

Vaccination contre les salmonelles animales

Vaccination against animal salmonellosis

BERNARD Serge, INRA, PII, 37380 Nouzilly, France.

La salmonellose reste un problème de santé animale et humaine important. L'infection est généralement la conséquence de consommation de nourriture ou de fluides contaminés par des salmonelles (ingestion orale ou naso-pharyngée). Les souches invasives traversent la barrière intestinale pour se multiplier dans les organes lymphoïdes. Suivant leurs pathogénies, ces bactéries, pathogènes intracellulaires facultatifs, sont transportées par les macrophages jusqu'au foie et à la rate où elles se multiplient. Ces infections peuvent conduire à la mort de l'animal, à l'établissement d'un portage asymptomatique, ou au développement d'une réponse immunitaire adaptée qui élimine les bactéries.

L'immunité humorale et cellulaire semblent nécessaires pour induire une réponse active et protectrice chez l'animal. De façon idéale, un vaccin contre les salmonelles doit : être hautement immunogène et stimuler le système immunitaire de manière à activer les immunités humorale (dont les IgA sécrétoires) et cellulaire (bloquer l'invasion des organes internes et diminuer la colonisation de l'intestin) ; être totalement avirulent pour à la fois l'animal et l'homme ; la réponse immunitaire doit protéger l'animal contre les salmonelles de tous les sérotypes de l'espèce, mais doit aussi éliminer les porteurs asymptomatiques ; dans le cas de vaccins atténués, la souche vaccinale doit être génotypiquement stable avec une atténuation touchant au moins deux mutations par délétions ; l'activation du système immunitaire doit se faire grâce à un vaccin peu cher, facile à produire, à stocker et à administrer (une administration, de préférence par voie orale), mais sans conséquence pour l'environnement.

Les deux types de vaccins, tués et atténués, ont été utilisés pour les animaux domestiques. Les vaccins tués (salmonelles entières ou extraits) sont connus depuis longtemps pour conférer une protection correcte chez l'animal de laboratoire, quoique de courte durée. L'administration par voie parentérale de bactéries tuées conduit à une réponse humorale systémique. Pourtant trois grands problèmes se posent vis-à-vis de ce type de vaccins : les bactéries injectées ne portent que des antigènes générés *in vitro* ; ils n'induisent pas de réponse de type cellulaire (importante surtout pour la protection à long terme) ; ils n'entraînent généralement pas de réponse locale sécrétrice IgA (potentiellement importante pour la protection des muqueuses).

L'utilisation de souches atténuées permet de contourner ces difficultés. Certaines mutations ne sont pas identifiées comme dans le cas de la souche Rv6 de *S. abortusovis*. D'autres sont mieux localisées, comme les souches tronquées d'une partie de leur chaîne LPS à cause d'une mutation sur une épimérase du galactose (*galE*). Ces mutants *galE*, comme les souches ne contenant plus de plasmides de virulence, conservent un pouvoir pathogène résiduel important.

Actuellement de nombreuses mutations génétiquement définies, induisant l'atténuation des souches, ont été décrites pour les principales salmonelles. Ces mutations touchent le cycle des bases nucléiques (*aroA*), l'adénylate cylase et l'AMP cyclique (*Δcy/Δcrp*), ou d'autres fonctions comme les porines (*ompR*), les protéines du stress (*htrA*), ou le système *phoP/phoQ*, qui agit sur l'activation de gènes nécessaires à la survie des salmonelles dans le macrophage.

Les nouveaux types de vaccins basés sur des « atténuations rationnelles », qui ont tendance à se développer utilisent des mutations touchant des métabolismes essentiels de la bactérie, qui les rendent incapables de se multiplier *in vivo* plus de quelques cycles. Ceci permet à l'hôte de réagir et d'engager une réponse immunitaire adaptée. Comme il a été montré que ces bactéries étaient d'excellents vecteurs pour l'expression de gènes hétérologues clonés dans les salmonelles, de grands espoirs sont permis quant au développement de vaccins polyvalents, pour protéger simultanément contre les salmonelles et d'autres agents pathogènes.