



**HAL**  
open science

# Stratégies innovantes pour la vaccination des carnivores domestiques

Lise Caubel

► **To cite this version:**

Lise Caubel. Stratégies innovantes pour la vaccination des carnivores domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2025. <dumas-05486213>

**HAL Id: dumas-05486213**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05486213v1>**

Submitted on 30 Jan 2026

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

# STRATÉGIES INNOVANTES EN VACCINATION DES CARNIVORES DOMESTIQUES

---

**THESE D'EXERCICE  
pour obtenir le DIPLOME D'ETAT  
de DOCTEUR VETERINAIRE**

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université de Toulouse  
par*

**CAUBEL Lise**

**Directeur de thèse : M. Stéphane BERTAGNOLI  
Co-directeur de thèse : M. Pierre BESSIERE**

---

## JURY

**PRESIDENTE :  
Mme Christelle CAMUS**

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**ASSESEURS :  
M. Stéphane BERTAGNOLI**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de  
TOULOUSE

**Mme Séverine BOULLIER**

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**M. Pierre BESSIERE**

Co-directeur de thèse, docteur vétérinaire, à l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

**BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*  
**BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
**BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*  
**BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*  
**BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*  
**CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*  
**CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*  
**DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*  
**FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
**GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*  
**GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*  
**HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*  
**JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
**LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*  
**MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
**LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
**SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*  
**TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

**BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
**DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*  
**DUCOS Alain**, *Zootecnie*  
**GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
**LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*  
**MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*  
**MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*  
**MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*  
**PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*  
**RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*  
**VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

**CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
**CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
**FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*  
**LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
**MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
**NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

**BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*  
**BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*  
**JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
**LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*  
**LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*  
**PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

## **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

**ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
**BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
**BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
**CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
**COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*  
**CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
**DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*  
**DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*  
**DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*  
**DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*  
**FERCHIOU Ahmed**, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*  
**FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*  
**GAIDE Nicolas**, *Histologie, anatomie pathologique*  
**GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
**JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*  
**JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
**LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
**LE GRAVERAND Quentin**, *Alimentation animale*  
**LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
**MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
**MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
**PIERRON Alix**, *Pharmacie-Toxicologie*  
**VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*  
**WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## **INGENIEURS DE RECHERCHE**

**AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*  
**AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*  
**CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*  
**CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*  
**DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
**DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
**DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
**GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*  
**GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*  
**GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
**JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*  
**KURTZ Maxime**, *Médecine interne*  
**MONGE Emma**, *Médecine zoologique*  
**LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
**POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
**PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
**RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
**REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
**ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
**SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Stéphane BERTAGNOLI**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pathologie infectieuse*

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ma thèse, je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements.

### **A Madame la Professeure Christelle CAMUS**

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Biologie cellulaire et moléculaire*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements.

### **A Madame la Professeure Séverine BOULLIER**

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Immunologie générale et médicale*

Pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail, en participant à ce jury, je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements.

### **A Monsieur le Docteur Pierre BESSIERE**

Chargé de recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour m'avoir proposé le sujet et fait l'honneur d'encadrer ma thèse, je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements.

## Table des matières

Remerciements .....	1
Table des matières .....	2
Liste des abréviations .....	4
Table des figures .....	6
Introduction.....	7
Partie 1 : Présentation du système immunitaire et des technologies vaccinales couramment utilisées.....	9
1. Qu'est-ce qu'un vaccin : définition, intérêt et composition .....	9
2. Le système immunitaire en lien avec la vaccination .....	10
a. L'interaction avec l'immunité innée.....	10
b. La mise en place de l'immunité adaptative.....	11
c. La mémoire immunitaire .....	13
3. Les technologies couramment utilisées dans les vaccins .....	14
a. Les vaccins à agents vivants atténués .....	14
b. Les vaccins inertes.....	15
i. Les vaccins inactivés .....	15
ii. Les vaccins à agents sous-unitaires .....	16
c. Les vaccins à agents vectorisés non réplicatifs.....	17
4. Les adjuvants.....	18
Partie 2 : Etude bibliographique sur les stratégies innovantes en vaccination des carnivores domestiques.....	21
1. S'affranchir des anticorps d'origine maternelle .....	21
a. Les anticorps d'origine maternelle : essentiels pour protéger les nouveau-nés mais responsables d'une interférence vaccinale.....	22
b. Le titrage des anticorps .....	25
c. Modification du schéma vaccinal.....	29
d. Vaccin à haut titre.....	30
e. Vaccin à agent vivant atténué recombinant.....	31
f. Utilisation de nouvelles voies d'administration .....	33
2. Les différentes stratégies pour améliorer l'efficacité des vaccins existants ...	35
a. Modification et amélioration des protocoles vaccinaux.....	36
i. Protocoles vaccinaux.....	36
ii. Stratégie prime-boost .....	37
b. Elargissement de la couverture antigénique des vaccins.....	41

c.	Optimisation de la sécurité vaccinale : de la production en culture cellulaire aux bonnes pratiques d'administration.....	42
i.	Amélioration de la sécurité des cultures cellulaires lors de la production vaccinale.....	42
ii.	Recommandation en termes de site d'injection pour améliorer la prise en charge des FISS .....	44
d.	Améliorer l'immunogénicité et la polarisation immunitaire via les adjuvants.....	46
i.	Les adjuvants à base de nanoparticules.....	46
ii.	Les flagellines bactériennes.....	50
iii.	Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages .....	51
iv.	Le facteur de colonisation A de <i>Bordetella bronchiseptica</i> comme adjuvant immunomodulateur .....	52
3.	Le développement de nouvelles technologies vaccinales.....	53
a.	Les vaccins à base d'acides nucléiques.....	54
i.	Les vaccins à ADN.....	54
ii.	Les vaccins à ARN messager .....	57
b.	Les pseudo-particules virales .....	62
c.	Les particules de type bactérienne .....	65
d.	Les innovations grâce aux vaccins recombinants .....	67
i.	Les vaccins recombinants à Adénovirus humain de type 5 (Ad5).....	68
ii.	Les vaccins recombinants à Herpesvirus félin (FHV) .....	70
iii.	Les vaccins recombinant au virus de la rage (RABV) .....	72
iv.	Les vaccins recombinants bactériens .....	73
e.	Les vaccins vivants à délétion génétique .....	76
f.	Les vaccins multi-épitopes .....	79
	Conclusion.....	84
	Bibliographie.....	85

## Liste des abréviations

AAHA : American Animal Hospital Association

ABCD : Advisory Board on Cat Diseases

ADE : Antibody-Dependent Enhancement

Ad5 : Adénovirus humain de type 5

AOM : Anticorps d'Origine Maternelle

ARNm : ARN messenger

BLP : Bacterium-Like Particules ou particules de type bactérienne

CanineCV : Cirvovirus canin

CAV-1 : Canine adenovirus 1 ou virus de l'hépatite de Rubath

CDV : Canine distemper virus ou virus de la maladie de Carré

CIRDC : Canine infectious respiratory disease complex, autrefois appelé toux du chenil

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CPV : Parvovirus canin

CRFK : Crandell-Rees Feline Kidney

DICT<sub>50</sub> : Dose infectieuse en culture tissulaire 50%

DIVA : Differentiating Infected From Vaccinated Animals

DLA : Dog Leukocyte Antigen

DOI : Duration of Immunity, durée de l'immunité

*E.coli* : *Escherichia coli*

ERVs : Rétrovirus endogènes

FCoV : Feline coronavirus

FCV : Calicivirus félin

FHV-1 : Herpèsvirus félin de type 1

FPV : Virus de la panleucopénie féline

FISS : Feline Injection Site Sarcomas ou sarcomes au site d'injection

GM-CSF : Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor

HI : Inhibition de l'hémagglutination

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukine

INF- $\gamma$  : Interféron gamma

LNP : Nanoparticules lipidiques

LTh : Lymphocyte T helper

PIF : Péritonite Infectieuse Féline

PRRs : Pattern Recognition Receptors

PAMPs : Pathogen-associated molecular pattern ou motifs moléculaires associés aux pathogènes

RABV : Virus de la rage

Sg : Sérogroupes

Sv : Sérovars

OOI : Onset of immunity, début de l'immunité

VLP : Pseudo-particules virales

VN : Neutralisation virale

WSAVA : World Small Animal Veterinary Association

## Table des figures

Figure 1 : La génération de la réponse immunitaire à un vaccin (Pollard, Bijker 2021) .....	12
Figure 2 : Intensité des réponses immunitaires induites par les vaccins selon le temps et la présence ou non d'un adjuvant (Boullier 2020) .....	19
Figure 3 : Interférence des AOM avec la vaccination. (Squires et al. 2024) .....	24
Figure 4 : La réponse immunitaire induite par les vaccins à ADN (Zhang et al. 2025) .....	55
Figure 5 : La composition de l'ARNm (Gote et al. 2023).....	58
Figure 6 : Mécanisme d'action des vaccins à ARN messenger (Gote et al. 2023) .....	59
Figure 7 : Les pseudo-particules virales induisent des réponses immunitaires fortes, semblable à celles des infections naturelles (Zhang et al. 2025).....	63
Figure 8 : Processus de fabrication des particules de types bactériennes (Zhou et al. 2023) .....	65

## Introduction

La vaccination est l'une des stratégies les plus efficaces pour limiter la propagation des maladies infectieuses. Depuis plus de deux siècles, elle a permis de réduire l'incidence de nombreuses maladies aussi bien chez l'homme que chez les animaux, et a même conduit à l'éradication de certaines maladies comme la variole humaine ou la peste bovine. Les vaccins induisent une immunité active et durable qui protège l'individu vacciné mais également les populations environnantes grâce à l'immunité collective. De plus, en médecine vétérinaire, la vaccination a également un intérêt majeur en santé publique, en limitant la transmission de maladies zoonotiques des animaux à l'homme, comme l'illustre la rage, pour laquelle l'Organisation mondiale de la santé (OMS) vise une couverture vaccinale de 70% des chiens d'ici 2030 afin d'interrompre la transmission à l'homme.

Toutefois, la persistance de certaines infections, l'émergence d'agents pathogènes nouveaux ou très variables et l'absence de vaccins efficaces pour certaines maladies soulignent le besoin constant de nouvelles alternatives vaccinales. La plupart des vaccins actuellement autorisés sont utilisés avec succès depuis de nombreuses années, cependant ils présentent des limites intrinsèques comme une efficacité variable ou des problèmes de sécurité comme la présence d'effets indésirables. Par ailleurs, les attentes des propriétaires d'animaux de compagnie, plus sensibles aux questions de bien-être et de sécurité, incitent à développer des vaccins mieux tolérés et des schémas d'administration optimisés.

Dans ce contexte, la recherche en vaccinologie vétérinaire s'est considérablement intensifiée pour améliorer l'efficacité et la sécurité des vaccins. Des nouvelles stratégies visant à contourner l'interférence des anticorps d'origine maternelle, à renforcer la réponse immunitaire, à adapter les protocoles vaccinaux ou des nouvelles technologies vaccinales ont ainsi été développées ces dernières années.

Cette thèse met en avant les avancées récentes en matière de vaccination des carnivores domestiques, chiens, chats et furets, contre les maladies infectieuses. La première partie présente les bases nécessaires à la compréhension des mécanismes vaccinaux avec les principaux types de vaccins et leur mode d'action, ainsi que les principaux aspects du système immunitaire impliqués dans la réponse vaccinale. La

seconde partie consiste en une revue bibliographique des approches innovantes actuellement étudiées, qu'il s'agisse d'améliorations des protocoles existants, de nouveaux adjuvants ou bien de nouvelles technologies vaccinales.

## Partie 1 : Présentation du système immunitaire et des technologies vaccinales couramment utilisées

### 1. Qu'est-ce qu'un vaccin : définition, intérêt et composition

La vaccination constitue un pilier essentiel de la prophylaxie médicale, c'est-à-dire l'ensemble des mesures préventives visant à protéger un individu contre une maladie avant toute exposition à l'agent pathogène. Elle repose sur l'administration d'un vaccin, un produit biologique conçu pour induire une réponse immunitaire spécifique et durable, capable de prévenir l'infection ou de réduire la sévérité de la maladie. Les vaccins contiennent généralement un ou plusieurs antigènes immunogènes issus du pathogène ciblé (Pollard, Bijker 2021).

L'un des principaux objectifs de la vaccination est de générer une mémoire immunitaire. Celle-ci permet à l'organisme de réagir plus rapidement et plus efficacement lors d'une exposition ultérieure au pathogène ciblé par le vaccin. La durée de cette mémoire immunitaire varie en fonction du type de vaccin utilisé, un point que nous aborderons plus en détail ultérieurement. La vaccination ne présente pas seulement un intérêt individuel mais elle a également une importance collective avec l'immunité collective. En effet, certains individus ne peuvent pas être vaccinés (comme les immunodéprimés ou les nouveau-nés) ou ne développent pas de réponse immunitaire efficace même après la vaccination. Ces individus restent donc vulnérables aux infections. Cependant, si une proportion suffisante de la population est vaccinée et si la vaccination empêche l'infection elle-même alors la propagation de l'agent infectieux peut être interrompue. Ce phénomène permet de protéger indirectement les individus non immunisés. Par exemple, chez l'homme, on estime qu'environ 95% de la population doit être vaccinée contre la rougeole ou la coqueluche pour prévenir les épidémies (Pollard, Bijker 2021). Ce taux varie en fonction de l'agent pathogène et de sa contagiosité. Certains vaccins n'induisent pas d'immunité collective. C'est le cas du vaccin contre le tétanos. En effet, cette maladie ne se transmet pas d'un individu à un autre, mais résulte de la contamination de plaies par une bactérie (*Clostridium tetani*) présente dans l'environnement et productrice de toxines.

L'efficacité d'un vaccin peut varier en fonction de plusieurs paramètres. L'un des facteurs essentiels est l'immunogénicité de l'antigène, c'est-à-dire sa capacité à

induire une réponse immunitaire. Tous les antigènes ne sont pas immunogènes et en général plus une molécule antigénique est petite, moins elle est immunogène car elle contient moins d'épitopes. Les épitopes sont les plus petites parties d'une molécule d'antigène qui sont capables de s'associer au site de liaison d'une molécule réceptrice d'antigène, comme les anticorps ou les lymphocytes (Larousse Médical). Un autre facteur déterminant dans l'efficacité vaccinale est l'utilisation d'adjuvants. Les adjuvants sont des substances ajoutées à certains vaccins afin de renforcer ou de moduler la réponse immunitaire. Ils sont particulièrement utiles lorsque l'antigène utilisé est peu immunogène car ils permettent d'amplifier la stimulation du système immunitaire, favorisant ainsi une réponse plus robuste et durable.

## 2. Le système immunitaire en lien avec la vaccination

### a. L'interaction avec l'immunité innée

Lors de l'administration d'un vaccin, les antigènes vaccinaux accompagnés ou non d'un adjuvant entrent en contact avec les effecteurs de l'immunité innée, qui constituent la seconde ligne de défense de l'organisme après les barrières naturelles (peau, muqueuses, sécrétions, cils cellulaires ...). Cette immunité, bien que non spécifique, se met en place rapidement et joue un rôle fondamental dans le déclenchement de la réaction inflammatoire, une étape clé pour initier une réponse immunitaire efficace. Dans un premier temps, les cellules sentinelles résidentes, telles que les cellules dendritiques, reconnaissent la présence d'un danger. Cette reconnaissance s'effectue grâce à des récepteurs spécialisés appelés PRRs (Pattern Recognition Receptors), capables de détecter des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), souvent apportés par les adjuvants contenus dans certains vaccins. La liaison de ces signaux aux PRRs active les cellules dendritiques, qui déclenchent alors une cascade d'événements inflammatoires : production de cytokines, de chimiokines, et recrutement d'autres cellules de l'immunité innée comme les macrophages et les cellules NK. Les cellules dendritiques vont alors phagocyter les antigènes et les présenter à leur surface via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (Pollard, Bijker 2021). Il en existe deux types : le CMH-I présente les antigènes intracellulaires alors que le CMH-II présente les antigènes extracellulaires. Ensuite, les cellules dendritiques migrent vers le nœud lymphatique

de drainage le plus proche où elles activent les cellules de l'immunité adaptative, amorçant ainsi la réponse spécifique (Figure 1).

L'efficacité d'un vaccin dépend fortement de cette réponse inflammatoire initiale, qui conditionne à la fois l'intensité, la qualité et la durabilité de la réponse immunitaire adaptative. Une inflammation trop faible risque de ne pas générer une réponse immunitaire suffisante pour conférer une protection efficace. A l'inverse une inflammation excessive peut entraîner des effets indésirables comme des douleurs ou des gonflements au point d'injection, voire dans de rares cas des réactions systémiques plus sévères. C'est pourquoi des adjuvants sont parfois ajoutés aux vaccins peu immunogènes pour renforcer la réponse inflammatoire de manière contrôlée.

#### b. La mise en place de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative constitue la troisième ligne de défense de l'organisme et est spécifique de l'agent pathogène rencontré. Dans le nœud lymphatique, les cellules dendritiques vont activer les lymphocytes T. Lorsque l'antigène vaccinal est présenté sur le CMH I, il est reconnu par les lymphocytes T CD8, qui s'activent, prolifèrent et se différencient en lymphocytes T cytotoxiques. Ces derniers sont capables de détruire une cellule infectée et constituent la réponse adaptative à médiation cellulaire. Une partie des lymphocytes T CD8 devient des lymphocytes T CD8 mémoires qui se réactiveront si l'organisme rencontre le même agent pathogène. Les peptides présentés via la CMH II activent quant à eux les lymphocytes T CD4 qui se différencient en lymphocytes T helper. Ces derniers vont aider les lymphocytes T et B à se multiplier et à se différencier.

En parallèle, les antigènes solubles du vaccin vont se fixer directement aux récepteurs BCR des lymphocytes B. Une fois activés et avec l'aide des lymphocytes T helper, ces derniers vont se multiplier et se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. C'est ce qu'on appelle la réponse adaptative à médiation humorale. La coopération entre les lymphocytes T et B entraîne une maturation de la réponse humorale en augmentant l'affinité des anticorps et en induisant une diversification des isotopes. Les lymphocytes B activés vont donner naissance à différents types de cellules. Tout d'abord, des plasmocytes à courte durée de vie qui produisent rapidement des anticorps spécifiques dans les premières semaines suivant la

vaccination. Ils vont aussi devenir des lymphocytes B mémoires qui assurent la mémoire immunitaire. On va également obtenir des plasmocytes à longue durée de vie qui vont produire des anticorps pendant plusieurs années et qui migrent dans la moelle osseuse (Figure 1). Les anticorps, aussi appelés immunoglobulines (Ig), neutralisent les pathogènes extracellulaires en formant des complexes immuns, qui sont par la suite éliminés par divers mécanismes impliquant d'autres cellules du système immunitaire.

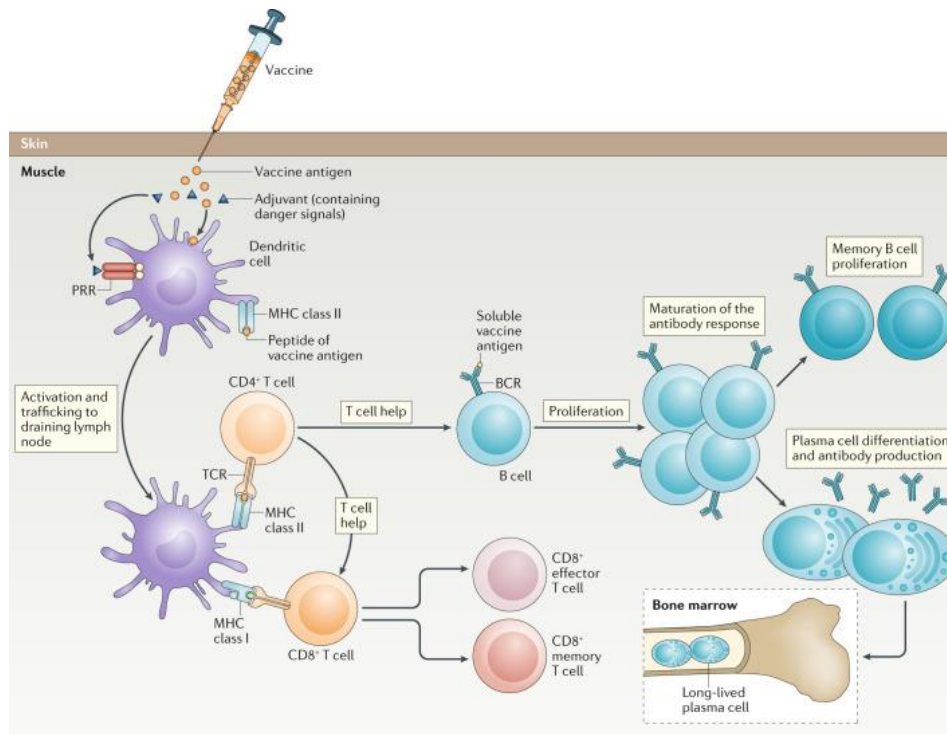


Figure 1 : La génération de la réponse immunitaire à un vaccin (Pollard, Bijker 2021)

La plupart des vaccins confèrent une protection principalement humorale avec les anticorps. Cependant, les lymphocytes T jouent quand même un rôle important dans l'efficacité vaccinale. En plus des lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes T helper (Th) sont essentiels à la coordination de l'ensemble de la réponse immunitaire et permettent la coopération entre l'immunité innée et adaptative. Il existe cinq types de lymphocytes T helper (LTh), chacun induit par un profil de cytokines particulier sécrété par les cellules dendritiques en fonction du type d'agent infectieux. S'il est intracellulaire, le LT CD4 va devenir un LTh1 via la sécrétion d'interleukine 12 (IL-12) et de l'interféron gamma (INF- $\gamma$ ). S'il est extracellulaire, le LT CD4 deviendra un LTh2 via la sécrétion d'IL-4 (Canouï, Launay 2019). Lorsque le pathogène entre dans les muqueuses on aura alors des LTh17. Les LTh vont, quant à eux, aider les lymphocytes

B à se différencier en plasmocytes et les iTReg vont permettre la régulation de la réponse des lymphocytes T. La réponse de phénotype Th2 est humorale et va permettre la production d'anticorps (qui sont des IgG1), tandis que la réponse de phénotype Th1 va être à la fois cytotoxique et humorale (avec des IgG2). Cependant ces deux phénotypes sont antagonistes. On peut donc avoir soit une réponse Th1 soit une réponse Th2.

### c. La mémoire immunitaire

La mémoire immunitaire constitue le principe de base de la vaccination. Elle permet à l'organisme de réagir de manière plus rapide, plus intense et plus efficace lors d'un second contact avec un agent pathogène, par rapport à la réponse primaire. Cette capacité repose sur la persistance, à long ou moyen terme, d'un ensemble de cellules immunitaires spécifiques appelées lymphocytes mémoires. Parmi ces cellules, on retrouve les lymphocytes T et B mémoires centraux, qui résident principalement dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate). Ces cellules restent en état de repos, prêtes à être rapidement activées en cas de nouvelle exposition à l'antigène. Les plasmocytes mémoires, quant à eux, migrent vers la moelle osseuse où ils assurent une production continue, bien que faible, d'anticorps spécifiques. Cette production basale permet une surveillance permanente et garantit une réactivité immédiate en cas de réinfection. Par ailleurs, les lymphocytes T cytotoxiques mémoires circulent en permanence dans le sang, la rate et les tissus non-lymphoïdes. Ces cellules effectuent une surveillance constante et sont capables de détecter et de détruire rapidement les cellules infectées dès qu'elles reconnaissent à nouveau leur antigène cible. Cependant ces cellules finissent par diminuer en nombre au fil du temps, ce qui entraîne une baisse progressive de la protection immunitaire. La durée de la mémoire immunitaire va varier selon le type de vaccin utilisé et la nature de l'antigène présenté. C'est pourquoi des rappels vaccinaux sont régulièrement nécessaires. Ces rappels ont pour but de réactiver les cellules mémoires générées lors de la primovaccination, de relancer la production d'anticorps et ainsi de maintenir un niveau protecteur suffisant dans l'organisme. La fréquence de ces rappels dépendra notamment de la durée de l'immunité (DOI, Duration of Immunity) conférée par chaque vaccin.

### 3. Les technologies couramment utilisées dans les vaccins

Communément on classe les vaccins en deux grandes catégories : les vaccins à agents vivants atténués et les vaccins à agents inertes. Ce qui distingue ces deux types repose essentiellement sur leur capacité à se répliquer dans l'organisme hôte. Les vaccins à agents vivants atténués contiennent un agent infectieux entier, vivant, mais modifié pour ne plus provoquer la maladie. En revanche, les vaccins à agents inertes renferment soit un agent pathogène tué, soit seulement certains de ses composants (Canouï, Launay 2019; Pollard, Bijker 2021).

#### a. Les vaccins à agents vivants atténués

Il s'agit de la catégorie de vaccin la plus ancienne. En effet lorsque Edward Jenner, un scientifique anglais, découvrit le principe de la vaccination contre la variole, c'était avec une souche très proche et atténuée de celle-ci, la vaccine bovine (Canouï, Launay 2019).

Ces vaccins contiennent la souche microbienne vivante (virus ou bactérie) qui a été atténuée, généralement par de nombreux passages sur des cellules. Pour cela ils vont être cultivés plusieurs fois dans des milieux enrichis pour qu'ils perdent petit à petit leurs pouvoirs pathogènes (Autran, Launay, Floret 2016). Lorsqu'ils vont rentrer dans l'organisme ils vont infecter les cellules et se répliquer dans l'hôte mimant ainsi l'infection naturelle. C'est pour cela qu'ils vont induire une réponse immunitaire forte même s'ils peuvent engendrer une forme atténuée de la maladie (Squires et al. 2024). Puisqu'ils miment l'infection naturelle, ce sont les vaccins les plus immunogènes avec une réaction immunitaire complète de type Th1. Ainsi ils nécessitent rarement d'adjuvants (Canouï, Launay 2019). Puisque la réponse est forte, les vaccins nécessitent peu de doses lors de la primovaccination, l'immunité se met rapidement en place (entre 10 et 14 jours) et la durée de l'immunité est longue et peut durer plusieurs années, ce qui limite la fréquence des rappels (Canouï, Launay 2019). Cependant, chez les jeunes animaux, la présence d'anticorps d'origine maternelle (AOM) peut neutraliser le vaccin et réduire son efficacité. C'est pourquoi une primovaccination en plusieurs doses (souvent trois) est recommandée chez les jeunes. Ces vaccins sont généralement administrés par voie sous-cutanée mais ils peuvent également être administrés par voie muqueuse (intra-nasale ou voie orale), notamment pour les affections à porte d'entrée respiratoire ou digestive. Cette voie

permet de stimuler une immunité mucoale locale (Squires et al. 2024; Canouï, Launay 2019).

En dépit de leur efficacité, les vaccins vivants atténués présentent certains risques. Chez les individus immunodéprimés, la souche vaccinale peut se répliquer de manière incontrôlée, causant parfois une maladie grave. Il existe aussi un risque de réversion de l'agent pathogène vaccinal vers une forme virulente, bien que cela soit rare. De plus, ces vaccins sont thermosensibles : ils nécessitent une chaîne du froid stricte, faute de quoi ils peuvent perdre leur efficacité (Pollard, Bijker 2021; Squires et al. 2024; Canouï, Launay 2019).

Chez le chien, on va retrouver des vaccins vivants atténués contre l'hépatite de Rubarth (Adenovirus canin de type I), la maladie de Carré (virus de la maladie de Carré) et la parvovirose (parvovirus canin). Ces trois valences sont souvent combinées dans un même vaccin trivalent. On va également en retrouver contre deux agents du complexe CIRDC (canine infectious respiratory disease complex, autrefois appelé toux du chenil), la bactérie *Bordetella bronchiseptica* et le virus Canine respirovirus 3 (autrefois appelé parainfluenza canin), qui peut être administré par voie intra-nasale ou orale. Chez le chat, le vaccin contre la panleucopénie (parvovirus félin) et certains contre le syndrome coryza (herpès virus félin et calicivirus félin) sont des vaccins à agents vivants atténués.

#### b. Les vaccins inertes

Les vaccins à agents inertes sont, quant à eux, dépourvus de tout pouvoir infectieux puisqu'ils sont constitués soit d'agents pathogènes entiers mais tués soit de fragments spécifiques du pathogène. La réponse immunitaire qu'ils induisent est protectrice, mais souvent moins immunogène. C'est pour cela qu'ils nécessitent la plupart du temps l'ajout d'un adjuvant pour améliorer l'immunogénicité, ainsi que plusieurs administrations lors de la primovaccination et des rappels de vaccination fréquents (Canouï, Launay 2019).

##### i. Les vaccins inactivés

Ces vaccins sont composés du micro-organisme entier qui a été inactivé par un traitement thermique ou chimique. L'agent pathogène est donc incapable de se multiplier dans, ce qui explique que la réaction immunitaire est moins puissante que

celle des vaccins vivants atténués (Squires et al. 2024). C'est pour cela que ces vaccins nécessitent souvent un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire. L'immunité induite sera surtout humorale, avec un profil Th2 et ainsi peu d'implication de l'immunité cellulaire ou mucoale. Ces vaccins ont souvent besoin de plusieurs doses lors de la primovaccination. Une première injection qui va permettre d'amorcer la réponse immunitaire puis une seconde dose, quelques semaines plus tard, qui va renforcer cette réponse et permettre de fournir une réponse protectrice. De manière générale, leur durée d'immunité est plus courte, ce qui nécessite des rappels souvent annuels (Squires et al. 2024). Toutefois, certains sont très immunogènes et fournissent une protection durable après une seule injection. C'est le cas des vaccins contre la rage dont la primovaccination se fait en une seule injection et les rappels se font tous les 3 ans. Les vaccins inactivés ont l'avantage d'être sûrs, sans risque de maladie vaccinale ou de réversion virulente. En revanche, des réactions inflammatoires locales au site d'injection sont fréquentes.

On va retrouver des vaccins inactivés dans certains vaccins contre le complexe CIRDC (*Bordetella bronchiseptica*), la leucose féline (Feline leukemia virus), la rage, la chlamydie féline (*Chlamydia felis*) ou la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*).

## ii. Les vaccins à agents sous-unitaires

Les vaccins à agents sous-unitaires sont constitués d'antigènes spécifiques purifiés issus de l'agent pathogène, généralement des protéines de surface reconnues par le système immunitaire. Ces antigènes sont produits par culture ou par des technologies de recombinaison génétique, puis isolés et purifiés (Squires et al. 2024; Boullier 2020). Les protéines isolées peuvent perdre leur conformation tridimensionnelle naturelle, altérant leur capacité à déclencher une réponse immunitaire optimale et l'absence d'éléments structurels du pathogène les rend moins immunogènes. C'est pour cela que ces vaccins nécessitent l'ajout d'adjuvants, deux injections séparées de quelques semaines lors de la primovaccination, ainsi que des rappels réguliers (Boullier 2020; Squires et al. 2024). La réponse adaptative générée est souvent humorale, de type Th2. Puisqu'on n'injecte pas directement l'agent pathogène, ces vaccins n'induisent pas de maladies vaccinales et n'ont pas de risques de dissémination.

On va retrouver des vaccins sous-unités chez les chats avec les vaccins contre la leucose féline (Feline leukemia virus). Ces vaccins contiennent la protéine p45 de l'enveloppe virale et sont adjuvés.

On peut également injecter des anatoxines. Ce sont des toxines qui ont été inactivées, généralement par la chaleur, et qui ont perdu leur pouvoir pathogène tout en conservant leur pouvoir immunogène. Elles sont utilisées lorsque la maladie est due aux toxines produites par la bactérie plutôt qu'à la bactérie elle-même (Canouï, Launay 2019). Ces vaccins induisent une réponse humorale visant à neutraliser les toxines produites lors d'une infection naturelle. C'est le cas du tétanos (*Clostridium tetani*), qui reste la seule maladie chez les carnivores domestiques disposant d'un vaccin à anatoxine.

### c. Les vaccins à agents vectorisés non réplicatifs

Les vaccins à agents vectorisés non réplicatifs reposent sur l'utilisation d'un vecteur viral génétiquement modifié pour exprimer des antigènes d'un agent pathogène cible. Dans ce type de vaccin, un ou plusieurs gènes codant pour des protéines immunogènes d'un agent pathogène sont insérés dans le génome d'un virus vecteur qui est non pathogène pour l'espèce cible. Chez les carnivores domestiques, le vecteur le plus couramment utilisé est un poxvirus aviaire, notamment le canarypox virus. Ce virus, inoffensif pour les mammifères, ne se réplique pas dans leurs cellules, mais il est capable de les infecter et d'exprimer les gènes vaccinaux. Ainsi, le vecteur amorce les premières étapes d'une infection sans se multiplier, ce qui permet de simuler une infection naturelle. Ainsi ces vaccins vont générer une réponse immunitaire cellulaire et humorale de type Th1 (Squires et al. 2024; Boullier 2020). Toutefois, leur immunogénicité est généralement plus faible que celle des vaccins vivants atténués. Pour garantir une bonne protection, une primovaccination en deux doses est souvent nécessaire, suivie de rappels annuels en raison d'une durée d'immunité limitée. Puisque les vecteurs ne se répliquent pas chez l'hôte, il n'y a pas de risques de dissémination, ni de risque de réversion, ce qui en fait des vaccins sûrs.

On va retrouver ce type de vaccin dans les vaccins contre la rage et contre la leucose féline avec un vecteur canarypox. Cependant le vaccin contre la rage est efficace en seulement une injection lors de la primovaccination et a une durée d'immunité de 3 ans.

## 4. Les adjuvants

Les adjuvants sont des substances ajoutées à certains vaccins dans le but de renforcer et de prolonger la réponse immunitaire induite par l'antigène. Ils permettent d'amplifier la réponse immunitaire initiale, favorisant ainsi le développement d'une protection efficace et durable. La plupart des adjuvants agissent en améliorant la présentation de l'antigène aux cellules présentatrices d'antigène (CPA), ce qui déclenche une activation robuste de l'immunité innée, indispensable pour l'installation d'une mémoire immunitaire solide (Canouï, Launay 2019). De nombreux adjuvants immunostimulants vont agir comme des ligands entre les antigènes vaccinaux et les récepteurs des motifs moléculaires, les PRRs, exprimés par les cellules de l'immunité innée. Cette interaction favorise la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et active les cascades immunitaires nécessaires à la mise en place d'une réponse adaptative. Certains adjuvants orientent spécifiquement la nature de la réponse immunitaire induite. Ils peuvent favoriser une réponse humorale, avec la production d'anticorps, souvent associée à une réponse Th2. D'autres vont stimuler une réponse cellulaire de type Th1, essentielle notamment pour les infections intracellulaires (Boullier 2020; Bastola et al. 2017).

Les adjuvants vont avoir comme avantages d'améliorer la qualité de la réponse immunitaire, de réduire la dose d'antigène nécessaire dans le vaccin, de diminuer le nombre d'injections nécessaires lors de la primovaccination, d'allonger la durée de l'immunité (DOI) et d'accélérer son installation en réduisant le délai d'apparition de l'immunité (OOI) (Figure 2).

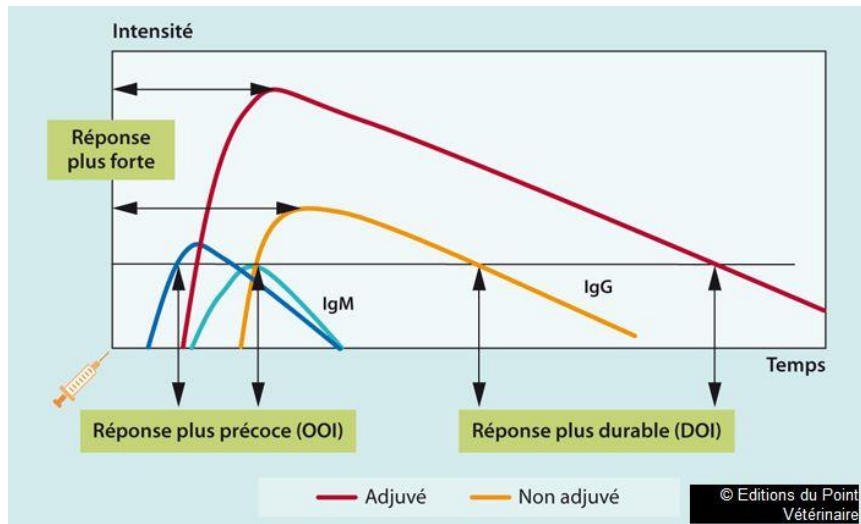


Figure 2 : Intensité des réponses immunitaires induites par les vaccins selon le temps et la présence ou non d'un adjuvant (Boullier 2020)

Les adjuvants peuvent avoir différents mécanismes d'action. Ils peuvent permettre la formation de dépôts au site d'injection : l'adjuvant va capturer, absorber ou agréger les antigènes vaccinaux et les libérer progressivement. Ainsi l'exposition de l'antigène sera prolongée et son élimination rapide sera inhibée. Ils peuvent aussi permettre de recruter les cellules immunitaires de l'immunité innée au site d'injection en créant une inflammation locale. Ils peuvent également activer l'inflammasome, complexe de l'immunité innée impliqué dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Ils peuvent améliorer la présentation de l'antigène par les molécules du CMH en facilitant leur capture par les cellules présentatrices d'antigène. Enfin, ils peuvent permettre une immunomodulation en modifiant le profil des cytokines produites et orienter la réaction inflammatoire vers une réponse Th1 via l'IFN- $\gamma$ , l'IL-2 et IL-12 ou vers une réponse Th2 via les IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 et IL-10 (Bastola et al. 2017).

Plusieurs familles d'adjuvants sont utilisées aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. On va avoir tout d'abord les sels minéraux avec principalement les sels d'aluminium. Utilisés depuis les années 1920, ils comptent parmi les adjuvants les plus anciens et les plus largement employés. Ils favorisent la formation de dépôts antigéniques et orientent préférentiellement la réponse immunitaire vers un profil Th2, renforçant ainsi la production d'anticorps (Boullier 2021; Bastola et al. 2017). On a également des émulsions phospholipidiques où l'on va avoir une dispersion de deux phases non miscibles, l'eau et l'huile, qui va être stabilisée par

des tensioactifs. Ils vont être séparés en deux parties : les émulsions huile-dans-eau (H/E) qui activent la réaction inflammatoire et facilitent la persistance de l'antigène, et les eau-dans-huile (E/H) qui induisent une inflammation locale plus marquée. Dans les E/H, on va avoir l'adjuvant complet de Freund (CFA) qui contient en plus des mycobactéries tuées, ce qui n'est pas le cas de l'adjuvant incomplet (IFA), qui lui est mieux toléré. Les adjuvants peuvent aussi être des dérivés bactériens. Ils peuvent être des toxines comme la toxine cholérique ou l'entérotoxine thermolabile de *Escherichia coli*, contenir de l'ADN bactérien, ce qui va activer le récepteur TLR9 et stimuler une réponse de type Th1. Le LPS, notamment avec son composant Lipide A, ainsi que son dérivé détoxifié le MPL, sont de bons adjuvants qui orientent vers une réponse Th1. Les saponines végétales, telles que Quil-S (*Quillaja saponaria*), vont induire une forte réaction à médiation cellulaire (Bastola et al. 2017). Les carbomères sont aussi des adjuvants utilisés dans les vaccins vétérinaires. Ils fonctionnent via un effet dépôt au site d'injection et orientent la réponse vers une réponse Th2. D'autres technologies émergent, telles que les liposomes, les virosomes, ou les particules polymériques, mais leur utilisation reste encore limitée dans les vaccins commercialisés, en raison d'obstacles techniques ou réglementaires (Bastola et al. 2017).

Bien que les adjuvants soient essentiels à l'efficacité vaccinale, ils peuvent provoquer des effets indésirables liés à l'inflammation qu'ils suscitent. Ces effets peuvent être locaux avec de la douleur, de l'œdème, des nodules ou de la rougeur au site d'injection. Ils peuvent également être systémiques avec de la fatigue, de la perte d'appétit, de la fièvre. Ces réactions sont généralement transitoires et peu fréquentes, et il est important de noter que certains effets similaires peuvent survenir même avec des vaccins non adjuvés (Boullier 2021).

## Partie 2 : Etude bibliographique sur les stratégies innovantes en vaccination des carnivores domestiques

Cette partie propose une étude bibliographique des différentes stratégies développées pour optimiser la vaccination des carnivores domestiques. Une première section est consacrée à l'un des principaux obstacles rencontrés lors de l'immunisation des jeunes animaux : la présence d'anticorps d'origine maternelle, protecteurs mais interférant avec la réponse vaccinale. Plusieurs approches sont explorées pour contourner cet obstacle. La deuxième section s'intéresse aux stratégies visant à améliorer l'efficacité des vaccins déjà disponibles comme l'adaptation des protocoles vaccinaux, l'extension de la couverture antigénique ou l'amélioration de l'immunogénicité. Enfin la troisième section est consacrée au développement de nouvelles plateformes vaccinales.

### 1. S'affranchir des anticorps d'origine maternelle

Chez les jeunes animaux, la protection immunitaire à la naissance repose principalement sur les anticorps d'origine maternelle (AOM), transmis par la mère via le colostrum. Ces anticorps confèrent une immunité passive essentielle contre de nombreuses maladies infectieuses durant les premières semaines de vie, alors que le système immunitaire du nouveau-né est encore immature. Toutefois, cette protection temporaire peut devenir un obstacle majeur à la réussite de la vaccination, en particulier avec les vaccins à agents vivants atténués. En empêchant ces derniers de se multiplier avant qu'ils puissent stimuler efficacement le système immunitaire du jeune animal, les AOM vont inhiber l'action du vaccin et ainsi créer ce qu'on appelle la "fenêtre de sensibilité", période critique pendant laquelle l'animal est à la fois insuffisamment protégé et incapable de répondre à la vaccination. Ce phénomène d'interférence des AOM constitue aujourd'hui l'un des principaux défis de l'immunoprophylaxie chez les carnivores domestiques. Dans ce contexte, il devient indispensable de développer des stratégies innovantes pour contourner cette interférence et optimiser la primovaccination.

a. Les anticorps d'origine maternelle : essentiels pour protéger les nouveau-nés mais responsables d'une interférence vaccinale

Les anticorps d'origine maternelle (AOM) constituent la première ligne de défense des nouveaux nés contre les maladies infectieuses puisque leurs systèmes immunitaires sont naïfs lors de la naissance. Au fil des semaines, leurs systèmes immunitaires vont prendre progressivement le relais et produire leurs propres anticorps.

Chez les carnivores domestiques, la placentation est du type endothéliochoriale, qui constitue une barrière anatomique relativement imperméable à la circulation des immunoglobulines maternelles. Ainsi, seulement 5-10% des AOM présents chez le nouveau-né sont transmis lors de la gestation (Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020; Day 2007). A l'inverse, chez les primates et l'homme, dont la placentation est hémochoriale, la transmission des anticorps maternels est principalement réalisée durant la gestation.

Les AOM sont alors principalement acquis, chez les carnivores domestiques, via la consommation de colostrum. Chez ces espèces le colostrum est particulièrement riche en immunoglobulines, notamment des IgG. Cette ingestion doit se faire lors des premières heures de vie puisque le système digestif est encore immature, ne produisant pas d'enzymes capables de dégrader les IgG, et contient des entérocytes fœtaux présentant des récepteurs FcRn qui vont permettre le passage des IgG vers la circulation sanguine. Au bout des premières vingt-quatre heures, voir seize heures pour les chats, les entérocytes fœtaux sont renouvelés en entérocytes adultes ne présentant pas ces récepteurs (Day 2007; Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020; Squires et al. 2024). Il est donc primordial que les nouveau-nés ingèrent une quantité suffisante de colostrum dans les vingt-quatre premières heures de vie. Une fois acquis, les AOM assurent une protection passive temporaire contre les infections. Toutefois leur concentration décroît progressivement avec une demi-vie sérique comprise généralement entre 8 et 10 jours (Day 2007). Cependant, ils peuvent persister jusqu'à 13 à 15 semaines (Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020; Pollock, Carmichael 1982). Le moment où l'individu va devenir immunocompétent va dépendre de la quantité d'immunoglobulines colostrales initialement ingérées, ce qui fait que cette période est

difficile à prévoir et varie d'un individu à l'autre, même si généralement elle se situe entre 6 et 12 semaines de vie (Day 2007).

Cependant les AOM vont venir interférer avec la capacité des jeunes à développer une réaction immunitaire active face aux vaccins, en particulier avec les vaccins à agent vivants atténués. En effet, les anticorps maternels présents dans le sang vont neutraliser les antigènes vaccinaux avant que ces derniers puissent stimuler le système immunitaire du jeune animal. Cela empêche donc la production d'anticorps et la mise en place d'une immunité active. Dans le cas de la parvovirose canine, on considère qu'un titre en anticorps mesuré par inhibition de l'hémagglutination (HI) supérieur à 1:20 est suffisant pour neutraliser l'antigène vaccinal viral et ainsi inhiber l'efficacité du vaccin (Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020; Pollock, Carmichael 1982). Il existe cependant un seuil en dessous duquel la quantité d'AOM n'offre pas une protection clinique. Pour la parvovirose, on considère qu'un titre en anticorps supérieur à 1:80 est protecteur. Malheureusement le seuil de protection clinique et le seuil de réponse à la vaccination ne se superposent pas. Ainsi il existe une période pendant laquelle l'individu ne sera pas protégé contre la maladie, mais ne pourra pas répondre à la vaccination. C'est ce qu'on appelle la fenêtre de sensibilité. Cette période dure généralement deux à trois semaines, mais elle est impossible à prévoir puisqu'elle varie d'un individu à l'autre en fonction de la quantité initiale d'AOM. Ainsi, pour la parvovirose cette fenêtre de sensibilité aurait lieu quand les titres en anticorps sont entre 1:20 et 1:80.

Pour contourner cette variabilité et protéger les jeunes animaux dès que possible, la primo-vaccination des jeunes suit un protocole adapté. On considère que les animaux peuvent devenir sensibles à la maladie à partir de 8 semaines et qu'à partir de 16 semaines le taux en AOM n'interférera pas avec la vaccination. On va donc réaliser plusieurs injections durant la primovaccination, dès 8 voire 6 semaines et les espacer de 2 à 4 semaines jusqu'à 16 semaines. Cette approche garantit qu'au moins une injection sera administrée à un moment où les AOM n'interfèrent plus, tout en protégeant le plus tôt possible les individus ayant reçu peu d'AOM (Figure 3) (Squires et al. 2024).

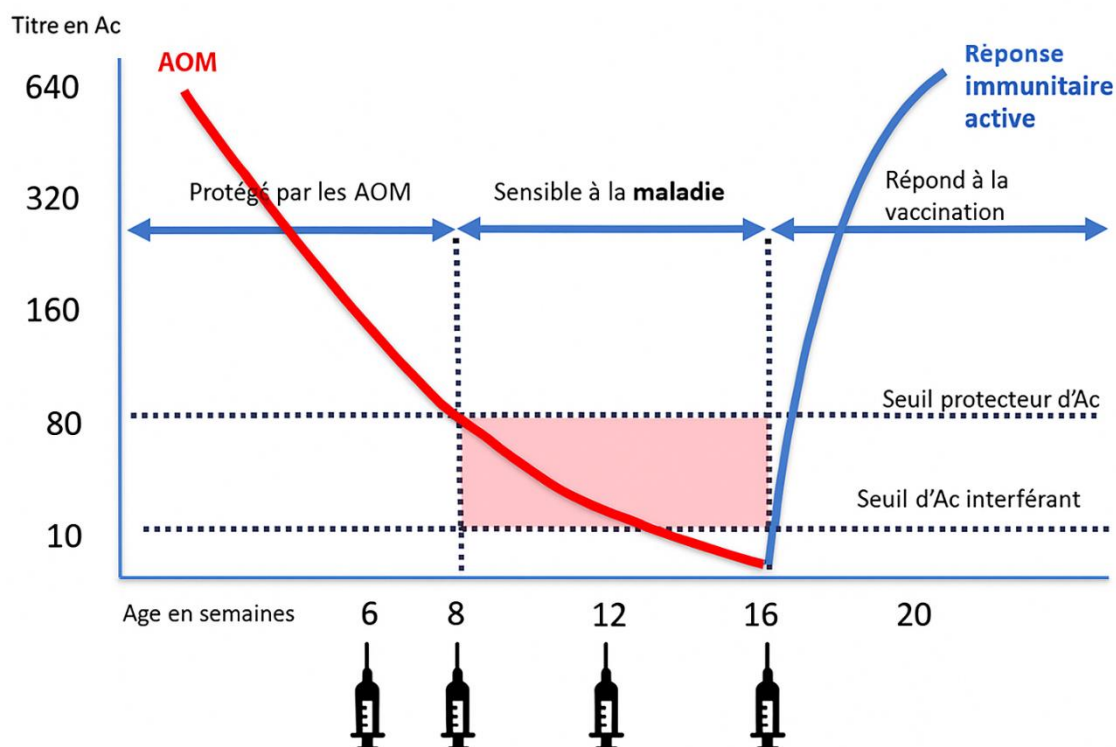


Figure 3 : Interférence des AOM avec la vaccination. Les titres en anticorps (Ac) correspondent aux titres en anticorps contre la parvovirose canine. Les seringues correspondent aux différentes vaccinations répétées. Le rectangle rouge représente la fenêtre de sensibilité (Squires et al. 2024)

Les AOM interfèrent également, bien que dans une moindre mesure, avec certains agents inactivés. Les AOM vont alors entraîner la destruction des antigènes vaccinaux avant que le système immunitaire ne les prenne en charge et la deuxième dose ne parviendra pas non plus à immuniser l'animal puisque la première dose n'aura pas été assez puissante. Cela n'est heureusement pas le cas avec les vaccins à agents inactivés classiquement utilisés chez les carnivores domestiques.

Pour réduire la fenêtre de sensibilité et diminuer l'interférence avec les AOM, différentes méthodes ont été étudiées ces dernières années, qui seront présentées dans cette partie. La plupart des recherches portent sur la parvovirose canine qui reste l'une des premières causes de mortalité chez les jeunes chiens malgré des taux de vaccination élevés dans les pays développés (Decaro, Buonavoglia 2012). En Australie, une étude épidémiologique de Ling et al (2012) a montré que 3,3% des chiens infectés avec le parvovirus canin (CPV) étaient des adultes ayant reçu une primovaccination complète lorsqu'ils étaient chiots et qui avaient reçu un rappel dans les 12 derniers mois. La primovaccination était considérée complète si le chiot avait

reçu sa dernière injection après 14 semaines, ce qui correspondait aux recommandations de la WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) en 2010 (Day, Horzinek, Schultz 2010). Cette étude montre également que 89,5% des chiens infectés ayant été vaccinés dans les 12 derniers mois étaient âgés de moins de 12 mois, ce qui montre l'échec de la primovaccination. Cet échec s'explique en grande partie par l'interférence des AOM avec la vaccination (Ling et al. 2012). La parvovirose canine, causée par le parvovirus canin de type 2 (CPV-2), touche principalement les chiots entre 6 semaines et 6 mois. Elle se manifeste principalement par des troubles digestifs sévères avec de la diarrhée et des vomissements qui peuvent rapidement conduire à la mort suite à une déshydratation sévère, un sepsis ou endotoxémie. Le taux de mortalité varie entre 25 et 35% et peut atteindre jusqu'à 91 % sans traitement (Ling et al. 2012).

On retrouve les mêmes échecs vaccinaux avec la panleucopénie féline (parvovirus félin), une maladie touchant majoritairement les chatons de 2 et 4 mois et dont le taux de mortalité est élevé, entre 20 et 51% avec traitements selon les études (Barrs 2019). Une étude de Jakel et al en 2012 avait montré que 36,7 % des chatons qui avaient reçu une primovaccination contre la panleucopénie féline en trois injections jusqu'à 16 semaines d'âge, n'avaient pas séroconverti à la suite de la primovaccination. Ces résultats incriminaient également les AOM, même si la plupart des animaux n'ayant pas répondu à la vaccination avaient des titres en AOM avant la vaccination inférieurs à 1:10, seuil considéré comme n'interférant pas avec la vaccination (Jakel et al. 2012). Il est légitime de remettre en question ces résultats, qui dénotent avec ceux des autres études. Un taux aussi important d'échecs vaccinaux pourrait par exemple être dû à des anomalies génétiques des chatons inclus dans l'étude.

Face à ces enjeux, le développement de nouvelles approches vaccinales capables de surpasser l'interférence des AOM est primordial. Ces recherches pourraient également bénéficier à d'autres maladies concernées par ce phénomène, telles que la maladie de Carré ou l'hépatite de Rubarth.

#### b. Le titrage des anticorps

Une des premières stratégies pour contourner l'interférence des AOM consiste à mesurer leur taux avant de vacciner l'animal. Pour cela on peut titrer les AOM lorsque

l'animal a entre 4 et 6 semaines d'âge, puis tenir compte de la courbe de décroissance des AOM qui est basée sur la demi-vie pour prédire l'âge optimal pour vacciner. Par exemple si un chiot de 4 semaines présente un titre d'anticorps HI contre le parvovirus de 1:640 et que l'on considère une demi-vie médiane des AOM de 10 jours, alors le moment idéal de vaccination serait vers 11 semaines, soit lorsque le titre aura chuté en dessous de 1:20 (Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020). Certaines études proposent des formules qui permettent de calculer l'âge idéal de la vaccination après un titrage en anticorps. C'est notamment le cas de l'étude de Jakel et al, qui a étudié l'efficacité de la vaccination contre la panleucopénie féline en fonction des titres en AOM. Les auteurs y ont établi la formule suivante :

$$a = age + 8,8 \times \frac{\ln(titre) - \ln(b)}{\ln(2)}$$

Dans cette équation, « a » représente l'âge prédit où le titre en AOM atteindra le seuil « b », « age » est l'âge en jours au moment de la prise de sang, et « titre » est le titre en anticorps mesuré ce jour-là (Jakel et al. 2012). Dans cette étude ils ont utilisé une demi-vie médiane des AOM à 8,8 jours. Cette méthode peut donc être utilisée en clinique en ne prélevant qu'une seule fois l'animal. Cependant l'âge calculé reste une estimation et des échecs vaccinaux restent possibles.

Une autre option consiste à titrer les anticorps de la mère, puisque les AOM sont transmis via le colostrum. Cependant cette méthode présente également des limites puisque la quantité d'AOM reçu par les petits dépend aussi de la quantité de colostrum qu'ils ont ingérés dans leurs premières heures de vie. Scott et al ont préposé la formule suivante pour déterminer l'âge de la vaccination en fonction du titre en anticorps de la mère :

$$x = 4,5 \times (q - y)$$

Ici, « x » correspond à l'âge en jour où la vaccination devient efficace, « q » est le logarithme du titre en anticorps de la mère et « y » celui du seuil visé (Scott, Csiza, Gillespie 1970). Selon l'étude de Jakel et al, 68% des chatons ont séroconverti lorsqu'ils ont été vaccinés à l'âge calculé ou peu après, avec une seconde injection de primovaccination 4 semaines plus tard. Ce protocole s'est révélé aussi efficace que le protocole classique en 3 injections jusqu'à 16 semaines. De plus cette étude a montré que dans 2/3 des portés, tous les chatons ont séroconverti lors de la même injection

vaccinale suggérant une certaine homogénéité au sein de la portée. Ainsi pour la primovaccination d'une portée, le titrage des anticorps maternels peut suffire pour ajuster le schéma vaccinal des petits (Jakel et al. 2012). Ces deux formules ont été développées pour la parvovirose féline mais peuvent dans une certaine mesure également être utilisées chez le chien.

Pour évaluer l'efficacité de la primovaccination (qu'elle ait été réalisée selon un protocole standard ou ajusté via titrage), la WSAVA recommande de titrer les anticorps de l'animal après 20 semaines d'âge et au minimum 4 semaines après la dernière vaccination. Si les anticorps sont insuffisants, l'animal doit être revacciné et retitré 4 semaines plus tard. En cas de nouvelle absence de séroconversion, l'animal est considéré comme non-répondeur, et la cause doit être investiguée.

Différents tests peuvent être utilisés pour titrer les AOM. Deux méthodes de référence sont utilisées en laboratoire : la neutralisation virale (VN) et l'inhibition de l'hémagglutination (HI). Ces deux tests consistent à réaliser des dilutions sérielles du sérum de l'animal et à les mélanger à une quantité standard de virus. Après incubation le mélange est soit inoculé sur des cultures cellulaires, ou des globules rouges sont ajoutés. Le titre en anticorps est défini comme l'inverse de la plus haute dilution empêchant l'infection des cellules pour VN ou empêchant l'agglutination des globules rouges pour HI (Egberink et al. 2022). Toutefois, ces méthodes ont des limites : la VN est complexe et exige des cultures cellulaires, tandis que le test HI peut produire des faux négatifs (lors de présence d'agglutinines non spécifiques) ou des faux positifs (précipitations artéfactuelles). L'étude de Cavalli et al. a montré qu'environ 50% des animaux présentent des agglutinines non spécifiques, particulièrement les moins de 4 mois (97%) lorsque la quantité en AOM commence à diminuer (Cavalli et al. 2021). Cela peut fausser le titrage, donnant l'impression qu'un animal est prêt à être vacciné alors qu'il possède encore des AOM interférents. L'étude propose alors une modification du test HI en réalisant un prétraitement du sérum par adsorption avec des globules rouges de porcs pendant 12h. Ce prétraitement a été efficace puisqu'il a éliminé les agglutinines non spécifiques dans tous les cas et a amélioré la sensibilité du test de 80 à 100 % et la valeur prédictive négative de 52 à 100 % (Cavalli et al. 2021). Ce test HI modifié pourrait alors être utilisé pour titrer les AOM des jeunes et améliorer la précision de l'estimation de la date de la primovaccination. Cependant ces tests sont des tests de laboratoire où les résultats parviennent en quelques jours. C'est

pour cela que des kits ont été développés pour réaliser les titrages directement en consultation. Ils sont basés sur l'ELISA ou de l'immuno-migration et certains existent en semi-quantitatif. La sensibilité et la spécificité varie entre les différents kits. Les tests non quantitatifs ne sont pas adaptés au suivi de la décroissance des AOM puisqu'il faudrait tester l'animal régulièrement, ce qui n'est pas pratique en clinique et coûterait trop cher. En revanche, l'étude de Dall'Ara et al a montré que le test ELISA semi-quantitatif « Canine VacciCheck Antibody Test Kit » était adapté pour titrer les AOM dès les 6 semaines du chiot et pouvait prédire le moment optimal de vaccination en utilisant la demi-vie des AOM (Dall'Ara et al. 2021).

Ces titrages en anticorps peuvent également être utiles pour les animaux adultes pour déterminer la nécessité d'un rappel vaccinal. En effet, les anticorps induits par les vaccins vivants atténués (contre la maladie de Carré, la parvovirose canine, l'hépatite de Rubarth et la panleucopénie féline) peuvent persister plus de 3 ans, durée recommandée entre deux rappels (Squires et al. 2024). Ces tests permettent alors de vérifier si l'animal est toujours protégé avant le rappel et si c'est le cas, de pouvoir repousser le rappel de vaccination. On considère pour cela que si l'animal possède des anticorps spécifiques de la maladie c'est qu'il a une réponse humorale active qui très probablement synonyme de protection. Toutefois, l'absence d'anticorps ne signifie pas nécessairement une absence de protection puisque l'immunité cellulaire, innée et mémoire peuvent intervenir. Par principe de précaution, la WSAVA recommande de vacciner les animaux sans anticorps détectables (Squires et al. 2024). Réaliser ces titrages sur tous les animaux lors des rappels de vaccinations est peu réalisable en pratique mais peut être pertinent pour les animaux dont on ne connaît pas le statut vaccinal ou des animaux qui ont eu des effets secondaires graves lors des précédentes vaccinations pour pouvoir les espacer au maximum (Egberink et al. 2022). Les kits cliniques peuvent alors être utilisés, à condition de vérifier leur spécificité, afin d'éviter les faux positifs qui pourraient faire croire à une protection inexistante (Squires et al. 2024).

Ces titrages en anticorps peuvent être utilisés pour la parvovirose canine, la maladie de carré, l'hépatite de Rubarth et la panleucopénie féline, dont les vaccins utilisés sont des vaccins vivants atténués. Cependant ces tests ne sont pas fiables pour le calicivirus et l'herpèsvirus félin, responsables du syndrome Coryza puisque les anticorps ne sont pas considérés comme des indicateurs fiables de la protection

immunitaire et ne peuvent pas être utilisés pour prédire une protection clinique (Egberink et al. 2022).

En pratique, toutes ces limites, associées à un coût pouvant être supérieur à celui d'une consultation vaccinale, font que le titrage des anticorps n'est que rarement pertinent et n'est que très rarement utilisé.

### c. Modification du schéma vaccinal

Au cours des 15 dernières années, les recommandations relatives au schéma vaccinal de primovaccination pour les vaccins vivants atténués ont été progressivement modifiées. Ces ajustements visent principalement à limiter les échecs vaccinaux dus à l'interférence des AOM. En 2010, la WSAVA recommandait de commencer la primovaccination contre la parvovirose canine, l'hépatite de Rubarth, et la maladie de carré chez le chien, ainsi que contre la panleucopénie féline et le syndrome coryza chez le chat, à partir de 8 à 9 semaines d'âge. Il était alors conseillé de vacciner toutes les 3-4 semaines jusqu'à 14 à 16 semaines pour les chiens et jusqu'à 16 semaines pour les chats. Un rappel vaccinal était ensuite recommandé à 1 an, suivi de rappels tous les 3 ans (Day, Horzinek, Schultz 2010). Or comme nous l'avons vu plus tôt, il existe des échecs vaccinaux lorsque la primovaccination se termine à 14 semaines (Ling et al. 2012) mais aussi après 16 semaines (Jakel et al. 2012), bien qu'il soit difficile d'extrapoler les résultats de cette dernière étude à l'ensemble de la population féline. Face à ces constats, la WSAVA a actualisé ses recommandations en 2016, en préconisant que la dernière injection de la primovaccination soit réalisée au-delà de 16 semaines (Day et al. 2016) et en 2024 elles recommandent de continuer jusqu'à 20 semaines si l'animal est à risque (Squires et al. 2024). Par ailleurs, conscient que certains animaux peuvent ne pas répondre à la primovaccination malgré un protocole correctement suivi, la WSAVA recommande désormais d'avancer le premier rappel vaccinal à 6 mois d'âge, plutôt que de le maintenir à 1 an. L'objectif est de réduire la fenêtre de sensibilité pendant laquelle un animal non répondeur pourrait rester vulnérable face à une infection (Squires et al. 2024). Cette modification suppose une communication claire avec les propriétaires, car elle implique une augmentation du nombre de consultations vaccinales durant la première année de vie. De plus, sur les quatre références bibliographiques citées par la WSAVA pour justifier un tel rappel, seule une va dans ce sens, les trois autres

recommandant simplement qu'une troisième injection de primovaccination soit réalisée à 16 semaines. Cette étude est celle de Jakel et al, dont les résultats ont été discutés plus haut.

Pour résumer, les recommandations actuelles pour ces maladies lorsque le vaccin est à agent vivant atténué sont une primovaccination qui peut commencer dès 6 semaines, des rappels toutes les 3-4 semaines jusqu'à minimum 16 semaines. Le premier rappel vaccinal peut être réalisé à 6 ou 12 mois d'âge et les suivants auront lieu tous les 1 à 3 ans. Pour les animaux de plus de 16 semaines une seule injection est considérée comme suffisante pour la primovaccination, en l'absence d'interférence par les AOM. Le premier rappel est à réaliser soit à un an d'âge, soit un an plus tard et les suivants tous les 3 ans (Squires et al. 2024).

#### d. Vaccin à haut titre

Une autre stratégie pour contourner l'interférence des AOM repose sur l'utilisation de vaccins à haut titre viral. Ces vaccins vont avoir des concentrations en particules virales plus élevées que celle des vaccins traditionnels. De cette façon les AOM ne vont pas neutraliser toutes les particules virales vaccinales, ce qui permet aux particules restantes de se répliquer et ainsi induire une réponse immunitaire. A ce jour cette stratégie vaccinale a été étudiée principalement dans le cadre de la parvovirose canine. La DICT<sub>50</sub> (dose infectieuse en culture tissulaire 50%) correspond à la quantité de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules d'un tissu. L'étude de Buonavoglia et al. a montré qu'un vaccin vivant atténué contre la parvovirose canine avec un titre viral de 10<sup>7</sup> DICT<sub>50</sub> par dose induisait une immunité chez les chiots lorsqu'ils avaient des titres en AOM inférieurs à 1:80 (seuil généralement considéré comme bloquant l'efficacité vaccinale sans pour autant assurer une protection contre l'infection) (Buonavoglia et al. 1992). Une étude précédente avait montré qu'un vaccin avec un titre de 10<sup>5</sup> DICT<sub>50</sub> n'avait pas permis d'induire une immunité chez les chiots avec des titres en AOM supérieurs à 1:20 (Buonavoglia et al. 1983). Ces deux études suggèrent ainsi qu'un vaccin avec un titre supérieur à 10<sup>7</sup> DICT<sub>50</sub> est capable de déclencher une réponse immunitaire chez des chiots pendant la période critique de la fenêtre de sensibilité. Par ailleurs, l'étude de De Cramer, Stylianides, van Vuuren a montré qu'une seule injection du vaccin PRIMODOG® (Boehringer Ingelheim) à l'âge de 4 semaines induisait une séroconversion chez 80% des chiots. A cet âge-là tous les chiots avaient

des titres en AOM supérieurs à 1:64, niveau qui interfère généralement avec la vaccination (De Cramer, Stylianides, van Vuuren 2011). Pour autant, bien que souvent qualifié de vaccin surtitré, d'après le résumé des caractéristiques du produit, ce vaccin a un titre  $\geq 10^{5.5}$  DICT<sub>50</sub> de parvovirus canin, soit un titre équivalent à celui des vaccins classiques.

Ainsi, les vaccins à haut titre permettent non seulement de réduire la durée de la fenêtre de sensibilité, mais aussi d'assurer une protection dès le plus jeune âge, ce qui est un atout précieux dans les régions ou élevages où le virus circule activement. Par mesure de précaution, un rappel vaccinal après 16 semaines reste néanmoins recommandé.

#### e. Vaccin à agent vivant atténué recombinant

Une des stratégies les plus récentes pour surmonter l'interférence des AOM repose sur l'utilisation d'un vaccin à agent vivant atténué recombinant. Ce vaccin a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) fin 2020 puis a été commercialisé en 2022 par MSD sous le nom de NOBIVAC DP Plus ®. La souche INT 154 du parvovirus, souche utilisée dans les vaccins de la gamme Nobivac ®, a été modifiée génétiquement pour remplacer le gène codant pour la capsid du virus par un gène issu d'un virus CPV-2c. Ainsi ce vaccin hybride, appelé souche 360a, a ainsi une structure centrale de type CPV-2 avec la souche 154 et sa capsid est celle d'un virus CPV-2c. Ce changement de capsid va faire que les AOM ne vont pas reconnaître la souche vaccinale et cette dernière va alors pouvoir se multiplier et induire une réaction immunitaire. Une étude a montré que lorsqu'on vaccine des chiots ne possédant pas d'AOM à 4 semaines, ces derniers présentaient une séroconversion en 3 jours. De plus après épreuve virulente avec le variant CPV-2c, réalisé 3 jours après la vaccination, les chiots n'ont pas présenté de signes cliniques, ni de variation de température, montrant la protection du vaccin. De plus ces chiots ont uniquement excrété le virus vaccinal et non le virus de l'épreuve virulente, ce qui indique que le vaccin induit une immunité stérilisante. Cette étude a également montré que le vaccin induisait une immunité avec des titres élevés en AOM. En effet des chiots nés de mères vaccinées avec la souche 154 et qui avaient des titres en AOM supérieurs à 1:288, ont été vaccinés à 4 semaines et ont eu une séroconversion entre 8 et 51 jours

(Pearce et al. 2023), preuve de l'efficacité du vaccin même en présence d'une forte interférence par les AOM.

Un autre avantage de ce vaccin c'est qu'il protège également contre la souche CPV-2c. La souche originale du parvovirus a été nommée canine parvovirus de type 2 (CPV-2) pour la distinguer du parvovirus de type 1 (CPV-1) dont il est génétiquement et antigénétiquement non apparenté. Le CPV-2 a ensuite donné 3 variants : le CPV-2a, CPV-2b et le CPV-2c qui se distinguent par quelques mutations d'acides aminés au niveau de la protéine de capsid VP2. Depuis ces trois variants circulent dans le monde tandis que la souche originale n'est plus présente. Cependant les vaccins commerciaux contiennent soit la souche CPV-2 soit son mutant le CPV-2b (Decaro, Buonavoglia, Barrs 2020). La WSAVA considère que ces vaccins offrent une protection croisée contre tous les variants même s'il y a eu quelques cas d'échecs vaccinaux avec des animaux correctement vaccinés et dont le virus était la souche CPV-2c (Decaro et al. 2008; 2009). Ce nouveau vaccin permet ainsi de mieux protéger contre le variant CPV-2c.

Ce nouveau vaccin recombinant constitue donc une avancée significative, particulièrement face au CPV-2c. Il assure une protection clinique dès l'âge de 4 semaines, avec une mise en place rapide de l'immunité et une capacité à bloquer la transmission virale.

Néanmoins certaines zones d'incertitude subsistent. Les chiots étudiés étaient issus de mères vaccinées avec un vaccin CPV-2. Il est donc important de vérifier que l'immunogénicité du vaccin restera la même si les mères sont vaccinées avec le variant CPV-2c. Par ailleurs, il serait pertinent de réaliser l'épreuve virulente avec les variants CPV-2b ou le CPV-2 pour vérifier que les anticorps produits protègent également contre ces variants.

La WSAVA recommande ainsi de vacciner les chiots dès l'âge de 4 semaines avec ce vaccin, notamment dans les contextes à forte pression virale, tout en poursuivant la primovaccination avec les vaccins classiques jusqu'à 16 semaines, afin d'assurer une couverture immunitaire complète (Squires et al. 2024).

## f. Utilisation de nouvelles voies d'administration

Une autre technique utilisée pour contourner l'interférence des AOM consiste à utiliser la voie muqueuse pour administrer le vaccin. Par cette approche, le vaccin va d'abord induire une immunité locale des muqueuses au point d'inoculation, avant de déclencher une réponse systémique. La production d'anticorps sécrétoires IgA, spécifiques de l'immunité des muqueuses, renforce la protection en bloquant l'invasion virale au niveau de la principale porte d'entrée des pathogènes. De plus comme les AOM sont principalement des IgG circulantes, ils pénètrent peu dans les muqueuses, ce qui limite la dégradation du vaccin et lui permet de se répliquer localement pour amplifier son effet (Zhang et al. 2016). Bien qu'aucun vaccin utilisant ces voies n'ait été commercialisé en France pour lutter contre les parvovirus canin (CPV) ou la panleucopénie féline (FPV), plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité de cette méthode. L'administration par voie intranasale avec des vaccins à agents vivants atténués a montré une protection partielle selon les titres en AOM. Dans une première étude le vaccin a induit une séroconversion chez tous les chiots vaccinés dont le titre en AOM était inférieur ou égal à 1:40 et une étude plus récente a confirmé ce résultat jusqu'à des titres inférieurs ou égal à 1:80 (Buonavoglia et al. 1994; Martella et al. 2005). Cependant, lorsque les titres étaient plus élevés, la moitié ou moins des chiots avaient séroconverti. L'administration par voie orale a également été étudiée via l'utilisation d'appâts à macher contenant un vaccin commercial vivant utilisé normalement par voie parentérale (Canigen® Puppy 2b). Ce vaccin a induit la séroconversion de tous les chiots avec un titre en AOM inférieur ou égal à 1:80 dès la première administration, ainsi qu'un des deux chiots qui avaient un titre élevé en AOM (1:160). Le second chiot a séroconverti après la seconde administration, la première ingestion ayant été compromise par plusieurs régurgitations de l'appât (Cavalli et al. 2020). Ces résultats montrent que, même si la protection reste partielle, les vaccins muqueux élargissent le seuil d'efficacité jusqu'à des titres d'AOM de 1:80, seuil protecteur contre la parvovirose canine, soit au-delà du seuil d'interférence habituellement observé avec l'administration parentérale (1:20). Cette propriété permet de réduire la fenêtre de sensibilité des jeunes animaux et de limiter la période durant laquelle ils demeurent vulnérables aux infections.

Une formulation intranasale est disponible dans certains pays mais pas en Europe, le Feline UltraNasal® FVRCP, qui protège les chats contre la panleucopénie

féline (FPV), la rhinotrachéite féline (FHV-1) et le calicivirus félin (FCV). Cependant la WSAVA ne recommande pas son emploi pour protéger le chat contre la leucopénie féline (FPV) car la vaccination intranasale n'est pas aussi efficace que la vaccination parentérale. Elle recommande alors d'associer ce vaccin avec un vaccin contre le FPV par voie parentérale (Squires et al. 2024).

Les voies d'administration muqueuses, qu'elles soient intranasales ou orales, offrent une alternative prometteuse pour vacciner les jeunes carnivores domestiques en présence d'AOM. En favorisant une immunité locale robuste, elles permettent non seulement d'augmenter le seuil d'interférence des AOM, mais aussi de réduire la période de susceptibilité des chiots et chatons. Bien que leur efficacité reste inférieure à celle des protocoles parentéraux classiques et que leur disponibilité commerciale soit encore limitée, ces stratégies représentent un axe de développement majeur pour l'amélioration des protocoles vaccinaux vétérinaires.

Une autre voie d'administration qui peut être intéressante pour limiter l'interférence des AOM mais aussi pour toute vaccination est la vaccination par voie intradermique. Bien que cette voie d'administration reste encore peu étudiée chez les carnivores domestiques, elle a fait l'objet de nombreuses recherches chez l'homme et dans d'autres espèces animales.

La vaccination intradermique consiste à injecter les antigènes vaccinaux dans le derme, plus précisément au niveau de la couche papillaire superficielle. Cette couche est riche en cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment les cellules dendritiques dermiques et les cellules de Langerhans. Ces cellules dendritiques capturent les antigènes déposés dans le derme et migrent vers les nœuds lymphatiques régionaux drainants, où elles vont présenter les antigènes aux lymphocytes T. Les antigènes solubles vont quant à eux migrer vers les nœuds lymphatiques et activer les lymphocytes B (Schnyder et al. 2020). En raison de l'abondance des CPA dans le derme, il a été montré, chez l'homme, que l'administration intradermique de doses réduites (de 20 à 60% de la dose standard) peut induire des réponses immunitaires équivalentes à celles obtenues avec les doses complètes administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cela a été montré avec des vaccins contre la grippe, la rage et l'hépatite B (Schnyder et al. 2020). De plus, il a également été montré, chez l'homme, que l'administration intradermique de vaccins à dose fractionnée pouvait générer des réponses immunitaires égales ou

supérieures à celles obtenues avec la même dose administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (Schnyder et al. 2021). Cette stratégie permet ainsi de réduire les coûts de fabrication et de permettre une production de vaccins à grande échelle grâce à l'utilisation de doses réduites. Cependant, il a été montré que ces injections induisent des réactions locales au point d'injection plus fréquentes avec de l'érythème, du prurit, des gonflements, de l'induration ou des décolorations cutanées, généralement transitoires (Brooks et al. 2022).

Une étude chez le porc a également mis en évidence l'intérêt de ce site d'injection pour limiter l'interférence des AOM. Dans cette étude, des porcs ont été vaccinés contre le circovirus porcin de type 2 (PCV2) par voie intradermique avec un vaccin à agent sous-unitaire à 21 ou 28 jours d'âge. Plusieurs études précédentes avaient mis en évidence une interférence des AOM avec des vaccins à agents inactivés ou sous-unitaires contre le PCV2 lors d'injection par voie intramusculaire (Fraile et al. 2012; Martelli et al. 2016). Il a ainsi été montré dans l'étude que des niveaux élevés d'AOM n'ont pas interféré avec le développement des réponses humorales et à médiation cellulaire dirigées contre le circovirus porcin de type 2 après une vaccination intradermique (Martin-Valls et al. 2023).

Ainsi, bien que l'administration de vaccins par voie intradermique n'ait pas encore été développée chez les carnivores domestiques, les résultats obtenus chez l'homme et le porc suggèrent qu'il s'agit d'une approche particulièrement prometteuse. Cette technique mériterait d'être explorée chez ces espèces, tant pour réduire l'interférence des anticorps d'origine maternelle (AOM) que pour diminuer les doses vaccinales nécessaires sans compromettre l'efficacité immunitaire.

## 2. Les différentes stratégies pour améliorer l'efficacité des vaccins existants

L'optimisation des vaccins déjà disponibles constitue un enjeu majeur pour renforcer la protection individuelle et collective contre les maladies infectieuses. De nombreux vaccins ont prouvé leur utilité en pratique vétérinaire, mais certains contextes cliniques ou épidémiologiques soulignent la nécessité d'en améliorer

l'efficacité. Pour répondre à ces défis, diverses stratégies complémentaires sont aujourd'hui à l'étude ou déjà intégrées dans les pratiques vaccinales.

Parmi ces approches, on retrouve l'adaptation des protocoles d'immunisation en fonction de l'âge, du statut immunitaire ou du risque épidémiologique, l'élargissement du spectre antigénique pour mieux couvrir les variants pathogènes en circulation, ainsi que le développement et l'intégration de nouveaux adjuvants capables de moduler plus finement la réponse immunitaire. Ces leviers offrent des perspectives prometteuses pour renforcer la performance des vaccins actuels, prolonger la durée de protection et mieux cibler les profils immunologiques requis pour une immunité optimale.

#### a. Modification et amélioration des protocoles vaccinaux

##### i. Protocoles vaccinaux

Les principales modifications des protocoles vaccinaux ces dernières années reposent sur l'utilisation des vaccins vivants atténués et la prise en compte des AOM comme vu précédemment. Ces recommandations concernent ainsi la parvovirose canine, la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth, la panleucopénie féline, l'herpèsvirus félin et le calicivirus félin. On recommande ainsi aujourd'hui de réaliser la primovaccination jusqu'à au moins 16 semaines d'âge et de réaliser le premier rappel à 6 mois d'âge à la place d'un an d'âge ou un an après la dernière injection (Squires et al. 2024). Par ailleurs, des ajustements plus modestes ont été apportés, comme le début de la primovaccination contre la leptospirose (*Leptospira interrogans*) qui est passé de 12 - 16 semaines en 2010 à 8 semaines pour permettre une protection vaccinale dès les premiers mois de vie.

De manière générale, une tendance se dessine vers des protocoles de vaccination plus ciblés, personnalisés avec des rappels plus espacés. Le recours au titrage sérologique des anticorps avant les rappels permet d'adapter la fréquence des injections puisque certains vaccins induisent une immunité qui dure plus de 3 ans. Comme expliqué précédemment les tests disponibles pour réaliser ces titrages présentent certaines limites comme le fait que certains se font uniquement en laboratoire, que les kits de test ont des sensibilités et spécificités variables, entraînant des résultats qui peuvent être erronés et réaliser ces tests impose un coût

supplémentaire aux propriétaires. De plus ces tests ne sont disponibles que pour certaines maladies (parvovirose canine, maladie de Carré, hépatite de Rubarth, panleucopénie féline) et l'absence d'anticorps ne signifie pas nécessairement absence de protection puisque l'immunité cellulaire et innée jouant également un rôle.

En conséquence, ces tests doivent être utilisés avec discernement. Ils sont particulièrement utiles chez les animaux au statut vaccinal inconnu, chez ceux ayant présenté des effets indésirables lors des dernières vaccinations, ou dans les cas de réticence des propriétaires à revacciner (Squires et al. 2024; Egberink et al. 2022; Ellis et al. 2024).

## ii. Stratégie prime-boost

Une des stratégies vaccinales pour améliorer l'efficacité des vaccins est la stratégie prime-boost. Elle consiste en l'administration séquentielle de plusieurs injections visant à potentialiser la réponse immunitaire. Elle peut être homologue ou hétérologue. Lorsqu'elle est homologue, les différentes injections sont réalisées avec la même formulation vaccinale. Cette méthode est régulièrement utilisée en vaccination des carnivores domestiques puisque tous les vaccins nécessitent des rappels tous les ans ou tous les trois ans pour prolonger la durée d'efficacité de la vaccination. Ce rappel est réalisé le plus souvent avec la même formulation que lors de la primovaccination. Lorsqu'elle est hétérologue des formulations différentes sont utilisées entre la primovaccination et le rappel (Kardani, Bolhassani, Shahbazi 2016). La stratégie hétérologue est plus efficace que l'homologue car elle permet de combiner les avantages des différents vaccins utilisés, ce qui permet d'obtenir une immunité plus complète. Par exemple, l'association d'un vaccin sous-unitaire (immunité humorale) avec un vaccin recombinant ou à ADN (immunité cellulaire) permet de stimuler conjointement les deux branches de la réponse adaptative. Ce type de stratégie est particulièrement utile lorsque la réponse immunitaire souhaitée doit être à prédominance cellulaire.

Chez l'homme cette technique est le plus souvent utilisée en combinant un vaccin avec vecteur viral ou un vaccin ADN en primovaccination avec en rappel un vaccin à base de protéine ce qui induit une immunité complète plus élevée et plus spécifique que lors de vaccination homologue, et peut contourner le problème de l'immunité anti-vecteur (Delany, Rappuoli, De Gregorio 2014). Cependant l'ordre des

vaccins est primordial. Par chez l'homme, une primovaccination avec un vaccin ADN suivie d'un rappel avec un vecteur adénoviral utilisant l'antigène E2 du virus de l'hépatite C a induit les niveaux les plus élevés de réponses des lymphocytes T CD4+ de type Th1, comparativement à l'ordre inverse ou à une stratégie homologue utilisant les mêmes vaccins (Lu 2009). Chez l'homme, cette stratégie est surtout utilisée pour des pathogènes où les mécanismes pathologiques sont compliqués et où les vaccins classiques ont échoué à induire une immunité protectrice. Par exemple cette stratégie de vaccination hétérologue a été étudiée contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C ou le virus Ebola (Kardani, Bolhassani, Shahbazi 2016).

Chez les animaux cette stratégie a surtout été étudiée et développée pour les animaux d'élevages plus que les carnivores domestiques. Par exemple elle a été étudiée pour lutter contre le virus influenza aussi bien chez le porc que chez les volailles. Le virus de l'influenza est un virus qui infecte plusieurs espèces, dont l'homme, et qui évolue rapidement pour échapper à l'immunité de l'hôte grâce à la dérive antigénique (dû à des mutations) et au réassortiment (échange de segments entre virus). Cela crée une grande diversité génétique, sachant qu'il n'y a pas forcément de protection croisée entre les différents virus. De ce fait, les vaccins doivent régulièrement être mis à jour pour pouvoir bien protéger les animaux. Pour contrer la diversité des infections des virus influenza, des stratégies hétérologues ont ainsi été développées. Par exemple chez le porc, les animaux vaccinés en primovaccination avec un vaccin vivant atténué puis un rappel avec un vaccin inactivé multivalent ont eu des réponses immunitaires plus robustes et une meilleure protection clinique lors de l'épreuve virulente que les animaux vaccinés avec un schéma homologue (Li et al. 2020). En aviculture, cette stratégie hétérologue a également montré son efficacité contre l'influenza avec par exemple l'association d'un vaccin recombinant (fowlpoxvirus ou herpèsvirus de dinde) en primo suivi d'un rappel avec un vaccin inactivé adjuvé (Suarez, Pantin-Jackwood 2017).

La stratégie prime-boost a cependant été un peu étudiée chez le chien avec la vaccination contre la leishmaniose. La leishmaniose est une maladie zoonotique due à un protozoaire, *Leishmania infantum*, qui se transmet d'hôte en hôte via des phlébotomes. Cette maladie se retrouve principalement en Europe au niveau du bassin méditerranéen. Le chien est le réservoir principal et joue un rôle clé dans la

transmission du protozoaire à l'homme (Ramos et al. 2008; Morales-Yuste, Martín-Sánchez, Corpas-Lopez 2022). Ainsi, la vaccination des chiens avec les autres mesures préventives, comme des antiparasitaires externes, est essentielle pour protéger les animaux, mais aussi l'homme. Les protozoaires vont infecter les macrophages et peuvent entraîner différentes formes de la maladie. On va rencontrer principalement la leishmaniose viscérale et la cutanée. Il a été montré que la réaction immunitaire induite par le protozoaire est mixte, cellulaire et humorale mais doit principalement être cellulaire pour protéger l'animal puisque lorsqu'elle est de type Th2, les macrophages sont activés par la voie alternative, ce qui augmente l'activité de l'arginase, ce qui favorise la survie du parasite (Morales-Yuste, Martín-Sánchez, Corpas-Lopez 2022). Une étude de 2008 avait étudié la stratégie prime-boost en utilisant en primovaccination un vaccin ADN codant pour la protéine LACK et en rappel un vaccin recombinant poxvirus, en utilisant deux souches différentes et qui exprimaient également la protéine LACK. Des études avaient déjà montré que cette protéine permettait une protection contre certaines leishmanies en orientant la réponse immunitaire vers une réponse protectrice Th1. Les résultats de cette étude ont montré que la combinaison de ces deux vaccins avait induit une réponse immunitaire de type Th1 ainsi qu'une diminution des signes cliniques contre la leishmaniose viscérale sans pour autant entraîner une protection totale (Ramos et al. 2008). Une autre étude de 2018 a utilisé la stratégie prime-boost hétérologue en ciblant des protéines salivaires d'un phlébotome, *Lutzomyia longipalpis*. Pour cela un vaccin à ADN exprimant cette protéine a été utilisée lors de la première injection, puis un vaccin recombinant canarypox exprimant la même protéine a été utilisé en rappel, 28 et 42 jours après la première injection. Les chiens vaccinés ont alors eu de forte réponses immunitaires cellulaires et humorales et n'ont pas présenté de signes cliniques après l'épreuve virulente. Cependant la charge infectieuse lors de l'épreuve n'était pas assez élevée, ce qui fait que même les témoins n'ont pas présenté de signes cliniques (Abbehusen et al. 2018). Ces essais sont encourageants, mais des études complémentaires sont nécessaires.

On peut également utiliser la stratégie prime-boost hétérologue en combinant différentes voies d'administration, comme la voie parentérale et mucoale (intranasale ou orale), ce qui va permettre d'induire simultanément une immunité systémique et locale. Une étude de 2021 a étudié cette stratégie pour développer un vaccin contre

l'herpèsvirus félin de type 1 (FeHV-1). Ce virus est impliqué dans 50 à 75% des infections respiratoires supérieures diagnostiquées chez le chat et fait partie du syndrome coryza de même que le calicivirus félin (Maes 2012). Les vaccins commercialisés pour contrer ce virus sont des vaccins à agents vivants atténués qui ont pour limite de ne pas prévenir l'infection, l'excrétion virale, ni la mise en latence du virus dans les ganglions trigéminés (Maes 2012; Richter et al. 2009). Cette étude compare l'efficacité de souches vaccinales mutantes délétées administrées par voie sous-cutanée lors de la primovaccination et par voie intranasale lors du rappel à un protocole classique avec un vaccin commercial (Purevax®) administré par voie sous-cutanée. Le schéma hétérologue a généré une réponse immunitaire de type Th1 plus marquée. Après épreuve virulente, les chats vaccinés avaient des scores cliniques significativement plus faibles et des lésions histopathologiques moindres que les chats témoins ou ceux vaccinés avec le vaccin commercial. De plus ce vaccin a diminué l'excrétion virale ainsi que la quantité d'ADN viral dans les ganglions trigéminés, montrant que le vaccin protège également contre la latence virale (Lee et al. 2021). Ainsi, cette stratégie vaccinale utilisant deux voies d'administration a montré une meilleure efficacité que le vaccin commercial pour lutter contre l'herpèsvirus félin. Cette stratégie de combiner plusieurs voies d'administration avait également prouvé son efficacité lors de la vaccination de porcs contre le virus influenza. Une étude de 2024 a montré qu'en combinant un vaccin recombinant codant pour la protéine de surface hémagglutinine (HA) de l'influenza par voie intramusculaire à un vaccin à agent vivant atténué administré par voie intranasale, on améliorerait non seulement l'efficacité du vaccin, mais on réduisait significativement l'excrétion virale comparé à l'administration unique du vaccin vivant par voie intranasale (Avanthay et al. 2024). Ainsi ces études montrent que la combinaison de deux voies d'administration améliore l'efficacité vaccinale en induisant des réponses immunitaires protectrices, tout en réduisant l'excrétion virale, ce qui est primordial pour limiter la transmission du virus entre les animaux, mais aussi éviter la transmission à l'homme lorsque le virus est zoonotique.

Ainsi la stratégie prime-boost, notamment sous sa forme hétérologue, représente une voie innovante pour renforcer l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins, en particulier pour des agents pathogènes complexes ou présentant une forte variabilité antigénique. Bien que peu développée à ce jour chez les carnivores domestiques, les résultats expérimentaux obtenus dans cette espèce, ainsi que les

succès observés chez les animaux de rente, soulignent l'intérêt de poursuivre les recherches en ce sens. Cette approche pourrait à terme permettre la mise au point de vaccins pour lutter contre des maladies où les vaccins standards ne fonctionnent pas mais aussi permettre d'améliorer ceux existants en augmentant leur immunogénicité.

#### b. Elargissement de la couverture antigénique des vaccins

Dans le cas des maladies infectieuses provoquées par des agents pathogènes présentant une grande diversité antigénique, l'efficacité vaccinale peut être significativement améliorée en élargissant la couverture des vaccins existants. Cela consiste notamment à intégrer dans leur formulation des variants récemment identifiés ou prédominants dans les foyers d'infection, responsables d'échecs vaccinaux. Ce principe s'applique particulièrement à la leptospirose canine.

La leptospirose est une zoonose bactérienne provoquée par des spirochètes du genre *Leptospira*, et représente un enjeu majeur de santé publique et vétérinaire. Sur le plan mondial, la leptospirose est à l'origine d'environ 60 000 décès humains chaque année. Il existe 8 espèces pathogènes dont 2 infectent les chiens : *Leptospira interrogans* et *Leptospira kirschneri*. L'agent pathogène est excrété dans l'urine de nombreux réservoirs animaux, en particulier les rongeurs, et l'infection se produit par contact via des muqueuses ou une peau lésée exposée à de l'eau ou du sol contaminé (Ellis 2015). Il existe plusieurs classifications des différentes leptospires, mais la plus connue est la classification sérologique. Elle repose sur le polymorphisme de l'antigène O du lipopolysaccharide (LPS) de la bactérie et a permis d'identifier plus de 300 sérovars (sv) regroupés en 26 sérogroupes (sg) (Garcia-Lopez et al. 2023). Cette diversité sérologique constitue un défi majeur pour l'élaboration de vaccins efficaces, puisqu'il n'y a qu'une protection croisée partielle entre les différents sérogroupes (André-Fontaine, Triger 2018). Une autre classification, basée sur le séquençage du génome bactérien, a récemment vu le jour, mais son utilisation reste cantonnée à des projets de recherche pour le moment. La vaccination reste la meilleure solution pour protéger les animaux de cette maladie pouvant être mortelle.

Les vaccins actuellement sur le marché sont des vaccins à agents inactivés qui contiennent différents sérogroupes. Les premiers vaccins contenaient les sérogroupes *Canicola* et *Icterohaemorrhagie* (vaccin L2). Toutefois, l'émergence de sérovars appartenant à d'autres sérogroupes, tels que *Bratislava* (sg. *Australis*) et

*Grippotyphosa*, a été associée à des cas croissants de leptospirose canine et des échecs vaccinaux, notamment en Europe (Renaud et al., 2013). En réponse à cette évolution épidémiologique, des vaccins quadrivalents (L4) ont été développés au début des années 2010, intégrant ces nouveaux sérogroupes aux formulations initiales (Klaasen et al., 2013).

Malgré cette adaptation, des échecs vaccinaux continuent d'être rapportés. Une étude menée en France entre 2019 et 2021 a révélé que 65% des cas de leptospirose canine étaient causés par les sérovars *Icterohaemorrhagiae* et *Copenhageni* (sg. *Icterohaemorrhagiae*), tandis que 25% étaient imputables à l'ensemble de sérovars *Bratislava*, *Lora*, *Jalna*, *Muenchen*, *Bataviae*. Dans cette étude 50% des chiens étaient vaccinés et 63,3 % d'entre eux l'étaient avec vaccin L4. Or dans cette formulation L4, le séroroupe *Australis* (notamment *Bratislava*) était absent, remplacé par *Pomona*, ce qui peut expliquer en partie les échecs vaccinaux (Garcia-Lopez et al. 2023). Une autre étude réalisée en Italie entre 2013 et 2019 confirme que le séroroupe *Icterohaemorrhagiae* est responsable de la majorité des cas de Leptospirose (67 % des cas) tout en rapportant des cas causés par des sérogroupes non inclus dans les vaccins disponibles comme le sg *Australis* (avec des sérovars autre que *Bratislava*) ou le sg *Pomona* (Bertasio et al. 2020). Ces observations ont conduit à des études pour développer des formulations vaccinales élargies, visant à couvrir un plus grand nombre de sérovars circulants, même si à ce jour aucun vaccin à plus large spectre a vu le jour en France ou en Europe.

c. Optimisation de la sécurité vaccinale : de la production en culture cellulaire aux bonnes pratiques d'administration

i. Amélioration de la sécurité des cultures cellulaires lors de la production vaccinale

Les vaccins à agents vivants atténués sont produits à partir de cultures cellulaires dans la vaste majorité des cas. Or, ces dernières peuvent présenter certains dangers pour les animaux vaccinés. Afin de renforcer la sécurité biologique de ces vaccins, certaines études se sont penchées sur l'optimisation des lignées cellulaires utilisées.

Une étude menée en 2022 s'est intéressée à la prévention de la contamination par des rétrovirus endogènes infectieux dans les cellules Crandell-Rees Feline Kidney (CRFK), largement employées dans la fabrication de vaccins vétérinaires. Les rétrovirus endogènes (ERVs) sont des séquences rétrovirales intégrées dans le génome des mammifères et représentent environ 10 % de leur matériel génétique (Mager, Stoye 2015). Bien que la majorité de ces séquences soient inactivées, certaines conservent des cadres de lecture ouverts (ORFs) et peuvent potentiellement produire des particules virales infectieuses lorsqu'elles sont transcrites activement. Parmi ces virus infectieux, on retrouve le RD-114, qui est un rétrovirus endogène félin capable de se répliquer. Ce virus peut contaminer les vaccins à agents vivants atténués, notamment ceux fabriqués à partir de la lignée cellulaire CRFK, via la recombinaison entre plusieurs provirus apparentés au RD-114, appelés RDRS, présents dans ces cellules (Shimode et al. 2022). Plusieurs études ont documenté la présence du virus RD-114 dans divers lots de vaccins commerciaux, produits par différentes compagnies (Miyazawa 2010; Miyazawa et al. 2010). Par ailleurs, ce virus a également été détecté dans des vaccins contre la parvovirose canine fabriqués à partir de lignées cellulaires non félines. Ces observations ont conduit les auteurs à suspecter une contamination de la souche initiale du parvovirus canin puisque de nombreux parvovirus canins ont été isolés et atténués en utilisant des lignées cellulaires félines (Yoshikawa, Sato, Miyazawa 2012; 2011). Bien que les ERVs soient généralement non pathogènes chez leur hôte naturel, des études sur des modèles murins ont démontré que certains ERVs infectieux avaient présenté un pouvoir oncogène et induit notamment des lymphomes (McGrath, Weissman 1979; Yu et al. 2012). Par analogie, une fois que le virus RD-114 infectieux est régénéré chez le chat, il pourrait potentiellement réinfecter de nombreux tissus félins. À ce jour, le pouvoir pathogène du virus RD-114 reste inconnu, toutefois son expression est significativement augmentée dans les tissus tumoraux, notamment les lymphomes, ou dans des tissus sains chez le chat (Henry L. Niman et al. 1977; H L Niman et al. 1977).

Dans ce contexte, l'étude de Shimode et al a cherché à réduire le risque de contamination des vaccins par le virus RD-114 en supprimant les gènes *env* des provirus RDRS, responsables de la production du virus infectieux, dans la lignée cellules CRFK modifiée, nommées RDKO\_CRFK. Ils ont ensuite cultivé l'herpèsvirus félin, le calicivirus félin et le parvovirus félin sur cette lignée modifiée, comparant les

titres viraux obtenus à ceux issus de culture sur la lignée CRFK classique afin de vérifier que les modifications apportées n'empêchent pas la capacité de production virale. Les résultats ont montré que la réplication de l'herpèsvirus félin restait inchangée, alors que celle du calicivirus félin était significativement réduite et celle du parvovirus était significativement augmentée. Ces observations suggèrent un rôle des RDRS dans la réplication virale. Néanmoins les titres obtenus sont tous restés supérieurs à  $10^7$  TCID<sub>50</sub>/ml, indiquant que la lignée RDKO\_CRFK peut être utilisée pour cultiver ces virus. Par ailleurs, aucune particule virale RD-114 n'a été détectée lors de l'utilisation des cellules RDKO\_CRFK, attestant de l'efficacité de cette modification génomique dans la suppression de la contamination virale (Shimode et al. 2022). Ainsi, les cellules RDKO\_CRFK constituent une alternative prometteuse pour la production de vaccins à agents vivants félines, offrant une amélioration notable de la sécurité biologique en éliminant le risque de contamination par un rétrovirus endogène infectieux. Cependant bien que cette technologie soit prometteuse, elle n'a pas encore été évaluée dans le cadre de la formulation et du test d'un vaccin, ni démontré qu'elle ne compromet pas son efficacité. Enfin, ce risque de contamination reste faible et rare, et les vaccins actuels sont tout de même sûrs. Cette technologie peut ainsi être utilisée comme mesure de précaution.

ii. Recommandation en termes de site d'injection pour améliorer la prise en charge des FISS

Les sarcomes au site d'injection, aussi appelé FISS (Feline Injection Site Sarcomas) sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse, dont l'apparition est associée à l'administration de vaccins mais aussi à celles d'autres produits injectables comme les corticoïdes ou les antibiotiques à longues durées d'action. Ces tumeurs sont rares mais leur incidence est comprise entre 1 cas pour 1 000 et 0,63 cas pour 10 000 chats vaccinés (Saba 2017). Elles affectent principalement les chats bien qu'elles aient aussi été décrites chez le furet ou le chien (Munday, Stedman, Richey 2003; Vascellari et al. 2003). Les FISS sont principalement des fibrosarcomes même si d'autres formes de tumeurs ont aussi été décrites. Bien que leur étiopathogénie exacte reste inconnue, il est admis que l'inflammation induite par les vaccins ou les autres injections joue probablement un rôle important dans le développement de ces tumeurs, conduisant à une transformation maligne des fibroblastes et des myofibroblastes (Hendrick, Brooks 1994). Le risque de FISS

augmente avec le nombre de vaccins administrés à un même site. Par exemple, une étude rétrospective a montré que les chats ayant reçu une injection dans la région interscapulaire présentaient un risque accru de 50 % de développer un FISS comparativement aux chats non vaccinés. Ce risque augmente à plus de 127 % avec deux injections, et à plus de 175 % avec trois à quatre injections sur le même site (Kass et al. 1993). Le potentiel métastatique de ces tumeurs reste modéré, avec une fréquence estimée entre 10 et 25 %. Elles sont surtout hautement invasives localement et leur exérèse chirurgicale doit être large et radicale avec des marges saines, sans quoi les récurrences sont fréquentes. Même en association avec d'autres modalités thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie), le pronostic reste souvent réservé à sombre (Saba 2017). Face à cette problématique, plusieurs organismes vétérinaires internationaux (ABCD, AAHA/AAFP, WSAVA) ont émis des recommandations visant à réduire l'incidence des FISS. Ils recommandent ainsi de réaliser les vaccinations sur les parties distales des membres ou sur la queue pour permettre une résection totale de la tumeur par amputation en cas de développement tumoral et ainsi améliorer le pronostic. La vaccination entre les omoplates est déconseillée puisque les marges chirurgicales sont difficilement atteignables. Ils recommandent également de ne pas vacciner plus que nécessaire en adoptant un schéma vaccinal individualisé. De plus il faut réaliser les injections par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire et si possible par voie intranasale. Il faut également réchauffer les vaccins à température ambiante avant injection puisque le froid augmente le risque de FISS (Saba 2017; Hartmann et al. 2023; Squires et al. 2024; Stone et al. 2020).

Pour faciliter la mise en œuvre de ces recommandations, notamment les injections en zones distales, des formulations vaccinales à volume réduit ont été développées. Une étude de 2021 a comparé l'efficacité immunitaire et la tolérance locale et systémique d'un vaccin combiné (FPV, FHV, FCV) formulé à 0,5 mL versus un vaccin standard (1 mL, Purevax RCPCh FeLV®). Ces vaccins ont été administrés selon les recommandations actuelles, c'est-à-dire en 2 injections à 3-4 semaines d'intervalles pour les primovaccinations ou en une injection pour les rappels. Les résultats ont montré que les deux vaccins avaient une efficacité immunologique équivalente avec des taux de séroconversion identiques. En revanche, le vaccin à volume réduit était associé à une réduction des effets indésirables immédiats locaux, comme le gonflement au point d'injection, de la douleur ou du prurit, ainsi que d'effets

systemiques retardés, comme de la léthargie, de l'hyperthermie ou de la dysorexie (Jas et al. 2021). Ainsi ce vaccin à volume réduit conserve une immunogénicité comparable à celle du vaccin standard tout en diminuant les effets indésirables. Ce type de vaccin peut alors être une bonne alternative pour vacciner sur les membres et la queue, zone où la quantité de tissu cutané est limitée. L'adoption de ce type de vaccin pourrait ainsi encourager les praticiens à privilégier ces sites et ainsi améliorer la prise en charge chirurgicale des FISS lorsqu'ils surviennent.

#### d. Améliorer l'immunogénicité et la polarisation immunitaire via les adjuvants

Les adjuvants jouent un rôle clé dans l'amélioration de l'efficacité des vaccins en potentialisant les réponses immunitaires induites par les antigènes. Toutefois les adjuvants traditionnels, comme l'aluminium, présentent des limites, notamment en termes de polarisation immunitaire, souvent de type Th2, alors que les réponses de type cellulaire et mucosale sont souvent nécessaires. De plus, ils peuvent induire certains effets indésirables. Face à ces limites, le développement de nouveaux adjuvants a fait l'objet d'un intérêt croissant.

Cette section va mettre en avant différentes approches innovantes en termes d'adjuvant, ainsi que les résultats obtenus dans les modèles expérimentaux chez les carnivores domestiques. Elle mettra en lumière les mécanismes immunologiques associés, les avantages spécifiques de chaque classe d'adjuvants, ainsi que leur potentiel dans le développement de vaccins plus efficaces et mieux ciblés.

##### i. Les adjuvants à base de nanoparticules

Au cours des dernières années, les nanoparticules sont apparues comme des plateformes vaccinales innovantes, capables d'induire des réponses immunitaires robustes, durables et ciblées. En mimant la taille, la forme et parfois la surface structurée des agents pathogènes naturels, les nanoparticules permettent une présentation antigénique optimisée, favorisant une reconnaissance rapide et efficace par le système immunitaire inné et adaptatif. Leur utilisation comme vecteurs ou adjuvants vaccinaux offre une double fonctionnalité : d'une part, elles protègent les antigènes de la dégradation, d'autre part, elles améliorent leur distribution, leur internalisation par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et leur capacité à induire une réponse immunitaire robuste et prolongée. La taille des nanoparticules,

généralement inférieure à 100 nm, constitue un paramètre crucial en influençant leur biodistribution, leur drainage lymphatique et leur captation par les cellules immunitaires. Les particules plus petites traversent aisément les barrières biologiques et atteignent efficacement les nœuds lymphatiques, tandis que les particules de taille plus importante présentent une meilleure affinité pour les CPA et peuvent servir de réservoir pour une libération antigénique prolongée (Nooraei et al. 2023). Par ailleurs, la modulation des caractéristiques physicochimiques des particules, taille, forme, charge et hydrophobicité, permet d'ajuster leur comportement biologique leur ciblage cellulaire et leur profil immunostimulant (Sadr et al. 2023; Celis-Giraldo et al. 2021; Zhang et al. 2025).

Les avantages associés à l'utilisation de nanoparticules dans les formulations vaccinales sont multiples : meilleure stabilité de l'antigène, libération prolongée et contrôlée, ciblage spécifique des CPA, induction de réponses humorales, cellulaires et mucosales, et compatibilité avec des antigènes innovants tels que ceux produits par l'ADN ou l'ARNm vaccinaux. De plus, elles sont adaptées à différentes voies d'administration, intramusculaire, sous-cutanée ou orale. Elles induisent aussi des temps de préparation des vaccins plus court ainsi qu'une mise à jour plus rapide de vaccin en cas de mutation (Shangen Xu et al. 2025; Celis-Giraldo et al. 2021). Tous ces avantages renforcent leur intérêt dans le développement de vaccins avec des nouveaux adjuvants.

Parmi les nanoparticules protéiques, certaines sont constituées d'antigènes eux-mêmes organisés à l'échelle nanométrique. Par leur taille, ces antigènes augmentent la reconnaissance antigénique et génèrent des réponses immunitaires marquées (Celis-Giraldo et al. 2021). Une étude de 2021 a étudié l'efficacité d'un vaccin contre le CDV basé sur la protéine H (hémagglutinine) stabilisée sous forme de nanoparticules tétramériques. La maladie de carré (CDV) est causée par un virus à ARN qui possède 6 protéines structurales, dont la protéine H, qui est une des principales cibles immunitaires car elle est la cible des anticorps neutralisants. Cependant, cette protéine va causer une variabilité antigénique entre les différentes souches. Cette maladie est très contagieuse et touche plusieurs espèces dont le chien et le furet, mais également des espèces sauvages ou menacées. Le taux de mortalité sans traitement symptomatique est proche de 100 %. La vaccination est ainsi le meilleur moyen de protection (Karki, Rajak, Singh 2022). Le vaccin à base de

nanoparticules a induit des taux d'IgG sériques 7 à 8 fois supérieurs au taux obtenu avec la protéine H soluble, une production significative d'IgA, indiquant une réponse mucosale, ainsi qu'une réponse équilibrée Th1/Th2 alors que la protéine soluble induisait une réponse Th2 (Dong et al. 2021). Ces résultats soulignent le potentiel des nanoparticules protéiques dans l'induction de réponses immunitaires complexes, efficaces et durables.

On retrouve également parmi les nanoparticules protéiques les nanoparticules de ferritine. Il s'agit d'une protéine présente naturellement dans les plantes, bactéries, animaux ou champignons. Elle a la capacité de s'auto-assembler en cages nanométriques, permettant de présenter de multiples épitopes antigéniques à sa surface. Cette propriété est particulièrement pertinente dans le contexte de virus à haut taux de mutation (Shangen Xu et al. 2025; Celis-Giraldo et al. 2021). Une étude menée en 2022 a démontré que des vaccins basés sur des épitopes de la protéine H du CDV présentés par la ferritine, ainsi qu'un vaccin à ADN codant pour cette protéine fusionnée à la ferritine, induisaient des titres élevés d'anticorps, une forte activité neutralisante, une activation de l'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), et une réponse mixte Th1/Th2 (Wang et al. 2022).

Les nanoparticules inorganiques telles que celles à base d'or ou d'argent, suscitent également un intérêt croissant. Les nanoparticules d'or, par leur petite taille et leur capacité à encapsuler les antigènes, favorisent l'activation des cellules immunitaires (Zhang et al. 2025). Les nanoparticules d'argent, quant à elles, sont faciles à synthétiser, peu coûteuses, et se sont révélées aussi efficaces que l'aluminium (alun) en tant qu'adjuvant dans un vaccin inactivé contre la rage, sans provoquer de toxicité chez la souris ou le chien (Nooraei et al. 2023; Asgary et al. 2016).

Les nanoparticules de polymères naturels sont également utilisées en tant qu'adjuvant. Un des principaux est le chitosane, un polysaccharide obtenu à partir de la chitine. Il favorise l'adhésion aux muqueuses, la libération prolongée des antigènes, la stimulation de la réponse immunitaire, et induit une forte production d'IgA (Shangen Xu et al. 2025). Il a surtout été étudié pour des vaccins sur les animaux de rente, mais une étude de 2023 a montré son intérêt dans le développement d'un vaccin par voie orale contre *Echinococcus granulosus* chez le chien. Ce parasite est responsable de l'échinococcose hydatique, maladie zoonotique où les larves forment des kystes à

l'intérieur des organes de l'homme. Les vers adultes se développent dans l'intestin du chien, hôte définitif, qui va excréter les œufs dans ses fèces. Pour l'instant aucun vaccin est disponible pour les chiens et la prévention repose uniquement sur les traitements antiparasitaires internes (Leroux et al. 2023). Ce vaccin expérimental contient deux antigènes recombinants encapsulés dans des nanoparticules polymériques de PLGA associé au MPLA. Cela permet ainsi au vaccin d'être adapté aux conditions du tractus digestif. Le PLGA et le MPLA sont des polymères synthétiques étudiés en tant qu'adjuvants depuis plusieurs décennies. Dans certains de ces vaccins, les nanoparticules ont également été recouvertes à leur surface de chitosane. Les résultats ont montré que le chitosane a amélioré l'adhésion et l'internalisation des nanoparticules dans des lignées cellulaires intestinales humaines puisque sans lui les nanoparticules étaient restées majoritairement extracellulaire, montrant ainsi que le chitosane améliore la transcytose des antigènes. Il a également induit une meilleure internalisation des nanoparticules dans les macrophages et cellules dendritiques de souris (Leroux et al. 2023). Le chitosane apparaît ainsi comme un adjuvant de choix pour les vaccins mucosaux.

Les nanoparticules lipidiques (LNP) constituent des systèmes de délivrance et des adjuvants puissants, en particulier dans le cadre de vaccins à base d'acides nucléiques (ADN et ARN). Ces structures nanométriques sont composées de cholestérol, de lipides ionisables, de lipides modifiés par du polyéthylène glycol (PEG) et de phospholipides. Les LNP vont protéger l'ADN ou l'ARN de la dégradation extracellulaire, faciliter leur transport dans l'organisme, et optimiser leur pénétration intracellulaire en vue d'une expression antigénique efficace dans les cellules cibles, notamment les cellules présentatrices d'antigènes (Shangen Xu et al. 2025). Ils sont notamment utilisés dans le développement de vaccins à ARN contre la rage. En 2022, une étude a démontré l'efficacité d'un vaccin à ARN messenger codant pour la glycoprotéine G du virus de la rage (RABV), encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Ce vaccin a induit une réponse humorale robuste avec des titres d'anticorps neutralisant significativement plus élevés que ceux obtenus avec un vaccin inactivé, ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire de type Th1 marquée. L'immunisation canine avec deux doses du vaccin a permis un taux de survie de 100 % contre seulement 33,33% de survie à 3 mois avec le vaccin inactivé (Li et al. 2022). Ces résultats illustrent le potentiel immunogène élevé de la plateforme ARNm-LNP. Cette

technologie a été récemment utilisée dans les vaccins à ARNm de la gamme Nobivac NXT contre la rage, l'influenza canin H3N2 et le FeLV, commercialisée depuis 2024 en Amérique du Nord par MSD. Par ailleurs, les LNP ont également été utilisées dans la conception d'un vaccin à ADN contre la maladie de Carré (CDV). Les résultats de l'étude ont montré que le vaccin à ADN encapsulé avec les LNP avait induit des réponses immunitaires significativement supérieures à celle du vaccin sans LNP, avec des taux plus élevés d'anticorps neutralisants et de cytokines, montrant l'intérêt de ces nanoparticules en terme d'adjuvant et de système de délivrance (Huo et al. 2025). Cependant, les LNP présentent également quelques limites comme des procédures de préparation complexes et des coûts de production élevés (Shangen Xu et al. 2025).

Les nanoparticules représentent une technologie prometteuse en tant qu'adjuvant pour améliorer l'immunogénicité des vaccins, moduler les réponses immunitaires mais aussi induire des réponses mucosales. Toutefois, leur capacité à franchir des barrières biologiques, comme la barrière hémato-encéphalique, impose une évaluation rigoureuse de leur sécurité avant toute généralisation de leur usage en vaccination vétérinaire.

## ii. Les flagellines bactériennes

Les flagellines sont les principaux constituants des flagelles bactériens et appartiennent au groupe des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). Initialement, elles étaient considérées comme des facteurs de virulence favorisant l'adhésion et l'invasion des cellules hôtes par les bactéries. Elles sont désormais reconnues comme un puissant adjuvant vaccinal.

Les flagellines sont détectées par le système immunitaire via les récepteurs Toll-like 5 (TLR5) exprimés à la surface des cellules immunitaires comme les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages ou les cellules épithéliales des muqueuses. Cette interaction conduit à l'activation rapide des cellules de l'immunité innée, avec production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, ce qui va favoriser le recrutement des lymphocytes T et B au niveau des nœuds lymphatiques drainant. Ainsi, les antigènes vaccinaux auront plus de chance de rencontrer les lymphocytes. Par ailleurs, l'expression abondante de TLR5 dans les tissus muqueux confère à la flagelline un intérêt particulier pour l'induction d'une immunité mucoale

dans les contextes de vaccination via les muqueuses (Sokol et al. 2024; Rumbo, Carnoy, Sirard 2017; Hajam et al. 2017).

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont exploré l'intérêt des flagellines comme adjuvants dans des formulations vaccinales expérimentales. En 2021, une étude de Dong et al. a comparé l'efficacité d'un vaccin expérimental contre le virus de la maladie de Carré (CDV) chez la souris, adjuvé soit par des nanoparticules seules, soit par des nanoparticules associées à de la flagelline. Les deux formulations adjuvées ont induit des réponses humorales et cellulaires significativement plus élevées que le vaccin sans adjuvants. Toutefois, l'association nanoparticule-flagelline a généré une réponse plus marquée de type Th1, mieux adaptée à la défense contre les pathogènes intracellulaires (Dong et al. 2021). Une étude récente de 2024 a évalué l'effet adjuvant d'une flagelline recombinante de *Salmonella Typhimurium* dans un vaccin à agent inactivé contre la rage chez la souris. L'activité protectrice du vaccin a été mesurée via le test de puissance NIH, norme de référence internationale pour l'évaluation des vaccins antirabiques inactivés. Le vaccin contenant la flagelline a démontré une activité spécifique 13 fois supérieure à celle du vaccin sans adjuvant (48,69 UI/mL contre 3,75 UI/mL). Après épreuve virulente, la formulation adjuvée a également permis une amélioration significative de la survie des souris (Sokol et al. 2024).

Ces résultats soulignent le potentiel des flagellines pour améliorer l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins, notamment par la stimulation conjointe des réponses humorales et cellulaires. Néanmoins, aucun vaccin vétérinaire n'a à ce jour été commercialisé avec cet adjuvant, et la majorité des données disponibles provient de modèles murins. Il est donc impératif de conduire des études complémentaires, notamment chez les espèces cibles (carnivores domestiques), afin de valider l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de ces formulations.

### iii. Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

Les cytokines jouent un rôle central dans l'orchestration des réponses immunitaires en assurant la communication intercellulaire, l'activation, la prolifération, la différenciation et la migration des cellules immunitaires. Elles modulent également l'inflammation et participent activement au maintien de l'homéostasie immunitaire.

Compte tenu de ces fonctions, leur utilisation en tant qu'adjuvants dans les formulations vaccinales représente une stratégie prometteuse pour renforcer l'immunogénicité des antigènes.

Parmi ces cytokines, le GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) a fait l'objet de nombreuses études pour ses propriétés immunomodulatrices. Il stimule le développement, la maturation et l'activation des cellules dendritiques et permet de recruter les CPA sur le site d'injection (Spunde et al. 2025). Une étude illustrant son efficacité a été menée dans le cadre de la mise au point d'un vaccin oral contre la rage. Le GM-CSF a été intégré dans la souche virale LBNSE, virus atténué de la rage où la glycoprotéine G a été modifiée. Les chiens vaccinés ont présenté une activation significativement accrue des cellules dendritiques et des lymphocytes B, ainsi que des titres en anticorps neutralisants plus élevés par rapport au groupe d'animaux vaccinés avec la souche LBNSE seule (Zhou et al. 2015).

Le G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), a également été étudié comme adjuvant pour sa capacité à induire le développement, la prolifération, la différenciation, la survie et l'activation des neutrophiles et de leurs précurseurs, jouant ainsi un rôle essentiel dans la réponse immunitaire innée (Spunde et al. 2025). Il a notamment été étudié dans un virus recombinant contre l'herpès virus félin de type 1 (FHV-1), dans lequel le virus exprimait le G-CSF. Ce vaccin a renforcé la production d'anticorps neutralisants et stimulé la production de neutrophiles, permettant une réduction significative des signes cliniques suite à l'infection par le FHV-1 (Yang et al. 2025).

Ainsi, les adjuvants à base de cytokines ont démontré des effets immunostimulants prometteurs. Toutefois, leur utilisation requiert une optimisation rigoureuse afin d'éviter une modulation immunitaire non désirée.

#### iv. Le facteur de colonisation A de *Bordetella bronchiseptica* comme adjuvant immunomodulateur

Les adjuvants traditionnels induisent généralement des réponses immunitaires Th1, Th2 ou mixte alors que les réponses immunitaires naturelles à la plupart des infections virales et bactériennes sont de type Th1/Th17. Dans ce contexte, un intérêt croissant s'est porté sur le facteur de colonisation A de *Bordetella bronchiseptica* (BcfA), une protéine de la membrane externe de *Bordetella bronchiseptica*.

*bronchiseptica* est une bactérie Gram négative responsable en partie de la trachéobronchite infectieuse canine (ou toux du chenil), une affection respiratoire très contagieuse des voies aériennes supérieures du chien, souvent compliquée par des surinfections bactériennes secondaires. Le BcfA a été identifié comme un antigène vaccinal capable d'induire des réponses polarisées Th1 et Th17. Contrairement à de nombreux adjuvants, le BcfA n'induit pas de réponse Th2 lorsqu'il est utilisé comme seul adjuvant et exerce une action inhibitrice sur les réponses Th2 lorsqu'il est combiné à des vaccins contenant de l'alun. Ainsi il limite le risque d'effets indésirables tel que la facilitation de l'infection par les anticorps (Antibody-dependant enhancement, ADE). BcfA agit principalement via l'activation du récepteur TLR4 sur les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse, favorisant ainsi leur maturation et leur capacité à présenter l'antigène (Shamseldin et al. 2024). En 2019 une étude a évalué l'efficacité de BcfA en tant qu'antigène et adjuvant pour protéger des souris contre *Bordetella bronchiseptica*. Les résultats ont montré que le BcfA a induit des taux d'IgG similaires au vaccin BcfA-Alum mais avec une polarisation Th1/Th17. Il a également protégé efficacement les souris contre l'infection à *Bordetella bronchiseptica* et réduit significativement la charge bactérienne dans les poumons et la trachée (Ks et al. 2019).

Ces résultats confirment le potentiel du BcfA en tant qu'adjuvant vaccinal, capable de moduler la réponse immunitaire et induire une immunité Th1 et Th17 pour assurer une protection efficace contre les pathogènes bactériens et viraux. Son efficacité a également été démontrée dans des formulations vaccinales expérimentales contre *B. pertussis* et le SARS-CoV-2 chez l'Homme, ce qui souligne l'intérêt de cette molécule dans le développement de vaccins ciblant les infections respiratoires.

### 3. Le développement de nouvelles technologies vaccinales

Au cours des dernières décennies, les avancées en immunologie, biologie moléculaire et biotechnologie ont conduit à l'émergence de nouvelles plateformes vaccinales, conçues pour renforcer l'efficacité et la sécurité des vaccins destinés aux carnivores domestiques. Cette partie s'intéresse aux approches innovantes actuellement explorées chez ces espèces. Bien que la majorité de ces vaccins

demeure encore au stade expérimental chez les carnivores domestiques, certains ont d'ores et déjà trouvé des applications concrètes chez les animaux de production, démontrant ainsi leur efficacité et l'intérêt de ces technologies en médecine vétérinaire.

#### a. Les vaccins à base d'acides nucléiques

Les vaccins à base d'acides nucléiques, qu'il s'agisse d'ADN ou d'ARN représentent une avancée technologique majeure en vaccinologie. Bien qu'ils soient étudiés depuis plusieurs décennies, ils ont connu un essor ces dernières années. Ces vaccins reposent sur l'introduction dans l'organisme d'un acide nucléique codant pour un ou plusieurs antigènes d'intérêt, conduisant à la synthèse *in situ* de ces antigènes par les cellules de l'hôte. Cette approche permet de mimer une infection endogène, induisant ainsi une réponse immunitaire complète impliquant à la fois les lymphocytes B (réponse humorale) et les lymphocytes T (réponse cellulaire) (Zhang et al. 2025).

##### i. Les vaccins à ADN

Les recherches pour développer des vaccins à ADN ont commencé dans les années 1960. Depuis, quelques vaccins vétérinaires ont été commercialisés : un vaccin contre le virus de la nécrose hématopoïétique infectieuse (IHNV) chez le saumon en 2005, un contre l'alphavirus de sous type 2 du saumon (SAV3) en 2016 et un contre le virus de l'influenza aviaire (H5N1) en 2017 (Pagliari et al. 2023). Toutefois, aucun vaccin de ce type n'a encore été autorisé chez les carnivores domestiques.

Les vaccins à ADN reposent sur l'administration de plasmides circulaires contenant les séquences codantes des antigènes cibles. Après administration, ces plasmides doivent être internalisés par les cellules de l'hôte, un processus qui peut se faire via plusieurs mécanismes : diffusion à travers des pores membranaires naturels et transitoires de la membrane plasmique, endocytose, ou encore perturbation mécanique de la membrane induite par un stress hydrostatique. Une fois à l'intérieur des cellules, les plasmides migrent vers le noyau où l'ADN est transcrit en ARNm, qui sera ensuite traduit en protéines antigéniques. Ces protéines peuvent subir diverses modifications post-traductionnelles (glycosylation, repliement) et être soit sécrétées sous forme soluble en extracellulaire, soit déclencher les voies d'inflammation intracellulaire, soit être présentées à la surface des cellules via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), activant ainsi les voies immunitaires

innées et adaptatives. Ce mode d'action permet l'induction conjointe de réponses humorales et cellulaires (Figure 4) (Pagliari et al. 2023; Zhang et al. 2025).

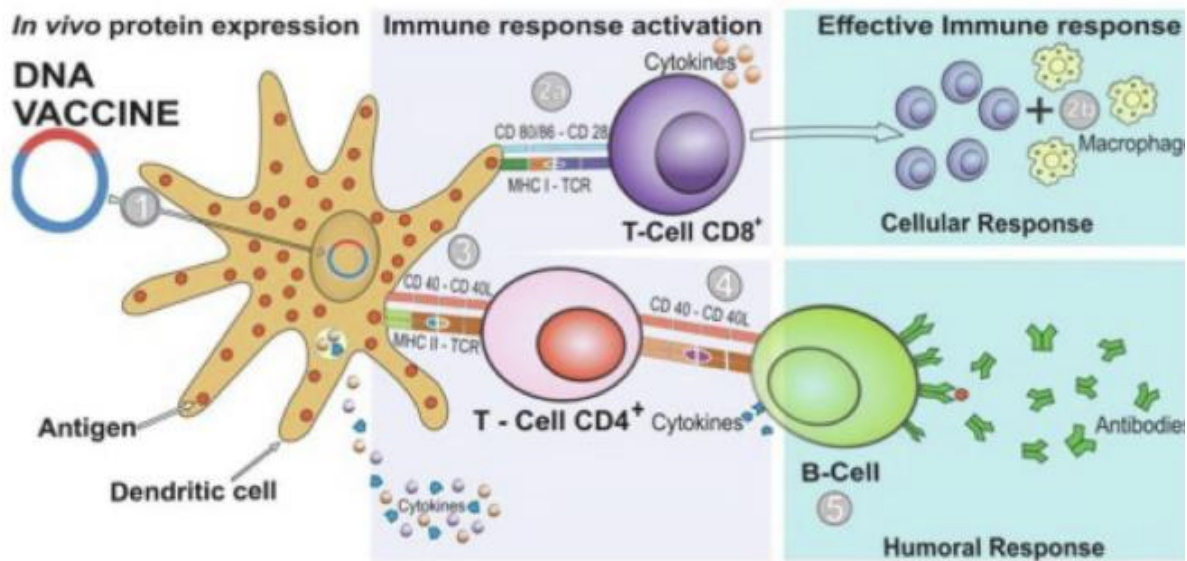


Figure 4 : La réponse immunitaire induite par les vaccins à ADN (Zhang et al. 2025)

Malgré leur potentiel, les vaccins à ADN présentent encore certaines limites, notamment une immunogénicité parfois insuffisante, en particulier lorsque les antigènes exprimés sont faiblement immunogènes. Pour pallier ces limites, plusieurs approches sont en cours dont l'utilisation d'adjuvants, avec notamment les nanoparticules, l'utilisation de méthodes innovantes d'administration comme l'électroporation ou les micro-aiguilles, ainsi que les stratégies prime-boost combinant l'ADN avec d'autres formulations vaccinales.

Ces vaccins présentent néanmoins de nombreux avantages par rapport aux vaccins traditionnels. Tout d'abord ils ont la capacité d'induire simultanément des réponses immunitaires cellulaires et humorales tout en ayant la possibilité d'inclure plusieurs gènes à un plasmide afin d'élargir la couverture antigénique et ainsi de protéger contre plusieurs variants (comme pour la leptospirose et ses nombreux sérovars). Ils ont ainsi l'avantage d'être adaptés aux jeunes animaux puisqu'ils n'induisent pas d'interférences avec les AOM. Ils ont également une sécurité accrue, en l'absence d'agents pathogènes vivants ou atténués, éliminant le risque de réversion virale. Ils sont également avantageux en terme de production puisqu'ils ont une production efficace à grande échelle grâce à un faible coût, ils sont thermostables, ce qui est très avantageux pour le stockage et la distribution. De plus la plateforme ADN permet des modifications rapides face à des variants émergents, ce qui permet de

s'adapter rapidement au contexte épidémiologique (Pagliari et al. 2023; Silveira et al. 2017; Bashiru, Bahaman 2018).

Bien qu'il n'y ait pas de vaccins commercialisés pour les carnivores domestiques, plusieurs études récentes se sont intéressées au développement de vaccins à ADN pour les carnivores domestiques. Par exemple, en 2023, un vaccin à ADN pour protéger les chiens contre la leishmaniose canine (*Leishmania infantum*) par administration intranasale a été étudié. Ce vaccin non répliquatif, sans marqueur de résistance aux antibiotiques, exprimait un gène codant pour l'analogue du récepteur à la protéine kinase C activé de *L. infantum* (LACK). Ce vaccin a induit une forte réponse cellulaire de type Th1 avec la production de INF- $\gamma$  et d'IgG2, profil considéré comme protecteur contre la leishmaniose (à l'inverse des réponses Th2, associées à une susceptibilité accrue) (Sacks, Noben-Trauth 2002). Lors de l'épreuve virulente, une protection de 60% a été observée avec une réduction significative des signes cliniques chez les chiens vaccinés ainsi qu'une forte diminution de la charge parasitaire dans la moelle osseuse et la rate, suggérant une diminution de la transmission de la maladie (Alonso et al. 2023).

Plusieurs vaccins à ADN ont également été étudiés pour protéger les animaux contre la maladie de carré (CDV). En 2023, Zhao et al ont développé un vaccin à ADN codant pour les protéines H (hémagglutinine) et N (nucléocapside) du CDV pour protéger le furet. Les animaux vaccinés ont montré des réponses immunitaires renforcées avec une réduction des signes cliniques et des lésions histopathologiques. Cependant, le vaccin n'a pas empêché la réplication virale, la virémie et l'excrétion virale et le taux de survie était de 75%. Ce vaccin nécessite ainsi des améliorations avant de pouvoir être commercialisé, notamment avec des adjuvants ou de nouvelles méthode d'administration (Zhao et al. 2023). En 2025, Huo et al ont conçu plusieurs vaccins à ADN codant pour la protéine H et F du CDV, encapsulés dans des nanoparticules lipidiques (LNP)). La protéine H joue un rôle clé dans l'attachement viral à la cellule hôte tandis que la protéine F (protéine de fusion) facilite la fusion membranaire et participe à l'activation des réponses immunitaires cellulaires et humorales contre le CDV, ce qui en fait des cibles majeures pour la vaccination (Jianzhong Wang et al. 2024; Bi, Wang, Xia 2022). De plus, H présente une grande variabilité génétique alors que F est hautement conservée parmi les différentes souches de CDV (da Fontoura Budaszewski et al. 2017). Combiner ces deux protéines

dans les vaccins pourrait alors permettre une meilleure protection contre plusieurs souches de CDV. Ainsi, ces vaccins à ADN ont induit des forts taux en anticorps neutralisant et de cytokines chez la souris. De plus, le vaccin à ADN codant pour les deux protéines H et F a montré un effet synergique avec réponses humorales plus fortes avec des taux en anticorps neutralisants persistants plus de 300 jours chez les chiens, alors qu'avec un vaccin commercial à agent vivant atténué, les taux avaient diminué à 300 jours malgré un rappel à 120 jours. De plus, l'encapsulation dans des LNP a significativement amélioré la réponse immunitaire (Huo et al. 2025). Ces résultats préliminaires suggèrent que ce vaccin à ADN combiné à des LNP représente une stratégie prometteuse pour la prévention de la maladie de Carré aussi bien chez les carnivores domestiques que les animaux sauvages, en apportant également une solution contre les mutations du virus. Des études supplémentaires, notamment avec des épreuves virulentes sont nécessaires pour valider leur efficacité en conditions réelles.

## ii. Les vaccins à ARN messenger

L'ARN messenger (ARNm) est une molécule biologique qui joue un rôle central dans la traduction de l'information génétique contenue dans l'ADN en protéines, via l'action des ribosomes dans le cytoplasme cellulaire. Le principe des vaccins à ARNm repose sur cette capacité : fournir à l'organisme une séquence codant pour un antigène d'intérêt afin que les cellules de l'hôte synthétisent elles-mêmes la protéine immunogène et déclenchent une réponse immunitaire protectrice. Les vaccins à ARNm sont également étudiés depuis plusieurs décennies, mais les premiers vaccins vétérinaires ont été commercialisés ces dernières années avec notamment un vaccin contre l'Influenza aviaire qui a été utilisé en France à partir de 2024 ainsi qu'un vaccin contre le coronavirus de la diarrhée épidémique porcine.

L'ARNm est constitué de plusieurs régions fonctionnelles lui permettant d'être traduit en protéine (Figure 5). Il possède tous d'abord une coiffe à son extrémité 5' qui permet de la protéger contre la dégradation par les nucléases. Elle peut être modifiée pour augmenter la stabilité et l'efficacité de l'ARNm dans les vaccins. Il y a également des régions non traduites (UTRs) à chaque extrémité 3' et 5'. Elles jouent un rôle critique dans la stabilité de l'ARNm, la régulation de sa traduction, la reconnaissance par les ribosomes et les modifications post-transcriptionnelles. Elles peuvent également être modifiées pour améliorer la performance des vaccins. Entre les UTRs

se situe la région codante (ORF) qui sera traduite en protéines. Enfin, à l'extrémité 3' se situe la queue polyadénylée poly(A) dont la longueur détermine la demi-vie de l'ARN puisqu'elle se raccourcit progressivement. Ainsi, lorsqu'elle est rallongée, en plus de rallonger la demi-vie, elle améliore la stabilité et augmente l'expression antigénique (Gote et al. 2023).

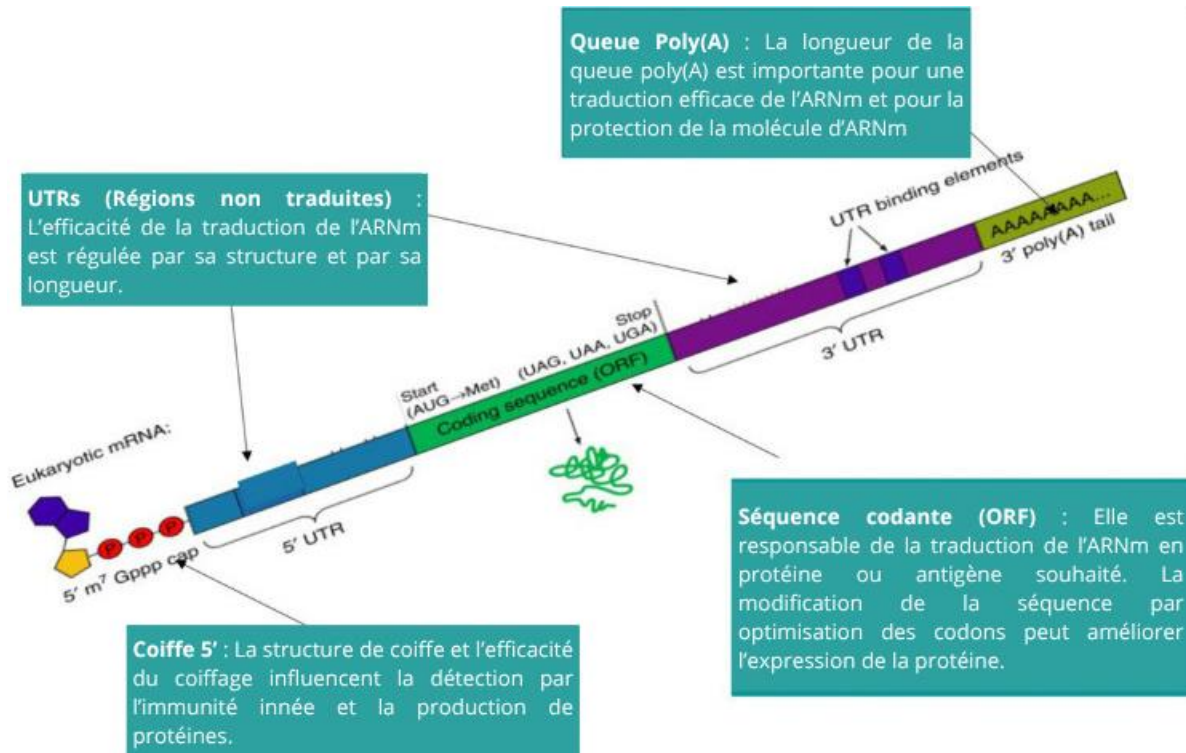


Figure 5 : La composition de l'ARNm (Gote et al. 2023)

Lors de la vaccination, l'ARNm va entrer dans le cytoplasme de la cellule de l'hôte, il va ensuite être traduit en protéine par les ribosomes et être dégradé par les protéases. Les protéines seront ensuite présentées à la surface cellulaire par les molécules du CMH ou sécrétées dans le milieu extracellulaire. Les fragments antigéniques vont alors activer les lymphocytes T et B et induire des réponses immunitaires cellulaires et humorales (Figure 6) (Fazel et al. 2024; Gote et al. 2023).

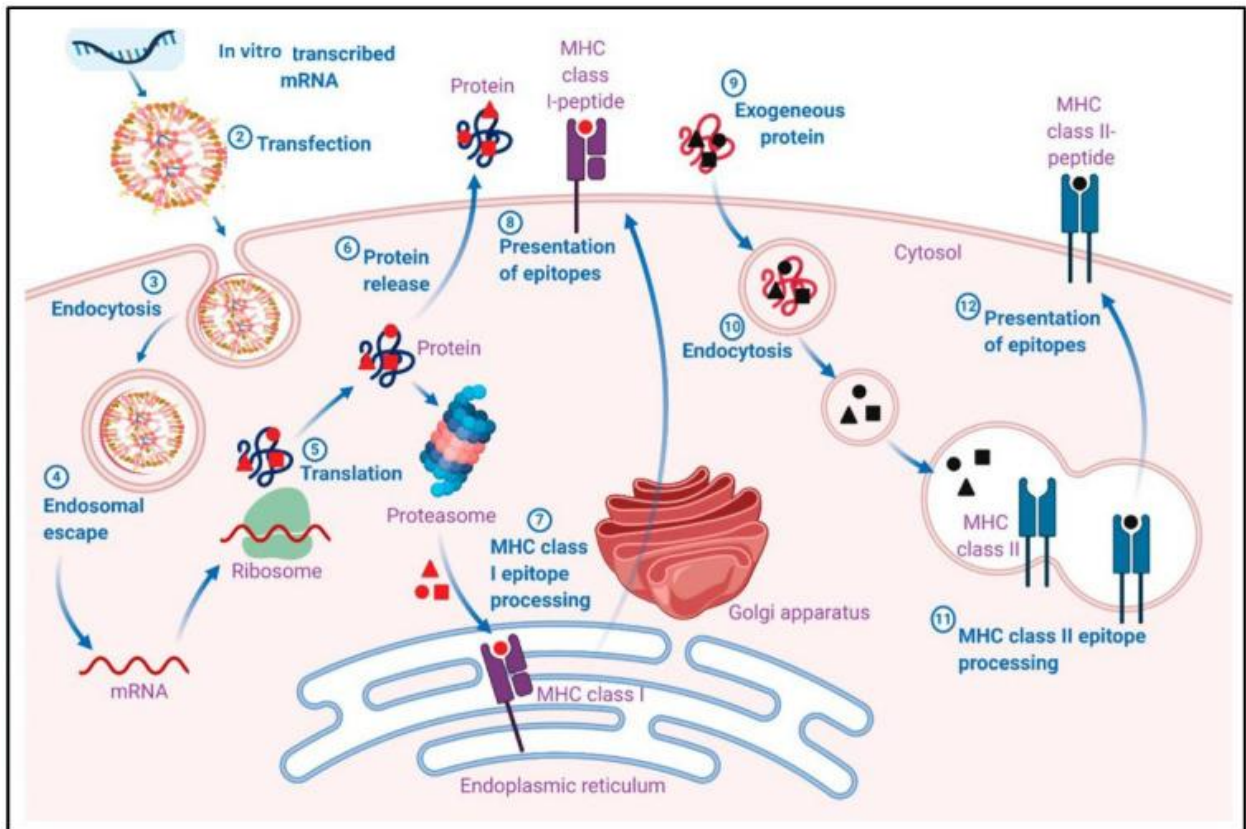


Figure 6 : Mécanisme d'action des vaccins à ARN messager : (1) L'ARNm transcrit in vitro est encapsulé dans une nanoparticule lipidique (LNP), (2) Transfection des molécules vaccinales ARNm-LNP dans les cellules hôtes, à l'aide de lipides spécialisés présents à la surface des LNP, (3) Endocytose de l'ARNm-LNP, (4) Libération de l'ARNm dans le cytoplasme, (5) Traduction de l'ARNm par les ribosomes de la cellule hôte en la protéine antigénique souhaitée, (6) La protéine antigénique est libérée à l'extérieur de la cellule, ou bien elle est dégradée par un protéasome, exposant ainsi les sites antigéniques, (7) Présentation de l'épitope via le CMH I à la surface de la membrane cellulaire aux lymphocytes T CD8+, (9) La protéine exogène libérée précédemment peut être dégradée et présentée via des épitopes de CMH II et être reconnu par les lymphocytes B, entraînant la maturation de ces derniers (Gote et al. 2023)

Les molécules d'ARNm sont de grande taille (104-106 Da) et portent une charge négative, ce qui fait qu'elles ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique des membranes cellulaires. De plus, l'ARNm nu est fragile et peut facilement être détruit et dégradé par les nucléases présentes dans le sang. Ainsi, les vaccins à ARNm ont besoin de transporteurs pour ne pas être dégradés dans le milieu extracellulaire et pour pouvoir rentrer dans les cellules. La technologie la plus utilisée est celle des nanoparticules lipidiques (LNP), même si d'autres nanoparticules peuvent être utilisées comme le chitosane ou le PLGA. Il existe également des vaccins à ARNm autorépliquatif, qui vont posséder en plus une séquence codant pour des protéines de

réplication virale. De cette façon l'ARNm va être amplifié à l'intérieur des cellules ce qui va produire une plus grande quantité de protéines antigéniques (Gote et al. 2023; Fazel et al. 2024).

Ces vaccins vont présenter plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels. Tous d'abord, ils présentent une sécurité élevée puisqu'ils ne contiennent pas d'agent infectieux et qu'ils ne s'intègrent pas à l'ADN de l'hôte. Ils présentent également des facilités ainsi qu'une rapidité de production, ce qui permet également une adaptation rapide face à l'émergence de nouveaux variants. De plus, ils peuvent coder pour plusieurs antigènes à la fois, renforçant ainsi la réponse immunitaire face à des pathogènes complexes (Gote et al. 2023; Fazel et al. 2024).

Plusieurs essais précliniques et cliniques ont démontré l'efficacité des vaccins à ARNm chez les carnivores domestiques. Par exemple, un vaccin a été étudié contre la péritonite infectieuse féline (PIF), où l'ARNm code pour la protéine de la nucléocapside N de la structure interne du virus, le tout encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Le PIF est une maladie virale causée par un virus à ARN, le coronavirus félin (FCoV). Ce virus a plusieurs protéines structurales dont principalement la protéine de spicule (S, spike en anglais) qui permet le tropisme et la fusion cellulaire ainsi que la protéine du nucléocapside N (Chawla et al. 2023). Le FCoV est un virus digestif qui crée des entérites et qui se transmet facilement par voie féco-orale, surtout dans les collectivités. Il est présent chez 70 à 86 % des chats. Il peut cependant muter chez 5-10% des chats pour donner le virus de la PIF, principalement chez les jeunes chats. Il diffère au niveau d'acides aminés de la protéine S, ce qui crée un tropisme pour les monocytes et les macrophages, ainsi qu'une propagation systémique (Brostoff et al. 2024). La PIF peut causer une variété de signes cliniques comme des épanchements, de l'abattement, des troubles neurologiques et entraîne la mort de l'animal dans quasiment 100 % des cas sans traitement. La vaccination est donc essentielle pour protéger les jeunes chats. Cependant beaucoup de vaccins ont été étudiés mais présentent plusieurs limites, même si un vaccin à agent vivant atténué est disponible dans certains pays, mais pas en France. Tous d'abord la plupart des vaccins sont efficaces si le chaton n'a jamais rencontré le virus. Or, ce virus étant très prévalent, les chatons le rencontrent très jeune, avant l'âge de la primovaccination. Certains vaccins ciblent des épitopes uniques du virus de la PIF ou ne ciblent qu'un des deux sérotypes, ce qui limite la

protection puisqu'il existe plusieurs mutations avec des épitopes différents et qu'il n'y a pas de réactions croisées. Enfin, les vaccins pourraient induire le phénomène d'ADE (antibody-dependent enhancement), où les anticorps non neutralisants vont faciliter l'infection en favorisant l'entrée du virus dans les cellules. Les anticorps vont se fixer sur le virus, facilitant l'action des monocytes et des macrophages qui vont alors internaliser le virus, ce qui va lui permettre de se répliquer à l'intérieur et ainsi favoriser sa dissémination. Ce phénomène est surtout présent avec les vaccins qui ciblent la protéine S, ce qui pose problème sur leur efficacité et innocuité (Yuanhong Wang et al. 2024; Brostoff et al. 2024). Ainsi de nouveaux vaccins doivent être développés pour pouvoir protéger les animaux de la PIF. C'est pour cela que Brostoff et al ont développé un vaccin à ARNm codant pour la protéine de la structure interne N. Le principe est d'induire une forte réponse cellulaire pour pouvoir détruire les cellules infectées et limiter le principe d'ADE. De plus, la protéine de la nucléocapside est bien conservée entre les deux sérotypes, ce qui permet d'étendre l'efficacité du vaccin. Ce vaccin a induit des anticorps anti-N ainsi que la production de cellules T CD8 + chez les souris vaccinées (Brostoff et al. 2024). Cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'efficacité de ce vaccin chez des chats.

Des vaccins à ARNm ont également été développés pour lutter contre la rage. En 2022, un vaccin à ARNm, non répliatif, codant pour la glycoprotéine G du RABV et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) a été développé. Ce vaccin a également été optimisé en améliorant la séquence codante ORF, les régions UTR 5' et 3' et en ajoutant une queue polyA de 100 adénines pour maximiser l'expression et renforcer la stabilité de l'ADN. Les résultats ont montré que ce vaccin induit des anticorps neutralisants persistants ainsi qu'une forte réponse Th1 chez la souris. De plus, chez le chien il a protégé 100 % des chiens après inoculation de la dose létale contre 33% avec un vaccin à agent inactivé, montrant que ce vaccin induit des réactions robustes contre le virus de la rage (Li et al. 2022). Cette technologie a également été utilisée pour un vaccin luttant contre l'influenza canin H3N2. Le variant H3N2 est surtout présent aux Etats-Unis et en Asie. Cette maladie respiratoire est fortement contagieuse, principalement dans les collectivités. Elle peut entraîner de la toux, du jetage nasal, de la fièvre et peut dans les cas graves entraîner une bronchopneumonie sévère. Elle présente également un risque d'infection zoonique si le virus mute et contamine l'homme. Développer des vaccins efficaces et limitant la

transmission du virus sont ainsi nécessaires. Une étude de 2024 a développé un vaccin basé sur des particules d'ARN réplicons d'alphavirus exprimant un gène de l'hémagglutinine du virus de l'influenza canin de type A H3N2, empaqueté avec la protéine de capsid et les glycoprotéines du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne. Ce vaccin a induit une réduction significative de la durée et la sévérité des signes cliniques ainsi qu'une diminution de la durée et de la quantité de virus excrété (passant d'une médiane de 6 jours à 1 jour) chez les chiens vaccinés par rapport au groupe contrôle. De plus, il a réduit la fréquence des lésions de consolidation pulmonaire ainsi que l'incidence des pneumonies suppurées (Classe et al. 2024). Ce vaccin semble donc prometteur pour diminuer la sévérité des infections de l'influenza canin ainsi que pour diminuer la transmission du virus.

En 2024, le laboratoire MSD a franchi une étape majeure avec la commercialisation en Amérique du Nord de la gamme NOBIVAC NXT®, les premiers vaccins vétérinaires pour carnivores domestiques à ARNm disponibles sur le marché. Elle comprend des vaccins contre la rage, l'influenza canin (H3N2) et la leucose féline (FeLV). Ces formulations sont conçues pour cibler efficacement les cellules dendritiques et nécessitent de faibles volumes d'injection (0,5 mL)

#### b. Les pseudo-particules virales

Les pseudo-particules virales (Virus-Like Particles, VLP) sont des nanoparticules issues de l'autoassemblage des protéines de capsid virale. Elles miment ainsi de façon quasi-identique la morphologie et la conformation antigénique des virus naturels mais sont dépourvues de matériel génétique. Leur structure hautement ordonnée et leur préservation de la conformation antigénique native constituent des motifs PAMP, communs à de nombreux pathogènes mais absent chez l'hôte, ce qui va déclencher les mécanismes de reconnaissance de l'immunité innée. De plus, grâce à leur taille nanométrique, entre 10 et 200 nm, elles vont facilement entrer dans les capillaires lymphatiques et induire une immunité adaptative dans les organes lymphoïdes secondaires, qui sera à la fois humorale et cellulaire (Figure 7). Différents systèmes d'expression permettent la production de VLP, incluant les bactéries (*Escherichia coli*), les levures, les cellules de mammifères ou végétales. Cependant, le système le plus couramment utilisé est le système baculovirus-cellules d'insectes (par exemple Sf9, *Spodoptera frugiperda*). Les VLP présentent une sécurité

accrue par rapport à d'autres vaccins puisqu'elles ne contiennent pas de génome viral, ce qui limite les risques de réversion virales ou d'infections. Elles induisent également une stabilité des antigènes supérieure à des antigènes solubles (Zhang et al. 2025; Fuenmayor, Gòdia, Cervera 2017; Crisci, Bárcena, Montoya 2013). En médecine vétérinaire, un seul vaccin à VLP est actuellement commercialisé, celui dirigé contre le circovirus porcin de type 2 (PCV2). Néanmoins, plusieurs candidats vaccins à base de VLP sont en développement pour d'autres espèces, en particulier les carnivores domestiques.

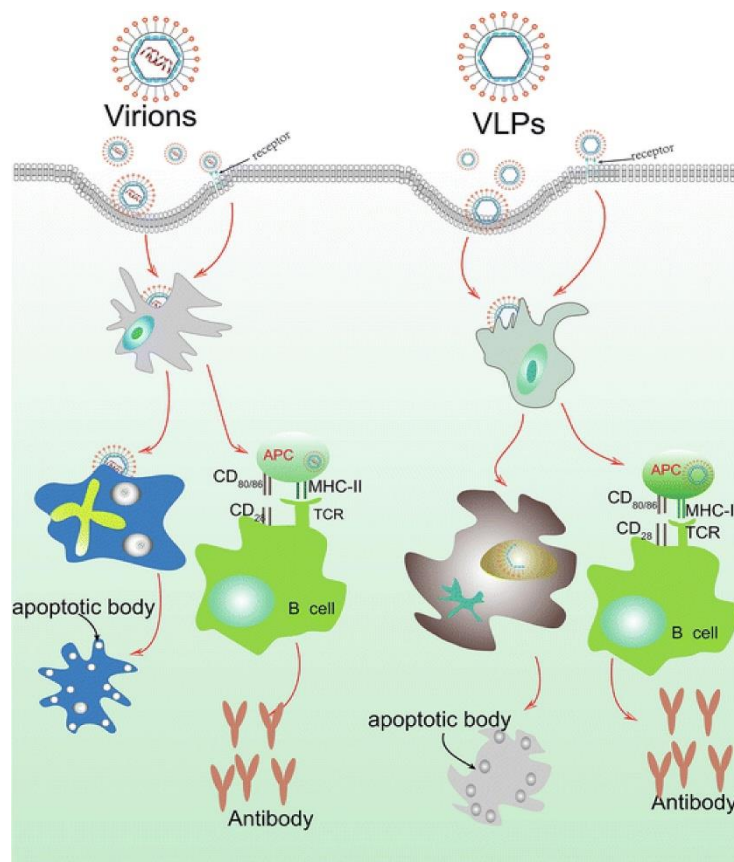


Figure 7 : Les pseudo-particules virales induisent des réponses immunitaires fortes, semblable à celles des infections naturelles (Zhang et al. 2025).

On peut retrouver, par exemple, des VLP dans le développement de vaccin contre le calicivirus félin (FCV). Un vaccin à base de VLP exprimant la protéine de capsid majeure VP1 a induit une production significative d'anticorps neutralisant chez les chats vaccinés. De plus, il réduit significativement les signes cliniques, la virémie et l'excrétion virale après infection virale par des souches de génotypes GI et GII du FCV. Ce candidat apparaît alors prometteur pour protéger les chats et limiter la propagation du FCV (Yupeng Yang et al. 2024). On peut également trouver des VLP

dans des vaccins contre la rage. En 2020, un vaccin à VLP exprimant la glycoprotéine G du RABV a été expérimenté avec différents adjuvants. L'association avec des liposomes et de la saponine a permis d'induire, chez le chien et le chat, des taux en anticorps neutralisants supérieurs au seuil de protection en une seule injection (Fontana et al. 2020). Une autre stratégie a combiné les VLP avec un vecteur canarypox recombinant (ALVAC) exprimant les protéines G et M du RABV pour améliorer l'efficacité et diminuer les coûts de fabrication. Ce vaccin a induit des réponses humorales avec des IgG et des anticorps neutralisants plus précoces et plus fortes qu'un vaccin commercial inactivé chez la souris. Il les a également toutes protégé de l'infection létale. Chez le chien et le chat il a induit des réponses humorales plus intenses et prolongées que le vaccin inactivé, montrant l'efficacité de ce vaccin (Meng et al. 2024). L'association VLP-ALVAC a également été testée pour un vaccin exprimant les protéines M (matrice), H (hémagglutinine) et F (fusion) du virus de la maladie de carré (CDV). Les résultats de l'étude ont montré une séroconversion rapide avec des titres en anticorps élevés chez le vison et le renard, bien que les essais n'aient pas été réalisés chez le chien et qu'aucune épreuve de virulence n'ait été réalisée (Gong et al. 2020). Un vaccin expérimental contre l'influenza canin H3N2 a également été développé avec des VLP exprimant les gènes pour l'hémagglutinine HA et la neuraminidase NA. Le vaccin a induit des titres élevés en anticorps chez le chien et a assuré une protection efficace après une épreuve virulente, comparable à celle conférée par le vaccin commercial à agent inactivé. Administré par voie intranasale, il a stimulé des réponses immunitaires de type Th1, Th2 et Th17 plus marquées que par voie intramusculaire, bien que seule l'administration intramusculaire ait permis de bloquer complètement l'excrétion virale (Ge et al. 2024). En 2016, Jin et al ont développé un vaccin avec des VLP formées par autoassemblage des protéines VP2 qui composent la capsid virale du parvovirus canin (CPV). Que le vaccin soit administré par voie orale ou par voie intramusculaire, les chiens ont développé des titres en anticorps supérieurs au seuil protecteur (HI > 1:80) (Jin et al. 2016).

Toutes ces études montrent ainsi que les VLP représentent une stratégie innovante pour formuler des vaccins efficaces et sûrs pour lutter contre les virus.

### c. Les particules de type bactérienne

Les particules de type bactérienne (Bacterium-like particles, BLP) représentent l'équivalent bactérien des pseudo-particules virales (VLP). Elles sont constituées du squelette de peptidoglycane des bactéries lactiques, principalement *Lactococcus lactis* et permettent d'exprimer à leur surface des protéines antigéniques vaccinales exogènes. Les BLP constituent une catégorie de vaccins sous-unitaires et sont à la fois un vecteur vaccinal et un adjuvant (Niu et al. 2024). Les bactéries utilisées sont des bactéries lactiques, non pathogènes, traditionnellement utilisées pour la fermentation et la conservation des denrées alimentaires (Zhou et al. 2023). Ces bactéries vont subir un traitement thermique acide qui va les inactiver en éliminant l'intégralité du contenu intracellulaire, tout en préservant leur forme et leur taille (Figure 8). Les antigènes vaccinaux sont ensuite fusionnés à des protéines d'ancrage pour pouvoir être exprimés à la surface de la BLP. Des séquences *linkers* peuvent également être ajoutés afin d'améliorer la stabilité des liaisons antigènes-protéines d'ancrage (Zhou et al. 2023).

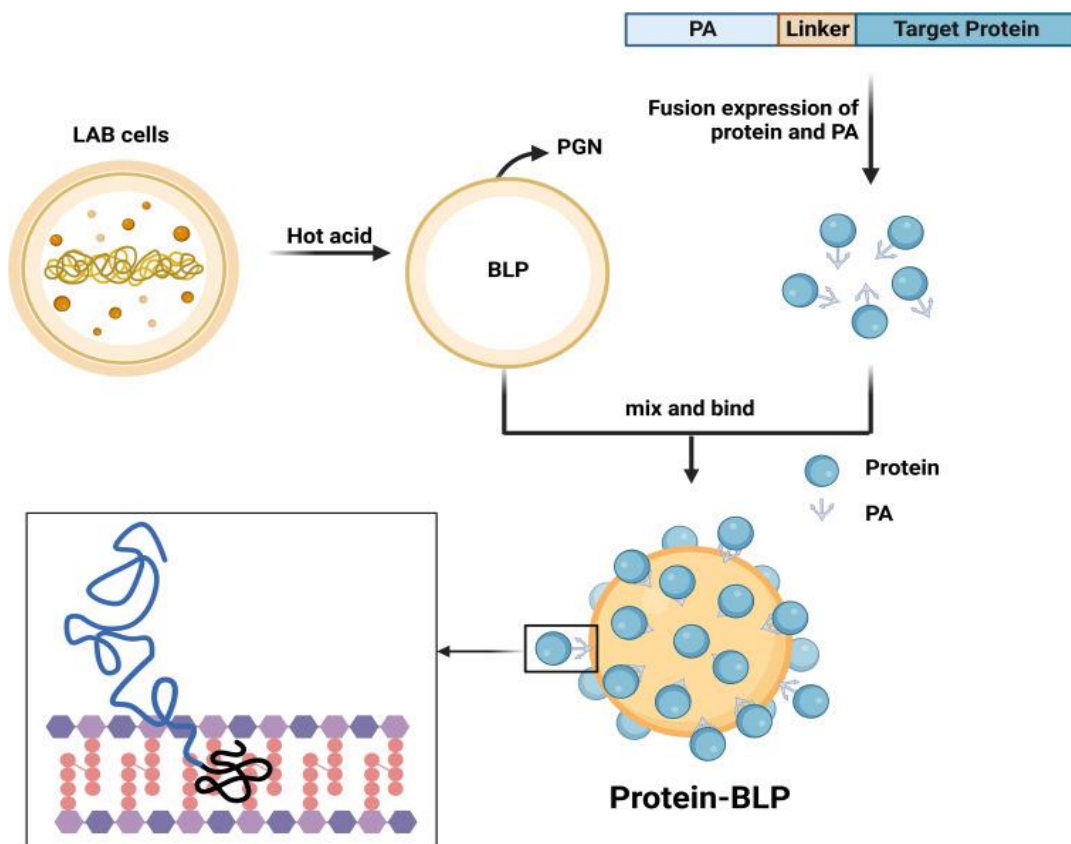


Figure 8 : Processus de fabrication des particules de types bactériennes (BLP) ; LAB : bactéries lactiques ; PA : protéine d'ancrage (Zhou et al. 2023)

Les BLP activent l'immunité innée en interagissant avec les récepteurs Toll-like 2 (TLR2) et en activant et favorisant la maturation des cellules dendritiques. Elles vont également induire une immunité des muqueuses. En effet, les BLP conservent la taille de *L. lactis* vivants, environ 1 µm, ce qui est adapté à la capture par les cellules M situées dans les plaques de Peyer du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT). De plus, l'immunisation par les muqueuses, qui imite la voie naturelle d'invasion des pathogènes, active l'immunité muqueuse avec la production d'IgA sécrétoire et induit également une réponse immunitaire systémique avec l'activation des lymphocytes B qui vont produire des IgG. Les BLP vont également permettre un meilleur équilibre Th1/Th2 et orientent plutôt la réponse immunitaire vers une réponse Th1 ou Th17 (Zhou et al. 2023).

Les BLP vont présenter plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels. Tous d'abord leur production est simple et peu coûteuse. Elles ont une sécurité élevée puisque les bactéries n'ont plus de matériel génétique et ne contiennent que les antigènes d'intérêt. Elles permettent également l'expression simultanée de plusieurs antigènes grâce à une multitude de protéines d'ancrages. Enfin elles peuvent être administrées via différentes voies. Cependant, une étude a montré que, pour l'instant, la voie intranasale induisait une meilleure réponse immunitaire que la voie orale (Sudo et al. 2023). Les BLP ne sont parfois pas assez immunogènes et nécessitent l'ajout d'autres adjuvants ou bien des administrations répétées (Zhou et al. 2023).

A ce jour, aucun vaccin vétérinaire n'est commercialisé avec des BLP, mais de nombreux vaccins expérimentaux sont en cours d'étude. Pour les carnivores domestiques, on va retrouver plusieurs études utilisant les BLP pour développer des vaccins contre la maladie de Carré (CDV). Une première étude a développé trois vaccins à BLP à partir de *Lactococcus lactis* en utilisant le système de présentation de surface GEM-PA comme protéine d'ancrage. Un premier vaccin exprime la protéine F du CDV sous forme trimérique, un deuxième la protéine H sous forme tétramérique et le troisième comprenait un mélange des deux vaccins précédents. Les trois vaccins étaient adjuvés avec l'adjuvant ADJ-802. Ces vaccins ont été administrés à différents groupes de souris et de chiens par voie intramusculaire. Le mélange de vaccins a induit des niveaux en anticorps IgG et en anticorps neutralisants supérieurs aux deux autres vaccins, ainsi qu'une sécrétion plus élevée en cytokines (Liu et al. 2024). Une autre

étude a développé un vaccin à BLP à partir de *L. lactis* exprimant les glycoprotéines F et H du CDV et adjuvé avec du sel colloïdal de Manganèse. Administré par voie intramusculaire à des souris et des chiens, le vaccin a induit une forte production d'anticorps IgG avec une activation marquée des lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi qu'une réponse mixte Th1/Th2. Après épreuve virulente chez le chien, ce vaccin a également permis une protection efficace avec une réduction des signes cliniques et une réduction notable de l'excrétion virale (Jianzhong Wang et al. 2024). Un vaccin à BLP a également été mis au point contre le FHV-1. Ce vaccin comporte un mélange équimolaire de trois BLP de *L. lactis* exprimant les glycoprotéines gB, gC et gD du virus via GEM-PA. Ce vaccin a été adjuvé avec Gel02. Administré par voie intramusculaire à des souris, ce vaccin a induit des niveaux élevés en anticorps neutralisants et en cytokines inflammatoires. Il a également activé les lymphocytes B et T CD4+ et CD8+ et a induit une réaction immunitaire mixte Th1/Th2 (Jiao et al. 2023).

En conclusion, les BLP constituent une plateforme vaccinale innovante, offrant une forte sécurité et efficacité immunologique. Bien que leur usage reste expérimental, leur potentiel pour le développement de vaccins muqueux de nouvelle génération est particulièrement intéressant.

#### d. Les innovations grâce aux vaccins recombinants

Les vaccins recombinants à vecteur viral reposent sur l'introduction au sein du génome d'un micro-organisme des séquences génétiques issues d'un agent pathogène cible, codant pour des antigènes d'intérêt immunologique. Le vecteur, le plus souvent un virus non répliquatif, va pénétrer dans les cellules de l'hôte et ainsi produire les protéines antigéniques. Ces dernières vont alors être captées et présentées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et induire des réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires. L'incapacité de ces virus à se répliquer dans l'hôte confère à ces vaccins une sécurité élevée, comparable à celle des vaccins à agents sous-unitaires ou inactivés. Par ailleurs, ces vaccins présentent l'avantage de cibler les antigènes les plus immunologiques, évitant ainsi d'exposer le système immunitaire à l'ensemble des antigènes du pathogène entier, ce qui limite les risques d'effets indésirables et améliore la spécificité de la réponse (Aida et al. 2021; Van Kampen 2001).

Plusieurs familles virales peuvent être utilisées comme vecteurs aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Les premiers à avoir été étudiées, mais également les plus utilisées, sont les poxvirus, en raison de leur grande taille génomique, leur stabilité et leur capacité d'intégration de gènes exogènes. Parmi eux, les canarypoxvirus occupent une place centrale puisqu'ils constituent à ce jour les seuls vecteurs utilisés dans des vaccins recombinants commercialisés chez les carnivores domestiques. Ces vaccins sont utilisés pour la prévention de la rage (RABV), de la leucose féline (FeLV) mais également contre la maladie de carré, bien que ce dernier vaccin ne soit pas disponible en France. D'autres familles de virus sont également utilisées comme les adénovirus, les herpesvirus ou les alphavirus. Bien qu'aucune formulation vaccinale reposant sur ces familles virales ne soit encore commercialisée chez les carnivores domestiques, de nombreux travaux expérimentaux et essais précliniques sont en cours (Aida et al. 2021; Van Kampen 2001; Wang et al. 2025). Cette partie va développer les avancées récentes dans l'utilisation de ces vecteurs viraux pour le développement de vaccins recombinants destinés aux carnivores domestiques.

#### i. Les vaccins recombinants à Adénovirus humain de type 5 (Ad5)

Les adénovirus sont des virus à ADN largement étudiés comme vecteurs pour le développement de vaccins recombinants. Afin d'assurer la sécurité des vaccins, les adénovirus vaccinaux sont rendus déficients en réplication par délétion ciblée de gènes essentiels. Trois générations de vecteurs adénoviraux déficients en réplication ont ainsi été développées. La première a vu les gènes E1 et E3 supprimés alors que pour la deuxième les gènes E2 et E4 ont également été supprimés. Enfin, la troisième génération se caractérise par l'élimination de la quasi-totalité du génome viral, à l'exception des éléments indispensables à l'emballage et à l'expression du transgène. Cette dernière offre une capacité d'insertion accrue pour des séquences génomiques exogènes de grande taille, mais s'accompagne généralement d'une production virale plus faible et d'un niveau d'expression génique inférieur à celui observé avec les vecteurs de première génération. Ces vecteurs présentent plusieurs avantages : ils induisent à la fois des réponses immunitaires humorales et cellulaires robustes, tout en offrant un haut niveau de sécurité puisqu'ils sont incapables de se répliquer. Un des adénovirus les plus utilisés est l'adénovirus humain de type 5 (Ad5) qui est également utilisé dans la conception de vaccins humains. Toutefois, l'existence d'anticorps

préexistants chez l'homme, acquis à la suite d'infections naturelles par Ad5, peut limiter l'efficacité vaccinale. Puisque ce virus est très spécifique d'espèce, les animaux ne peuvent pas avoir d'anticorps préexistants, ce qui en fait un virus très intéressant en tant que vecteur viral (Wang et al. 2025). En médecine vétérinaire, seuls deux vaccins recombinants utilisant l'Ad5 sont commercialisés, bien que cela ne soit pas en Europe. Il s'agit d'un vaccin protégeant contre la fièvre aphteuse (FMDV) chez les bovins et un contre la rage (RABV) pour la faune sauvage (Aida et al. 2021). Bien qu'aucun vaccin recombinant utilisant l'Ad5 ne soit encore disponible pour les carnivores domestiques, plusieurs travaux récents mettent en évidence son potentiel comme plateforme vaccinale innovante, efficace et économiquement accessible.

L'Ad5 a notamment été étudié pour formuler des vaccins contre la péritonite infectieuse féline (PIF). Le premier, formulé en 2024, utilise l'Ad5 pour exprimer la protéine du nucléocapside N du FCoV. Administré en deux injections intramusculaires espacées de deux semaines, il a induit de fortes réponses cellulaires ainsi que des niveaux élevés d'anticorps IgG et IgA sécrétoires chez la souris et le chat. De plus, il a significativement réduit les signes cliniques et les charges virales dans les fèces et tissus intestinaux après une épreuve virulente (Yuanhong Wang et al. 2024). Un deuxième vaccin, formulé en 2025, utilise l'Ad5 pour exprimer la protéine S du FCoV. Le vaccin a induit des taux élevés d'IgG chez le chat et la souris, mais lorsque administré par voie orale, il a induit une production en IgA sécrétoires significativement plus importante que par voie intramusculaire, ainsi qu'une sécrétion accrue d'INF- $\gamma$  et d'IL-4 chez la souris, montrant une induction de la réponse cellulaire. Lors d'une épreuve virulente, le vaccin a conféré une protection clinique complète chez 100 % des chats et a réduit considérablement les charges virales dans les fèces et les tissus intestinaux lorsque le vaccin a été administré par voie orale (Deng et al. 2025). Ces deux vaccins montrent ainsi que l'Ad5 peut induire de fortes réponses humorales et cellulaires contre le FCoV. Cependant ces études ont été réalisées uniquement sur des animaux qui étaient séronégatifs vis-à-vis du FCoV au début de l'étude, ce qui n'est pas toujours le cas lorsqu'on vaccine un chaton.

Les vecteurs Ad5 ont également été utilisés pour développer des vaccins contre la rage (RABV). Un vaccin bivalent à base d'Ad5 exprimant la glycoprotéine G du virus de la rage (RABV) et la protéine H du virus de la maladie de Carré (CDV) a induit des titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre les deux virus associés à des

réponses mixtes de type Th1 et Th2 chez la souris et le renard. De plus, il a permis une protection complète contre la rage chez la souris après épreuve létale et contre la maladie de Carré chez le renard après épreuve virulente (Yan et al. 2020). En 2024, un vaccin basé sur un Ad5 recombinant délété au niveau des gènes E1 et E3 et qui exprime le glycoprotéine G du RABV dans ces deux régions, a été mis au point. Ce vaccin a induit des réponses immunitaires plus robustes et plus durables qu'avec un vaccin commercial inactivé, chez le chien et le chat, avec des taux en anticorps neutralisants élevé et durable ainsi qu'une réponse de type Th1 (Zhang et al. 2024). Un vaccin expérimental a également été développé pour protéger les animaux contre deux maladies zoonotiques et ainsi protéger les hommes en contact avec. L'Ad5 a été utilisé pour exprimer la glycoprotéine G de la rage (RABV) et la glycoprotéine Gn du virus de la fièvre sévère avec thrombopénie (SFTSV). Ce virus, un bunyavirus à la circulation cantonnée à la Chine, est transmis par les piqûres de tiques, les carnivores pouvant jouer le rôle de réservoir. Ainsi ce vaccin veut protéger l'homme de cette maladie en limitant sa propagation par la vaccination en même temps qu'on réalise le vaccin contre la rage. Les résultats de l'étude ont montré que le vaccin induit une forte activation des cellules dendritiques et des lymphocytes B, tout en induisant des réponses de type Th1 et Th2 contre les 2 virus, avec des productions en anticorps neutralisants largement supérieurs au seuil protecteur pour le RABV. De plus il a permis une protection complète contre le défi viral contre la rage ainsi qu'une réduction significative de la charge virale splénique du SFTSV (Zhao et al. 2020).

#### ii. Les vaccins recombinants à Herpesvirus félin (FHV)

Les herpesvirus représentent également une famille de virus particulièrement étudiée comme vecteurs recombinants. Ce sont des virus à ADN double brin qui vont induire des latences à vie. Leurs génomes étant de taille importante et comprenant de nombreux gènes non essentiels, ils permettent d'insérer aisément des séquences génomiques exogènes codant pour des antigènes hétérologues sans compromettre la réplication virale. Parmi eux, se trouve l'herpesvirus du dindon (HVT), déjà exploité en aviculture comme vecteur vaccinal. Plusieurs vaccins commerciaux reposant sur ce vecteur sont disponibles et assurent une protection contre des maladies des volailles, notamment la laryngotrachéite infectieuse aviaire (ILTV), la bursite infectieuse (IBDV), la maladie de Newcastle (NDV) ou l'influenza aviaire de sous type H5.

A ce jour, aucun vaccin recombinant à Herpesvirus est disponible pour les carnivores domestiques, mais les dernières études montrent que l'herpèsvirus félin de type 1 (FHV-1) semble être un vecteur prometteur. Il possède en effet de nombreux gènes non essentiels, comme les gènes TK, gE, gI ou PK, qui peuvent être remplacés par des gènes exogènes codant pour des antigènes d'intérêt, sans nuire à la réplication virale. Ces propriétés permettent d'envisager le développement de vaccins multivalents, capables d'induire une protection non seulement contre l'agent pathogène inséré, mais également contre le FHV-1 lui-même, responsable de la rhinotrachéite infectieuse féline. De plus ce virus présente une forte stabilité génétique et par la délétion de gènes de virulences, peut constituer un vecteur sûr. Puisqu'il induit une infection latente, il pourrait également induire des immunités de longues durées, associées à des réponses immunitaires humorales et cellulaires robustes. Cependant un défi majeur subsiste, l'existence d'immunités préexistantes contre le FHV-1 dues à des infections naturelles et antérieures. Les réponses immunitaires induites pourraient limiter l'efficacité de ces vaccins recombinant en accélérant l'élimination du vecteur viral avant l'établissement d'une réponse immunitaire complète (Luo et al. 2024; Cottingham et al. 2021).

Plusieurs vaccins expérimentaux basés sur le FHV-1 ont été développés chez le chat. Un vaccin basé sur le FHV-1 délété des gènes TK, gI et gE et exprimant la protéine VP2 du virus de la panleucopénie féline (FPV), a induit chez le chat des titres élevés en anticorps neutralisants contre ces deux virus. Il les a également protégés contre des épreuves virulentes avec le FPV et le FHV-1 (Mengfang Yang et al. 2024). Un autre vaccin expérimental a été développé avec le virus FHV-1 délété des gènes gI et gE qui ont été remplacés par le gène de la glycoprotéine G du RABV. La délétion des gènes n'a pas affecté la réplication du virus dont les titres en fin de cultures étaient les mêmes que ceux du virus parental. Ce vaccin a induit chez le chat, une protection complète sans signes cliniques après les deux épreuves virulentes, avec des titres en anticorps plus élevés que ceux induit par certains vaccins commerciaux, protégeant ainsi contre les deux virus. Cependant le fait que ces deux virus induisent une latence dans le ganglion trigéminal soulève des inquiétudes quant à une potentielle surcharge virale et la sécurité du vaccin sur des animaux déjà vacciné (Chen et al. 2019). Enfin une souche recombinante de FHV-1 délété des gènes gI et gE exprimant la protéine VP1 du calicivirus félin (FCV) a été utilisé dans un vaccin expérimental bivalent pour

protéger les chats contre le syndrome coryza. Ce vaccin a permis la production d'anticorps neutralisants contre les deux virus ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire. De plus après épreuve virulente avec le FHV-1 et le FCV, les chats ont présentés des signes cliniques plus légers que ceux non vaccinés ainsi qu'une réduction de l'excrétion virale (Tang et al. 2024). Ce vaccin est donc prometteur pour diminuer les symptômes ainsi que la transmission du syndrome coryza.

### iii. Les vaccins recombinant au virus de la rage (RABV)

Le virus de la rage (RABV) constitue également une plateforme prometteuse en tant que vecteur recombinant pour le développement de vaccins. L'un de ses principaux atouts réside dans sa capacité à exprimer des antigènes exogènes tout en induisant simultanément une réponse immunitaire protectrice contre la rage. En tant que vecteur il permet un rendement viral élevé, tout en permettant une forte expression des protéines exogènes, ce qui se traduit par l'induction de réponses immunitaires humorales et cellulaires robustes (Jiao et al. 2024).

Dans ce contexte, plusieurs vaccins bivalents expérimentaux basés sur le RABV ont été développés, bien qu'aucun n'ait encore atteint le stade de la commercialisation. Une étude de 2017 a mis au point un vaccin recombinant inactivé à partir du RABV exprimant les glycoprotéines F et H du virus de la maladie de Carré (CDV). Chez le furet, ce vaccin a induit des titres en anticorps contre la rage supérieur au seuil de protection défini par l'OMS (0,5 UI/mL), ainsi que des taux élevés en IgG et anticorps neutralisant contre le CDV. De plus il a assuré une protection complète contre une infection létale par le CDV. Ce vaccin apparaît donc prometteur pour vacciner les animaux à la fois contre la rage et la maladie de Carré, surtout pour les animaux errants ou la faune sauvage (da Fontoura Budaszewski et al. 2017). Un vaccin bivalent rage (RABV) et herpèsvirus félin (FHV-1) a été développé en 2024. Le vecteur basé sur le RABV exprimait le gène gB du FHV-1 et a induit, chez le chat et la souris, des titres en anticorps neutralisants contre la rage supérieurs au seuil protecteur ainsi que des titres élevés en IgG contre le FHV-1 (Jiao et al. 2024). De même, un autre candidat bivalent a été mis au point en intégrant la protéine de capsid VP2 du parvovirus canin (CPV). Cette souche recombinante du RABV a conservé une capacité de réplication comparable à celle de la souche parentale et a induit, chez la souris, des titres en anticorps neutralisant dépassant les seuils protecteurs. De plus, elle a permis un taux de survie de 88 % après une épreuve létale par le RABV (Luo et

al. 2016). Ces résultats démontrent que le RABV représente une plateforme vectorielle particulièrement intéressante pour le développement de vaccins recombinants bivalents.

Par ailleurs, le RABV peut également être utilisé comme vecteur recombinant afin d'améliorer sa propre immunogénicité en portant plusieurs copies du gène codant pour la glycoprotéine G, principal antigène inducteur de la réponse neutralisante. En 2025, un vaccin utilisant une souche recombinante du RABV portant trois copies de ce gène a été développé. Cette souche recombinante a montré une cinétique de réplication comparable à celle de la souche parentale en culture, tout en présentant une expression accrue de la protéine G. Administrée chez le chien et le chat, elle a induit des titres élevés en anticorps neutralisants, supérieurs au seul de protection et supérieur aux titres induits par un vaccin commercial pendant au moins 360 jours. Après une épreuve virulente létale, il a permis une survie de 90 % chez la souris (Wu et al. 2025).

Ainsi, le virus de la rage s'impose non seulement comme un vecteur pertinent pour la conception de vaccins recombinants multivalents, mais également comme une plateforme optimisable pour l'amélioration de sa propre immunogénicité, ouvrant des perspectives majeures pour la vaccination vétérinaire et la gestion des zoonoses.

#### iv. Les vaccins recombinants bactériens

Les bactéries peuvent également servir de vecteurs recombinants pour les vaccins. Dernièrement les recherches se penchent notamment sur l'utilisation de bactéries probiotiques comme plateformes vaccinales. Celles-ci présentent comme avantages d'avoir une innocuité élevée en raison de leur caractère non pathogène, la possibilité d'être administrer via différentes voies d'administrations comme la voie orale ou nasale et induire des réponses immunitaires des muqueuses en plus des réponses systémiques (LV et al. 2020; LeCureux, Dean 2018). Le génome de ces bactéries peut être modifié afin d'exprimer l'antigène vaccinal d'intérêt, qui peut être exprimé de différentes manières, soit ancré à la surface de la bactérie, exprimé en intracellulaire ou sécrété dans le milieu extracellulaire (LeCureux, Dean 2018).

Parmi les vecteurs explorés figure *Bacillus subtilis*, bactérie largement utilisée comme probiotique grâce à ses effets bénéfiques sur la régulation du microbiote intestinal et le renforcement de l'immunité. Dans des conditions environnementales

défavorables, elle peut produire des spores très résistantes, ce qui est intéressant lors d'administration par voie orale puisque la spore protège les antigènes vaccinaux lors du passage dans le tractus digestif. Par ailleurs, elle peut également être utilisée seule en tant qu'adjuvant. De plus, la production des bactéries recombinantes est simple et économique (LV et al. 2020; Guoyan et al. 2019). A ce jour, aucun vaccin vétérinaire commercialisé n'utilise encore ce vecteur, mais plusieurs études expérimentales ont démontré son potentiel. Par exemple, une étude de 2022 a utilisé le système d'exposition de protéines à la surface des spores de *B. subtilis* pour exprimer un peptide dérivé du domaine de répétition héptadique 2 (HR2) de la protéine de spicule du coronavirus félin (FCoV). Les spores ont été administrées à des souris soit par voie orale soit par voie intranasale et ont permis de protéger les antigènes vaccinaux lors du passage dans le système digestif et dans la paroi intestinale. Le vaccin a permis une production significative d'IgG, d'anticorps neutralisants et d'IgA avec une forte activation des lymphocytes. Cependant, aucune évaluation n'a encore été menée chez le chat (Chen et al. 2022). De même, Vogt et al. ont conçu des spores de *Bacillus subtilis* exprimant des peptides antigéniques d'*Echinococcus granulosus* (topomyosine et paramyosine). Ces spores ont été administrées à des chiens par voie orale en trois administrations et ont colonisé l'intestin de ces animaux sans induire d'effets secondaires. Ces spores ont permis d'induire de fortes réponses humorales en IgG contre les deux antigènes. Cependant, l'effet protecteur de ce vaccin expérimental n'a pas été testé lors d'infection par le parasite (Vogt et al. 2018).

Les bactéries lactiques constituent un autre vecteur probiotique d'intérêt. Ce sont également des probiotiques que l'on peut retrouver naturellement dans les systèmes digestif, respiratoires et génito-urinaire des animaux. Elles peuvent également être administrées par voie muqueuse et induire des réponses immunitaires des muqueuses. Leur production en tant que vecteur vaccinal est également simple, à faible coût avec une sécurité élevée puisque les bactéries ne sont pas pathogènes. Les espèces les plus étudiées sont *Lactococcus lactis* et les bactéries du genre *Lactobacillus* (LeCureux, Dean 2018; Jiang et al. 2019). Bien qu'aucun vaccin vétérinaire n'ait encore atteint la commercialisation, plusieurs travaux expérimentaux démontrent leur efficacité. Une première étude a développé un vaccin utilisant des souches recombinantes de *Lactobacillus plantarum* exprimant la protéine VP2 du parvovirus canin CPV-2c, fusionnée avec un peptide ciblant spécifiquement les

cellules dendritiques (DCpep). Deux souches ont été créées, une première permet l'expression de la protéine en intracellulaire tandis que dans la seconde le gène de la protéine psgA, protéine transmembranaire de *Bacillus subtilis*, a été intégré dans le génome pour permettre d'ancrer l'antigène à la surface de la bactérie et de réaliser une exposition de surface. Ces vaccins ont été administrés par voie orale à des souris et des chiens et ont permis une activation efficace des marqueurs de maturation des cellules dendritiques. Ils ont également induit des productions robustes en IgG et INF- $\gamma$  en permettant une réponse orientée Th1. De plus, le vaccin contenant psgA a permis une production plus élevée d'IgA sécrétoire, montrant que la réponse mucoale est plus forte si l'antigène est exposé en surface (Zhe Xu et al. 2025). De même, une souche recombinante de *L. plantarum* a été utilisée pour exprimer la protéine VP2 du virus de la panleucopénie féline (FPV). Développé pour permettre de vacciner les chats à domicile par voie orale, ce vaccin a entraîné une colonisation intestinale importante ainsi qu'une production robuste d'anticorps neutralisant après une administration quotidienne pendant un mois. Après épreuve virulente, ce vaccin a diminué de façon notable les signes cliniques et la mortalité, confirmant son efficacité (Li et al. 2024). La bactérie *L. plantarum* a également été utilisée pour exprimer deux copies du gène codant pour la glycoprotéine du virus de la rage (RABV), fusionnées au peptide DCpep. Ce vaccin a été développé pour réaliser des vaccinations en masses des chiens errants par voie orale dans les régions où la rage est endémique. Il a induit, chez la souris, des titres élevés en IgG avec une réponse mixte Th1/Th2 plutôt orientée Th1. De plus, après épreuve virulente, il a permis la protection de 60% des souris, malgré des titres en anticorps neutralisant inférieurs au seuil recommandé (0,5 UI/mL) (Wang et al. 2020). Enfin, Jiang et al. ont utilisé une souche probiotique de *Lactobacillus casei* pour exprimer la protéine H du virus de la maladie de Carré (CDV). Administré par voie orale ou intranasale à des souris, ce vaccin a induit une forte réponse des muqueuses avec des titres en IgA sécrétoire élevés et humorale avec la production d'IgG. De plus il a permis une réponse Th1, Th2 et Th17 avec la réponse Th2 dominante. Après épreuve virulente chez le chien, ce vaccin a induit une protection complète avec une absence de symptômes et de mortalité et une très faible charge virale (Jiang et al. 2019).

Ainsi les bactéries recombinantes, et en particulier celles basées sur des bactéries probiotiques, constituent une plateforme vaccinale prometteuse. Leur

sécurité, leur faible coût de production, leur capacité à induire conjointement des réponses systémiques et muqueuses, ainsi que leur potentiel à être administrés facilement par voie orale ou nasale, en font des candidats de choix pour de futurs vaccins vétérinaires. Bien qu'aucun vaccin commercial n'ait encore été validé à ce jour, les résultats expérimentaux accumulés démontrent un fort potentiel d'applications cliniques chez les carnivores domestiques.

#### e. Les vaccins vivants à délétion génétique

Les vaccins à agents vivants atténués constituent la catégorie de vaccins la plus utilisée car ils reproduisent de manière quasi naturelle l'infection et induisent une réponse immunitaire robuste, à la fois humorale et cellulaire. Cependant, dans certains cas, un risque de réversion vers une forme virulente du pathogène est présent, ce qui peut engendrer des formes graves de la maladie, en particulier chez les individus immunodéprimés. Afin d'améliorer la sécurité tout en conservant l'efficacité de ce type de vaccin, les avancées en génétique moléculaire ont permis de concevoir une nouvelle génération de vaccins : les vaccins vivants à délétion génétique. Dans ces vaccins, des gènes de virulence non essentiels à la réplication virale ou parasitaire sont supprimés ou mutés. Ces modifications empêchent la restauration spontanée de la virulence tout en maintenant l'immunogénicité du micro-organisme (Zhang et al. 2023). Un autre avantage majeur de ces vaccins est leur capacité à fonctionner comme vaccins DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals), permettant de distinguer les animaux infectés naturellement de ceux immunisés par vaccination, grâce à l'absence des antigènes codés par les gènes délétés. Ce type de vaccin est d'autant plus utile pour les programmes d'éradication et le commerce international des animaux provenant de zones indemnes. On peut également retrouver des vaccins DIVA avec des vaccins inactivés, recombinants ou sous-unités, tant que la composition antigénique diffère du pathogène sauvage (Aida et al. 2021).

À ce jour, ce type de vaccin est déjà utilisé en médecine vétérinaire, notamment contre la maladie d'Aujeszky (herpèsvirus porcin de type 1) chez le porc et contre la rhinotrachéite infectieuse bovine ou IBR (herpèsvirus bovin de type 1) chez les bovins. En revanche, aucun vaccin à délétion génétique n'est encore commercialisé pour les carnivores domestiques.

L'herpèsvirus félin de type 1 (FHV-1) a fait l'objet de nombreuses recherches récentes sur les vaccins vivants délétés. De nombreuses études se sont intéressées à la délétion des gènes gE, gI, TK et PK, impliqués dans la virulence et le neurotropisme, mais non indispensables à la réplication virale. En 2021, une étude s'est intéressée à deux mutants vivants délétés des gènes gE/TK ou seulement PK dans un protocole prime boost hétérologue : les deux premières injections en sous-cutanés suivies d'un rappel par voie intranasale. Administrés à des chats, ces vaccins n'ont provoqué aucun signe clinique et ont induit des anticorps neutralisants ainsi qu'une réponse de type Th1. De plus après épreuve virulente, ils ont réduit significativement les scores cliniques, les lésions pathologiques, l'excrétion virale nasale et la charge en ADN viral dans les ganglions trigéminés, surpassant même un vaccin commercial vivant atténué (Lee et al. 2021). En 2023, deux études ont testé des mutants délétés des gènes TK/gI/gE. Ces souches présentaient une croissance légèrement diminuée par rapport à la souche parentale mais n'induisaient aucun signe clinique après vaccination. Elles ont induit des taux élevés en anticorps neutralisants et après épreuve virulente, elles ont significativement diminué les signes cliniques, les lésions pathologiques et l'excrétion virale (Tang et al. 2023; Yang et al. 2023). Une autre étude a ciblé la réduction de la latence virale en supprimant les gènes US3 et UL50, impliqués dans la formation des particules virales et la neuro-invasion. Le mutant obtenu présentait une virulence fortement atténuée tout en conservant sa capacité répliquative. Il a induit des réponses humorales et cellulaires plus fortes avec un meilleur effet protecteur (moins de signes cliniques, de lésions et diminution de l'excrétion) qu'un vaccin commercial. Il a également diminué les résidus viraux dans les ganglions trigéminés, suggérant une efficacité accrue contre la mise en latence (Qi et al. 2024).

Les vaccins vivants à délétion génétiques ont également été utilisés pour développer des vaccins contre la leishmaniose canine. Dans une première étude, le gène centrin (LiCen) a été délété du génome de *L. infantum*. Ce gène permet la production de la centrine, une protéine liant le calcium, indispensable dans la duplication des centrosomes et responsable du maintien de la morphologie du parasite. Sans elle, le parasite est incapable de se répliquer et le mutant ainsi créé ne peut pas produire la maladie (Abbaszadeh Afshar et al. 2021). Administré à des chiens par voie intraveineuse, ce vaccin a permis une augmentation significative de

l'expression de l'IL-17, ainsi que de lymphocytes T CD4 et CD8. Ainsi il a surtout induit une réponse immunitaire de type Th1 en diminuant la réponse Th2 qui augmente la susceptibilité à la maladie. Après défi par voie intrapéritonéale, le vaccin a eu un taux d'efficacité qui est resté modéré, à 42,85%, montrant que ce vaccin nécessite encore quelques améliorations, comme réaliser plusieurs administrations ou ajouter un adjuvant avant d'être un réel candidat vaccinal (Zarei et al. 2023). Une étude a utilisé une souche atténuée de *Leishmania major*, souche proche de *L. infantum*, délétée du gène p27 pour protéger les chiens contre la leishmaniose canine. La protéine p27 est impliqué dans la production d'ATP dans le parasite. Après administration par voie sous-cutanée à des chiens, ce vaccin s'est montré sûr, sans effets secondaires, et a induit de fortes réponses cellulaires. Après inoculation avec *L. infantum*, le vaccin a diminué significativement les signes cliniques des animaux vaccinés et a réduit la charge parasitaire dans la moelle osseuse et la rate de ces animaux (Elikaee et al. 2022).

On va également retrouver ce type de vaccin dans le développement de vaccins contre la toxoplasmose chez le chat. La toxoplasmose est causée par un parasite, *Toxoplasma gondii*, qui infecte beaucoup d'animaux à sang chaud, dont l'homme. Cependant la reproduction sexuée du parasite se produit uniquement chez les félinés, dont le chat et donne des oocystes non sporulés qui seront excrétés dans les fèces. Une fois dans l'environnement, ils vont subir une méiose qui va les rendre sporulés et infectieux pour l'homme et les autres animaux. Le chat a ainsi une place primordiale dans la transmission du parasite (Ramakrishnan et al. 2019). Cependant, l'homme va principalement s'infecter via l'ingestion de kystes tissulaires dans la viande crue ou mal cuite ou via l'ingestion d'oocystes dans l'eau ou certains aliments. On considère qu'environ un tiers de la population mondiale est atteinte de ce parasite (Shen et al. 2023). L'infection est majoritairement asymptomatique chez l'homme, mais des formes graves sont possibles en cas d'immunodépression. Si la primo-infection a lieu pendant la grossesse, le parasite peut engendrer des avortements, des retards mentaux ou des malformations. Chez les animaux, la toxoplasmose va surtout causer des avortements chez les ovins, ce qui représente des pertes économiques considérables (Ramakrishnan et al. 2019). A ce jour seul un vaccin pour les ovins est disponible sur le marché. Ainsi le développement de vaccins chez le chat va permettre de bloquer le cycle parasitaire et ainsi limiter sa transmission à l'homme et aux animaux d'élevage. Une première étude a supprimé les gènes *Ompdc* et *Uprt* de *T. gondii* dans un vaccin

à agent vivant atténué. Ces deux gènes sont impliqués dans la production et la récupération de l'UMP qui est un nucléotide de l'ARN, indispensable à la prolifération du parasite. Ce vaccin a induit une forte production d'IgG et de cytokines (INF- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-12 et IL-2) chez le chat et la souris. De plus, il a réduit de manière notable l'excrétion d'oocystes dans les fèces félines après administration par voie orale du parasite sauvage, en diminuant de 95,3% l'excrétion et en diminuant la durée d'excrétion. Ce vaccin permet ainsi de casser le cycle du parasite et de limiter sa transmission (Shen et al. 2023). Une autre étude a analysé les séquences d'ARN du parasite pour trouver les gènes exprimés uniquement lors de la reproduction pour ainsi les supprimer et créer un mutant incapable de se reproduire. Ils ont ainsi supprimé le gène *HAP2* qui code pour la protéine de fusion gamétique spécifique des microgamètes. Le vaccin créé a permis après épreuve virulente de produire des oocyste mal formés non sporulés, incapables d'infecter d'autres espèces (Ramakrishnan et al. 2019).

Ainsi, les vaccins vivants à délétion génétique représentent une avancée majeure en vaccinologie vétérinaire. En ciblant des gènes de virulence non essentiels à la réplication, ils permettent de concilier sécurité accrue, forte immunogénicité et capacité DIVA, éléments déterminants pour le contrôle et l'éradication de nombreuses maladies infectieuses.

#### f. Les vaccins multi-épitopes

Au cours des dernières années, l'immuno-informatique a connu un essor considérable, tant dans le domaine du développement vaccinal que dans celui de la pharmacologie. Ces approches, dites *in silico*, reposent sur des méthodes computationnelles qui intègrent des approches mathématiques, chimiques et biologique (Yurina, Adianingsih 2022). Elles ont permis l'émergence de la vaccinologie inverse, qui utilise l'information génétique comme point de départ pour la conception vaccinale plutôt que de se baser sur l'activité du pathogène lui-même (Martinelli 2022). Grâce à ces méthodes il est possible de prédire des épitopes capables d'interagir avec les lymphocytes T et B et d'induire à la fois des réponses immunitaires humorales et cellulaires. La réunion de ces épitopes aboutit à la conception de vaccins multi-épitopes, qui présentent de nombreux avantages. Premièrement, l'absence d'agents pathogènes entiers permet de réduire la charge antigénique et donc le risque d'effets

indésirables, allergiques ainsi que des retours vers une forme virulente, rendant ces vaccins plus sûrs. Deuxièmement, en sélectionnant les épitopes les plus immunogènes, ils augmentent la spécificité et l'efficacité de la réponse immunitaire. Enfin, l'approche *in silico* permet un développement plus rapide et à moindre coût des vaccins en limitant le recours à des essais *in vitro* et *in vivo* de candidats peu prometteurs, tout en anticipant l'immunogénicité, les effets secondaires et la toxicité (Yurina, Adianingsih 2022; Li et al. 2014). Cependant, ils présentent aussi quelques limites. Les prédictions, basées sur des calculs mathématiques chimiques et biologiques, ne peuvent pas atteindre une précision absolue. De plus, les protéines utilisées dans les vaccins sont sensibles aux conditions physicochimiques qui peuvent modifier leur conformation et leurs interactions, ce qui réduit l'efficacité du vaccin prédit. Enfin, les épitopes sont de courts fragments protéiques et ne sont pas suffisamment immunogènes pour induire seuls de fortes réponses immunitaires. Ce type de vaccin nécessite donc l'ajout d'adjuvants. Enfin, les études *in silico* doivent impérativement être suivies de validations expérimentales et cliniques avant toute commercialisation (Yurina, Adianingsih 2022; Li et al. 2014).

Le processus de développement des vaccins multi-épitopes utilisant l'immuno-informatique suit plusieurs étapes clés. Tous d'abord, il faut sélectionner la protéine ou les protéines cibles et identifier les épitopes intéressants pour le vaccin. Les protéines cibles doivent être immunogènes et doivent permettre d'induire une réponse immunitaire protectrice. Elles peuvent être des protéines de surfaces, des enzymes ou des protéines structurales. Une fois choisie, les séquences protéiques de ces protéines vont être analysées *via* des bases de données bio-informatiques afin de prédire les épitopes capables de régir avec les lymphocytes T et B. Les épitopes retenus doivent être non allergéniques, hautement antigéniques, conservés entre les différentes souches et capables de se lier fortement au CMH. Les meilleurs candidats sont ceux présentant la plus faible énergie de liaison, garantissant une interaction stable. Pour les choisir on peut par exemple utiliser le *docking* protéique qui prédit la formation de complexes protéiques ou d'interactions ligand-récepteur, ou bien le *docking* moléculaire qui vérifie si l'épitope candidat peut générer une réponse immunitaire stable en mesurant les interactions avec les récepteurs des cellules immunitaires. Ensuite, on va pouvoir construire le vaccin multi-épitope en reliant les épitopes par des *linkers* adaptés et en ajoutant des adjuvants peptidiques choisis selon

la nature de la réponse immunitaire visée. Le candidat vaccin est ensuite évalué pour son antigénicité, sa toxicité, sa stabilité du vaccin, ainsi que pour ses interactions avec les récepteurs de l'immunité. Enfin, une phase d'optimisation génétique, incluant l'optimisation des codons, est généralement réalisée pour améliorer l'expression du vaccin, le plus souvent dans *Escherichia coli* (Martinelli 2022).

Les vaccins multi-épitopes constituent une innovation récente, ce qui en fait qu'à ce jour aucun vaccin vétérinaire n'ait encore été commercialisé. Toutefois, leur potentiel suscite un intérêt croissant et fait l'objet de nombreux travaux visant à lutter contre diverses maladies infectieuses affectant notamment les carnivores domestiques.

Une première étude de 2023 a conçu un vaccin multi-épitope via l'immunoinformatique dirigé contre la péritonite infectieuse féline (PIF). Parmi plus de 4000 peptides candidats, onze épitopes immunogènes dérivés de la protéine de spicule ont été identifiés, présentant une capacité de liaison au CMH-I et interagissant avec les lymphocytes T cytotoxiques. Ces épitopes ont été reliés par des séquences *linkers* et associés à divers adjuvants, comme la région non toxique de la toxine cholérique (CtxB) qui a une forte activité avec GM1 exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), l'épitope combiné de l'anatoxine tétanique et diphtérique (TpD) qui induit une réponse Th1 et la sous unité finale de la fimbria de *E. coli* de type 1 (FimH) qui interagit avec le récepteur Toll-like 4 (TLR 4). Ce vaccin s'est révélé non toxique et non allergénique, bien qu'aucune évaluation *in vivo* n'ait encore été réalisée (Chawla et al. 2023).

Dans le cas de la parvovirose canine (CPV), plusieurs vaccins multi-épitopes ont été conçus en ciblant la protéine de capsid VP2 pour prédire les épitopes. Cette protéine est un candidat idéal puisqu'elle est hautement conservée entre les souches, porte des épitopes B et T et joue un rôle primordial dans la pathogénèse et l'induction de la réponse immunitaire. Une étude de 2023 a prédit dix épitopes de VP2 présentant une forte affinité avec les antigènes leucocytaires canins (DLA), ainsi qu'avec les lymphocytes T et B. De plus, ces épitopes possèdent une forte antigénicité, une absence de toxicité et d'allergénicité et sont conservés entre les souches homologues. Le vaccin relie les épitopes par des *linkers* et est adjuvé par la flagelline Flic de *Salmonella enterica*. Une séquence PADRE a été rajouté pour améliorer la stabilité de vaccin et il est exprimé dans la souche *E. coli* K12. Les modélisations prédisent que

ce vaccin possède une bonne stabilité, solubilité et une forte interaction avec les DLA et les récepteurs TLR-5 (Paul et al. 2023). Une seconde étude, centrée sur des variants brésiliens du CPV, a sélectionné cinq épitopes VP2, également non toxiques et non allergéniques, présentant une affinité élevée pour les lymphocytes B et T. Le vaccin obtenu, relié par des *linkers* et adjuvé par un agoniste TLR4, a été optimisé pour être exprimé dans *E. coli* K12. Les simulations *in silico* ont montré que ce vaccin est stable avec une forte antigénicité et qu'il induit une réponse immunitaire progressive après au moins deux administrations, avec une production d'anticorps et une stimulation des lymphocytes T helper (Th) et des lymphocytes mémoires (B et Th) (Lopes et al. 2024). Cependant ces deux vaccins nécessitent une validation expérimentale *in vivo*.

Un vaccin multi-épitopes a également été mis au point contre *Echinococcus granulosus* chez le chien. Quatre épitopes de l'antigène Eg14-3-3, une protéine jouant un rôle central dans la survie du parasite, la régulation du cycle cellulaire et la croissance du parasite, ont été sélectionnés pour leur capacité à interagir avec les lymphocytes B et les T helper, nécessaire à la réponse immunitaire antiparasitaire. Le vaccin a ensuite été optimisé au niveau des codons pour permettre une expression efficace dans *E. coli* K12 (Pourseif et al. 2018). Là encore, aucune expérimentation animale n'a été menée pour confirmer son efficacité et son innocuité. De manière similaire, un vaccin multi-épitope a été proposé contre le circovirus canin (CanineCV), responsable de vascularites et d'entérites hémorragique pouvant être fatales. L'étude s'est basée sur les protéines associés à la réplication (*rep*) et de la capsid (*cap*) afin d'identifier des épitopes hautement antigéniques. Cinq d'entre eux ont été sélectionnés pour leur interaction avec les lymphocytes T et les antigènes leucocytaires canins (DLA). Le vaccin a été adjuvé avec RS09 et une flagelline. La séquence PADRE a été ajoutée pour augmenter la stabilité du vaccin et le vaccin a été exprimé dans *E. coli* K12. Les modélisations montrent que ce vaccin est stable, antigénique, non allergénique et qu'il se lie de manière stable avec les molécules DLA. Il doit également être testé sur des animaux pour vérifier son efficacité et son innocuité (Jain et al. 2021).

Certains de ces vaccins expérimentaux ont atteint le stade *in vivo* et ont été testés sur des souris. C'est le cas d'un vaccin multi-épitope polypeptides dirigé contre la maladie de Carré. Les épitopes ont été prédits à partir des protéines H et F du CDV, capables de se lier aux lymphocytes T CD4+, CD8+ et B. Le vaccin a induit chez des

souris une forte réponse Th1 avec activation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, ainsi qu'une production accrue d'IgG (Rendon-Marin et al. 2024). Un autre exemple concerne un vaccin multi-épitope contre la leishmaniose canine développé par l'immuno-informatique. Cinq épitopes issus de protéines de l'immunoprotéome parasite, capables de se lier aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, ont été sélectionnés et reliés par des *linkers*. Le vaccin, adjuvé par le MPLA (agoniste du TLR4), a été administré en trois doses sous-cutanées espacées de deux semaines à des souris. Les animaux vaccinés ont présenté une réponse protectrice de type Th1, avec une production accrue d'INF- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$  et d'IgG2. Ils ont également eu une production plus faible d'IL-10, confirmant l'inhibition de la réponse Th2, qui est non souhaitée lors des infections à *Leishmania infantum*. De plus, après épreuve virulente, ils ont eu une réduction significative de la charge parasitaires dans le foie, la rate, la moelle osseuse et les nœuds lymphatiques par rapport aux témoins (Costa et al. 2025).

Dans l'ensemble, ces travaux confirment que les vaccins multi-épitopes, développés par immuno-informatique, représentent une stratégie particulièrement prometteuse pour l'élaboration de nouveaux vaccins vétérinaires, combinant spécificité, sécurité et efficacité potentielle, tout en nécessitant encore des validations expérimentales approfondies.

## Conclusion

Cette thèse a souligné les progrès récents accomplis dans le domaine de la vaccination des carnivores domestiques. Plusieurs approches sont déjà passées du stade expérimental à l'application clinique, comme les vaccins à haut titre ou les vaccins à agents vivants atténués recombinants, conçus pour contourner l'interférence des anticorps d'origine maternelle et ont démontré leur efficacité. Parallèlement, l'adaptation des protocoles vaccinaux a permis d'optimiser la protection vaccinale, tandis que les modifications des recommandations concernant les sites d'injections, comme la vaccination dans le tiers distal des membres pour réduire le risque de sarcomes au site d'injection, témoignent d'une évolution des pratiques vers une meilleure efficacité et une prise en charge plus sûre. L'emploi de nouveaux adjuvants, notamment à base de nanoparticules, représente également une avancée notable pour renforcer l'immunogénicité tout en limitant les effets indésirables.

De nombreuses technologies vaccinales ont émergé comme les plateformes à acides nucléiques, les pseudo-particules virales, les vaccins vivants à délétion génétique ou des vecteurs innovants, mais demeurent encore à un stade préclinique ou en début d'évaluation chez les carnivores domestiques. Même si elles nécessitent encore des améliorations et des validations complémentaires, ces stratégies se distinguent par leur potentiel à améliorer la sécurité, réduire les effets secondaires et prévenir tout risque de réversion du pathogène, tout en assurant une protection efficace.

Ainsi, les avancées récentes, qu'elles concernent les stratégies ou les technologies vaccinales, ouvrent des perspectives prometteuses pour améliorer durablement la performance et la sécurité des vaccinations chez les carnivores domestiques, contribuant par là même occasion à la protection de la santé publique.

## Bibliographie

ABBASZADEH AFSHAR, Mohammad Javad, ELIKAEE, Samira, SABERI, Reza, MOHTASEBI, Sina et MOHEBALI, Mehdi, 2021. Expression analysis of centrin gene in promastigote and amastigote forms of leishmania infantum iranian isolates: a promising target for live attenuated vaccine development against canine leishmaniasis. *BMC Veterinary Research*. décembre 2021. Vol. 17, n° 1, pp. 1-7. DOI 10.1186/s12917-021-02816-x.

ABBEHUSEN, Melissa Moura Costa, CUNHA, Jurema, SUAREZ, Martha Sena, TEIXEIRA, Clarissa, ALMEIDA, Valter dos Anjos, PEREIRA, Laís da Silva, BORDONI, Marcelo, GIL-SANTANA, Leonardo, SOLCÀ, Manuela da Silva, FRAGA, Deborah Bittencourt Moté, FISCHER, Laurent, BOZZA, Patricia Torres, VERAS, Patricia Sampaio Tavares, VALENZUELA, Jesus G., KAMHAWI, Shaden, ANDRADE, Bruno B. et BRODSKYN, Claudia I., 2018. Immunization of Experimental Dogs With Salivary Proteins From *Lutzomyia longipalpis*, Using DNA and Recombinant Canarypox Virus Induces Immune Responses Consistent With Protection Against *Leishmania infantum*. *Frontiers in Immunology*. 16 novembre 2018. Vol. 9, pp. 2558. DOI 10.3389/fimmu.2018.02558.

AIDA, Virginia, PLIASAS, Vasilis C., NEASHAM, Peter J., NORTH, J. Fletcher, MCWHORTER, Kirklin L., GLOVER, Sheniqua R. et KYRIAKIS, Constantinos S., 2021. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. *Frontiers in Veterinary Science*. 15 avril 2021. Vol. 8, pp. 654289. DOI 10.3389/fvets.2021.654289.

ALONSO, Ana, ALCOLEA, Pedro José, LARRAGA, Jaime, PERIS, María Paz, ESTEBAN, Adriana, CORTÉS, Alberto, RUIZ-GARCÍA, Silvia, CASTILLO, Juan Antonio et LARRAGA, Vicente, 2023. A non-replicative antibiotic resistance-free DNA vaccine delivered by the intranasal route protects against canine leishmaniasis. *Frontiers in Immunology*. 18 septembre 2023. Vol. 14, pp. 1213193. DOI 10.3389/fimmu.2023.1213193.

ANDRÉ-FONTAINE, Geneviève et TRIGER, Laetitia, 2018. MAT cross-reactions or vaccine cross-protection: retrospective study of 863 leptospirosis canine cases. *Heliyon*. novembre 2018. Vol. 4, n° 11, pp. e00869. DOI 10.1016/j.heliyon.2018.e00869.

ASGARY, Vahid, SHOARI, Alireza, BAGHBANI-ARANI, Fahimeh, SADAT SHANDIZ, Seyed Ataollah, KHOSRAVY, Mohammad Sadeq, JANANI, Alireza, BIGDELI, Razieh, BASHAR, Rouzbeh et COHAN, Reza Ahangari, 2016. Green synthesis and evaluation of silver nanoparticles as adjuvant in rabies veterinary vaccine. *International Journal of Nanomedicine*. 29 juillet 2016. Vol. 11, pp. 3597-3605. DOI 10.2147/IJN.S109098.

AUTRAN, B., LAUNAY, O. et FLORET, D., 2016. Vaccinations. *EMC - Maladies infectieuses*. 9 février 2016. pp. 1-14.

AVANTHAY, Robin, GARCIA-NICOLAS, Obdulio, RUGGLI, Nicolas, GRAU-ROMA, Llorenç, PÁRRAGA-ROS, Ester, SUMMERFIELD, Artur et ZIMMER, Gert, 2024. Evaluation of a novel intramuscular prime/intranasal boost vaccination strategy

against influenza in the pig model. *PLOS Pathogens*. 8 août 2024. Vol. 20, n° 8, pp. e1012393. DOI 10.1371/journal.ppat.1012393.

BARRS, Vanessa R., 2019. Feline Panleukopenia: A Re-emergent Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 juillet 2019. Vol. 49, n° 4, pp. 651-670. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.02.006.

BASHIRU, Garba et BAHAMAN, Abdul Rani, 2018. Advances & challenges in leptospiral vaccine development. *The Indian Journal of Medical Research*. janvier 2018. Vol. 147, n° 1, pp. 15-22. DOI 10.4103/ijmr.IJMR\_1022\_16.

BASTOLA, Rakesh, NOH, Gyubin, KEUM, Taekwang, BASHYAL, Santosh, SEO, Jo-Eun, CHOI, Jaewoong, OH, Yeonsu, CHO, YoungSik et LEE, Sangkil, 2017. Vaccine adjuvants: smart components to boost the immune system. *Archives of Pharmacal Research*. 1 novembre 2017. Vol. 40, n° 11, pp. 1238-1248. DOI 10.1007/s12272-017-0969-z.

BERTASIO, Cristina, BONIOTTI, Maria Beatrice, LUCCHESI, Laura, CEGLIE, Letizia, BELLINATI, Laura, MAZZUCATO, Matteo, FURLANELLO, Tommaso, D'INCAU, Mario et NATALE, Alda, 2020. Detection of New Leptospira Genotypes Infecting Symptomatic Dogs: Is a New Vaccine Formulation Needed? *Pathogens*. 18 juin 2020. Vol. 9, n° 6, pp. 484. DOI 10.3390/pathogens9060484.

BI, Zhenwei, WANG, Wenjie et XIA, Xingxia, 2022. Structure and function of a novel lineage-specific neutralizing epitope on H protein of canine distemper virus. *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13, pp. 1088243. DOI 10.3389/fmicb.2022.1088243.

BOULLIER, 2020. Les vaccins disponibles chez le chat - Le Point Vétérinaire n° 404 du 01/04/2020. *Le Point Vétérinaire.fr*. 2020.

BOULLIER, Séverine, 2021. Le point sur les adjuvants et la vaccination en médecine vétérinaire. 2021.

BROOKS, John T., MARKS, Peter, GOLDSTEIN, Robert H. et WALENSKY, Rochelle P., 2022. Intradermal Vaccination for Monkeypox — Benefits for Individual and Public Health. *New England Journal of Medicine*. 28 septembre 2022. Vol. 387, n° 13, pp. 1151-1153. DOI 10.1056/NEJMp2211311.

BROSTOFF, Terza, SAVAGE, Hannah P., JACKSON, Kenneth A., DUTRA, Joseph C., FONTAINE, Justin H., HARTIGAN-O'CONNOR, Dennis J., CARNEY, Randy P. et PESAVENTO, Patricia A., 2024. Feline Infectious Peritonitis mRNA Vaccine Elicits Both Humoral and Cellular Immune Responses in Mice. *Vaccines*. 24 juin 2024. Vol. 12, n° 7, pp. 705. DOI 10.3390/vaccines12070705.

BUONAVOGLIA, C., CAVALLI, A., GRAVINO, E., VOIGT, V., BUONAVOGLIA, D. et DE CAPRARIIS, D., 1994. Intranasal Vaccination of Pups with Maternally Derived Antibodies with a Modified Live Canine Parvovirus. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 12 janvier 1994. Vol. 41, n° 1-10, pp. 3-8. DOI 10.1111/j.1439-0450.1994.tb00199.x.

BUONAVOGLIA, C., DE NARDO, P., REINTANO, M. et ORFEI, Z., 1983. Persistenza nei cuccioli degli anticopri di derivazione materna nei confronti del parvovirus del

cane e loro interferenza nella risposta sierologia alla vaccinazione. *Clin. Veterin.* 1983. N° 108, pp. 19-23.

BUONAVOGLIA, C., TOLLIS, M., BUONAVOGLIA, D. et PUCCINI, A., 1992. Response of pups with maternal derived antibody to modified-live canine parvovirus vaccine. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 octobre 1992. Vol. 15, n° 4, pp. 281-283. DOI 10.1016/0147-9571(92)90007-E.

CANOUI, E. et LAUNAY, O., 2019. Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janvier 2019. Vol. 36, n° 1, pp. 74-81. DOI 10.1016/j.rmr.2018.02.015.

CAVALLI, A., DESARIO, C., MARINARO, M., LOSURDO, M., CAMERO, M., DECARO, N., CATELLA, C., LANAVE, G. et BUONAVOGLIA, C., 2020. Oral administration of modified live canine parvovirus type 2b induces systemic immune response. *Vaccine*. 10 janvier 2020. Vol. 38, n° 2, pp. 115-118. DOI 10.1016/j.vaccine.2019.10.016.

CAVALLI, A., MARTELLA, V., DESARIO, C., CAMERO, M., LANAVE, G., BARRS, V. R., DECARO, N. et BUONAVOGLIA, C., 2021. Modified haemagglutination inhibition assay for the detection of canine parvovirus type 2 antibodies in dog sera. *The Veterinary Journal*. 1 août 2021. Vol. 274, pp. 105709. DOI 10.1016/j.tvjl.2021.105709.

CELIS-GIRALDO, Carmen Teresa, LÓPEZ-ABÁN, Julio, MURO, Antonio, PATARROYO, Manuel Alfonso et MANZANO-ROMÁN, Raúl, 2021. Nanovaccines against Animal Pathogens: The Latest Findings. *Vaccines*. 4 septembre 2021. Vol. 9, n° 9, pp. 988. DOI 10.3390/vaccines9090988.

CHAWLA, Mohit, CUSPOCA, Andrés Felipe, AKTHAR, Nahid, MAGDALENO, Jorge Samuel Leon, RATTANABUNYONG, Siriluk, SUWATTANASOPHON, Chonticha, JONGKON, Nathjanan, CHOOWONGKOMON, Kiattawee, SHAIKH, Abdul Rajjak, MALIK, Tabarak et CAVALLO, Luigi, 2023. Immunoinformatics-aided rational design of a multi-epitope vaccine targeting feline infectious peritonitis virus. *Frontiers in Veterinary Science*. 13 décembre 2023. Vol. 10, pp. 1280273. DOI 10.3389/fvets.2023.1280273.

CHEN, Chu, LI, Ya-Li, LV, Fang-Li, XU, Ling-Dong et HUANG, Yao-Wei, 2022. Surface Display of Peptides Corresponding to the Heptad Repeat 2 Domain of the Feline Enteric Coronavirus Spike Protein on Bacillus subtilis Spores Elicits Protective Immune Responses Against Homologous Infection in a Feline Aminopeptidase-N-Transduced Mouse Model. *Frontiers in Immunology*. 28 juin 2022. Vol. 13, pp. 925922. DOI 10.3389/fimmu.2022.925922.

CHEN, Teng, ZHOU, Xintao, QI, Yu, MI, Lijuan, SUN, Xuefei, ZHANG, Shoufeng, LIU, Ye, OLSON, Victoria, QIU, Wei, WU, Xianfu et HU, Rongliang, 2019. Feline herpesvirus vectored-rabies vaccine in cats: A dual protection. *Vaccine*. 10 avril 2019. Vol. 37, n° 16, pp. 2224-2231. DOI 10.1016/j.vaccine.2019.03.008.

CLASSE, Haley M., DANT, Jennifer C., MOGLER, Mark, STACHURA, Kenneth A., LAFLEUR, Rhonda L., XU, Zach et TARPEY, Ian, 2024. Efficacy and Safety in Dogs

Following Administration of an Alphavirus RNA Particle Canine Influenza H3N2 Vaccine. *Vaccines*. 4 octobre 2024. Vol. 12, n° 10, pp. 1138. DOI 10.3390/vaccines12101138.

COSTA, Scarleth Silva, RIBEIRO, Naianda Rezende, DOS REIS CRUZ, Luiza, MOREIRA, Gabriel José Lucas, MARTINS, Vivian Tamiatti, LAGE, Daniela Pagliara, VALE, Danniele Luciana, COSTA, Camilly Vitória Silva, GALVANI, Nathalia Coral, LUIZ, Gabriel Paulino, DE OLIVEIRA, Maria Eduarda, MACHADO-DE-ÁVILA, Ricardo Andrez, CARVALHO, Ana Maria Ravena Severino, ELEUTÉRIO, Níbia Mariana, FERNANDES, Ana Paula Salles Moura, COELHO, Eduardo Antonio Ferraz, ROATT, Bruno Mendes, MENEZES-SOUZA, Daniel et DUARTE, Mariana Costa, 2025. Potential immunoprophylactic use of a multi-epitope protein of CD4+ and CD8+ T cells against visceral leishmaniasis in Balb/c mice. *Research in Veterinary Science*. octobre 2025. Vol. 194, pp. 105820. DOI 10.1016/j.rvsc.2025.105820.

COTTINGHAM, Ellen, JOHNSTONE, Thurid, HARTLEY, Carol A. et DEVLIN, Joanne M., 2021. Use of feline herpesvirus as a vaccine vector offers alternative applications for feline health. *Veterinary Microbiology*. 1 octobre 2021. Vol. 261, pp. 109210. DOI 10.1016/j.vetmic.2021.109210.

CRISCI, Elisa, BÁRCENA, Juan et MONTOYA, María, 2013. Virus-like particle-based vaccines for animal viral infections. *Inmunologia (Barcelona, Spain : 1987)*. 2013. Vol. 32, n° 3, pp. 102-116. DOI 10.1016/j.inmuno.2012.08.002.

DA FONTOURA BUDASZEWSKI, Renata, HUDACEK, Andrew, SAWATSKY, Bevan, KRÄMER, Beate, YIN, Xiangping, SCHNELL, Matthias J. et VON MESSLING, Veronika, 2017. Inactivated Recombinant Rabies Viruses Displaying Canine Distemper Virus Glycoproteins Induce Protective Immunity against Both Pathogens. *Journal of Virology*. 29 mars 2017. Vol. 91, n° 8, pp. 10.1128/jvi.02077-16. DOI 10.1128/jvi.02077-16.

DALL'ARA, Paola, LAUZI, Stefania, FILIPE, Joel, CASERI, Roberta, BECCAGLIA, Michela, DESARIO, Costantina, CAVALLI, Alessandra, AIUDI, Giulio Guido, BUONAVOGLIA, Canio et DECARO, Nicola, 2021. Discrepancy Between In-clinic and Haemagglutination-Inhibition Tests in Detecting Maternally-Derived Antibodies Against Canine Parvovirus in Puppies. *Frontiers in Veterinary Science*. 1 mars 2021. Vol. 8, pp. 630809. DOI 10.3389/fvets.2021.630809.

DAY, M. J., 2007. Immune System Development in the Dog and Cat. *Journal of Comparative Pathology*. 1 juillet 2007. Vol. 137, pp. S10-S15. DOI 10.1016/j.jcpa.2007.04.005.

DAY, M. J., HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A., 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice* [en ligne]. janvier 2016. Vol. 57, n° 1. [Consulté le 19 juillet 2025]. DOI 10.1111/jsap.2\_12431. Disponible à l'adresse : [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.2\\_12431](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.2_12431)

DAY, M.J., HORZINEK, M.C. et SCHULTZ, R.D., 2010. WSAVA Guidelines for the Vaccination of Dogs and Cats. *The Journal of Small Animal Practice*. juin 2010. Vol. 51, n° 6, pp. e1-e32. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.00959a.x.

DE CRAMER, K. G. M., STYLIANIDES, E. et VAN VUUREN, M., 2011. Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*. 21 avril 2011. Vol. 149, n° 1, pp. 126-132. DOI 10.1016/j.vetmic.2010.11.004.

DECARO, N., BUONAVOGLIA, C. et BARRS, V. R., 2020. Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication? *Veterinary Microbiology*. août 2020. Vol. 247, pp. 108760. DOI 10.1016/j.vetmic.2020.108760.

DECARO, N., CIRONE, F., DESARIO, C., ELIA, G., LORUSSO, E., COLAIANNI, M. L., MARTELLA, V. et BUONAVOGLIA, C., 2009. Severe parvovirus in a 12-year-old dog that had been repeatedly vaccinated. *The Veterinary Record*. 9 mai 2009. Vol. 164, n° 19, pp. 593-595. DOI 10.1136/vr.164.19.593.

DECARO, Nicola et BUONAVOGLIA, Canio, 2012. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*. 24 février 2012. Vol. 155, n° 1, pp. 1-12. DOI 10.1016/j.vetmic.2011.09.007.

DECARO, Nicola, DESARIO, Costantina, ELIA, Gabriella, MARTELLA, Vito, MARI, Viviana, LAVAZZA, Antonio, NARDI, Manuela et BUONAVOGLIA, Canio, 2008. Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. *The New Microbiologica*. janvier 2008. Vol. 31, n° 1, pp. 125-130.

DELANY, Isabel, RAPPUOLI, Rino et DE GREGORIO, Ennio, 2014. Vaccines for the 21st century. *EMBO Molecular Medicine*. juin 2014. Vol. 6, n° 6, pp. 708-720. DOI 10.1002/emmm.201403876.

DENG, Gu-nan, XIE, Chang-zhan, ZHOU, Ke-lei, HE, Chun-sai, MA, Yuan-Zhen, AKE, A. -jia, GUO, Rui, LI, Kai, PENG, Chen et ZHANG, Bin, 2025. An oral recombinant human type 5 adenovirus vector vaccine encoding the S protein of Type I feline coronavirus effectively protection against FCoV challenge in cats. *Veterinary Microbiology*. 1 juillet 2025. Vol. 306, pp. 110558. DOI 10.1016/j.vetmic.2025.110558.

DONG, Jingjian, CHEN, Yan, SHI, Lili, SHEN, Bing, SUN, Xianliang, RUAN, Kaiyi, XIA, Xianzhu, FENG, Hao et FENG, Na, 2021. Nanoparticles of conformation-stabilized canine distemper virus hemagglutinin are highly immunogenic and induce robust immunity. *Virology Journal*. 22 novembre 2021. Vol. 18, pp. 229. DOI 10.1186/s12985-021-01702-0.

EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, HARTMANN, Katrin, MÖSTL, Karin, ADDIE, Diane D., BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, HOFMANN-LEHMANN, Regina, LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, TASKER, Séverine, THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HOSIE, Margaret J., 2022. Vaccination and Antibody Testing in Cats. *Viruses*. 22 juillet 2022. Vol. 14, n° 8, pp. 1602. DOI 10.3390/v14081602.

ELIKAEE, S., ZAREI, Z., KHAMESIPOUR, A., AKHOUNDI, B., BORJIAN, A. R., AFSHAR, M. J. Abbaszadeh, ALLELY, Q. K., HEIDARI, S. et MOHEBALI, M., 2022. Live attenuated *Leishmania major* p27 gene knockout as a novel vaccine candidate:

A study on safety, protective immunity and efficacy against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Acta Tropica*. 1 janvier 2022. Vol. 225, pp. 106153. DOI 10.1016/j.actatropica.2021.106153.

ELLIS, John, MARZIANI, Elizabeth, AZIZ, Chumkee, BROWN, Catherine M., COHN, Leah A., LEA, Christopher, MOORE, George E. et TANEJA, Neha, 2024. 2022 AAHA Canine Vaccination Guidelines (2024 Update). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 novembre 2024. Vol. 60, n° 6, pp. 1-19. DOI 10.5326/JAAHA-MS-7468.

ELLIS, William A., 2015. Animal leptospirosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015. Vol. 387, pp. 99-137. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8\_6.

FAZEL, Fatemeh, DOOST, Janan Shoja, RAJ, Sugandha, BOODHOO, Nitish, KARIMI, Khalil et SHARIF, Shayan, 2024. The mRNA vaccine platform for veterinary species. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1 août 2024. Vol. 274, pp. 110803. DOI 10.1016/j.vetimm.2024.110803.

FONTANA, Diego, MARSILI, Federico, ETCHEVERRIGARAY, Marina, KRATJE, Ricardo et PRIETO, Claudio, 2020. Rabies VLPs adjuvanted with saponin-based liposomes induce enhanced immunogenicity mediated by neutralizing antibodies in cattle, dogs and cats. *Journal of Virological Methods*. décembre 2020. Vol. 286, pp. 113966. DOI 10.1016/j.jviromet.2020.113966.

FRAILE, Lorenzo, GRAU-ROMA, Llorenç, SARASOLA, Patxi, SINOVAS, Nuria, NOFRARÍAS, Miquel, LÓPEZ-JIMENEZ, Rosa, LÓPEZ-SORIA, Sergio, SIBILA, Marina et SEGALÉS, Joaquim, 2012. Inactivated PCV2 one shot vaccine applied in 3-week-old piglets: Improvement of production parameters and interaction with maternally derived immunity. *Vaccine*. 2 mars 2012. Vol. 30, n° 11, pp. 1986-1992. DOI 10.1016/j.vaccine.2012.01.008.

FUENMAYOR, J., GÒDIA, F. et CERVERA, L., 2017. Production of virus-like particles for vaccines. *New Biotechnology*. 25 octobre 2017. Vol. 39, pp. 174-180. DOI 10.1016/j.nbt.2017.07.010.

GARCIA-LOPEZ, Marta, LORIOUX, Celine, SOARES, Anais, TROMBERT-PAOLANTONI, Sabine, HARRAN, Elena, AYRAL, Florence, PICARDEAU, Mathieu, DJELOUADJI, Zouheira et BOURHY, Pascale, 2023. Genetic diversity of *Leptospira* strains circulating in humans and dogs in France in 2019-2021. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. Vol. 13, pp. 1236866. DOI 10.3389/fcimb.2023.1236866.

GE, Fei-fei, SHEN, Li-pin, YANG, De-quan, YANG, Xian-cao, LI, Xin, SHEN, Hai-xiao, WANG, Jian et HUANG, Shixin, 2024. H3N2 canine influenza virus-like particle vaccine with great protection in beagle dogs. *Microbiology Spectrum*. 2024. Vol. 12, n° 8, pp. e00445-24. DOI 10.1128/spectrum.00445-24.

GONG, Yuchen, CHEN, Tingwei, FENG, Na, MENG, Xianyong, SUN, Weiyang, WANG, Tiecheng, ZHAO, Yongkun, YANG, Songtao, SONG, Xiaofei, LI, Wen, DONG, Haiman, WANG, Hongmei, HE, Hongbin, WANG, Jianzhong, ZHANG, Ling, GAO, Yuwei et XIA, Xianzhu, 2020. A highly efficient recombinant canarypox virus-

based vaccine against canine distemper virus constructed using the CRISPR/Cas9 gene editing method. *Veterinary Microbiology*. 1 décembre 2020. Vol. 251, pp. 108920. DOI 10.1016/j.vetmic.2020.108920.

GOTE, Vrinda, BOLLA, Pradeep Kumar, KOMMINENI, Nagavendra, BUTREDDY, Arun, NUKALA, Pavan Kumar, PALAKURTHI, Sushesh Srivatsa et KHAN, Wahid, 2023. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *International Journal of Molecular Sciences*. 31 janvier 2023. Vol. 24, n° 3, pp. 2700. DOI 10.3390/ijms24032700.

GUOYAN, Zhang, YINGFENG, An, ZABED, Hossain M., QI, Guo, YANG, Miaomiao, JIAO, Yuan, LI, Wen, WENJING, Sun et XIANGHUI, Qi, 2019. Bacillus subtilis Spore Surface Display Technology: A Review of Its Development and Applications. . 28 février 2019. Vol. 29, n° 2, pp. 179-190. DOI 10.4014/jmb.1807.06066.

HAJAM, Irshad A., DAR, Pervaiz A., SHAHNAWAZ, Imam, JAUME, Juan Carlos et LEE, John Hwa, 2017. Bacterial flagellin—a potent immunomodulatory agent. *Experimental & Molecular Medicine*. septembre 2017. Vol. 49, n° 9, pp. e373-e373. DOI 10.1038/emm.2017.172.

HARTMANN, Katrin, EGBERINK, Herman, MÖSTL, Karin, ADDIE, Diane D., BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, FRYMUS, Tadeusz, LLORET, Albert, HOFMANN-LEHMANN, Regina, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, TASKER, Séverine, THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HOSIE, Margaret J., 2023. Feline Injection-Site Sarcoma and Other Adverse Reactions to Vaccination in Cats. *Viruses*. 8 août 2023. Vol. 15, n° 8, pp. 1708. DOI 10.3390/v15081708.

HENDRICK, M. J. et BROOKS, J. J., 1994. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*. janvier 1994. Vol. 31, n° 1, pp. 126-129. DOI 10.1177/030098589403100121.

HUO, Hong, WANG, Han, LIANG, Shulin, WANG, Zilong, WANG, Jinming, WANG, Qingzhu, LI, Chan, TAO, Yuting, GE, Jinying, WEN, Zhiyuan, WANG, Jinliang, CHEN, Weiye, WANG, Xijun, SHUAI, Lei et BU, Zhigao, 2025. Safety and Immunogenicity of a Canine Distemper DNA Vaccine Formulated with Lipid Nanoparticles in Dogs, Foxes, and Raccoon Dogs. *Vaccines*. 6 juin 2025. Vol. 13, n° 6, pp. 614. DOI 10.3390/vaccines13060614.

JAIN, Pankaj, JOSHI, Amit, AKHTAR, Nahid, KRISHNAN, Sunil et KAUSHIK, Vikas, 2021. An immunoinformatics study: designing multivalent T-cell epitope vaccine against canine circovirus. *Journal of Genetic Engineering & Biotechnology*. 18 août 2021. Vol. 19, pp. 121. DOI 10.1186/s43141-021-00220-4.

JAKEL, Verena, CUSSLER, Klaus, HANSCHMANN, Kay M., TRUYEN, Uwe, KÖNIG, Matthias, KAMPHUIS, Elisabeth et DUCHOW, Karin, 2012. Vaccination against Feline Panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Veterinary Research*. décembre 2012. Vol. 8, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1186/1746-6148-8-62.

JAS, Dominique, FRANCES-DUVERT, Valérie, BRUNET, Sylvie, OBERLI, Frantz, GUIGAL, Pierre-Michel et POULET, Hervé, 2021. Evaluation of safety and

immunogenicity of feline vaccines with reduced volume. *Vaccine*. 12 février 2021. Vol. 39, n° 7, pp. 1051-1057. DOI 10.1016/j.vaccine.2021.01.026.

JIANG, Yanping, JIA, Shuo, ZHENG, Dianzhong, LI, Fengsai, WANG, Shengwen, WANG, Li, QIAO, Xinyuan, CUI, Wen, TANG, Lijie, XU, Yigang, XIA, Xianzhu et LI, Yijing, 2019. Protective Immunity against Canine Distemper Virus in Dogs Induced by Intranasal Immunization with a Recombinant Probiotic Expressing the Viral H Protein. *Vaccines*. 10 décembre 2019. Vol. 7, n° 4, pp. 213. DOI 10.3390/vaccines7040213.

JIAO, Cuicui, JIN, Hongli, ZHANG, Mengyao, LIU, Di, HUANG, Pei, BAI, Yujie, DAI, Jiabin, ZHANG, Haili, LI, Yuanyuan et WANG, Hualei, 2023. A bacterium-like particle vaccine displaying protective feline herpesvirus 1 antigens can induce an immune response in mice and cats. *Veterinary Microbiology*. 1 décembre 2023. Vol. 287, pp. 109898. DOI 10.1016/j.vetmic.2023.109898.

JIAO, Cuicui, LIU, Di, JIN, Hongli, HUANG, Pei, ZHANG, Haili, LI, Yuanyuan et WANG, Hualei, 2024. Immunogenicity evaluation of a bivalent vaccine based on a recombinant rabies virus expressing gB protein of FHV-1 in mice and cats. *The Veterinary Journal*. 1 avril 2024. Vol. 304, pp. 106096. DOI 10.1016/j.tvjl.2024.106096.

JIN, Hongli, XIA, Xiaohong, LIU, Bing, FU, Yu, CHEN, Xianping, WANG, Huihui et XIA, Zhenqiang, 2016. High-yield production of canine parvovirus virus-like particles in a baculovirus expression system. *Archives of Virology*. 1 mars 2016. Vol. 161, n° 3, pp. 705-710. DOI 10.1007/s00705-015-2719-1.

KARDANI, Kimia, BOLHASSANI, Azam et SHAHBAZI, Sepideh, 2016. Prime-boost vaccine strategy against viral infections: Mechanisms and benefits. *Vaccine*. 20 janvier 2016. Vol. 34, n° 4, pp. 413-423. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.11.062.

KARKI, Monu, RAJAK, Kaushal Kishor et SINGH, Rabindra Prasad, 2022. Canine morbillivirus (CDV): a review on current status, emergence and the diagnostics. *VirusDisease*. septembre 2022. Vol. 33, n° 3, pp. 309-321. DOI 10.1007/s13337-022-00779-7.

KASS, P. H., BARNES, W. G., SPANGLER, W. L., CHOMEL, B. B. et CULBERTSON, M. R., 1993. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1993. Vol. 203, n° 3, pp. 396-405.

KS, Yount, J, Jennings-Gee, K, Caution, AR, Fullen, KN, Corps, S, Quataert, R, Deora et P, Dubey, 2019. Bordetella Colonization Factor A (BcfA) Elicits Protective Immunity against Bordetella bronchiseptica in the Absence of an Additional Adjuvant. *Infection and immunity*. 19 septembre 2019. Vol. 87, n° 10.

LEUREUX, Jonathan S. et DEAN, Gregg A., 2018. Lactobacillus Mucosal Vaccine Vectors: Immune Responses against Bacterial and Viral Antigens. *mSphere*. 16 mai 2018. Vol. 3, n° 3, pp. 10.1128/msphere.00061-18. DOI 10.1128/msphere.00061-18.

LEE, Yao, MAES, Roger K., KRUGER, John M., KIUPEL, Matti, GIESSLER, Kim S. et SOBOLL HUSSEY, Gisela, 2021. Safety and Efficacy of Felid Herpesvirus-1

Deletion Mutants in Cats. *Viruses*. 22 janvier 2021. Vol. 13, n° 2, pp. 163.  
DOI 10.3390/v13020163.

LEROUX, Marine, BENAVIDES, Uruguaysito, HELLEL-BOURTAL, Imène, SILVARREY, Cecilia, MILHAU, Nadège, MARCHAL, Thierry, BOURGEOIS, Sandrine, LAWTON, Philippe, BRIANÇON, Stephanie, PETAVY, Anne-Françoise, LAHMAR, Samia, ESTEVES, Adriana, ALMOUAZEN, Eyad et AZZOUZ-MAACHE, Samira, 2023. Development of an oral nanovaccine for dogs against *Echinococcus granulosus*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1 novembre 2023. Vol. 192, pp. 185-195. DOI 10.1016/j.ejpb.2023.09.012.

LI, Chong, CULHANE, Marie R., CHEERAN, Maxim, GALINA PANTOJA, Lucina, JANSEN, Micah L., AMODIE, Deborah, MELLENCAMP, Martha A. et TORREMORELL, Montserrat, 2020. Exploring heterologous prime-boost vaccination approaches to enhance influenza control in pigs. *Veterinary Research*. 2020. Vol. 51, pp. 89. DOI 10.1186/s13567-020-00810-z.

LI, Jiakang, ZENG, Yue, LI, Luying, PENG, Jiajia, YAN, Quanhui, YE, Zijun, ZHANG, Yan, LI, Weihui, CAO, Longlong, ZHOU, Dengyuan, LI, QiuYan, SI, Youhui et CAO, Shengbo, 2024. Development of a recombinant *Lactobacillus plantarum* oral vaccine expressing VP2 protein for preventing feline panleukopenia virus. *Veterinary Microbiology*. 1 novembre 2024. Vol. 298, pp. 110257.  
DOI 10.1016/j.vetmic.2024.110257.

LI, Jianglong, LIU, Qi, LIU, Jun, WU, Xiaohong, LEI, Yixin, LI, Shuang, ZHAO, Danhua, LI, Zhi, LUO, Liping, PENG, Sophia, OU, Yingrao, YANG, Hong, JIN, Jing, LI, Yuhua et PENG, Yucai, 2022. An mRNA-based rabies vaccine induces strong protective immune responses in mice and dogs. *Virology Journal*. 12 novembre 2022. Vol. 19, n° 1, pp. 184. DOI 10.1186/s12985-022-01919-7.

LI, Weidang, JOSHI, Medha D., SINGHANIA, Smita, RAMSEY, Kyle H. et MURTHY, Ashlesh K., 2014. Peptide Vaccine: Progress and Challenges. *Vaccines*. 2 juillet 2014. Vol. 2, n° 3, pp. 515-536. DOI 10.3390/vaccines2030515.

LING, Monika, NORRIS, Jacqueline M., KELMAN, Mark et WARD, Michael P., 2012. Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Veterinary Microbiology*. 17 août 2012. Vol. 158, n° 3, pp. 280-290.  
DOI 10.1016/j.vetmic.2012.02.034.

LIU, Lina, WANG, Jianzhong, LI, Ranran, WU, Jianzhao, ZHAO, Yongkun, YAN, Feihu, WANG, Tiecheng, GAO, Yuwei, ZHAO, Zongzheng, FENG, Na et XIA, Xianzhu, 2024. A Bacterium-like Particle Vaccine Displaying Envelope Proteins of Canine Distemper Virus Can Induce Immune Responses in Mice and Dogs. *Viruses*. 31 mars 2024. Vol. 16, n° 4, pp. 549. DOI 10.3390/v16040549.

LOPES, Tamiris Silva, GHENO, Brenda Picoli, MIRANDA, Luiza dos Santos, DETOFANO, Joana, KHAN, Md Anik Ashfaq et STRECK, André Felipe, 2024. In silico designing of multi-epitope vaccine against canine parvovirus using reverse vaccinology. *Brazilian Journal of Microbiology*. 26 juillet 2024. Vol. 55, n° 3, pp. 2953-2968. DOI 10.1007/s42770-024-01442-7.

LU, Shan, 2009. Heterologous Prime-Boost Vaccination. *Current opinion in immunology*. juin 2009. Vol. 21, n° 3, pp. 346-351. DOI 10.1016/j.coi.2009.05.016.

LUO, Jun, SHI, Hehe, TAN, Yeping, NIU, Xuefeng, LONG, Teng, ZHAO, Jing, TIAN, Qin, WANG, Yifei, CHEN, Hao et GUO, Xiaofeng, 2016. Two potential recombinant rabies vaccines expressing canine parvovirus virion protein 2 induce immunogenicity to canine parvovirus and rabies virus. *Vaccine*. 17 août 2016. Vol. 34, n° 37, pp. 4392-4398. DOI 10.1016/j.vaccine.2016.07.020.

LUO, Xinru, LIANG, Ruiying, LIANG, Lin, TANG, Aoxing, HOU, Shaohua, DING, Jiabo, LI, Zibin et TANG, Xinming, 2024. Advancements, challenges, and future perspectives in developing feline herpesvirus 1 as a vaccine vector. *Frontiers in Immunology*. 12 septembre 2024. Vol. 15, pp. 1445387. DOI 10.3389/fimmu.2024.1445387.

LV, Penghao, SONG, Yanying, LIU, Cong, YU, Lanping, SHANG, Yingli, TANG, Hui, SUN, Shuhong et WANG, Fangkun, 2020. Application of Bacillus subtilis as a live vaccine vector: A review. *The Journal of Veterinary Medical Science*. novembre 2020. Vol. 82, n° 11, pp. 1693-1699. DOI 10.1292/jvms.20-0363.

MAES, Roger, 2012. Felid Herpesvirus Type 1 Infection in Cats: A Natural Host Model for Alphaherpesvirus Pathogenesis. *ISRN Veterinary Science*. 14 novembre 2012. Vol. 2012, pp. 495830. DOI 10.5402/2012/495830.

MAGER, Dixie L. et STOYE, Jonathan P., 2015. Mammalian Endogenous Retroviruses. In : *Mobile DNA III*. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 1079-1100.

MARTELLA, Vito, CAVALLI, Alessandra, DECARO, Nicola, ELIA, Gabriella, DESARIO, Costantina, CAMPOLO, Marco, BOZZO, Giancarlo, TARSITANO, Elvira et BUONAVOGLIA, Canio, 2005. Immunogenicity of an Intranasally Administered Modified Live Canine Parvovirus Type 2b Vaccine in Pups with Maternally Derived Antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. octobre 2005. Vol. 12, n° 10, pp. 1243-1245. DOI 10.1128/CDLI.12.10.1243-1245.2005.

MARTELLI, Paolo, SALERI, Roberta, FERRARINI, Giulia, DE ANGELIS, Elena, CAVALLI, Valeria, BENETTI, Michele, FERRARI, Luca, CANELLI, Elena, BONILAUDI, Paolo, ARIOLI, Elena, CALEFFI, Antonio, NATHUES, Heiko et BORGHETTI, Paolo, 2016. Impact of maternally derived immunity on piglets' immune response and protection against porcine circovirus type 2 (PCV2) after vaccination against PCV2 at different age. *BMC Veterinary Research*. 11 mai 2016. Vol. 12, pp. 77. DOI 10.1186/s12917-016-0700-1.

MARTINELLI, Dominic D., 2022. In silico vaccine design: A tutorial in immunoinformatics. *Healthcare Analytics*. 1 novembre 2022. Vol. 2, pp. 100044. DOI 10.1016/j.health.2022.100044.

MARTIN-VALLS, Gerard E., CORTEY, Martí, SWAM, Hanny, JIMÉNEZ, Marta et MATEU, Enric, 2023. High levels of maternally derived antibodies do not significantly interfere with the development of humoral and cell-mediated responses to Porcine circovirus 2 after intradermal vaccination. *Porcine Health Management*. 15 septembre 2023. Vol. 9, pp. 40. DOI 10.1186/s40813-023-00335-9.

MCGRATH, Michael S. et WEISSMAN, Irving L., 1979. AKR leukemogenesis: Identification and biological significance of thymic lymphoma receptors for AKR retroviruses. *Cell*. 1 mai 1979. Vol. 17, n° 1, pp. 65-75. DOI 10.1016/0092-8674(79)90295-2.

MENG, Xianyong, YAN, Feihu, WANG, Weiqi, WANG, Shen, CONG, Haiyang, LI, Jiaqi, ZHAO, Yongkun, WANG, Tiecheng, LI, Nan, GAO, Yuwei, WANG, Jianzhong, FENG, Na et XIA, Xianzhu, 2024. A single dose of an ALVAC vector-based RABV virus-like particle candidate vaccine induces a potent immune response in mice, cats and dogs. *Emerging Microbes & Infections*. 2024. Vol. 13, n° 1, pp. 2406280. DOI 10.1080/22221751.2024.2406280.

MIYAZAWA, Takayuki, 2010. Endogenous retroviruses as potential hazards for vaccines. *Biologicals*. 1 mai 2010. Vol. 38, n° 3, pp. 371-376. DOI 10.1016/j.biologicals.2010.03.003.

MIYAZAWA, Takayuki, YOSHIKAWA, Rokusuke, GOLDBER, Matthew, OKADA, Masaya, STEWART, Hazel et PALMARINI, Massimo, 2010. Isolation of an Infectious Endogenous Retrovirus in a Proportion of Live Attenuated Vaccines for Pets. *Journal of Virology*. avril 2010. Vol. 84, n° 7, pp. 3690-3694. DOI 10.1128/jvi.02715-09.

MORALES-YUSTE, Manuel, MARTÍN-SÁNCHEZ, Joaquina et CORPAS-LOPEZ, Victoriano, 2022. Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Veterinary Sciences*. 27 juillet 2022. Vol. 9, n° 8, pp. 387. DOI 10.3390/vetsci9080387.

MUNDAY, J. S., STEDMAN, N. L. et RICHEY, L. J., 2003. Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas. *Veterinary Pathology*. mai 2003. Vol. 40, n° 3, pp. 288-293. DOI 10.1354/vp.40-3-288.

NIMAN, H L, GARDNER, M B, STEPHENSON, J R et ROY-BURMAN, P, 1977. Endogenous RD-114 virus genome expression in malignant tissues of domestic cats. *Journal of Virology*. septembre 1977. Vol. 23, n° 3, pp. 578-586. DOI 10.1128/jvi.23.3.578-586.1977.

NIMAN, Henry L., STEPHENSON, John R., GARDNER, Murray B. et ROY-BURMAN, Pradip, 1977. RD-114 and feline leukaemia virus genome expression in natural lymphomas of domestic cats. *Nature*. mars 1977. Vol. 266, n° 5600, pp. 357-360. DOI 10.1038/266357a0.

NIU, Lingdi, GAO, Mingchun, REN, Hongkun, DE, Xinqi, JIANG, Zhigang, ZHOU, Xinyao, LIU, Runhang, LI, Hai, DUAN, Haoyuan, ZHANG, Chuankun, WANG, Fang et GE, Junwei, 2024. A novel bacterium-like particles platform displaying antigens by new anchoring proteins induces efficacious immune responses. *Frontiers in Microbiology*. 22 mai 2024. Vol. 15, pp. 1395837. DOI 10.3389/fmicb.2024.1395837.

NOORAEI, Soren, SARKAR LOTFABADI, Alireza, AKBARZADEHMOALLEMKOLAEI, Milad et REZAEI, Nima, 2023. Immunogenicity of Different Types of Adjuvants and Nano-Adjuvants in Veterinary Vaccines: A Comprehensive Review. *Vaccines*. 16 février 2023. Vol. 11, n° 2, pp. 453. DOI 10.3390/vaccines11020453.

PAGLIARI, Sthefany, DEMA, Barbara, SANCHEZ-MARTINEZ, Alexandra, MONTALVO ZURBIA-FLORES, Gerardo et ROLLIER, Christine S., 2023. DNA Vaccines: History, Molecular Mechanisms and Future Perspectives. *Journal of Molecular Biology*. 1 décembre 2023. Vol. 435, n° 23, pp. 168297. DOI 10.1016/j.jmb.2023.168297.

PAUL, Bashudeb, ALAM, Jahangir, HOSSAIN, Mridha Md. Kamal, HOQUE, Syeda Farjana, BAPPY, Md. Nazmul Islam, AKTER, Hafsa, AHMED, Nadim, AKTER, Margia, ALI ZINNAH, Mohammad, DAS, Shobhan, MIA, Md. Mukthar, PARVEJ, Md. Shafiullah, SARKAR, Sonjoy, GHOSH, Hiren, HASAN, Mahmudul, ASHOUR, Hossam M. et RAHMAN, Md. Masudur, 2023. Immunoinformatics for Novel Multi-Epitope Vaccine Development in Canine Parvovirus Infections. *Biomedicines*. 2 août 2023. Vol. 11, n° 8, pp. 2180. DOI 10.3390/biomedicines11082180.

PEARCE, Jacqueline, SPIBEY, Norman, SUTTON, David et TARPEY, Ian, 2023. Development of a Novel Canine Parvovirus Vaccine Capable of Stimulating Protective Immunity in Four-Week-Old Puppies in the Face of High Levels of Maternal Antibodies. *Vaccines*. 18 septembre 2023. Vol. 11, n° 9, pp. 1499. DOI 10.3390/vaccines11091499.

POLLARD, Andrew J. et BIJKER, Else M., 2021. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews. Immunology*. 2021. Vol. 21, n° 2, pp. 83-100. DOI 10.1038/s41577-020-00479-7.

POLLOCK, R. V. et CARMICHAEL, L. E., 1982. Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline, and interference with vaccination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1982. Vol. 180, n° 1, pp. 37-42.

POURSEIF, Mohammad M., MOGHADDAM, Gholamali, DAGHIGHKIA, Hossein, NEMATOLLAHI, Ahmad et OMIDI, Yadollah, 2018. A novel B- and helper T-cell epitopes-based prophylactic vaccine against *Echinococcus granulosus*. *BioImpacts : BI*. 2018. Vol. 8, n° 1, pp. 39-52. DOI 10.15171/bi.2018.06.

QI, Mingyu, YANG, Mengfang, LUO, Ruxue, FANG, Lingying, CHEN, Yixi, GAO, Jianuo, JIAO, Zhe, SHI, Yuejun et PENG, Guiqing, 2024. A novel neuro-attenuated vaccine candidate with excellent safety and protective efficacy against highly virulent Feline Herpesvirus-1. *Veterinary Microbiology*. 1 novembre 2024. Vol. 298, pp. 110276. DOI 10.1016/j.vetmic.2024.110276.

RAMAKRISHNAN, Chandra, MAIER, Simone, WALKER, Robert A., REHRAUER, Hubert, JOEKEL, Deborah E., WINIGER, Rahel R., BASSO, Walter U., GRIGG, Michael E., HEHL, Adrian B., DEPLAZES, Peter et SMITH, Nicholas C., 2019. An experimental genetically attenuated live vaccine to prevent transmission of *Toxoplasma gondii* by cats. *Scientific Reports*. 6 février 2019. Vol. 9, pp. 1474. DOI 10.1038/s41598-018-37671-8.

RAMOS, I., ALONSO, A., MARCEN, J. M., PERIS, A., CASTILLO, J. A., COLMENARES, M. et LARRAGA, V., 2008. Heterologous prime-boost vaccination with a non-replicative vaccinia recombinant vector expressing LACK confers protection against canine visceral leishmaniasis with a predominant Th1-specific

immune response. *Vaccine*. 17 janvier 2008. Vol. 26, n° 3, pp. 333-344.  
DOI 10.1016/j.vaccine.2007.11.021.

RENDON-MARIN, Santiago, RINCÓN-TABARES, Daniel-Santiago, TABARES-GUEVARA, Jorge H., ARBELÁEZ, Natalia, FORERO-DUARTE, Jorge E., DÍAZ, Francisco J., ROBLEDO, Sara M., HERNANDEZ, Juan C. et RUIZ-SAENZ, Julian, 2024. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Multiple Epitope Polypeptide from Canine Distemper Virus (CDV) in Mice. *Vaccines*. 4 octobre 2024. Vol. 12, n° 10, pp. 1140. DOI 10.3390/vaccines12101140.

RICHTER, Marianne, SCHUDEL, Lea, TOBLER, Kurt, MATHEIS, Franziska, VÖGTLIN, Andrea, VANDERPLASSCHEN, Alain, COSTES, Bérénice, SPIESS, Bernhard et ACKERMANN, Mathias, 2009. Clinical, virological, and immunological parameters associated with superinfection of latently with FeHV-1 infected cats. *Veterinary Microbiology*. 18 septembre 2009. Vol. 138, n° 3-4, pp. 205-216.  
DOI 10.1016/j.vetmic.2009.03.022.

RUMBO, M., CARNOY, C. et SIRARD, J. C., 2017. Chapter 7 - Flagellins as Adjuvants of Vaccines. In : SCHIJNS, Virgil E. J. C. et O'HAGAN, Derek T. (éd.), *Immunopotentiators in Modern Vaccines (Second Edition)*. Academic Press. pp. 129-147.

SABA, Corey F., 2017. Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. *Veterinary Medicine : Research and Reports*. 12 janvier 2017. Vol. 8, pp. 13.  
DOI 10.2147/VMRR.S116556.

SACKS, David et NOBEN-TRAUTH, Nancy, 2002. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nature reviews. Immunology*. Novembre 2002. Vol. 2, n° 11. DOI 10.1038/nri933.

SADR, Soheil, POORJAFARI JAFROODI, Parian, HARATIZADEH, Mohammad Javad, GHASEMI, Zahra, BORJI, Hassan et HAJJAFARI, Ashkan, 2023. Current status of nano-vaccinology in veterinary medicine science. *Veterinary Medicine and Science*. 24 juillet 2023. Vol. 9, n° 5, pp. 2294-2308. DOI 10.1002/vms3.1221.

SCHNYDER, Jenny L., DE PIJPER, Cornelis A., GARCIA GARRIDO, Hannah M., DAAMS, Joost G., GOORHUIS, Abraham, STIJNIS, Cornelis, SCHAUMBURG, Frieder et GROBUSCH, Martin P., 2020. Fractional dose of intradermal compared to intramuscular and subcutaneous vaccination - A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol. 37, pp. 101868.  
DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101868.

SCHNYDER, Jenny L., GARCIA GARRIDO, Hannah M., DE PIJPER, Cornelis A., DAAMS, Joost G., STIJNIS, Cornelis, GOORHUIS, Abraham et GROBUSCH, Martin P., 2021. Comparison of equivalent fractional vaccine doses delivered by intradermal and intramuscular or subcutaneous routes: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 1 mai 2021. Vol. 41, pp. 102007.  
DOI 10.1016/j.tmaid.2021.102007.

SCOTT, F. W., CSIZA, C. K. et GILLESPIE, J. H., 1970. Maternally Derived Immunity to Feline Panleukopenia. 15 février 1970. DOI 10.2460/javma.1970.156.04.439.

SHAMSELDIN, Mohamed M., READ, Kaitlin A., HALL, Jesse M., TUAZON, Jasmine A., BROWN, Jessica M., GUO, Myra, GUPTA, Yash A., DEORA, Rajendar, OESTREICH, Kenneth J. et DUBEY, Purnima, 2024. The adjuvant BcfA activates antigen presenting cells through TLR4 and supports TFH and TH1 while attenuating TH2 gene programming. *Frontiers in Immunology*. 29 août 2024. Vol. 15, pp. 1439418. DOI 10.3389/fimmu.2024.1439418.

SHEN, Yu, ZHENG, Bin, SUN, Hao, WU, Songrui, FAN, Jiyuan, DING, Jianzu, GAO, Meng, KONG, Qingming, LOU, Di, DING, Haojie, ZHUO, Xunhui et LU, Shaohong, 2023. A live attenuated RH $\Delta$ ompdc $\Delta$ urprt mutant of *Toxoplasma gondii* induces strong protective immunity against toxoplasmosis in mice and cats. *Infectious Diseases of Poverty*. 15 juin 2023. Vol. 12, n° 1, pp. 60. DOI 10.1186/s40249-023-01109-9.

SHIMODE, Sayumi, SAKUMA, Tetsushi, YAMAMOTO, Takashi et MIYAZAWA, Takayuki, 2022. Establishment of CRFK cells for vaccine production by inactivating endogenous retrovirus with TALEN technology. *Scientific Reports*. 27 avril 2022. Vol. 12, n° 1, pp. 6641. DOI 10.1038/s41598-022-10497-1.

SILVEIRA, Marcelle Moura, OLIVEIRA, Thaís Larré, SCHUCH, Rodrigo Andrade, MCBRIDE, Alan John Alexander, DELLAGOSTIN, Odir Antônio et HARTWIG, Daiane Drawanz, 2017. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. *Vaccine*. 9 octobre 2017. Vol. 35, n° 42, pp. 5559-5567. DOI 10.1016/j.vaccine.2017.08.067.

SOKOL, Olga O., NIKITIN, Nikolai A., EVTUSHENKO, Ekaterina A., KARPOVA, Olga V., MATVEEVA, Irina N., GRYN, Svetlana A., POPOVA, Vera M., IVANOV, Igor V., FEDOROV, Yuri N. et LITENKOVA, Irina Y., 2024. Protective Activity of Inactivated Rabies Vaccine Using Flagellin-Based Adjuvant. *Biochemistry (Moscow)*. 1 mars 2024. Vol. 89, n° 3, pp. 574-582. DOI 10.1134/S0006297924030155.

SPUNDE, Karina, KOROTKAJA, Ksenija, SOMINSKAYA, Irina et ZAJAKINA, Anna, 2025. Genetic adjuvants: A paradigm shift in vaccine development and immune modulation. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 10 juin 2025. Vol. 36, n° 2, pp. 102536. DOI 10.1016/j.omtn.2025.102536.

SQUIRES, R. A., CRAWFORD, C., MARCONDES, M. et WHITLEY, N., 2024. 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats – compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *Journal of Small Animal Practice*. mai 2024. Vol. 65, n° 5, pp. 277-316. DOI 10.1111/jsap.13718.

STONE, Amy E S, BRUMMET, Gary O, CAROZZA, Ellen M et KASS, Philip H, 2020. 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. . 2020.

SUAREZ, David L. et PANTIN-JACKWOOD, Mary J., 2017. Recombinant viral-vectored vaccines for the control of avian influenza in poultry. *Veterinary Microbiology*. 1 juillet 2017. Vol. 206, pp. 144-151. DOI 10.1016/j.vetmic.2016.11.025.

SUDO, Haruka, TOKUNOH, Nagisa, TSUJII, Ayato, KAWASHIMA, Sarana, HAYAKAWA, Yuta, FUKUSHIMA, Hiroki, TAKAHASHI, Keita, KOSHIZUKA, Tetsuo et INOUE, Naoki, 2023. The adjuvant effect of bacterium-like particles depends on the

route of administration. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14, pp. 1082273. DOI 10.3389/fimmu.2023.1082273.

TANG, Aoxing, ZHU, Meng, ZHU, Jie, ZHANG, Da, ZHU, Shiqiang, MENG, Chunchun, LI, Chuanfeng et LIU, Guangqing, 2024. The recombinant feline herpesvirus 1 expressing feline Calicivirus VP1 protein is safe and effective in cats. *Vaccine*. 2 décembre 2024. Vol. 42, n° 26, pp. 126468. DOI 10.1016/j.vaccine.2024.126468.

TANG, Aoxing, ZHU, Meng, ZHU, Jie, ZHANG, Da, ZHU, Shiqiang, WANG, Xiao, MENG, Chunchun, LI, Chuangfeng et LIU, Guangqing, 2023. Pathogenicity and immunogenicity of gl/gE/TK-gene-deleted Felid herpesvirus 1 variants in cats. *Virology Journal*. 4 mai 2023. Vol. 20, pp. 87. DOI 10.1186/s12985-023-02053-8.

VAN KAMPEN, Kent R., 2001. Recombinant Vaccine Technology in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2001. Vol. 31, n° 3, pp. 535-538. DOI 10.1016/S0195-5616(01)50607-5.

VASCELLARI, M., MELCHIOTTI, E., BOZZA, M. A. et MUTINELLI, F., 2003. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. août 2003. Vol. 50, n° 6, pp. 286-291. DOI 10.1046/j.1439-0442.2003.00544.x.

VOGT, Cédric M., ARMÚA-FERNÁNDEZ, Maria Teresa, TOBLER, Kurt, HILBE, Monika, AGUILAR, Claudio, ACKERMANN, Mathias, DEPLAZES, Peter et EICHWALD, Catherine, 2018. Oral Application of Recombinant Bacillus subtilis Spores to Dogs Results in a Humoral Response against Specific Echinococcus granulosus Paramyosin and Tropomyosin Antigens. *Infection and Immunity*. 20 février 2018. Vol. 86, n° 3, pp. e00495-17. DOI 10.1128/IAI.00495-17.

WANG, Bo, LI, Shuang, QIAO, Yongbo, FU, Yu, NIE, Jiaojiao, JIANG, Shun, YAO, Xin, PAN, Yi, ZHAO, Linye, WU, Congmei, SHI, Yuhua, YIN, Yuhe et SHAN, Yaming, 2022. Self-assembling ferritin nanoparticles coupled with linear sequences from canine distemper virus haemagglutinin protein elicit robust immune responses. *Journal of Nanobiotechnology*. 10 janvier 2022. Vol. 20, pp. 32. DOI 10.1186/s12951-021-01229-0.

WANG, Jianzhong, JIANG, Haoyan, YANG, Rui, ZHANG, Shubo, ZHAO, Weijing, HU, Jingtao, JIANG, Yanlong, YANG, Wentao, HUANG, Haibin, SHI, Chunwei, YANG, Guilian, WANG, Hualei, WANG, Chunfeng et FENG, Na, 2020. Construction and evaluation of recombinant *Lactobacillus plantarum* NC8 delivering one single or two copies of G protein fused with a DC-targeting peptide (DCpep) as novel oral rabies vaccine. *Veterinary Microbiology*. 1 décembre 2020. Vol. 251, pp. 108906. DOI 10.1016/j.vetmic.2020.108906.

WANG, Jianzhong, LIU, Lina, ZONG, Xianchun, WANG, Chunliu, ZHU, Guangmei, YANG, Guilian, JIANG, Yanlong, YANG, Wentao, HUANG, Haibin, SHI, Chunwei, ZENG, Yan, WANG, Nan, CAO, Xin, WANG, Chunfeng et FENG, Na, 2024. Immunogenicity and protective efficacy of a novel bacterium-like particle-based

vaccine displaying canine distemper virus antigens in mice and dogs. *Microbiology Spectrum*. 2024. Vol. 12, n° 4, pp. e03477-23. DOI 10.1128/spectrum.03477-23.

WANG, Junna, CUI, Jin, LI, Guoxin et YU, Lingxue, 2025. Research advances in replication-deficient viral vector vaccines. *Frontiers in Veterinary Science*. 3 mars 2025. Vol. 12, pp. 1535328. DOI 10.3389/fvets.2025.1535328.

WANG, Yuanhong, LIU, Yun, WANG, Junna, ZHANG, Miao, DENG, Xiaoying, SONG, Junhan, ZHU, Jie, YU, Lingxue, LI, Guoxin et LIU, Guangqing, 2024. An adenovirus-vectored vaccine based on the N protein of feline coronavirus elicit robust protective immune responses. *Antiviral Research*. 1 mars 2024. Vol. 223, pp. 105825. DOI 10.1016/j.antiviral.2024.105825.

WU, Ying, LI, Haoqi, WANG, Zongmei, PEI, Tao, SHANG, Qinghua, ZHAO, Jianqing, ZHOU, Ming, FU, Zhen F., ZHANG, Chengguang et ZHAO, Ling, 2025. Construction and evaluation of recombinant rabies virus encoding three copies codon-optimized G genes as inactivated rabies vaccine in dogs and cats. *Veterinary Microbiology*. 1 mai 2025. Vol. 304, pp. 110481. DOI 10.1016/j.vetmic.2025.110481.

XU, Shangen, SUN, Chenxi, QIAN, Tianyu, CHEN, Yao, DONG, Xinhui, WANG, Afei, ZHANG, Qihong, JI, Yile, JIN, Zheng, LIU, Chibo et ZHAO, Kai, 2025. Animal vaccine revolution: Nanoparticle adjuvants open the future of vaccinology. *Journal of Controlled Release*. 10 juillet 2025. Vol. 383, pp. 113827. DOI 10.1016/j.jconrel.2025.113827.

XU, Zhe, HE, Huaiyue, WANG, Dan, XIAO, Mengmeng, LI, Jinman, HOU, Yulin, CHEN, Yangyi, ZU, Xuan, HU, Jingtao, YANG, Guilian, JIANG, Yanlong, YANG, Wentao, HUANG, Haibin, SHI, Chunwei, ZENG, Yan, WANG, Nan, CAO, Xin, WANG, Jianzhong et WANG, Chunfeng, 2025. Dual-mode delivery of canine parvovirus type 2c VP2 protein in recombinant *Lactobacillus plantarum*: Surface display and intracellular expression systems. *Veterinary Microbiology*. 1 septembre 2025. Vol. 308, pp. 110651. DOI 10.1016/j.vetmic.2025.110651.

YAN, Lina, ZHAO, Zhongxin, XUE, Xianghong, ZHENG, Wenwen, XU, Tong, LIU, Lele, TIAN, Li, WANG, Xianwei, HE, Hongbin et ZHENG, Xuexing, 2020. A Bivalent Human Adenovirus Type 5 Vaccine Expressing the Rabies Virus Glycoprotein and Canine Distemper Virus Hemagglutinin Protein Confers Protective Immunity in Mice and Foxes. *Frontiers in Microbiology*. 16 juin 2020. Vol. 11, pp. 1070. DOI 10.3389/fmicb.2020.01070.

YANG, Mengfang, JIAO, Yuzhou, LI, Lisha, YAN, Yuanyuan, FU, Zhen, LIU, Zirui, HU, Xiaoshuai, LI, Mengxia, SHI, Yuejun, HE, Junwei, SHEN, Zhou et PENG, Guiqing, 2024. A potential dual protection vaccine: Recombinant feline herpesvirus-1 expressing feline parvovirus VP2 antigen. *Veterinary Microbiology*. 1 mars 2024. Vol. 290, pp. 109978. DOI 10.1016/j.vetmic.2023.109978.

YANG, Mengfang, JIAO, Yuzhou, YAN, Yuanyuan, FU, Zhen, LI, Lisha, LIU, Zirui, FANG, Lingying, HU, Xiaoshuai, WU, Benyuan, SHI, Yuejun, LI, Mengxia, SHEN, Zhou et PENG, Guiqing, 2025. Recombinant feline herpesvirus-1 (FHV-1) expressing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exhibits enhanced protective efficacy

in felines. *Virology*. 1 janvier 2025. Vol. 601, pp. 110282.  
DOI 10.1016/j.virol.2024.110282.

YANG, Mengfang, JIAO, Yuzhou, YAN, Yuanyuan, LI, Lisha, HU, Xiaoshuai, JIAO, Zhe, LI, Mengxia, CHEN, Yixi, SHI, Yuejun, SHEN, Zhou et PENG, Guiqing, 2023. Safety and immunogenicity of a TK/ gI/gE gene-deleted feline herpesvirus-1 mutant constructed via CRISPR/Cas9 in feline. *Veterinary Microbiology*. juin 2023. Vol. 281, pp. 109728. DOI 10.1016/j.vetmic.2023.109728.

YANG, Yupeng, LIU, Zhe, CHEN, Mengru, FENG, Kexin, QI, Ruibin, KANG, Hongtao, JIANG, Qian, QU, Liandong et LIU, Jiasen, 2024. An effectively protective VLP vaccine candidate for both genotypes of feline calicivirus. *Frontiers in Immunology*. 20 décembre 2024. Vol. 15, pp. 1515342.  
DOI 10.3389/fimmu.2024.1515342.

YOSHIKAWA, Rokusuke, SATO, Eiji et MIYAZAWA, Takayuki, 2011. Contamination of infectious RD-114 virus in vaccines produced using non-feline cell lines. *Biologicals*. 1 janvier 2011. Vol. 39, n° 1, pp. 33-37.  
DOI 10.1016/j.biologicals.2010.11.001.

YOSHIKAWA, Rokusuke, SATO, Eiji et MIYAZAWA, Takayuki, 2012. Presence of Infectious RD-114 Virus in a Proportion of Canine Parvovirus Isolates. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2012. Vol. 74, n° 3, pp. 347-350. DOI 10.1292/jvms.11-0219.

YU, Philipp, LÜBBEN, Wolger, SLOMKA, Heike, GEBLER, Janine, KONERT, Madlen, CAI, Chengcong, NEUBRANDT, Luisa, PRAZERES DA COSTA, Olivia, PAUL, Stephanie, DEHNERT, Sonja, DÖHNE, Karolin, THANISCH, Michael, STORSBERG, Silke, WIEGAND, Lisa, KAUFMANN, Andreas, NAIN, Marianne, QUINTANILLA-MARTINEZ, Leticia, BETTIO, Sabrina, SCHNIERLE, Barbara, KOLESNIKOVA, Larissa, BECKER, Stephan, SCHNARE, Markus et BAUER, Stefan, 2012. Nucleic Acid-Sensing Toll-like Receptors Are Essential for the Control of Endogenous Retrovirus Viremia and ERV-Induced Tumors. *Immunity*. 16 novembre 2012. Vol. 37, n° 5, pp. 867-879. DOI 10.1016/j.immuni.2012.07.018.

YURINA, Valentina et ADIANINGSIH, Oktavia Rahayu, 2022. Predicting epitopes for vaccine development using bioinformatics tools. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*. 21 mai 2022. Vol. 10, pp. 25151355221100218.  
DOI 10.1177/25151355221100218.

ZAREI, Zabihollah, MOHEBALI, Mehdi, DEHGHANI, Hesam, KHAMESIPOUR, Ali, TAVAKKOL-AFSHARI, Jalil, AKHOUNDI, Behnaz, ABBASZADEH-AFSHAR, Mohammad Javad, ALIZADEH, Zahra, ESKANDARI, Seyed Ebrahim, ASL, Abdolhossein Dalimi et RAZMI, Gholam Reza, 2023. Live attenuated *Leishmania infantum* centrin deleted mutant (*LiCen-/-*) as a novel vaccine candidate: A field study on safety, immunogenicity, and efficacy against canine leishmaniasis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 juin 2023. Vol. 97, pp. 101984.  
DOI 10.1016/j.cimid.2023.101984.

ZHANG, Fenghua, PENG, Bo, CHANG, Haiyan, ZHANG, Ran, LU, Fangguo, WANG, Fuyan, FANG, Fang et CHEN, Ze, 2016. Intranasal Immunization of Mice to Avoid

Interference of Maternal Antibody against H5N1 Infection. *PLoS ONE*. 9 juin 2016. Vol. 11, n° 6, pp. e0157041. DOI 10.1371/journal.pone.0157041.

ZHANG, Hang, LUO, Qin, HE, Yingxin, ZHENG, Yajie, SHA, Huiyang, LI, Gan, KONG, Weili, LIAO, Jiedan et ZHAO, Mengmeng, 2023. Research Progress on the Development of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Vaccines. *Veterinary Sciences*. août 2023. Vol. 10, n° 8, pp. 491. DOI 10.3390/vetsci10080491.

ZHANG, Meng, WANG, Chunxin, PAN, Junqian, CUI, Haixin et ZHAO, Xiang, 2025. Advancing novel veterinary vaccines: From comprehensive antigen and adjuvant design to preparation process optimization. *International Immunopharmacology*. 3 janvier 2025. Vol. 145, pp. 113784. DOI 10.1016/j.intimp.2024.113784.

ZHANG, Yuan, FANG, Lingying, WANG, Zongmei, ZHANG, Chengguang, ZHAO, Jianqing, DAEMI, Hakimeh Baghaei, ZHANG, Mai, YUAN, Liwen, HAN, Xiaohu, LI, Linfeng, FU, Zhen F., ZHOU, Ming et ZHAO, Ling, 2024. A modified recombinant adenovirus vector containing dual rabies virus G expression cassettes confers robust and long-lasting humoral immunity in mice, cats, and dogs. *Emerging Microbes & Infections*. 2024. Vol. 13, n° 1, pp. 2300461. DOI 10.1080/22221751.2023.2300461.

ZHAO, Jianjun, SUN, Yiyang, SUI, Ping, PAN, Hongjun, SHI, Yijun, CHEN, Jie, ZHANG, Hailing, WANG, Xiaolong, TAO, Rongshan, LIU, Mengjia, SUN, Dongbo et ZHENG, Jiasan, 2023. DNA Vaccine Co-Expressing Hemagglutinin and IFN- $\gamma$  Provides Partial Protection to Ferrets against Lethal Challenge with Canine Distemper Virus. *Viruses*. 4 septembre 2023. Vol. 15, n° 9, pp. 1873. DOI 10.3390/v15091873.

ZHAO, Zhongxin, ZHENG, Wenwen, YAN, Lina, SUN, Peilu, XU, Tong, ZHU, Yelei, LIU, Lele, TIAN, Li, HE, Hongbin, WEI, Yurong et ZHENG, Xuexing, 2020. Recombinant Human Adenovirus Type 5 Co-expressing RABV G and SFTSV Gn Induces Protective Immunity Against Rabies Virus and Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 30 juin 2020. Vol. 11, pp. 1473. DOI 10.3389/fmicb.2020.01473.

ZHOU, Ming, WANG, Lei, ZHOU, Songqin, WANG, Zhao, RUAN, Juncheng, TANG, Lijun, JIA, Ziming, CUI, Min, ZHAO, Ling et FU, Zhen F., 2015. Recombinant rabies virus expressing dog GM-CSF is an efficacious oral rabies vaccine for dogs. *Oncotarget*. 30 septembre 2015. Vol. 6, n° 36, pp. 38504-38516. DOI 10.18632/oncotarget.5904.

ZHOU, Xinyao, GAO, Mingchun, DE, Xinqi, SUN, Tong, BAI, Zhikun, LUO, Jilong, WANG, Fang et GE, Junwei, 2023. Bacterium-like particles derived from probiotics: progress, challenges and prospects. *Frontiers in Immunology*. 6 octobre 2023. Vol. 14, pp. 1263586. DOI 10.3389/fimmu.2023.1263586.



**CAUBEL Lise**

## **Stratégies innovantes pour la vaccination des carnivores domestiques**

### **RESUME :**

La prévention des maladies infectieuses chez les carnivores domestiques représente un enjeu majeur de santé animale et publique. Malgré les succès historiques de la vaccination, l'émergence de pathogènes nouveaux ou très variables, ainsi que l'interférence des anticorps d'origine maternelle, limitent encore l'efficacité des protocoles classiques. Cette étude met en évidence diverses stratégies innovantes visant à limiter cette interférence, renforcer l'immunogénicité et améliorer la sécurité vaccinale. Parmi elles figurent l'utilisation de nouveaux adjuvants, notamment à base de nanoparticules, l'adaptation des schémas vaccinaux (modification des protocoles et du site d'injection). Le développement de nouvelles plateformes vaccinales, telles que les vaccins à acides nucléiques, les particules de type virales ou bactériennes ou les vaccins recombinants utilisant de nouveaux vecteurs, ouvre également des perspectives prometteuses. L'ensemble de ces approches vise à réduire les échecs vaccinaux et à renforcer la protection des animaux dès leur plus jeune âge.

Mots-clés : Vaccins, Carnivores domestiques, Innovations, Immunité, Anticorps d'origine maternelle, Adjuvants, Maladies infectieuses

---

### **Innovative Strategies for Vaccination of Domestic Carnivores**

### **ABSTRACT :**

The prevention of infectious diseases in domestic carnivores is a major challenge for both animal and public health. Despite the historical success of vaccination, the emergence of new or highly variable pathogens, as well as the interference of maternally derived antibodies, still limit the effectiveness of conventional protocols. This study highlights various innovative strategies aimed at reducing this interference, enhancing immunogenicity, and improving vaccine safety. These include the use of novel adjuvants, particularly nanoparticle-based formulations, and the adaptation of vaccination schedules (modifying protocols and injection sites). The development of new vaccine platforms, such as nucleic acid vaccines, virus- or bacteria-like particles, and recombinant vaccines using new vectors, also offers promising prospects. Collectively, these approaches seek to reduce vaccination failures and to strengthen protection in animals from an early age.

Keywords : Vaccines, Domestic carnivores, Innovations, Immunity, Maternally derived antibodies, Adjuvants, Infectious diseases