

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 octobre 2013

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif aux autovaccins à usage vétérinaire

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 17 juin 2011 par le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV) sur la problématique générale des autovaccins.

La saisine a été reformulée sous forme de quatre questions :

- *Question 1* : Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ?
- *Question 2* : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant *a priori* maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?
- *Question 3* : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un auto-vaccin ? Si oui, lesquels ?
- *Question 4* : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières ? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'expertise collective de cette saisine au groupe de travail (GT) pluridisciplinaire, composé d'experts de terrain, de virologistes, bactériologistes, immunologistes et d'experts réglementaires, qui ont été sélectionnés après appel à

candidatures. Ce groupe de travail « Autovaccins à usage vétérinaire », était rattaché à la Commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV) et au Comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SANT).

Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES SANT et à la CNMV (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES et de la CNMV.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

Les publications analysées par le GT ont été extraites de la base de données PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

La CNMV et le CES SANT ont adopté les travaux d'expertise collective ainsi que les conclusions et recommandations, objets du rapport du GT, lors de leurs séances respectives des 17 et 18 septembre 2013 et ont fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES SANT ET DE LA CNMV

L'analyse des questions posées a conduit à identifier d'une part des interrogations relevant d'une analyse juridique des mesures législatives et réglementaires en vigueur en France (contrôle de l'innocuité des autovaccins, système de pharmacovigilance, recours à l'autovaccin dans des élevages différents de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène, par exemple) et, d'autre part, des questions d'ordre technique et scientifique.

Ainsi, la réponse aux questions posées a impliqué en premier lieu de consacrer un chapitre au positionnement réglementaire et technique des autovaccins et à leurs spécificités par rapport aux vaccins, puis de dresser l'état de l'utilisation des autovaccins en France, selon les différentes filières.

Enfin, des réponses aux quatre questions de la saisine ont été apportées.

3.1. Rappels réglementaires et spécificités techniques des autovaccins

Le rappel réglementaire a porté sur la définition de l'autovaccin et les bonnes pratiques de préparation (BPP) des autovaccins à usage vétérinaire, sur la mise en œuvre de la « cascade » et ses limites dans le domaine de la vaccinologie.

A l'heure actuelle, en France, l'usage des autovaccins n'est pas autorisé chez les ruminants, en raison du risque de transmission du prion. C'est la raison pour laquelle le GT n'a pas traité ces espèces dans le présent rapport.

Les principes fondamentaux qui régissent à l'heure actuelle la délivrance d'autorisation de préparation d'autovaccins ont été rappelés :

- permettre au prescripteur de bénéficier d'un arsenal vaccinal aussi large que possible ;
- donner la priorité aux vaccins avec AMM, les autovaccins ne se définissant que par complémentarité par rapport à ceux-ci (l'autovaccin étant par définition une préparation magistrale) ;
- ne pas faire des autovaccins une sous-catégorie des vaccins avec AMM, par allègement des exigences scientifiques réglementairement requises pour les vaccins avec AMM.

L'autorisation de préparation d'autovaccins est basée sur une liste positive de couples « agent pathogène/espèce de destination », pour lesquels il n'existe pas de vaccins avec AMM en France pour l'indication et l'espèce considérées. Cette liste est révisable à tout moment, en fonction de l'évolution des demandes et des vaccins ayant une AMM. Des dérogations peuvent être envisagées par rapport aux vaccins avec AMM, notamment lors

de suspicion d'un défaut d'efficacité, d'impossibilités techniques d'administration et de rupture de stock des vaccins avec AMM.

L'autorisation établit également une liste positive d'adjuvants utilisables, qui peut être révisée à tout moment. Seuls sont retenus les adjuvants sans aucune limite maximale de résidus (LMR) requise.

Par ailleurs, les établissements de préparation d'autovaccins sont inspectés régulièrement, selon des normes de Bonne Pratiques de Préparation (BPP). La préparation d'autovaccins repose sur un système d'assurance de la qualité relatif au personnel, aux locaux, aux préparations et contrôles, visant à la fois à garantir la qualité des autovaccins préparés, mais surtout une qualification de l'environnement scientifique et technique (obligation de moyens) du laboratoire préparateur d'autovaccins.

En France, à l'heure actuelle, les autovaccins à usage vétérinaire sont employés très majoritairement dans le cadre de la prévention des maladies bactériennes. L'état des lieux de l'utilisation des autovaccins fait ressortir que plus de 50 millions de doses sont produites chaque année. Les demandes concernent principalement les filières avicole (69% des doses produites en 2011) et piscicole (29,7%), puis porcine (1,2%).

Le rapport présente différents exemples illustrant l'utilisation des autovaccins dans les filières. Il ressort que leur prescription relève uniquement de la responsabilité du vétérinaire praticien. Elle est indiquée :

- pour une indication mineure et/ou une espèce mineure ou en cas de sérotypes multiples, avec la difficulté de développer un vaccin "universel" couvrant tous les sérotypes (pas de vaccin avec AMM disponible) ;
- pour une autre catégorie animale ou un autre stade de production et une autre indication que ceux visés par un vaccin avec AMM ;
- en cas de dérive antigénique, non couverte par les vaccins avec AMM ;
- pour pallier une éventuelle rupture de fabrication d'un vaccin avec AMM, en l'absence d'importation possible ;
- pour obtenir une réponse rapide en cas d'émergence d'une nouvelle maladie, dans l'attente d'un vaccin avec AMM, situation rare.

La prescription d'autovaccins s'inscrit ainsi dans un contexte de complémentarité avec les vaccins avec AMM. Elle constitue le dernier recours pour maîtriser certaines situations épidémiologiques. Il appartient ensuite au vétérinaire prescripteur de proposer une utilisation raisonnée des autovaccins selon les conditions spécifiques. Ainsi, des résultats non satisfaisants en termes d'efficacité et/ou d'effets indésirables conduiront le vétérinaire à interrompre la prescription de l'autovaccin.

L'usage des autovaccins est défini à l'échelle de l'élevage. Cette notion est prise dans son acception stricte d'installation dans laquelle on élève des animaux (notion géographique) et de leur appartenance à un même éleveur (notion de propriété) ; la réglementation n'inclut pas la notion de lien épidémiologique entre unités de production, géographiquement distinctes (et parfois éloignées les unes des autres), notamment pour les animaux destinés à des échanges et appartenant à des personnes différentes, chacune spécialisée dans un segment de la production (production d'œufs à couver, production d'œufs de consommation, naisseur, engraisseur, etc.).

3.2. Réponses aux quatre questions de la saisine

Question 1 : Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ?

La littérature scientifique fournit un certain nombre de publications sur les autovaccins, dont la portée reste limitée, compte tenu de la définition même de l'autovaccin. Les résultats ne sont valables que par rapport au(x) lot(s) utilisé(s) mais n'autorisent pas

d'extrapolations pour des lots à venir ou pour des autovaccins similaires. Les quelques données disponibles sur l'efficacité des autovaccins, associées aux études montrant l'induction d'une réponse immunitaire spécifique, suite à l'injection de bactéries inactivées et d'un adjuvant, apportent la preuve du concept d'efficacité des autovaccins.

Les études soulignent l'importance du choix de la souche vaccinale et de l'adjuvant dans l'efficacité des préparations vaccinales. La mise à jour régulière de la connaissance de la (des) bactérie(s) présente(s) dans un élevage est un élément important du maintien de l'efficacité de l'autovaccin.

Le retour d'expérience de vétérinaires prescripteurs et les résultats d'essais expérimentaux sur les espèces cibles montrent que des préparations peuvent prétendre à un certain niveau d'efficacité, malgré des échecs reconnus. Il est impossible d'être plus précis, chaque préparation d'autovaccin nécessitant une évaluation au cas par cas.

Le recours aux autovaccins pour lutter contre des maladies bactériennes, à la condition qu'ils confèrent une protection suffisante et en complément des vaccins avec AMM disponibles, peut faire partie des outils permettant de réduire la prescription des antibiotiques en élevage.

Question n°2 : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant *a priori* maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?

Pour les animaux d'élevage, les risques les plus importants liés à la vaccination sont le risque inhérent à l'utilisation d'adjuvants selon l'espèce de destination et le risque infectieux.

Le risque lié à l'utilisation d'adjuvants se manifeste par des réactions locales et/ou générales pouvant entraîner des pertes économiques (pertes en élevage, saisies à l'abattoir, etc.). Le choix approprié des adjuvants selon les espèces de destination permet de maîtriser en partie ce risque.

Le risque infectieux peut résulter de la contamination des matières premières, notamment des prélèvements faits à l'élevage, ou de l'autovaccin lors de sa préparation. Ce type de risque infectieux est réduit par l'obligation du préparateur de souscrire aux exigences des bonnes pratiques de préparation.

Les vétérinaires prescripteurs connaissent ces risques et les prennent en compte au regard du bénéfice attendu dans un contexte clinique donné.

Pour l'utilisateur, le risque est négligeable et limité aux injections accidentelles (importance de l'adjuvant).

Pour le consommateur, le risque est nul dans la mesure où seule est autorisée l'utilisation d'adjuvants pour lesquels aucune LMR n'est requise.

Question n°3 : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques,...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un autovaccin ? Si oui, lesquels ?

La pertinence du recours à un autovaccin relève de l'entière responsabilité du vétérinaire prescripteur, dans le respect de la législation et dans le cadre d'une démarche diagnostique dont les éléments ont été rappelés dans le rapport. Dès lors que le diagnostic étiologique, qui comprend l'isolement et l'identification de la souche bactérienne, a été établi dans l'élevage, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour justifier son choix.

Question n°4 : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?

La préparation d'un autovaccin, alors qu'un vaccin avec AMM contenant la même bactérie existe sur le marché, nécessite l'obtention d'une dérogation, dans un contexte soit de défaut d'efficacité du vaccin avec AMM, soit de différence entre la souche vaccinale et la souche isolée en élevage (caractérisation bactérienne). Le rapport passe en revue différentes situations dans lesquelles les préparateurs d'autovaccins sollicitent une telle dérogation pour l'utilisation d'autovaccins dans certains élevages.

Le rapport souligne d'abord la difficulté, la plupart du temps, d'objectiver le défaut d'efficacité d'un vaccin avec AMM, en particulier pour les praticiens qui ne peuvent que constater un échec thérapeutique dans les conditions du terrain, sans pour autant pouvoir affirmer qu'il s'agit bien d'un défaut d'efficacité réel. Il est important que ces échecs thérapeutiques soient néanmoins portés à la connaissance de la profession et de l'agence dans le cadre de la pharmacovigilance. Un système simplifié de déclaration ou d'échanges d'expériences dans ce domaine devrait être envisagé.

En second lieu, la caractérisation bactérienne est analysée au travers d'exemples dont certains peuvent en montrer les limites. Il ressort que les classifications bactériennes sont utiles pour qualifier les bactéries, mais ne constituent pas le point-clé en vaccinologie. Le typage sérologique, le plus fréquemment utilisé, n'a d'intérêt que si les antigènes caractérisés interviennent dans l'immunité protectrice. La détermination des caractéristiques bactériennes relève donc du cas par cas et de la disponibilité pratique des outils nécessaires à leur mise en évidence, ce qui peut amener à de réelles difficultés d'objectivation.

Ainsi il n'est pas toujours possible de prendre en compte la seule caractérisation bactérienne pour décider de la pertinence d'une demande de dérogation pour la préparation d'un autovaccin. D'autres éléments peuvent être apportés, notamment par le vétérinaire prescripteur, afin d'étayer la demande de dérogation.

3.3. Recommandations

La CNMV et le CES SANT ont validé les conclusions des travaux du GT ainsi que ses recommandations :

- poursuivre l'incitation à déclarer les effets indésirables observés et les suspicions de défaut d'efficacité des vaccins ;
- encourager la rédaction d'un guide de bonnes pratiques de la prescription des autovaccins par les praticiens ;
- poser la question d'une éventuelle révision de la réglementation sur les autovaccins chez les ruminants, compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique en matière d'ESST depuis 2003 ;
- faire évoluer la réglementation française relative aux autovaccins à usage vétérinaire pour accompagner et encadrer de façon cohérente la gestion sanitaire des modes d'élevage en filières intégrées, fortement segmentées et spécialisées, en incluant la notion de lien épidémiologique entre élevages (administration d'autovaccins en amont, à des animaux destinés à être transférés dans un autre élevage ou à leurs parents, en vue de conférer une immunité à des animaux avant que ceux-ci ne rencontrent l'agent pathogène dans l'élevage d'accueil) ;
- organiser, sur un mode volontaire, à l'initiative des organisations de praticiens, un échange des informations relatives à l'usage des autovaccins.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses rappelle que selon la réglementation française les autovaccins à usage vétérinaire sont des médicaments immunologiques prescrits et utilisés en tant que préparation magistrale, sur un petit nombre d'animaux sur lesquels a été prélevé l'agent pathogène. Leur usage est cantonné à l'échelle de l'élevage.

Ils sont actuellement, principalement employés, dans le cadre de la prévention des maladies bactériennes. Ils sont interdits dans les filières bovine, ovine et caprine au titre des mesures de police sanitaire contre les ESST.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du groupe de travail, de la CNMV et du CES SANT.

L'Anses estime souhaitables :

- une révision de la réglementation relative aux autovaccins à usage vétérinaire en France dans l'objectif de ne pas pérenniser l'utilisation d'un autovaccin sans une réévaluation périodique de son efficacité au regard des souches présentes dans l'élevage
- une réflexion de la part du législateur sur une éventuelle révision de la réglementation concernant les autovaccins chez les ruminants.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Autovaccin, vétérinaire, volailles, poissons, porcs

Autovaccins à usage vétérinaire

Saisine « 2011-SA-0156 »

RAPPORT d'expertise collective

**Commission nationale du médicament vétérinaire
Comité d'experts spécialisé Santé animale
Groupe de travail « Autovaccins à usage vétérinaire »**

Octobre 2013

Mots clés

Autovaccin, vétérinaire, volailles, poissons, porcs

Rapport : 02/10/2013 • version : 12

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Jean-Louis PELLERIN – Professeur Chef de service, Oniris Nantes (Microbiologie et immunologie)

Membres

Mme Séverine BOULLIER – Maître de conférence, ENV Toulouse (immunologie)

M. Gilles FOUCRAS – Professeur, ENV Toulouse (immunologie)

M. Jean-Pierre GANIERE – Professeur émérite, Oniris Nantes (infectiologie, vaccinologie)

M. Armand LAUTRAITE – Vétérinaire praticien (pathologie piscicole)

Mme Arlette LAVAL – Professeur émérite, Oniris Nantes (pathologie porcine)

Mme Mélanie LIBER – Vétérinaire praticien (pathologie porcine)

M. Jacques ROBERTON – Vétérinaire praticien (pathologie aviaire)

M. Etienne THIRY – Professeur, Faculté de médecine vétérinaire de Liège (infectiologie, immunologie, vaccinologie, virologie)

COMITES D'EXPERTS SPECIALISES

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par la Commission et le CES suivants :

■ Commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV) – 17 09 2013

Président

M. Bertrand FAROULT – Docteur Vétérinaire praticien à Rouen (pathologie des animaux de rente)

Membres

M. Roger ALVINERIE – Chargé de mission, INRA Toulouse (pharmacologie)

M. Philippe BERNY – Professeur, Vetagrosup Lyon (toxicologie)

Mme Séverine BOULLIER – Maître de conférence, ENV Toulouse (immunologie)

M. Alain BOUSQUET-MELOU – Professeur, ENV Toulouse (pharmacologie, toxicologie)

Mme Marie-Christine CADIERGUES – Enseignant chercheur, ENV Toulouse (dermatologie, parasitologie)

Mme Valérie CHETBOUL – Professeur, ENV Alfort (cardiologie des carnivores domestiques)

M. Hervé FICHEUX – Directeur département toxicologie, THOR, Pharmacien proposé par l'Académie nationale de pharmacie (toxicologie)

M. Olivier FORTINEAU – Vétérinaire praticien, Châteaugiron (pathologie des animaux de rente)

Mme Nicole HAGEN-PICARD – Enseignant chercheur, ENV Toulouse (pathologie de la reproduction)

M. Christophe HUGNET – Vétérinaire praticien, La Bégude de Mazenc (pathologie équine, pharmacovigilance)

M. Renaud MAILLARD – Maître de conférence, ENV Toulouse (pathologie des ruminants)

M. Yves MILLEMANN – Enseignant chercheur, chef de département, ENV Alfort (pathologie des animaux de rente, épidémiologie, bactériologie)

Mme Valérie NORMAND – Vétérinaire praticien, Pontivy (pathologie porcine)

M. Jean-Louis PELLERIN – Professeur, ONIRIS Nantes (microbiologie, prophylaxie médicale)

Mme Caroline PROUILLAC – Maître de conférence, Vetagrosup Lyon (pharmacie clinique, pharmacologie, toxicologie)

Mme Corine PULCE – Praticien hospitalier, Hospices civils de Lyon (pharmacologie, toxicologie, pharmacovigilance)

M. Jacques ROBERTON – Vétérinaire praticien, Tours (pathologie aviaire)

M. Lionel ZENNER – Professeur, Vetagrosup Lyon (parasitologie)

■ **Comité d'Experts Spécialisé Santé animale – 18 09 2013**

Président

M. Etienne THIRY – Professeur, Faculté de médecine vétérinaire de Liège (infectiologie, immunologie, vaccinologie, virologie)

Membres

Mme Suzanne BASTIAN – Maître de conférence, ONIRIS Nantes (épidémiologie, bactériologie, parasitologie)

M. Christophe CHARTIER – Professeur, ONIRIS Nantes (parasitologie, pathologie des petits ruminants)

Mme Véronique CHEVALIER – Chercheur épidémiologiste, CIRAD-EMVT (épidémiologie, pathologie aviaire exotique)

M. Eric COLLIN – Vétérinaire praticien (pathologie des ruminants)

M. Philippe DORCHIES – Professeur émérite, ENV Toulouse (parasitologie, zoonoses)

Mme Barbara DUFOUR – Professeur, ENV Alfort (épidémiologie, maladies infectieuses, pathologie des ruminants)

M. Gilles FOUCRAS – Professeur, ENV Toulouse (immunologie, génétique, pathologie des ruminants)

M. Jean-Pierre GANIERE – Professeur émérite, ONIRIS Nantes (maladies contagieuses, réglementation, zoonoses)

M. Bruno GARIN-BASTUJI – Chef de l'unité Zoonoses bactériennes, Anses Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (bactériologie – brucellose, tuberculose)

M. Jean GUILLOTIN – Directeur du Laboratoire départemental du Nord (diagnostic de laboratoire, infectiologie)

Mme Nadia HADDAD – Enseignant chercheur, Directrice adjointe de l'UMR BIPAR, ENV Alfort (microbiologie, épidémiologie, maladies contagieuses)

M. Jean HARS – Chargé de mission par le MAAPRAT, Office national de la chasse et de la faune sauvage (pathologie de la faune sauvage libre, épidémiologie)

- Mme Claire LAUGIER – Directrice du Laboratoire de pathologie équine, Anses Dozulé (pathologie équine, diagnostic de laboratoire)
- Mme Arlette LAVAL – Professeur émérite, Oniris Nantes (pathologie porcine)
- M. Yves LEFORBAN – Retraité (virologie, réglementation)
- Mme Coralie LUPO – Chercheur épidémiologiste, IFREMER (épidémiologie, pathologies aviaire et aquacole)
- M. Gilles MEYER – Maître de conférence, ENV Toulouse (pathologie des ruminants, virologie)
- Mme Virginie MICHEL – Chef d'unité de recherche, Anses Laboratoire de Ploufragan/Plouzané (pathologie aviaire, bien-être animal)
- M. Yves MILLEMANN – Professeur, chef de département, ENV Alfort (pathologie des animaux de rente, épidémiologie, bactériologie)
- Mme Sophie MOLIA – Chercheur, CIRAD (épidémiologie, pathologie tropicale)
- M. Pierre MORMEDE – Chercheur, INRA - Centre de Recherches de Toulouse (génétique du stress, endocrinologie, bien-être animal)
- M. Philippe NICOLLET – Directeur du Laboratoire d'analyses de Vendée (diagnostic de laboratoire)
- M. Jean-Louis PELLERIN – Professeur, Oniris Nantes (microbiologie, immunologie)
- Mme Nathalie RUVOEN – Enseignant chercheur, ONIRIS Nantes (maladies contagieuses, zoonoses, réglementation)
- M. Claude SAEGERMAN – Professeur, Faculté de médecine vétérinaire de Liège (épidémiologie, maladies contagieuses, maladies émergentes)
- M. Bernard TOMA – Professeur émérite, ENV Alfort (épidémiologie, maladies contagieuses)
- Mme Jaqueline VIALARD – Directrice du Laboratoire de Niort, Anses (pathologie infectieuse, pathologie des ruminants)
- M. Stéphan ZIENTARA – Directeur UMR Virologie, Anses Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (virologie)

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

- Mme Paule CARNAT-GAUTIER – Chef de département AMM – Anses-ANMV
- Mme Catherine COLLIGNON – Chargé de projet scientifique – Anses Direction de l'évaluation des risques (DER), Unité d'évaluation des risques liés à la santé, à l'alimentation et au bien-être des animaux (UERSABA)
- Mme Charlotte DUNOYER – Chef de l'Unité d'évaluation des risques liés à la santé, à l'alimentation et au bien-être des animaux – Anses DER UERSABA
- M. Jean-Claude ROUBY – Chef de l'Unité d'évaluation des médicaments vétérinaires immunologiques – Anses ANMV

Contribution scientifique

- M. Jean-Claude ROUBY – Chef de l'Unité d'évaluation des médicaments vétérinaires immunologiques – Anses ANMV

Secrétariat administratif

- Mme Françoise LOURENCO – Anses DER

BIOVAC

M. Hubert GANTELET – directeur de production et R&D - Biovac

FILAVIE

M. Dominique FOURNIER – directeur général

ISAE Rennes

M. Guillaume LEQUEUX – chef du service de bactériologie animale

LDA (laboratoire de développement et d'analyses) 22

M. Hervé MORVAN – chef du service de microbiologie – diagnostic – hygiène des élevages

SIMV

Mme Valérie Guiral-Treuil (Directeur Affaires Techniques et Réglementaires, SIMV)

Mme Audrey DEDEURWAERDERE - WINKS (Pfizer Santé animale)

Mme Catarina FERNANDES (CEVA)

M. Laurent MASCARON (CEVA)

Mme Laurence MILLOT (MSD Santé animale)

SELARL du Val Dadou

M. Christian RAVAILLE – vétérinaire praticien (pathologie piscicole)

LABOVET Conseil

M. Dominique BALLOY – vétérinaire praticien (pathologie aviaire)

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	10
Liste des tableaux	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
1.1 Contexte et objet de la saisine	11
1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	11
2 Positionnement réglementaire et technique des autovaccins en France .	12
2.1 Rappels réglementaires relatifs aux autovaccins	12
2.2 Principes d'autorisation des autovaccins	13
2.3 Moyens de maîtrise de la préparation des autovaccins	14
3 Utilisation des autovaccins en France	17
3.1 Filière avicole	18
3.1.1 Organisation de la filière	18
3.1.2 Démarche de prescription.....	18
3.1.2.1 Autovaccins en l'absence de vaccins avec AMM	19
3.1.2.2 Autovaccins selon le principe de dérogation	19
3.1.3 Situation à l'étranger	20
3.2 Filière porcine	21
3.2.1 Organisation de la filière	21
3.2.2 Démarche de prescription.....	21
3.2.2.1 Autovaccins en l'absence de vaccin avec AMM.....	22
3.2.2.2 Autovaccins selon le principe de dérogation	22
3.3 Filière piscicole	23
3.3.1 Organisation de la filière	23
3.3.2 Démarche de prescription.....	24
3.4 Filière cunicole	26
3.5 Espèce canine	26
3.6 Autres espèces animales	26
4 Réponses aux questions de la saisine	27
4.1 Question 1 : « Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ? »	27
4.1.1 Paramètres conditionnant l'efficacité des autovaccins	27
4.1.1.1 Souche vaccinale	28
4.1.1.2 Vaccins multivalents.....	28
4.1.1.3 Adjuvants	29
4.1.1.4 Formulation du produit fini.....	29
4.1.1.5 Stabilité de l'autovaccin.....	30

4.1.2	Critères d'appréciation de l'efficacité d'un autovaccin	30
4.1.3	Historique de l'utilisation des autovaccins et retour d'expérience des vétérinaires prescripteurs en France	30
4.1.4	Essais d'efficacité émanant d'établissements de préparation d'autovaccins	31
4.1.4.1	Chez les volailles.....	32
4.1.4.2	Chez le Porc.....	32
4.1.4.3	Chez les poissons	33
4.1.4.4	Chez les lapins	33
4.1.5	Analyse des publications et communications disponibles sur l'efficacité des autovaccins	33
4.1.5.1	Autovaccins en filière avicole	34
4.1.5.2	Autovaccins en filière porcine.....	34
4.1.5.3	Autovaccins en filière piscicole.....	36
4.1.5.4	Autovaccins en filière cunicole	36
4.1.5.5	Autovaccins chez le Chien	36
4.1.5.6	Autovaccins chez le Cheval	36
4.1.6	Conclusion	37
4.2	Question 2 : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant a priori maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?.....	38
4.2.1	Risques liés à l'utilisation d'adjuvant	38
4.2.1.1	Risques pour le consommateur.....	38
4.2.1.2	Risques pour l'utilisateur d'autovaccins.....	38
4.2.1.3	Risques pour l'animal vacciné	39
4.2.2	Risque infectieux.....	39
4.2.3	Risque d'hypersensibilité	40
4.2.4	Autres risques	41
4.2.5	Maîtrise des risques par le vétérinaire.....	41
4.2.6	Conclusions	42
4.3	Question 3 : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques,...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un autovaccin ? Si oui, lesquels ?.....	43
4.4	Question 4 : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?.....	44
4.4.1	Défaut d'efficacité du vaccin avec AMM : aspects généraux	44
4.4.2	Cas de la différence de souche entre le vaccin avec AMM et le germe prélevé en élevage : caractérisation bactérienne.....	45
4.4.2.1	Utilisation de la caractérisation bactérienne dans certains exemples de dérogation.....	45
4.4.2.2	Les limites techniques à la caractérisation bactérienne	45
4.4.2.3	Une caractérisation bactérienne des vaccins avec AMM rarement précise	48
4.4.3	Conclusion	48
5	Conclusions et recommandations du groupe de travail	49
6	Bibliographie	52
6.1	Publications.....	52
6.2	Normes.....	54
6.3	Législation et réglementation	54

ANNEXES 55

Annexe 1 : Lettre de saisine 55

Annexe 2 : Présentation des positions divergentes..... 58

Sigles et abréviations

AMM	autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
APEC	Avian pathogenic <i>Escherichia coli</i>
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CSP	Code de la santé publique
EEE	Espace Economique Européen
EOPS	Exempt d'organismes pathogènes spécifiés
ESST	encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles
EV	Epreuve virulente
ICPE	installation classée pour l'environnement
IgA	immunoglobuline A
IgG	immunoglobuline G
NHEO	néphrite hémorragique entérite de l'oison
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SDRP	Syndrome dysgénésique et respiratoire du porc
Spa	Surface protectrice antigène
TIAC	Toxi-infections alimentaires collectives

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de doses d'autovaccins produites en France _____	17
Tableau 2 : Répartition des doses en fonction des espèces de destination _____	17

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte et objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 17 juin 2011 par le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif (SIMV) sur la problématique générale des autovaccins.

La saisine a été reformulée sous forme de quatre questions :

- *Question 1* : Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ?
- *Question 2* : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant *a priori* maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?
- *Question 3* : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un auto-vaccin ? Si oui, lesquels ?
- *Question 4* : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières ? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?

1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'expertise collective de cette saisine à un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire, composé d'experts de terrain, de virologistes, bactériologistes, immunologistes et d'experts réglementaires, qui ont été sélectionnés après appel à candidatures. Ce GT « Autovaccins à usage vétérinaire » était rattaché à la Commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV) et au Comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SANT).

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES SANT et à la CNMV (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES et de la CNMV.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Les publications analysées ci-dessous ont été extraites de la base de données PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

La CNMV et le CES SANT ont adopté les travaux d'expertise collective ainsi que les conclusions et recommandations, objets du présent rapport, lors de leurs séances des 17 et 18 septembre 2013 et ont fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

2 Positionnement réglementaire et technique des autovaccins en France

L'analyse des questions posées a conduit à identifier d'une part des interrogations relevant d'une analyse juridique des mesures législatives et réglementaires en vigueur en France (contrôle de l'innocuité des autovaccins, système de pharmacovigilance, recours à l'autovaccin dans des élevages différents de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène, par exemple) et, d'autre part, des questions d'ordre technique et scientifique.

Ainsi, la réponse aux questions posées a impliqué en premier lieu de consacrer un chapitre au positionnement réglementaire et technique des autovaccins et à leurs spécificités par rapport aux vaccins, puis de dresser l'état de l'utilisation des autovaccins en France, selon les différentes filières.

2.1 Rappels réglementaires relatifs aux autovaccins

Bien que l'aspect règlementaire ne fasse pas partie de la saisine, il convient néanmoins d'en rappeler les grandes lignes, de manière à identifier au mieux le contexte dans lequel évolue la présente saisine.

Le point 3 de l'article L. 5141-2 du Code de la santé publique (CSP) définit ainsi l'autovaccin à usage vétérinaire :

« 3° Autovaccin à usage vétérinaire, tout médicament vétérinaire immunologique fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage ».

Du fait de cette définition, l'élevage est un élément-clé du dispositif, alors que cette notion ne fait l'objet d'aucune définition dans le cadre des autovaccins. Il est cependant admis qu'un même élevage peut être constitué de plusieurs bâtiments différents appartenant à un même propriétaire ; en revanche, le législateur n'a pas admis qu'un autovaccin pouvait également être administré, en amont, à des animaux destinés à être transférés dans un autre élevage où l'organisme pathogène a été prélevé. De ce fait, il n'a pas tenu compte des modèles intégrés, correspondant au schéma moderne de l'élevage, largement répandus à l'heure actuelle en élevages porcins, avicoles et piscicoles. Il est à noter qu'en Allemagne, la loi fédérale relative aux mesures à prendre pour combattre les épizooties définit le troupeau comme étant une unité épidémiologique d'animaux reproducteurs, de descendants et d'animaux d'élevage répartis dans des locaux isolés les uns des autres.

En France, les dispositions qui régissent l'autorisation de préparation d'autovaccins sont reprises dans l'article L. 5141-12, les articles R. 5141-129 à R. 5141-141 et l'article D. 5141-142 du CSP.

L'arrêté du 6 mars 2008 définit les bonnes pratiques de préparation (BPP) des autovaccins à usage vétérinaire auxquelles doivent se conformer les établissements autorisés. Certaines dispositions, rendant leur application plus restrictive que ne pourrait le permettre la loi, ont bien été notées : restriction de la notion d'« *organismes pathogènes* » aux bactéries dans le préambule et le chapitre « *production* » de l'annexe, alors que le point 3° de l'article L. 5141-2 du CSP n'exclut pas les virus ou parasites du champ d'application ; restriction de la notion de prélèvement selon le glossaire à un « *recueil ou acte de prélèvement sur un ou plusieurs animaux* » uniquement, excluant de ce fait des prélèvements faits dans l'élevage proprement dit (par chiffonnette ou prélèvement de fientes en aviculture, par exemple). Elles ne feront pas l'objet d'une discussion dans le cadre de cette saisine.

En pratique, suite à la mise en place d'une réglementation spécifique, sont autorisés en France à ce jour quatre établissements de préparation d'autovaccins inactivés destinés à lutter contre des infections bactériennes (plusieurs dizaines d'établissements non identifiés auparavant). Certains autovaccins peuvent également provenir d'autres Etats membres de l'Union européenne (UE) et sont soumis à importation (importation thérapeutique, articles R. 5141-123, R. 5141-123-1 à R. 5141-123-5 du CSP).

Par ailleurs, la mise en œuvre de la « cascade » prévue à l'article L. 5143-4 du CSP prévoit l'utilisation d'autovaccins en dernier recours, conformément au 4^e alinéa qui stipule qu'« ...à défaut des médicaments mentionnés aux 1^o, 2^o et 3^o, une préparation magistrale vétérinaire... », l'autovaccin étant une préparation magistrale vétérinaire. La mise en œuvre de la cascade n'est appropriée que de façon ponctuelle en vaccinologie, parce que d'une part les agents pathogènes sont généralement spécifiques d'une espèce donnée et, d'autre part, parce que l'efficacité d'un vaccin dépend de sa formulation (choix de la souche vaccinale, quantité d'antigène présent dans le vaccin, adjuvants, forme galénique,...), très généralement spécifique de l'espèce animale de destination, et qui ne peut être extrapolée en l'état à une autre espèce animale.

Une alternative possible consiste en l'importation de vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)¹ pour l'espèce animale et pour la maladie visée dans au moins un Etat membre de l'UE, conformément aux articles L. 5142-7, R. 5141-123 à R. 5141-123-5 du CSP. Selon la cascade, l'importation d'un vaccin avec AMM d'un autre Etat membre ou Etat partie à l'accord de l'Espace Economique Européen (EEE) a priorité par rapport à la préparation d'un autovaccin mais, en l'absence d'une base de données exhaustive des autorisations délivrées dans l'EEE, l'existence d'un vaccin avec AMM dans l'EEE n'est pas forcément connue. Par ailleurs, le recours au dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permet aux vétérinaires praticiens d'accéder, sous certaines conditions, à des vaccins vétérinaires ne disposant pas d'AMM dans l'EEE.

Enfin, il est rappelé qu'en vertu de l'article 1 de l'arrêté du 2 décembre 2003 portant interdiction de la préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance, l'administration, l'importation et l'exportation des autovaccins à usage vétérinaire destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine, et par application du principe de précaution relatif aux encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), « *la préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance, l'administration, l'importation et l'exportation des autovaccins à usage vétérinaire destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine, à l'exception de ceux qui répondent aux exigences de la pharmacopée sur les ESST, sont interdites* ». Ainsi, à l'heure actuelle, en France, l'usage des autovaccins chez les ruminants n'est pas autorisé, en raison du risque de transmission du prion. C'est la raison pour laquelle le groupe de travail n'a pas traité ces espèces dans le présent rapport. Néanmoins, la situation épidémiologique en matière d'ESST ayant évolué en France depuis 2003, la question d'une évolution de la réglementation pourrait se poser.

2.2 Principes d'autorisation des autovaccins

Les principes fondamentaux qui régissent à l'heure actuelle la délivrance d'autorisation de préparation d'autovaccins peuvent être résumés de la façon suivante :

- permettre au prescripteur de bénéficier d'un arsenal vaccinal aussi large que possible ;
- donner la priorité aux vaccins avec AMM, les autovaccins ne se définissant que par complémentarité par rapport à ceux-ci, conformément aux articles R. 5141-136 et L. 5143-4 du CSP ;
- ne pas faire des autovaccins une sous-catégorie des vaccins avec AMM, par allègement des exigences scientifiques règlementairement requises pour les vaccins avec AMM.

En pratique, il en découle deux types d'autorisations :

- le préparateur d'autovaccins propose une liste de couples « agent pathogène/espèce de destination » qu'il souhaite préparer, et pour lesquels il n'existe pas de vaccins avec AMM en France pour l'indication et l'espèce considérées : dans ce cas, chaque couple « agent

¹ Autorisation de Mise sur le Marché, conformément à l'article L. 5141-5 du CSP, et l'article 5 de la directive 2001/82/CE (modifiée par la directive 2004/28/CE et 2009/9/CE). Dans le présent avis, les vaccins conformes à ces articles seront dénommés par la suite « vaccins avec AMM »

pathogène/espèce de destination » retenu par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) fait l'objet d'une liste annexée à l'autorisation proprement dite (annexe I de l'autorisation). Cette liste est révisable à tout moment, soit lorsque le préparateur souhaite ajouter un nouveau couple « agent pathogène/espèce de destination » (addition d'un couple à la liste), soit lorsqu'un nouveau vaccin a obtenu une AMM pour l'indication et l'espèce considérées (retrait du couple correspondant de la liste).

- par dérogation à la liste mentionnée ci-dessus :
 - ✓ lorsqu'un défaut d'efficacité d'un vaccin avec AMM est fortement suspecté dans un élevage (par exemple : isolement d'un *Escherichia coli* F4 dans un élevage porcin, avec présence de signes cliniques et lésions compatibles avec une colibacillose porcine, malgré un historique de vaccination avec un vaccin avec AMM contre la colibacillose porcine) et qu'une déclaration de pharmacovigilance a été faite en ce sens ;
 - ✓ lorsque les vaccins avec AMM pour l'indication et l'espèce considérées ne sont pas administrables en l'état à une fraction de la population animale de destination (injectable administrable à des poissons adultes, mais pas à des alevins de 2 cm de long), auquel cas la mention du couple « agent pathogène/espèce de destination » est complétée par la forme pharmaceutique ;
 - ✓ lorsque les vaccins avec AMM pour l'indication et l'espèce considérées sont en rupture de stock.

Dans tous ces cas, la dérogation est ponctuelle, limitée dans le temps et exceptionnelle. A titre d'exemple, en 2012, 18 demandes de dérogation ont été présentées et acceptées, essentiellement vis-à-vis d'*Escherichia coli* chez le porc (12 demandes), ponctuellement vis-à-vis de *Bordetella bronchiseptica* (porc), d'*Escherichia coli* (oie), *Erysipelothrix rhusiopathiae* (dinde, canard, poule) et *Vibrio anguillarum* (bar).

Par ailleurs, dans la majorité des cas, les vaccins inactivés ont besoin d'être adjuvés pour être efficaces. Le préparateur d'autovaccins propose une liste d'adjuvants qu'il souhaite utiliser. L'ANMV ne retient que les adjuvants sans aucune limite maximale de résidus (LMR) requise inscrits au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009. Les adjuvants retenus font l'objet de l'annexe II jointe à l'autorisation de préparation d'autovaccins. Elle est également révisable à tout moment.

Enfin, la préparation d'autovaccins doit se faire selon des critères de qualité exigeants (tant sur les locaux, le matériel, les étapes de préparation que sur le contrôle des conditions de préparation) permettant au fabricant de répondre à l'obligation de moyens (et non de résultats) à laquelle il est tenu. De ce fait, les établissements de préparation d'autovaccins sont inspectés régulièrement, selon des normes de Bonne Pratiques de Préparation (BPP). Les inspecteurs ne conduisent pas d'évaluation sur l'innocuité et l'efficacité des produits mais contrôlent la conformité de l'établissement aux règles des BPP.

2.3 Moyens de maîtrise de la préparation des autovaccins

L'intérêt des préparateurs d'autovaccins est de mettre à la disposition des utilisateurs des autovaccins de bonne qualité (au sens analytique du terme, étant entendu qu'il n'y a aucune garantie d'un point de vue innocuité et efficacité, mis à part la démonstration de la validité de ces concepts). Les BPP garantissent la traçabilité, la sécurité et la qualité des autovaccins. L'arrêté du 6 mars 2008 relatif aux BPP des autovaccins à usage vétérinaire stipule notamment que :

- la préparation d'autovaccins repose sur un système d'assurance de la qualité (chapitre I, Gestion de la qualité, Principe) ;
- personnel : les opérateurs sont formés (1.2.5), possèdent les compétences nécessaires et une expérience pratique (chapitre II, Personnel, Principe, 2.1) ; les responsabilités de la personne qualifiée dans les domaines de la production et du contrôle sont définies (2.3) ;
- locaux : ils sont conçus pour maîtriser les risques encourus, notamment par le biais du confinement, d'une atmosphère contrôlée et/ou de zones contrôlées (3.10) ; les locaux et équipements sont nettoyés et désinfectés (chapitre III, Zone de production, 3.3) ; les

opérations aseptiques sont régulièrement surveillées au plan microbiologique (4.18) ; les mesures techniques pour éviter les contaminations croisées sont décrites (4.25 à 4.38) et mises en œuvre, avec revalidations périodiques des phases critiques des procédés de préparation (chapitre IV, Production, Principe) ;

- préparations et contrôles : les préparations ont lieu par campagne (chapitre I, Gestion de la qualité, Principe), selon des procédés clairement définis (1.2.1) et pour lesquels tous les moyens nécessaires à leur mise en œuvre sont disponibles (1.2.3) ; les contrôles en cours de production des produits intermédiaires et vrac qui s'imposent doivent être effectués (4.63) ; les étapes critiques (1.2.2), les équipements et les procédés (4.39) sont validés ; les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la préparation doivent être décrites en détail (6.1) ; les matières premières à usage pharmaceutique utilisées sont conformes aux spécifications de la pharmacopée (article 2) ; les milieux sont stérilisés (4.56) ; la production repose sur un système de lots de semence (4.58), caractérisés de manière adéquate, avec critères d'acceptation (4.59) ; les lots de semence sont établis à partir d'une souche pathogène caractérisée selon des procédures adaptées (4.44) et pour laquelle l'absence d'agents contaminants a été vérifiée (4.59) ; tous les contrôles, notamment les méthodes de stérilisation et d'inactivation (4.79) et ceux garantissant l'uniformité de la qualité des autovaccins (5.29), sont effectués conformément aux méthodes approuvées (5.26, 5.30) et validées (5.5) ; les produits finis stériles et purs contiennent qualitativement et quantitativement les principes actifs et les substances prévus (5.7) ; l'essai de stérilité sur produit fini est validé pour les autovaccins concernés et est conforme aux exigences de la pharmacopée (5.34).

Ces obligations visent à garantir la qualité des autovaccins préparés, mais permettent surtout une qualification de l'environnement scientifique et technique (obligation de moyens) du laboratoire préparateur d'autovaccins. Il convient d'être attentif aux pièges du vocabulaire : évaluation, qualité et validation ne recouvrent pas les mêmes concepts selon les personnes impliquées. A ce titre, il n'y a donc pas d'évaluation scientifique par les inspecteurs, mais vérification de la mise en œuvre de principes de BPP pour les autovaccins. En matière de préparation des autovaccins, le travail des inspecteurs consiste donc à vérifier l'existence des validations (nettoyage, stérilisation, cinétique d'inactivation, *etc.*), à expertiser leurs résultats, à vérifier la conception de ces validations (évaluer dans quelle mesure la démarche mise en œuvre est correcte, selon des règles générales applicables pour les nettoyages, les stérilisations, les cinétiques, *etc.*) et à vérifier le respect des processus ainsi validés lors de la production. L'inspecteur effectue une évaluation du risque sanitaire global que représente l'établissement pour proposer ou non l'autorisation.

Les considérations précédentes doivent également être pondérées par les points suivants, qui sont par ailleurs liés les uns aux autres, et qui sont des considérants de gestion :

- flexibilité : l'efficacité d'un vaccin dépend de l'adéquation entre les antigènes contenus dans le vaccin (et donc de la qualité de la réponse immunitaire générée par l'animal vacciné) et les agents pathogènes présents sur le terrain. Cela est particulièrement vrai pour les vaccins antibactériens, qui sont en principe élaborés pour conférer une bonne immunité vis-à-vis des principales populations bactériennes présentes dans un environnement donné. Cependant, le niveau de variation antigénique au sein d'une population bactérienne peut être variable en fonction des propriétés génétiques de l'espèce en cause (avec les plasmides correspondants) et des circonstances environnementales. Il arrive donc qu'un vaccin avec AMM puisse ne pas conférer une protection suffisante vis-à-vis de la souche pathogène rencontrée (sur la base de la présence avérée de l'agent pathogène dans l'élevage [objectivé par des bulletins d'analyse fournis lors d'une demande de dérogation] et la présence de signes cliniques compatibles avec la présence de cet agent, et malgré l'utilisation d'un vaccin avec AMM contre cette maladie). L'autovaccin peut être une solution dans certains cas ;
- rapidité : le délai standard entre l'envoi de l'ordonnance et l'obtention d'un autovaccin est de 4 à 8 semaines. A l'opposé, la constitution d'un dossier d'AMM requiert de nombreuses années (5 à 10 ans). Il n'est donc pas possible d'obtenir de la part des préparateurs d'autovaccins en 8 semaines ce que les fabricants de vaccins avec AMM mettent plusieurs

années à constituer. La rapidité d'obtention d'un autovaccin permet d'intervenir sur certaines situations sanitaires, auxquelles le vaccin avec AMM ne peut pas répondre, sur la base d'une analyse bénéfico-risque, sous l'entière responsabilité du vétérinaire prescripteur.

- marché limité : les firmes pharmaceutiques développant des vaccins avec AMM ne peuvent bénéficier d'un retour sur investissements que lorsque le marché est suffisamment important. A l'heure actuelle, les secteurs où ce marché reste important relèvent surtout des espèces majeures et des maladies majeures. En conséquence, les autres secteurs (espèces mineures ou maladies mineures) sont de plus en plus délaissés, avec très peu de nouveaux développements, et une diminution constante du nombre de vaccins avec AMM disponibles, avec des conséquences certaines en matière de santé publique vétérinaire. L'autovaccin peut apporter une solution en l'absence de médicament autorisé, approprié et disponible ;
- coût de développement : il ne serait pas concevable d'exiger la fourniture conséquente de données scientifiques dans le cadre des autorisations délivrées pour les autovaccins, surtout si le niveau d'exigence était ajusté sur celui des vaccins avec AMM : les volumes d'autovaccins produits sont bien trop faibles pour justifier de tels coûts de développement et chaque autovaccin étant unique (car contenant ses propres antigènes), les données scientifiques obtenues ne seraient applicables *stricto sensu* qu'au lot utilisé pour les générer ;
- antibiorésistance : l'utilisation d'autovaccins a été présentée comme une alternative possible à l'utilisation d'antibiotiques dans certains cas, dans le cadre des mesures proposées lors du plan national Ecoantibio 2017 (cf. action n°15). Il convient cependant de rester très prudent sur ce point : même si les vaccins et autovaccins peuvent en théorie suppléer l'emploi d'antibiotiques et contribuer de ce fait à la réduction du développement de la résistance aux antibiotiques, les vaccins et autovaccins répondent eux-mêmes à des aspects réglementaires et à de fortes contraintes scientifiques (impossibilité de développer un vaccin efficace et inoffensif vis-à-vis de n'importe quel agent pathogène, en raison notamment de connaissances scientifiques [immunologie, pathogénie, virologie, bactériologie] et techniques insuffisantes), dont il faut tenir compte ;
- niveaux d'autorisation : le législateur veille à ne pas créer une autorisation à deux vitesses, l'une pour l'autorisation de vaccins avec AMM, basée sur des données scientifiques toutes nécessaires pour garantir leur qualité, leur innocuité et leur efficacité, et l'autre pour l'autorisation de préparer des autovaccins, dans laquelle seuls certains éléments seraient évalués. Si tel était le cas, l'administration engagerait sa responsabilité vis-à-vis du prescripteur, créerait une distorsion de concurrence entre firmes développant des dossiers d'AMM et les préparateurs d'autovaccins, et nierait la valeur de l'évaluation des dossiers d'AMM puisque les autovaccins bénéficieraient d'une caution identique à celle des vaccins avec AMM, sans pour autant avoir fourni les mêmes données scientifiques, ni garantir à l'utilisateur les mêmes niveaux de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

Ce qui distingue l'autovaccin du vaccin autorisé est notamment son circuit de distribution et commercialisation. Un vaccin est un médicament autorisé produit à une échelle industrielle et pouvant être utilisé sur tout le territoire national. Il peut être autorisé selon divers régimes réglementaires (ATU, AMM sous condition exceptionnelle ou AMM) pour lesquels les exigences quant aux données scientifiques fournies pour l'obtention de cette autorisation divergent mais permettent de répondre à des situations d'urgence particulières (émergence, épizootie). L'autovaccin reste un médicament fabriqué à façon, à la demande d'un seul prescripteur à partir d'une souche prélevée dans un élevage et destinée à être administrée uniquement dans cet élevage.

Ces points sont essentiellement des éléments de gestion du risque qui, en réalité, interviennent en aval de l'évaluation du risque réalisée dans le cadre de cette saisine. Néanmoins, ils sont essentiels à considérer ici pour comprendre l'intérêt des autovaccins et la notion de complémentarité entre autovaccins et vaccins avec AMM.

3 Utilisation des autovaccins en France

Le prescripteur est au cœur du dispositif, dans la mesure où il relève de sa seule décision de faire appel à un autovaccin et d'en définir en grande partie les modalités et les contours (dans le respect de la législation) pour gérer au mieux le problème sanitaire rencontré dans un élevage. Le préparateur d'autovaccins est un prestataire de service (mais également dans le respect de la législation). Il est également rappelé que la distribution au détail du médicament vétérinaire ne relève pas du champ de compétence de l'ANMV. En conséquence, la responsabilité du choix de recourir à un autovaccin ou à un autre dispositif réglementaire incombe au vétérinaire prescripteur. Ce choix peut relever de plusieurs cas de figure, dont les exemples sont développés dans le présent rapport :

- pour une indication mineure et/ou une espèce mineure (ce qui est le cas de nombreuses infections bactériennes chez des espèces mineures d'oiseaux et de poissons) ou si l'existence de sérotypes multiples rend difficile le développement d'un vaccin "universel" (exemple de *Streptococcus suis* chez le porc) ;
- pour une autre catégorie animale ou un stade de production et une autre indication que ceux visés par un vaccin avec AMM. C'est le cas de la vaccination contre *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) chez la truie ;
- lors de dérive antigénique. C'est le cas pour les pasteurelloses aviaires dont les souches ont évolué depuis la mise au point des vaccins ;
- pour pallier une éventuelle rupture de fabrication, et lorsque l'importation n'est pas possible ;
- pour obtenir une réponse rapide en cas d'émergence d'une nouvelle maladie, dans l'attente d'un vaccin avec AMM. Cette situation, assez théorique s'agissant de maladies bactériennes, a été observée dans le passé chez les palmipèdes avec *Riemerella anatipestifer* et chez la truite arc-en-ciel avec *Yersinia ruckeri*.

Plus de 50 millions de doses d'autovaccins sont produites chaque année, illustrant l'importance de cet outil dans l'arsenal de lutte contre les maladies bactériennes. Les demandes concernent principalement les filières avicole, piscicole, porcine, pour un volume très faible la filière cunicole et, ponctuellement, les équidés et les carnivores domestiques.

Tableau 1 : Nombre de doses d'autovaccins produites en France

Année	Nombre de doses produites
2010	55 millions
2011	75 millions
2012	95 millions

Tableau 2 : Répartition des doses en fonction des espèces de destination (estimations en 2011)

Espèces	Pourcentage de la production
Volailles	69%
Poissons	29,7%*
Porc	1,2%
Cheval	< 0,01%
Chien	< 0,01%
Autres	< 0,1%

* Il est impossible de calculer le nombre exact de doses d'autovaccins administrées par immersion des alevins ; celui-ci est directement proportionnel au poids des sujets vaccinés, lequel n'est pas communiqué.

De manière à éclairer les propos tenus précédemment et à rendre compte de la démarche du prescripteur en vigueur ces dernières années, les modalités de prescription des principaux autovaccins utilisés sont décrites factuellement dans plusieurs filières, en tenant compte de l'organisation spécifique de chacune d'entre elles.

3.1 Filière avicole

3.1.1 Organisation de la filière

Un petit nombre de sélectionneurs de volailles (sélection ponte ou chair) commercialisent à l'échelle mondiale des oiseaux reproducteurs dont les issues constituent le produit final, l'oiseau dit « de chair » ou « d'engraissement » ou la poulette future pondeuse. Les filières de production constituent donc des circuits courts et la prévention sanitaire permanente maximale dans les étages supérieurs doit être complétée par des mesures de prophylaxie médicale en fonction de l'évolution des risques sanitaires.

L'organisation de la production implique une standardisation, une concentration des moyens de production avec comme conséquence une augmentation de la densité régionale des élevages autour des outils de transformations (abattoirs, centre de conditionnements des œufs) dessinant ainsi des bassins de production. La création de filières de production, avec l'intégration comme aboutissement ultime, doit être prise en compte pour la gestion sanitaire.

Les bactéries pathogènes fréquemment rencontrées en filière avicole (salmonelles, pasteurelles, colibacilles, *Riemerella* spp, *Ornithobacterium rhinotracheale*, etc.) sont susceptibles de contaminer des oiseaux reproducteurs en production, quel que soit leur statut génétique (pedigree, grands-parents, parents) ou sanitaire. Elles peuvent être issues de la flore commensale des élevages ou des couvoirs (colibacilles, entérocoques, etc.).

La notion d'unité épidémiologique doit être redéfinie dans ce contexte : plus large sera l'application d'une mesure médicale en amont, plus elle sera efficace en aval de la production. La gestion sanitaire et la nécessité économique (distinction du matériel de ponte dans des bâtiments spécialisés) ont conduit à séparer les bâtiments du point de vue technique et économique (distinction entre bâtiment d'élevage et bâtiment de ponte); de plus, sur le plan sanitaire, l'éloignement des futurs reproducteurs ou futures poulettes est un impératif admis dans le monde entier. C'est pourquoi la notion d'élevage telle que définie par la législation en matière d'autovaccins n'est plus adaptée aux structures et organisations d'élevages actuelles :

- production d'œufs de consommation : les éleveurs de ponte ne deviennent propriétaires qu'après le transfert des oiseaux, donc après l'administration des vaccins du plan de prophylaxie (dont les autovaccins) ;
- production d'œufs à couver : les oiseaux appartiennent à la société d'accoupage mais il y a obligatoirement un changement d'élevage au moment du transfert avant la ponte.

La notion de prévention en amont est donc appliquée :

- lors de la vaccination des parents pour limiter ou prévenir une maladie de démarrage (colibacillose, salmonellose) sur les descendants ;
- lors de la vaccination des futurs reproducteurs avant leur introduction sur des sites de production différents.

L'application de nouvelles méthodes ou l'introduction de nouveaux vaccins amènent à étendre l'usage des autovaccins à l'ensemble des animaux susceptibles de subir les effets du même risque sanitaire : les autovaccins participent ainsi à cette évolution de la prophylaxie médicale.

3.1.2 Démarche de prescription

Trois types de préoccupations vétérinaires se rapportent aux différents agents pathogènes : efficacité des vaccins vis-à-vis d'agents pathogènes, lutte contre les agents à l'origine de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC), et prise en compte de la lutte contre l'antibiorésistance. Les autovaccins peuvent en partie y répondre.

L'introduction d'oiseaux bénéficiant d'améliorations génétiques dans des élevages, constituant de ce fait de vastes regroupements de sujets présentant la même réceptivité aux agents pathogènes, augmente le risque d'émergence rapide de souches pathogènes.

A noter également que les agents pathogènes ont des effets plus importants sur les oiseaux dont les performances de croissance sont optimales, performances liées à une sélection génétique.

Malgré la disponibilité de vaccins avec AMM pour les espèces considérées, des dérogations sont, en outre, régulièrement sollicitées.

3.1.2.1 Autovaccins en l'absence de vaccins avec AMM

Des vaccins avec AMM ne sont pas disponibles pour plusieurs maladies, comme les infections à *Riemerella anapestifer*, *Ornithobacterium rhinotracheale* chez des espèces autres que la Poule, à *Mycoplasma* sp. (à l'exception de *M. synoviae* et *M. gallisepticum* chez l'espèce Poule), à *Enterococcus faecalis*, *Bacillus sphaericus*, *Haemophilus* spp, certains sérovars de *Salmonella enterica* (à l'exception de *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium* chez la Poule) ou à *Enterococcus faecalis*. Il peut donc être indiqué de recourir à des autovaccins.

3.1.2.2 Autovaccins selon le principe de dérogation

- ***Pasteurella multocida***

La pasteurellose (ou choléra aviaire), due à *Pasteurella multocida*, constitue une dominante pathologique dans les filières avicoles, en particulier chez les canards. Les vaccins commerciaux disponibles en France sont des vaccins inactivés multivalents.

Cette maladie de basses-cours s'est développée avec l'organisation des élevages et les échecs de vaccination ont été nombreux dans les années 1980. Un fabricant d'autovaccins a mené une étude pour comprendre ce décalage entre l'efficacité des autovaccins et celle des vaccins avec AMM : il a constaté que la souche de terrain avait une meilleure efficacité qu'une souche référencée contenue dans un vaccin avec AMM. Le sérotypage a montré que les sérotypes inclus dans les vaccins avec AMM ne correspondaient pas forcément à ceux rencontrés sur le terrain (données non publiées).

Des ruptures fréquentes d'approvisionnement en vaccin à AMM de différents laboratoires ont encore accentué le recours à l'autovaccin car cette vaccination est indispensable pour certains types de production (palmipèdes à gaver notamment).

- **Colibacille et colibacillose** chez les reproducteurs et les poules pondeuses

Les infections à *Escherichia coli* affectent la poule, la dinde et le canard. Elles représentent l'une des plus importantes causes de pertes économiques dans le secteur avicole et l'un des motifs de saisie les plus fréquents à l'abattoir. La filière *Gallus* est, en outre, confrontée à une recrudescence de ces infections sur les reproducteurs eux-mêmes et sur leur descendance. Les souches de colibacilles aviaires pathogènes (APEC pour avian pathogenic *E. coli*) peuvent appartenir à des sérotypes variés, typables (O1K1, O2K2, O78K80) ou non typables (nouvelles souches en émergence), et se caractérisent par la diversité des facteurs de virulence en cause (adhésines fimbriales de types 1 et 11-ou P-, protéine à activité hémagglutinante, système aérobactine de captation du fer, antigène capsulaire polysaccharidique, résistance au pouvoir bactéricide du sérum, toxines et cytotoxines).

La prophylaxie médicale peut faire appel à des vaccins inactivés administrés aux reproducteurs, afin de protéger les jeunes poussins avec les anticorps d'origine maternelle. Le seul vaccin commercialisé est un vaccin sous-unitaire dont les principes actifs sont les fimbriae F11 et la toxine flagellaire FT, indiqué pour une « immunisation passive partielle des poulets de chair pendant les sept premières semaines de vie, contre la colibacillose néonatale (aérosacculite et septicémie) causée par des *E. coli*, porteurs des antigènes fimbriaux F11 et de la toxine flagellaire FT ».

Depuis plus de cinq ans, le recours à des autovaccins contenant des souches de colibacilles s'est sensiblement accru. A une utilisation confidentielle sur des troupeaux de reproducteurs canards s'est ajoutée une très large utilisation sur les reproducteurs de l'espèce *Gallus gallus*. Les limites

de la thérapeutique médicale (antibiotiques²) sont très vite apparues et le recours à des autovaccins a permis la prévention de la maladie (Roberton, communication personnelle). Les premiers résultats constatés sur le terrain semblent globalement indiquer une diminution des troubles sur les reproducteurs eux-mêmes, mais surtout sur la descendance. Les effets sont en général directement mesurables, en notant les effets de l'autovaccin sur la mortalité des oiseaux du lot. Dans ce type de production, l'antibiothérapie n'est pas forcément une option : même avec des sensibilités établies à partir d'un antibiogramme, la réponse au traitement n'est pas forcément assurée, de même que l'absence de récurrence (expérience de terrain, données non publiées).

- **Salmonella spp**

Le recours aux autovaccins contre le portage de salmonelles a permis la maîtrise sanitaire de différents sérovars détectés en amont (reproducteurs) et en aval (descendance, volailles chair) de la filière. A titre d'exemples, on peut citer (expérience de terrain, données non publiées) :

- ✓ *Salmonella* Typhimurium et *S. Enteritidis* chez les canards reproducteurs au début des années 1980. Dans certaines filières, l'utilisation d'autovaccins a permis une élimination de *S. London*, *S. Kottbus*, *S. Infantis*, *S. Montevideo* sans recourir à l'usage d'antibiotiques. Des autovaccins sont désormais fabriqués pour lutter contre les sérovars actuels que sont *S. Mbandaka* et *S. Regent* ;
- ✓ dans l'espèce *Gallus gallus*, l'expérience du terrain laisse à penser que les infections à *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium* ont été maîtrisées par le biais des autovaccins, jusqu'à ce qu'un vaccin avec AMM ait pu prendre le relais. Actuellement, *S. Virchow* et *S. Infantis* constituent des cibles ponctuelles dans la filière vis-à-vis desquelles des autovaccins sont utilisés ;
- ✓ en production d'œufs de consommation sur des sites en âges multiples avant la mise en place de la réglementation (« arrêtés salmonelles ») où des lots de poules vaccinées avec des autovaccins ont ainsi pu être maintenus indemnes avec un voisinage de bâtiments réputés contaminés sur le même site.

L'emploi d'autovaccins est une mesure qui peut éviter le recours à l'antibiothérapie tout en optimisant la réponse immunitaire aux bactéries pathogènes présentes dans un élevage.

3.1.3 Situation à l'étranger

La situation à l'étranger est très similaire à celle existant en France en matière de lutte contre les agents bactériens par le biais des autovaccins. En revanche, certains pays ont autorisé le recours aux autovaccins viraux dans certaines circonstances, comme des autovaccins contre l'adénovirus en Allemagne, ou des autovaccins contre le virus de la néphrite hémorragique entérique de l'oison (NHEO) en Hongrie.

Aux Etats-Unis, une surveillance des mutations des agents viraux majeurs conduit à adapter les programmes de vaccination en y incluant des autovaccins viraux. Cette démarche encadrée permet aux filières avicoles de répondre aux enjeux sanitaires de façon pragmatique et rapide. Les agents essentiellement visés sont le virus de la maladie de Gumboro, le virus de la bronchite infectieuse aviaire, les réovirus et les adénovirus.

Le fait que d'autres pays utilisent des autovaccins n'apporte pas de garantie supplémentaire quant à la qualité, l'innocuité et l'efficacité des autovaccins, mais permet de constater que l'alternative liée à l'emploi d'autovaccins a également été retenue dans un certain nombre de cas dans d'autres parties du globe.

²Pour une synthèse : Résapath – Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales ; Bilan 2011 édité par l'Anses (novembre 2012)

3.2 Filière porcine

3.2.1 Organisation de la filière

L'élevage de porcs en France est structuré sur un modèle pyramidal, comparable au modèle avicole : en général, des éleveurs sélectionneurs produisent des grands-parentaux qu'ils vendent à des élevages multiplicateurs, qui à leur tour vont produire des parentaux vendus à des éleveurs producteurs de porcs charcutiers destinés à la consommation.

Les élevages au sommet de la pyramide permettent de diffuser le progrès génétique dans les élevages de production. Ils sont généralement de meilleur niveau sanitaire que les élevages dits conventionnels, dans la mesure où un certain nombre d'agents pathogènes peuvent avoir été éliminés dans ces élevages ; ainsi l'introduction d'animaux de haut statut sanitaire dans les élevages de production peut parfois nécessiter quelques précautions préalables pour que les animaux ne deviennent pas malades immédiatement après leur arrivée et qu'ils ne soient pas à l'origine de la recrudescence d'une maladie dans l'élevage receveur.

En France, l'élevage au bas de la pyramide est traditionnellement de type naisseur-engraisseur sur un seul site, c'est-à-dire que les truies reproductrices et leur descendance sont élevées sur le même site. Toutefois, avec l'augmentation de la taille moyenne des exploitations, de nombreux sites sont à présent de type naisseur-engraisseur partiel, c'est-à-dire qu'ils n'engraissent pas la totalité des porcs nés dans l'exploitation, faute d'autorisation administrative dans le cadre de la réglementation relative aux ICPE (installations classées pour la protection de l'environnement). Ils font donc engraisser une partie des animaux par d'autres éleveurs-engraisseurs ou post-sevrageurs-engraisseurs, le plus souvent par le biais de contrats de façonnage (les porcs restent la propriété du naisseur mais sont élevés dans un site ne lui appartenant pas) ; alternativement, ils peuvent également vendre les animaux à 8 ou 25 kg à des éleveurs post-sevrageurs-engraisseurs ou engraisseurs.

En outre, ces dernières années se sont développés des naissages collectifs qui sont de grosses unités regroupant uniquement les truies gestantes et allaitantes, les porcelets sevrés partant dans d'autres sites pour poursuivre leur croissance jusqu'à l'abattage. Ce système de production pourrait être amené à se développer avec l'obligation réglementaire de la mise en groupe des truies gestantes dans le cadre de la réglementation sur le bien-être des animaux. De petits élevages naisseurs-engraisseurs pourraient alors s'associer afin de financer en commun un site de naissance, mais en gardant des structures dissociées pour le post-sevrage et l'engraissement.

Sur le plan sanitaire, cette organisation de l'élevage de porc met en relation épidémiologique des sites n'appartenant pas au même propriétaire ; des actions de prévention, dont l'utilisation d'autovaccins, peuvent être recommandées dans les élevages en amont afin de prévenir l'apparition de signes cliniques et de mortalité dans les élevages en aval, et réduire ainsi le recours à des traitements antibiotiques.

La réglementation actuelle en matière d'autovaccins ne permet pas d'utiliser une souche bactérienne isolée dans un élevage pour l'utiliser dans un autre alors que l'intérêt sanitaire d'une telle pratique est justifié dans un contexte d'élevages liés.

3.2.2 Démarche de prescription

La prescription des autovaccins est ouverte, en principe, à l'ensemble des infections bactériennes pathogènes des porcs pour lesquelles il n'existe pas de vaccin avec AMM ; dans ce cas, elle s'adresse le plus souvent à *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida* (pour des indications autre que la rhinite atrophique), *Staphylococcus hyicus*, *Enterococcus* spp. Malgré la disponibilité de vaccins avec AMM pour les espèces considérées, des dérogations sont, en outre, régulièrement sollicitées, particulièrement pour *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica*.

3.2.2.1 Autovaccins en l'absence de vaccin avec AMM

- ***Streptococcus suis* (*S. suis*)**

Il n'y a pas de vaccin avec AMM disponible. Le seul recours en termes de prévention vaccinale est donc l'autovaccin. Par ailleurs, seuls des porcs issus de césariennes pouvant être indemnes de *S. suis*, la majorité des porcelets est contaminée. Par conséquent, le vétérinaire peut prescrire un autovaccin sur les truies pour limiter le portage, la transmission verticale et renforcer l'immunité colostrale afin d'éviter l'apparition de symptômes sur les porcelets en maternité et en post-sevrage. Il peut également prescrire de vacciner directement les porcelets lors de manifestations cliniques plus tardives survenant au-delà de la durée de l'immunité conférée par le colostrum. L'évaluation de l'efficacité se fait par un suivi de l'évolution des mortalités, de l'incidence de la maladie et de la nécessité de recourir aux antibiotiques.

- ***Pasteurella multocida* (*Pm*)**

Un autovaccin contre *Pm* peut être prescrit pour les porcelets/porcs charcutiers lors de la survenue d'une mortalité associée de façon récurrente à la présence de *Pm*, selon le même principe que celui décrit précédemment. L'évaluation de l'efficacité se fait par un suivi de l'évolution de la mortalité et de la nécessité de recourir à un traitement à base d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires. Il s'agit d'une évaluation pragmatique coût/bénéfice.

- ***Haemophilus parasuis*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus hyicus*, etc.**

Face à des infections faisant intervenir ces bactéries, le praticien peut être amené à prescrire des autovaccins, soit pour les truies, soit pour les porcelets (*Haemophilus parasuis*, etc.).

3.2.2.2 Autovaccins selon le principe de dérogation

- ***Actinobacillus pleuropneumoniae* (*App*)**

La pleuropneumonie porcine due à *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*App*) est une maladie répandue, génératrice de pertes économiques élevées du fait de mortalité, de saisies à l'abattoir et des frais vétérinaires qu'elle entraîne. Les souches d'*App* peuvent appartenir à deux biotypes (1 et 2) et 15 sérotypes. La virulence des souches peut varier d'un sérotype à l'autre et au sein d'un même sérotype.

Un élevage naisseur-engraisseur contaminé par *App* peut difficilement obtenir un assainissement sans le dépeupler (même partiellement) et le repeupler en animaux indemnes, démarche très coûteuse pour un éleveur, surtout s'il n'a pas la possibilité de délocaliser sa production, ce qui signifie alors une perte de revenus liée à l'absence de commercialisation de porcs charcutiers pendant la durée nécessaire à l'assainissement. Cette démarche est également risquée, dans la mesure où l'éleveur n'a pas la garantie d'éviter une nouvelle contamination ultérieure s'il existe des élevages de porcs également contaminés par *App* dans le voisinage.

Le recours à une vaccination contre *App* sur des porcs en croissance ne se fait généralement pas en première intention. Lors de troubles récurrents liés à *App* sur les animaux en croissance, la première approche consiste à reconsidérer en profondeur la conduite, l'hygiène et les conditions d'ambiance, à contrôler les autres affections respiratoires intercurrentes, éventuellement par une médication stratégique, et enfin par le recours à une vaccination des porcs en croissance avec le vaccin avec AMM : ce dernier étant disponible de suite et couvrant l'ensemble des sérovars d'*App*, il est en général prescrit en première intention. L'autovaccin n'est donc en général prescrit que si le vaccin avec AMM n'a pas donné les résultats attendus.

Toutefois l'autovaccin *App* pour porcs charcutiers se trouve parfois prescrit en première intention, sans essai préalable avec le vaccin avec AMM, du fait du retour d'expérience du vétérinaire prescripteur (constats répétés de résultats non satisfaisants avec le vaccin avec AMM, volonté du prescripteur d'immuniser pour limiter l'infection bactérienne elle-même et non de protéger l'animal contre les toxines d'*App* seules, prescription préalable sur les animaux d'un autovaccin pour une autre indication et ajout de cette souche en complément permettant de protéger les animaux contre deux bactéries sans manipulation ou injection supplémentaire).

L'évaluation de l'efficacité du vaccin et de l'autovaccin en élevage se fait au regard des mêmes finalités : réduction de la mortalité, des signes cliniques et des traitements associés, éventuellement impact sur la croissance des animaux et réduction des saisies à l'abattoir associées à des lésions de pleuropneumonie dans des conditions de terrain (donc par des méthodes d'analyse non contrôlée et sans étude statistique).

Le recours à un autovaccin *App* chez les truies est plus facile que chez les porcs charcutiers. La vaccination des truies est en effet relativement moins onéreuse et moins laborieuse à mettre en œuvre car le nombre d'animaux devant recevoir une injection est moindre. En outre, la vaccination des truies pour protéger les porcelets *via* le colostrum est déjà une pratique courante ; cependant, l'objectif étant de limiter le portage et la transmission verticale d'une part, et de renforcer l'immunité colostrale d'autre part, un vaccin à base d'anatoxines n'est pas forcément le plus adapté. L'évaluation de l'efficacité de l'autovaccin sur les truies ne se fait alors que de façon indirecte, lorsqu'une stabilisation de l'état sanitaire dans l'élevage est constatée dans des conditions de terrain (donc par des méthodes d'analyse non contrôlée et sans étude statistique).

- ***Bordetella bronchiseptica* (Bb)**

Dans les élevages de multiplication, et même de sélection, présentant des manifestations de rhinite atrophique régressive à *Bordetella bronchiseptica*, en l'absence de *Pasteurella multocida* productrice de la toxine dermonécrotique agent de la rhinite atrophique progressive, la vaccination des reproducteurs contre la seule valence *Bb* est parfois recherchée. En effet, le vaccin commercial destiné à protéger contre la rhinite atrophique contient également la toxine inactivée de *Pasteurella multocida* et, en induisant l'apparition d'anticorps antitoxine, il interfère avec le dépistage de l'infection par *P. multocida*. Dans la mesure où on cherche à éradiquer les souches toxigènes de *P. multocida* en sélection-multiplication et où l'on apporte des garanties aux acheteurs de cochettes, le vaccin commercial bivalent ne peut pas être utilisé. L'usage d'un autovaccin contre *Bb* chez les reproducteurs permet d'éviter la conversion sérologique vis-à-vis des *P. multocida* induite par le vaccin commercial bivalent et ainsi à l'élevage de conserver le statut indemne de *P. multocida*.

- ***Escherichia coli***

Le praticien peut être amené à prescrire des autovaccins, soit pour les truies, soit pour les porcelets. L'évaluation de l'efficacité se fait comme précédemment : évolution de la mortalité, du nombre de cas cliniques, de la fréquence des traitements antibiotiques, etc. Dans le cas spécifique d'une maladie liée à *Escherichia coli*, le principal problème concerne le post-sevrage, voire le début de l'engraissement, et fait notamment intervenir des colibacilles producteurs de vérotoxine responsable de la maladie de l'œdème. Cette infection d'émergence brutale provoque de la mortalité sur un grand nombre d'animaux. L'efficacité d'un traitement antibiotique s'avère très relative. Dans certains pays, le recours à l'oxyde de zinc par voie alimentaire permet de limiter cette infection sans avoir recours aux antibiotiques, mais aucun médicament à base d'oxyde de zinc n'est actuellement autorisé en France. Outre-Atlantique, des vaccins vivants oraux (notamment des autovaccins) semblent également donner de très bons résultats, car leur action postulée est une stimulation de l'immunité locale dans le cas d'une affection digestive, mais ils ne sont pas disponibles en France.

3.3 Filière piscicole

3.3.1 Organisation de la filière

Plus d'une dizaine d'espèces de poissons (bar ou loup, truites arc-en-ciel et fario, omble chevalier, saumon atlantique, daurade royale, esturgeons de Sibérie, russe et béluga, maigre, turbot, sole, sandre, perche, etc.) font l'objet d'élevage rationalisé dans quelque 700 sites implantés en France, selon des modalités (circuits « ouverts » ou « fermés ») et dans des milieux très divers (eau douce, saumâtre ou salée ; froide, tempérée ou « chaude »). A titre d'exemple, il existe des élevages de bar, de daurade en cages flottantes en mer « chaude » ou de saumon atlantique en mer « froide », des élevages de truite arc-en-ciel ou autres salmonidés continentaux ou d'esturgeons en bassins extérieurs à terre sur eau « froide » provenant de rivière ou de source, des élevages d'esturgeons

ou de percidés sur eau douce de forage de nappe plus ou moins « chaude » en bâtiment avec circuit « fermé », des productions de larves de poissons marins en bâtiments et bassins artificiels à terre sur eau salée de marais ou de nappe souterraine, etc.

La majeure partie de la production française (environ 50 000 t/an) est centrée sur la truite arc-en-ciel (36 000 t en 2012). La pisciculture marine produit annuellement environ 4 000 t de bars et dorades royales, 250 t de turbots, 1 000 t de saumons, maigres et sole ; les écloséries marines françaises produisent environ 80 millions d'alevins (bar, daurade essentiellement) majoritairement destinés à l'export. Enfin, les acipensériculteurs français élèvent environ 300 t d'esturgeons et produisent près de 20 t de caviar par an sur les 140 produites dans le monde.

La production piscicole, en régression (40 % environ) ces dix dernières années en France, est donc anecdotique en termes de volume sur le territoire français métropolitain alors qu'elle est le secteur de production animale qui connaît la plus forte croissance annuelle au niveau mondial depuis plus de trente ans.

On retrouve notamment dans l'élevage de la truite arc-en-ciel (majoritaire en France métropolitaine) des schémas plus ou moins analogues à ceux rencontrés dans des filières d'animaux terrestres avec quelques gros élevages sélectionneurs, producteurs d'œufs embryonnés, et des écloseurs-grossisseurs ou des engraisseurs qui mènent le poisson à sa taille commerciale (généralement de 260 g à 3 kg). Ces poissons sont destinés pour la plupart à la consommation, le reste étant déversé vivant dans des parcours de pêche (plans d'eau ou rivières).

Certains groupes piscicoles élèvent leurs poissons sur plusieurs sites distincts qui sont ainsi en lien épidémiologique direct malgré la distance importante qui les sépare parfois. Ce genre de situation se retrouve même entre des piscicultures n'ayant aucun lien statutaire voire géographique (écloséries exportatrices). Comme dans d'autres productions, l'impossibilité réglementaire de prescrire sur un site fournisseur un autovaccin préparé à partir d'un isolat provenant d'un site destinataire, peut poser des difficultés majeures de gestion sanitaire. Il peut en effet se révéler crucial de pouvoir vacciner des poissons bien avant leur primo-exposition au milieu contaminé, où a été obtenu l'isolat vaccinal. Des échecs ont ainsi été enregistrés (vaccins avec AMM et autovaccins), notamment contre la furonculose et les bactérioses lactiques (lactococcose et streptococcose), lorsque les poissons vaccinés étaient déjà porteurs des bactéries ciblées, alors que la vaccination des animaux en amont aurait pu permettre d'éviter qu'ils ne tombent malades dès leur arrivée et qu'ils soient à l'origine d'une recrudescence de la maladie dans l'élevage receveur.

3.3.2 Démarche de prescription

L'eau, milieu d'élevage, joue un rôle-clé dans l'épidémiologie des maladies des poissons de pisciculture organisée (infections virales, bactériennes, infestations par des microparasites à cycles directs) parmi lesquelles ne figure aucune zoonose, et ce d'autant plus que la maîtrise sanitaire des populations pisciaires libres (« sauvages ») vivant dans les rivières ou masses d'eau alimentant les piscicultures est difficile.

Dans le contexte d'élevage rationalisé d'animaux poïkilothermes et ectothermes (*i.e.* dont le métabolisme dépend directement de la température de l'eau) dont la réponse immunitaire acquise est plus fruste que chez les vertébrés homéothermes, la vaccination est une approche incontournable pour lutter contre plusieurs maladies majeures, mais son efficacité (niveau et durée de protection dans le cheptel) se révèle parfois aléatoire d'une valence donnée à une autre, d'un lot, d'une saison ou d'une pisciculture à l'autre. Le recours à un (ou des) traitement(s) antibiotique(s) se révèle alors nécessaire pour pallier le manque de protection contre l'infection bactérienne ciblée par le vaccin.

Les vaccins avec AMM ciblant des maladies piscicoles en France sont tous des vaccins antibactériens inactivés (par le formaldéhyde). Ils s'adressent (hors « cascade ») à certaines espèces ciblées, comme la truite arc-en-ciel ou le bar pour les vaccins contre la vibriose due à *Listonella anguillarum* (sérotypes I et II α) ou *Vibrio ordalii*, la truite arc-en-ciel pour les vaccins contre la yersiniose à *Yersinia ruckeri* et contre la lactococcose à *Lactococcus garvieae*, le saumon pour les vaccins contre la furonculose due à *Aeromonas salmonicida*, et le turbot pour les

vaccins contre la streptococcose à *Streptococcus parauberis*. Certaines valences présentent une bonne immunogénicité (notamment yersiniose et listonellose ou « vibriose »), alors que d'autres sont nettement moins performantes (par exemple furunculose).

Le recours aux autovaccins est utile en pisciculture pour lutter contre les bactérioses émergentes chez les poissons traditionnellement élevés ou, le cas échéant, pour lutter contre une dérive antigénique sur une valence disposant d'une AMM (comme ce fut le cas de façon transitoire pour la yersiniose de la truite arc-en-ciel avant l'intégration de la valence du biotype EX5 dans le vaccin commercial). Les autovaccins sont également utilisés pour lutter contre les bactérioses des espèces piscicoles « nouvelles » (donc des micromarchés) comme les acipenséridés (esturgeons dont les cycles d'élevage s'étalent sur 6 à 12 ans avant commercialisation du caviar), les percidés continentaux ou le maigre et la sole car il n'existe pas de vaccins avec AMM couvrant ces valences et ces espèces cibles.

Il existe trois voies d'administration possibles chez les poissons, pour les vaccins avec AMM et les autovaccins :

- la balnéation qui consiste à immerger les poissons dans une solution vaccinale concentrée pendant une courte durée ; cette voie est réservée aux petits poissons car plus les poissons sont gros, plus elle est coûteuse et délicate à pratiquer. Pour la yersiniose, elle permet de protéger les jeunes alevins pendant 4 à 6 mois ;
- la voie orale, *via* la distribution d'un aliment enrobé de solution vaccinale (dose dépendant du taux de rationnement) ; cette voie est pratique car elle ne nécessite aucune manipulation des poissons, mais elle présente une efficacité variable, généralement faible et n'est envisageable que sur des rappels ;
- la voie injectable (injection intrapéritonéale), de loin la plus efficace, toutes valences confondues, surtout lorsque le vaccin est adjuvé (par un adjuvant huileux en général). Toutefois, des échecs ont été enregistrés (avec des vaccins avec AMM et des autovaccins), notamment contre la furunculose et contre les bactérioses lactiques (lactocoques, streptocoques...) lorsque les poissons vaccinés étaient déjà infectés. Cette voie nécessite généralement de mettre sous sédation ou d'anesthésier les poissons et demande des manipulations relativement lourdes. Néanmoins, elle permet par exemple de protéger les truites arc-en-ciel pendant huit à douze mois contre la yersiniose.

En général, la protection conférée par un vaccin (dont les autovaccins) nécessite de recourir à des rappels, qui seront d'autant plus précoces que la primovaccination aura été administrée sur un poisson très jeune.

Avant le recours à un autovaccin pour lutter contre une bactériose, les éléments suivants sont considérés :

- le diagnostic de bactériose récurrente est établi par le vétérinaire et le rapport bénéfice-risque sanitaire, ainsi que l'étude de coût-bénéfice, doivent être favorables à la mise en place d'une vaccination ;
- aucun vaccin avec AMM n'existe pour la valence considérée sur l'espèce de destination en tenant compte du stade de développement ciblé par la vaccination ;
- le cas échéant, des éléments techniques suffisants observés et analysés par le prescripteur permettent de penser que le vaccin avec AMM ne confère pas la protection attendue (données rétrospectives d'épidémiologie dans la majeure partie des cas et/ou exceptionnellement de sérologie).

L'utilisation d'un autovaccin est donc envisagée dans la stratégie de lutte contre une bactériose lorsque les données technico-scientifiques laissent penser qu'un bénéfice sanitaire, et environnemental peut être escompté. Une telle analyse repose rarement sur des critères objectifs et exhaustifs car les données scientifiques manquent sur les bactérioses émergentes des poissons et/ou sur l'immunologie de certaines espèces pisciaires.

Le recours à l'autovaccin suppose que la bactérie visée soit identifiée ou à défaut caractérisée. En médecine piscicole, le praticien doit parfois, à défaut d'identification spécifique, se contenter d'une caractérisation car certaines bactéries pathogènes des poissons appartiennent à des espèces pas

encore enregistrées dans la nomenclature officielle, voire totalement inconnues de la communauté scientifique. À ce titre, des moyens modernes d'identification/caractérisation (biologie moléculaire, spectrométrie de masse de type MALDI-TOF [Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionisation - time-of-flight], etc.) se révèlent bien supérieurs aux classiques galeries API et assimilés qui, appliqués aux bactéries pathogènes pour les poissons, donnent des résultats aléatoires en laboratoire de routine. Dans bien des cas de maladies émergentes, les postulats de Koch ne peuvent pas être vérifiés dans des délais raisonnables, mais les données épidémiologiques permettent au vétérinaire d'attribuer les signes cliniques et lésionnels récurrents à une bactérie caractérisée ou identifiée.

Des outils permettant d'évaluer de façon objective que la stimulation autovaccinale produit une réponse immunitaire protectrice chez les poissons vaccinés seraient opportuns, à condition d'être économiquement accessibles.

3.4 Filière cunicole

Peu de vaccins commerciaux sont destinés à la prévention des maladies bactériennes dans la filière cunicole. Il s'agit essentiellement de vaccins dirigés contre diverses clostridioses et contre la pasteurellose, tous indiqués pour plusieurs espèces animales (ruminants et lapins pour les clostridioses, volailles et lapins pour la pasteurellose).

Les prescriptions d'autovaccins concernent essentiellement la pasteurellose (coryza) du lapin, en dépit de l'existence sur le marché d'un vaccin avec AMM désignant le lapin comme espèce cible. La pasteurellose est, en effet, une des dominantes pathologiques bactériennes chez cette espèce. Des autovaccins dirigés contre *Staphylococcus aureus* sont également prescrits ponctuellement.

3.5 Espèce canine

Chez le Chien, les principales indications de l'utilisation des autovaccins sont les pyodermites superficielles récidivantes dues à des staphylocoques (*S. pseudintermedius* ou *aureus*), sans cause pathologique sous-jacente mise en évidence et/ou ne répondant pas aux traitements antibiotiques administrés. Il s'agit toujours d'autovaccins utilisés à titre individuel, devant induire une hyperimmunisation de l'animal vis-à-vis de l'agent pathogène identifié – communément appelés autovaccins thérapeutiques, et non autovaccins prophylactiques classiques. Leurs mécanismes d'action n'ont jamais été clairement identifiés.

Par définition, l'autovaccin est préparé à partir de la souche bactérienne isolée sur les lésions cutanées (fermées) de l'animal. La bactérie, après culture au laboratoire, est inactivée avant d'être associée à un adjuvant. Dans l'espèce canine, l'adjuvant classiquement utilisé est l'hydroxyde d'aluminium.

Différents protocoles sont proposés selon les auteurs et les préparateurs d'autovaccins. Les doses et dates d'injection varient, cependant tous s'accordent sur l'importance d'une phase d'induction de la réponse immunitaire avec des injections répétées : par exemple quelque six injections pendant les trois premières semaines. Le protocole de la phase de maintien de la réponse immunitaire diffère, prévoyant des rythmes d'injections d'hebdomadaires à trimestriels. La phase d'induction, avec des injections rapprochées, peut sembler en contradiction avec les recommandations classiques des vaccins prophylactiques pour lesquels des injections espacées de moins de deux semaines peuvent induire un état de tolérance du système immunitaire plutôt qu'une activation. Mais il est rappelé que ce cas de figure s'inscrit dans le cadre d'une vaccination « thérapeutique ».

3.6 Autres espèces animales

Un vétérinaire peut également être amené à prescrire un autovaccin destiné à des chevaux pour la prévention de la rhodococcose et de certaines infections bactériennes respiratoires, à du gibier ou à des animaux de parcs zoologiques. Dans ces situations, la démarche du prescripteur ne diffère pas de celle décrite précédemment. Il n'est donc pas utile de traiter spécifiquement de ces cas dans le cadre de la présente saisine, d'autant plus que les ventes d'autovaccins y apparaissent comme négligeables par rapport aux filières avicole, piscicole et porcine.

4 Réponses aux questions de la saisine

4.1 Question 1 : « Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ? »

Confronté à un problème clinique ou sanitaire lié à un agent infectieux dans un élevage, un vétérinaire praticien se doit d'y remédier, soit en éliminant cet agent lorsque c'est réalisable, soit en le maintenant sous contrôle à un niveau compatible avec les exigences en matière de santé publique, y compris vétérinaire, tant pour les animaux eux-mêmes que pour les éleveurs, les propriétaires d'animaux et les consommateurs, dans l'intérêt économique de l'éleveur et dans un souci environnemental (antibiorésistance notamment). Pour ce faire, il peut être amené à faire usage de vaccins, et dans ce cas, le vétérinaire s'engage dans un processus de prévention soit de l'infection, soit le plus souvent de maîtrise de l'apparition de cas cliniques dus à cette infection.

Lorsqu'un vaccin avec AMM est disponible, le vétérinaire praticien va l'utiliser en première intention. Il est cependant amené à faire appel aux autovaccins, soit parce qu'il n'y a pas de vaccin avec AMM disponible en France (absence de développement de vaccin, non commercialisation ou rupture de stock), soit parce que le vaccin avec AMM n'a pas répondu à son attente (il pose alors l'hypothèse d'un défaut d'efficacité, parfois difficile à prouver).

Qu'il soit provisoire, en attendant la mise au point d'un vaccin commercial efficace, ou pérenne si aucun laboratoire pharmaceutique ne s'intéresse à l'indication, l'autovaccin doit être perçu comme un complément du vaccin commercial. Cette complémentarité peut être chronologique : le succès plus ou moins relatif de l'autovaccin sur une indication majeure peut inciter au développement d'un vaccin avec AMM, comme dans le cas de la maladie de l'œdème chez le porc. Cette complémentarité peut aussi compenser une absence définitive de vaccin, en cas d'infection peu répandue mais grave, ou lorsque les bactéries sont complexes et leurs facteurs de virulence difficiles à identifier et/ou à produire. Dans tous les cas, l'autovaccin est le dernier recours pour maîtriser certaines situations épidémiologiques.

Le présent développement vise à faire le point sur les données disponibles en matière d'efficacité des autovaccins. Le groupe de travail souligne que l'efficacité de ces produits repose davantage sur des évaluations empiriques que scientifiques, comme en témoigne le rapport ci-dessous.

4.1.1 Paramètres conditionnant l'efficacité des autovaccins

L'objectif de la vaccination est de provoquer la production d'effecteurs de la réponse immunitaire, en particulier des anticorps qui participent à l'action du complément et au phénomène d'opsonophagocytose pour le contrôle des phases précoces de l'infection et la multiplication bactérienne. La réponse mémoire confère une protection clinique et/ou bactériologique. Le succès d'une vaccination est conditionné par les caractéristiques du vaccin lui-même (qu'il s'agisse d'un autovaccin ou d'un vaccin avec AMM), les conditions de son administration (protocole vaccinal), l'état des sujets à protéger (âge, état général, statut immunitaire, immunité maternelle, infections intercurrentes, *etc.*) et les conditions de l'intervention (milieu sain ou déjà infecté).

En matière d'efficacité, les autovaccins ne peuvent rivaliser avec des vaccins sous-unitaires qui sont ciblés sur les antigènes les plus pertinents pour la protection et l'universalité de la protection entre variants ou sérotypes, tels que décrits par Haesebrouck (2004). Cet auteur décrit l'évolution des techniques de préparation de vaccins avec AMM, et progressivement la formulation sous-unitaire, dans un objectif d'améliorer l'efficacité du vaccin. Ce n'est pas le cas des autovaccins, qui n'ont ainsi pas vocation à concurrencer de tels produits.

Bien qu'il soit difficile de faire la part des choses en cas d'échec vaccinal, on soulignera uniquement ici, sans les développer, les principaux éléments propres aux autovaccins susceptibles d'influencer l'efficacité d'une préparation. Un autovaccin est défini par la (ou les) souche(s) vaccinale(s) le composant, les conditions de son (leur) inactivation et sa (leur) concentration, les caractéristiques de l'adjuvant, la nature des excipients (matières inactives mais pouvant jouer un rôle dans la conservation du produit et la stabilité de l'antigène) et la forme galénique (suspension

injectable, solution pour balnéation, etc.). Sa stabilité conditionne, en outre, sa durée de conservation en fonction de la température de stockage lorsqu'il n'est pas rapidement administré.

4.1.1.1 Souche vaccinale

Toutes les infections bactériennes ne se prêtent pas à l'induction d'une réaction immunitaire protectrice à partir de bactéries entières inactivées. Pour celles qui s'y prêtent, le choix de la souche bactérienne est primordial, étant supposé qu'elle correspond bien à l'agent pathogène (genre, espèce, biotype, sérotype, etc.) responsable des troubles constatés dans l'élevage. En effet, pour une espèce donnée, toutes les souches n'ont pas forcément le même potentiel immunogène et la souche retenue (si plusieurs souches circulent dans l'élevage) peut ne pas être la plus adaptée. En outre, les conditions d'inactivation, dont l'effet varie d'une espèce bactérienne à l'autre, sont importantes à considérer car elles doivent respecter l'intégrité des antigènes ayant un rôle dans l'induction de la protection. Un ajustement de la quantité d'antigènes (ici des corps bactériens inactivés), dépendant de l'espèce bactérienne (l'isolat), l'adjuvant, est en outre nécessaire pour optimiser la réponse immunitaire. En tout état de cause, de nombreuses études et ajustements peuvent être nécessaires pour définir les paramètres optimaux conditionnant la formulation antigénique vaccinale. S'ils sont réalisables lors de la fabrication d'un vaccin avec AMM, ils sont cependant peu compatibles (délais, coûts, diversité des souches vaccinales, etc.) avec celle des autovaccins.

Certaines bactéries, notamment les entérobactéries et les staphylocoques, présentent une grande variabilité génétique par mutations ou par acquisition de plasmides, bactériophages et transposons. Cette variabilité génétique a pour conséquence immédiate une grande variabilité antigénique, d'où l'importante plasticité des antigènes bactériens portés par les souches pathogènes circulant dans les élevages. La preuve de la variabilité génétique, et donc phénotypique, des souches bactériennes pathogènes a été apportée, par exemple, lors de l'utilisation d'autovaccins contre *Staphylococcus aureus*. (Nawrotek *et al.*, 2012). Dans ce cadre, l'intérêt d'un autovaccin est de pouvoir adapter sa formulation à l'évolution de ces antigènes bactériens. A l'inverse, l'utilisation d'une même souche pendant plusieurs années induit un risque d'échec de la protection vaccinale.

Le prélèvement régulier d'échantillons visant à réisoler une souche bactérienne utilisée pour la préparation d'un autovaccin dans un élevage, permet de confirmer ou non la possibilité de poursuivre l'utilisation de cet autovaccin avec la souche *ad hoc*. Ce prélèvement régulier est à envisager au cas par cas, en fonction de la nature de l'agent pathogène. La connaissance régulièrement actualisée de la (des) souche(s) bactérienne(s) présente(s) dans un élevage est le meilleur garant du maintien de l'efficacité de l'autovaccin.

Il convient de noter que ces deux derniers paragraphes ont fait l'objet d'une position divergente, présentée en annexe 2.

4.1.1.2 Vaccins multivalents

Les vétérinaires prescrivent et utilisent des autovaccins multivalents depuis plus de 10 ans, dans le but d'accroître la protection des animaux vis-à-vis d'un plus grand nombre d'agents pathogènes, tout en réduisant le nombre d'applications ou d'injections selon les espèces, les manipulations et le temps nécessaire à la mise en œuvre de la vaccination. Les préparateurs d'autovaccins ont répondu à cette demande pragmatique.

Le mélange, dans la préparation, de plusieurs agents pathogènes ou de plusieurs sérotypes d'une même espèce bactérienne peut, si aucun contrôle n'est mis en œuvre pour vérifier la compatibilité entre les valences, être à l'origine d'un défaut d'efficacité (protection vaccinale contre l'une de ces valences plus faible avec le vaccin multivalent qu'elle ne le serait avec le vaccin monovalent correspondant). Cet effet est dû à une compétition antigénique, responsable d'une inhibition de la réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène (ou d'un déterminant antigénique) à la suite de l'administration conjointe d'un autre antigène (ou déterminant antigénique).

Le phénomène de compétition antigénique a été décrit plusieurs fois. L'exemple le plus connu en médecine vétérinaire est celui de la vaccination contre *Dichelobacter nodosus*, l'agent du piétin du mouton (Hunt *et al.*, 1994). Il existe, pour cet agent pathogène, neuf sérogroupes et la protection

par anticorps est spécifique de groupe. La protection universelle vis-à-vis du piétin passe donc par une protection vis-à-vis des neuf sérogroupes. Cependant, un vaccin regroupant tous les sérotypes induit une production d'anticorps vis-à-vis de chacun des sérogroupes significativement plus faible que le vaccin monovalent correspondant. La production d'anticorps obtenue pourrait être insuffisante pour protéger les animaux vis-à-vis d'un sérotype donné, même si les preuves expérimentales de ce défaut de protection ne sont pas disponibles.

Un autre exemple d'interférence au sein d'un vaccin multivalent a été publié chez la truite (Nikoskelainen, 2007). La composition du vaccin influence l'amplitude et/ou la nature des réponses sérologiques. Dans cet essai, les poissons ont été vaccinés à l'aide d'un vaccin multivalent contenant *Aeromonas salmonicida*, *Listonella anguillarum*, et soit les deux sérotypes de *Flavobacterium psychrophilum* (sérotypes Th et Fd), soit un seul d'entre eux (Fd). L'activité d'opsono-phagocytose des anticorps vis-à-vis de *F. psychrophilum* de sérotype Fd produit par le vaccin contenant les deux sérotypes est plus faible que celle permise par le vaccin ne contenant que le sérotype Fd. Il convient de noter que l'essai d'efficacité comparée n'a pas été réalisé. Il s'agit uniquement d'études *in vitro*.

Le risque de compétition antigénique est donc possible. Cependant, cette compétition n'a jusqu'à présent pas été mise en évidence sur le terrain.

Par ailleurs, la question peut se poser de la pertinence de maintenir un nombre important de souches dans la même préparation, tenant compte de l'historique de l'élevage et conduisant à une multiplicité d'antigènes, sans vérification de la persistance dans cet élevage des souches initialement isolées.

Il convient de noter que ce dernier paragraphe a fait l'objet d'une position divergente, présentée en annexe 2.

4.1.1.3 Adjuvants

Les autovaccins étant préparés à partir d'agents bactériens inactivés, un adjuvant est nécessaire à leur efficacité. Puisque les adjuvants peuvent modifier quantitativement et qualitativement la réponse immunitaire, un mauvais choix d'adjuvant peut expliquer certains défauts d'efficacité. Le choix d'un adjuvant dans un vaccin dépend de la nature de l'antigène vaccinal et toutes les associations adjuvant-antigène ne sont pas efficaces. Dans le cas d'une mauvaise association, l'animal ne sera pas correctement protégé. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible dans la littérature (peu fournie) sur les vaccins antibactériens et les autovaccins, toutes espèces confondues, on peut craindre en outre l'induction d'une réponse immunitaire inadaptée, avec un mauvais profil de réponse (Th-2 au lieu de Th-1), favorisant alors une exacerbation des signes cliniques et une augmentation de l'excrétion de l'agent pathogène.

Dans le cas des vaccins antibactériens et des autovaccins, toutes espèces confondues, aucune donnée montrant ce type de réponse immunitaire inadaptée n'est disponible dans la littérature (peu fournie). Ce risque de mauvaise association n'a pas non plus été révélé en pratique.

L'utilisation des adjuvants, qui sont indispensables pour assurer l'efficacité des vaccins inactivés, semble donc présenter un risque très limité, similaire à ce qu'on peut trouver pour les vaccins avec AMM.

4.1.1.4 Formulation du produit fini

Cette formulation suppose le mélange de quantités données en principe(s) actif(s), en excipients et en adjuvant(s). Pour assurer une efficacité et une innocuité satisfaisantes, ces quantités doivent être fixes, toute variabilité pouvant être préjudiciable. Il faut donc disposer de méthodes de quantification fiables et validées, ce qui est particulièrement délicat lorsqu'il s'agit des principes actifs. Le préparateur d'autovaccins définit la formulation et choisit les méthodes de quantification ; les validations de méthode sont vérifiées par le préparateur d'autovaccins lui-même, dans le cadre des BPP, ces dernières prévoyant que les produits finis contiennent qualitativement et quantitativement les principes actifs et les substances prévus. Malgré cela, la composition de l'autovaccin pourra varier d'un lot à l'autre, dans des proportions non quantifiables, en raison de l'absence fréquente de normes d'acceptabilité et de l'absence de vérification de la constance de

production. Cette variabilité, caractéristique des autovaccins, est susceptible d'avoir un impact sur l'efficacité et l'innocuité du lot considéré.

4.1.1.5 Stabilité de l'autovaccin

La stabilité de l'autovaccin est également importante à considérer. La durée de conservation est, en l'absence d'étude pour le vérifier, fixée arbitrairement à 12 mois pour les autovaccins. En outre, les flacons d'autovaccin contiennent plusieurs doses, mais aucune étude n'est réalisée pour déterminer combien de temps le vaccin reste stable après ouverture du flacon. Le risque d'une baisse d'efficacité, bien que réduit pour une préparation inactivée, est donc à envisager en fonction de la durée et des conditions de conservation des doses non utilisées immédiatement.

Ce risque de perte de stabilité est minimisé par la rapidité d'utilisation des autovaccins et par l'adéquation entre l'effectif à traiter et le nombre de doses prescrites.

4.1.2 Critères d'appréciation de l'efficacité d'un autovaccin

Les productions d'autovaccins répondent par définition à des situations ciblées et sont réalisées à la demande, ce qui les différencie des productions de vaccins avec AMM dont la production est industrielle, standardisée avec des garanties d'innocuité et d'efficacité.

Le même niveau de garanties pour les autovaccins que pour les vaccins avec AMM ne peut être atteint, dans la mesure où la variabilité entre lots peut être importante, malgré la volonté des préparateurs d'autovaccins de standardiser le plus possible la préparation. Les préparateurs d'autovaccins font des études permettant non seulement de valider des concepts de préparation de l'autovaccin considéré et de définir les modalités de son utilisation (posologie, nombre d'injections, âge à la vaccination, etc.), mais également d'apprécier, dans ses grandes lignes, l'efficacité de la préparation extemporanée. Ainsi, la preuve du concept d'efficacité est du ressort des préparateurs d'autovaccins eux-mêmes.

Les données disponibles pour juger de l'efficacité des autovaccins sont donc réduites. Il s'agit, d'une part, de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et du retour d'expérience des vétérinaires prescripteurs, d'autre part, de l'analyse de quelques informations (essais d'efficacité) émanant d'établissements de préparation d'autovaccins, et enfin de l'analyse des publications et communications disponibles dans ce domaine. Ainsi, les données provenant d'études contrôlées sont rares et l'évaluation de l'efficacité des autovaccins repose très peu sur des critères scientifiquement éprouvés.

Pour des préparations telles que les autovaccins, l'efficacité mérite, en outre, d'être aussi envisagée en termes de coût-bénéfice pour l'élevage, la santé publique et l'environnement.

4.1.3 Historique de l'utilisation des autovaccins et retour d'expérience des vétérinaires prescripteurs en France

- L'utilisation des autovaccins en France est ancienne et remonte à plus de 30 ans. Pour autant, les données disponibles sont très peu nombreuses et essentiellement limitées à celles enregistrées à l'ANMV. Elles reposent sur les dossiers de demande et de renouvellement d'autorisations à préparer des autovaccins à usage vétérinaire. Ce sont des données quantitatives (nombre de doses) et non qualitatives. On ne peut en tirer que des informations pratiques. En effet, pour le vétérinaire praticien confronté à un problème clinique ou sanitaire lié à un agent infectieux dans un élevage, le recours à un autovaccin est un choix tenant compte d'une réflexion coût-bénéfice. Dans tous les cas, si l'autovaccin utilisé ne donne ensuite pas satisfaction apparente au prescripteur et à l'éleveur, le recours ultérieur à cette approche est moins probable. En conséquence, si la demande en autovaccins reste élevée (plus de 50 millions de doses par an), cela signifie que les autovaccins rendent globalement le service attendu (*i.e.* réduction des lésions à l'abattoir, maîtrise de l'expression clinique, réduction de l'antibiothérapie, par exemple, après mise en place de l'autovaccination). Cette constatation semble fondée, dans la mesure où les autovaccins sont pour la plupart destinés aux animaux de rente, pour lesquels les données de production et économiques permettent d'estimer rapidement et précisément la valeur ajoutée d'une vaccination au moyen d'un autovaccin. Aucun bilan de ce type n'est

néanmoins disponible, à moins de considérer que le nombre de demandes de prescriptions d'autovaccins pour un microorganisme donné dans une filière, est proportionnel à l'intérêt que représente l'autovaccin correspondant, qui peut être extrapolé à son efficacité.

- Le retour d'expérience des vétérinaires prescripteurs n'est pas organisé à l'heure actuelle. Le positionnement réglementaire de l'autovaccin, placé en dernier recours comme préparation magistrale, ne définit aucun référentiel en matière d'efficacité et ne requiert pas de retour centralisé sur l'efficacité de cette dernière option de la cascade. Ce retour d'expérience pourrait être envisagé à l'initiative des organisations techniques de praticiens. A défaut d'informations centralisées, seuls sont résumés ici des témoignages des vétérinaires praticiens membres du groupe de travail se référant aux filières avicoles, piscicoles et porcines.

Les vétérinaires praticiens du GT s'accordent pour souligner que le recours à des autovaccins dans la stratégie de lutte contre une bactériose n'est envisagé que lorsque les données technico-scientifiques laissent penser qu'un bénéfice sanitaire et économique peut être escompté. L'évaluation de l'efficacité est effectuée, selon le cas, directement au travers du suivi des mortalités dans le(les) lot(s) vacciné(s), ou indirectement au travers d'un bilan économique effectué une fois la stabilisation de l'état sanitaire obtenue. Les résultats conditionnent le maintien du recours à l'autovaccin en question et, dans ce contexte, l'expérience et le savoir faire du vétérinaire prescripteur sont capitaux.

Dans les systèmes de production actuels, les autovaccins sont administrés généralement en amont, avant introduction des sujets en milieu infecté, ce qui est le principe général de la vaccination préventive. Cette possibilité correspond aux modes d'élevage en filières intégrées qui se sont développés pour les volailles, porcs et poissons.

- Alternative aux antibiotiques

Le recours aux autovaccins, lorsqu'il est possible, peut constituer une alternative à l'utilisation des antibiotiques, dont l'effet peut être évalué en terme de santé (animale et/ou publique) et environnemental. Un exemple concerne la filière volailles *Gallus gallus*, confrontée ces dernières années à une recrudescence des infections colibacillaires sur les reproducteurs eux-mêmes et leur descendance, vis-à-vis desquelles les limites de l'antibiothérapie sont très vite apparues (Roberton, communication personnelle).

Le problème est également présent dans la filière piscicole, du fait notamment du nombre restreint de molécules antibiotiques utilisables associé à l'émergence de souches pathogènes résistantes. L'expérience acquise dans certains pays a d'ailleurs déjà montré que la quantité d'antibiotiques utilisée évoluait de façon inversement proportionnelle au développement de la vaccination dans la filière jusqu'à atteindre un niveau plancher très faible, par exemple, dans la production de saumon atlantique en Norvège (Lautraite, communication personnelle).

Le recours aux autovaccins, à la condition qu'ils confèrent une protection suffisante, constitue un enjeu dans le cadre du « plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire » et dans le cas des productions biologiques dont la réglementation limite de façon drastique le recours aux antibiotiques.

4.1.4 Essais d'efficacité émanant d'établissements de préparation d'autovaccins

Des essais sont réalisés par les établissements de préparation d'autovaccins afin de valider la formulation antigénique, le choix des adjuvants et/ou le programme vaccinal sur les espèces cibles. Ils disposent d'animaleries leur permettant de réaliser des tests d'innocuité et d'efficacité avec vaccination-épreuve sur des animaux de petite taille : rongeurs de laboratoire, volailles, lapin. Ils réalisent en outre des essais en élevage en suivant les séroconversions post-vaccinales et

l'efficacité pour les autres espèces (porcs et poissons). Enfin, ils peuvent aussi travailler avec des organismes de recherche.

On peut lister quelques études³, confidentielles pour la plupart, pour lesquelles des protocoles et résultats ont été fournis dans le cadre de la saisine. Les essais évoqués ci-dessous concernent des autovaccins destinés aux volailles, aux porcs ou aux poissons. Les résultats de ces essais, classés confidentiels, ne seront pas détaillés, mais seulement cités.

4.1.4.1 Chez les volailles

Les documents présentés au GT concernent des essais d'efficacité, sur la base d'épreuves virulentes, relatifs à l'infection par *Riemerella anatipestifer* chez le canard de Barbarie et le canard Mulard, *Pasteurella multocida* chez des canards de Barbarie, d'*Escherichia coli* chez la poule et *Salmonella Typhimurium* chez le pigeon.

4.1.4.2 Chez le Porc

Les essais réalisés chez le Porc portent sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*App*) et *S. Typhimurium*. Les données sont pertinentes, réalisées dans des essais portant sur un nombre conséquent d'animaux, permettant de valider statistiquement les résultats obtenus. Deux essais ont été publiés (Thibault, 2007 et 2008).

✓ *Actinobacillus pleuropneumoniae*

- Un essai est réalisé avec un mélange de bactéries : *App* sérovars 9, 2 et 3-6-8, dans le but de valider l'absence d'effet négatif de l'association de bactéries sur la séroconversion, à la fois en termes de pic et de persistance des anticorps (Thibault, 2007). La vaccination avec une seule injection donne des résultats satisfaisants en particulier en termes de persistance des anticorps ELISA antiLPS d'*App*, même si le pic est moins élevé qu'avec deux injections : les titres sont supérieurs, de manière statistiquement significative, à ceux obtenus avec les placebos et avec l'hydroxyde d'aluminium.

Dans la même publication, le suivi de la séroconversion porte sur une préparation antigénique comportant cette fois le mélange *App* sérovars 1-9-11 et 2, *Streptococcus suis* et *Pasteurella multocida*. Le suivi des anticorps ELISA antiLPS d'*App* donne des résultats comparables.

- Un essai vise à comparer quatre adjuvants, l'hydroxyde d'aluminium et trois adjuvants huileux (HPE préparé avec quatre formulations différentes des couples adjuvant-antigène, H et G sous une seule formulation) (Thibault, 2008). Les résultats permettent de hiérarchiser les préparations à la fois en termes de séroconversion post-vaccinale et d'innocuité.
- Un essai (non publié), porte sur des autovaccins préparés soit avec un adjuvant huileux, soit avec l'hydroxyde d'aluminium, administrés en une ou deux injections. Les résultats établissent la supériorité des formulations en adjuvant huileux sur l'hydroxyde d'aluminium, la préparation avec injection unique permettant d'obtenir un pic d'anticorps comparable à celui du groupe ayant reçu deux injections, une persistance satisfaisante jusqu'à l'abattage et une réduction significative de l'intensité des lésions.

Ces essais mettent en évidence :

- ✚ la persistance des anticorps post-vaccinaux, avec un suivi jusqu'à la date de l'abattage, donnant une estimation de la durée de la protection,
- ✚ la supériorité de certains adjuvants, en particulier des adjuvants huileux sur l'hydroxyde d'aluminium,

³ La présence d'une étude ne signifie pas pour autant qu'une autorisation a été octroyée pour la fabrication de l'autovaccin correspondant.

- ✚ la possibilité d'utiliser une préparation ne nécessitant qu'une seule injection de vaccin,
- ✚ la possibilité d'associer, dans ces essais, plusieurs valences bactériennes sans altération majeure de la séroconversion,
- ✚ la réduction significative des lésions de pleuropneumonie aiguë ou chronique caractéristiques de l'actinobacillose observées à l'abattoir, lors de vaccination en élevage,
- ✚ la nature des réactions locales et générales post-vaccinales de façon à ne conserver que les formulations donnant des réactions acceptables.

Ces essais apportent donc des informations importantes sur l'innocuité, le choix de l'adjuvant, le schéma vaccinal, la durée de l'immunité et l'efficacité de l'autovaccin contre l'actinobacillose.

✓ *Salmonella* Typhimurium

Deux essais concernent la salmonellose porcine. En pratique, les autovaccins contre les salmonelloses porcines ne sont prescrits par les vétérinaires praticiens que lors de formes cliniques, très rares dans cette espèce. L'un des deux essais porte sur la comparaison des titres en IgG et en IgA obtenus après vaccination par voie intramusculaire ou intrapéritonéale, avec un autovaccin préparé avec une souche de *S. Typhimurium* DT 104 isolée à partir d'un cas clinique. La vaccination permet d'augmenter significativement les taux d'IgG et IgA spécifiques jusqu'à au moins 19 semaines après la vaccination pratiquée à l'âge de 30 et 45 jours. La voie intramusculaire ne permet pas d'obtenir des titres aussi élevés que la voie intrapéritonéale, mais ils sont néanmoins significatifs et persistent pendant toute la durée de l'observation. Le deuxième essai apporte des données intéressantes sur la possibilité de réduire la prévalence de sujets porteurs au moment de l'abattage.

Comme avec l'actinobacillose, ces essais apportent des informations importantes sur la durée de la séroconversion post-vaccinale après injection intramusculaire, qui persiste jusqu'à l'abattage sur les animaux vaccinés peu après le sevrage, et l'intérêt pratique de l'autovaccin qui réduit la prévalence de sujets porteurs au moment de l'abattage.

4.1.4.3 Chez les poissons

Les essais concernent l'évaluation de la protection conférée par différents autovaccins vis-à-vis d'une infection expérimentale par *Aeromonas sobria* chez des alevins de perche.

4.1.4.4 Chez les lapins

Les essais portent principalement sur l'évaluation de la protection conférée par des autovaccins contre les infections respiratoires par *Pasteurella multocida* (essais de protection vis-à-vis d'épreuves virulentes homologues ou hétérologues).

Cette liste n'est donnée qu'à titre d'exemple et ne constitue en aucun cas une liste exhaustive des études menées. Aucune étude de ce type n'est requise d'un point de vue réglementaire et elles ne sont donc pas formalisées. Elles ne sont pas validées par les autorités compétentes et ne sont pas soumises à un comité de lecture pour publication. L'ensemble des résultats présentés montre les efforts réalisés par certains établissements de préparation d'autovaccins pour améliorer la formulation de leurs produits et évaluer leur efficacité. Ils soulignent également l'importance du choix des adjuvants et la supériorité des autovaccins avec adjuvant huileux (lorsqu'ils ont été comparés à des vaccins avec l'hydroxyde d'aluminium).

4.1.5 **Analyse des publications et communications disponibles sur l'efficacité des autovaccins**

Si un certain nombre d'articles évoque le recours à des autovaccins sur le terrain, très peu analysent l'efficacité d'une préparation donnée. Certes, ils donnent des informations utiles sur le potentiel protecteur de ces préparations dans les conditions de leur étude, mais ils ne permettent pas de statuer sur l'efficacité des autovaccins en général.

Enfin, ces publications sont en général axées non pas sur l'évaluation du pouvoir immunogène intrinsèque des préparations testées, mais sur l'évaluation de programmes vaccinaux en réponse à des demandes de terrain, ou pour explorer la piste d'une solution vaccinale pour le développement futur d'un vaccin commercial.

De ce fait, les résultats, qu'ils soient favorables ou défavorables, sont seulement indicatifs et peuvent difficilement être généralisés à d'autres préparations et d'autres conditions d'emploi. De plus, les infections abordées ne correspondent pas, à quelques exceptions près, à celles le plus fréquemment génératrices d'autovaccins sur le terrain.

4.1.5.1 Autovaccins en filière avicole

La protection clinique conférée par un autovaccin préparé à partir d'une souche virulente de *Salmonella* Typhimurium inactivée par le formol et adjuvée avec une huile minérale a été établie chez des pigeons de chair (Proux *et al.*, 1998). Le vaccin a entraîné une protection de 85% des pigeons vaccinés à 7 et 11 semaines et de 50% des sujets vaccinés à 11 semaines, alors que les témoins non vaccinés sont tous morts après l'épreuve à 13 semaines.

Un essai cas/témoin étudiant l'effet d'un autovaccin contre la colibacillose en élevage de poules pondeuses (Morin, 2011), montre une diminution rapide et significative des mortalités sur les lots testés. Dans deux des trois bâtiments d'un élevage contenant au total 136 000 poules, la moitié des animaux a été vaccinée. Les taux de mortalité hebdomadaire étaient de 0,523 et 0,482 pour les lots témoins et de 0,215 et 0,125 pour les lots vaccinés.

Des résultats concluants (expérimentaux et sur le terrain) ont été obtenus avec les premiers autovaccins développés pour lutter contre la maladie causée par *Riemerella anatipestifer* chez le canard (Brogden, 1989) ; l'absence de protection hétérologue entre sérotypes a été soulignée.

L'efficacité des vaccins commerciaux et des autovaccins pour le contrôle de pasteurellose (choléra) a été évaluée chez la poule et la dinde. L'efficacité des autovaccins peut être au moins comparable à celle de vaccins commerciaux, voire supérieure vis-à-vis d'épreuves virulentes avec une souche homologue (Bierer et Eleazer, 1968 ; Olson *et al.*, 1969).

4.1.5.2 Autovaccins en filière porcine

Des publications relatives à des essais d'autovaccins chez le porc concernent l'infection par *Streptococcus suis*, la maladie de Glässer, la maladie de l'œdème, la colibacillose néonatale, l'actinobacillose à *Actinobacillus suis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* et des salmonelles.

Streptococcus suis, à l'origine d'infections variées chez le porc (méningites, arthrites, pneumonies, septicémies, polysérosites, abcès, *etc.*), peut causer des pertes importantes en élevage. Trente cinq sérotypes capsulaires sont décrits, mais les plus importants sont les types 2, 1/2 et 3. L'absence de vaccin commercial et les aléas du contrôle de l'infection par le seul usage des antibiotiques justifient le recours aux autovaccins. Les autovaccins protègent des porcelets exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) contre une épreuve virulente (EV) pratiquée avec la souche homologue et que la vaccination des truies entraîne une augmentation significative des anticorps (sériques et colostraux) opsonisants protecteurs, renforçant la protection passive des porcelets dans les semaines suivant la naissance (Baums *et al.*, 2010). Une augmentation significative de la réponse humorale, dépendante cependant du niveau d'anticorps maternels (activité inhibitrice) des porcelets au moment de l'intervention, est aussi observée après vaccination de porcelets (Lapointe *et al.*, 2002 ; Baums *et al.*, 2010). Un essai de vaccination de porcelets dans un contexte de coinfection expérimentale avec le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) et *S. suis* 2 montre une réduction significative de la mortalité par rapport au groupe témoin non vacciné (40% versus 63%) ; mais du fait du caractère artificiel de l'épreuve virulente réalisée avec une forte dose de streptocoques ($10^{8,30}$ UFC par voie intranasale), les auteurs suggèrent que des autovaccins pourraient avoir une meilleure efficacité dans un contexte d'infection naturelle (Halbur *et al.*, 2000).

La maladie de Glässer, s'exprimant cliniquement le plus souvent par une polysérosite chez le porc en croissance, est due à *Haemophilus parasuis*, dont au moins 15 sérotypes sont identifiés. Les plus fréquents sont les sérotypes 2, 4, 5, 12, 13, et plusieurs sérotypes peuvent co-exister sur un

même porc ou dans un même élevage. Une étude, réalisée dans deux élevages infectés, a montré que la vaccination des truies en fin de gestation avec un autovaccin préparé avec la (ou les) souche(s) jugée(s) dominante(s) dans chaque élevage permettait de réduire l'impact de la maladie sur les porcelets (McOrist *et al.*, 2009). Une autre étude, concernant un élevage accueillant des porcelets EOPS, montre que le remplacement d'un vaccin commercial (dont la souche vaccinale s'est avérée différente de la souche circulant dans l'élevage) par un autovaccin a permis d'enrayer la mortalité due à la maladie (Smart *et al.*, 1993). Dans cette observation, le programme vaccinal commençait dans l'exploitation de provenance (indemne) des porcelets.

La maladie de l'œdème a été contrôlée chez des porcs à l'aide d'un autovaccin inactivé et adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium contenant cinq souches d'*E. coli* vérotoxino-gènes isolées du terrain (Huu Phu *et al.*, 2006).

Des autovaccins ont permis de lutter contre la colibacillose chez les porcelets entre 2 et 12 semaines, en vaccinant les truies en fin de gestation. La nécessité de renouveler régulièrement les souches vaccinales a été mise en évidence (Perry, 1982).

Les souches d'*Erysipelothrix rhusiopathiae* isolées dans certains cas cliniques aux États-Unis diffèrent notablement de celles qui sont classiquement incluses dans les vaccins commerciaux, nécessitant une réévaluation de ces derniers ou le recours à un autovaccin (Bender *et al.*, 2010). Ces résultats permettent d'expliquer la réapparition du rouget en dépit de la vaccination. Des données comparables ne sont pas disponibles pour les élevages français, mais le rouget n'est pas toujours correctement maîtrisé dans certains élevages et l'intervention de souches non incluses dans les vaccins commerciaux mériterait d'être explorée, justifiant alors le recours à un autovaccin dans l'attente de l'évolution des vaccins commerciaux.

La vaccination contre la salmonellose, soit avec un autovaccin préparé avec *Salmonella* Typhimurium, soit avec un vaccin vivant contre *Salmonella* Choleraesuis, a permis de réduire l'excrétion bactérienne, de façon équivalente alors que les deux vaccins sont préparés avec des sérotypes différents (Farzan *et al.*, 2010).

Un autovaccin, inactivé et adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium, préparé avec deux souches d'*Actinobacillus suis*, a été administré à des cochettes (possédant déjà des anticorps) introduites dans un élevage infecté (Lapointe *et al.*, 2001). Cette vaccination a induit, chez les cochettes vaccinées, une augmentation significative des anticorps (mesurée par ELISA) par rapport aux sujets témoins. L'étude n'était cependant pas destinée à rechercher si les sujets vaccinés étaient protégés ou non contre la maladie.

La lutte contre *App* peut conduire, selon l'objectif recherché, à utiliser à la fois un vaccin avec AMM et un autovaccin. Le vaccin avec AMM contre *App* comporte les trois toxines pathogènes de la bactérie, communes à tous les sérotypes. Il est donc « universel », et peut protéger contre toutes les souches, à la différence de l'autovaccin, qui par définition ne protège que contre la (les) souche(s) utilisée(s). Toutefois, le vaccin commercial ne comporte qu'un antigène de surface : la protéine OMP, elle aussi commune à tous les sérotypes. Or, il apparaît que d'autres antigènes de surface, participant à l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales (Gottschalk communication personnelle). Le vaccin commercial protège donc très bien sa cible, c'est-à-dire le porcelet de plus de 6 semaines, contre les effets des toxines, mais ne protège pas contre l'infection elle-même et la circulation d'*App*. La colonisation des voies respiratoires supérieures est précoce. Elle se produit avant l'âge de 10 jours, par contact avec la truie porteuse asymptomatique. Il est donc nécessaire de protéger le porcelet par l'intermédiaire du colostrum en vaccinant la truie en fin de gestation, avec un vaccin comportant les antigènes de surface qui préviendront la colonisation des amygdales. Pour cette indication, le vaccin commercial et l'autovaccin ont donc des objectifs différents et sont finalement complémentaires, à condition toutefois que le calendrier vaccinal soit bien étudié afin d'éviter l'interférence bien établie des anticorps maternels avec le vaccin utilisé à six semaines.

En outre, en Amérique du Nord, très concernée par des formes sévères de SDRP dans lesquelles interviennent des souches dotées d'une variabilité génétique importante, ont de plus en plus recours à des autovaccins, préparés avec la souche de l'élevage (Opriessnig *et al.*, 2007). Ce sont des autovaccins viraux et souvent vivants, double raison pour qu'ils ne puissent pas être autorisés

en France, d'autant que les souches françaises de virus sont presque toutes des souches européennes, moins pathogènes et génétiquement très stables, mais le concept est intéressant. D'après Gedhof *et al.* (2012), l'excrétion virale après épreuve est significativement réduite après vaccination avec un autovaccin vivant, alors qu'elle ne l'est pas ou ne l'est que faiblement avec un autovaccin ou un vaccin commercial inactivé.

4.1.5.3 Autovaccins en filière piscicole

Diverses publications font état de l'intérêt de la vaccination pour limiter les pertes liées aux maladies bactériennes en pisciculture. Les vaccins testés en station expérimentale ou dans les élevages s'apparentent, en début d'études, à des autovaccins qui conduisent éventuellement au développement de vaccins commerciaux. Plus dans la filière piscicole que pour d'autres productions, le développement de vaccins commerciaux est limité par des considérations économiques, des problèmes biologiques et des restrictions réglementaires (Eldar *et al.*, 1997), conduisant sur le terrain à une utilisation large des autovaccins initialement testés s'ils se sont avérés suffisamment efficaces. Ce fut le cas, par exemple, pour des autovaccins préparés contre *Lactococcus garvieae* et *Streptococcus iniae* pour la protection des truites (Bercovier *et al.*, 1997).

D'autres travaux, comparant chez le turbot (Santos *et al.*, 2005) ou chez le flétan (Gudmundsdóttir *et al.*, 2003) l'efficacité de vaccins commerciaux et d'autovaccins contre la furunculose (due à *Aeromonas salmonicida*), concluent à une efficacité de protection équivalente pour les deux formulations lors d'épreuves infectieuses à l'aide de bactéries homologues.

4.1.5.4 Autovaccins en filière cynicole

Une publication (Meulemans *et al.*, 2008) concerne des essais d'autovaccins chez le lapin. Elle relate un essai de protection contre le développement d'abcès après inoculation expérimentale cutanée d'une souche pathogène de *Staphylococcus aureus* chez des lapins préalablement vaccinés (autovaccin préparé avec la même souche). Aucun effet significatif n'est constaté dans cette étude.

4.1.5.5 Autovaccins chez le Chien

Chez le Chien, le nombre d'études est limité. Il s'agit le plus souvent d'études sur des petits nombres de chiens, qui s'apparentent à des descriptions de cas cliniques. Il existe très peu d'études traitement/placebo en double aveugle qui permettraient d'évaluer l'efficacité réelle de ces autovaccins, ce qui est normal étant donné qu'il s'agit de préparations magistrales. Ces vaccins semblent bien tolérés et ne pas induire d'effets indésirables majeurs, bien que les données sur ce sujet soient très rares. La plupart des publications traitent de l'indication des autovaccins (injections répétées chez les sujets malades) dans le traitement des infections chroniques par *Staphylococcus* spp. (pyodermites dues à *S. pseudintermedius* ou *S. aureus*). Diverses observations, portant sur un faible nombre de chiens traités soulignent le bénéfice de tels traitements (Agut *et al.*, 1996 ; Curtis *et al.*, 2006). Une étude réalisée en Allemagne a révélé un taux de rémission de 43,7% et d'amélioration de 42,5% (pour 1204 chiens), mais avec un pourcentage important de récurrences (Mayr *et al.*, 1987). Un taux de rémission de 79,4% est aussi signalé dans le traitement (34 chiens) d'infections cutanées chroniques par *Pseudomonas aeruginosa* (Weiss *et al.*, 1998). Il faut cependant souligner que bon nombre d'animaux suivis reçoivent aussi des traitements antibiotiques. Une étude, bien que portant sur un faible nombre de chiens (10 sujets atteints de pyodermite superficielle récurrente idiopathique), mais fondée sur le suivi comparatif d'un lot vacciné et d'un lot témoin, indique néanmoins le recours aux autovaccins comme une alternative intéressante dans le traitement de telles affections (Curtis *et al.*, 2006).

4.1.5.6 Autovaccins chez le Cheval

Des autovaccins sont préparés à partir de souches virulentes de *Rhodococcus equi* inactivées par le formol afin de réduire la morbidité et la mortalité de la maladie chez le poulain (Pronost *et al.*, 1998). L'addition d'un adjuvant est possible mais d'un choix délicat si l'autovaccin est administré au poulain et non pas à sa mère en fin de gestation: en effet, pour l'obtention d'une protection contre la rhodococcose chez le poulain, une réponse immune de type Th-1 est requise. Ainsi,

l'hydroxyde d'aluminium ne peut être conseillé car il favorise une orientation de la réponse immune vers la voie Th-2 (Prescott *et al.*, 1997). Aucune étude ne vient confirmer l'efficacité de ces pratiques (vaccination des juments et/ou des poulains) sur le terrain, sachant qu'aucune étude expérimentale avec ce type de vaccin ne conclut à leur efficacité (Varga *et al.*, 1997 ; Giguère et Prescott, 1997).

Une enquête rétrospective par questionnaire a été menée auprès de vétérinaires équins en Allemagne sur l'évaluation de l'efficacité des autovaccins prescrits chez des chevaux, notamment pour des infections bactériennes chroniques à dominante respiratoire. Pour 175 chevaux, les auteurs rapportent 36,9% de rétablissement et 36% d'amélioration clinique (von Nolte *et al.*, 2004).

4.1.6 Conclusion

Un certain nombre de publications sur les autovaccins sont disponibles. La portée de leur contenu reste cependant limitée : les résultats ne sont valables que par rapport au(x) lot(s) de production utilisé(s) mais n'autorisent pas d'extrapolations pour des lots à venir ou pour des autovaccins préparés de façon similaire. Cependant, la preuve expérimentale de l'induction d'une réponse immunitaire spécifique suite à l'injection de bactéries inactivées et d'un adjuvant, et celle qu'un autovaccin peut conférer une protection sont apportées par des publications et par diverses communications réalisées par les laboratoires producteurs d'autovaccins. .

Les études disponibles soulignent l'importance du choix de l'isolat vaccinal et de l'adjuvant dans l'efficacité des préparations vaccinales. La mise à jour régulière de la connaissance de la (des) bactérie(s) présente(s) dans un élevage est un élément important du maintien de l'efficacité de l'autovaccin. Un guide de bonnes pratiques à destination des praticiens prescripteurs permettrait notamment de prendre en compte cet élément.

Le retour d'expérience de vétérinaires prescripteurs, fondé sur des données empiriques, ainsi que les résultats d'essais expérimentaux sur les espèces cibles montrent que, malgré des échecs observés, certaines préparations utilisées peuvent prétendre à un certain niveau d'efficacité. Etre plus précis nécessiterait une évaluation au cas par cas de chaque préparation d'autovaccin, ce qui est impossible en raison de la définition même de l'autovaccin. Ce retour d'expérience pourrait être envisagé à l'initiative des organisations techniques de praticiens.

Le bénéfice de certaines préparations jugées efficaces pourrait, en outre, être augmenté en offrant la possibilité d'une administration en amont, avant introduction des sujets dans un milieu reconnu infecté, ce qui est le principe général de la vaccination préventive. Cette possibilité correspondrait aux modes d'élevage en filières intégrées qui se sont développés pour les volailles, porcs et poissons. Dans ce contexte, la réglementation française relative aux autovaccins à usage vétérinaire pourrait évoluer pour accompagner et encadrer de façon cohérente la gestion sanitaire de ces modes d'élevage.

L'analyse de l'ensemble des données disponibles permet de souligner l'intérêt du recours aux autovaccins pour le contrôle de diverses infections bactériennes chez les animaux. Le recours aux autovaccins envers des maladies bactériennes, à la condition qu'ils confèrent une protection suffisante et en complément des vaccins avec AMM disponibles, peut en outre faire partie des outils permettant de réduire la prescription des antibiotiques

Le recours aux autovaccins est une pratique utile en médecine vétérinaire. Des résultats non satisfaisants en termes d'efficacité peuvent être notés. Ils se soldent empiriquement par un arrêt d'utilisation et de prescription de l'autovaccin. C'est le rôle du prescripteur de proposer une utilisation raisonnée des autovaccins selon les conditions particulières pour la gestion de la santé et de la qualité des produits dans les élevages.

4.2 Question 2 : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant *a priori* maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?

La question posée concerne les risques inhérents à l'utilisation des autovaccins en élevage (donc en tant que produits finis) et non à leur préparation.

En tant que prescriptions magistrales, les autovaccins ne sont, ni ne peuvent être soumis à des essais préalables d'innocuité (le délai moyen entre la prescription et l'obtention d'un autovaccin est de 4 à 8 semaines). D'ailleurs, et cela distingue le fabricant de vaccins du préparateur d'autovaccins, ce dernier n'a qu'une obligation de moyens et non de résultats. De plus, la notion de défaut d'innocuité, partie intégrante de la pharmacovigilance telle que prévue par l'article R. 5141-137 du CSP, n'est guère applicable aux autovaccins.

En l'absence de données enregistrées au titre de la pharmacovigilance, la réponse à la question posée découle surtout d'une analyse, par les membres du GT, des particularités des autovaccins vétérinaires en tant que médicaments immunologiques, cette analyse étant parfois étayée par le retour d'expérience de quelques praticiens et/ou par quelques données bibliographiques.

Les risques en élevage peuvent avoir pour origine, soit un défaut d'innocuité, soit un défaut d'efficacité. La question de l'efficacité des autovaccins est l'objet de la première question et ne sera pas reprise ici. Les risques éventuels en rapport avec une mauvaise utilisation des autovaccins (non spécifiques de l'utilisation des autovaccins) ne seront pas non plus analysés.

L'innocuité du produit fini dépend de chacun de ses constituants, c'est-à-dire l'antigène, représenté par la (ou les) souche(s) bactérienne(s) le composant, les excipients représentés par le milieu de suspension, les résidus de milieu de culture, les résidus d'agents d'inactivation, les conservateurs éventuels, les substances adjuvantes de l'immunité et les articles de conditionnement (flacons, bouchons). Le risque peut être aussi consécutif à une contamination (endogène ou d'origine externe) de l'un ou l'autre de ces constituants.

A ce jour, les autovaccins préparés en France sont tous des autovaccins bactériens inactivés, le pouvoir pathogène résiduel de la souche ne soulève donc pas de difficulté. Par conséquent, hormis un défaut d'inactivation, les risques classiquement pris en compte dans le cadre des vaccins avec AMM seront analysés ici dans le cas des autovaccins. Il s'agit des risques liés à l'utilisation d'adjuvants par rapport à l'espèce de destination, de risque infectieux et de risque d'hypersensibilité.

4.2.1 Risques liés à l'utilisation d'adjuvant

La majorité des effets secondaires associés à l'utilisation d'adjuvant dans les autovaccins est liée à leur mode d'action. Il est important de souligner qu'un même adjuvant agit très souvent selon plusieurs modes d'action différents. De plus, les modes d'action réels restent parfois mal connus, en particulier pour les adjuvants les plus anciens.

Les risques liés à l'utilisation des adjuvants peuvent être envisagés pour le consommateur (consommation d'animaux ayant reçu un ou plusieurs autovaccins), l'utilisateur et l'animal vacciné.

4.2.1.1 Risques pour le consommateur

L'utilisation d'adjuvants dans les autovaccins ne présente aucun risque particulier pour le consommateur. En effet, en application de l'article R. 5141-132 du CSP, seules les substances inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n° 37/2010, après une évaluation de risques menée au niveau de l'UE, peuvent être utilisées en tant qu'adjuvants vaccinaux. En pratique, seuls sont utilisés des adjuvants pour lesquels aucune LMR n'est requise.

4.2.1.2 Risques pour l'utilisateur d'autovaccins

Les adjuvants utilisés dans les autovaccins ne diffèrent pas, de par leur nature, de ceux utilisés dans les vaccins avec AMM. A ce titre, le risque lié à une injection accidentelle n'est pas considéré supérieur pour les autovaccins par rapport à celui rencontré pour les vaccins avec AMM.

4.2.1.3 Risques pour l'animal vacciné

- Nature des effets indésirables

Ces effets indésirables, communs aux vaccins avec AMM et aux autovaccins, résultent le plus souvent de la réaction inflammatoire induite par les adjuvants. Il convient de trouver le bon équilibre, qui dépend non seulement de l'antigène, de l'adjuvant, des doses utilisées, des proportions respectives des composants, mais aussi de l'espèce destinataire et de la voie d'administration.

Les effets indésirables des adjuvants autorisés sont transitoires ; ils peuvent être locaux (érythème ou granulome au point d'injection) ou généraux (le plus souvent hyperthermie et abattement), avec des conséquences plus ou moins sévères pour les animaux. La nature et l'intensité des signes cliniques sont variables d'un animal à l'autre, mais toutes les espèces peuvent faire l'objet de ce type de réaction.

- Circonstances d'apparition

A l'heure actuelle, en France, seuls l'hydroxyde d'aluminium et les adjuvants huileux sont utilisés dans la préparation des autovaccins. Ce sont des substances dont l'usage en tant qu'adjuvant est bien établi, et pour lesquelles on dispose d'un certain nombre de données concernant l'innocuité en médecine vétérinaire ainsi que des données de pharmacovigilance dans le cas des vaccins avec AMM. Les risques d'effets indésirables graves sont donc limités, même s'il est impossible de prévenir totalement leur apparition.

Avec l'hydroxyde d'aluminium ou, d'une façon générale, les adjuvants aqueux, les réactions indésirables sont discrètes, aux doses recommandées et habituellement utilisées (évaluation dans le cadre des vaccins avec AMM). En revanche, l'efficacité est médiocre dans l'espèce porcine qui présente la particularité de mal répondre aux vaccinations, quelles qu'elles soient, et pour laquelle il est fortement recommandé d'utiliser un adjuvant huileux (Laval, Liber, communications personnelles).

Avec des doses très élevées d'hydroxyde d'aluminium, de l'ordre de 10 fois la dose vaccinale habituelle, soit 40 mg par dose de 2 ml, il a été constaté chez le porc l'apparition de granulomes, sous forme de volumineux nodules nécrotiques dans les masses musculaires ayant reçu le vaccin (Valtulini *et al.*, 2005). Dans cette observation, les lésions étaient si importantes qu'elles ont nécessité la saisie des échantillons sur tous les animaux vaccinés.

Les effets indésirables sont plus fréquents avec les adjuvants huileux : quelle que soit l'espèce, la nature de l'adjuvant va jouer, ainsi que sa présentation physique : émulsion 'huile dans eau', 'eau dans huile' ou émulsions multiples ('eau dans huile dans eau' par exemple). Les plus mal tolérées sont les émulsions 'eau dans huile', simples, préparées avec des huiles minérales non métabolisables. Les mieux tolérées sont les émulsions 'huile dans eau' préparées avec des huiles métabolisables (Deville *et al.*, 2009), mais leur efficacité, en particulier à long terme peut être insuffisante.

L'effet des adjuvants peut être très différent selon l'antigène considéré. Certaines associations présentent des risques spécifiques en fonction de l'espèce de destination (Roberton, communication personnelle). Une évaluation au cas par cas est nécessaire. Les préparateurs d'autovaccins évaluent en général ce risque par le biais d'études visant à valider le concept antigène-adjuvant. Le risque est important avec les bactéries Gram négatif dont les lipopolysaccharides (LPS) sont très réactogènes : le fabricant doit en particulier tester l'effet de la dose d'antigène incorporé (Laval, communication personnelle).

Des essais sont conduits par certains préparateurs d'autovaccins (voir 4.1.4) pour tester l'innocuité de leurs préparations.

4.2.2 **Risque infectieux**

Il est inhérent au fait qu'une contamination bactérienne, voire virale, est théoriquement toujours possible, soit par le biais des matières premières utilisées (prélèvements, composants des milieux de culture, adjuvants, flacons, bouchons), soit par le biais de l'environnement dans lequel se

déroule le processus de préparation des autovaccins (locaux, matériel utilisé, hygiène du personnel, manipulations, *etc.*). Le prélèvement fait sur l'animal malade, tel que prévu par la législation sur les autovaccins, peut notamment contenir d'autres bactéries que celle à partir de laquelle on souhaite préparer un autovaccin ; il peut également contenir des virus. Le préparateur d'autovaccin doit donc être à-même d'isoler la bactérie d'intérêt, et d'éliminer les autres bactéries ainsi que les virus.

L'impact d'une éventuelle **contamination bactérienne** peut être limité par la mise en œuvre de processus de stérilisation (chaleur, irradiation, *etc.*) de certaines matières premières, des flacons et bouchons. Les méthodes mises en œuvre restent à la discrétion du préparateur d'autovaccins ; leur valeur est uniquement du ressort dudit préparateur.

De plus, pour vérifier l'absence d'agents étrangers bactériens, celui-ci met en place des essais de stérilité dont il choisit la nature. Les normes de la Pharmacopée européenne s'appliquent lorsqu'elles existent (selon les BPP). Un essai de stérilité appliqué au produit fini est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. Cet essai est validé pour le(s) autovaccin(s) concerné(s) et conforme aux exigences de la pharmacopée. En outre, des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

Enfin, le risque de contamination bactérienne est minimisé par des inspections régulières des sites de préparations : seuls sont autorisés à préparer des autovaccins les laboratoires dont les installations sont dûment agréées et travaillant selon les BPP qui confèrent un niveau de garanties en matière de qualité des autovaccins préparés (*cf.* 2.3).

Les **contaminations virales** peuvent être minimisées en utilisant le moins possible de matières premières d'origine biologique, approche réaliste puisque les bactéries peuvent être cultivées sur des milieux totalement synthétiques qui ne permettent pas l'amplification de virus, mais peuvent permettre celle d'agents étrangers bactériens. En outre, l'absence d'utilisation de cellules de vertébrés empêche la réplication des virus infectant les eucaryotes, notamment les virus pathogènes pour les animaux de compagnie et de rente, au cours du processus de fabrication de l'autovaccin. De plus, il y a un facteur de dilution très important (on peut en effet admettre que la quantité d'agents étrangers bactériens et viraux est faible au départ) et le processus d'inactivation de la bactérie d'intérêt peut également inactiver les autres agents étrangers, du moins en partie, s'ils sont présents. Si cette approche permet d'apprécier le risque d'agents étrangers bactériens, cela ne peut pas s'appliquer aux agents étrangers viraux. Cependant, le processus ne vise pas l'inactivation de virus potentiellement présents dans le prélèvement initial. L'absence de contamination virale du prélèvement à l'origine de la préparation de l'autovaccin peut ainsi être minimisée, sans toutefois pouvoir être garantie, et l'étape d'inactivation de la bactérie vaccinale ne permet pas l'inactivation systématique d'un éventuel contaminant viral présent conjointement. Ainsi, les virus présents initialement, bien que dilués au cours des repiquages successifs, peuvent rester adsorbés sur les bactéries ou présents dans les résidus de milieu de culture.

Le risque infectieux peut également exister chez les vaccins avec AMM, mais il est quantitativement beaucoup plus faible pour les vaccins avec AMM que pour les autovaccins, en raison même des garanties que confère un dossier d'AMM dans ce domaine (contrôle qualité très poussé des cellules souches selon les normes définies dans la pharmacopée) et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication au cours de leur production. Enfin, chaque lot de vaccins avec AMM fait l'objet de contrôles qualité finaux avant leur libération et leur commercialisation. En revanche, en cas de contamination, les conséquences seront bien moindres pour les autovaccins que pour les vaccins AMM du fait de la distribution à grande échelle de ces derniers et de la distribution limitée des autovaccins.

4.2.3 Risque d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent être consécutives à une sensibilisation des espèces cibles à des constituants des autovaccins. Les réactions d'hypersensibilité sont théoriquement possibles, dès la première injection de vaccin, puisque celui-ci est toujours utilisé en milieu contaminé, sur

des animaux qui peuvent donc déjà avoir été en contact avec l'antigène dans l'élevage. Elles sont hautement dépendantes de la nature de l'agent infectieux, et plus fréquentes lorsqu'il s'agit de bactéries Gram négatif.

La sensibilisation des animaux peut aussi concerner certains composés biologiques ou chimiques (résidus de milieu de culture, résidus d'agents d'inactivation, conservateurs éventuels) et des impuretés. L'absence d'étape de purification lors de la préparation des autovaccins peut augmenter ce risque, étant entendu que l'étape de purification n'est pas non plus systématique pour les vaccins bactériens avec AMM. Ce risque est aussi augmenté par la variété des antigènes bactériens utilisés pour la préparation d'autovaccins.

Il n'existe pas de données permettant de quantifier ce risque, les accidents de ce type étant sans doute rares. Toutefois, les seules données publiées concernent l'emploi d'autovaccins utilisés à titre thérapeutique dans les pyodermites canines, à propos desquels 15,4% de réactions allergiques ont été rapportés sur 1 204 chiens suivis (Mayr *et al.*, 1987). Néanmoins, ces données ne sont pas forcément représentatives de toutes les filières, dans la mesure où l'utilisation des autovaccins dans l'espèce canine est particulière, par l'utilisation thérapeutique et diffère de leur usage dans les autres espèces.

4.2.4 Autres risques

Le risque lié à l'utilisation d'autovaccins peut également résulter de l'antigène (agent pathogène inactivé), d'impuretés issues des matières premières et des agents d'inactivation. La qualité des matières premières utilisées lors de la préparation des autovaccins est contrôlée, mais les niveaux d'exigence peuvent différer d'un préparateur à l'autre ; la nature des contrôles et les normes d'acceptabilité répondent aux cahiers de charge propres à chaque préparateur. Là encore, les normes de la Pharmacopée Européenne s'appliquent lorsqu'elles existent (selon les BPP).

- L'antigène peut induire des réactions toxiques indésirables, en particulier avec les bactéries à Gram négatif dont les LPS sont connus pour leurs effets indésirables potentiels. Cet effet est dépendant de la dose et peut être accru ou au contraire réduit en fonction des éventuelles associations. Les préparations contenant des antigènes de *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Salmonella* sont particulièrement réactogènes, notamment lors des rappels. *Riemerella* est mieux tolérée. Chez le Cheval, certaines souches de *Rhodococcus* induisent des réactions locales sur l'encolure lors d'injection sous cutanée, nécessitant de préconiser la voie intramusculaire.
- Des impuretés pourraient être présentes dans l'autovaccin. Pour les matières premières d'origine chimique (y compris les adjuvants), la nature des impuretés (physico-chimiques, organiques, de dégradation, solvants résiduels, *etc.*) varient d'un fournisseur de matières premières à l'autre, et d'un préparateur d'autovaccins à l'autre. Les essais de quantification de ces impuretés, lorsqu'ils sont mis en œuvre, ne sont pas toujours validés. Lorsqu'ils le sont, ce sont les préparateurs d'autovaccins eux-mêmes qui jugent de la pertinence de ces validations et qui définissent les normes d'acceptabilité. Ce risque ne peut être mesuré compte tenu de la variabilité des préparations. Il est cependant limité par l'application des normes de la Pharmacopée européenne lorsqu'elles existent (selon les BPP).
- Les agents d'inactivation peuvent présenter une toxicité pour l'Homme et pour l'animal, de même nature que dans le cas des vaccins avec AMM inactivés. Mais ces risques sont gérés par le biais de la détermination de limites maximales de résidus (LMR) et de l'inscription des adjuvants au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 du Conseil (mention « aucune LMR requise ») d'une part, et par les résultats d'études d'innocuité réalisées sur l'espèce de destination d'autre part.

4.2.5 Maîtrise des risques par le vétérinaire

Les vétérinaires prescripteurs connaissent les risques présentés ci-dessus et les prennent en compte au regard du bénéfice attendu dans un contexte clinique donné, du fait de leur responsabilité en tant que prescripteurs.

A titre d'exemple, les vétérinaires peuvent, lorsque les autovaccins sont administrés pour la première fois dans un élevage, les tester sur un échantillon d'animaux, afin de vérifier l'absence d'effets indésirables. De même, en cas de formulation inédite, le vétérinaire prescripteur peut également être amené à demander au préparateur de contrôler l'innocuité de la préparation.

4.2.6 Conclusions

Les autovaccins à usage vétérinaire autorisés en France sont tous des vaccins antibactériens inactivés et adjuvés.

Pour l'animal, les principaux risques imputables à leur utilisation sont, le risque infectieux et le risque inhérent à l'utilisation d'adjuvants selon l'espèce de destination.

Ce dernier se manifeste par des effets indésirables (réactions locales et générales) qui, lorsqu'ils sont graves et/ou présents sur un nombre élevé d'animaux, peuvent avoir des conséquences économiques (pertes en élevage, saisies à l'abattoir, etc.). Le choix approprié des adjuvants en fonction de l'espèce de destination permet néanmoins de maîtriser en partie ce risque.

Le risque infectieux, hormis un éventuel défaut d'inactivation de la souche vaccinale, peut résulter de la contamination des matières premières, notamment des échantillons réalisés dans l'élevage pour l'isolement bactérien, ou de l'autovaccin lors de sa préparation. Ce type de risque infectieux est néanmoins réduit par l'obligation du préparateur de souscrire aux exigences des bonnes pratiques de préparation.

Le risque pour l'utilisateur est négligeable et essentiellement limité aux injections accidentelles (importance de l'adjuvant). Le risque pour le consommateur est nul dans la mesure où seule est autorisée l'utilisation d'adjuvants pour lesquels aucune LMR n'est requise.

Les vétérinaires prescripteurs connaissent ces risques et les prennent en compte au regard du bénéfice attendu dans un contexte clinique donné.

4.3 Question 3 : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques,...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un autovaccin ? Si oui, lesquels ?

La décision du recours à un autovaccin est du ressort du vétérinaire prescripteur qui découle d'une démarche diagnostique comprenant les éléments ci-après :

- le constat d'une maladie dans l'élevage ;
- le diagnostic clinique de suspicion s'appuyant sur :
 - ✓ l'analyse épidémiologique de la maladie, notamment la situation géographique ou des liens épidémiologiques qui existent avec des élevages de même nature où les troubles ont pu être observés,
 - ✓ la recherche des antécédents infectieux et cliniques ;
- les prélèvements, l'isolement et l'identification de la bactérie pathogène en cause. Le choix, la qualité et les conditions d'acheminement du(des) prélèvement(s) sont capitaux, de même que le savoir-faire du biologiste qui doit, en fonction des observations et de la demande du vétérinaire, mettre en œuvre les méthodes adaptées à l'isolement de la bactérie éventuellement suspectée en fonction des éléments d'orientation que fournira le praticien ;
- l'analyse permettant d'établir la relation de causalité entre la bactérie identifiée et les troubles observés, *i.e.* le diagnostic étiologique, selon un niveau de certitude variable. Cette analyse fait intervenir différents paramètres, qui portent d'abord sur l'abondance, la pureté, la localisation et la répétition des isollements des bactéries pathogènes. L'identification (phénotypique et/ou génotypique) de la bactérie isolée en tant qu'espèce bactérienne permet au praticien d'évaluer, en fonction des symptômes et lésions observés chez les animaux, des conditions de son isolement (culture pure et abondante, *etc.*) et de sa propre expérience, la probabilité qu'il s'agisse bien de l'agent pathogène responsable des troubles ;
- la prise en compte des possibilités thérapeutiques (cascade) ;
- la possibilité d'une prévention vaccinale reposant sur :
 - ✓ l'existence d'un vaccin avec AMM autorisé, disponible et approprié,
 - ✓ en l'absence de vaccin autorisé, disponible et approprié, la fabrication d'un autovaccin.

En outre, des éléments de pronostic entrent en jeu dans la réflexion, le vétérinaire devant s'interroger sur l'amélioration possible en prenant comme option la vaccination à l'aide d'un autovaccin plutôt que tout autre moyen de lutte.

Cette démarche ne nécessite pas d'autres examens complémentaires.

Conclusion

La pertinence du recours à un autovaccin relève entièrement du jugement et de la décision du vétérinaire prescripteur dans le respect de la législation, et aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour justifier son choix dès lors que le diagnostic étiologique, qui comprend l'isolement et l'identification de la souche bactérienne, a été établi dans l'élevage.

4.4 Question 4 : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?

Pour aborder cette question, il importe de rappeler brièvement les deux conditions dans lesquelles la préparation de l'autovaccin est autorisée : d'une part quand aucun vaccin avec AMM n'est disponible, d'autre part dans un cadre dérogatoire, sous certaines conditions, lorsqu'il existe un vaccin avec AMM pour la même indication (18 dérogations délivrées en 2012). la question posée s'inscrit dans ce dernier cadre.

Selon les dispositions réglementaires, cette dérogation ne peut être sollicitée qu'en dernier recours (dernier échelon de la cascade), après avoir utilisé le vaccin avec AMM disponible en France et envisagé les vaccins disponibles sous importation.

Le recours à des autovaccins dans ce contexte dérogatoire trouve sa justification dans des circonstances, générales et particulières, détaillées ci-dessous.

4.4.1 Défaut d'efficacité du vaccin avec AMM : aspects généraux

Cette disposition, prévue par le législateur, présente deux limites :

- les déclarations de pharmacovigilance concernant les défauts d'efficacité ou d'innocuité de certains vaccins avec AMM sont opérationnelles. Si la déclaration d'effets indésirables est réglementairement obligatoire, les vétérinaires ont la possibilité, mais ne sont pas tenus de déclarer les défauts d'efficacité. En France, les déclarations concernent essentiellement les effets indésirables pour les espèces bovine, canine et féline et peu pour les espèces animales les plus concernées par les autovaccins (volailles, porcs, poissons). Les défauts d'efficacité sont rarement déclarés quelle que soit l'espèce. Les lacunes en matière de déclaration de pharmacovigilance dans les filières industrielles ont déjà été identifiées en 2011 (cf. « Pharmacovigilance vétérinaire : le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables » – rapport annuel, Octobre 2012). Le rapport souligne en effet que *« Le bilan 2011 met en évidence le déséquilibre actuel entre le nombre de déclarations concernant les animaux domestiques, qui représentent plus de 80 % des déclarations spontanées et le nombre de déclarations concernant les animaux de rente, et en particulier les filières industrielles.[...] L'une des pistes d'amélioration clairement identifiée par l'Anses concerne donc la conduite d'une réflexion sur la promotion de la pharmacovigilance en coopération avec les vétérinaires exerçant dans ces filières et le développement de réseaux en pharmacovigilance vétérinaire »*.
- il convient en outre de signaler que la notion de « défaut d'efficacité » n'est pas systématiquement synonyme d'« échec thérapeutique ». En effet, la notion de défaut d'efficacité suppose un échec par rapport à l'indication thérapeutique retenue dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin avec AMM, et ce malgré une adéquation entre la souche vaccinale et la souche rencontrée sur le terrain, et une utilisation du vaccin avec AMM conformément à son RCP ; l'échec thérapeutique quant à lui se voit comme une situation dans laquelle se trouve un animal dont le traitement est (ou est devenu) inefficace. A ce titre, l'échec thérapeutique (qui ne relève pas du domaine de la pharmacovigilance) englobe le défaut d'efficacité (qui en relève).

Les informations concernant les suspicions de manque d'efficacité étant incluses dans le périmètre de la pharmacovigilance, la réflexion déjà engagée par l'Anses pour encourager les déclarations de pharmacovigilance devrait permettre également d'augmenter la remontée d'informations en lien avec les défauts potentiels

d'efficacité/échec thérapeutique. Toutefois, un défaut d'efficacité est la plupart du temps très difficile à objectiver dans le cadre des vaccins avec AMM (notamment lorsque l'indication du vaccin fait appel à une terminologie telle que « *réduction de ...* »), en particulier par les praticiens qui ne peuvent que constater un échec thérapeutique dans les conditions du terrain, sans pour autant pouvoir affirmer qu'il s'agit bien d'un défaut d'efficacité réel.

Il est néanmoins important que ces informations soient portées à la connaissance de la profession et des autorités. Un système simplifié de déclaration ou d'échanges d'expériences dans ce domaine devrait être envisagé.

4.4.2 Cas de la différence de souche entre le vaccin avec AMM et le germe prélevé en élevage : caractérisation bactérienne

4.4.2.1 Utilisation de la caractérisation bactérienne dans certains exemples de dérogation

La prescription d'un autovaccin ne s'envisage que de façon complémentaire par rapport aux vaccins avec AMM. Cette notion de complémentarité s'applique principalement aux principes actifs que sont les corps bactériens dans le cas précis des autovaccins. Elle est fondée sur la classification des bactéries, dans la mesure où les autovaccins ne contiennent que des bactéries entières inactivées, et non des fractions sous-unitaires ou des toxines.

Cette classification va au-delà de la simple identification bactérienne et suppose alors des examens complémentaires (dont la disponibilité technique n'existe pas pour toutes les espèces bactériennes). Les plus habituels sont le sérotypage et la recherche de facteurs de virulence. Ils permettent, dans certains cas, de faciliter l'interprétation du praticien quant à l'intérêt de la souche isolée (par rapport aux souches vaccinales disponibles). A titre d'exemple, on peut citer :

- la surveillance de la pasteurellose, maladie souvent marquée par la sélection et l'émergence de nouvelles souches dominantes (de même sérotype ou non) associées à une recrudescence des cas cliniques dans les élevages de lapins. Dans ce contexte, l'autovaccin apparaît adapté comme réponse pratique à l'émergence de nouveaux sérotypes ou variants antigéniques ;
- le cas d'*Haemophilus parasuis*, dans lequel il existe au moins 15 sérotypes fondés sur la caractérisation d'antigènes thermostables ne conférant entre eux qu'une faible protection croisée. Le vaccin commercialisé en France ne protégeant que contre le sérotype 5, l'isolement d'un autre sérotype peut justifier le recours à un autovaccin (Smart *et al.*, 1993).

4.4.2.2 Les limites techniques à la caractérisation bactérienne

Le recours à la classification des bactéries dans cette problématique pose des difficultés :

- les classifications officielles ne sont pas figées. Elles évoluent de façon continue, en fonction des connaissances acquises et des innovations technologiques ou méthodologiques. De plus, les classifications diffèrent d'un genre bactérien à l'autre, et il existe souvent plusieurs méthodes phénotypiques de classification pour un même genre. Enfin, elles ne s'excluent pas mutuellement : deux bactéries peuvent appartenir à un même groupe selon les critères d'une première méthode de classification, mais pas selon une autre.

L'espèce bactérienne est l'unité fondamentale de la classification (par exemple *Staphylococcus aureus*). Elle regroupe les organismes qui possèdent de nombreux caractères communs. Cependant à l'intérieur d'une même espèce, il est possible de distinguer des biovars (sous-division d'une espèce) et des clones (population descendant d'une même souche). Les classifications les plus couramment utilisées en vaccinologie sont fondées sur leurs caractères biochimiques (biovars ou biotypes) ou antigéniques (sérovvars comprenant les sérogroupes et sérotypes), mais d'autres modes de classification peuvent être utilisés :

- ✓ pathovar ou pathotype sur la base d'une classification clinique (selon les syndromes - méningites, endocardites, etc.), ou liées à un mécanisme pathogénique (toxi-infections, maladies dues à une même bactérie, etc.) ;
 - ✓ selon leurs caractères : outre les caractères biochimiques, antigéniques et pathogéniques déjà mentionnés, on trouve des classifications enzymatiques (zymotypes), de sensibilité aux antibiotiques (antibiotypes ou antibiovars), de sensibilité aux bactériophages (lysotypes ou lysovars) et moléculaires (identification de l'ADN par ribotypie, hybridation ADN-ADN, hybridation ADN-ARN, séquençage de l'ARN ribosomique, etc.) ;
 - ✓ de façon plus anecdotique, d'autres modalités de classement restent possibles, fondées sur la coloration de Gram, la morphologie, la mobilité, la capacité à sporuler, la température de croissance, les besoins nutritionnels, le mode respiratoire, etc.
- les classifications bactériennes sont utiles pour qualifier les bactéries, mais ne constituent pas le point-clé en vaccinologie, où ce sont les similitudes ou les différences d'un point de vue antigénique/immunogénique qui constituent le point d'importance. Ainsi, le principal paramètre habituellement pris en compte, le typage sérologique, repose sur le classement des souches au sein d'une espèce bactérienne en fonction de différences portant sur un groupe d'antigènes, en général des antigènes de surface, facilement reconnus et fortement inducteurs d'anticorps permettant de les individualiser par des tests *in vitro* avec des sérums spécifiques. Ce typage n'a en réalité d'intérêt que si les antigènes caractérisés interviennent dans l'immunité protectrice ou, lorsque ce n'est pas le cas, si une association est établie entre leur présence et celle d'un(plusieurs) autre(s) composant(s) immuno-protecteur(s).

Les exemples ci-dessous illustrent la difficulté à faire reposer la demande de dérogation pour un autovaccin sur la seule caractérisation bactérienne :

- des demandes de dérogation font suite à des constats d'échec avec les vaccins contre **le rouget, chez le porc ou la dinde**. Seize sérotypes (1a, 1b, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21, N) sont caractérisables en fonction des antigènes polysaccharidiques thermostables membranaires de la bactérie (*Erysipelothrix rhusiopathiae*). Les vaccins avec AMM en France sont fabriqués à partir de souches inactivées de sérotype 2, lesquelles offrent une protection croisée contre les sérotypes 1a, 1b, et 2, les plus souvent responsables de la maladie chez le porc et la dinde. Les vaccins protègent également, avec un moindre degré, vis-à-vis des autres sérovars. Mais, en fait, l'immunité protectrice, qui repose notamment sur la production d'anticorps opsonisants, est induite par des antigènes de surface glyco-lipo-protéiques dans lesquels intervient de façon prépondérante (antigène majeur) la protéine Spa (surface protective antigen), dont trois types moléculaires A, B et C (identifiables par PCR) sont décrits (To et Nagai, 2007). Le degré d'immunogénicité croisée est fonction du type Spa correspondant au sérotype, sachant que les souches de sérotype 2 et la plupart des sérotypes pathogènes rencontrés sur le terrain expriment en commun la protéine Spa A. Des défauts d'efficacité sur le terrain peuvent être imputables à l'inadéquation de la souche vaccinale, néanmoins les études permettant de les authentifier sont difficiles, le sérotypage n'étant pas réalisé en routine en France, ni même le typage Spa. En outre, il est probable que seule une épreuve virulente soit à même d'en apporter la démonstration ;
- le **choléra du canard**, dû à certaines souches de *Pasteurella multocida*, est un autre exemple des difficultés de terrain pour contrôler une maladie grave. Une des difficultés rencontrées dans cette maladie est le typage des souches et ses relations avec la protection conférée. Si les souches les plus virulentes appartiennent au type capsulaire A, elles peuvent correspondre, en revanche, à des types somatiques variés. Le sérotypage concerne les polysaccharides spécifiques de capsule. Or, deux systèmes de sérotypage sont possibles :

- ✓ celui de Namioka, fondé sur un test d'agglutination avec des bactéries traitées par l'HCl et des sérums adsorbés produits sur lapin, distingue 12 sérotypes,
- ✓ celui d'Heddleston, fondé sur un test d'immuno-précipitation en gel avec des extraits bactériens et des sérums produits sur poulet distingue 16 sérotypes.

Les antigènes intervenant dans ces typages correspondent au polysaccharide de capsule ou au LPS, constitutif de la paroi bactérienne, considéré comme un contributeur important dans l'immunité protectrice. Bien qu'une bonne corrélation ait été établie entre immunotypes et types somatiques tels que déterminés selon la procédure d'Heddleston (Rimler et Rhoades, 1989), l'absence de concordance des deux classifications (des sérotypes différents selon Namioka peuvent correspondre au même sérotype selon Heddleston) souligne l'hétérogénéité antigénique des pasteurelles et les difficultés dans le choix des souches vaccinales.

Cette problématique est amplifiée par le fait que les souches vaccinales des vaccins avec AMM sont référencées par rapport à la classification d'Heddleston (largement répandue hors de France), alors que le typage réalisé fait plutôt appel au système Namioka. Les souches isolées en France chez les palmipèdes sont en majorité des souches de type 1 selon Heddleston et de type 7 selon Namioka, mais ces deux méthodes de classification n'ont pas pour finalité la classification antigénique et ne permettent donc pas de préjuger de l'immunogénicité du vaccin.

En pratique, l'isolement d'une souche de type différent de celui de la souche vaccinale justifie le recours à un autovaccin. Les études expérimentales et de terrains montrent une bonne efficacité vaccinale contre une souche homologue de même sérotype, mais des variations sont constatées avec des souches hétérologues au sein du même sérotype (par exemple entre la souche vaccinale X73 et d'autres souches de type 1 selon Heddleston), expliquant une efficacité moindre et justifiant le recours éventuel à un autovaccin. Les résultats en élevage sont cependant soumis à une variabilité importante et, le plus souvent, seuls des essais expérimentaux comparatifs permettent d'authentifier les différences d'efficacité (au sein d'un sérotype donné) selon la souche vaccinale utilisée.

- Le dernier exemple est celui de la vaccination contre la **yersiniose de la truite arc-en-ciel**. Les souches de *Yersinia ruckeri* peuvent être classées en biotypes, sérotypes et selon les caractéristiques des protéines de membrane externe (OMP). Néanmoins la caractérisation des souches fait majoritairement appel au sérotypage des bactéries entières, dans lequel interviennent de manière combinée différentes structures antigéniques somatiques, flagellaires et capsulaires. Le pouvoir immunogène de la bactérie peut être aussi en relation avec d'autres antigènes, notamment certains facteurs de pathogénicité comme la protéase Yrp1 (Secades et Guijarro, 1999), laquelle n'est pas rattachée à un sérovar donné.

La baisse d'efficacité d'un vaccin avec AMM dans certains élevages a conduit, il y a quelques années, à individualiser, en Grande-Bretagne, une souche (Ex5) de biotype 2 de *Yersinia ruckeri* (sérotype O1), vis-à-vis de laquelle la protection conférée par un vaccin commercial préparé avec la souche de biotype 1 « Hagerman » s'avérait inférieure à celle conférée vis-à-vis des souches de biotype 1 habituellement rencontrées (Austin *et al.*, 2003). Ces études montrent que la protection conférée au sein d'un même sérotype peut être modulée par d'autres caractères sans doute associés à ceux intervenant dans la détermination du biotype.

Les souches virulentes isolées en France correspondent au sérotype O1, mais peuvent appartenir aux biotypes 1 ou 2 (souches Ex5-like et autres), couvertes normalement par le vaccin avec AMM bivalent. Toutefois, une efficacité insuffisante a parfois été constatée sur le terrain, mais une caractérisation des souches permettant de l'expliquer est particulièrement délicate, d'autant qu'en France, aucun laboratoire d'analyse ne pratique le sérotypage.

Outre des difficultés techniques d'analyse dans les laboratoires, ces exemples montrent l'inadéquation entre les outils de caractérisation bactérienne et le pouvoir protecteur des (auto)vaccins.

4.4.2.3 Une caractérisation bactérienne des vaccins avec AMM rarement précise

La caractérisation des bactéries contenues dans les vaccins avec AMM est généralement assez sommaire. Elle revêt d'ailleurs peu d'intérêt dans le cadre d'une démonstration de qualité, d'innocuité et d'efficacité du produit fini. De plus, même si les principes actifs bactériens du vaccin sont nommés d'après l'une des nomenclatures, ils servent uniquement de marqueurs pour démontrer la constance de fabrication et/ou l'activité du produit fini, et ne constituent en aucun cas une liste exhaustive des antigènes contenus dans le produit fini.

Il est en outre impossible pour les fabricants de vaccins avec AMM de typer leur souche bactérienne selon toutes les classifications possibles, et ce sur une base continue, étant donné que les classifications sont susceptibles d'évoluer.

Ainsi, la caractérisation bactérienne peut être un moyen de justifier le recours à un autovaccin, mais l'ensemble de ces éléments fait apparaître une réelle difficulté, voire une impossibilité à prendre en compte la seule caractérisation bactérienne pour décider de la pertinence d'une demande de dérogation pour la fabrication d'un autovaccin.

Dans de telles circonstances, si la présence de la maladie est objectivée, il conviendrait de définir d'autres critères à prendre en compte, en complément des caractéristiques bactériennes particulières, pour justifier le recours à un autovaccin dans ce cadre précis. Ces critères se situent dans le domaine de la réponse immunitaire protectrice pour laquelle l'état actuel des connaissances scientifiques disponibles est aujourd'hui insuffisant.

4.4.3 Conclusion

Les classifications bactériennes sont utiles pour qualifier les bactéries, mais ne constituent pas le point-clé en vaccinologie où les similitudes ou les différences d'un point de vue antigénique et immunogénique sont essentiels. Le typage sérologique, le plus fréquemment utilisé, n'a en réalité d'intérêt que si les antigènes caractérisés interviennent dans l'immunité protectrice. Le choix de ces caractéristiques relève donc du cas par cas et de la disponibilité pratique des outils nécessaires à leur mise en évidence, ce qui peut amener à de réelles difficultés d'objectivation.

Ainsi, il n'est pas toujours possible de prendre en compte la seule caractérisation bactérienne pour décider de la pertinence d'une demande de dérogation pour la préparation d'un autovaccin. D'autres éléments peuvent être apportés, notamment par le vétérinaire prescripteur, afin d'étayer la demande de dérogation.

Le recours à la dérogation pour utiliser un autovaccin est notamment fondé sur le constat d'échec vaccinal. Cependant, la connaissance de ces échecs reste faible aujourd'hui. Il conviendrait de disposer d'un système d'enregistrement ou d'échange d'informations simple concernant les échecs vaccinaux, ces derniers n'étant pas inclus dans la pharmacovigilance.

5 Conclusions et recommandations du groupe de travail

En France, les autovaccins à usage vétérinaire ne sont employés que dans le cadre de la prévention des maladies bactériennes. A l'heure actuelle, l'usage des autovaccins n'est pas autorisé en France chez les ruminants, du fait du risque de transmission du prion.

Dans le cadre d'une réglementation spécifique, quatre laboratoires sont autorisés à préparer des autovaccins inactivés et adjuvés, en se conformant à des bonnes pratiques de préparation et de laboratoire.

Les autovaccins sont par ordre de fréquence décroissante utilisés dans les filières avicole, piscicole et porcine. Leur usage est défini à l'échelle de l'élevage. Cette notion est prise dans son acception stricte d'installation dans laquelle on élève des animaux (notion géographique) et de leur appartenance à un même éleveur (notion de propriété) ; la réglementation n'inclut pas la notion de lien épidémiologique entre unités de production, géographiquement distinctes (et parfois éloignées les unes des autres), notamment pour les animaux destinés à des échanges et appartenant à des personnes différentes, chacune spécialisée dans un segment de la production (production d'œufs à couver, production d'œufs de consommation, naisseur, engraisseur, etc.).

La prescription d'autovaccins relève uniquement de la responsabilité du vétérinaire praticien. Elle est indiquée :

- pour une indication mineure et/ou une espèce mineure ou en cas de sérotypes multiples, avec la difficulté de développer un vaccin "universel" couvrant tous les sérotypes ;
- pour une autre catégorie animale ou un autre stade de production et une autre indication que ceux visés par un vaccin avec AMM ;
- en cas de dérive antigénique ;
- pour pallier une éventuelle rupture de fabrication, en l'absence d'importation possible ;
- pour obtenir une réponse rapide en cas d'émergence d'une nouvelle maladie, dans l'attente d'un vaccin avec AMM, situation rare.

La prescription d'autovaccins s'inscrit ainsi dans un contexte de complémentarité avec les vaccins avec AMM. Elle constitue le dernier recours pour maîtriser certaines situations épidémiologiques. Il appartient ensuite au vétérinaire prescripteur de proposer une utilisation raisonnée des autovaccins selon les conditions spécifiques. Ainsi, des résultats non satisfaisants en termes d'efficacité et/ou d'effets indésirables conduiront le vétérinaire à interrompre la prescription de l'autovaccin.

Les réponses aux quatre questions de la saisine sont synthétisées comme suit :

Question 1 : Au vu de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et des données disponibles, quelles conclusions peut-on en tirer en termes d'efficacité ?

La littérature scientifique fournit un certain nombre de publications sur les autovaccins, dont la portée reste limitée, compte tenu de la définition même de l'autovaccin. Les résultats ne sont valables que par rapport au(x) lot(s) utilisé(s) mais n'autorisent pas d'extrapolations pour des lots à venir ou pour des autovaccins similaires. Les quelques données disponibles sur l'efficacité des autovaccins, associées aux études montrant l'induction d'une réponse immunitaire spécifique, suite à l'injection de bactéries inactivées et d'un adjuvant, apportent la preuve du concept d'efficacité des autovaccins. Les études soulignent l'importance du choix de la souche vaccinale et de l'adjuvant dans l'efficacité des préparations vaccinales.

Le retour d'expérience de vétérinaires prescripteurs et les résultats d'essais expérimentaux sur les espèces cibles montrent que des préparations peuvent prétendre à un certain niveau d'efficacité, malgré des échecs reconnus. Il est impossible d'être plus précis, chaque préparation d'autovaccin nécessitant une évaluation au cas par cas.

Le recours aux autovaccins pour lutter contre des maladies bactériennes, à la condition qu'ils confèrent une protection suffisante et en complément des vaccins avec AMM disponibles, peut faire partie des outils permettant de réduire la prescription des antibiotiques en élevage.

Question n°2 : Hormis un défaut d'inactivation lors de la préparation, ce risque étant *a priori* maîtrisé, quels risques potentiels peuvent être identifiés quant à l'utilisation d'autovaccins en élevage ?

Pour les animaux d'élevage, les risques les plus importants liés à la vaccination sont le risque inhérent à l'utilisation d'adjuvants selon l'espèce de destination et le risque infectieux. Le risque lié à l'utilisation d'adjuvants se manifeste par des réactions locales et/ou générales pouvant entraîner des pertes économiques (pertes en élevage, saisies à l'abattoir, etc.). Le choix approprié des adjuvants selon les espèces de destination permet de maîtriser en partie ce risque. Le risque infectieux peut résulter de la contamination des matières premières, notamment des prélèvements faits à l'élevage, ou de l'autovaccin lors de sa préparation. Ce type de risque infectieux est réduit par l'obligation du préparateur de souscrire aux exigences des bonnes pratiques de préparation. Les vétérinaires prescripteurs connaissent ces risques et les prennent en compte au regard du bénéfice attendu dans un contexte clinique donné.

Pour l'utilisateur, le risque est négligeable et limité aux injections accidentelles (importance de l'adjuvant).

Pour le consommateur, le risque est nul dans la mesure où seule est autorisée l'utilisation d'adjuvants pour lesquels aucune LMR n'est requise.

Question n°3 : Est-il souhaitable de recourir à des examens complémentaires (analyses bactériologiques, épidémiologiques,...) pour se déterminer sur la pertinence du recours à un autovaccin ? Si oui, lesquels ?

La pertinence du recours à un autovaccin relève de l'entière responsabilité du vétérinaire prescripteur, dans le respect de la législation et dans le cadre de sa démarche diagnostique. Dès lors que le diagnostic étiologique, qui comprend l'isolement et l'identification de la souche bactérienne, a été établi dans l'élevage, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour justifier son choix.

Question n°4 : Peut-on justifier le recours à un autovaccin plutôt qu'à un vaccin avec AMM contenant la même bactérie, sur la base de caractéristiques bactériennes particulières? Si oui, quelles sont les caractéristiques bactériennes à prendre en compte, justifiant l'intérêt de l'autovaccin ?

Les classifications bactériennes sont utiles pour qualifier les bactéries, mais ne constituent pas le point-clé en vaccinologie. Le typage sérologique, le plus fréquemment utilisé, n'a d'intérêt que si les antigènes caractérisés interviennent dans l'immunité protectrice. La détermination des caractéristiques bactériennes relève donc du cas par cas et de la disponibilité pratique des outils nécessaires à leur mise en évidence, ce qui peut amener à de réelles difficultés d'objectivation.

Ainsi il n'est pas toujours possible de prendre en compte la seule caractérisation bactérienne pour décider de la pertinence d'une demande de dérogation pour la préparation d'un autovaccin. D'autres éléments peuvent être apportés, notamment par le vétérinaire prescripteur, afin d'étayer la demande de dérogation.

Le groupe de travail recommande en outre :

- de poursuivre l'incitation à déclarer les effets indésirables observés et les suspicions de défaut d'efficacité des vaccins ;
- que la rédaction d'un guide de bonnes pratiques de la prescription des autovaccins par les praticiens soit encouragée ;
- que la question d'une éventuelle révision de la réglementation sur les autovaccins chez les ruminants soit posée, compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique en matière d'ESST depuis 2003 ;
- que la réglementation relative aux autovaccins à usage vétérinaire en France prenne en compte l'évolution des modes d'élevage en filières intégrées, fortement segmentées et spécialisées, en incluant la notion de lien épidémiologique entre élevages (administration

d'autovaccins en amont, à des animaux destinés à être transférés dans un autre élevage ou à leurs parentaux, en vue de conférer une immunité à des animaux avant que ceux-ci ne rencontrent l'agent pathogène dans l'élevage d'accueil). Il conviendrait toutefois d'encadrer cette extension d'autorisation ;

- que, sur un mode volontaire, à l'initiative des organisations de praticiens, un échange des informations relatives à l'usage des autovaccins soit organisé.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 2 octobre 2013
par la CNMV le 17 septembre 2013 et par le CES Santé animale le 18 septembre 2013**

6 Bibliographie

6.1 Publications

- Anses (2012) Résapath – Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales ; Bilan 2011.
- Agut M, Bay M., Iarrondo J, Calvo MA (1996) Autovaccination: a study of fifteen cases in dog. *Biomed Letter* 53, 185-189.
- Austin DA, Robertson PAW, Austin B (2003) Recovery of a new biogroup of *Yersinia ruckeri* from diseased rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *Syst Appl Microbiol* 26:127-131
- Baums CG, Brüggemann C, Kock C, Beineke A, Waldmann KH, Valentin-Weigand P (2010) Immunogenicity of an autogenous *Streptococcus suis* bacterin in preparturient sows and their piglets in relation to protection after weaning. *Clin Vaccine Immunol* 17: 1589-1597.
- Bender JS, Shen HG, Irwin CK, Schwartz KJ, Opriessnig T (2010) Characterization of *Erysipelothrix* species isolates from clinically affected pigs, environmental samples, and vaccine strains from six recent swine erysipelas outbreaks in the United States. *Clin Vacc Immunol* 10, 1605-11.
- Bercovier H, Ghittino C, Eldar A (1997) Immunization with bacterial antigens: infections with streptococci and related organisms. *Dev Biol Stand* 90, 153-160.
- Bierer BW, Eleazer TH (1968) Comparative efficacy of commercial fowl cholera bacterins and autogenous bacterin in White Leghorn hens artificially infected with *Pasteurella multocida*. *Poult Sci* 47(4), 1162-5.
- Brogden KA (1989) *Pasteurella anatipestifer* infection. In *Pasteurella and pasteurellosis*, Ed. C. Adlam and JM Rutter, Academic Press, London, 1989, pp 115-129.
- Curtis CF, Lamportt A, Lloyd DH (2006) Masked, controlled study to investigate the efficacy of a *Staphylococcus intermedius* autogenous bacterin for the control of canine idiopathic recurrent superficial pyoderma. *Eur Soc Vet Dermatol* 17, 163 - 168.
- Deville S, Ascarateil S, De Potter A, Gaucheron J, Dupuis L, Belloc C, Laval A (2009) Control of pig vaccine safety through adjuvant design and vaccination protocol : example of a divalent *Pasteurella multocida* toxin and *Bordetella bronchiseptica* vaccine. *Rev Méd Vét* 160, 514-519.
- Eldar A, Horovitz A, Bercovier H (1997) Development and efficacy of a vaccine against *Streptococcus iniae* infection in farmed rainbow trout. *Vet Immunol Immunopathol* 56(1-2), 175-83.
- Farzan A, Friendship RM (2010) A clinical field trial to evaluate the efficacy of vaccination in controlling *Salmonella* infection and the association of *Salmonella*-shedding and weight gain in pigs. *Can J Vet Res* 4, 258-63.
- Geldhof MF, Vanhee M, Van Breedam W, Van Doorselaere J, Karniyuchuk UU, Nauwynck HJ (2012) Comparison of the efficacy of autogenous inactivated Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) vaccines with that of commercial vaccines against homologous and heterologous challenges. *BMC Vet Res* 8, 182.
- Giguère S, Prescott JF (1997) Strategies for the control of *Rhodococcus equi* infections on enzootic farms. *AAEP Proceedings* 43, 65-70.
- Gudmundsdottir S, Lange S, Magnadottir B, Gudmundsdottir BK (2003) Protection against atypical furunculosis in Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* (L.); comparison of a commercial furunculosis vaccine and an autogenous vaccine. *J Fish Dis* 26, 331-338.
- Haesebrouck F, Pasmans F, Chiers K, Maes D, Ducatelle R, Decostere A (2004) Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect? *Vet Microbiol* 100, 255-268.
- Halbur P, Thanawongnuwech R, Brown G, Kinyon J, Roth J, Thacker E, Thacker B (2000) Efficacy of antimicrobial treatments and vaccination regimens for control of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Streptococcus suis* coinfection of nursery pigs. *J Clin Microbiol* 38(3), 1156-1160.
- Hunt JD, Jackson DC, Brown LE, Wood PR, Stewart DJ (1994) Antigenic competition in a multivalent foot rot vaccine. *Vaccine* 12(5), 457-464.
- Huu Phu C, Nguyen N, Do NT, Nguyen XH, Au XT, Van TH, Vu NQ, Dao UI (2006) A study of edema disease in pigs in Vietnam with particular reference to the use of autovaccine for the prevention of disease. *Ann NY Acad Sci* 1081, 531-533.

- Lapointe L, D'Allaire S, Lacouture S, Gottschalk M (2001) Serologic profile of a cohort of pigs and antibody response to an autogenous vaccine for *Actinobacillus suis*. *Vet Res* 32, 175-183.
- Lapointe L, D'Allaire S, Lebrun A, Lacouture S, Gottschalk M (2002) Antibody response to an autogenous vaccine and serologic profile for *Streptococcus suis* capsular type 1/2. *Can J Vet Res* 66, 8-14.
- Mayr A, Selmair J, Schels H (1987) Erfahrungen mit einer Autovakzine-Therapie bei der Staphylokokken-Pyodermie des Hundes. *Tierärztl Umschau* 41, 112-118.
- McOrist S, Bowles R, Blackall P (2009) Autogenous sow vaccination for Glasser's disease in weaner pigs in two large swine farm systems. *J Swine Health Prod* 17, 90-96.
- Meulemans L, Hermans K, Lipinska U, Duchateau L, Haesebrouck F (2008) Possible protective effect of an autovaccine against high virulence *Staphylococcus aureus* in a rabbit skin infection model. 9th World Rabbit Congress – June 10-13, 2008, Verona (Italy), pp 1019-1023.
- Morin H (2011) Intérêt de l'autovaccin dans le traitement des colibacilloses de la poule pondeuse. 9^{èmes} journées de la recherche avicole (JRA). Tours. 20-30 mars 2011
- Nikoskelainen S, Verho S, Järvinen S, Madetoja J, Wiklund T, Lilus EM (2007) Multiple whole bacterial antigens in polyvalent vaccine may result in inhibition of specific responses in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Shellfish Immunol* 22(3), 206-17.
- Nawrotek P, Czernomysy-Furowicz D, Borkowski J, Fijalkowski K, Pobuciewicz A (2012) The effect of auto-vaccination therapy on the phenotypic variation of one clonal type of *Staphylococcus aureus* isolated from cows with mastitis. *Vet microbial* 155, 434-437.
- Olson LD, McCune EL, Bond RE (1969) Comparison of commercial and autogenous bacterins for control of the cranial form of fowl cholera in turkeys. *Avian Dis* 13(2), 252-260.
- Opiessnig T, Baker RB, Halbur PG (2007) Use of an experimental model to test the efficacy of planned exposure to live porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Clin Vacc Immunol* 14, 1572-1577.
- Perry JM (1982) Autogenous *E. coli* bacterins for swine. *Mod Vet Pract* 63(9), 721.
- Prescott JF, Patterson MC, Nicholson VM, Morein B, Yager JA (1997) Assessment of the immunogenic potential of *Rhodococcus equi* virulence associated protein (VapA) in mice. *Vet Microbiol* 56(3-4), 213-25.
- Pronost S, Fortier G, Legendre MF, Ogawa K, Sasaki Y, Collobert C, Taouji S, Takai S (1998) Rhodococcose équine : nouvelles approches et bilan de deux années d'études au laboratoire. *Prat Vet Eq* 30, 268-273.
- Proux A, Humbert F, Guittet M, Colin P, Bennejean G (1998) Vaccination du pigeon contre *Salmonella* Typhimurium. *Avian Pathol* 27, 161-167.
- Rimler RB, Rhoades KR (1989) *Pasteurella multocida*. In *Pasteurella* and Pasteurellosis, pp 37–73. Edited by CF Adlam & JM Rutter. London: Academic Press.
- Santos Y, García-Marquez S, Pereira PG, Pazos F, Riaza A, Silva R, El Morabit A, Ubeira FM. (2005) Efficacy of furunculosis vaccines in turbot, *Scophthalmus maximus* (L.): evaluation of immersion, oral and injection delivery. *J Fish Dis* 3, 165-72.
- Secades P, Guijarro JA (1999) Purification and characterization of an extracellular protease from the fish pathogen *Yersinia ruckeri* and effect of culture conditions on production. *Appl Environ Microbiol* 65, 3969-3975
- Smart NL, Hurnik D, MacInnes JI (1993) An investigation of enzootic Glasser's disease in a specific-pathogen-free grower-finisher facility using restriction endonuclease analysis. *Can Vet J* 34(8), 487–490.
- Thibault E (2007) Autovaccins *Actinobacillus pleuropneumoniae* chez le porc en engraissement. Influence de l'adjuvant, de la formulation antigénique et du programme vaccinal sur la réponse sérologique. Proceedings du congrès de l'Association de Médecine Vétérinaire Porcine, 75-76.
- Thibault E (2008) Suivi des anticorps *Actinobacillus pleuropneumoniae* chez le porc en engraissement et mesure des réactions locales et générales après administration d'un autovaccin préparé avec différents adjuvants. Proceedings du congrès de l'Association de Médecine Vétérinaire Porcine, 105-106.
- To H, Nagai S (2007) Genetic and antigenic diversity of the surface protective antigen proteins of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Clin Vacc Immunol* 14, 813-820.
- Valtulini S, Macchi C, Ballanti P, Cherel Y, Laval A, Theaker JM, Bak M, Ferretti E, Morvan H (2005) Aluminium hydroxide-induced granulomas in pigs. *Vaccine* 23(30), 3999-4004.

Varga J, Fodor L, Rusvai M, So I, Makrai L (1997) Prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals using two different inactivated vaccines. *Vet Microbiol* 56, 205-212.

von Nolte O, Weiss HE, Sonntag HG, Hartmann S (2004) Homologe Autovakzination in der Behandlung von Infektionskrankheiten der Pferde - Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung. *Tierärztl Umschau* 59, 315- 320.

Weiss H-E, Bertl F, Gessler K (1998) Heilerfolge durch therapeutischen Einsatz von *Pseudomonas aeruginosa* Autovakzinen in der HNO-Infektionskasuistik der Kleintierpraxis. Eine Alternative auch für den Menschen). *Tierärztl Umschau* 53, 38-43.

6.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

6.3 Législation et réglementation

Arrêté du 2 décembre 2003 portant interdiction de la préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance, l'administration, l'importation et l'exportation des autovaccins à usage vétérinaire destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine.

Arrêté du 6 mars 2008 relatif aux bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire.

Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

→ ANMV

SIMV

→ [Redacted] E
Copie ANAV
+ DSABA
(PV+GS) féfi

Membre de la
Fédération
française des
industries de
santé

COURRIER ARRIVE
20 JUIN 2011
DIRE: [Redacted]

2011-SA-0156

11.30 Paris, le 17 juin 2011

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur de l'ANSES
27-31 avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Objet : Saisine de l'ANSES sur les auto-vaccins

Monsieur le Directeur,

En vertu de l'article L.1313-3 du code de la santé publique au terme duquel l'ANSES peut être saisie par les organismes représentés à son conseil d'administration, j'ai l'honneur de solliciter l'Anses pour une évaluation des risques liés à l'utilisation des auto-vaccins en médecine vétérinaire.

Notre industrie s'interroge en effet sur les conditions d'autorisation et d'utilisation des auto-vaccins pratiqués sur le terrain par rapport à d'autres types de médicaments (médicaments vétérinaires immunologiques avec AMM en particulier). Vous trouverez ci-joint l'exposé des motifs de notre saisine.

Il nous paraît indispensable d'obtenir sur ce sujet de santé animale et de santé publique un avis scientifique et indépendant de l'ANSES.

Je me tiens à votre disposition pour tout échange sur cette demande et vous prie de bien vouloir agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma haute considération.


Jean-Louis HUNAULT
Président du SIMV

PJ : Saisine sur les Auto-vaccins

Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif
50, rue de Paradis - 75010 Paris - FRANCE
Tél : +33 1 53 34 43 43 - Fax : +33 1 53 34 43 44 - Web : www.simv.org
Siret : 423 203 645 000 27

SAISINE DE L'ANSES SUR LES AUTO-VACCINS

Contexte

Les vaccins dits « commerciaux » font l'objet avant leur commercialisation d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché, laquelle autorisation n'est délivrée qu'après une évaluation approfondie d'un dossier administratif et scientifique attestant de la qualité, de la sécurité (pour l'animal, l'Homme et l'environnement) et de l'efficacité du médicament. Dans les cas où la situation sanitaire l'exige, une autorisation d'importation d'un médicament enregistré dans un autre pays, une AMM circonstances exceptionnelles ou une autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament vétérinaire peuvent également être délivrées. L'ensemble de ces autorisations sont également soumises à évaluation d'un dossier administratif et scientifique et sont délivrées par l'ANMV ou l'EMA. En outre, les médicaments vétérinaires ainsi autorisés font l'objet d'une surveillance post-AMM attentive.

Les auto-vaccins à usage vétérinaire quant à eux sont définis comme suit : *« tout médicament vétérinaire immunologique fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage ».*

Ces auto-vaccins ne font pas l'objet d'une AMM, mais les établissements qui les fabriquent sont soumis en France à une autorisation à fabriquer des autovaccins correspondant à une liste d'agents pathogènes (décret 2005-374 du 20 Avril 2005). Ces auto-vaccins sont soumis à des règles de Bonnes Pratiques de Préparation définies par un arrêté du 06 Mars 2008.

La décision d'utiliser l'auto-vaccin semble ensuite du ressort du vétérinaire prescripteur dans les conditions prévues par la cascade bien que les cas dans lesquels on peut considérer qu'aucun médicament vétérinaire approprié et autorisé n'est disponible ne soient pas précisés. Un avis de l'AFSSA a été rendu en 2006 sur les conditions d'application de la cascade dans le cas des vaccins, mais cet avis ne porte pas spécifiquement sur les auto-vaccins. Les auto-vaccins sont parfois cités parmi les alternatives de recours aux antibiotiques.

Il apparaît ainsi un certain nombre de difficultés ou de questions que je vous soumetts, visant à préciser les situations médicales, pathologiques ou épidémiologiques dans lesquelles le recours à l'auto-vaccin est ou non justifié sur un plan scientifique.

Questions relatives à l'innocuité et à l'efficacité des auto-vaccins

- Comment l'innocuité et l'efficacité d'un auto-vaccin sont-elles démontrées sur le plan scientifique en l'absence d'une réelle évaluation du rapport bénéfice/risque de chacun de ces produits ?
- Le suivi du mode de commercialisation et d'utilisation permet-il de documenter la qualité, sécurité et efficacité de l'auto-vaccin ?
- Quelle est la pertinence des bilans de pharmacovigilance comme source d'information sur les auto-vaccins ? Comment ceux-ci sont-ils exploités lorsque des auto-vaccins et des vaccins « commerciaux » sont utilisés sur les mêmes animaux ou mêmes élevages ?

17 juin 2011

Questions relatives aux critères de décision d'utilisation d'un auto-vaccin**Indication**

- S'il existe un vaccin avec AMM pour l'agent pathogène visé, l'utilisation d'un auto-vaccin peut-il se justifier et si oui dans quels cas ?
- Un échec thérapeutique avec les médicaments immunologiques autorisés dans l'indication doit-il précéder la décision de recours à l'auto-vaccin ?
- La revendication (pour le même agent pathogène) d'emploi sur une catégorie différente de la même espèce animale ou selon un protocole d'administration différent (pour lesquels des vaccins ne bénéficient pas d'AMM) peut-elle être un motif de recours à un auto-vaccin plutôt qu'à un vaccin commercial ?

Propriétés de l'agent pathogène visé

- Comment (et peut-on) justifier (et sur quelles bases de classification) le recours à un autovaccin pour la même indication (qu'un vaccin qui bénéficie d'une AMM) mais avec l'argumentation que les propriétés des bactéries de l'autovaccin sont différentes de celles du vaccin à AMM ?
- Est-il souhaitable de recourir à des analyses bactériologiques et/ou épidémiologiques (si oui lesquelles) pour se déterminer sur la pertinence scientifique de recours à un auto-vaccin ?

Origine de l'agent pathogène visé

- Un auto-vaccin peut-il être fabriqué à partir d'un agent pathogène isolé à partir d'un élevage qui n'est pas la cible de l'auto-vaccin ? Est-ce que des stocks d'autovaccins fabriqués à l'avance avec des souches d'un élevage peuvent être utilisés pour un autre élevage ?
Ces questions couvrent deux situations différentes : d'une part l'utilisation potentielle d'un auto-vaccin issu d'un premier élevage dans un second élevage dont les animaux n'ont pas de relation avec le premier et d'autre part l'utilisation d'un auto-vaccin dans différentes unités d'un élevage intégré.

Mode d'administration

- Comment et dans quels cas justifier scientifiquement une modification d'administration (une seule au lieu de deux injections préconisées dans l'AMM), le mélange de deux agents pathogènes alors que des vaccins à valence séparée ont une AMM, pour l'utilisation d'un autovaccin alors qu'un vaccin bénéficie d'une AMM pour la même indication ?

17 juin 2011

Annexe 2 : Présentation des positions divergentes

- Concernant les paramètres conditionnant l'efficacité des autovaccins, le point 4.1.1.1. Souche vaccinale n'a pas fait l'objet d'un consensus. Trois membres du groupe de travail, Mme Liber, ainsi que MM. Lautraite et Roberton, ont exprimé une position divergente sur les deux paragraphes suivants :

« Certaines bactéries, notamment les entérobactéries, présentent une grande variabilité génétique par mutations ou par acquisition de plasmides, bactériophages et transposons. Cette variabilité génétique a pour conséquence immédiate une grande variabilité antigénique, d'où l'importante plasticité des antigènes bactériens portés par les souches pathogènes circulant dans les élevages. Dans ce cadre, l'intérêt d'un autovaccin est de pouvoir adapter sa formulation à l'évolution de ces antigènes bactériens. A l'inverse, l'utilisation d'une même souche pendant plusieurs années induit un risque d'échec de la protection vaccinale.

Le prélèvement régulier d'échantillons visant à réisoler une souche bactérienne utilisée pour la préparation d'un autovaccin dans un élevage, permet de confirmer ou non la possibilité de poursuivre l'utilisation de cet autovaccin avec la souche ad hoc. Ce prélèvement régulier est à envisager au cas par cas, en fonction de la nature de l'agent pathogène. La connaissance régulièrement actualisée de la (des) souche(s) bactérienne(s) présente(s) dans un élevage est le meilleur garant du maintien de l'efficacité de l'autovaccin ».

Les experts ont argumenté leur position divergente comme suit :

« Il revient au prescripteur-clinicien de juger de la pertinence ou de la nécessité de renouveler la "souche" d'un autovaccin. Ce renouvellement ne trouve un sens qu'au regard des échecs vaccinaux généralement révélés par la réapparition de la maladie clinique. Il intervient alors naturellement à la suite de l'isolement, sur prélèvements issus d'animaux malades, d'une nouvelle "souche" de la bactérie responsable, ciblée initialement.

Aussi, "la réalisation de prélèvements réguliers visant à réisoler une souche bactérienne utilisée pour la préparation d'un autovaccin dans un élevage" est la plupart du temps difficile sinon impossible tant que l'autovaccin confère une protection efficace aux animaux vaccinés. En outre, lorsque cet isolement est possible, le seul outil objectif dont dispose le prescripteur pour justifier le recours à cette nouvelle souche dans la préparation de l'autovaccin est la réapparition de la maladie clinique visée. C'est donc la surveillance clinique régulière de la maladie (menée par le clinicien et l'éleveur) qui est l'élément le plus important du maintien de l'efficacité de l'autovaccin. »

- Le point 4.1.1.2. relatif aux vaccins multivalents n'a pas fait l'objet d'un consensus. Trois membres du groupe de travail, Mme Liber, ainsi que MM. Lautraite et Roberton, ont exprimé une position divergente sur le paragraphe suivant :

« Par ailleurs, la question peut se poser de la pertinence de maintenir un nombre important de souches dans la même préparation, tenant compte de l'historique de l'élevage et conduisant à une multiplicité d'antigènes, sans vérification de la persistance dans cet élevage des souches initialement isolées. »

Ils souhaitent le compléter par : *« Ce choix est de la responsabilité du prescripteur qui ré-évalue régulièrement l'intérêt de la formulation retenue en fonction de l'évolution sanitaire et du coût de l'autovaccin au regard de l'amélioration attendue et constatée ».*