

Les propriétés des vaccins utilisés en France et leur rôle dans la prévention de la diffusion du virus

Philippe Vannier (1), Christophe Chartier (2), Jean-Claude Rouby (3), Stéphan Zientara (4)

(1) Afssa, Directeur de la santé animale et du bien-être des animaux

(2) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches caprines, Niort

(3) Afssa, Agence nationale du médicament vétérinaire, Fougères

(4) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches en pathologie animale et zoonoses, Maisons-Alfort

Dans le contexte épidémiologique actuel et compte tenu du fait que les mesures sanitaires ne peuvent plus être efficacement mises en place au regard d'un nombre de foyers élevés, les experts s'accordent sur le fait que les vaccins constituent le meilleur moyen de lutte contre une épizootie de FCO [1-4].

En règle générale, les vaccins utilisés reçoivent une Autorisation de mise sur le marché (AMM) après une évaluation administrative et scientifique d'un dossier constitué d'un grand nombre de données, permettant de connaître avec précision les réelles propriétés du vaccin évalué.

Cependant, lorsque l'urgence de la situation ne permet pas aux firmes pharmaceutiques de fournir un dossier complet, les États membres ont la possibilité d'autoriser temporairement l'utilisation de vaccins sans AMM, en fonction des éléments scientifiques disponibles, et d'une analyse bénéfice-risque en faveur d'une vaccination (ATU).

Afin que des garanties minimales de qualité, d'innocuité et d'efficacité de ces vaccins puissent être obtenues sur une base commune en situation d'urgence, des recommandations ont été élaborées par les autorités compétentes sur les critères à prendre en compte pour l'évaluation de ces vaccins [5]. Les industriels doivent mettre en œuvre des essais permettant d'évaluer dans quelle mesure les vaccins sont capables de prévenir la virémie chez les animaux vaccinés puis infectés expérimentalement. Ainsi, lors d'une épizootie de FCO, les vaccins doivent jouer un rôle majeur pour couper les cycles de transmission du virus.

Cet article reprend les données d'innocuité et d'efficacité disponibles publiées dans la littérature concernant différents vaccins disponibles en France et en Europe ainsi qu'un vaccin bivalent expérimental [6-9].

Ces vaccins sont :

- Vaccin A - BLUEVAC®8, CZ Veterinaria, Espagne ;
- Vaccin B - BTV PUR® Alsap 8, Merial, France ;
- Vaccin C - ZULVAC®8 Ovis ou Bovis, Fort Dodge, Pays-Bas ;
- Vaccin D - BOVILIS BTV8®, Intervet, France ;
- Vaccin E expérimental - BTV4/BTV8, Merial, France.

Tous ces vaccins sont à virus inactivé. À l'exception du vaccin E, tous les vaccins analysés sont monovalents (sérotypage 8).

RÉSULTATS D'INNOCUITÉ

Essais sur bovins et moutons [6]

Les vaccins A, B, C ont fait l'objet d'une étude d'innocuité par Gethmann *et al.* [6] en vaccinant 1007 moutons et 893 bovins en Allemagne ; 638 animaux ont été utilisés comme témoins (324 moutons et 314 bovins).

Dans cette étude, les bovins ont été vaccinés deux fois à 21 ou 28 jours d'intervalle, selon les indications des fabricants. Les moutons ont été vaccinés une fois avec les vaccins A et B, ou deux fois avec le vaccin C.

Globalement, les vaccins n'ont pas induit une élévation significative de la température des bovins vaccinés. Par opposition aux jeunes bovins vaccinés, les bovins adultes ont montré une plus grande variabilité de leur température corporelle moyenne. Après le rappel vaccinal, 5 bovins sur 39 (vaccin A) et 5 bovins sur 39 (vaccin C) ont développé une hyperthermie très transitoire. Le vaccin B a induit une réaction thermique significative à partir du 7^e jour après le rappel (9 bovins sur 38) qui avait totalement disparu 7 jours plus tard. Chez les moutons, des hyperthermies temporaires ont été observées après le rappel avec le vaccin C, qui n'ont duré que 1 à 2 jours. Des réactions locales de gonflement (1 cm de diamètre) ont été observées chez un seul jeune bovin vacciné avec les vaccins A et B. Tous les bovins vaccinés (A, B, C) ont présenté des réactions du même type après le rappel, qui ont disparu au bout de 3 jours. Les adultes ont réagi plus fréquemment que les jeunes bovins avec la persistance de gonflements au point d'injection après la première vaccination. Des effets analogues ont été observés après le rappel.

Chez les moutons, les jeunes ont développé une petite réaction locale de 1 cm de diamètre (gonflements et érythème) au site d'injection avec des réactions plus fréquentes dans une exploitation que dans l'autre.

Au 21^e jour après la première injection, les nodules ont évolué en abcès chez trois sur six des ovins vaccinés avec le vaccin A.

Chez les adultes, la première injection n'a pas provoqué de réactions locales significatives. Après le rappel avec le vaccin C, 5 animaux ont manifesté un gonflement diffus au point d'injection.

Lors de cette étude, 221 vaches ont donné naissance à des veaux en bonne santé ; aucun avortement ni effet tératogène n'ont été observés.

Deux agneaux de mères vaccinées sont nés prématurément mais sans signification statistique lors de la comparaison des performances avant et après vaccination dans les exploitations concernées. Les productions laitières n'ont pas été affectées par ces vaccinations.

Essais sur chevrettes [7]

Des études d'innocuité ont également été conduites à l'Afssa chez des chevrettes avec les vaccins D et E.

Le vaccin D a été administré à double dose (2 ml) à J0 et à dose simple (1 ml) à J14 et J28 (conditions anormales d'utilisation susceptibles d'amplifier des réactions secondaires potentielles) ou à dose simple (1 ml) à J0 et J14 par voie sous-cutanée. Trois



lots de 12 chevrettes âgées de 3 mois ont été constitués (le 3^e lot est constitué de chevrettes témoins).

L'élévation de température après vaccination est de l'ordre de 0,2 °C à 0,7 °C selon les injections dans les groupes vaccinés avec une élévation de température la plus élevée dans le lot surdosé et lors de la 3^e injection. Néanmoins, quelques animaux ont présenté une élévation de température supérieure à 1 °C (de 1 à 4 chevrettes) ou à 1,5 °C (1 chevette dans chaque lot).

Selon le schéma vaccinal indiqué (2 injections de 1 ml), des réactions locales ont été observées chez 25 % (1^{re} injection) et 75 % (2^e injection) des chevrettes vaccinées, avec une taille moyenne de réaction de 1,3 (1^{re} injection) à 2,8 cm² (2^e injection). Ces réactions ont été observées pendant 3 à 4 jours.

À part l'hyperthermie, aucune réaction générale n'a été observée.

Le vaccin bivalent E surdosé a été administré à 1 lot de 10 chevrettes âgées de 5 mois avec une double dose à J0 et une dose simple à J14 et J28 par voie sous cutanée (3 injections). Les résultats ont été comparés à ceux observés dans un groupe témoin de 10 chevrettes inoculées avec du sérum physiologique. Une élévation moyenne de température de l'ordre de 0,5 à 0,8 °C a été observée dans le lot vacciné. 4 chevrettes sur 10 ont présenté une hyperthermie supérieure à 1 °C après la 2^e et la 3^e injection. Aucune élévation de température supérieure à 1,5 °C n'a été observée.

Dans les conditions forcées d'utilisation du vaccin (surdosage, double dose à J0 et dose simple à J14 et J28), des réactions locales ont été observées chez 90 à 100 % des animaux vaccinés après chaque injection avec une surface moyenne de 2,6 à 4,2 cm². À la fin de la période d'observation (14 à 21 jours après la dernière injection), la taille moyenne des réactions était au maximum de 1,6 cm².

À part l'hyperthermie, aucune réaction générale n'a été observée et les croissances n'étaient pas statistiquement différentes entre le lot vacciné et le lot témoin.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Essais en conditions expérimentales chez les moutons [8]

Un essai a été entrepris en vaccinant 17 moutons âgés de 6 à 15 mois environ, avec les vaccins: A (6 ovins), B (6 ovins), et C (5 ovins), selon le schéma recommandé par le fabricant (1 à 2 injections à 3 semaines d'intervalle). Un lot de 6 moutons témoins était inclus dans l'essai. Les 23 moutons ont été éprouvés, par voie sous cutanée, avec 4 ml de sang de bovin (lui-même inoculé par voie intraveineuse avec du sang virémique), 9 à 12 semaines après la ou les injections vaccinales. Chez 5 des 6 moutons témoins, des copies de génome viral ont été détectées par RT-PCR en temps réel dans le sang dès le 3^e jour après l'épreuve. Le nombre de copies du génome a atteint un pic 10 jours après l'épreuve, et du génome viral a été détecté pendant toute la durée de la période d'observation (21 jours après l'infection). Chez un seul des 17 moutons vaccinés (vaccin A), des copies de génome viral ont été détectées dans le sang après l'épreuve (Ct < 32) et ce, pendant toute la période d'observation. Ce mouton est d'ailleurs le seul chez lequel aucun anticorps anti VP7 et neutralisant n'a été détecté dans son sérum après vaccination et avant épreuve, ce qui laisse supposer que ce mouton n'a pas été correctement vacciné ou que l'animal vacciné n'a pas présenté de réponse immunitaire. Aucune copie de génome viral n'a été mise en évidence, après épreuve, chez tous les autres moutons vaccinés avec les 3 vaccins A, B, C. Aucun signe clinique n'a été observé après épreuve chez les ovins vaccinés.

Essais terrain chez les bovins [9]

96 vaches gestantes, à divers stades de gestation et provenant d'un élevage de vaches laitières indemnes d'infection par le virus de la FCO (sérotypage 8) ont été réparties en 2 lots de taille égale (48) de manière aléatoire. Toutes les vaches étaient séronégatives en début d'essai. Un premier lot a été vacciné à deux reprises à 28 jours d'intervalle avec 1 ml d'un vaccin expérimental bivalent (vaccin E) contenant le sérotypage 8. L'autre lot est resté non vacciné et a été utilisé comme témoin. Cinq mois après la première vaccination, le troupeau s'est infecté naturellement. La suspicion clinique a été confirmée par analyses sérologiques et RT-PCR.

La quasi-totalité des vaches du lot témoin a séroconverti et des copies du génome du virus de la FCO ont été détectées dans leur sang par RT-PCR. Aucune copie du génome du virus de la FCO n'a été détectée dans le sang des vaches vaccinées. Sur vingt-quatre veaux nés des vaches du lot témoin, 10 étaient positifs au test de RT-PCR, dans les premiers jours après la naissance, suggérant une infection transplacentaire.

Aucune copie du génome viral n'a été détectée chez les 21 veaux nés de vaches vaccinées et dont le sang a été analysé par RT-PCR, dans les premiers jours après la naissance, pour détecter une éventuelle virémie.

DISCUSSION

Les premiers travaux publiés sur l'évaluation des vaccins utilisés contre la FCO sérotypage 8 sont tout à fait intéressants et complémentaires des données collectées par la pharmacovigilance, tout au moins pour les aspects relatifs à l'innocuité de ces vaccins.

Au regard de l'innocuité, les résultats expérimentaux sont conformes à ceux attendus pour les vaccins à virus inactivé et adjuvés à savoir des réactions locales peu étendues et quelques hyperthermies d'intensité faible et de courte durée. Ces effets secondaires, non systématiques, variables et d'intensité faible, sont similaires à ceux qui sont observés lors d'utilisation des vaccins à virus inactivé classiques chez les ruminants.

Comme cela a été évoqué en introduction, la prévention de la réplication virale chez les ruminants réceptifs est le facteur clé qui permet de couper le cycle d'infection ruminants vecteurs ruminants. Or, les résultats observés avec les différents vaccins utilisés chez les bovins, les ovins et les caprins sont convergents et probants. Ils semblent indiquer, dans des conditions expérimentales sévères et chez des bovins dans une exploitation, qu'une vaccination réalisée en milieu indemne empêche la multiplication du virus après infection expérimentale ou naturelle, et protège cliniquement tant les adultes que très probablement les fœtus.

Il est important de souligner que ces résultats ont été obtenus par des équipes différentes même si les essais expérimentaux ont été réalisés avec la même souche d'épreuve. En effet, les résultats peuvent varier selon la sensibilité de la technique RT-PCR utilisée, la virulence de la souche d'épreuve, l'intervalle entre les injections vaccinales et l'infection virale.

D'une manière générale, l'AMM apporte une garantie plus complète qu'une ATU qui donne des garanties minimales relatives essentiellement à la qualité et à l'innocuité d'un vaccin et ce niveau de garantie doit également être pris en compte dans une analyse bénéfice-risque de l'utilisation d'un vaccin.

Les essais expérimentaux constituent la référence pour l'évaluation de l'efficacité de vaccins et les résultats ne sont pas totalement extrapolables aux conditions du terrain dans la mesure où d'autres facteurs peuvent interférer dans ce dernier cas : état général des animaux conditionnant leur réponse, présence d'une immunité passive à des niveaux variables, qualité de l'acte vaccinal (conditions de l'injection), respect de la chaîne du froid, nombre d'animaux vaccinés/nombre d'animaux réceptifs présents (couverture vaccinale), efficacité des moyens de contrôles mis en œuvre pour évaluer le degré de réalisation des mesures décidées. De tous ces facteurs, va dépendre le succès d'une campagne de vaccination !

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Afssa, (2007), Avis 2007-SA-0295. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la situation épidémiologique de la fièvre catarrhale ovine en France et les stratégies de lutte contre cette maladie. pp. 7, <http://www.afssa.fr/Documents/SANT2007sa0295.pdf>
- [2] Afssa, (2008), Avis 2008-SA-0033. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le risque de diffusion de la fièvre catarrhale ovine à sérotypes 1 et 8 en France et les mesures associées pour en diminuer le niveau pp. 7, <http://www.afssa.fr/Documents/SANT2008sa0033.pdf>
- [3] Afssa, (2009), Avis 2009-SA-0155. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur différentes questions concernant des mesures de gestion de la fièvre catarrhale ovine. pp. 10, <http://www.afssa.fr/Documents/SANT2009sa0155.pdf>
- [4] EFSA, (2007). Scientific Opinion on Animal Health and Welfare on Blue Tongue Vectors and Vaccines. The EFSA Journal, 479, 1 29.
- [5] EMEA/CVMP, (2008). Guidelines on requirement for an authorisation under exceptional circumstances for vaccines for emergency use against Blue Tongue. EMEA/CVMP/IWP/220193/2008, pp. 7.
- [6] Gethmann J., Hüttner K., Heyne H., Probst C., Ziller M., Beer M., Hoffmann B., Mettenleiter T.C. and Conraths F.J., (2009). Comparative safety study of three inactivated BTV 8 vaccines in sheep and cattle under field conditions. Vaccine, 27, 4118 4126.
- [7] Chartier C., Franquet N., (2008). Rapport d'essai (www.rfsa.org) : Innocuité des vaccins Bovilis BTV 8 (Intervet) et bivalent inactivé BTV4-BTV8 (Merial) sur chevrettes.
- [8] Eschbaumer M., Hoffmann B., König P., Teifke J.P., Gethmann J.M., Conraths F.J., Probst C., Mettenleiter T.C., Beer M., (2009). Efficacy of three inactivated vaccines against Blue Tongue virus serotype 8 in sheep. Vaccine, 27, 4169 4175.
- [9] Galleau S., Hamers C., Blossé A., Bolon A., Blanchet M., Goutebroze S., (2009). Can vaccination prevent transplacental transmission of BTV8? Proc. 3rd annual meeting Epizone, Antalya, p. 71.

>> Quels vaccins disponibles en France en 2009 et quelles perspectives ?

La FCO fut considérée en France comme une maladie exotique jusqu'à la fin du XX^e siècle. De ce fait, aucun vaccin contre la FCO n'avait été enregistré en France. Mais l'apparition de cette pathologie en Corse en 2000 a amené l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anmv) à autoriser des vaccins sous un régime spécial, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). En effet, lorsque la situation sanitaire l'exige, et lorsque le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques encourus, les autorités compétentes peuvent autoriser rapidement la mise sur le marché de vaccins, même si ces derniers ne répondent pas à toutes les exigences réglementaires telles que décrites par l'arrêté du 1^{er} septembre 2009.

C'est ainsi que des ATU ont été délivrées à des vaccins, d'abord vivants (en provenance d'Onderstepoort – Afrique du Sud) puis inactivés, pour une utilisation à la fois sur bovins et ovins : contre le sérotype 2 d'abord (BTVPUR ALSAP 2 de Merial) puis contre le sérotype 4 (BTVPUR ALSAP 4 de Merial), et enfin un vaccin contenant les deux sérotypes (BTVPUR ALSAP 2-4 de Merial) en mars 2006. Ce dernier a été développé, probablement pour faciliter la vaccination sur le terrain.

La situation en matière de FCO semblait stabilisée lorsque le sérotype 8 a émergé de façon inattendue aux Pays-Bas en 2006, pour atteindre rapidement les pays alentour. Malgré des délais de développement et de contrôle très courts, l'industrie pharmaceutique a pu proposer des vaccins inactivés contre le sérotype 8 dès décembre 2007 : des ATU ont été délivrées par l'ANMV début janvier 2008 pour ZULVAC 8 BOVIS de Fort Dodge pour bovins ; ont rapidement suivi des ATU pour ZULVAC 8 OVIS de Fort Dodge et SYVAZUL 8 de Syva pour ovins, ainsi que pour BTVPUR ALSAP 8 de Merial et BOVILIS BTV 8 d'Intervet, pour les deux espèces à la fois.

Suite à une conférence organisée par la Commission européenne le 16 janvier 2008 à Bruxelles, six dossiers de vaccins contre la FCO sérotype 8, dont certains étaient déjà autorisés en France sous le régime de l'ATU, ont également été déposés à l'Agence européenne du médicament (EMA), afin d'obtenir une autorisation communautaire : l'intérêt d'une telle démarche réside dans le fait que les vaccins ainsi enregistrés sont identiques d'un pays à l'autre de l'Union européenne, ce qui facilite la mise en œuvre d'une prophylaxie vaccinale communautaire. Le vaccin BTVPUR ALSAP 8 a ainsi obtenu une autorisation sous circonstances exceptionnelles en mars 2009, en application des articles 26(3) de la Directive 2001/82/EC et 39(7) du règlement (EC) 726/2004, qui permettent l'octroi d'une AMM communautaire assortie de conditions spécifiques ; ZULVAC 8 BOVIS et ZULVAC 8 OVIS sont en passe d'obtenir une autorisation similaire dès la fin de l'année 2009 ; des données supplémentaires sont encore attendues pour les autres vaccins.

Cependant, du fait de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché communautaire pour l'un des vaccins (BTVPUR ALSAP 8), les autorisations temporaires délivrées en France pour le sérotype 8 ne pouvaient être maintenues, en application de l'article L.5141-10 du Code de la santé publique. Elles ont donc été retirées à la fin de la campagne vaccinale de l'été 2009. Ceci permet de comprendre pourquoi certains vaccins peuvent disparaître du marché, momentanément ou définitivement, sans que cela mette en cause leur innocuité ou efficacité.

À peine les vaccins contre le sérotype 8 étaient-ils disponibles que le sérotype 1 est apparu, d'abord dans la péninsule ibérique, puis le sud de la France en 2007, pour se propager rapidement dans le quart sud-ouest du territoire. L'industrie pharmaceutique a alors travaillé à développer des vaccins inactivés contre ce nouveau sérotype. Des ATU ont été délivrées, une à cinq semaines après le dépôt des dossiers correspondants, pour ZULVAC 1 BOVINS de Fort Dodge (pour bovins), ZULVAC 1 OVINS de Fort Dodge et SYVAZUL 1 de Syva (pour ovins), BLUEVAC 1 de CZV et BTVPUR ALSAP 1 de Merial (pour les deux espèces).

Les autorisations n'ont été délivrées qu'à des vaccins inactivés. Car même si la délivrance d'une AMM d'un vaccin contre la FCO pourrait réglementairement concerner un vaccin vivant, génétiquement modifié ou encore sous-unitaire, la nature même de ces vaccins rend la démonstration de l'innocuité beaucoup plus longue et délicate, et en conséquence inadaptée aux situations d'urgence.

En outre, depuis 2007, tous les vaccins contre la FCO autorisés l'ont été sous le régime de l'ATU. Toutefois, les données de pharmacovigilance recueillies auprès des vétérinaires sur les deux campagnes de vaccination indiquent que, comparativement au nombre de doses distribuées (plus de cent millions), peu d'effets indésirables ont été observés. En effet, alors même que ces acteurs de terrain ont été sensibilisés à l'importance de la pharmacovigilance, se traduisant par une augmentation significative du nombre de déclarations concernant les bovins et les ovins recensées à l'Anmv (multipliées par 5 en 2008 par rapport aux années précédentes), environ un millier de déclarations d'effets indésirables ont été reçues par l'ANMV, soit un ratio de 1 animal sur 10000 susceptible de réagir suite à l'administration d'un vaccin contre la FCO.

L'apparition de différents sérotypes en Europe a conduit l'industrie pharmaceutique à travailler au développement de vaccins contre la FCO contenant d'emblée plusieurs sérotypes dans le but de simplifier leur usage. Une ligne directrice facilitant le dépôt de tels dossiers (dossiers dits « multi-souches ») est en cours d'élaboration au niveau européen, de manière à assurer un compromis satisfaisant entre les contraintes de développement de tels vaccins d'une part, et la démonstration de leur innocuité et efficacité d'autre part.

En effet, l'évolution de la répartition mondiale de la FCO ne permet pas d'exclure que la France soit touchée par d'autres sérotypes : des 24 actuellement répertoriés, les sérotypes 6, 9 et 16 sévissent déjà en Europe, parfois à nos portes ; l'intensification des échanges commerciaux et le réchauffement climatique constituent également des facteurs de risque importants favorisant l'introduction sur le territoire de nouveaux sérotypes. Même si l'industrie pharmaceutique va probablement pouvoir répondre à la demande, le développement, la fabrication et l'enregistrement de vaccins contre d'autres sérotypes constituent un défi financier, scientifique, technique et réglementaire majeur pour tous les acteurs en matière de FCO.

*Jean-Claude Rouby
Afssa, Agence nationale du médicament vétérinaire, Fougères*