

Maisons-Alfort, le 5 septembre 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur différentes problématiques concernant la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 24 juillet 2008 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) sur différentes problématiques concernant la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO).

Avis du groupe d'expertise collective d'urgence « Fièvre catarrhale ovine »

Le groupe d'expertise collective d'urgence « Fièvre catarrhale ovine » (Gecu FCO), nommé par décision du 09 septembre 2006, modifiée le 01 avril 2008, s'est réuni à l'Afssa et par moyens télématiques, le 3 septembre 2008, après avoir été saisi fin août et en disposant du document présentant les éléments de réponse proposés par l'ANMV. Il a formulé l'avis suivant :

« Contexte et questions posées »

- *Dans le cadre de la préparation de la campagne de prophylaxie contre la fièvre catarrhale ovine (FCO) 2008-2009, la Direction générale de l'alimentation a procédé à une série de consultations des organisations professionnelles concernées, qui ont attiré son attention sur un certain nombre de facteurs d'évolution de la situation en matière de vaccination et de statuts des animaux vaccinés.*
- *Les établissements pharmaceutiques disposent d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour commercialiser les vaccins contre la FCO destinés aux espèces bovine et/ou ovine à renouveler tous les ans, pour une période maximale de cinq ans. Dès lors qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM), nationale ou communautaire serait accordée à au moins un laboratoire, seul le vaccin bénéficiant d'une telle autorisation pourrait être utilisé dans la campagne vaccinale.*
- *Il ne peut être exclu que, pour la campagne de vaccination 2008/2009, a priori en l'absence de marché passé par l'Etat, les laboratoires cherchent à assurer la promotion de leurs vaccins, y compris pour ceux bénéficiant d'une ATU.*
- *A ce jour, aucun vaccin ne bénéficie d'une autorisation (ATU ou AMM) adéquate pour un usage chez les caprins. La note de service DGAL/SDSPA/N2008-8157 du 27 juin 2008 rappelle les conditions de l'application de la « cascade » lors de la vaccination des caprins.*
- *Dans le cadre de la campagne de prophylaxie 2008/2009, éleveurs et vétérinaires devront procéder à des choix pour concilier à la fois organisation efficace et couverture vaccinale optimale. Ainsi, certains animaux ne pourront pas être immédiatement retenus comme éligibles à la vaccination. Il s'agit notamment de jeunes veaux, nés de mères vaccinées. Ces derniers pourraient également être éligibles aux échanges intracommunautaires.*
- *Alors que durant la campagne de vaccination du printemps 2008, les animaux ont reçu une primo-vaccination à partir de vaccins contre le BTV 1 (Fort Dodge pour les bovins et les petits ruminants) ou contre le BTV8 (Intervet pour les bovins et Merial pour les petits ruminants), conformément aux termes des marchés publics conclus avec l'Etat, lors de la prochaine campagne 2008/2009, le choix du vaccin sera a priori libre. Il n'est donc pas*

exclu que de nombreux animaux se retrouvent vaccinés à l'aide d'un vaccin différent de celui employé pour la primo-vaccination.

Dans ce contexte, la Direction générale de l'alimentation a saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments le 24 juillet 2008 afin :

- i. de confirmer la caducité des ATU accordées jusqu'à présent aux vaccins employés dans la vaccination contre la FCO le jour où une AMM serait octroyée à l'un des vaccins pour une espèce donnée ;
- ii. de confirmer ou d'infirmer que l'article R.5441-82 du code de la santé publique interdit toute publicité faite pour un vaccin sous ATU ;
- iii. de faire, dès que possible, un point sur l'état d'avancement des connaissances et des travaux relatifs à l'efficacité des vaccins contre la FCO (sérotypage 8 essentiellement) chez les caprins ;
- iv. d'estimer le délai d'installation de l'immunité acquise chez le jeune via la prise de colostrum d'une mère immunisée, et par conséquent, sur l'âge à partir duquel un jeune, né de mère vaccinée, peut être convenablement vacciné ;
- v. de se prononcer sur l'âge en deçà duquel un jeune, né de mère immunisée, peut être expédié dans un autre Etat membre, sans qu'il n'ait été soumis à des tests préalables (sérologiques ou virologiques), compte tenu de l'immunité dont il dispose ;
- vi. de confirmer que le changement de vaccin d'une campagne à l'autre, y compris dans un délai inférieur à un an, n'a pas d'incidence particulière sur les capacités de réponse immunitaire de l'animal.

Méthode d'expertise

À la suite de la réunion du 3 septembre 2008, la cellule d'urgence du Gecu FCO a élaboré un projet d'avis qui a été discuté et validé par le Gecu FCO, le 05 septembre 2008.

L'expertise a été conduite en prenant en compte les documents suivants :

- la lettre du demandeur en date du 24 juillet 2008 ;
- les éléments de réponse élaborés par l'Afssa-ANMV en date du 31 juillet 2008 ;
- le fax du directeur du cabinet du Ministère de l'agriculture et de la pêche concernant la stratégie vaccinale contre le BTV1 reçu le 3 septembre 2008.

Argumentaire

1. Caducité des ATU accordées jusqu'à présent aux vaccins employés dans la vaccination contre la FCO le jour où une AMM serait octroyée à l'un des vaccins pour une espèce donnée

La réponse à cette question émane de l'ANMV, dans la mesure où elle ne concerne pas le Gecu FCO.

- D'après l'article L.5141-10 du code de la santé publique, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est prévue lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié.
- En tout état de cause, si un vaccin dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), il sera difficile de maintenir une ATU pour un vaccin disposant des mêmes indications dans la même espèce.
- Par contre, si l'espèce est différente, si les indications sont différentes ou si les doses nécessaires ne sont pas disponibles le maintien des ATU peut se justifier. Cela a notamment été le cas pour les vaccins contre l'influenza aviaire

2. Interdiction de toute publicité faite pour un vaccin sous ATU

Comme pour la précédente question, la réponse émane de l'ANMV.

- L'article R.5141-82 du code de la santé publique interdit « la publicité faite, sous quelque forme que ce soit, pour des médicaments vétérinaires dont la mise sur le marché n'a pas été autorisée ».
- Il est rappelé que les résumés des caractéristiques des produits (RCP) disposant d'une ATU sont disponibles en ligne sur le site www.anmv.afssa.fr

3. Etat d'avancement des connaissances et des travaux relatifs à l'efficacité des vaccins contre la FCO (sérotypage 8 essentiellement) chez les caprins

- Pour l'instant, on ne dispose pas de résultats d'évaluation de la protection vaccinale des caprins par les vaccins BTV8. D'après l'ANMV, une première phase d'études nécessaires a été achevée : la validation du pouvoir pathogène de la souche d'épreuve BTV8 sur caprins. Cette souche d'épreuve disponible s'avère avoir un pouvoir pathogène pour les caprins suffisant pour l'évaluation de l'efficacité des vaccins utilisés dans cette espèce. Deux fabricants de vaccins ont donné tout récemment leur accord pour participer à l'étude d'efficacité programmée pour les mois d'octobre-novembre 2008.
- La vaccination des caprins, si elle devait être réalisée, aurait pour objectif de diminuer la circulation virale, et non de protéger cliniquement cette espèce, reconnue moins sensible au sérotypage 8 du virus de la FCO que les ovins ou les bovins. Ainsi, en 2007 en France, malgré l'importance de l'épizootie à BTV8, peu de cas cliniques ont été rapportés chez les caprins.
- Dans la situation actuelle, le Gecu FCO recommande donc :
 - i. si un objectif d'éradication de la FCO était envisagé, de vacciner cette espèce, notamment dans des zones où la population caprine est importante ;
 - ii. en dehors d'un objectif d'éradication de la maladie, la vaccination des caprins n'est pas prioritaire, notamment parce qu'elle viendrait en compétition avec celle des ovins en période de pénurie de doses vaccinales.

4. Délai d'installation de l'immunité acquise chez le jeune bovin via la prise de colostrum d'une mère immunisée

- Le niveau de protection du jeune né de mère immunisée, obtenu via le transfert passif des anticorps du colostrum, dépend de la production satisfaisante de colostrum par la mère (en quantité et en qualité) ainsi que de l'ingestion et de l'absorption correcte par le veau. La durée de cette immunité passive est elle-même dépendante de la quantité d'anticorps ingérés et absorbés ainsi que de leur qualité. Les études portant sur d'autres virus bovins (BVDV, BHV, PI3, BRSV) montrent qu'elle est relativement courte, la demi-vie des Ig G étant en moyenne de 16 à 38 jours.
- La présence et la persistance des anticorps d'origine maternelle contre le virus de la FCO n'ont pas été documentées dans les dossiers d'AMM. La protection induite par ces anticorps n'a pas été étudiée dans les conditions de laboratoire à l'aide d'une épreuve virulente.
- Les anticorps maternels peuvent interférer avec le développement de l'immunité active chez le jeune. En conséquence, la période optimale de la vaccination du jeune issu d'une mère vaccinée dépend de l'animal lui-même, du niveau résiduel d'anticorps maternels et du vaccin utilisé.

- Par ailleurs, pour les bovins l'âge minimal de la vaccination recommandé par les firmes est variable (cf. tableau ci-dessous) :

Vaccin	Age de la vaccination
Bovilis BTV8 (Intervet)	1 mois
Zulvac 8 Bovis et Zulvac 1 Bovis (Fort Dodge)	2,5 mois
BTVPurAISap8 (Merial)	1 mois, excepté chez les jeunes nés de mères vaccinées (2,5 mois dans ce cas).

- En l'absence de données spécifiques au BTV8 sur cette question et étant donné la variabilité individuelle de réponse, le Gecu considère qu'il est possible de vacciner les jeunes bovins vers l'âge de deux mois¹, malgré l'éventuelle interaction de l'immunité colostrale, d'autant que la primo-vaccination consiste en deux injections et qu'il s'agit de vaccins inactivés dont les adjuvants peuvent avoir un effet non négligeable dans l'induction de l'immunité post-vaccinale.
- L'Afssa se propose de mettre en place une étude de terrain afin d'obtenir des données permettant de déterminer l'âge optimal de vaccination des jeunes ovins et bovins nés de mères infectées et/ou vaccinées. L'aide des organisations professionnelles à vocation technique sera nécessaire afin de réaliser des prises de sang régulières dans quelques élevages et de coordonner les opérations sur le terrain.

5. Age en deçà duquel un jeune bovin, né de mère immunisée, peut être expédié dans un autre Etat membre

- La présence et la persistance des anticorps d'origine maternelle contre le virus de la FCO n'ont pas été documentées dans les dossiers d'AMM. La protection induite par ces anticorps n'a pas été étudiée dans les conditions de laboratoire à l'aide d'une épreuve virulente.
- Des études ont également rapporté qu'en cas d'infection de la mère par le BTV8 suffisamment tôt au cours de la gestation, des jeunes bovins pouvaient devenir immunotolérants au virus de la FCO².
- Le Gecu estime qu'en l'état des connaissances actuelles concernant la présence et la persistance des anticorps d'origine maternelle contre le virus de la FCO chez le jeune bovin et l'existence possible de veaux immunotolérants nés de mères infectées, il n'est pas possible de considérer que le simple fait d'être né d'une mère vaccinée puisse garantir l'absence d'infection du jeune.

¹ Cette formulation tient au fait que les experts considèrent, qu'étant donné les contraintes rencontrées sur le terrain, l'âge minimal de vaccination devrait ne pas être utilisé de façon trop stricte, notamment si le choix est à faire entre ne pas pouvoir vacciner un animal parce qu'il a un peu moins de deux mois ou le vacciner bien qu'il n'ait pas encore atteint l'âge de deux mois.

² De Clercq K. et al (2008). *Transplacental infection and apparently immunotolerant induced by a wild-type Bluetongue virus serotype 8 natural infection*. *Transboundary and emerging diseases*, pp. 1-8.

6. **Changement de vaccin d'une campagne à l'autre et rappel vaccinal**

- *A priori, dans la mesure où les vaccins utilisés sont des vaccins inactivés, un effet négatif sur les fonctions immunologiques des animaux vaccinés semble peu plausible.*
- *Concernant l'efficacité de la prochaine campagne de vaccination, aucune donnée n'est disponible actuellement sur la validité du schéma vaccinal de rappel préconisé par les firmes, à savoir une seule injection. En théorie et en l'absence de données, pour obtenir une efficacité optimale, le protocole de primo-vaccination en deux injections devrait être répété même chez les animaux déjà vaccinés lors de la première campagne.*
- *Cependant, compte tenu des informations recueillies à la suite de l'utilisation de vaccins inactivés adjuvés contre d'autres sérotypes de la FCO, notamment ceux utilisés en Corse, le Gecu considère plausible une durée d'immunité induite par de tels vaccins d'environ un an. Dans la situation actuelle et dans l'attente de résultats à venir, le Gecu FCO considère qu'il est possible :*
 - i. *pour les animaux recevant un rappel avec le vaccin utilisé pour la primo-vaccination, de n'utiliser qu'une seule injection annuelle de rappel ;*
 - ii. *Il en est de même pour les animaux recevant une injection vaccinale de rappel avec un autre vaccin que celui utilisé lors de la primo-vaccination. En effet, pour un même sérotype, les différents vaccins disponibles en France utilisent les mêmes antigènes de souches identiques (ou semblables), sont produits sur les mêmes systèmes cellulaires de culture (BHK 21) et induisent chez les animaux vaccinés des réponses immunitaires comparables, même si la nature de l'adjuvant peut en moduler certaines caractéristiques.*
- *Le Gecu FCO attire l'attention du gestionnaire de risque sur le fait que cette réponse se situe dans le cadre d'une situation difficile, de pénurie de doses vaccinales, en faveur d'un rappel sous forme d'une unique injection. Des études complémentaires devraient être réalisées pour valider ces estimations sur la durée de l'immunité après primo-vaccination et sur le protocole du rappel vaccinal.*
- *Le Gecu souligne enfin l'importance de pratiquer une campagne vaccinale la plus courte possible, avant le début de l'activité vectorielle.*

Conclusions et recommandations

Le Gecu FCO réuni le 3 septembre 2008 à l'Afssa et par moyens télématiques, a étudié différentes problématiques concernant la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine.

Concernant la vaccination des caprins, il considère que :

- i. *si un objectif d'éradication de la FCO était envisagé, il serait souhaitable de vacciner cette espèce, notamment dans des zones où la population caprine est importante ;*
- ii. *en dehors d'un objectif d'éradication de la maladie, la vaccination des caprins n'est pas prioritaire notamment, parce qu'elle viendrait en compétition avec celle des ovins en période de pénurie de doses vaccinales.*

En l'absence de données spécifiques au BTV8 sur la durée de l'immunité passive acquise chez le jeune via la prise de colostrum d'une mère immunisée, le Gecu considère qu'il est possible de vacciner les jeunes bovins vers l'âge de deux mois (cf. renvoi infrapaginal page 4/6).

Le Gecu estime qu'en l'état des connaissances actuelles concernant la présence et la persistance des anticorps d'origine maternelle contre le virus de la FCO chez le jeune bovin et l'existence possible de veaux immunotolérants nés de mères immunisées, il n'est pas possible de considérer que le simple fait d'être né d'une mère vaccinée puisse garantir l'absence d'infection du jeune.

Pour la prochaine campagne vaccinale, le Gecu considère qu'il serait possible de n'utiliser qu'une seule injection annuelle de rappel chez tous les animaux ayant reçu une primo-vaccination, et ce quelle que soit la nature du vaccin inactivé utilisé en 2008.

Il souligne l'intérêt de disposer dans l'avenir des résultats des études nécessaires pour compléter les dossiers d'autorisation de ces vaccins.

Enfin, le Gecu FCO souhaite rappeler qu'il est indispensable de pratiquer une campagne vaccinale 2008/2009 la plus courte possible, avant le début de l'activité vectorielle.

Mots clés : Fièvre catarrhale ovine, campagne vaccinale 2008/2009 »

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du 24 juillet 2008 sur différentes problématiques concernant la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO).

La Directrice générale de l'Agence
française de sécurité sanitaire
des aliments

Pascale BRIAND