



Carrefours de l'innovation
agricole



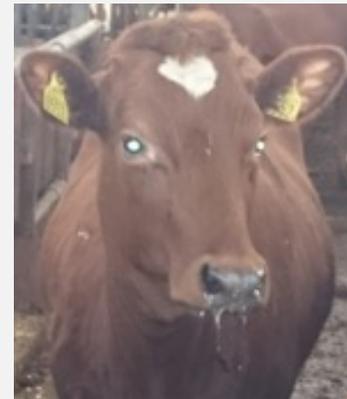
De nouvelles solutions vaccinales pour les animaux d'élevage, exemple des pneumonies virales des bovins

Sabine Riffault, Unité Virologie et Immunologie Moléculaires, Centre INRA IdF Jouy-en-Josas



Le virus respiratoire syncytial (VRS)

Agent pathogène du complexe respiratoire bovin



- Signes cliniques :
hyperthermie, perte d'appétit,
écoulements nasaux et oculaires,
toux, tachypnée, dyspnée ...

Bronchopneumonies = observées pendant la période néonatale ➤
et à la mise en lot pour engraissement (prévalence 70%,
mortalité \approx 3%)

Multi-pathogènes : virus (VRS), bactéries (pasteurelles)

Usage fréquent des **antibiotiques** pour prévenir les sur-
infections bactériennes

Coût des bronchopneumonies dans les élevages



1 milliard \$



580 millions €

- Des **vaccins** commercialisés (inactivés et
atténués), mais **peu efficaces** contre la circulation
du VRS

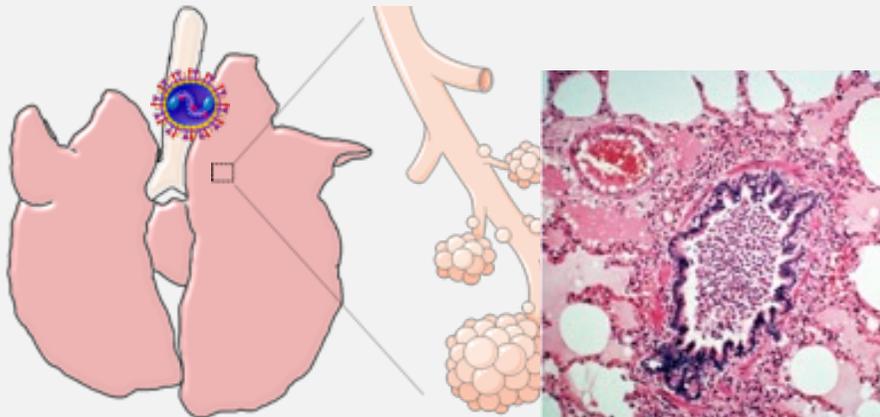
Le virus respiratoire syncytial cause majeure des maladies pulmonaires chez le nourrisson et le veau



Première cause des bronchiolites chez l'enfant avant l'âge de 2 ans (pic 2-6 mois).

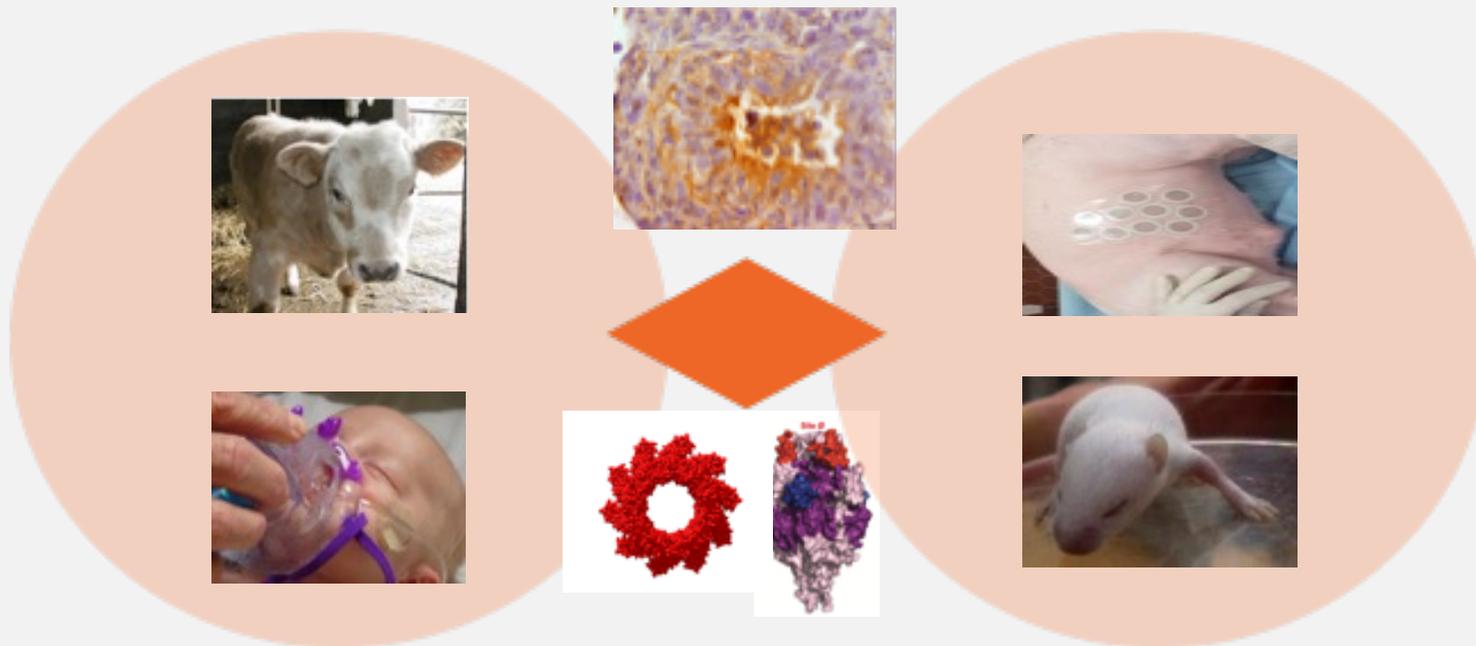
Les bronchiolites sévères chez le nourrisson sont un facteur de risque pour les pathologies respiratoires chroniques (asthme) de l'enfant.

Pas de vaccin (priorité OMS)



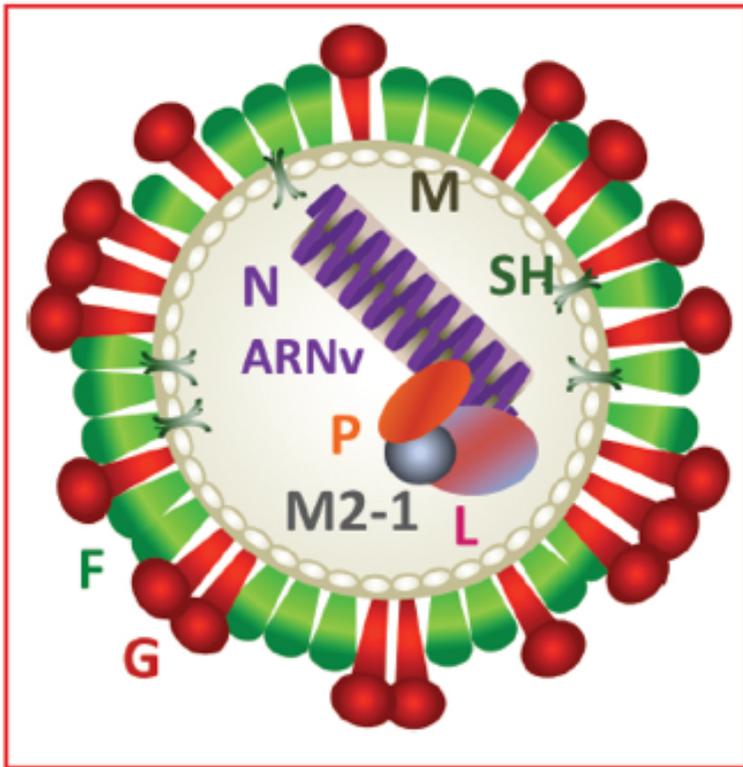
**Veaux et nourrissons:
mêmes enjeux pour un
vaccin efficace et sûr**

Les enjeux de la vaccinations contre le VRS, démarche « Une seule santé »



Vacciner le nouveau-né en présence des **anticorps d'origine maternelle**,
Comprendre les **corrélats immunitaires de la protection** contre le VRS : vers réponse duale T
CD8 cytotoxiques et anticorps neutralisants,
Allonger la **durée** de la protection vaccinale
Assurer la **sécurité** de la vaccination (drame du vaccin inactivé FI-RSV dans les années

Les antigènes du VRS support de l'immunité antivirale protectrice

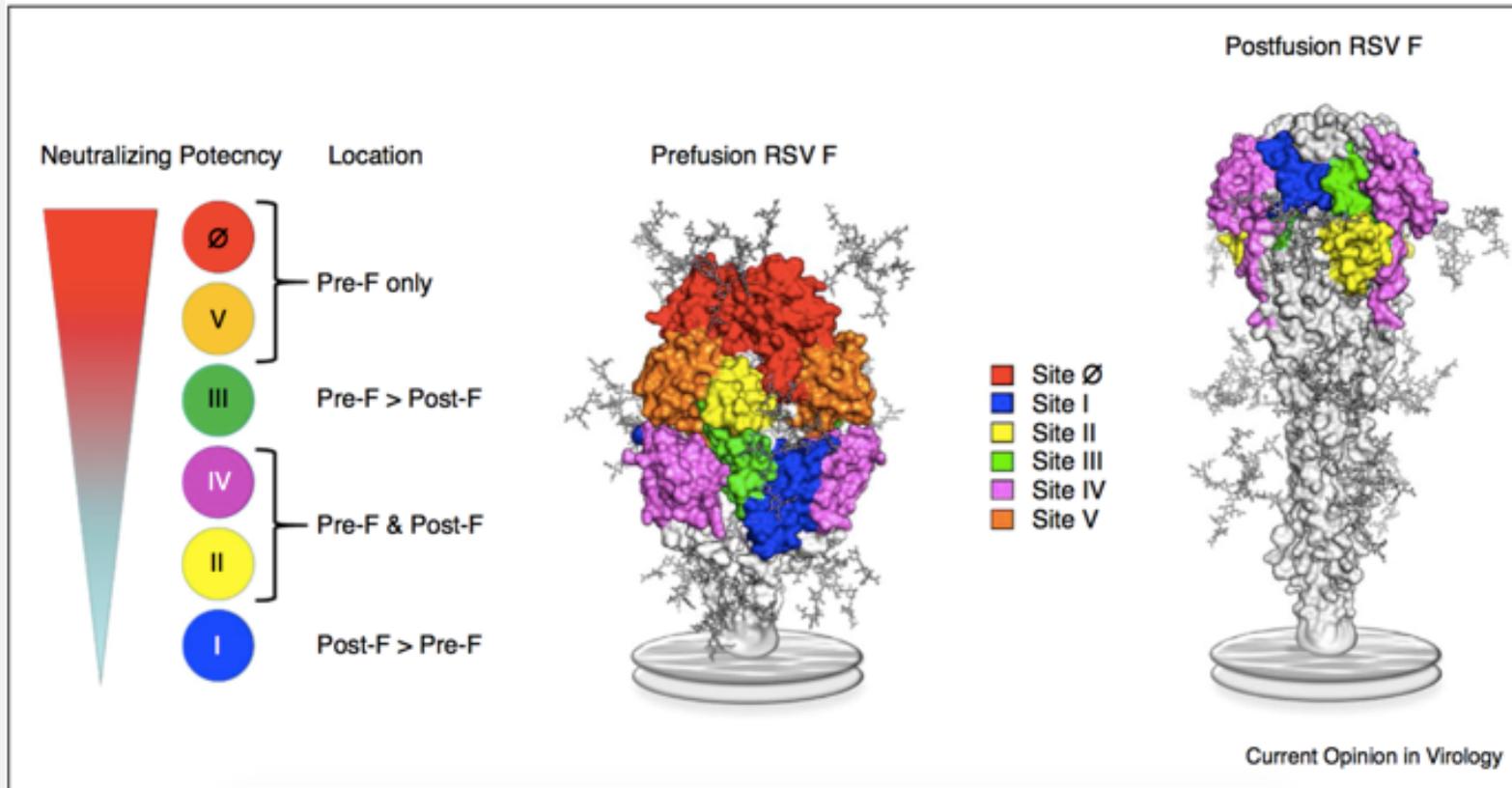


Les glycoprotéines **F** et **G** à la surface de l'enveloppe virale sont les cibles des anticorps neutralisants.

Les protéines de la nucléocapside (**N**, **P**, **M2** ...) sont les cibles des réponses cytotoxiques **CD8**

... les apports de la virologie structurale

Cartographie des épitopes neutralisants sur la protéine F (forme pré et post fusion)



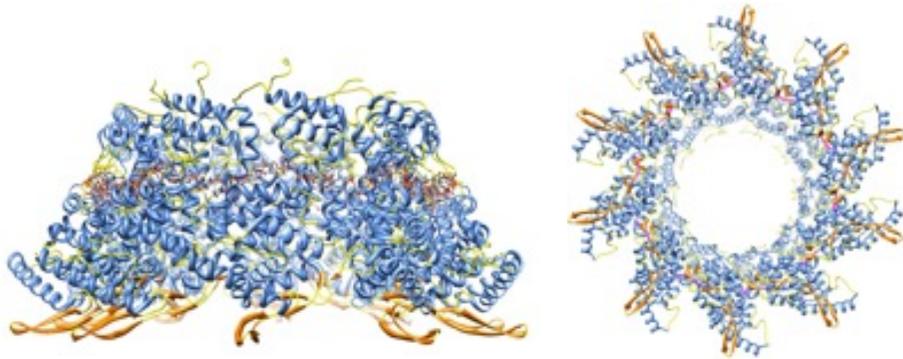
Vaccin VRSB : Bov Pre-F >> Bov Post-F

Zhang et al, npj Vaccines (2017)



Nanoparticules formées par la nucléoprotéine virale

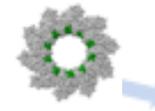
Anneaux de N



Assemblage de la nucléoprotéine recombinante en sous-éléments de nucléocapside « SRS », de 15 nm de diamètre comportant 11-10 monomères de N avec un ssRNA (70 bp)

J Gen Virol 2007, Science 2009

Une nouvelle plateforme vaccinale



Vaccin VRSH, preuve de concept chez la souris (adulte, souriceau)
PLoS ONE 2008, PLoS ONE 2012

Vaccin VRSB, essai pré-clinique chez le veau
Vaccine 2010, PLoS ONE 2014

Vaccin bivalent VRS/Influenza, N plateforme vaccinale pour antigènes hétérologues
J Virol 2014, Nanomedicine 2017

Brevets INRA WO/2006/117456, WO/2007/119011 & 16305140.2



Strengthening Animal Production and Health
through the Immune Response

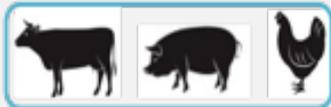


12 pays - 10.7 millions €
Coord I. Schwartz-Cornil



Des vaccins efficaces pour contrôler les
maladies endémiques de production

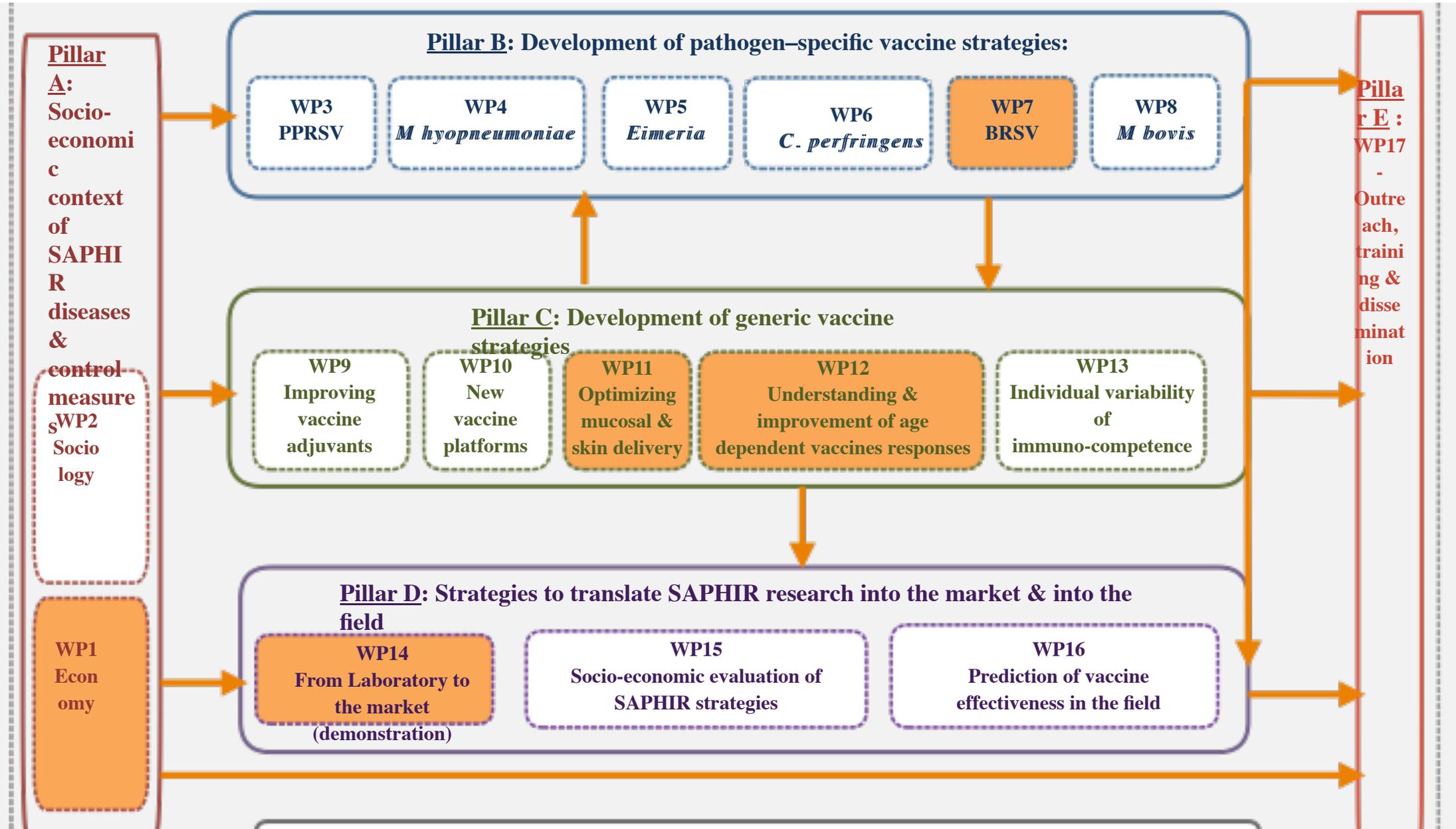
De nouvelles approches vaccinales,
généralisables



Sociologists Big Pharma
Economists Stakeholders

Socio-economic context

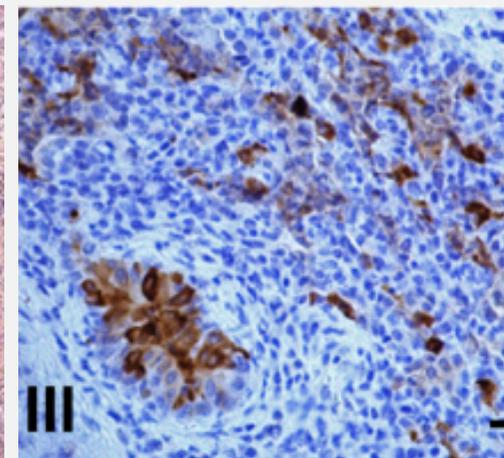
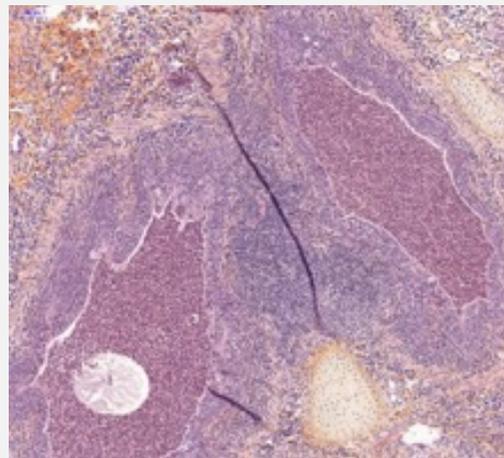
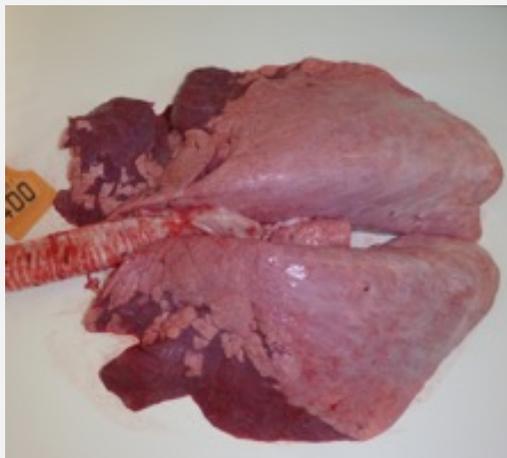




Objectifs de SAPHIR pour un vaccin contre le VRSB

- Obtenir un vaccin de type sous-unitaire ou atténué, efficace en 1 dose.
- Identifier les corrélats immunitaires de la protection vaccinale lors d'une épreuve virale expérimentale.
- Suivre l'immunité acquise dans un troupeau infecté naturellement pour cibler la vaccination en fonction du statut immunitaire des animaux.
- Proposer et tester un test de diagnostic DIVA avec le vaccin.

L'infection expérimentale du veau par le VRSB



(Photographs from INRA, Blodörn et al., BMC Vet Res 2015)

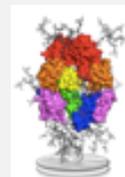
Test d'un vaccin sous-unitaire contre le VRSB



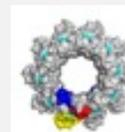
➤ 18 veaux de 3-5 semaines, avec des anticorps maternels contre le VRSB

➤ Une seule vaccination intra-musculaire

➤ Epreuve virale 1 mois après

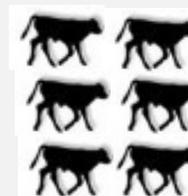


PreF: DS2-v1, P. Kwong, VRC, NIH

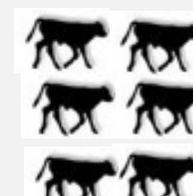


N: NSRS-anneau, JF Eléouët, VIM, INRA

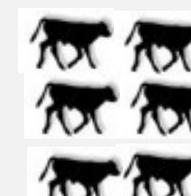
Adjuvant MONTANIDETM
ISA61 VG



ISA61
N+preF



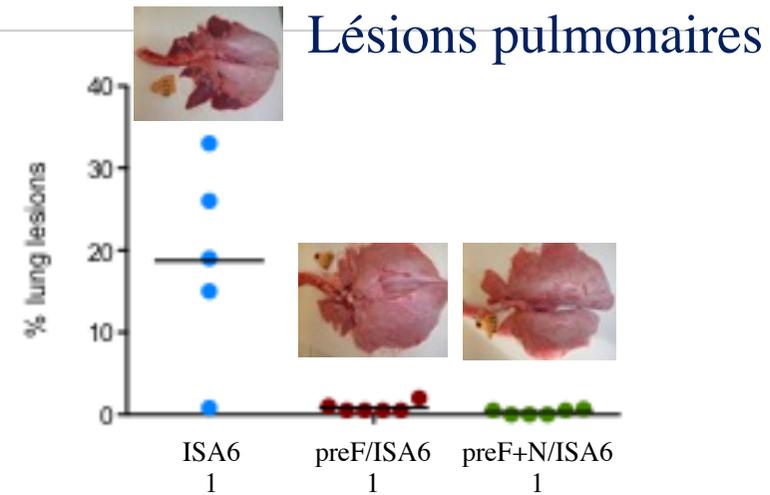
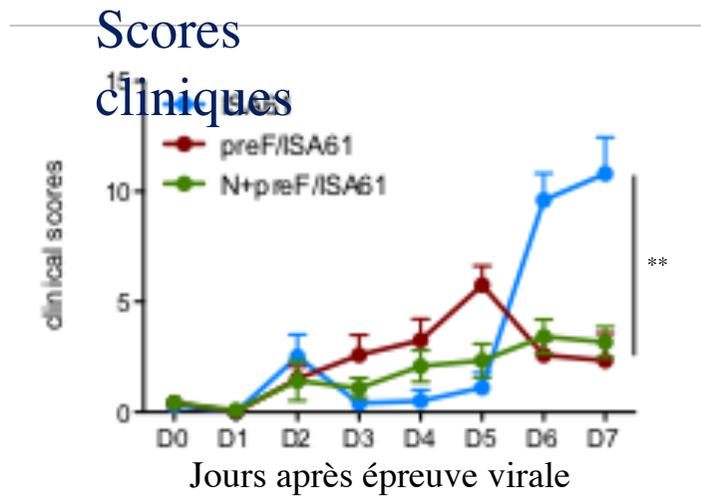
ISA6
1
preF



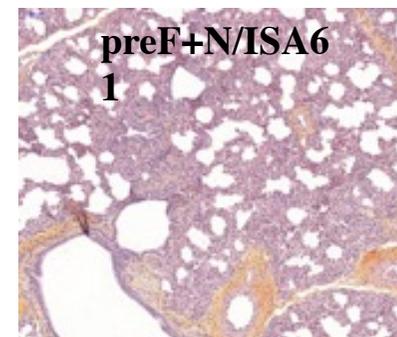
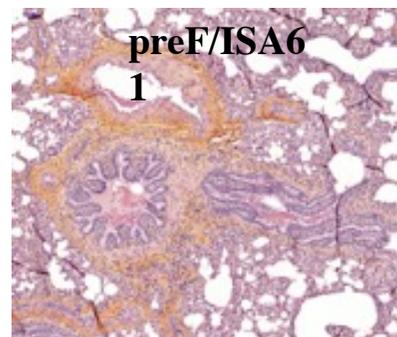
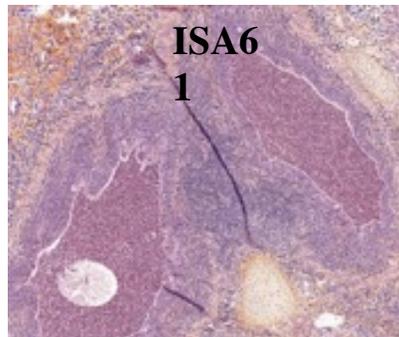
ISA6
1



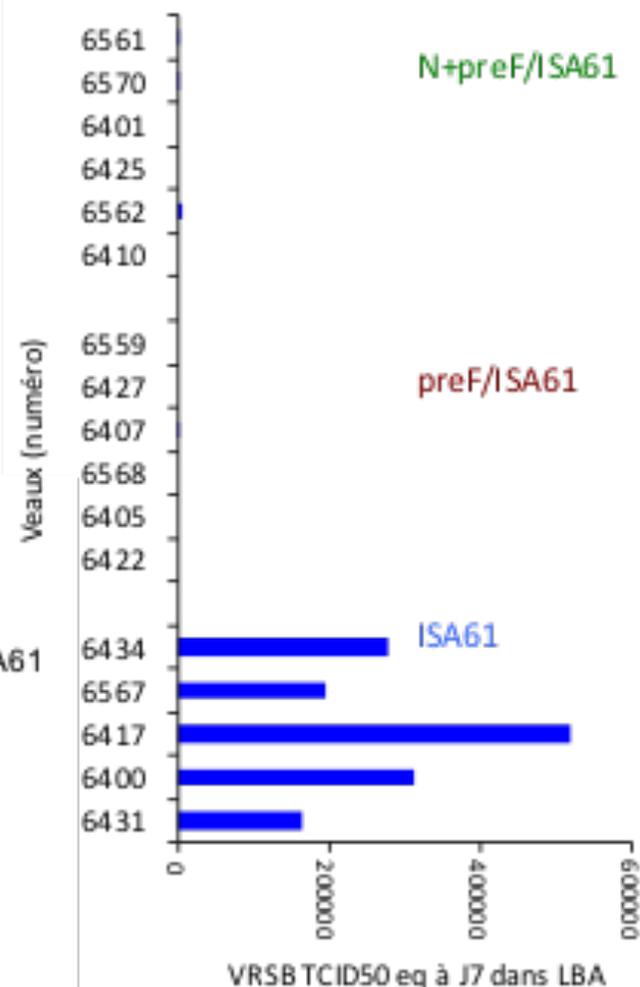
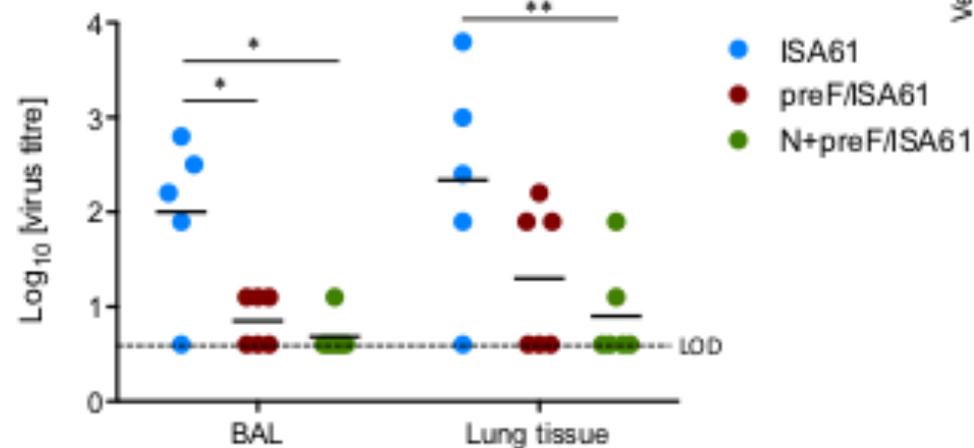
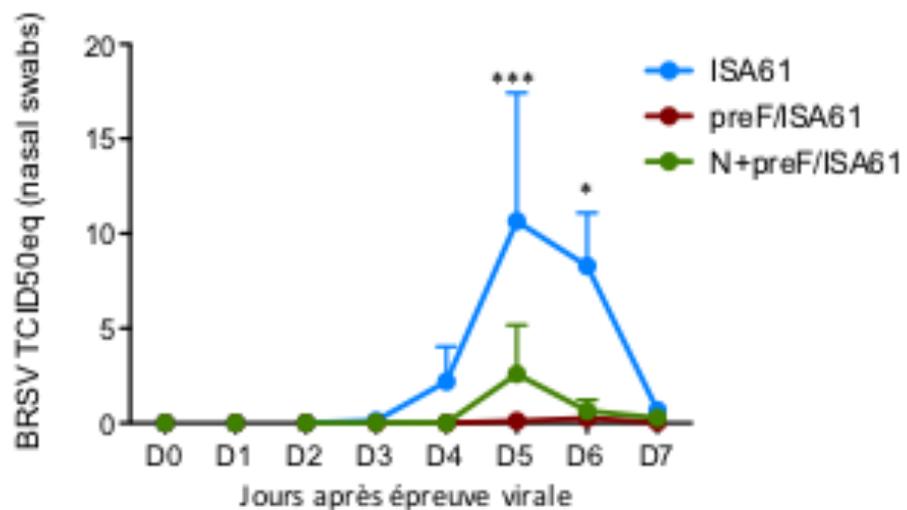
Vaccination N & preF et protection clinique



Inflammation tissulaire

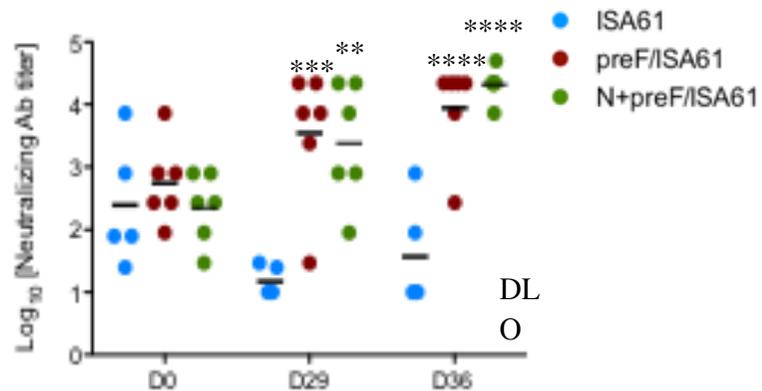


Vaccination N & preF et protection virologique

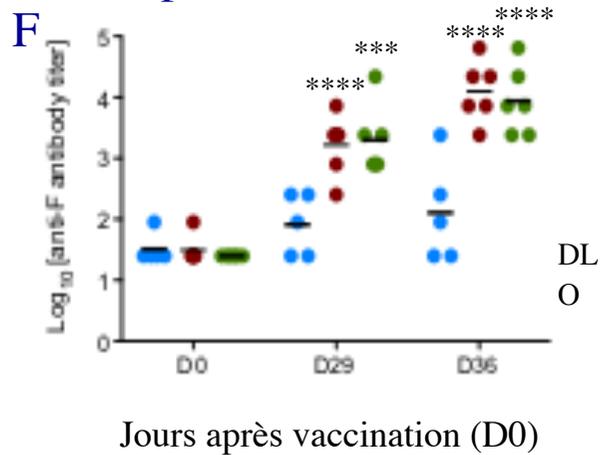


Vaccination N & preF et réponse immunitaire

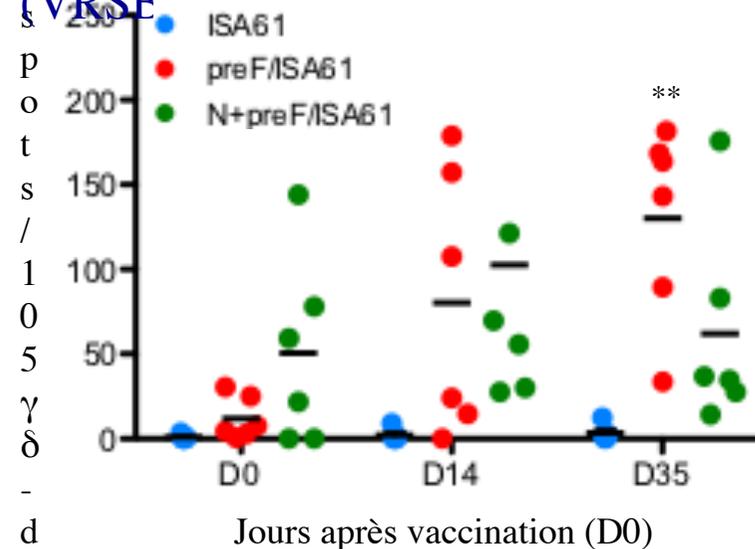
Anticorps neutralisants



Anticorps anti F



LT IFN-γ (VRSE)



S
P
o
t
s
/
l
o
5
0
γ
δ
-
d
e
p
l
e
t
e
d
P
B
M

Vaccination N & preF, conclusions



- Une seule vaccination avec PreF (& N) suffit à conférer une **protection efficace contre l'infection**, au niveau :
 - des scores cliniques
 - des lésions pulmonaires (macro et micro)
 - de la réplication virale (fosses nasales et poumon)
- La vaccination avec PreF (& N) génère une forte réponse **anticorps systémique et locale** (NAb, IgA), et une réponse **cellulaire** mémoire (**IFN- γ**).
- La **sécurité du vaccin** est démontrée par l'histologie et les données de protéomique dans les LBA (pas de signature neutrophilique).
- Test de diagnostic **DIVA** avec le vaccin, basé sur l'antigène **N**

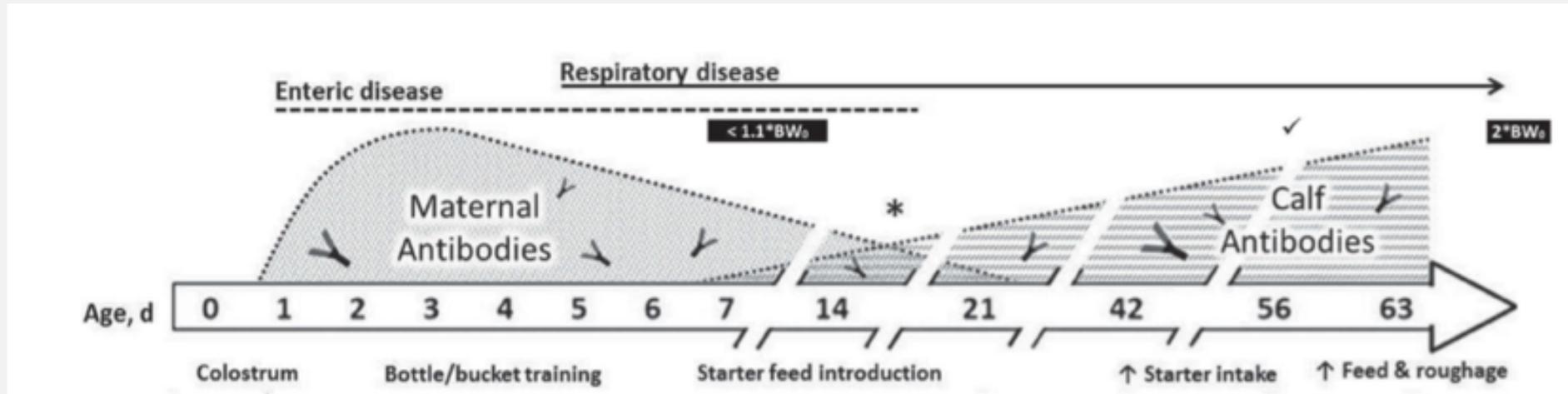
Sûreté & Durée de la protection vaccinale: vaccins preF, atténué rBRSV Δ SH et commercial Rispoval

- 24 veaux de 3-6 semaines, avec des anticorps d'origine maternelle contre le VRSB
- 1 seule vaccination parentérale ou nasale, épreuve virale VRSB 3 mois après
- Suivi de la réponse à l'infection pendant 13 jours (> pic d'infection) avec des lavages pulmonaires réguliers (BAL)



WORK IN PROGRESS

Santé des veaux avant la protection vaccinale ?



Réponse
Innée

Réponse
Adaptative

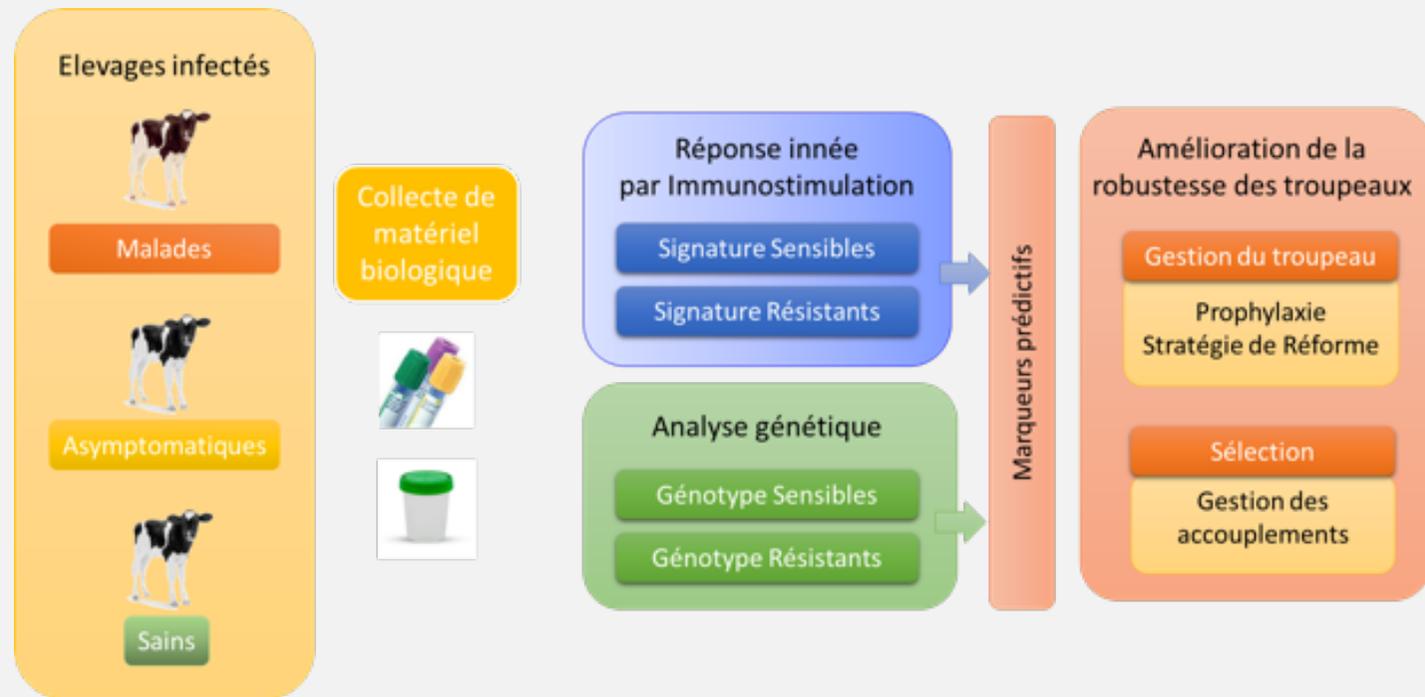
Améliorer la santé des veaux en élevage : Impact de leur réponse immunitaire innée

Coord. F Laurent,
ISP

Objectifs :

Etablir une signature immunitaire innée (SII) à la naissance en lien avec le génotype.

Définir les liens entre SII et occurrence des maladies infectieuses néonatales (diarrhées, BRD).



500 veaux
Charolais
500 veaux Holstein

Santé des veaux et évolution de leur capacité immunitaire innée

EPIC

Coord. S Riffault,
VIM

Objectifs :

Explorer l'évolution de la SII en fonction de la pression sanitaire rencontrée.

Etablir la relation entre la capacité immunitaire innée et la réponse à la vaccination.

Contrôle épigénétique de la capacité immunitaire innée

Potentiel inné - Biomarqueurs



Naissance, 1-6-12 mois

(Cohorte HealthyCalf)



Génotype



Cytokines



Prédiction

Maladies



Vaccin



Remerciements



EPIC



Sara Hägglund
Jean-François Valarcher



VIM (V2I & BMP)

Isabelle Schwartz
Delphyne Descamps
Jean-François Eléouët
Catherine Dubuquoy
Vincent Pietralungua

ISP (AIM & IBIR)

Fabrice Laurent,
Aude Rémot & coll



Geraldine Taylor
Efrain Guzman

IHAP (IHVV & IMM)

Gilles Meyer, Gilles
Foucras & coll



GABI (G2B)

Didier Boichard & coll



Marga Garcia Duran
Maria José Rodriguez



BDR (MECP2)

Hélène Jammes & coll



Carrefours de l'innovation
agricole



21 juin 2018
Lycée Descartes| Tours

