

# STIMULATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE A LA VACCINATION CONTRE LA MALADIE DE MAREK AU MOYEN DE L'ACEMANNAN

J. M. Blanchart

Solvay Santé Animale, 64 rue Delpérier, 37013 TOURS CEDEX

## Résumé

Parmi les substances actives, responsables des propriétés médicinales variées, attribuées depuis longtemps à la sève d'Aloès vera, l'acemannan est un polysaccharide dont l'activité immunostimulante a été évaluée comme adjuvant de la vaccination avec différents antigènes. Les trois essais présentés dans cette communication démontrent qu'associé au vaccin Marek HVT\*\* à la dose de 100 µg, il améliore de manière très significative l'indice de protection lors d'épreuves avec une souche hypervirulente réalisées 1 à 5 jours après vaccination.

## 1. Introduction - historique

L'Acemannan est un polysaccharide (polymère de mannose acétylé), extrait de l'Aloès vera. On attribue des propriétés médicinales variées à la sève d'Aloès depuis l'Antiquité.

L'histoire plus récente ayant confirmé son intérêt thérapeutique (Grindley et al 1986), la sève d'Aloès a fait l'objet de recherches en vue d'identifier les substances responsables de son activité pharmacologique.

Dans le domaine de la médecine vétérinaire, les laboratoires Solvay Santé Animale ont principalement étudié l'effet de l'Acemannan, (sous le nom de ACM1), en tant qu'adjuvant de différents vaccins aviaires et particulièrement en tant qu'adjuvant des vaccins contre la maladie de Marek.

## 2. Mode d'action

Il est connu que certains polymères de glucides ont un effet direct sur la réponse immunitaire aux antigènes viraux et bactériens (Sherwood et al 1987, Reynolds et al 1980). Le mécanisme d'action qui active la réponse immunitaire est encore incomplètement élucidé. On sait que les macrophages portent des récepteurs mannose-dépendant qui sont activés par les molécules de mannose dont la surface externe des bactéries est souvent pourvue (Largent et al 1984). Les molécules d'ACM1, en se fixant sur ces récepteurs mannose-dépendant, feraient passer les macrophages d'un stade de repos à une phase active, initiant une réponse immunitaire plus précoce.

## 3. Bilan de 3 essais comparatifs\* démontrant l'intérêt de l'ACM1 comme adjuvant de la vaccination contre la maladie de Marek.

### 3.1. Matériel et Méthodes

Des poussins EOPS ont reçu à l'âge d'un jour l'un des programmes vaccinaux ci-après:

- expérimentation n°1: 330 ou 1000 PFU\*\* associées à 0 - 1 - 100 ou 1000 µg d'ACM1
- expérimentation n°2: 625 - 1250 - ou 3750 PFU\*\* associées à 0 ou 100 µg d'ACM1
- expérimentation n°3: 3500 PFU associées à 0 ou 100 µg d'ACM1, ou 100 µg d'ACM1 administrés seuls.
- l'épreuve a été réalisée par voie intrapéritonéale avec la souche RB1B, 5 jours après vaccination pour les expérimentations n° 1 et n° 2, et de 1 à 4 jours après vaccination dans l'expérimentation n°3.
- les animaux sont observés pendant 48 à 60 jours, période à la fin de laquelle les survivants sont sacrifiés, et l'indice de protection (IP) établi \*\*\*.

### 3.2 Résultats

**Expérimentation n° 1:** Les résultats (tableau 1) montrent que quelque soit la dose vaccinale, l'adjonction de 100 ou 1000 µg d'ACM1 au vaccin, améliore l'indice de protection vis à vis d'une épreuve avec la souche RB1B, mais qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes ayant reçu 100 µg d'ACM1 et les groupes ayant reçu 1000 µg.

\* Essais réalisés par R. NORDGREN, Solvay Animal Health, Inc. 1201 Northland Drive, Mendota Heights, Minnesota, USA.

\*\* HVT congelé MD Vac CA Solvay Santé Animale

\*\*\*IP =  $\frac{\% \text{ de positifs du lot témoin} - \% \text{ de positifs du lot vacciné}}{\% \text{ de positifs du lot témoin}} \times 100$

**Expérimentation n° 2:** la dose de 100 µg d'ACM1 ayant été reconnue comme suffisante, cette expérimentation avait pour but de valider la précédente, en incluant un groupe recevant une dose vaccinale\*\* (3750 PFU) représentative de la dose vaccinale moyenne généralement contenue dans la présentation commerciale du vaccin.

Les résultats (Tableau n° 2) indiquent que quelque soit la dose vaccinale, l'adjonction de 100 µg d'ACM1 améliore l'indice de protection de manière significative vis à vis d'une épreuve avec la souche RB1B, 5 jours après vaccination.

**Expérimentation n° 3:** les résultats des expérimentations n° 1 et 2 ayant démontré l'intérêt de l'adjonction de 100 µg d'ACM1 au vaccin HVT\*\*, il était intéressant de valider ces résultats lors d'épreuves plus précoces. En effet, on sait que plus l'épreuve est précoce, plus il est difficile de protéger les animaux par la vaccination, particulièrement lors d'épreuve avec des souches hypervirulentes (RB1B). Les résultats exprimés dans le tableau n° 3, montrent à nouveau que quelque soit le délai vaccination - épreuve (1 à 4 jours), l'adjonction d'ACM1 au vaccin HVT, améliore l'indice de protection. Il en est de même de la seule administration d'ACM1.

### 4. Discussion

Tous les résultats obtenus démontrent que l'administration d'ACM1 seul, ou en adjuvant du vaccin HVT\*\* congelé, améliore l'indice de protection lors d'épreuve virulente avec la souche RB1B.

D'après les résultats des essais n° 1 et n° 2, on peut conclure d'une part qu'il n'est pas nécessaire d'administrer plus de 100 µg d'ACM1 par poussin, car au delà, il n'y a plus de relation effet - dose, d'autre part, que l'effet de l'ACM1 se manifeste quelque soit la dose vaccinale administrée.

L'expérimentation n° 3 met en évidence l'activité propre de l'ACM1 administré seul, quelque soit la date de l'épreuve. Il semblerait que lors d'épreuve très précoce, cet effet soit supérieur à celui du vaccin administré seul, et donc que l'organisme réponde plus rapidement à une stimulation non spécifique.

### 5. Conclusion

Les résultats obtenus dans l'amélioration de la protection contre la maladie de Marek par l'adjonction d'ACM1 au vaccin HVT confirment ses propriétés immunostimulantes déjà largement démontrées par d'autres expérimentations tant chez l'homme que chez l'animal.

Réduire la période critique que constitue le délai vaccination - début de protection, est un objectif général à atteindre. Cela est primordial pour améliorer la protection contre la maladie de Marek, les contaminations précoces étant la cause essentielle des échecs de vaccination.

C'est la raison pour laquelle d'autres travaux sont en cours avec nos autres vaccins contre la maladie de Marek pour valider ces premiers résultats.

### Références

GRINDLEY et al. Journal of Ethnopharmacology 9.261.267.

LARGENT B.L. et al 1984 J. Biology chemistry 259 (1764-1769).

REYNOLDS J.A. et al 1980 Infect-immunology 30.51.57.

SHERWOOD E.R., et al., 1987. Int. J. Immunopharm. 9, 261 - 267

**TABEAU 1**  
**VARIATION DE L'INDICE DE PROTECTION EN FONCTION DE LA DOSE D'ACM 1 CHEZ DES ANIMAUX VACCINES AVEC 330 OU 1000 PFU.**  
**EPREUVE (RB1B) 5 JOURS APRES VACCINATION.**

<u>Groupe</u>	<u>Nombre d'animaux</u>	<u>PFU</u>	<u>Quantité d'Acm (<math>\mu</math>g)</u>	<u>I.P.</u>
1	21	0	0	0
2	21	330	0	34 <sup>a</sup>
3	21	330	1	40
4	21	330	100	60 <sup>b</sup>
5	21	330	1000	60 <sup>b</sup>
6	21	1000	0	75
7	21	1000	1	65
8	20	1000	100	84
9	20	1000	1000	73

a # b indique une différence significative entre les groupes selon le test de Fischer.

**TABEAU 2**  
**INFLUENCE DE L'ACM 1 SUR LA PROTECTION APPOREE PAR DES DOSES VARIABLES DE VACCIN HVT - EPREUVE (RB1B) 5 JOURS**  
**APRES VACCINATION**

<u>Groupe</u>	<u>Nombre d'animaux</u>	<u>PFU</u>	<u>Quantité d'Acm (<math>\mu</math>g)</u>	<u>I.P.</u>
1	30	0	0	0
2	29	625	0	33
3	30	625	100	69
4	30	1250	0	46
5	34	1250	100	59
6	30	3750	0	49
7	35	3750	100	82

**TABEAU 3**  
**EFFET DE L'ACM 1 SUR L'APPARITION DE LA PROTECTION**

<u>Groupe</u>	<u>Jour de l'épreuve (1) RB1B</u>	<u>Nombre d'animaux</u>	<u>Mortalité avec tumeurs</u>	<u>Animaux avec tumeurs</u>	<u>I.P.</u>
Non vac	Jour 1	10	5	5	0.00
ACM1 (2)	Jour 1	20	6	7	18.75
HVT (3)	Jour 1	20	9	5	6.67
HVT/ACM1	Jour 1	20	8	6	17.65
Non vac	Jour 2	10	7	3	0.00
ACM1	Jour 2	20	5	5	28.57
HVT	Jour 2	20	5	7	29.41
HVT/ACM1	Jour 2	20	2	3	66.67
Non vac	Jour 3	10	6	2	0.00
ACM1	Jour 3	20	4	6	33.33
HVT	Jour 3	20	3	3	68.42
HVT/ACM1	Jour 3	20	1	2	85.00
Non vacc	Jour 4	10	4	5	0.00
ACM1	Jour 4	20	6	5	35.29
HVT	Jour 4	20	3	2	68.75
HVT/ACM1	Jour 4	20	0	1	94.44

(1) J0 = jour de vaccination

(2) Acm1 100  $\mu$ g

(3) 3500 PFU