

## Les recherches à l'INRA dans le domaine des vaccins et vaccinations

En production animale, l'objectif de la vaccination de l'animal domestique est essentiellement la réduction des pertes économiques causées par les agents pathogènes tels que les virus, les bactéries et les différents types de parasites. La vaccination a pour but de maintenir l'intégrité des fonctions de l'organisme intervenant dans la production de viande, de lait et d'œufs et ceci dans un environnement à risque pour les troupeaux.

Cet article a pour objectif de dégager le bilan des recherches et leurs retombées dans le domaine des vaccins et des vaccinations pour les animaux de ferme, et de présenter la situation actuelle et les travaux en cours.

### Apport de l'INRA et bilan du passé

Le vaccin est un produit de l'activité de recherche qui n'existe en tant que tel qu'à partir du moment où le pouvoir protecteur vis-à-vis d'une infection virulente a été évalué et démontré sur l'animal cible. C'est aussi le produit terminal (au niveau de la valorisation) résultant d'une longue démarche de recherche étalée sur 5 à 10 ans environ et constituée d'une dizaine d'étapes successives, depuis l'idée au laboratoire jusqu'à la seringue dans l'étable.

Cette démarche fait appel à la réunion de compétences et de savoir-faire entre immunologistes d'une part et pathologistes des infections au sens large d'autre part (virologistes, bactériologistes, parasitologistes) maîtrisant tous les outils dans leurs domaines respectifs et en particulier dans celui de la biologie moléculaire. Pour aboutir, cette démarche fait appel à 3 partenaires obligés et très différents : le chercheur et son équipe, le contrôleur officiel des vaccins et l'industriel de la vaccinologie.

Dès sa mise en place à l'INRA en 1961, le Département de Pathologie Animale a toujours eu pour souci de développer un disposi-

tif permettant à une telle démarche de se réaliser avec succès dans chacune des grandes unités de recherches concernées par des travaux ayant les vaccins comme finalité. C'est ainsi que l'INRA s'est toujours efforcé de faire travailler ensemble sous le même toit les immunologistes avec les chercheurs en virologie, en bactériologie et en parasitologie. C'était la condition indispensable pour optimiser les complémentarités et favoriser le développement et l'aboutissement de projets visant la mise au point de vaccins contre les grandes maladies contagieuses qui sévissaient à l'époque : fièvre aphteuse, peste porcine, brucellose, mammites, coccidioses aviaires.

Dans cette perspective, trois grandes unités ont été créées au début des années 60. Tout d'abord, la station de Virologie et d'Immunologie (Thiverval-Grignon) a développé, sous la houlette d'Alain Paraf, Jean Asso et Michel Fougereau, des travaux qui ont conduit rapidement à proposer de nouvelles stratégies pour la vaccination contre la fièvre aphteuse. Ainsi à partir des nouveaux concepts développés à l'Institut Pasteur par André Lwoff et Marc Girard sur la thermosensibilité du développement viral appliqué au Poliovirus, Jean Asso et son groupe ont, de 1961 à 1975, mis au point plusieurs mutants « froids » et « fragiles » du virus aphteux. Ces derniers avaient perdu leur pathogénicité pour le bovin et le porc tout en conservant un bon pouvoir immunogène (protection). Certains de ces mutants ont été aussitôt proposés comme vaccin vivant. Cependant, malgré les grands avantages des vaccins vivants (économie, efficacité), cette stratégie a été finalement écartée en raison du choix politique, dans un contexte général de l'époque, de privilégier et de retenir uniquement la vaccination à l'aide du virus inactivé pour la lutte contre la fièvre aphteuse.

Par la suite, les recherches développées par l'INRA en virologie pour mieux caractériser le virus aphteux ont eu deux retombées importantes parmi d'autres :

- la démonstration en 1973, par J. Laporte et son groupe, qu'il était possible d'induire l'immunité anti-fièvre aphteuse chez le porc à partir d'une protéine sous-unitaire du virus. Ce résultat entraîna aussitôt l'émergence du concept nouveau des vaccins sous-unitaires antiviraux qui débouchait ensuite sur celui des vaccins synthétiques ;

- l'amélioration de la stabilité de l'immunogénicité des suspensions de matériel viral (rôle des protéases) préparées par les industriels pour les vaccins à virus inactivés (J. Grosclaude et S. Bernard).

Pour la peste porcine classique, autre grand fléau des années 60, le contexte était au contraire très favorable à la vaccination à l'aide des vaccins vivants, en raison des très grandes difficultés rencontrées pour mettre au point un vaccin à virus inactivé.

Dans ce domaine, l'application des concepts (rappelés ci-dessous) au virus de la peste porcine a permis d'une part de mieux caractériser les propriétés de ce virus et les bases de sa virulence, d'autre part de déboucher sur un vaccin vivant à partir d'un mutant atténué du virus froid et fragile (souche INRA-Thiverval), isolé par le groupe de J.M. Aynaud. Commercialisé en 1973, ce vaccin INRA est toujours utilisé avec succès pour lutter contre la peste porcine, en particulier dans plusieurs pays d'Extrême-Orient.

A la même époque, face à une demande des éleveurs de moutons, Jean Asso avait mis au point un vaccin vivant multiplié en culture cellulaire pour lutter contre une maladie virale de l'agneau, l'ecthyma contagieux. Ce vaccin a été largement utilisé en France et a connu un vif succès.

Enfin, à la fin des années 70, face aux graves pertes économiques liées à la mortalité des veaux atteints de diarrhée, plusieurs équipes INRA se sont investies lourdement dans l'étude de l'étiologie des diarrhées. Le groupe de R. Scherrer et celui de J. Laporte se sont intéressés respectivement aux rotavi-

rus et aux coronavirus responsables des diarrhées chez le veau. Concernant le coronavirus, à partir de la nouvelle méthode de culture du virus mise au point par cette équipe, un vaccin à virus inactivé a été commercialisé depuis 1981. A Theix, le laboratoire de Microbiologie créé par P. Gouet se pencha sur le rôle des colibacilles dans les diarrhées du veau et mit au point en 1979 un vaccin inactivé efficace par transfert passif d'anticorps maternels colostraux (imocolibov) ; il est toujours utilisé avec succès actuellement.

Devant les pertes quasi permanentes causées en élevage de truites par les maladies virales telles que la septicémie hémorragique à Rhabdovirus, le groupe de P. de Kinkelin a successivement mis en œuvre plusieurs approches pour tenter d'apporter une stratégie vaccinale efficace, et surtout compatibles avec les très fortes contraintes spécifiques du système de production aquacole et de son contexte économique.

Au Centre INRA de Tours-Nouzilly, la Station de Pathologie de la Reproduction créée par Michel Plommet développa des travaux qui aboutirent à une série de vaccins contre les maladies bactériennes des ruminants en réponse à la demande des éleveurs et des vétérinaires : vaccin contre les mammites cliniques de la brebis laitière (M. Plommet 1979), vaccin contre la listériose des ruminants (R. Fensterbank 1984), vaccin contre la chlamydie abortive des petits ruminants (A. Rodolakis 1984), vaccin contre la salmonellose abortive des ruminants (P. Pardon 1985) et, enfin, un nouveau procédé original (voie conjonctivale) pour améliorer la vaccination des ruminants contre la brucellose (M. Plommet 1984).

La contribution de l'INRA à la mise au point de vaccins (tableau 1) en réponse aux demandes des éleveurs a donc été très significative dans les deux premières décennies qui suivirent la création du département de Pathologie Animale : 6 vaccins contre les

**Tableau 1.** Contribution de l'INRA à la mise au point de vaccins et de nouvelles méthodes de vaccination pour chacune des espèces animales d'intérêt agronomique. Les travaux en cours concernent 16 équipes de recherches rassemblant une trentaine de chercheurs auxquels se rajoutent des chercheurs et enseignants d'autres organismes (DGER) présents dans les équipes associées INRA, ainsi que les étudiants préparant une thèse.

Espèce animale concernée	Bovin	Petits ruminants	Porc	Poulet	Lapin	Truite
Vaccins INRA mis au point dans le passé :						
- encore actuellement utilisés	4	2	1	-	-	-
- non utilisés en 1995 <sup>(1)</sup>	3	1	3	-	-	1
Vaccins INRA en cours de mise au point (prototypes en cours d'essai)	-	-	-	1	1	-
Projets de recherches en cours visant la mise au point de nouvelles méthodes de vaccination pour une maladie donnée	2	2	2	3	1	1

(1) Dans la plupart des cas, un brevet a été pris, mais l'exploitation par un industriel n'a pas eu lieu pour diverses raisons : contraintes réglementaires (fièvre aphteuse, peste porcine en Europe, brucellose), contraintes économiques (salmonidés d'élevage), contraintes épidémiologiques (la maladie a disparu).

**Tableau 2.** Recherches INRA ayant abouti ou susceptibles d'aboutir à l'amélioration des vaccins et des méthodes de vaccination des animaux de ferme contre les maladies infectieuses et parasitaires.

Maladie et espèce cible	Approche choisie	Laboratoire INRA	Etat du projet : valorisation et partenariat
Fièvre aphteuse (bovin et porc)	Vaccin vivant à partir de mutants «froids et fragiles» pour chacun des 3 sérotypes	Virologie et Immunologie (Jean Asso)	Recherches arrêtées en 1975 en raison du choix européen de centrer la politique exclusivement sur les vaccins à virus inactivé.
Fièvre aphteuse (bovin et porc)	Vaccin sous unitaire à partir d'un mutant « froid et fragile »	Virologie et Immunologie (Jacques Laporte)	
Peste porcine classique (porc)	Vaccin vivant atténué en culture cellulaire ; mutant « froid et fragile	Virologie et Immunologie (Jean-Marie Aynaud)	Souche INRA « Thiverval » commercialisée par SANOFI dès 1976 (vaccin COGLAPEST). Recherches arrêtées en 1978.
Ecthyma contagieux (ovine)	Vaccin vivant atténué en culture cellulaire	Virologie et Immunologie (Jean Asso)	Souche INRA commercialisée dès 1975 par l'UCAAB. Recherches arrêtées en 1975.
Entérite à coronavirus (veau)	Vaccin à virus inactivé en culture cellulaire	Virologie et Immunologie (Jacques Laporte)	Vaccin INRA commercialisé dès 1981 par Rhône-Mérieux. Recherches arrêtées en 1991.
Gastro-entérite transmissible (porc)	Vaccin oral à virus vivant à partir d'un mutant résistant au suc gastrique	Pathologie porcine (Jean-Marie Aynaud)	Souche INRA « Nouzilly » dont la licence a été vendue à Rhône-Mérieux en 1992. Recherches arrêtées.
Septicémie hémorragique virale (truite)	Vaccin vivant atténué et vaccin recombinant	Ichtyopathologie (Pierre de Kinkelin)	Vaccin pour l'instant sans débouchés en raison des fortes contraintes tenant au contexte économique de la filière. Partenaire : Eurogenetec.
Mammites (brebis laitières)	Anatoxine staphylococcique	Pathologie de la reproduction (Michel Plommet)	Vaccin INRA commercialisé par les laboratoires Roger-Bellon en 1967.
Salmonellose abortive (ruminants)	Vaccin vivant atténué à partir d'un mutant «reversé»	Pathologie de la reproduction (Pierre Pardon)	Vaccin INRA ayant fait l'objet d'un brevet en 1979 et commercialisé en 1985 par Rhône-Mérieux. Recherches poursuivies pour utiliser la souche vaccinale comme porteuse d'antigènes hétérologues.
Listériose (ruminants)	Vaccin vivant atténué à partir d'un mutant « reversé »	Pathologie de la reproduction (René Fensterbank)	Souche INRA «AER» ayant fait l'objet d'un brevet en 1984. Recherches arrêtées.
Brucellose (bovin)	Vaccination par voie conjonctivale avec la souche B19	Pathologie de la reproduction (Michel Plommet)	Nouveau procédé de vaccination ayant fait l'objet d'un brevet en 1984. Recherches poursuivies sur des antigènes «délétés» utilisables pour le diagnostic.
Brucellose (petits ruminants)	Vaccination par voie conjonctivale avec la souche REV - 1	Pathologie de la reproduction (Michel Plommet)	Nouveau procédé de vaccination ayant fait d'objet d'un brevet en 1984 ; licence vendue à Vétquinol en 1991. Recherches poursuivies sur des antigènes « délétés » utilisables pour le diagnostic.
Chlamydie (petits ruminants)	Vaccin vivant à partir d'une souche thermosensible	Pathologie infectieuse et Immunologie (Annie Rodolakis)	Souche INRA IB dont la licence a été vendue en 1984 pour la Grande-Bretagne à Intervet (commercialisation actuelle) et à Vétquinol pour la France.
Colibacillose (veau)	Vaccin inactivé à partir de l'antigène K99 de E. Coli	Microbiologie (Philippe Gouet)	Vaccin INRA ayant fait l'objet d'un brevet en 1979 et dont la licence a été vendue à Rhône-Mérieux en 1981. Commercialisation du vaccin IMOCOLIBOV.

maladies virales majeures ; 7 vaccins contre les maladies bactériennes majeures affectant essentiellement les ruminants. Le tableau 2 illustre le bilan de l'activité de l'INRA.

Ces résultats ont été rendus possibles grâce à la mise en place d'un dispositif bien adapté pour répondre à la demande du terrain : la juxtaposition, sur le même site, d'équipes pluridisciplinaires et d'installations expérimentales parfaitement opérationnelles permettant d'héberger et d'entretenir différentes espèces animales (porc, ruminant, volaille) vaccinés ou pas (témoins) après inoculation expérimentale avec des virus ou des bactéries pleinement virulents. Un tel dispositif permet d'évaluer avec précision le pouvoir protecteur du candidat vaccin mis au point par l'équipe, en particulier en vue de la préparation du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) selon les normes très strictes recommandées par le contrôleur officiel du Ministère de l'Agriculture.

## Situation actuelle. Les travaux en cours

### Situation épidémiologique actuelle et contexte de l'utilisation des vaccins

Par rapport aux trois dernières décennies, la situation actuelle est marquée par une évolution caractérisée par une diminution notable de la plupart des risques majeurs (maladies hautement contagieuses, mortalité élevée). Parmi ces grandes maladies, seule la brucellose continue à focaliser les efforts de l'INRA (Centre de Tours-Nouzilly) en raison de son impact persistant chez les petits ruminants des pays du pourtour méditerranéen.

Les grandes maladies du passé ont disparu du territoire national, ce qui justifie la décision d'interdire toute vaccination pour certaines d'entre elles (fièvre aphteuse, peste

porcine, brucellose bovine...). Cependant, le risque d'apparition de nouvelles maladies persiste comme en témoigne le développement récent de trois d'entre elles : la coronavirose respiratoire porcine, le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) et la maladie hémorragique virale des lagomorphes (VDH). Les problèmes actuels résultent essentiellement de maladies de gravité moindre pour lesquelles les risques persistent soit en raison de l'existence de réservoirs ou de vecteurs (parasitoses), soit en raison de l'absence de moyens thérapeutiques ou prophylactiques (lentivirus), soit encore en raison de l'étroite dépendance de certaines maladies (bactéries, parasites) vis-à-vis des facteurs de production ou d'environnement.

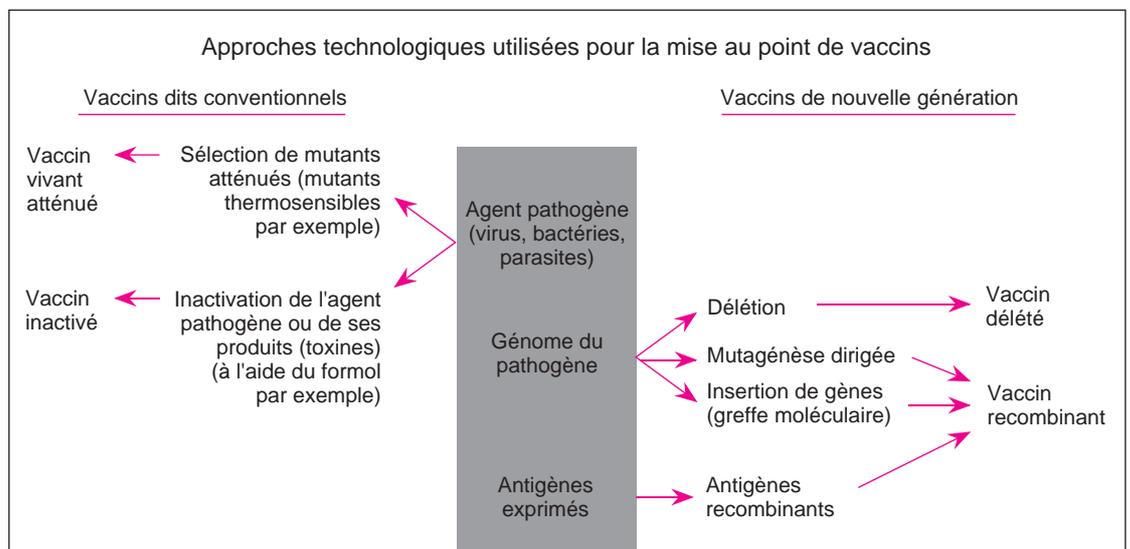
De plus, l'intensification en élevage favorise les risques de diffusion des pathogènes par voie aérienne (maladies respiratoires du porc et des volailles) alors que, parallèlement, la tendance à l'extensification dans certaines zones d'élevage va de son côté favoriser par exemple le retour de certaines maladies parasitaires chez les ruminants en particulier.

Enfin, la crise agricole incite les producteurs, dont les marges bénéficiaires sont réduites, à limiter le budget consacré aux frais vétérinaires et en particulier aux vaccins dont le coût unitaire pour certains peut dépasser un seuil incompatible avec les contraintes économiques.

Dans ce contexte difficile, les vaccins proposés aux éleveurs doivent répondre à la demande en tenant compte, plus que jamais, des contraintes économiques et pratiques qui sont spécifiques à chacune des filières de production.

### Etat des travaux en cours à l'INRA : les vaccins de la nouvelle génération

Depuis 1980, l'INRA a entrepris des investissements considérables pour permettre à de nombreuses équipes d'acquérir et de maîtriser les outils de la biologie moléculaire : recrutements, formation, équipements, amé-



**Tableau 3.** Travaux de recherches en cours et visant des vaccins de nouvelles générations ( $n = 13$ ). Les trois derniers correspondent à des approches de transfert germinal de gènes protecteurs en vue d'une vaccination génétique.

Maladie et espèce cible	Approche choisie	Laboratoire INRA	Etat du projet, Vaccination, Partenariat
Entérite à rotavirus (veau)	Vaccin recombinant « comestible » à partir de pseudoparticules produites sur plante transgénique	Virologie et Immunologie (Jean Cohen)	Travaux en cours faisant l'objet d'une convention avec Limagrain.
Gastroentérite transmissible (porc)	Vaccin recombinant à partir du vecteur CS 31 A de E. Coli	Virologie et Immunologie (Hubert Laude) Microbiologie (Michel Contrepois)	Travaux en cours avec la collaboration de Rhône-Mérieux.
Bronchite infectieuse aviaire (poulet)	Cellules transgéniques pour la production d'antigènes à potentialité vaccinale	Virologie et Immunologie (Hubert Laude)	Travaux en cours avec la collaboration de Rhône-Mérieux.
Maladie hémorragique virale (lapin) et myxomatose (lapin)	Vaccin recombinant bivalent contre les deux maladies à partir d'un vecteur myxomatose « délété »	Virologie et Immunologie (Jean-François Vautherot) Microbiologie moléculaire (Alain Milon)	Travaux en cours soutenus par l'Office National de la Chasse et en collaboration avec le CNEVA. Valorisation en cours du vaccin mis au point.
Maladie d'Aujeszky (porc)	Vaccin recombinant à partir du vecteur adénovirus	Génétique moléculaire (Marc Eloit)	Travaux en cours.
Lentivirus VISNA et CAEV (petits ruminants)	Immunisation avec l'ADN nu	Lentivirus des petits ruminants (Philippe Léna)	Travaux en cours.
Maladie de Marek (poulet)	Vaccin recombinant sous-unitaire	Pathologie aviaire et Parasitologie (Françoise Coudert et Ginette Dambrine)	Travaux en cours.
Septicémie hémorragique virale (truite)	Vaccin recombinant sur vecteur herpès	Virologie et Immunologie (Michel Bremont et Abdennour Benmansour)	Travaux en cours soutenus par la CEE (programme FAIR)
Brucellose (petits ruminants)	Vaccin délété recombinant et vaccin semi-synthétique	Pathologie infectieuse et Immunologie (Gérard Dubray et J.M. Verger)	Travaux en cours soutenus par la CEE et en collaboration avec Inogenetics
Mammites (ruminants)	Vaccin sous-unitaire vis-à-vis des staphylocoques et streptocoques	Pathologie Infectieuse et Immunologie (Bernard Poutrel)	Travaux en cours.
Entérite colibacillaire (lape-reau)	Vaccin vivant oral à partir d'un souche E. Coli atténuée	Microbiologie moléculaire (Alain Milon)	Travaux en cours.
Coccidioses (poulet)	Vaccin à partir d'antigènes recombinants incorporés dans les ISCOMS	Virologie et Immunologie (Pierre Péry) Pathologie aviaire et Parasitologie (Pierre Yvoré)	Travaux en cours en collaboration avec Uppsala.
Toxoplasmose (ovin)	Immunisation orale à l'aide d'antigènes sous-unitaire	Immunologie parasitaire (Daniel Bout)	Travaux en cours.
Maladie hémorragique virale (lapin)	Transfert germinal de gènes structuraux du calicivirus	Virologie et Immunologie (Jean-François Vautherot)	Travaux en cours en collab. avec Louis-Marie Houdebine.
Maladie de Marek (poulet)	Transfert germinal de gènes du système majeur d'histocompatibilité à partir de génotypes de poulets résistants à la maladie de Marek ; recours aux vecteurs rétro-viraux	Pathologie aviaire et Parasitologie (Françoise Coudert et Ginette Dambrine)	Travaux en cours en collaboration avec le CNRS et l'Université Lyon 1.
Septicémie hémorragique virale (truite)	Transfert de gènes structuraux du rhabdovirus SHV	Virologie et Immunologie (Michel Bremont)	Travaux en cours.

nagement de laboratoires et d'installations expérimentales conformes avec des niveaux de confinement exigés.

Actuellement une trentaine de chercheurs répartis dans 16 équipes (incluant des équipes associées INRA dans les Ecoles Vétérinaires) développent des travaux ayant recours aux outils de la biologie moléculaire et dont les objectifs visent directement ou indirectement la mise au point de vaccins recombinants contre des maladies virales (10 équipes), des maladies bactériennes (3 équipes) et des maladies parasitaires (3 équipes). De plus, certaines d'entre elles s'intéressent à des approches de vaccination « génétique » par transfert germinal aux animaux sensibles de gène(s) de résistance à une maladie donnée.

La mise au point de vaccins recombinants est conditionnée par la maîtrise d'approches nouvelles. Actuellement 4 grandes stratégies sont explorées :

- l'insertion de motifs antigéniques (« greffe moléculaire ») dans des structures protéiques porteuses dont l'immunogénicité doit être renforcée à l'aide d'adjuvants (complexes immunostimulants ISCOMS) ;
- l'utilisation de vecteurs recombinants vivants : bactéries (Salmonelles), virus (adénovirus, herpesvirus, rétrovirus, poxvirus) ;
- l'inoculation d'ADN nu ;
- la production d'antigènes recombinants à potentialité vaccinale par des plantes transgéniques en vue de la mise au point de vaccins « comestibles ».

Le tableau 3 dresse une liste des actions en cours.

## Perspectives

Dans sa mission première, le vaccin vétérinaire apparaît seulement comme un des éléments d'un ensemble de mesures complémentaires constituant un programme mis en œuvre pendant une période donnée pour lutter contre une maladie. La notion de vaccin et de vaccination évolue et se diversifie. La vaccination apparaît également comme une alternative de choix à l'emploi des antibiotiques pour lutter contre des maladies bactériennes (salmonelloses par exemple), et aussi à l'emploi des antiparasitaires pour lutter contre les helminthes ou les protozoaires (coccidioses aviaires par exemple). On connaît hélas trop bien les inconvénients à long terme des antibiotiques et des antiparasitaires : apparition de pathogènes résistants à la chimiothérapie, contamination de l'environnement par des médicaments vétérinaires et leurs résidus.

Par ailleurs, le recours à l'immunisation (car ce n'est pas réellement une vaccination) avec des antigènes appropriés est utilisé par les physiologistes pour modifier ou inhiber une étape critique dans une fonction physiologique donnée (couvaillon chez la dinde,

**Tableau 4.** Les besoins pour l'avenir : principales maladies où des vaccins restent à améliorer ou à mettre au point.

Porc	Peste porcine africaine (PPA) Syndrome dysgénésique et respiratoire (SDRP) Mycoplasmoses respiratoires
Ruminants	Lentivirus Mammites
Ruminants et volailles	Salmonelloses Maladies parasitaires
Volailles	Maladie de Marek Coronavirose respiratoire (BI)
Lapin	Calicivirose et myxomatose
Poisson	Maladies virales et bactériennes en aquaculture

odeur de verrat dans les viandes de mâles non castrés par exemple...).

Le tableau 4 dresse une liste non exhaustive des principales maladies actuelles ou des vaccins restant à améliorer ou à mettre au point.

Au niveau des conditions de la vaccination, l'accent devra être mis sur la voie d'administration afin de stimuler préférentiellement l'immunité locale au niveau des premières voies d'entrée des agents pathogènes dans l'organisme. C'est pourquoi les vaccins administrables par voie orale devront être privilégiés. C'est d'ailleurs dans cette perspective que Hilary Koprowski a lancé en 1995 le nouveau concept des vaccins « comestibles » c'est-à-dire des vaccins incorporés dans l'aliment. Les modèles animaux (herbivores, omnivores) disponibles à l'INRA offrent une possibilité d'examiner la faisabilité d'une telle stratégie vaccinale. La plante transgénique (mais par exemple) productrice d'antigènes vaccinaux recombinants pourrait, à ce titre, être un bon candidat à explorer comme vaccin comestible pour l'animal.

Dans un contexte économique difficile, la mise au point de vaccins peu coûteux, de grande facilité d'emploi et bien adaptés aux contraintes spécifiques des élevages concernés est un objectif tout à fait prioritaire pour l'INRA que nos équipes prennent en compte lors du choix de l'approche expérimentale à développer.

## Conclusions : les missions de l'INRA

Le bilan du passé a montré que le dispositif mis en place au début des années 1960 a bien rempli sa mission. Le maintien à l'état opérationnel des unités expérimentales où se déroulent les expériences de protection sur l'animal cible est une nécessité impérative pour que cette mission puisse être remplie

dans les meilleures conditions. Face aux demandes exprimées dans chacune des filières animales, les équipes INRA concernées continuent à s'investir dans la mesure des moyens disponibles en immunologie fondamentale et appliquée afin d'accumuler les connaissances sur les conditions optimales pour l'induction de la réponse vaccinale protectrice.

Les 13 et 14 décembre 1994, dans le cadre des journées annuelles d'animation scientifique du département de Pathologie Animale, l'ensemble des chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens intéressés par le thème des vaccins, se sont retrouvés à Lyon, berceau mondial de la vaccinologie vétérinaire. Pendant deux jours, ils ont débattu et réfléchi aux facteurs limitants et aux verrous à lever pour permettre aux recherches en cours de déboucher plus rapidement sur des nouveaux vaccins plus performants. Nos partenaires habituels (Institut

Pasteur, CNEVA, Rhone-Mérieux et autres industriels) ont très activement participé à ce débat qui a permis de souligner un certain nombre de points importants concernant l'immunologie, les modèles animaux, le poids excessif des réglementations, le coût encore trop élevé des produits issus des biotechnologies, etc.

Compte tenu des fortes contraintes économiques spécifiques au marché des vaccins vétérinaires (taille réduite, éclatement en 9 petits sous-marchés correspondant à chacune des différentes espèces d'animaux de ferme, coût de la dose unitaire ne pouvant dépasser un certain seuil), l'INRA se doit de développer des recherches ayant pour finalité la mise au point de vaccins. En effet, les industriels de la vaccinologie ont plutôt tendance à centrer leurs efforts sur des vaccins pour les animaux de loisir ou de compagnie (secteur n'ayant peu ou pas de contraintes d'ordre économique).

## Pour en savoir plus

### Revue générale sur les vaccins

Aynaud J.M., 1991. Les vaccins vétérinaires de nouvelle génération. *INRA Prod. Anim.*, 4, 89-95.

Aynaud J.M., 1995. Vaccins et vaccination en santé animale. Compte rendu des journées d'animation scientifique du département de Pathologie animale à l'ENV de Lyon les 13 et 14 décembre 1994. *Vet. Res.*, 26, 185-243.

Aynaud J.M., Laude H., 1988. Les vaccins vétérinaires. *Biofutur*, 69, 65-70.

Woods P.R., Willadsen P., Vercø J.E., Hoskinson R.M., Demeyer D., 1994. Vaccines in agriculture. Immunological applications to animal health and production. Ed. CSIRO, Australie, 219 pp.

### Principaux travaux INRA concernant les vaccins et la vaccination

#### Vaccination contre les maladies virales

Aynaud J.M., Bernard S., Bottreau E., Lantier I., Salmon H., Vannier P., 1991. Induction of lactogenic immunity to transmissible gastroenteritis virus of swine using an attenuated coronavirus mutant able to survive in the physicochemical environment of the digestive tract. *Vet. Microbiol.*, 26, 227-239.

Bertagnoli S., Gelfi J., Petit F., Vautherot J.F., Raschaert D., Laurent S., Le Gall G., Boilletot E., Chantal J., Boucraut-Baralon C., 1996. Protection of rabbits against rabbit viral haemorrhagic disease with vaccinia-RHVD recombinant virus. *Vaccine* (sous presse).

De Kinkelin P., Bearzotti M., 1981. Immunization of rainbow trout against VHS with a thermoresistant variant of the virus. *Develop. Biol. Stand.*, 49, 431-439.

Laporte J., Grosclaude J., Wantyghem J., Bernard S., Rouze P., 1973. Neutralisation en culture cellulaire du pouvoir infectieux du virus de la fièvre aphteuse par des sérums de porcs immunisés à l'aide d'une protéine virale purifiée. *Comptes rendus Acad. Sci.*, 276, 3399-3403.

Launais M., Aynaud J.M., Corthier G., 1978. Hog cholera virus : active immunization of piglets with the Thiverval strain in the presence and absence of colostral passive immunity. *Vet. Microbiol.*, 3, 31-43.

#### Vaccination contre les maladies bactériennes

Contrepois M., Girardeau J.P., Dubourguier H.C., Gouet P., 1985. Vaccination anti K-99 et protection colostrale des veaux infectés expérimentalement avec E Coli-K99. *Ann. Rech. Vét.*, 16, 41-46.

Fensterbank R., Pardon P., Marly J., 1985. Vaccination of ewes by a single conjunctival administration of *Brucella melitensis* Rev. 1. *Vaccine. Ann. Rech. Vét.*, 16, 351-356.

Gilbert F.B., Poutrel B., Sutrat L., 1994. Immunogenicity in cows of staphylococcus aureus type 5 capsular polysaccharide-ovalbumine conjugate. *Vaccine*, 12, 369-374.

Pardon P., Marly J., Lantier F., Sanchis R., 1990. Vaccinal properties of salmonella abortusovis mutant for streptomycin : screening with an ovine model. *Ann. Rech. Vét.*, 21, 57-67.

Plommet M., Bosseray N., Lantier F., Bernard F., Pardon P., Rodolakis A., 1987. Simultaneous vacci-

nation by three living attenuated strains of Brucella, Salmonella, and Chlamydia in mice. *Vaccine*, 5, 27-32.

Rodolakis A., Souriau A., 1987. Vaccination contre la chlamydie abortive avec un mutant thermosensible de *Chlamydia psittaci*. *Ann. Rech. Vét.*, 18, 439-448.

### ***Vaccination contre les maladies parasitaires***

Rhalem A., Sahibi H., Dakkak A., Laurent F., Kazangi M., Yvoré P., Péry P., 1993. Protective oral immunization of chickens against *Eimeria tenella* with sporozoites surface. *Vet. Immunopathology*, 38, 327-340.