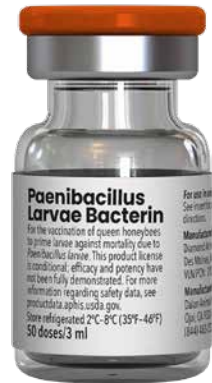


Vacciner l'abeille contre la loque américaine ?

Suite à de récents travaux sur l'immunité chez les insectes, un « vaccin » destiné à protéger les abeilles de la loque américaine a été commercialisé aux États-Unis par la société Dalan Animal Health, après son approbation par le ministère américain de l'Agriculture début janvier 2023. Par quels mécanismes ce produit assure-t-il une immunité aux abeilles, et comment apprécier son efficacité à l'heure où son autorisation de vente (limitée aux États-Unis et aux apiculteurs professionnels) est accordée « sous réserve » ?



par **Marc-Édouard Colin**, vétérinaire, Docteur en sciences

Les femelles d'invertébrés peuvent augmenter rapidement leur capacité de réponse immunitaire après une première rencontre avec un organisme pathogène. Ce phénomène est appelé « priming immunitaire » (pas de traduction française !). Ce renforcement des défenses immunitaires se transmet à leurs descendances, ce qu'on nomme « transfert transgénérationnel d'immunité » (TTGI). Il ne s'agit pas d'une mutation génétique, car ce transfert

n'entraîne pas une modification structurale de l'ADN d'un gène, mais touche son fonctionnement en réponse à la présence d'un nouvel organisme pathogène. Chez les insectes sociaux comme l'abeille, le transfert d'un stade de développement à l'autre peut s'effectuer par le nourrissage des jeunes larves. Quant au transfert transgénérationnel proprement dit, il s'effectue par la reine, seule femelle reproductrice.

Une fois ces mécanismes explicités, il devient plus aisé d'analyser la portée mais aussi les limites du produit dénommé *Paenibacillus Larvae Bacterin*, commercialisé par la société américaine Dalan Animal Health.

Transfert d'immunité par les nourrices

La gelée royale, nourriture exclusive des toutes jeunes larves, est une alimentation très riche en protéines (plus de quarante ont été identifiées). Parmi ces protéines, certaines jouent un rôle dans l'immunité comme le lysozyme et la défensine-1 (parfois appelée royalisine). D'après les travaux d'Harwood *et al.* (2021) la gelée royale peut aussi transporter des fragments d'organismes pathogènes comme ceux de la bactérie *Paenibacillus larvae*, responsable de la loque américaine.

Après absorption au niveau de l'intestin, ces fragments passent dans l'hémolymphe où ils s'attachent à la vitellogénine (Harwood *et al.*, 2019), puis ils atteignent les glandes hypopharyngiennes pour finalement être excrétés dans la gelée royale. De plus, cette gelée royale est modifiée, car elle présente une concentration plus élevée en défensine-1, peptide antimicrobien particulièrement actif contre les bactéries Gram-positives dont fait partie *P. larvae*. Ce transfert d'immunité augmente les défenses de la très jeune larve d'abeille particulièrement sensible à l'infection, puisque vingt spores de *P. larvae* suffisent à provoquer la loque américaine chez une larve de vingt-quatre heures. Plus généralement, ces auteurs émettent l'idée que la gelée royale véhicule des fragments de divers organismes



**Nourrices
sur couvain
ouvert qui vont
transmettre
une immunité
aux jeunes
larves par la
gelée royale.**

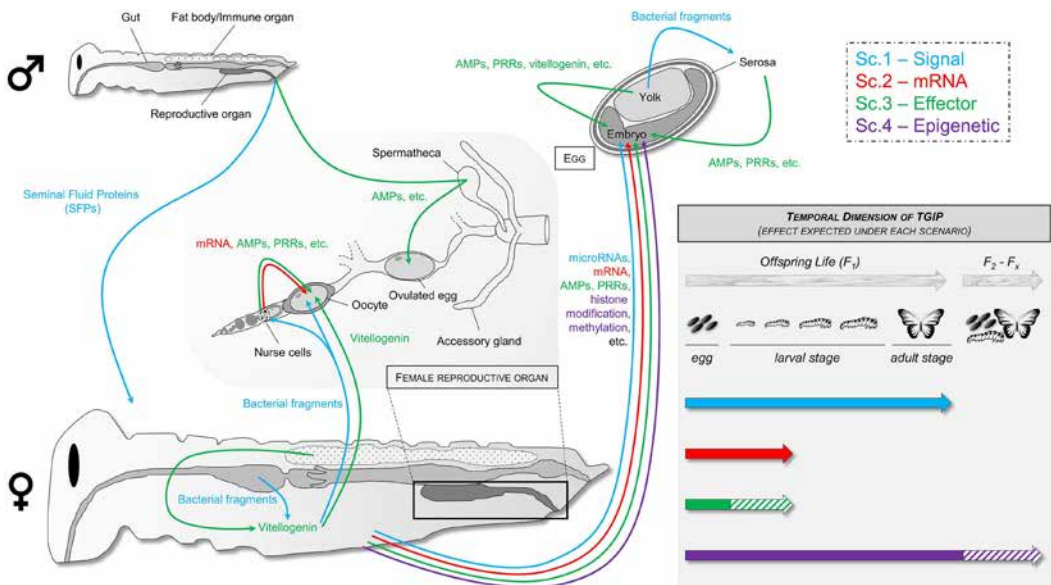
pathogènes, d'ARN et d'autres éléments étrangers. Ainsi, elle transmet aux formes immatures plusieurs formes d'immunité assurant une réponse adaptée à un changement d'environnement microbien. Cette transmission, qu'on pourrait qualifier d'horizontale, n'exclut pas une transmission verticale par la reine.

Transfert d'immunité par la reine

Les travaux d'Haydak (1970) ont montré que la reine est nourrie de gelée royale par des nourrices. Comme nous l'avons

vu précédemment (voir Harwood *et al.*, 2019 et 2021), la gelée royale peut véhiculer des fragments d'organismes pathogènes. Après nourrissage de la reine, ils passent dans son hémolymphe, puis ils s'attachent à la vitellogénine, une des protéines majeures qui les transporte jusqu'aux ovaires. Ils pénètrent alors dans les cellules nourricières des ovaires (Salmela *et al.*, 2015) et finalement sont incorporés dans l'œuf (Hernandez-Lopez *et al.*, 2014). Le vitellus de l'œuf pondu renferme des fragments de *P. larvae* portés par la vitellogénine, tandis que l'embryon exprime un taux

FIGURE 1. Les différents modes de transfert transgénérationnel de l'immunité (TTGI) chez les insectes, selon Tetreau *et al.* (2019).



À ce jour, les transferts 1) du signal (fragments d'organisme pathogène) représentés par la flèche bleue ; 2) d'ARNm codant pour des protéines immunitaires (flèche rouge), 3) d'enzymes impliqués dans l'immunité (flèche verte), sont reconnus chez l'abeille.

Schéma téléchargeable sur : <https://hal.science/hal-02273516/>

plus élevé de peptides anti-microbiens et de molécules stimulatrices de l'immunité. Juste après l'éclosion de l'œuf, cette augmentation de l'immunité, ciblée et renforcée, est particulièrement utile puisqu'il suffit d'une vingtaine de spores de *P. larvae* pour provoquer la maladie aux premiers stades larvaires, celle-ci étant fatale après quelques jours d'évolution. Contrairement aux premiers stades, les larves âgées résistent à des doses d'inoculation de spores beaucoup plus fortes. Chez d'autres espèces d'insectes et peut-être chez l'abeille, le TTGI modifie le fonctionnement des gènes de l'immunité dans la descendance directe voire même pour plusieurs générations. À l'inverse, certains TTGI se limitent à quelques stades larvaires (Tetreau *et al.* 2019). Chez la reine d'abeilles, on ignore la durée du TTGI mais on peut supposer qu'elle dépend de la durée de l'apport de fragments d'organisme pathogène dans les cellules nourricières ovariennes.

Une vaccination est-elle souhaitable, voire utile ?

Le laboratoire américain Dalan Animal Health propose depuis janvier 2023 un « vaccin » dénommé Paenibacillus larvae Bacterin, qui promet d'immuniser les colonies contre la loque américaine. Cependant, le terme de vaccin est impropre car les insectes ne produisent pas d'anticorps et ne possèdent pas de cellules de l'immunité dotées d'une mémoire comme chez les vertébrés. Ce « vaccin » n'a pas d'autorisation en France mais plusieurs journaux et sites

internet informent le grand public de cette innovation et de son intérêt dans la lutte contre une grave maladie des abeilles.

“

Le produit est administré à une reine maintenue dans une cagette d'expédition pendant huit jours, quelques accompagnatrices approvisionnant la reine en candi additionné d'une suspension de bacilles *P. larvae* tués.

Du côté scientifique, plusieurs auteurs, dont trois sont liés à la société américaine productrice, relatent leurs premiers essais avec le « vaccin » nommé Paenibacillus Larvae Bacterin (Dickel *et al.*, 2022). Celui-ci est administré à une reine maintenue dans une cagette d'expédition pendant huit jours, quelques accompagnatrices approvisionnant la reine en candi additionné d'une suspension de bacilles *P. larvae* tués. L'efficacité est mesurée par le taux de mortalité des larves issues de reines « vaccinées » en comparaison avec des non « vaccinées », l'expérience se déroulant en élevage de larves *in vitro*. La mortalité moyenne chez les larves témoins, c'est-à-dire nourries avec des *P. larvae* non sporulés, est comprise entre 50 et 60 % alors qu'elle se situe entre 25 % et 35 % chez les « vaccinées ».

Présentation de Paenibacillus Larvae Bacterin, le produit commercialisé par la société américaine Dalan Animal Health.



Paenibacillus Larvae Bacterin

Pour la vaccination des reines d'abeilles afin de protéger les larves de la mortalité causée par *Paenibacillus larvae*. L'autorisation de ce produit est accordée sous réserve, le dosage et l'efficacité et **n'ayant pas** été entièrement démontrés. Pour plus d'informations sur les résultats, voir productdata.aphis.usda.gov.

50 doses/3 ml

Source : d'après le site de Dalan Animal Health

Le pourcentage de protection des larves serait donc de 25 % en moyenne, résultat tout à fait comparable à celui obtenu précédemment par Hernandez-Lopez *et al.* en 2014, dans une expérience menée avec un protocole similaire et indépendamment de toute commercialisation. La durée de la « vaccination » proposée par la société Dalan Animal Health est inconnue.

La faible efficacité comme l'incertitude sur la durée du « vaccin » semblerait justifier l'autorisation conditionnelle, accordée « sous réserve » par les autorités américaines.

Des questions qui restent en suspens...

- **Quel rôle joue ce transfert transgénérationnel d'immunité (TTGI) dans la résistance de l'abeille à un organisme pathogène ?**

Le TTGI est une réponse rapide à la présence d'un nouvel organisme pathogène, mettant en jeu une partie des mécanismes de l'immunité. Cependant, le TTGI a un coût métabolique plus élevé qu'une immunité déjà établie. Chez les insectes sociaux, le TTGI peut agir aux niveaux des ouvrières et de la reine simultanément à condition que les abeilles nourrices soient les mêmes pour la reine et les ouvrières, ce qu'Haydak (1970) ne précise pas. Toutefois le TTGI n'est pas une arme absolue contre les organismes pathogènes car l'augmentation de la réponse immunitaire induite n'est pas toujours suffisante pour endiguer des contaminations sporales importantes.

• « Vaccination » ou vaccination ?

Le terme commercial de « vaccination » utilisé par la société Dalan est trompeur puisqu'il laisserait supposer que les effets bénéfiques sont comparables à ceux procurés par une vaccination chez les vertébrés. Chez ceux-ci, les mécanismes immunitaires ne sont pas les mêmes que chez les insectes ; de plus une vaccination protégeant seulement 30 % d'une population n'est pas justifiable chez les vertébrés, pas plus que chez les insectes d'ailleurs.

• Prophylaxie versus « vaccination »

En premier lieu, la « vaccination » n'a aucun effet sur la présence et l'abondance des spores de *P. larvae* dans une colonie et sur le matériel apicole. Elle disqualifie ainsi les efforts d'élimination des principales sources de spores, à savoir les colonies malades et le matériel contaminé.

En deuxième lieu, la « vaccination » commerciale maintient artificiellement

Placée dans une cagette, la reine peut recevoir le produit additionné au candi.



© J.-C. Boudinot

des colonies génétiquement sensibles à la loque américaine, rendant caduques les programmes de sélection d'abeilles résistantes à l'expression clinique de la loque américaine.

Dès lors, il importe de se souvenir du principe de prudence qui prévaut en médecine aussi bien curative que préventive : *Primum non nocere* (d'abord, ne pas nuire) !

Bibliographie

Dickel F., Bos N.M.P., Hughes H., Martín-Hernández R., Higes M., Kleiser A. et Freitak D., 2022, « The oral vaccination with *Paenibacillus larvae* bacterin can decrease susceptibility to American Foulbrood infection in honey bees — A safety and efficacy studio », *Frontiers in Veterinary Science*, Vol. 9.

Harwood G., Amdam G., Freitak D., 2019, « The role of vitellogenin in the tranfert of immune elicitors from gut to hypopharyngeal glands of honey bees (*Apis mellifera*) », *Journal of Insect Physiology* n° 112.

Harwood G., Salmela H., Freitak D., Amdam G., 2021, « Social immunity in honey bees : royal jelly as a vehicle in transferring bacterial pathogen fragments between nestmates », *Journal of Experimental Biology*, Vol. 224 (7).

Haydak M. H., 1970, « Honey bee nutrition », *Annual Review of Entomology*, n° 15.

Hernandez Lopez J., Schuehly W., Crailsheim K., Riessberger-Galle U., 2014, « Trans-generational immune priming in honeybees », *Proceedings of the Royal Society B (biological sciences)* n° 281.

Salmela H., Amdam G.V., Freitak D., 2015, « Transfer of immunity from mother to offspring is mediated via egg-yolk protein vitellogenin », *Plos Pathogens*, Vol. 11(7).

Tetreau G., Dhinaut J., Gourbal B. et Moret Y., 2019, « Trans-generational immune priming in invertebrates : current knowledge and future prospects », *Frontiers in Immunology* n° 10. •