **Outil critique pour le contrôle de certains pathogènes à forte dissémination**
 - Ex: utilisés pour le contrôle de la FMD, la rhinotrachéite bovine, etc, l'éradication de la maladie d'Aujeski du porc en EU, etc
 - Fort impact sur les importations / exportations d'animaux et de produits animaux, pour déterminer les régions pathogen-free



► Le vaccin idéal

- Bonne efficacité et sûreté
- Actif sur les différents sérotypes du pathogène
- Immunité induite rapidement et durable , après une dose unique
- Stabilité adaptée, "ready-to-use"
- Peu onéreux
- Pas d'interférence avec les anticorps d'origine maternelle
- DIVA si nécessaire
- Peut se combiner avec d'autres vaccins (**mélange ou co-administration**)
- Adapté à la **vaccination de masse / voie d'administration**





► Efficacité / voie systémique ou mucosale

- Voie systémique: intramusculaire, la voie "historique"
- Voie mucosale (orale, intranasale): immunité systémique et locale

► Voie d'administration / collective ou individuelle

- Collective réduction des coûts de main d'œuvre: vaccination de masse (eau de boisson, nébulisation)
- Automatisée

► Age de l'animal

- Maturité immunologique
- Faisabilité technique
- Interférence avec les anticorps d'origine maternelle

► Nombre d'injections

Volaille / vaccination par aérosol



Vaccination in ovo



Vaccination intramusculaire / poisson





► Menace de nombreuses maladies endémiques, bactériennes et virales pour les porcelets

- Pour la plupart des pathogènes, les truies constituent un réservoir et contaminent leurs portées
- Les porcelets sont protégés par les anticorps maternels (colostrum)
- Le post-sevrage est une période à haut risque infectieux

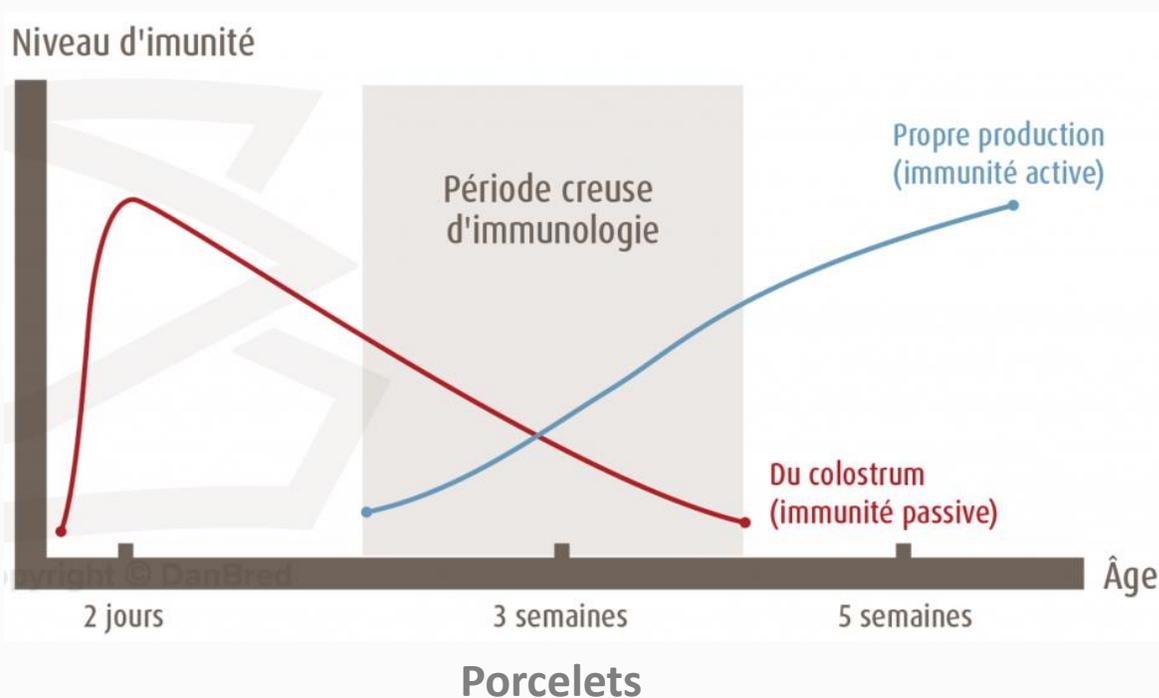
► Schémas classiques

- Immunisation passive (vaccination des truies)
- Vaccination au moment du sevrage / plusieurs vaccins nécessaires dans une courte période

► Tendances plus récentes: innovations visant la compliance

- Vaccins multivalents prêts à l'emploi ou qui peuvent être mélangés (combinaison customisée)
- Vaccination intradermique, site propice à l'induction de la réponse immunitaire
 - Injecteurs sans aiguille (praticité et sécurité pour l'utilisateur; moins invasif, douloureux et stressant pour l'animal)
- Vaccination intranasale des porcelets sous la mère, à 1-3 jours d'âge





- ▶ **Période à fort risque infectieux**
 - "Gap" immunitaire entre anticorps maternels et établissement de l'immunité vaccinale
 - Période de stress (sevrage, transport, ...)
 - Changement d'alimentation
 - Etc
- ▶ **Agents pathogènes**
 - Respiratoires + intestinaux
 - Viraux et bactériens
- ▶ **Antibiothérapie**
 - Action curative + préventive
- ▶ **Stratégie préventive**
 - Favoriser la résistance de l'animal, en lien avec l'immunité



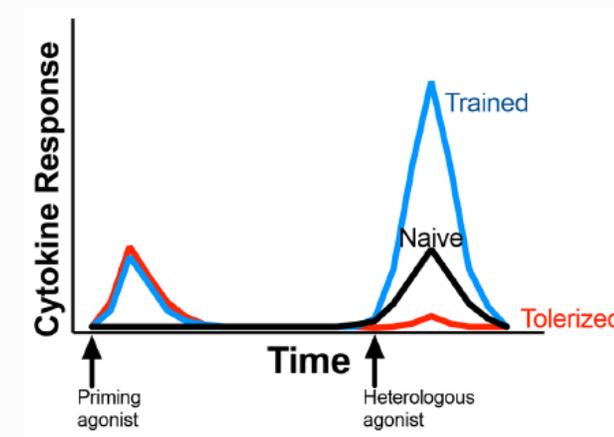
- ▶ **Le dogme: réponse immédiate, non-spécifique, sans-mémoire**
 - Une certaine forme de spécificité
 - Reconnaissance de motifs microbiens via des récepteurs (TLRs, etc)
 - Par des cellules sentinelles (cellules dendritiques, monocytes)
 - LPS, acides nucléiques, polysaccharides, constituants membranaires, ...
 - Une certaine forme de mémoire / **"trained immunity"**
 - Phénotype cellulaire pro-inflammatoire, caractérisé par des réponses cytokiniques amplifiées lors d'une 2^{de} stimulation, même hétérologue

▶ Fonctionnelle dès la naissance

- Activée par exposition de cellules sentinelles à un pathogène

▶ Stimuler les réponses innées / agonistes des récepteurs de motifs microbiens

- Produits anciens, utilisation empirique: extraits microbiens
 - Extraits bactériens: mycobactéries (Immunoboost), P. acnes (EqStim), mycoplasmes (Hyogen)
 - Virus inactivés: parapox ovin (Baypamun pour bovin, chiens, chevaux; ↗ IFN- α , IFN- γ), ...
- 2016: Zelnate enregistré aux USA pour le syndrome de BRD (Bovine Respiratory Disease) du jeune bovin





- ▶ **Objectif de cette approche: une protection de durée limitée pour une période à risque**
 - MOA: élimination précoce des pathogènes, avant prolifération et colonisation
 - Avantages: large spectre (viral et/ou bactérien), pas de risque d'induire des résistances microbiennes
 - Attentes: effet immédiat et de durée suffisante (2-3 semaines), niveau d'efficacité, faible coût
 - Evaluation: comparaison avec antibiotiques ou vaccins, dans des modèles infectieux exigeants

- ▶ **Zelnate**
 - Acides nucléiques bactériens (motifs CpG), agonistes du TLR9 / formulation liposomes: inducteur puissant des IFN type I
 - Administration dans les 24h autour d'un évènement stressant (transport des bovins et mise en feedlots)
 - Etudes d'efficacité
 - Infections expérimentales: réduction des lésions pulmonaires, réduction de la mortalité
 - Essai terrain: non-infériorité avec la tilmicosine (morbidité et gain de poids)
 - Utilisation terrain n'a pas montré une efficacité suffisante / échec commercial

- ▶ **Autres immunostimulants étudiés & en cours de développement**
 - Paroi de mycobactéries (Amplimune), β -glucans (fungi),...



► Vaccins comme alternatives aux antibiotiques

- Stratégie efficace, bien perçue par les éleveurs
- Les innovations récentes ont surtout concerné les aspects pratiques de l'administration pour l'éleveur
- Des blocages scientifiques majeurs demeurent pour les pathogènes complexes
 - Nouveaux adjuvants / immunomodulateurs en cours d'évaluation
 - Nouvelles technologies / recherches actuelles intensives, cf coronavirus

► Immunomodulateurs

- Mise en jeu des mécanismes de "Trained immunity" nécessaire pour un effet durable
 - Tous les agonistes des récepteurs des cellules sentinelles probablement pas éligibles
- Concept récent, les connaissances progressent
- L'approche est prometteuse, mais la faisabilité reste à démontrer

Merci !



▶ Régulation des vaccins vétérinaires

- Mêmes agences que pour les autres médicaments vétérinaires
- Procédure nationale ou centralisée



▶ Processus d'évaluation similaires aux vaccins humains / Efficacité, Sécurité, Qualité

- Des différences pour le volet Efficacité
 - Evaluation initiale dans l'espèce animale cible avec des challenges infectieux (vs modèles animaux pour l'immunogénicité et les modèles de la pathologie)
 - Essais terrains avec petit nombre d'animaux (vs phases I-III et études observationnelles après commercialisation)

▶ Cas spécifique des Autovaccins

- A partir d'un pathogène prélevé dans un élevage et destiné à cet élevage + environs
 - Seulement pour les pathogènes bactériens sans vaccin / formes inactivées seulement
 - Régulation au niveau national, essentiellement sur le volet Qualité (process de fabrication)
 - Nulle réglementation EU applicable en 2022: requis sur la Qualité (Sécurité et Efficacité restent non règlementés)

▶ Immunomodulateurs