

LES VACCINS AUJOURD'HUI CHEZ L'ANIMAL : 2. ADAPTATION AUX ENJEUX SANITAIRES ET DÉFIS SOCIÉTAUX

UPDATE ON VETERINARY VACCINES: 2. ADAPTATION TO HEALTH ISSUES AND SOCIETAL CHALLENGES

Par Bertrand RIDREMONT¹

(Communication présentée le 15 décembre 2022*, manuscrit accepté le 20 février 2023)

RÉSUMÉ

Les vaccins vétérinaires présentent un intérêt de plusieurs ordres : clinique, épidémiologique, zootechnique, environnemental, économique. Ils jouent également un rôle dans l'éradication de certaines infections, la lutte contre les maladies émergentes animales et les zoonoses, la préservation de la biodiversité, la lutte contre l'antibiorésistance et la prévention des toxi-infections alimentaires. En conclusion, les vaccins vétérinaires constituent une réponse aux défis sanitaires et aux attentes sociétales en termes de bien-être animal, santé humaine, lutte contre l'antibiorésistance, sécurité alimentaire, préservation de l'environnement (concepts « *One Health* » et « *One Welfare* »).

Mots-clés : vaccins, vétérinaire, protection clinique, épidémiologie, économie, environnement, émergences, zoonoses, biodiversité, antibiorésistance, santé publique.

ABSTRACT

Veterinary vaccines are of high interest on several levels: clinical, epidemiological, zootechnical, environmental, economic. They have also a role in the eradication of some infections locally and around the world, the fight against emerging animal and zoonotic diseases, the preservation of biodiversity, the fight against antibiotic resistance and the prevention of foodborne outbreaks. In conclusion, veterinary vaccines are a response to health challenges and societal expectations in terms of animal welfare, human health, fight against antibiotic resistance, food safety, preservation of the environment ("One Health" and "One Welfare" concepts).

Keywords: vaccines, veterinary, clinical protection, epidemiology, economy, environment, emergences, zoonosis, biodiversity, antibiotic resistance, public health.

INTRODUCTION

L'intérêt de la vaccination de nos animaux domestiques s'est amplifié ces dernières décennies par rapport à un double contexte :

- « **One Health** » (« Une seule santé ») qui promeut une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et

planétaire. La médecine vétérinaire préventive y est parfaitement intégrée (Source : Dossier N°25 Agropolis International, Décembre 2019 ; <https://www.agropolis.fr/dossier-agropolis-sante-globale> ; figure 1).

- « **One Welfare** » (« Un seul bien-être ») qui s'appuie sur le principe d'interdépendance du bien-être animal et du bien-être des humains, et des interactions avec l'environnement.

1. Docteur vétérinaire, Consultant en santé et nutrition des animaux d'élevage. Membre titulaire de l'Académie vétérinaire de France. Courriel : ridremont@bbox.fr
ORCID : 0009-0001-6753-7721

* D'après la conférence « Les vaccins aujourd'hui chez l'animal » donnée lors de la séance quadri-académique (ANM, ANP, AAF, AVF) du 15 décembre 2022 consacrée à « Louis Pasteur : du vaccin à la santé globale », Salle des séances de l'Académie nationale de médecine.



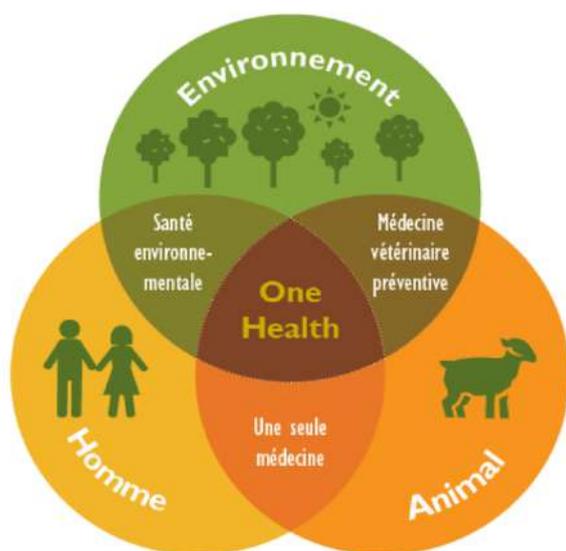


Figure 1 : Illustration du concept « One Health » (Source : Agropolis International, Décembre 2019).

VACCINATION VÉTÉRINAIRE ET PROTECTION CLINIQUE

La vaccination vétérinaire est un acte incontournable de la prévention vétérinaire et assure d'abord la protection clinique des animaux : réduction ou prévention des signes cliniques et de la mortalité, diminution des lésions voire des infections secondaires ou maladies associées pour les vaccins viraux ... Autant d'indications qui figurent dans la majorité des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des vaccins. La vaccination améliore donc la santé et le bien-être des animaux par cette prévention des maladies infectieuses.

Cette protection peut résulter d'abord d'une **immunisation active** de l'animal contre l'agent pathogène ciblé. Citons l'exemple des vaccins destinés à la prévention du chat vis-à-vis du virus de la leucose féline (FeLV) : en fonction des différents RCP, l'immunisation active peut permettre de réduire les signes cliniques de la maladie, prévenir les tumeurs lymphoïdes dues au virus de la leucose féline, ainsi que les maladies associées à l'infection par le FeLV. Une forme d'immunisation active originale en médecine vétérinaire est l'injection de vaccins aviaires *in ovo* qui est une méthode d'administration des vaccins dans l'œuf au couvoir. Cette technologie permet d'améliorer la protection vaccinale des oiseaux par la haute précision de l'injection réalisée dans l'œuf, et d'éliminer le stress de l'injection à l'éclosion. L'injection vaccinale se réalise généralement sur œufs embryonnés de 18 jours, juste avant le transfert des œufs en éclosiers. C'est une voie d'administration autorisée notamment pour les vaccins contre les maladies de Newcastle, Gumboro et Marek ainsi que pour la bronchite infectieuse, en développement sur des vaccins dirigés par exemple contre *Mycoplasma gallisepticum*, *Campylobacter jejuni*, les salmonelloses et coccidioses aviaires.

Un autre support de protection est constitué par l'**immunisation passive** pour laquelle il faut distinguer deux volets différents :

- L'administration directe d'anticorps contre l'agent pathogène ou contre une toxine de l'agent pathogène dans l'organisme (sérothérapie). En médecine vétérinaire peuvent être utilisés par exemple des sérums par voie parentérale ou orale à base d'anticorps spécifiques (exemple : dirigés contre *Escherichia coli* chez le veau) ou d'antitoxines (exemple : anticlostridiales).
- Le transfert d'anticorps de la mère à son fœtus ou à son nouveau-né, par suite de la vaccination des mères contre les antigènes ciblés.

La protection fœtale peut être illustrée par deux exemples :

- Dans l'espèce bovine, la vaccination des vaches contre le pestivirus de la Diarrhée Virale Bovine (BVD) empêche l'infection transplacentaire (sensibilité entre 30 et 125 jours de gestation) et la naissance de veaux infectés persistants immunotolérants (IPI) (Fray *et al.* 2000).

- Vacciner les truies avant la gestation contre le parvovirus porcine peut permettre de prévenir la transmission transplacentaire du virus de la truie vers le fœtus et l'apparition de troubles de la reproduction (infertilité, mortalité embryonnaire, momification, mortinatalité) (Noguera *et al.* 2021).

L'importance relative des différents types de supports de l'immunité passive, transférée de la mère au nouveau-né, dépend du type de placentation chez les espèces animales domestiques : placenta diffus ou épithéliochoiral (cheval, porc), placenta cotylédonaire ou conjonctivochoiral (ruminants), zonaire ou endothéliochoiral (chien). Dans toutes ces espèces, le colostrum est une voie importante de transmission de l'immunité maternelle au jeune, voire prédominante à exclusive pour les deux premières catégories de placentation citées.

En médecine vétérinaire, de nombreux travaux et recherches s'organisent autour de la qualité du colostrum et de son transfert au jeune en période néonatale. Il existe, pour l'espèce bovine, différentes techniques non spécifiques pour apprécier la qualité du colostrum de la vache (pèse colostrum, réfractométrie optique, réfractométrie numérique) et le transfert colostrale chez le veau (dosage chimique des protéines totales sériques, réfractométrie optique, réfractométrie numérique, activité de la gamma-glutamyl transférase sérique) (Cornille *et al.* 2014). La qualité de la vaccination peut être évaluée en titrant les anticorps présents dans le colostrum. Une application pratique a été développée dans l'espèce porcine, par exemple sur les antigènes vaccinaux dirigés contre *E. coli* et *Pasteurella multocida* toxogène. Pour évaluer la qualité de la vaccination dans un élevage, le protocole consiste à prélever et analyser le colostrum de 15 truies de différents rangs de portée (Auvigne & Léger, 2013).

Chez les volailles, l'immunité passive est recherchée pour lutter par exemple contre les salmonelloses aviaires ou la maladie de Gumboro : les effecteurs humoraux de cette immunité sont les immunoglobulines Y (dans le jaune d'œuf) et les immunoglobulines A et M (blanc d'œuf).

VACCINATION ET PRÉSERVATION DES PERFORMANCES ZOOTECHNIQUES

Les maladies infectieuses des animaux de rente ont très souvent des conséquences sur les performances de production (viande, lait, œufs, ...) et de reproduction (fertilité, prolificité) en fonction des agents pathogènes, espèces animales et stades physiologiques.

Prenons l'exemple des diarrhées néonatales d'origine infectieuse du veau (virus, bactéries, coccidies, cryptosporidies, ...). Aghakeshmiri *et al.* (2017) ont montré que des génisses laitières atteintes de gastro-entérites néonatales au cours de leur premier mois de vie avaient des problèmes de reproduction (fertilité diminuée et taux plus faible de mise-bas) et des baisses de production laitière durant leur première lactation. La mise en place d'une vaccination dirigée contre les diarrhées néonatales (via notamment la vaccination des mères) permet de préserver la croissance de génisses laitières avant sevrage avec des conséquences positives sur la première lactation : ainsi un gain de 100 grammes par jour sur la période naissance-sevrage permet de gagner 155 kg de lait en première lactation (Soberon & Van Amburgh, 2013). Un succès vaccinal majeur en production porcine a été l'introduction des vaccins inactivés dirigés contre *Mycoplasma hyopneumoniae*. En France, la vaccination est très utilisée en élevage, depuis plus de 25 ans. On évalue à 90% les élevages de production qui utilisent la vaccination (une dose ou double dose dans le jeune âge) pour diminuer l'impact de l'infection par *M. hyopneumoniae*. Les vaccins contre cette bactérie améliorent les performances zootechniques (Gain Moyen Quotidien, Indice de Consommation entre autres), en plus de réduire les symptômes et les lésions pulmonaires (Kobisch & Marois, 2008).

Cet effet positif des vaccins sur les performances zootechniques peut être observé même lors d'épisodes infectieux subcliniques. Dans un contexte clinique sans signe évident de maladie d'amaigrissement du porcelet (MAP) ou de maladies associées, mais en présence de circulation du circovirus porcin de type 2 (PCV2), la vaccination PCV2 :jh des truies et des porcelets permet une amélioration significative de l'indice de consommation en engraissement, en comparaison à la seule vaccination des truies (Corrége *et al.* 2015).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES : UN IMPACT ENVIRONNEMENTAL FAVORABLE

L'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA, anciennement OIE) estimait en 2015 à 20% la perte de production animale liée aux maladies au niveau mondial (Source : OIE, 2015 ; https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Key_Documents/ANIMAL-HEALTH-EN-FINAL.pdf). Ce sont davantage les maladies enzootiques par rapport aux épizooties qui ont un impact défavorable sur la production et, de manière générale, la productivité des animaux de rente (Source : ClimateXChange, 2016 ; https://www.climatechange.org.uk/media/2031/livestock_health_and_ghg.pdf). Un secteur de recherche qui s'est développé ces dernières années quant à l'impact de l'élevage sur l'environnement s'est focalisé sur l'empreinte carbone à travers les émissions de gaz à effet de

serre (GES, dont surtout le méthane ou CH₄ est un fort contributeur). En 2020, l'inventaire national des émissions françaises de GES attribue à l'agriculture 20,6 % de ses émissions, dont 49% proviennent de l'élevage (Source : Rapport Secten, Citepa, juin 2022 ; https://www.citepa.org/wp-content/uploads/Citepa_Rapport-Secten-2022_Rapport-complet_v1.8.pdf).

La manière dont la santé animale affecte l'intensité des émissions gazeuses est constituée par une réduction de l'efficacité productive (productivité) et par ce que l'on peut désigner par des « émissions improductives » liées à la mortalité et la morbidité des animaux (Source : Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation ou FAO, 2022 ; <https://www.fao.org/documents/card/fr/c/cc0431en/>). Un rapport publié au Royaume-Uni a estimé l'impact environnemental de dix maladies endémiques des ruminants (ADAS, 2015). Par exemple, sur la base de la quantité de GES par kg de viande bovine produite, le pourcentage d'augmentation relative pour des animaux malades par rapport à des animaux sains était respectivement et dans l'ordre décroissant de 130% (BVD), 40% (paratuberculose), 20% (salmonellose et rhinotrachéite infectieuse bovine ou IBR), 4% (diarrhée et pneumonie du veau). Cet impact sanitaire sur les GES était moins prononcé pour les bovins laitiers, mais l'impact global des maladies sur les émissions gazeuses des vaches laitières est estimé à 24%.

En conséquence, une meilleure conduite zootechnique et sanitaire des élevages, à travers notamment la santé animale et l'alimentation, pourrait réduire les émissions gazeuses des animaux de rente de 30% (Source : Animal Health Europe ; <https://figures.animalhealtheurope.eu/>). L'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) a identifié les vaccins comme une technologie avec un « potentiel fort pour réduire les émissions gazeuses » (Source : FAO, 2013 ; <https://www.fao.org/3/i3437e/i3437e.pdf>). Elle prend des exemples dans des maladies infectieuses ou parasitaires tropicales : la seule vaccination contre la theileriose bovine ou fièvre de la côte orientale (« East Coast Fever »), due à un protozoaire parasite (*Theileria parva*), permettrait de réduire les émissions de GES de 8 à 40% selon les pays concernés (Kenya, Ouganda, Tanzanie) (Source : FAO, 2022 ; <https://www.fao.org/documents/card/fr/c/cc0431en/>). Pour citer une maladie virale des ruminants commune en Europe, la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR), une vaccination contre cette herpesvirose bovine, permettant de diminuer de 75% la forme clinique, entraînerait une diminution en valeur absolue de 1,5 à 3% des GES du lait (Source : ClimateXChange ; https://www.climatechange.org.uk/media/2031/livestock_health_and_ghg.pdf).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES : INTÉRÊT ÉCONOMIQUE

A l'échelle macroéconomique, l'impact des maladies infectieuses épizootiques est souvent supérieur à celui des infections enzootiques. Si l'on prend le cas de la fièvre aphteuse (FA, virose non-zoonotique), pour laquelle des vaccins existent, Knight-Jones & Rushton (2013) avaient estimé l'impact économique annuel dans les régions endémiques, au niveau des seules pertes directes, entre 6,5 et 21 milliards de dollars (USD). Ces chiffres ne prennent pas en compte les pertes indirectes en relation avec le coût des contrôles, l'accès diminué aux marchés extérieurs... On ne prend pas en compte non plus l'impact psychologique et média-

tique des épizooties animales (zoonotiques ou non) sur le grand public : durant l'épisode de FA au Royaume-Uni en 2001, 6 millions d'animaux ont été abattus. Les salmonelloses (hors fièvre typhoïde), pour lesquelles il est possible de vacciner les volailles domestiques en amont, sont responsables chaque année de 3,4 millions de cas de toxi-infections alimentaires à travers le monde, avec toutes les conséquences sanitaires et économiques (Ao *et al.* 2015). Un exemple national récent est illustré par l'épisode de fièvre catarrhale ovine (FCO), due au sérotype 8 de cet orbivirus, chez les ruminants entre 2006 et 2008. L'impact financier a été estimé pour la seule année 2017 à 1,4 milliard de dollars (USD) pour la France et les Pays-Bas réunis (Rushton & Lyons, 2015). Grâce à des campagnes de vaccination d'abord obligatoires (2008-2010) puis volontaires (2010-2012), les sérotypes 1 et 8 du virus ont été éradiqués, la France étant déclarée indemne de FCO en décembre 2012. En regard du coût de cet épisode infectieux, le budget de la France pour la campagne de vaccination obligatoire a été de 98 millions d'euros pour l'année 2010. Durant cette période, à propos des échanges internationaux, seuls les animaux vaccinés pouvaient être exportés au sein de la communauté économique européenne (CEE) avec des exigences supplémentaires (absence de signes cliniques, protection contre les insectes, tests de diagnostic, ...) pour l'exportation vers des pays tiers hors CEE.

A l'échelle microéconomique (unité de production), la mise en place d'une vaccination se raisonne aussi en termes de retour sur investissement : coût de la maladie infectieuse (direct et indirect) *versus* coût de la vaccination. L'infection des bovins par le pestivirus de la BVD coûte plusieurs dizaines d'euros par vache présente et justifie donc largement la mise en place de mesures préventives. En effet, selon les différentes études publiées, le coût de cette infection virale est très souvent situé autour de 70-80 € par vache avec des extrêmes situés entre 0 et 600 € par vache. Même dans les élevages où il existe déjà une certaine immunité naturelle par suite d'une primo-infection, les pertes restent substantielles, environ 33 € par vache et par an. Si on inclut dans le calcul les coûts du contrôle de la maladie, le bénéfice d'une prévention reste élevé : entre 2,40 et 33,40 € par vache selon une étude portant sur des bovins allaitants et en fonction des mesures de prévention mises en place (dont la vaccination) (Source : BVD Observatoire ; <https://www.bvdobservatoire.com/> CONSEQUENCES-ECONOMIQUES).

Une étude anglaise a chiffré le coût du piétin (pathologie locomotrice des ovins due à *Fusobacterium necrophorum* et *Dichelobacter nodosus*) à 10 £ (livres sterling) par brebis. La mise en place d'un plan en 5 points (dont une vaccination bisannuelle systématique) a permis de réduire l'incidence du piétin, dans des troupeaux du Royaume-Uni, de 10 à 2%, avec un bénéfice économique de 4,4 £ par brebis (Source : ADHB, 2015 ; <https://ahdb.org.uk/knowledge-library/>).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES ET LA PRÉSERVATION DE LA BIODIVERSITÉ

Pour certaines organisations spécialisées dans la préservation de la biodiversité, les interactions entre l'être humain, les

animaux domestiques et les animaux sauvages sont courantes et peuvent entraîner la propagation d'agents pathogènes entre les espèces. Ces interactions se traduisent généralement par la transmission de bactéries, virus ou parasites de la faune domestique à la faune sauvage ; certains de ces agents pathogènes peuvent avoir des effets dramatiques sur la faune sauvage. Ainsi, plus de 80 % des agents pathogènes de la faune domestique peuvent affecter la faune sauvage (Source : Conservation Nature, <https://www.conservation-nature.fr/biodiversite/>). Plus de 50 maladies affectant les animaux sauvages, susceptibles également d'avoir de graves conséquences sur la santé du bétail domestique et/ou la santé publique, peuvent affecter négativement la conservation de la faune sauvage. Le développement de l'élevage peut jouer un rôle plus indirect dans les émergences de pathogènes à l'interface entre faune sauvage et populations humaines (Delabouglise *et al.* 2022). Cependant, si, pendant longtemps, on a considéré que les espèces sauvages étaient victimes des maladies des animaux domestiques, l'inverse apparaît actuellement plus probable. En effet, les mesures prophylactiques (dont la vaccination) appliquées dans les cheptels bovins, ovins, caprins, porcins, aviaires et cunicoles au cours des dernières décennies ont permis l'amélioration de l'état sanitaire des élevages, en particulier pour les maladies contagieuses soumises à déclaration obligatoire (allant même parfois jusqu'à des mesures drastiques d'éradication) (Brugère-Picoux & Le Flo'h Soye, 2014). Des mesures strictes de biosécurité, en complément de stratégies vaccinales, limitent fortement le risque de transmission d'agents pathogènes des animaux d'élevage vers la faune sauvage, mais il est plus difficile d'appliquer les mêmes mesures de biosécurité sur la faune sauvage qui a pu être contaminée ou non par les animaux domestiques (Brugère-Picoux & Le Flo'h Soye, 2014). Si l'on prend l'exemple de la myxomatose qui est due à un poxvirus chez les lagomorphes, son réservoir principal est constitué par le lapin de garenne (100% d'adultes séropositifs dans l'étude de Calvete *et al.* 2002), plus rarement le lièvre. Le contact de lapins d'élevage avec les lapins de garenne est évidemment un facteur de risque majeur de contamination : d'ailleurs, la myxomatose est encore bien présente dans les clapiers et élevages fermiers alors qu'elle tend à devenir moins fréquente dans les élevages « hors sol » (Boucher, 2013). La vaccination contre la myxomatose (et maintenant la maladie hémorragique du lapin ou VHD) est souvent présentée comme la solution qui permettra d'endiguer la raréfaction du lapin de garenne. L'espoir de disposer un jour de procédés de vaccination réellement adaptés aux populations sauvages est régulièrement entretenu par des informations publiées dans la presse cynégétique, sans qu'il soit facile de prendre le recul nécessaire à la juste appréciation de leur intérêt potentiel. En tout cas, les obstacles sont nombreux en termes pratiques, économiques et réglementaires (Guitton & Marchandeu, 2007).

RÔLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

Les vaccins peuvent être utilisés bien au-delà du seul objectif de conférer une protection clinique à la population vaccinée. Ils peuvent aussi constituer des outils puissants pour la maîtrise des maladies infectieuses dans les populations, à travers notamment le principe de l'immunité de troupeau (« herd immunity »). L'effet

de programmes de vaccination à l'échelle de la population générale est le résultat d'un impact collectif de vaccinations individuelles sur la transmission de l'infection au sein de cette population. L'impact à l'échelle de la population d'un programme de vaccination dépend de trois facteurs principaux (Rose & Andraud, 2017) : le potentiel de transmission de l'agent pathogène, l'efficacité vaccinale vis-à-vis de la transmission et le taux de couverture vaccinale au sein de la population. Au niveau des vaccins, dans une approche de protection individuelle, sont menées en conditions expérimentales des épreuves virulentes (« *challenges* ») qui permettent d'évaluer certaines propriétés en lien avec la transmission de l'agent pathogène. Ainsi, les indications figurant dans les RCP de certains vaccins (viraux essentiellement mais parfois bactériens ou parasitaires) mentionnent que l'immunisation permet soit de « prévenir » (la réplication virale, la virémie) soit de « réduire » (la virémie, la charge virale tissulaire, l'excrétion virale ou bactérienne ou ookystale). On peut citer comme infections concernées la maladie d'Aujeszky, la circovirose porcine à PCV2, le syndrome dysgénésique respiratoire por-

cin (SDRP ; Figure 2 ; Drexler *et al.* 2006), les salmonelloses et coccidioses (des volailles) ou la leucose féline. Mais l'essentiel est d'étudier comment l'agent pathogène se propage au sein d'une population vaccinée et quels facteurs sont susceptibles de modifier la transmission. Souvent les approches d'évaluation de l'efficacité d'une vaccination au sein de populations animales sont réalisées en conditions expérimentales, sur le principe d'animaux vaccinés « contacts » au milieu de congénères infectés. Peu d'études sont conduites sous forme d'approches observationnelles en conditions réelles. Ainsi, Rose & Andraud (2017) soulignent que les travaux quantitatifs d'évaluation de l'effet de la vaccination sur la transmission des agents pathogènes porcins ont été réalisés en conditions expérimentales, sauf pour la maladie d'Aujeszky pour laquelle plusieurs études d'évaluation en conditions réelles ont été conduites à la fin des années 1990. Ces mêmes auteurs observent que globalement, les études les plus nombreuses portent sur la maladie d'Aujeszky et la peste porcine classique en raison de l'importance de ce type d'information pour la mise en place de plans d'éradication de ces maladies réglementées.

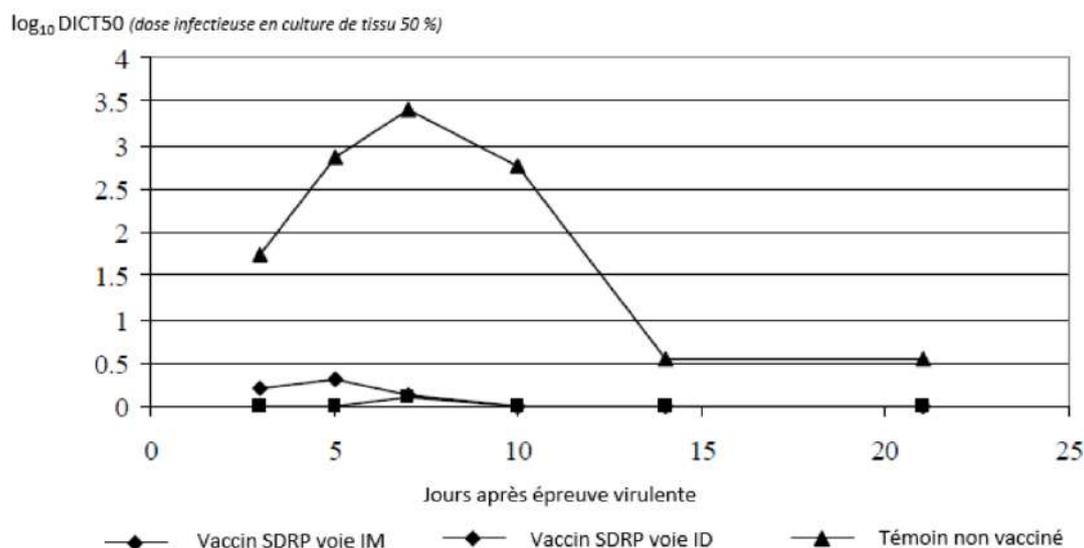


Figure 2 : Courbes de virémie sur porcelets de 2 semaines vaccinés (vaccin SDRP par voie intramusculaire ou intradermique) ou non vaccinés soumis à une épreuve virulente (virus sauvage du SDRP inoculé par voie intranasale) 24 semaines après vaccination (Drexler et al. 2006).

Le principe d'une vaccination de masse d'une population animale (troupeau ou élevage) peut donner des résultats en termes de maîtrise de la circulation virale au sein de cette collectivité. De nombreuses études de terrain ont été réalisées par exemple pour le SDRP chez le porc (Pileri & Mateu, 2016). Un protocole dit de « stabilisation » de cette infection virale en élevage a pour objectif de produire des porcelets négatifs à partir de truies positives au virus : il associe avec succès une vaccination intensive des cochettes, truies et porcelets à l'aide d'un vaccin vivant atténué, une « fermeture » de l'élevage (pas d'introduction de cochettes) et un flux unidirectionnel des animaux et humains (Ridremont & Lebret, 2006).

CONTRIBUTION DES VACCINS VÉTÉRINAIRES AUX PLANS D'ÉRADICATION

La « vaccination-éradication » vise à interrompre le cycle épidémiologique, donc à entraîner la disparition de l'agent pathogène grâce à une immunisation systématique (Brémaud & Vindrinet, 1994). Il faut d'abord rappeler que la première maladie animale éradiquée à l'échelle mondiale grâce à la vaccination a été la peste bovine (« *Rinderpest* ») en 2011. La peste bovine est une maladie virale contagieuse qui touche essentiellement les bovins et les buffles. Elle est due à un virus de la famille des Paramyxoviridae, du genre Morbillivirus. Le dernier foyer connu de peste bovine a éclaté au Kenya en 2001.

À l'échelle nationale ou régionale, des plans d'éradication de maladies infectieuses animales, intégrant des mesures de vaccination massive, ont été couronnées de succès. Cela a été le cas par exemple pour la maladie d'Aujeszky du porc en Bretagne. La lutte contre la maladie d'Aujeszky a débuté dans les années 1970. Elle a été rendue obligatoire sur l'ensemble du territoire national par arrêté du 6 juillet 1990, laissant toutefois à chaque département le choix d'opter pour une prophylaxie de type sanitaire (fondée sur un abattage sanitaire en cas de foyer) ou de type médical (fondée sur une vaccination obligatoire des reproducteurs et des porcs charcutiers). C'est ainsi que les départements de la Bretagne et le département du Nord ont adopté une prophylaxie médicale dans un premier temps pour, par la suite, opter pour une prophylaxie médico-sanitaire et enfin sanitaire (Source : Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire, 2013 ; <https://info.agriculture.gouv.fr/gedeil/site/bo-agri/instruction-N2013-8010>). De 1994 à 1999, la prévalence de l'infection a diminué de manière significative, grâce notamment au maintien de la vaccination généralisée obligatoire, basée sur une vaccination à l'aide de vaccins à virus inactivé chez les truies et de vaccins à virus vivant chez les porcs charcutiers (vaccins délétés au niveau de la glycoprotéine gE ou gE-, voire au niveau de la thymidine-kinase ou tk-), en complément d'un suivi sérologique et d'un contrôle du mouvement des porcs (Vannier *et al.* 2002). Depuis début 2006, la vaccination est interdite sur le territoire continental et le statut indemne est obtenu en mars 2008 pour la France continentale et l'Île de la Réunion.

Un autre exemple significatif concerne l'éradication de la rage vulpine en France. Le succès, spectaculaire, n'a été rendu possible que grâce à la mise au point de vaccins utilisables par voie orale chez le renard et à leur emploi dans des conditions optimales sur le terrain. On peut affirmer que le retour au statut de pays indemne de rage a été possible essentiellement grâce à l'utilisation rationnelle de vaccins antirabiques administrés par voie orale, mis au point par la recherche vétérinaire (Toma, 2006).

À l'échelle locale, par exemple au niveau d'un élevage ou groupe d'élevages, il est également possible d'éliminer un agent pathogène. Dans le cas déjà évoqué du SDRP chez le porc, une vaccination de masse d'un troupeau avec des vaccins vivants atténués, en combinaison avec une marche en avant sur les secteurs d'engraissement, une « fermeture » de l'élevage (pas d'introduction de cochettes) et des mesures drastiques de biosécurité, permet d'éradiquer l'infection virale dans l'unité de production, en fonction de la taille de cheptels, en 18 à 24 mois (Rathkjen & Dall, 2017 ; Toman *et al.* 2017).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES DANS LA LUTTE CONTRE LES ZONOSSES

Selon l'OMSA (<https://www.woah.org/fr/ce-que-nous-faisons/initiatives-mondiales/une-seule-sante/>), 60 % des agents pathogènes qui causent des maladies humaines proviennent des animaux domestiques et de la faune sauvage, et 75 % des agents pathogènes humains émergents sont d'origine animale. À l'échelle mondiale, il existe déjà, selon les maladies et les zones géographiques, des vaccins pour un grand nombre de zoonoses liées à des infections ou infestations (directes ou par voie alimentaire). Citons entre autres : la rage, la leptospirose, les viroses à Influenzavirus (« grippe »), les salmonelloses, la fièvre Q, le charbon, la teigne, la fièvre de la Vallée du Rift, les colibacilloses (ECEH = entérohémorragiques), le rouget, l'infection à virus West Nile, la leishmaniose, la toxoplasmose, la cysticercose... (adapté de Roth, 2011). D'autres maladies sont discutées sur leur potentiel aspect zoonotique telle la maladie d'Aujeszky.

Selon la Mutualité sociale agricole (MSA), les zoonoses les plus fréquentes transmises par les bovins sont la teigne, le charbon bactérien et la fièvre Q (Source : MSA Île-de-France ; <https://il.edefrance.msa.fr/lfp/documents/98865/7099727/ZOONOSES+ELEVAGE-Bovins.pdf> ; tableau 1).

Nom de la maladie	Type de maladie Agent pathogène	Mode de transmission	Signes de la maladie chez l'homme	
Teigne	Champignon : <i>Microsporum</i> ou <i>Trichophyton</i>	Contamination par contact cutané avec les animaux ou avec des éléments souillés	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : une semaine • Symptômes : apparition de lésions au niveau des zones de contact avec les animaux (cou, visage, avant-bras), anneaux rougeâtres qui démangent 	
Charbon bactérien	Bactérie : <i>Bacillus anthracis</i>	Contamination par contact cutané avec des animaux vivants ou morts ou inhalation de spores	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : 2 à 5 jours • Symptômes : forme cutanée dans 90% des cas (escarre noirâtre), forme digestive avec des douleurs abdominales ou forme respiratoire avec évolution rapide et grave 	
Fièvre Q	Bactérie : <i>Coxiella Burnetii</i>	Contamination par inhalation	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : 2 à 3 semaines • Symptômes : syndrome grippal, complications possibles chez les sujets à risques 	
Brucellose	Bactérie : <i>Brucella abortus bovis</i>	Contamination par contact cutané avec les animaux malades ou par ingestion de produits laitiers ou de viande crue	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : 1 à 4 semaines • Symptômes : fièvres, courbatures, sueurs abondantes 	
Listériose	Bactérie : <i>Listeria monocytogenes</i>	Contamination par contact cutané lors d'avortement ou de mise-bas	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : 3 à 70 jours, 3 semaines en moyenne • Symptômes : fièvre, fatigue, très rarement des lésions cutanées, risque d'avortement chez la femme enceinte 	
Salmonellose	Bactérie : <i>Salmonella typhimurium, enteritidis</i>	Contamination par contact mains-bouche avec les éléments souillés	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : 1 semaine • Symptômes : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée, forme grave chez les personnes immunodéprimées 	
Tuberculose bovine	Bactérie : <i>Mycobacterium bovis</i>	Contamination par inhalation en respirant des aérosols	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : variable • Symptômes : possibilité de fièvre modérée, fatigue générale, amaigrissement et symptômes qui dépendent de la localisation infectieuse 	
Encéphalopathie Spongiforme Bovine	Protéine prion	Contamination par plaie avec outil souillé par des substances nerveuses contaminées (moelle épinière, nerf...)	<ul style="list-style-type: none"> • Durée d'incubation : plusieurs années • Symptômes : troubles de l'équilibre et de la sensibilité, puis démence et décès au bout d'un an 	

Tableau 1 : Principales zoonoses transmises directement par les bovins (Source : MSA Île-de-France)

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les chiens sont principalement à l'origine des cas mortels de rage humaine et représentent jusqu'à 99% des cas de transmission à l'être humain. Vacciner les chiens sauverait 59 000 vies humaines chaque année. La vaccination des renards à l'aide de vaccins vivants atténués via des appâts a permis d'éradiquer la rage en Europe. Cependant, les programmes de vaccination sur les populations canines et leur implémentation à long terme restent un défi pour la plupart des pays en développement qui souvent échouent dans l'atteinte de l'objectif d'une élimination durable, voire d'un contrôle efficace et à large échelle (Bourhy *et al.* 2020 ; Tligui *et al.* 2020).

Dans les années 1980, les infections à *Salmonella* chez l'être humain, liées à la consommation d'œufs et de viande de poulet, ont considérablement augmenté au Royaume-Uni, incitant le gouvernement à décider l'abattage obligatoire des volailles infectées par *Salmonella*. Lorsque les vaccins contre les salmonelloses sont devenus disponibles, la filière avicole a commencé à vacciner volontairement les troupeaux de reproductrices « chair » et de pondeuses. En 2001, un comité d'experts a indiqué que la vaccination généralisée des troupeaux de ponte contre *Salmonella*, associée à des mesures d'hygiène renforcées des élevages, avait réduit l'incidence des salmonelloses d'origine alimentaire chez l'être humain. Le « *British Egg Industry Council* » a élaboré un code de bonnes pratiques exigeant la vaccination obligatoire de toutes les pondeuses contre *Salmonella*, ainsi que d'autres mesures, et le gouvernement a supprimé la politique d'abattage obligatoire. Les producteurs opérant sous ce code de qualité représentent désormais environ 85 % du marché total. De plus, le nombre de cas de salmonellose clinique humaine confirmés au laboratoire est passé de plus de 18 000 en 1993 à 459 en 2010 (Source : *Health for Animals*, 2019 ; <https://www.healthforanimals.org/resources/publications/publications/how-to-increase-animal-vaccination-80-recommendations-to-overcome-existing-barriers/>).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES FACE AUX MALADIES INFECTIEUSES (RÉ)ÉMERGENTES

Les maladies émergentes et ré-émergentes correspondent à des maladies dont l'incidence réelle augmente de façon significative pour une population donnée, sur un territoire donné. Il peut s'agir soit de maladies nouvelles, soit de maladies éradiquées qui réapparaissent, soit de maladies anciennement connues mais dont les causes ont été trouvées récemment, soit de maladies nouvelles pour une zone géographique donnée. Ces maladies peuvent aussi être favorisées par les effets des changements climatiques avec le déplacement de vecteurs, d'où l'émergence durant ces dernières années de maladies infectieuses à transmission vectorielle chez les animaux domestiques. Classiquement, en médecine vétérinaire, face à des émergences infectieuses, il n'existe que deux possibilités : l'euthanasie massive (« *stamping out* ») ou la vaccination (Pastoret, 2009). À ce titre, il est intéressant d'évoquer des maladies vectorielles animales non-zoonotiques. Si l'on reprend l'exemple précédemment étudié de la FCO chez les ruminants, suite à l'épisode

apparu en 2006 en France, une ré-émergence du sérotype 8 a été observée dès 2015 en France continentale, ainsi que l'émergence plus circonscrite du sérotype 4 en 2017 sur le continent et en Corse, phénomènes qui ont conduit un certain nombre d'élevages à vacciner leurs troupeaux bovins avec des vaccins inactivés.

La maladie de Schmallenberg, maladie émergente se traduisant notamment par des formes congénitales principalement chez les bovins et ovins, est due à un Orthobunyavirus (SBV) identifié en novembre 2011 en Allemagne. Elle est reconnue pour la première fois dans l'est de la France à la fin de janvier 2012. Durant une période de quelques mois, une flambée épidémiologique d'avortements et de malformations congénitales chez les veaux, les agneaux et les chevreaux, caractérisées par un syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie, est observée en Europe continentale (Collins *et al.* 2019). Dès la fin de janvier 2012, le Réseau français de santé animale (RFSA) est mandaté par le Ministère de l'agriculture afin de mettre au point, dans les meilleurs délais, un test sérologique et un vaccin adapté. Ainsi, parmi les actions à réaliser, sont envisagés la réalisation rapide d'un vaccin par les laboratoires pharmaceutiques et le développement et évaluation d'un vaccin recombiné contre le SBV (Institut national de la recherche agronomique ou INRA). Les vaccins déployés le plus rapidement possible sont classiquement de type inactivé. Si le besoin à terme d'une vaccination est confirmé, une deuxième génération de vaccins dits synthétiques est mise au point, la technologie de recombinaison présentant l'avantage d'assurer la distinction entre animaux vaccinés et infectés. Les échanges avec l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) permettent l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec circonstances exceptionnelles. Ainsi, au niveau national, deux vaccins inactivés contre le SBV obtiennent leurs AMM respectivement en juillet et août 2013. La réalisation du premier vaccin disponible n'a demandé que dix mois contre dix-neuf dans une situation similaire qui a été la réponse vaccinale à l'émergence du sérotype 8 du virus de la FCO (Ridremont *et al.* 2015). La crise de la FCO a certainement facilité la coordination nationale dans le développement de tests de diagnostic et de vaccins adaptés (Ridremont *et al.* 2015 ; Zientara & Lecollinet, 2015).

ADAPTATION DES VACCINS À L'ÉVOLUTION DES SOUCHES VIRALES DE TERRAIN

Un certain nombre de virus animaux ont la capacité d'évoluer dans le temps, à travers des phénomènes de mutation ou de recombinaison (Thiry *et al.* 2006). Dans le monde animal, certaines familles de virus sont plus concernées par ces évolutions génomiques : les influenza virus (poule, porc...), les coronavirus (poule, porc...), les arterivirus (porc, cheval...), les calicivirus (chat, lapin notamment).

La Bronchite Infectieuse Aviaire (BIA), due à un gammacoronavirus, représente une cause majeure de perte économique dans les élevages avicoles (ponte et chair), en particulier du fait de la chute de ponte très importante pouvant être observée (sans un taux de mortalité important chez la poule adulte) ou de l'atteinte respiratoire des jeunes (Brugère-Picoux & Bouzouaia, 2021). Le coronavirus responsable de la BIA présente un très grand poten-

tiel mutagène : la variabilité des souches de BIA est contrôlée par le séquençage de la partie hypervariable S1 de la glycoprotéine S (pour Spicule) qui est la cible dans la protection vaccinale (Bouzouaia, 2021). Ces dérives antigéniques permanentes exercent une influence sur l'efficacité des vaccins et la protection croisée entre souches. Le prérequis principal à la réussite de la vaccination est une surveillance constante des génotypes circulants dans la région. Un exemple de la coexistence de plusieurs variants à un moment donné est illustré dans la figure 3 (étude citée par Marguerie, 2020).

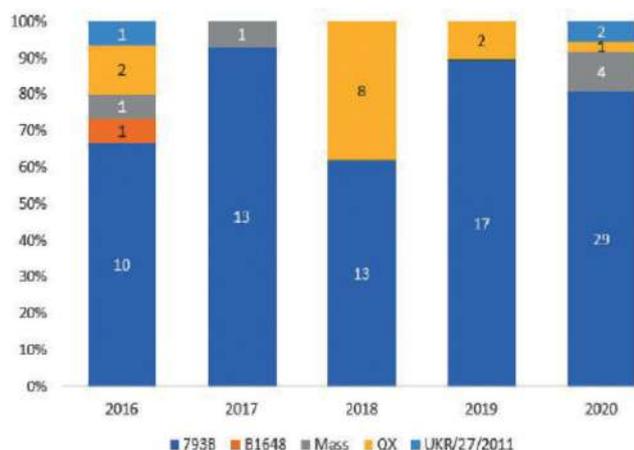


Figure 3 : Évolution des souches de virus BI isolées par PCR en France entre 2016 et 2020. Etude interne MSD France, d'après X-OvO Company (Richard Currie). Citée par Marguerie (2020).

Du fait de la grande variabilité du virus, le concept de prototypotype a été développé : il comprend l'ensemble des souches virales offrant la plus large protection contre les différents variants isolés sur le terrain permettant ainsi l'utilisation d'un seul vaccin. Le résultat de la vaccination va alors dépendre du degré de correspondance entre les virus terrain et les virus vaccinaux, et bien sûr de la maîtrise des techniques de vaccination de masse utilisées dans les élevages avicoles pour administrer les vaccins (soit vivants atténués seuls ou associés avec la maladie de Newcastle par nébulisation, soit inactivés adjuvés avec une souche ou en association par voie intramusculaire) (Marguerie, 2020 ; Bouzouaia, 2021). Une récente étude expérimentale (Flageul *et al.* 2022) a montré que des souches hétérologues de virus de la BIA inoculées à des poulets EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) vaccinés ou non évoluaient rapidement et différemment dans les deux groupes ; cela dit, moins de souches variantes étaient isolées chez les oiseaux vaccinés, ce qui reflète très probablement la réduction de la diversité de la population virale par la réduction de la charge d'ARN viral (environ dix fois), en raison de l'immunité induite par le vaccin.

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES DANS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Une communication récente dresse un panorama de l'intérêt des vaccins vétérinaires dans la lutte contre l'antibiorésistance (Ridremont, 2023). Les vaccins permettent souvent, par effet direct (vaccins bactériens) ou indirect (vaccins vi-

raux), de diminuer les prescriptions d'antibiotiques. Cette baisse de consommation des antibiotiques se traduit par une diminution du nombre de souches bactériennes résistantes ou du niveau de résistance des bactéries. À l'échelle de l'élevage, une vaccination de porcelets contre les colibacillooses de post-sevrage a permis d'obtenir une diminution significative du taux de mortalité et de l'exposition aux antibiotiques sur la même période d'élevage, sur la base de l'indicateur ALEA (« *Animal Level of Exposure to Antimicrobials* ») utilisé par l'Anses-ANMV pour l'étude des consommations d'antibiotiques vétérinaires (Gauvrit, 2020). À l'échelle d'une filière, l'introduction des vaccins dans les élevages de saumon en Norvège, avec des équipements de vaccination adaptés, a permis de réduire de 99% les prescriptions d'antibiotiques depuis 1981 (Source : *Animal Health*, 2019 ; <https://www.healthforanimals.org>). En médecine vétérinaire, la majorité des études font le lien entre utilisation des vaccins et diminution des prescriptions d'antibiotiques, puis entre réduction de l'usage des antibiotiques et diminution de l'antibiorésistance. On peut citer cependant des données relatives à l'utilisation de vaccins contre les coccidioses aviaires : pour certains auteurs (dont Williams, 2002), le développement de vaccins anti-*Eimeria* chez le poulet de chair a permis de réduire la résistance des oocystes aux anticoccidiens (dont les sulfamides).

En France, en ce qui concerne particulièrement les animaux de production, un ensemble d'actions ont été entreprises dans le cadre des deux premiers plans Écoantibio, pour promouvoir de meilleures pratiques de prévention des maladies, mettre en œuvre un usage prudent et raisonné des antibiotiques et développer des approches zootechniques et thérapeutiques alternatives (Ducrot *et al.* 2018). Le premier plan Écoantibio (2012-2016) a inscrit, dans le cadre de son axe 2 sur les alternatives, une mesure (N°15) intitulée « Promouvoir la recherche dans le domaine de l'immunité et de l'utilisation de vaccins ou d'auto-vaccins ». Le deuxième plan Écoantibio (2017-2021), dans son axe 1 sur la prévention des maladies infectieuses, a prévu une action (N°3) intitulée « Encourager l'usage des vaccins pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses » avec deux objectifs (Source : Ministère de l'Agriculture, 2017 ; <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>) :

- Identifier les maladies infectieuses entraînant un usage important d'antibiotiques pour leur traitement et pour lesquels des vaccins existent (y compris les maladies virales pour lesquels des prescriptions d'antibiotiques sont nécessaires pour le traitement de pathologies associées).
- Effectuer des études technico-économiques sur l'impact de la vaccination contre ces maladies (y compris l'impact des vaccins viraux).

VACCINS VÉTÉRINAIRES ET PRÉVENTION DES TOXI-INFECTIIONS ALIMENTAIRES

Les maladies d'origine alimentaire sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, affectant un tiers de la population humaine mondiale chaque année (Source : OMS, 2015 ; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf). Parmi les agents responsables, on dénombre des bactéries, virus et parasites. On s'en tiendra aux toxi-

infections alimentaires collectives (TIAC), définies comme l'apparition d'au moins deux cas similaires d'une symptomatologie, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire. Les TIAC sont des maladies à déclaration obligatoire depuis 1987. Une des TIAC les plus courantes est la salmonellose (infection par des salmonelles non typhiques) : les deux salmonelles les plus courantes sont *Salmonella Enteritidis* et *S. Typhimurium* (*S. Infantis* est parfois isolée lors de TIAC). La transmission aux humains se fait essentiellement par la consommation d'aliments crus ou peu cuits. Les données épidémiologiques françaises et européennes révèlent l'implication d'une grande variété d'aliments dans les TIAC : les œufs et les produits à base d'œufs crus, les viandes insuffisamment cuites, préparations de viandes et produits à base de viande crue, les produits laitiers non pasteurisés, les végétaux crus, les produits de la pêche, les produits secs (épices, poudre de lait, fruits secs) (Source : Anses 2020 ; <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0153Ra.pdf>).

En France, la vaccination « Salmonelloses » (avec des vaccins pouvant associer deux ou trois sérovars de salmonelles précédemment évoquées, administrables *per os* ou par voie intramusculaire) est autorisée sous conditions par les plans de lutte pour les troupeaux de reproducteurs en multiplication des filières chair et dinde et les troupeaux de poudeuses et futures poudeuses (vaccins inactivés uniquement sauf dérogation). En effet, l'utilisation de vaccins vivants atténués est autorisée par dérogation dans les troupeaux de poulettes futures poudeuses d'œufs de consommation, destinés à des sites de ponte contaminés au cours des deux années antérieures. Des mesures consolidées, comme des programmes de vaccination et une biosécurité rigoureuse ainsi que des contrôles efficaces, peuvent être efficaces dans la lutte contre les salmonelloses d'origine alimentaire chez l'être humain (EFSA, 2021).

PERSPECTIVES DE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

Améliorer la disponibilité des vaccins vétérinaires au niveau régional et mondial

En premier lieu, il y a nécessité de développer des vaccins pour des espèces d'importance croissante ou indications de maladies infectieuses ayant une évolution notable en termes d'épidémiologie. Se pose le problème de la disponibilité de vaccins pour des marchés souvent appelés « de niche » mais qui peuvent avoir à un niveau régional une importance non négligeable (cas des volailles dites « secondaires » en France ou des Nouveaux Animaux de Compagnie ou NAC). Initiée par le RFSA et gérée désormais par l'ANMV, une **cartographie des « gaps » thérapeutiques** actualisée en mai 2022, relayée par la plate-forme internationale *Discontools*, a notamment mis en évidence (<https://www.reseau-francais-sante-animale.net/wp-content/uploads/2022/06/Cartography-of-therapeutic-gaps-in-France-DISCONTTOOLS-2022-05-13-1.pdf>) :

- La nécessaire amélioration de certains vaccins en termes d'efficacité (exemples de l'Influenza chez le porc et les volailles,

des colibacilloses néonatales chez les ovins et caprins).

- L'intérêt de mener des recherches sur des vaccins actuellement non disponibles pour prévenir certaines infections (par exemple pour les maladies bactériennes des poissons ou les diarrhées néonatales à Rotavirus dans l'espèce porcine).

La définition des « gaps » vaccinaux les plus préjudiciables à une échelle mondiale peut se faire selon une priorisation rationnelle des maladies infectieuses, comme l'ont réalisé Charlier *et al.* (2022) en affectant un score global, prenant en compte tous les aspects de santé globale et de bien-être, à ces infections : ainsi, sur les 10 premières maladies répertoriées par ordre de priorité figuraient sept maladies ou complexes de maladies d'origine virale (Nipah, Fièvre de la vallée du Rift, Peste porcine africaine ou PPA, Peste des petits ruminants, Orthopoxviroses, Fièvre aphteuse, Parapoxviroses). L'absence de vaccin sain et efficace est très judiciable face à des maladies infectieuses majeures, telle la PPA, certainement la pandémie animale non-zoonotique mondiale la plus importante actuellement, même si des candidats vaccins semblent prometteurs, notamment vivants atténués délévés développés en Allemagne (Deutschmann *et al.* 2022) ou en France par l'unité Virologie Immunologie Porcines (VIP) du Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort.

Enfin, il existe des pathologies infectieuses graves pour lesquelles les vaccins actuels sont peu voire pas efficaces. C'est le cas de la péritonite infectieuse féline (PIF) pour laquelle un vaccin est commercialisé en Europe mais pas en France. Plusieurs essais de développement de vaccins ont été tentés, mais la diversité des souches de coronavirus félin reste sans doute un frein à la mise au point d'un vaccin efficace (Source : Lepoder, *Communication personnelle à l'Académie Vétérinaire de France*, 2020 ; https://lac.ademie-veterinairedefrance.org/fileadmin/user_upload/DossiersThematiques/Coronavirus/Corona_BAVF/Lepoder-CoronavirusesFelines.pdf).

Enfin, on peut citer une première mondiale récente avec une autorisation conditionnelle accordée par le Département américain de l'Agriculture (USDA) à un vaccin contre la loque américaine des abeilles, due à la bactérie sporulée *Paenibacillus larvae*. Il s'agit du premier vaccin destiné à des insectes !

Il faut ensuite veiller à assurer un **approvisionnement suffisant et régulier** en vaccins : éviter les ruptures de production, augmenter les sites de production de certains vaccins, rendre disponibles des vaccins pour les pays émergents. Depuis leur invention, les vaccins vétérinaires jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la santé et du bien-être des animaux, et permettent d'augmenter la production de bétail en offrant un bon rapport coût-efficacité. Cela entraîne des conséquences extrêmement positives sur la réduction de la pauvreté des familles et des populations rurales tributaires de l'élevage. L'accessibilité et la disponibilité de vaccins de bonne qualité ainsi que la sécurité biologique sont essentielles à la prévention des maladies animales et des zoonoses à fort impact et à la lutte contre celles-ci (Source : FAO). Au niveau national, entre janvier 2014 et août 2022, la majorité des ruptures d'approvisionnement des médica-

ments vétérinaires a concerné les vaccins (32,4%), alors que cette classe thérapeutique représentait, en 2020, 24,4% des parts de marché. Face à cette problématique, sous l'égide de l'ANMV, un groupe de travail a été mis en place en octobre 2017 avec des représentants de l'ensemble des acteurs impliqués (les vétérinaires, la distribution en gros et l'industrie pharmaceutique), débouchant sur la rédaction d'un guide de bonnes pratiques pour la gestion des ruptures qui a été validé et publié en novembre 2018. Cela a permis désormais à l'ANMV d'être suffisamment informée en amont pour rechercher des solutions alternatives avant une rupture effective sur le terrain lorsque celle-ci a été évaluée comme critique (Orand, 2023).

La lutte contre les maladies infectieuses émergentes est un enjeu crucial pour lequel la vaccination joue souvent un rôle essentiel. La réactivité face à ces épizooties nécessite des partenariats (notamment entre les secteurs public et privé) à large échelle sur tous les aspects inhérents à la nouvelle maladie : tests de diagnostic, infections expérimentales, recueil de données épidémiologiques, bioécologie des vecteurs et conception rapide de vaccins... (pour des maladies vectorielles comme la FCO et la maladie de Schmallenberg dans les années 2000-2010). Les banques de vaccins sont, selon l'OMSA, « des réserves d'antigènes ou de vaccins de divers types. Elles peuvent fonctionner comme des banques détenant le composant antigénique, le vaccin formulé prêt à l'utilisation, ou les deux. Les vaccins peuvent être déployés à des fins diverses, depuis les vaccinations de masse systématiques jusqu'à des vaccinations d'urgence ou à des interventions stratégiques » (Source : OIE, 2018 ; [https://www.woah.org/fileadmin/Health_standards/tahm/1.01.10_VACCINE_BANKS_F.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/1.01.10_VACCINE_BANKS_F.pdf)). Le Fonds mondial de l'OMSA possède une expérience à l'échelle mondiale dans la gestion des banques de vaccins et la livraison de vaccins contre l'influenza aviaire, la fièvre aphteuse, la rage (vaccination des chiens) et la peste des petits ruminants. Au 15 janvier 2022, deux banques de vaccins sont actives à l'OMSA et ciblent la rage et la peste des petits ruminants. Enfin, en cas d'émergence, les vaccins doivent pouvoir bénéficier d'une procédure d'autorisation accélérée, comme c'est le cas au niveau français via les ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) ou plus récemment les AMM « circonstances exceptionnelles ».

Des évolutions réglementaires peuvent être nécessaires pour faciliter l'accès aux vaccins vétérinaires. Il existe en effet, d'après l'organisation « Health for Animals » (2018 ; <https://www.healthforanimals.org/resources/publications/publications/how-to-increase-animal-vaccination-80-recommendations-to-overcome-existing-barriers/>), certaines barrières d'ordre réglementaire à l'échelle mondiale, selon les pays ou continents : administrations ou réglementations inexistantes ou inexpérimentées, régulations rigides ou non collaboratives, bureaucratie excessive, manque d'expertise ou de connaissances au niveau des agences, allongement des délais de soumission et d'enregistrement, harmonisation standard et exigences techniques des réglementations.

Favoriser l'innovation permettant de développer les vaccins du futur

Il y a un champ d'investigation relativement large pour trouver de nouvelles cibles pour des vaccins. Outre le développement de vaccins contre les cancers ou tumeurs et les allergies, le domaine de la reproduction a et pourrait générer certaines formes d'immunisation active en vue de « neutraliser » l'action des hormones de la reproduction (extension de vaccins anti-GnRF à d'autres espèces que le porc), prévenir la fertilisation de gamètes ou au contraire accroître la fertilité (vaccins anti-androstenedione) (Meeusen *et al.* 2007). Cependant, c'est sans doute dans la lutte contre les parasites internes et externes que de nouveaux vaccins pourraient émerger, dans une optique de réduction des prescriptions d'antiparasitaires notamment en Europe pour diverses raisons (accroissement des résistances, impact sur l'environnement, ...). Un projet européen lancé dans les années 2010 (PARAVAC ; <https://cordis.europa.eu/project/id/265862/fr>) visait à mettre au point des vaccins ciblant de nombreux parasites affectant le bétail comme *Haemonchus contortus*, *Cooperia oncophora* et la grande douve du foie *Fasciola hepatica*. PARAVAC est parvenu à développer et commercialiser un vaccin pour contrôler *Haemonchus contortus* chez les bovins, les ovins et les caprins. De plus, des vaccins prototypes très efficaces ont été développés ciblant *Cooperia oncophora* chez les caprins et *Fasciola hepatica* chez les ovins et les caprins. Cependant, trop peu de vaccins contre les helminthes sont commercialisés sur notre continent, en dehors d'un vaccin contre la bronchite vermineuse (due à *Dictyocaulus viviparus*). Cela dit, un certain nombre d'obstacles se dressent pour expliquer leur difficulté de mise au point : complexité des cycles parasitaires et des profils antigéniques, mécanismes d'échappement immunitaire, évolution rapide et diversité génétique des parasites.

De grands espoirs se fondent sur les nouvelles technologies et plateformes vaccinales. Par exemple, les nanoparticules peuvent être utilisées comme plateformes technologiques pour la présentation de toutes sortes d'épitopes et d'antigènes, et des dizaines de types de nanoparticules sont maintenant étudiées (Charreyre & Audonnet, 2017). Ces VLP (« Virus-Like Particles ») peuvent être produites en utilisant des cellules bactériennes, de levure, de plantes (exemple d'un vaccin de Newcastle : Takeyama *et al.* 2015) dans des cellules de tabac et de mammifères, mais le système le plus approprié à ce jour est sans doute l'expression dans des cellules d'insecte (exemple d'un vaccin contre le PCV2) (Entrican & Francis, 2022). Des prototypes de vaccin à base de nanorings portant des épitopes des virus Influenza aviaries et administrés par voie mucosale semblent prometteurs en termes d'immunogénicité (Calzas *et al.* 2021). Ensuite l'utilisation de l'édition de génome se développe dans le cadre de la conception de vaccin, notamment à travers la technologie CRISPR (« clustered regularly interspaced short palindromic repeat ») / Cas9 (« associated protein 9 ») qui est un nouveau système simple, rapide et efficace pour couper l'ADN à un endroit précis du génome, dans n'importe quelle cellule : une application est la conception de vaccins recombinants et vectorisés à base d'orthopoxvirus (Okoli *et*

al. 2018), ou à base de virus aviaires majeurs (maladies de Marek et de Newcastle, laryngotrachéite infectieuse) (Vilela *et al.* 2020 ; Tang *et al.* 2021). Il faudra enfin continuer à concevoir des vaccins DIVA (Differentiating Infected and Vaccinated Animals) qui sont indispensables dans la lutte contre les pandémies animales telle la PPA (Aida *et al.* 2021).

Au niveau des **protocoles vaccinaux**, il faut continuer, dans un souci de limitation des manipulations et stress des animaux, de développer des vaccins multivalents en une seule administration et à longue durée d'immunité.

Les **modes d'administration** doivent certainement plus prendre en compte les voies mucosales, plus inductrices d'une immunité locale intéressante pour les pathologies digestives (vaccination orale ; Hoelzer *et al.* 2018) et respiratoires (voie intranasale, nébulisation/aérosol...), et qui permettent aussi de surmonter la barrière des anticorps maternels chez les jeunes en période néonatale. De nouveaux matériels d'injection peuvent être développés pour mieux s'adapter aux voies d'administration des vaccins ou optimiser le déroulement des séances de vaccination : par exemple un injecteur sans aiguille pour administration d'un vaccin contre *Glaeserella parasuis* au niveau de la muqueuse buccale du porcelet (Frاندолоso *et al.* 2020), ou un automate d'injection de vaccins pour les poissons (Biswas, 2020).

Les **modes de production et de conservation** des vaccins sont concernés aussi par l'innovation. Le procédé breveté Sphereon® (Merck Animal Health) permet de produire des vaccins vivants lyophilisés sous la forme de sphères de petite taille (100 µL de diamètre), hautement solubles, emballées dans des cupules en aluminium. Les sphères hautement solubles permettent une solubilité rapide, complète et sans résidus dans l'eau, avant administration dans l'eau de boisson ou en pulvérisation. Appliquée aux vaccins viraux atténués destinés aux volailles, cette technologie assure pour l'éleveur une sécurité d'utilisation : il n'y a plus de risque de casser le flacon de verre, de se couper avec le bouchon métallique ou de se blesser avec l'aiguille. Une conservation des vaccins à température ambiante, une résistance des vaccins à la chaleur seraient des objectifs à atteindre pour les vaccins vétérinaires, spécialement pour leur utilisation dans les régions tropicales ou arides. Des vaccins thermostables efficaces ont été développés autrefois vis-à-vis de la peste bovine (ce qui a certainement contribué à l'éradication de cette maladie sur tous les continents), mais aussi contre différentes maladies, principalement aviaires (dont la maladie de Newcastle) (Fanelli *et al.* 2022).

Le nombre d'adjuvants enregistrés pour une utilisation commerciale reste encore trop limité. Ainsi, les agonistes des TLR sont des adjuvants prometteurs. Les recherches se poursuivent sur les activateurs de TLR9 (Oligodésoxynucléotides contenant des dinucléotides cytosine-guanine ou ODN CpG), les activateurs de TLR3 (Polyinosinic:polycytidylic acid ou polyIC), d'autres activateurs de TLR4, TLR7 ou TLR8... (Charreyre & Audonnet, 2017).

Dans une optique « *One Health* », il est indispensable que des recherches sur de nouveaux vaccins s'envisagent à l'**interface Homme/animal**. Le meilleur exemple est certainement celui des virus respiratoires syncytiaux (VRS) qui concernent en particulier l'être humain (bronchiolite du nourrisson et de l'enfant due au VRSH) et l'espèce bovine (infection du veau et du jeune bovin par le VRSB). Ainsi, le veau peut être un modèle dans le développement de vaccins vis-à-vis du VRSH (de Jong *et al.* 2022). Des travaux sur des vaccins vétérinaires contre le VRSB peuvent également aider à la conception de vaccins humains. Développé dans le cadre du projet européen SAPHIR, un vaccin sous-unitaire contre le VRSB (utilisant une protéine recombinante issue de ce virus nommée pre-F pour « *pre-fusion protein* »), efficace en une seule administration, a fait preuve de son efficacité chez les jeunes bovins. Un test DIVA associé vient renforcer l'intérêt de ce vaccin (Riffault *et al.* 2020). La même équipe avait travaillé quelques années plus tôt sur un vaccin sous-unitaire recombinant à base de la nucléoprotéine du VRSH (produite sous forme de nanorings), protégeant à la fois des souris vis-à-vis d'une épreuve virulente avec le VRSH et des veaux contre un « challenge » avec le VRSB (Riffault *et al.* 2010).

Concertation, coordination et coopération dans le domaine de la santé animale (avec l'objectif de la lutte contre les maladies infectieuses dont fait partie intégrante la vaccination) doivent se faire au niveau de plateformes, réseaux ou consortiums à une échelle nationale, européenne et internationale. Ainsi, le RFSA a plusieurs objectifs : répondre aux besoins urgents exprimés par le terrain, favoriser la recherche à court et moyen terme en matière de maladies émergentes, identifier des projets de partenariat scientifique public/privé dans le domaine des pathologies identifiées comme prioritaires et du développement de médicaments, vaccins et tests diagnostiques. À une échelle plus large, l'objectif global de l'IRC (« *International Research Consortium on Animal Health* ») Star-IDAZ est de coordonner la recherche au niveau international pour contribuer à de nouvelles stratégies de santé animale pour au moins trente maladies ou infections prioritaires, conduisant à des outils en termes d'analyse de risques et de contrôle des maladies (diagnostics, vaccins, traitements, ...).

Au-delà de l'acte vaccinal, il est souhaitable de s'assurer d'une bonne **observance** des protocoles vaccinaux à travers la mise en place de systèmes ou logiciels de **traçabilité**. Cela peut s'agir du respect de la réglementation en place lors de la lutte contre des maladies réglementées (dangers sanitaires de première et deuxième catégories dans l'ancienne classification des maladies animales). Lors du plan breton vis-à-vis de la maladie d'Aujeszky, une comptabilité des doses de vaccin achetées était tenue par les DSV (Directions des services vétérinaires) des départements concernés pour vérifier le respect de la vaccination obligatoire dans chaque élevage porcin. De même, lors de la campagne de vaccination obligatoire contre la FCO (2006-2008), a été utilisé et adapté l'outil informatique SIGAL, base française de données sanitaires développée par le Ministère de l'agriculture et à laquelle les Groupements de défense sanitaire avaient accès pour ce qui relève de la santé animale. Cet outil informatique fait partie intégrante du réseau de surveillance et de maîtrise des risques

en élevage reconnu par l'Union Européenne. Pour les vaccinations systématiques ou de routine, au quotidien, la traçabilité de la vaccination peut s'opérer d'abord à travers des seringues connectées, développées pour le porc et les volailles, avec deux exemples :

- Smartvac™ et son application Vaccinomics™ (Ceva Santé Animale) qui permettent d'assurer la traçabilité des vaccinations réalisées chez le porc (date – nombre ou lot de porcs vaccinés – vaccin utilisé – dose).

- HIPRALink® Vaccination est une application professionnelle (smartphone, tablette) développée par le laboratoire Hipra qui enregistre toutes les données de vaccination générées par un matériel d'administration vaccinale « intelligent » (seringue injectable, intradermique ; pulvérisation) permettant de gérer, contrôler et analyser une activité de vaccination (porcs et volailles).

Pour ce qui relève d'une autre approche, MSD Santé Animale a lancé Venotis® qui est une plateforme digitale vétérinaire-éleveur permettant un suivi facilité et approfondi des élevages de bovins grâce à différents modules d'expertise, en version web ou mobile : ce logiciel offre aux vétérinaires et aux éleveurs un véritable outil de pilotage de la prévention au quotidien (dont les actes vaccinaux) pour gagner en efficacité et sérénité. La traçabilité des actes médicaux sera une exigence croissante au niveau des produits animaux (lait et viande notamment).

CONCLUSION

Les vaccins vétérinaires constituent une réponse aux défis sanitaires et attentes sociétales en termes de santé et bien-être

animal, santé humaine, sécurité alimentaire (on peut rajouter l'absence de résidus et un temps d'attente nul pour les vaccins), lutte contre l'antibiorésistance, préservation de l'environnement et de la biodiversité. À l'échéance 2035, la croissance du marché mondial du vaccin vétérinaire destiné aux animaux de ferme (« *farm animals* » : ruminants et porcins) progressera significativement plus en regard des populations animales concernées (légère progression pour les effectifs de ruminants, stabilité pour la population des porcs ; baisse en Europe, Asie, Amérique du Nord et légère augmentation dans le reste du monde). De nombreux espoirs de développement des vaccins vétérinaires reposent sur le concept de vaccinologie inverse (« *reverse vaccinology* ») : utilisant les principes de la vaccinologie (discipline scientifique qui applique la génomique et la bio-informatique au développement de vaccins), cette approche cible la séquence génomique des agents pathogènes et prédit les antigènes ou épitopes les plus susceptibles d'être des vaccins « candidats », sans nécessité d'une étape de culture des agents pathogènes *in vitro* (Kanampalliwat *et al.* 2013). Elle a surtout été développée pour la conception de vaccins bactériens humains (premiers travaux sur un vaccin contre le méningocoque B), mais peut être intéressante pour le développement de vaccins recombinants contre des bactéries infectant les espèces animales (*Brucella*, *Leptospira*, *Brachyspira hyodysenteriae*) ou vis-à-vis d'autres cibles pathogènes, par exemple les virus (SARS-CoV-2 et virus Ebola chez l'être humain) et les parasites transmis par des vecteurs (tiques). Les maladies métaboliques pourraient également bénéficier de cette vaccinologie inverse (Jorge & Dellagostin, 2017), qui réduit la période de détection et d'évaluation des cibles vaccinales à 1 ou 2 ans.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie les Docteurs Jean-Pierre Jégou et André Jestin, Présidents de l'Académie vétérinaire de France respectivement en 2021 et 2022, de lui avoir proposé d'intervenir sur cette thématique majeure des vaccins chez l'animal lors de la séance quadri-académique du 15 décembre 2022, organisée dans le cadre de l'année du Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAS. Study to Model the Impact of Controlling Endemic Cattle Diseases and Conditions on National Cattle Productivity, Agricultural Performance and Greenhouse Gas Emissions Final Report. 2015: 194pp.
- Aida V, Pliasis VC, Neasham PJ, Fletcher North J, McWhorter KL, Glove SR *et al.* Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. 2021; 8: Article 654289.
- Aghakeshmiri F, Azizzadeh M, Farzaneh N, Gorjidoz M. Effects of neonatal diarrhea and other conditions on subsequent productive and reproductive performance of heifer calves. *Vet Res Commun.* 2017; 41 (2): 107-112.
- Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, Keddy KH, Angulo FJ, Crump JA. Global Burden of Invasive Nontyphoidal *Salmonella* Disease, 2010. *Emerging Infectious Diseases.* 2015; 21 (6): 941-949.
- Auvigne V & Léger L. La typologie, un outil au service du dialogue entre épidémiologiste et praticien : l'exemple de l'analyse des profils sérologiques complexes. *Épidémiol. et Santé Anim.* 2013; 63: 93-101.
- Biswas PP. Overview of fish vaccines with focus on nanovaccines. *International Research Journal of Basic and Applied Sciences.* 2020; 5: 33-42.
- Boucher S. La myxomatose. In: *Maladies des lapins*, 3rd ed. La France Agricole, editor. Paris; 2013, pp 110.
- Bourhy H, de Melo GD, Tarantola A. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage. *Bull Acad Natl Méd.* 2020 ; 204: 1000-1009.
- Bouzouaya M. Les coronaviruses aviaires : caractéristiques présentant un intérêt épidémiologique, en médecine compare. *Bull Acad Natl Méd.* 2021 ; 205: 737-741.
- Brémaud O & Vindrinet R. La "vaccination assurance" et la "vaccination éradication" : deux conceptions opposées. I – Définitions. *Bull. Acad. Vét. France.* 1994 ; 67: 269-274.
- Brugère-Picoux J & Le Floc'h-Soye Y. Importance de l'implication de la faune sauvage dans les zoonoses émergentes ou résurgentes. *Bulletin Acad. Natl Méd.*

2014 ; 198 (7) : 1411-1422.

- Brugère-Picoux J & Bouzouaya M. Les coronaviruses aviaires. *Bull. Acad. Vét. France*. 2021 ; 174 : 95-101.
- Calvete C, Estrada R, Villafuerte R, Osácar JJ, Lucientes J. Epidemiology of viral haemorrhagic disease and myxomatosis in a free-living population of wild rabbits. *Veterinary Record*. 2002; 150: 776-782.
- Calzas C, Mao M, Turpaud M, Viboud Q, Mettier J, Figueroa T. Immunogenicity and Protective Potential of Mucosal Vaccine Formulations Based on Conserved Epitopes of Influenza A Viruses Fused to an Innovative Ring Nanoplatfom in Mice and Chickens. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: Article 772550.
- Charlier J, Barkema HW, Becher P, De Benedictis P, Hansson I, Hennig-Pauka I, and al. Disease control tools to secure animal and public health in a densely populated world. *Lancet Planet Health*. 2022; 6: e812–24.
- Charreyre C & Audonnet JC. Nouvelles stratégies d'innovations vaccinales et leurs applications en médecine vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France*. 2017 ; 170 (1) : 14-21.
- Collins AB, Doherty ML, Barrett DJ, Mee JF. Schmallenberg virus: a systematic international literature review (2011-2019) from an Irish perspective. *Irish Veterinary Journal*. 2019; 72: 9.
- Cornille M, Corbière F, Pecceu K, Cassard H, Raboisson D, Ridremont B et al. 2014. Qualité du colostrum et transfert de l'immunité passive : comparaison de techniques d'évaluation. *In* : Proceedings des Journées Nationales des GTV, Reims, 21-23 mai 2014 ; 247-254.
- Corrége I, Perreul G, Boivent B, Merdy O, Vila T, Hémonic A. Impact de la vaccination des porcelets vis-à-vis du PCV2 sur les performances des porcs en croissance dans un contexte d'infection subclinique. *In* : Proceedings des Journées de la Recherche Porcine, Paris, 2015; 47: 265-270.
- de Jong R, Stockhofe-Zurwieden N, Bonsing J, Wang K, Vandepaer S, Bouzaya B et al. ChAd155-RSV vaccine is immunogenic and efficacious against bovine RSV infection-induced disease in young calves. *Nature Communications*. 2022; 13: 6142.
- Delabouglise A, Guérin JL, Lury A, Binot A, Paul M, Peyre M et al. Intensification des systèmes d'élevage et risques pandémiques. *Cah. Agric*. 2022 ; 31: 16.
- Deutschmann P, Carrau T, Sehl-Ewert J, Forth JH, Viaplana E, Mancera JC and al. Taking a Promising Vaccine Candidate Further: Efficacy of ASFV-G-DMGF after Intramuscular Vaccination of Domestic Pigs and Oral Vaccination of Wild Boar. *Pathogens*. 2022; 11: 996.
- Drexler CS, Van de Laar JMAAM, Eggen AAS, Kaashoek MJ. Efficacy and duration of immunity of a European-type Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus vaccine determined in two-week old piglets. *In*: Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, Denmark, 2006; vol.2, Abstract No: P.04-27.
- Ducrot C, Adam C, Beaugrand F, Belloc C, Bluhm J, Chauvin C et al. Apport de la sociologie à l'étude de la réduction d'usage des antibiotiques. *INRAE Productions Animales*, 2018; 31: 307-324.
- Entrican G & Francis MJ. Applications of platform technologies in veterinary vaccinology and the benefits for one health. *Vaccine*. 2022; 40: 2833-2840.
- European Food Safety Authority (EFSA). The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2021; 19 (12): 6971.
- Fanelli A, Mantegazza L, Hendrickx S, Capua I. Thermostable Vaccines in Veterinary Medicine: State of the Art and Opportunities to Be Seized. *Vaccines*. 2022; 10: 245.
- Flageul A, Allée C, Courtillon C, Béven V, Quenault H, Blanchard Y, et al. Infectious Bronchitis Coronavirus: Genome Evolution in Vaccinated and Non-Vaccinated SPF Chickens. *Viruses*. 2022; 14: 1392.
- Frandoloso R, Chaudhuri S, Paraboni Frandoloso GC, Yu R, Schryvers AB. Proof of Concept for Prevention of Natural Colonization by Oral Needle-Free Administration of a Microparticle Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: Article 596320. [Doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595320](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595320)
- Fray MD, Paton DJ, Alenius S. The effects of bovine viral diarrhoea virus on cattle reproduction in relation to disease control. *Animal Reproduction Science*. 2000; 60–61: 615–627.
- Gauvrit KAF. Evaluation de l'évolution des prescriptions d'antibiotiques et des performances zootechniques en élevage porcin après la mise en place d'une vaccination Coliprotec® F4-F18. Thèse de Doctorat vétérinaire, Nantes. Université de Nantes. 2020, 128 pp.
- Guitton JS & Marchandeau S. Vaccination des lapins de garenne en nature : où en sont les recherches ? *Faune sauvage*. 2007 ; 76 : 38-45.
- Hoelzer K, Bielke L, Blake DP, Cox E, Cutting SM, Devriendt B et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 2: new approaches and potential solutions. *Vet Res*. 2018; 49: 70.
- Jorge S, Dellagostin OA. The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches. *Biotechnology Research and Innovation*. 2017; 1: 6-13.
- Kanampalliwari AM, Soni R, Girdhari A, Tiwari A. Reverse Vaccinology: Basics and Applications. *J Vaccines Vaccin*. 2013; 4: 194.
- Knight-Jones TJD, Rushton J. The economic impacts of foot and mouth disease – What are they, how big are they and where do they occur? *Preventive Veterinary Medicine*. 2013; 112: 161– 173.
- Kobisch M & Marois C. Les mycoplasmoses porcines. *Bull. Acad. Vét. France*. 2008 ; 161 (2): 179-184.
- Marguerie J. Vivre avec les coronavirus chez la Poule : le syndrome Bronchite Infectieuse. *Bulletin des GTV*. 2021 ; 101: 55-60.
- Meeusen ENT, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G. Current Status of Veterinary Vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20 (3): 489-510.
- Noguera M, Vela A, Kraft C, Chevalier M, Goutebroze S, de Paz X, and al. Effects of three commercial vaccines against porcine parvovirus 1 in pregnant gilts. *Vaccine*. 2021; 39 (29): 3997-4005.
- Okoli A, Okeke MI, Tryland M, Moens U. CRISPR/Cas9—Advancing Orthopoxvirus Genome Editing for Vaccine and Vector Development. *Viruses*. 2018; 10: 50.
- Orand JP. Les ruptures de médicaments vétérinaires. *Bull. Acad. Vét. France*. 2023; [Doi : https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF](https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF)

[_2023/orand_ruptur_medic_vet_bavf_2023.pdf](#).

- Pastoret PP. Emerging diseases, zoonoses and vaccines to control them. *Vaccine*. 2009; 27: 6435–6438.
- Pileri E & Mateu E. Review on the transmission porcine reproductive and respiratory syndrome virus between pigs and farms and impact on vaccination. *Vet Res*. 2016; 47: 108.
- Rathkjen PH & Dall J. Control and eradication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus type 2 using a modified-live type 2 vaccine in combination with a load, close, homogenise model: an area elimination study. *Acta Vet Scand*. 2017; 59: 4.
- Ridremont B & Lebret A. Validation of a mass vaccination protocol with a PRRS modified live vaccine to stabilize French breeding herds. *In: Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, Denmark*. 2006; vol. 2: 43.
- Ridremont B, Bolon A, Poincelot L, Cournarie F. La vaccination dans la gestion des maladies vectorielles : rôles et réponses de l'industrie du médicament vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France*. 2015 ; 168 (1): 50-58.
- Ridremont B. Les vaccins vétérinaires dans la lutte contre l'antibiorésistance. *Bull. Acad. Vét. France*. 2023; Doi : <http://www.academie-veterinaire-de-france.org/>.
- Riffault S, Meyer G, Deplanche M, Dubuquoy C, Durand G, Soulestin M *et al*. A new subunit vaccine based on nucleoprotein nanoparticles confers partial clinical and virological protection in calves against bovine respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 2010; 28: 3722-3734.
- Riffault S, Hägglund S, Guzman E, Näs-lund K, Jouneau L, Dubuquoy C, *et al*. A Single Shot Pre-fusion-Stabilized Bovine RSV F Vaccine is Safe and Effective in Newborn Calves with Maternally Derived Antibodies. *Vaccines*. 2020 ; 8: 231.
- Rose N & Andraud M. Vaccination et maîtrise de la propagation des agents pathogènes en élevage porcin. *In : Proceedings des Journées de la Recherche Porcine, Paris, 2017 ; 49: 203-210*.
- Roth JA. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. *Procedia in Vaccinology*. 2011; 5: 127 – 136.
- Rushton J & Lyons N. Economic impact of Bluetongue: a review of the effects on production. *Veterinaria Italiana*. 2015; 51 (4): 401-406.
- Soberon F & Van Amburgh ME. The effect of nutrient intake from milk or milk replacer of preweaned dairy calves on lactation milk yield as adults: A meta-analysis of current data. *J. Anim. Sci*. 2013; 91: 706–712.
- Takeyama N, Kiyono H, Yuki Y. Plant-based vaccines for animals and humans: recent advances in technology and clinical trials. *The Adv Vaccines*. 2015; 3 (5-6): 139-154.
- Tang N, Zhang Y, Shen Z, Yao Y, Nair V. Application of CRISPR-Cas9 Editing for Virus Engineering and the Development of Recombinant Viral Vaccines. *The CRISPR Journal*. 2021; 4: 477-490.
- Thiry E, Kirten P, Scipioni A, Mauroy A, Thiry J, Muylkens B. Variabilité virale, mutation, recombinaison et réassortiment. *Bulletin des GTV*. 2006 ; 33: 54-57.
- Tligui N, Bouziani N, Khayli M, Fassi-Fihri O. Épidémiologie de la rage au Maroc et programmes de lutte contre la maladie. *Bull. Acad. Vét. France*. 2020 ; 173 (1) : 111-116.
- Toma B. Le rôle décisif de la recherche vétérinaire dans la lutte contre les épizooties et les zoonoses. *Bull. Acad. Vét. France*. 2006 ; 159 (5) : 369-377.
- Toman M, Celer V, Smola J. Successful elimination of PRRS virus from an infected farrow-to-finish herd by vaccination. *Veterinarni Medicina*. 2017; 62 (10): 553–558.
- Vannier P, Amar P, Menier K, Pacholek X. La vaccination contre la maladie d'Aujeszky dans l'Ouest de la France. *Epidémiol. et Santé Anim*. 2002 ; 42 : 25-32.
- Vilela J, Rohaim MA, Munir M. Application of CRISPR/Cas9 in Understanding Avian Viruses and Developing Poultry Vaccines. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020; 10: 581504.
- Williams RB. Anticoccidial vaccines for broiler chickens: Pathways to Success. *Avian Path*. 2002; 31 (4): 317-353.
- Zientara S & Lecollinet S. Exemples d'émergences récentes des maladies vectorielles en Europe : la fièvre catarrhale ovine et Schmallenberg. Cas de la peste équine pour la filière équine. *Bull. Acad. Vét. France*. 2015 ; 168 (1) : 12-17.