

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	5
Liste des figures	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
PREMIERE PARTIE : Rappels d'immunologie	13
I. Immunité naturelle et immunité acquise.....	13
A. Réponse immunitaire innée.....	13
1. Barrières anatomiques.....	13
2. Molécules et cellules de l'immunité innée.....	14
B. Réponse immunitaire adaptative.....	16
1. Immunité à médiation cellulaire	16
2. Immunité à médiation humorale	19
3. Mise en place d'une mémoire immunitaire.....	20
C. Induction de l'immunité muqueuse.....	21
1. Sites inducteurs d'immunité.....	21
2. Sites effecteurs de l'immunité.....	22
II. Particularités du système immunitaire	22
DEUXIEME PARTIE : Vaccination	25
I. Historique de la vaccination.....	25
A. La variolisation	25
B. La vaccination Jennérienne.....	25
C. Le premier vaccin par Pasteur.....	25
II. Vaccins et immunité.....	26
A. Différents types de vaccins	26
1. Vaccins inertes	26
2. Vaccins vivants	27
B. Réponse immune post-vaccinale.....	29
C. Amplification et sélection de la réponse immune par les adjuvants	30
1. Historique des adjuvants vaccinaux.....	30
2. Définition et intérêts des adjuvants vaccinaux.....	30
3. Mécanismes d'action des adjuvants vaccinaux.....	30
4. Effets bénéfiques des adjuvants vaccinaux	32
5. Différentes familles d'adjuvants vaccinaux	32
6. Combinaisons d'adjuvants vaccinaux	36
7. Utilisation des adjuvants dans les vaccins vétérinaires.....	37
8. Adjuvants et immunité muqueuse.....	37

9. Limites des adjuvants vaccinaux.....	37
TROISIEME PARTIE : Autovaccins	39
I. Aspects réglementaires	39
A. Réglementation française.....	39
1. Définition et limites d'utilisations des autovaccins	39
2. Établissements autorisés à produire des autovaccins.....	40
3. Interdiction de certains éthers de glycol dans les autovaccins.....	40
4. Interdiction des autovaccins chez les ruminants : Risques d'EST.....	40
5. Conditions de prescription des autovaccins : la cascade.....	41
6. Encadrement des établissements producteurs d'autovaccins.....	42
7. Modalités de fabrication des autovaccins	43
B. Réglementation au-delà de nos frontières.....	44
1. Réglementation européenne.....	44
2. Réglementation américaine.....	45
II. Fabrication des autovaccins	50
A. Diagnostic et isolement de la bactérie.....	50
B. Prescription vétérinaire	51
C. Fabrication	51
1. Contrôle et identification de la souche.....	51
2. Stockage des bactéries et conservation des souches	51
3. Préparation des milieux.....	52
4. Multiplication de la bactérie	52
5. Vérification et titrage de la culture obtenue.....	52
6. Inactivation.....	52
7. Assemblage des antigènes et répartition	53
8. Libération du vaccin après contrôle final et conservation	53
III. Optimisation des autovaccins - Conditions de succès	54
A. Antigènes microbiens.....	54
1. Diagnostic	54
2. Caractérisation	55
3. Procédés de préparation	55
B. Adjuvants vaccinaux	56
C. Protocole d'immunisation	56
IV. Intérêts des autovaccins	57
A. Réactivité et disponibilité.....	57
1. Réactivité lors d'émergence de nouvelles maladies	57
2. Disponibilité lors d'absence de spécialité commerciale	57
B. Spécificité et efficacité.....	59
C. Ergonomie et souplesse d'utilisation	60
1. Voie d'administration	60
2. Vaccins multivalents	60
3. Temps d'attente nul.....	60
V. Limites des autovaccins	61
A. Limites réglementaires.....	61

B.	Limites d'utilisation	61
C.	Limites d'efficacité	61
1.	Limites d'efficacité liées à l'agent pathogène introduit dans l'autovaccin.....	61
2.	Limites d'efficacité liées au processus de fabrication de l'autovaccin.....	62
QUATRIEME PARTIE : Utilisation des autovaccins en France chez les animaux de rente.....		65
I.	Marché des autovaccins en France selon les animaux de rente en 2012	65
A.	Activité des établissements fabriquant des autovaccins	65
1.	BioVac	65
2.	Filavie.....	65
3.	Institut en Santé Agro environnement	65
B.	Indications des autovaccins dans les différentes animaux de rente	66
1.	Volailles	66
2.	Porcs.....	69
3.	Poissons.....	70
4.	Lapins.....	71
5.	Chevaux	71
II.	Utilisation des autovaccins et effets indésirables.....	73
A.	Innocuité des vaccins et réactions vaccinales	73
1.	Toxicité "normale"	73
2.	Réponses inappropriées.....	74
3.	Erreurs de fabrication ou d'administration	74
B.	Échecs et gestion des échecs de vaccination.....	75
1.	Echecs de vaccination	76
2.	Gestion des échecs de vaccination	78
III.	Coût des autovaccins.....	80
IV.	Perspectives.....	80
Conclusion		83
Bibliographie.....		85
Annexe 1 : Articles du code de la santé publique encadrant les autovaccins		91
Annexe 2 : Liste des agents pathogènes autorisés par espèce de destination octroyée à Filavie.....		97
Annexe 3 : Adresse des agences européennes		101
Annexe 4 : Recommandations importantes du laboratoire BioVac		109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Barrières épithéliales (4) (18) (68).....	13
Tableau 2 : Comparaison de l'immunité innée et de l'immunité acquise (75).....	16
Tableau 3 : Différentes classes d'anticorps (56)	19
Tableau 4 : Particularités du système immunitaire suivant les espèces (46)	22
Tableau 5 : Résumé des propriétés des vaccins inertes et vivants (34) (58) (69) (75)	28
Tableau 6 : Résumé des caractéristiques des adjuvants particuliers (16)	32
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des adjuvants non particuliers (16)	34
Tableau 8 : Législation et utilisation des autovaccins dans différents pays européens	46
Tableau 9 : Principaux avantages et inconvénients de l'utilisation d'un autovaccin.....	62
Tableau 10 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les volailles octroyée à Filavie en 2007 ...	67
Tableau 11 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les porcs octroyée à Filavie en 2007	69
Tableau 12 : Liste actuelle des agents pathogènes autorisés pour les porcs octroyée à l'ISAE	69
Tableau 13 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les poissons octroyée à Filavie en 2007 ...	70
Tableau 14 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les lapins octroyée à Filavie en 2007	71
Tableau 15 : Liste actuelle des agents pathogènes autorisés pour les chevaux octroyée à l'ISAE ...	71
Tableau 16 : Résumé des principales indications des autovaccins en France en 2012 selon les animaux de rente	72
Tableau 17 : Causes d'échec et guide de bonnes pratiques de la vaccination (44) (49) (69) (75).....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fonctions du système du complément dans l'immunité innée (75).....	14
Figure 2 : Fonctions des macrophages dans l'immunité innée	15
Figure 3 : Schéma de présentation des Ag par voie endogène et exogène (15).....	17
Figure 4 : Lymphocytes cytotoxiques (68)	17
Figure 5 : Lymphocytes auxiliaires (68)	18
Figure 6 : Orientation des LT auxiliaires (63)	18
Figure 7 : Production d'anticorps (63).....	19
Figure 8 : Différentes fonctions des anticorps (65).....	20
Figure 9 : Evolution de la réponse immunitaire face à un Ag en fonction des taux d'Ac (63)	21
Figure 10 : Physiologie de la réponse immunitaire (63).....	23
Figure 11 : Principaux mécanismes d'action des vaccins vivants et inactivés (63)	29
Figure 12 : Principaux mécanismes d'action des adjuvants	30
Figure 13 : Conditions de prescription d'un autovaccin (74)	42
Figure 14 : Résumé des étapes de fabrication d'un autovaccin	50
Figure 15 : Facteurs influençant l'efficacité de la vaccination	54
Figure 16 : Affinité des vaccins selon les épitopes	55
Figure 17 : Répartition de l'activité des différents laboratoires selon les animaux de rente	66
Figure 18 : Principales réactions vaccinales (75).....	73
Figure 19 : Principales causes d'échec vaccinal (75)	75

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ACF : Adjuvant Complet de Freund

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

Cellule NK : Cellule *Natural Killer*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMHI : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I

CMHII : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CVB : Agence américaine du médicament vétérinaire (*The Center for Veterinary Biologics*)

E/H : Émulsion Eau-dans-Huile

EST : Encéphalopathie Spongiforme Transmissible

FIA : Adjuvant Incomplet de Freund

H/E : Émulsion Huile -dans- Eau

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline de classe A

IgD : Immunoglobuline de classe D

IgE : Immunoglobuline de classe E

IgG : Immunoglobuline de classe G

IgM : Immunoglobuline de classe M

IL : Interleukine

IL-1: Interleukine 1

IL-2: Interleukine 2

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

IL-6 : Interleukine 6

IL-10 : Interleukine 10

IL-12 : Interleukine 12

IM : Voie Intra-Musculaire

INF : Interféron
INF γ : Interféron gamma
ISCOM : Complexe d'immunostimulation (*Immunostimulating complex*)
ISAE : Institut en Santé AgroEnvironnement
IV : Voie Intra-Veineuse
LB : Lymphocyte B
LMR : Limite Maximale de Résidus
LT : Lymphocyte T
LTc : Lymphocyte T cytotoxique
LTh : Lymphocyte T auxiliaires (*LT helper*)
LT_{h1} : Lymphocyte T auxiliaires de type 1
LT_{h2} : Lymphocyte T auxiliaires de type 2
MUMS : Indications mineures et espèces mineures (*Minor Use and Minor Species*)
OIE : Organisation Internationale des Epizooties
PV: Primo Vaccination
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RIMC : Réaction Immunitaire à Médiation Cellulaire
RIMH : Réaction Immunitaire à Médiation Humorale
SC : Voie Sous-Cutanée
SNGTV : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
TCR : Récepteur de lymphocyte T (*T-Cell Receptor*)
TNF : Facteur nécrosant des tumeurs (*Tumor necrosis factor*)
USDA : Département américain de l'agriculture (*United States Department of Agriculture*)

INTRODUCTION

La vaccination est largement utilisée dans la lutte et la prévention des maladies infectieuses chez l'animal. Elle repose sur la stimulation d'une immunité spécifique et sur la mise en place d'une mémoire immunitaire.

La vaccination est d'autant plus indiquée chez les animaux de rente, où la médecine de troupeau, la prévention et la lutte contre la dissémination des infections revêtent une importance particulière en raison notamment de la grande taille des effectifs et de la faible valeur individuelle des animaux. Cependant de moins en moins de vaccins sont disponibles et en particulier pour les espèces et les indications dites mineures.

Les autovaccins sont une réponse à cette carence, en apportant une réponse personnalisée à une maladie spécifique d'un élevage tout en limitant le recours aux anti-infectieux. Ils participent également à une démarche de réduction de l'utilisation d'antibiotiques, dans une perspective de mise sur le marché de produits animaux sains tant sur le plan des contaminations bactériennes que de l'absence de résidus médicamenteux. Le but poursuivi est à terme un but de santé publique. En effet, la vaccination permet la protection des animaux mais également de limiter la diffusion de l'agent infectieux afin d'éviter les contaminations d'autres espèces, comme l'homme par exemple. Par exemple, la vaccination antisalmonelique des poussins dans l'œuf évite la contamination ultérieure de leur carcasse après abattage. En outre, les autovaccins, par leur souplesse d'utilisation, permettent d'adapter les vaccins aux espèces de destination et de prendre ainsi en compte un aspect souvent négligé, le bien être animal.

Même s'ils n'atteignent pas le même niveau d'exigence que les vaccins avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), l'encadrement réglementaire, la mise en place de Bonnes Pratiques de Préparation et le développement de technologies de pointe permettant une caractérisation fine des souches bactériennes ont permis d'assurer un certain niveau d'efficacité, d'innocuité et de sécurité des autovaccins.

L'objectif de cette thèse est donc de dresser un portrait des autovaccins, de voir dans quels contextes ils peuvent s'avérer utiles et quelles sont leurs limites. Dans la première partie, nous ferons un rappel d'immunologie, essentiel à la compréhension de la deuxième partie exposant les modes d'action des vaccins et donc des autovaccins. Dans la troisième partie seront abordées les dispositions réglementaires encadrant la fabrication et l'utilisation des autovaccins, ainsi que les intérêts et limites de leur utilisation. Enfin, dans la quatrième partie nous aborderons l'utilisation des autovaccins par les éleveurs, les échecs auxquels ils sont confrontés et le marché développé en France.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS D'IMMUNOLOGIE

Toute réponse immunitaire implique tout d'abord la reconnaissance du pathogène ou de toute autre substance étrangère, puis le développement d'une réaction destinée à les éliminer (68). Les réponses immunitaires peuvent être classées en deux grandes catégories : la réponse immunitaire innée ou immunité naturelle et la réponse immunitaire adaptative ou immunité acquise (55).

I. IMMUNITE NATURELLE ET IMMUNITE ACQUISE

A. Réponse immunitaire innée

1. Barrières anatomiques

La peau et les muqueuses (respiratoires, gastro-intestinales, génito-urinaires, oculaires et mammaires) constituent la première barrière, qui empêche la plupart des agents pathogènes d'accéder aux cellules et aux tissus (18) (55). Cette barrière, considérée comme faisant partie du système immunitaire inné, est constituée d'obstacles mécaniques, chimiques et microbiens (Tableau 1).

Tableau 1 : Barrières épithéliales (4) (18) (68)

Barrières mécaniques : exclusion des antigènes	<ul style="list-style-type: none">- Cellules épithéliales unies par des jonctions serrées- Flux d'air ou de liquide à la surface épithéliale (éternuements, toux, vomissements, diarrhée, flux urinaire ...)- « Escalator muco-ciliaire »
Barrières chimiques : milieu peu favorable à la survie des antigènes	<ul style="list-style-type: none">- Acides gras (peau)- Enzymes : lysozyme (salive, sueur, larmes), pepsine (intestin), phospholipase A ...- pH acide (acide chlorhydrique dans l'estomac)- Peptides antibactériens : cryptidines (intestin), α-défensines- Protéines du surfactant
Barrières microbiennes : compétition avec les antigènes	La flore commensale est en compétition avec les pathogènes pour les éléments nutritifs et la fixation à l'épithélium. Elle peut également produire des substances antibactériennes.

Si des agents pathogènes réussissent à franchir cette première ligne de défenses, alors le système immunitaire inné doit mettre en place d'autres mécanismes de protection, qui sont rapidement et continuellement disponibles. Ils recourent à des mécanismes de reconnaissance moléculaire non spécifique pour faire face à la majorité des agents pathogènes potentiels (18) (55) (68). Cependant cette immunité innée ne procure pas une protection de longue durée vis-à-vis de l'agent pathogène en cause (55).

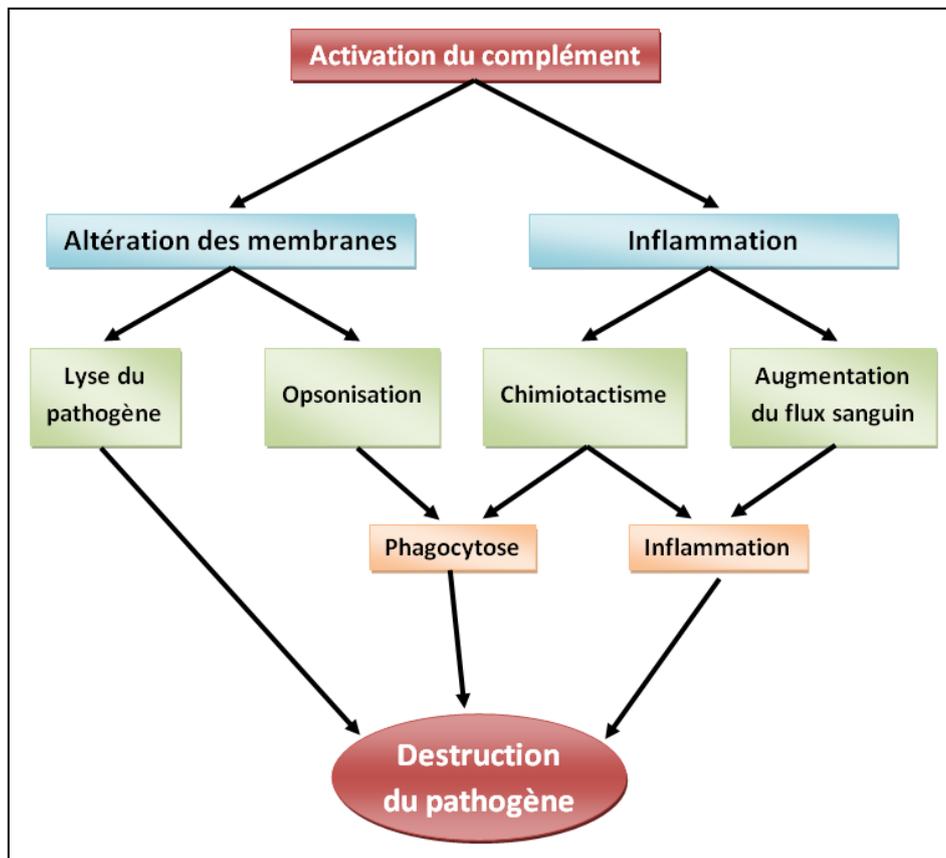
2. Molécules et cellules de l'immunité innée

a. Molécules de l'immunité innée : complément et cytokines

Le complément est un ensemble de 20 protéines plasmatiques à activation séquentielle (63). Cette activation aboutit à la fixation covalente de protéines du complément aux surfaces de l'agent pathogène, entraînant la destruction du pathogène par différents mécanismes (

Figure 1) : lésions des membranes cytoplasmiques des agents pathogènes qui ont induit l'activation, ce qui peut aboutir à la lyse de la cellule ; opsonisation (recouvrement) des agents pathogènes en vue de leur capture par les phagocytes ; attraction des phagocytes au site de l'infection (chimiotactisme) ; augmentation du flux sanguin au site de l'activation et augmentation de la perméabilité capillaire aux molécules du plasma (68). Une fois que les réactions du système immunitaire adaptatif ont été lancées, les immun-complexes (ensembles constitués par l'antigène et l'anticorps) vont également activer le complément, qui va éliminer ces immun-complexes (clairance).

Figure 1 : Fonctions du système du complément dans l'immunité innée (75)



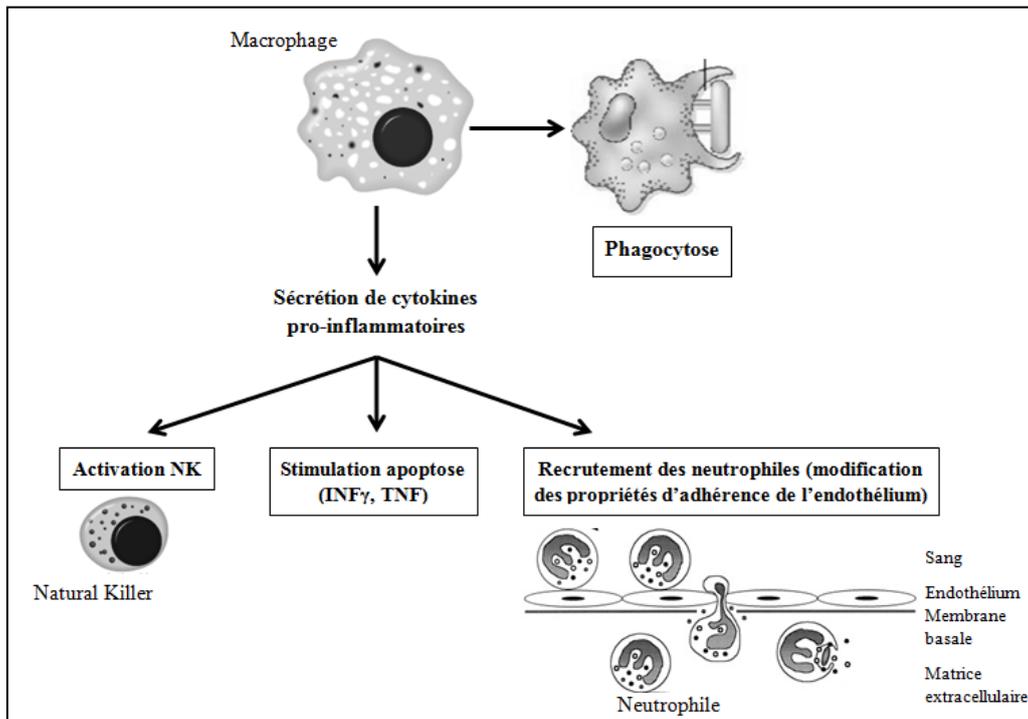
Les cytokines sont des glycoprotéines sécrétées par un grand nombre de cellules, en particulier les lymphocytes et les macrophages. Elles sont impliquées dans le développement et la régulation des réponses immunitaires. Ce sont également des substances employées pour stimuler la formation des cellules sanguines (érythropoïèse) dans la moelle osseuse. Les cytokines sont des peptides qui agissent sur des cellules de types variés possédant des récepteurs propres à chacun d'entre eux. Certaines cytokines ont reçu le nom de leur fonction principale (interférons - INF, facteurs nécrosant les tumeurs - TNF, interleukine - IL ...).

b. Cellules de l'immunité innée

L'intervention de plusieurs types cellulaires constitue l'élément principal de la défense non spécifique. Ces cellules s'accumulent au site de l'infection et participent à l'élimination de l'agent pathogène (4) :

Les cellules phagocytaires, macrophages et polynucléaires neutrophiles principalement, portent des récepteurs de surface cellulaire qui reconnaissent et se lient à des composants glucidiques des surfaces bactériennes. La fixation des bactéries au récepteur de surface cellulaire de neutrophiles ou de macrophages induit l'ingestion, la mort et la dégradation des bactéries. Les macrophages qui résident dans les tissus infectés sont les premières cellules phagocytaires qui affrontent l'envahisseur, ils sécrètent des cytokines, qui recrutent dans les zones infectées d'autres cellules du système immunitaire, comme les neutrophiles, qui migrent alors rapidement vers les foyers de lésion tissulaire (55). Ce phénomène est appelé chimiotactisme. Ils sécrètent également des cytokines directement actives comme le TNF ou l'INF stimulant l'apoptose ainsi que des cytokines activant les cellules Natural Killer (63) (Figure 2).

Figure 2 : Fonctions des macrophages dans l'immunité innée



Les cellules Natural Killer (NK) lysent les cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaires, les cellules marquées par des anticorps et les cellules ne présentant pas de molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) en surface. Elles sécrètent des perforines créant des pores au sein de la membrane cellulaire permettant le passage d'enzymes à l'intérieur de la cellule provoquant son apoptose. Elles produisent également des cytokines ($INF\gamma$ essentiellement) activant les macrophages.

Les mécanismes constituant l'immunité innée sont très efficaces puisqu'ils neutralisent 95% des agressions (63). De plus ils participent à la mise en place d'une réaction immunitaire adaptative en permettant la stimulation du système immunitaire acquis.

B. Réponse immunitaire adaptative

L'immunité adaptative utilise une stratégie tout à fait différente : elle se focalise spécifiquement sur le pathogène impliqué dans l'infection. Elle a besoin de temps pour se mettre en place mais conduit à une protection plus efficace, notamment lors d'un contact répété avec un agent pathogène puisqu'elle permet la mise en place d'une mémoire immunitaire (55) (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison de l'immunité innée et de l'immunité acquise (75)

	Immunité innée	Immunité acquise
Histoire évolutive	Ancienne (Milliards d'années)	Récente (400 millions d'années)
Mise en place	Rapide (minutes - heures)	Lente (jours - mois)
Effecteurs	Macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, NK	Lymphocytes
Spécificité	Structures microbiennes communes (nombre limité de spécificités)	Antigène unique (nombreuses spécificités hautement sélectives)
Puissance	Peut être dépassée	Rarement dépassée
Efficacité	Invariable : pas d'amélioration	Variable : amélioration au fur et à mesure des expositions
Mémoire	Absente	Présente

Des millions d'immunoglobulines (Ig) et de récepteurs de lymphocytes T (TCR) sont produits respectivement par les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT). Chacune de ces molécules reconnaît une structure moléculaire différente. Après infection par un agent pathogène, les seuls LT et LB qui après stimulation, se divisent, prolifèrent et se différencient en lymphocytes effecteurs sont ceux qui produisent des molécules de reconnaissance spécifique des constituants du pathogène en cause. En conséquence tout lymphocyte stimulé par le pathogène donne naissance à une population clonale de cellules qui toutes expriment une Ig ou un TCR identique (55).

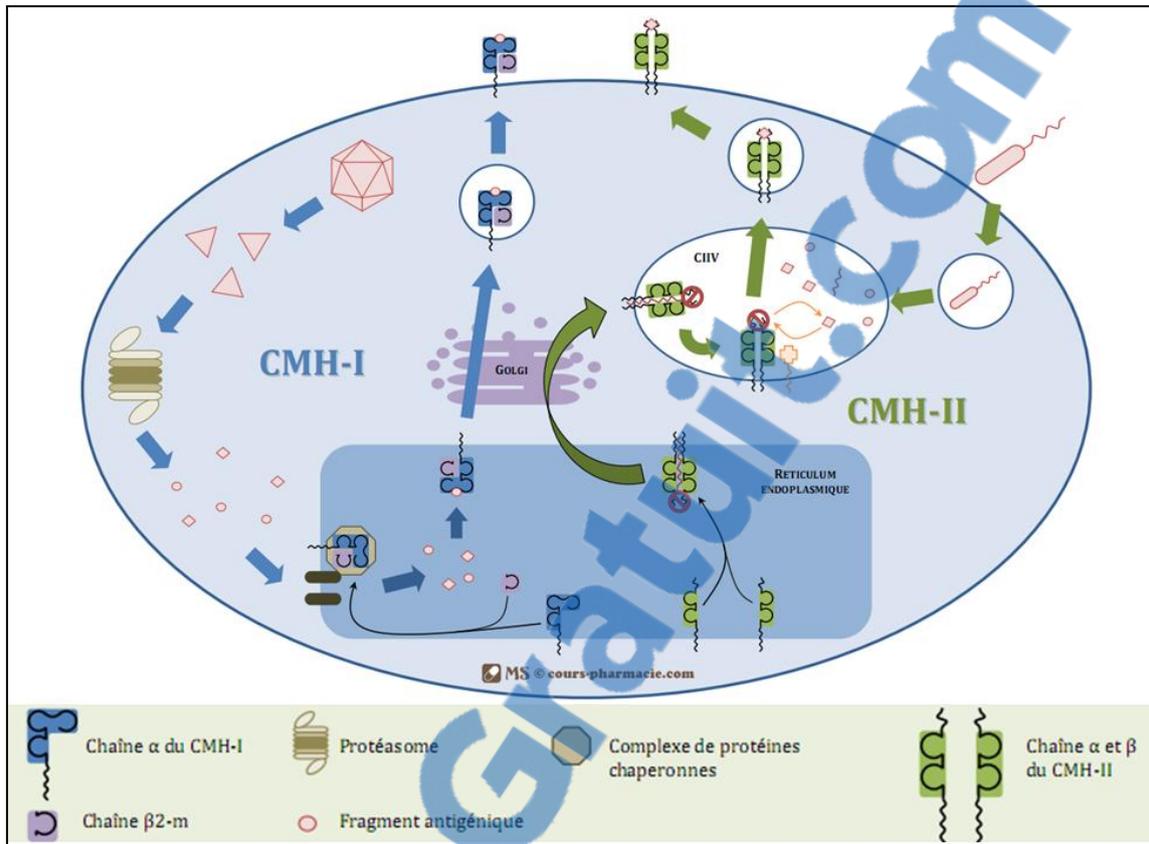
L'immunité assurée par les LT et les cellules du système immunitaire avec lesquelles ils interagissent est communément appelée immunité cellulaire. L'immunité assurée par les anticorps, produits par les lymphocytes B, est appelée quant à elle immunité humorale.

1. Immunité à médiation cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) est la première à se mettre en place. Elle sera plus ou moins suivie par la réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH).

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA), cellules dendritiques et macrophages essentiellement, capturent l'antigène (Ag) et le dégradent en petites séquences peptidiques. Elles le transportent ensuite à leur surface pour le présenter sous une forme très immunogène par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), permettant l'interaction avec des LT et l'induction d'une réponse immunitaire T spécifique (67). Il existe deux classes de CMH (Figure 3) : les molécules de classe I du CMH (CMH I), qui présentent les Ag peptidiques par voie endogène (Ag provenant de pathogènes intracellulaires) ; les molécules de classe II du CMH (CMH II), qui présentent les Ag peptidiques par voie exogène (Ag présents dans l'espace extracellulaire) (55).

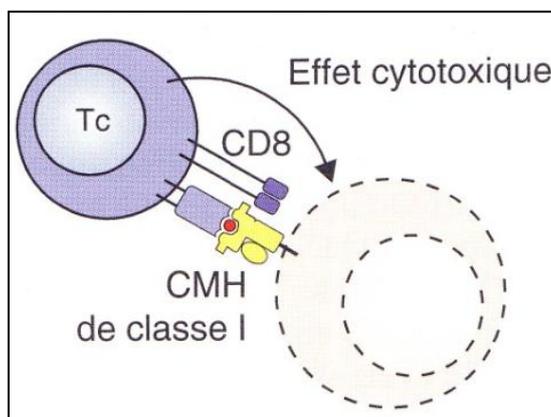
Figure 3 : Schéma de présentation des Ag par voie endogène et exogène (15)



Une fois activés par l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène, les LT se différencient en lymphocytes T effecteurs capables de diverses fonctions (55) :

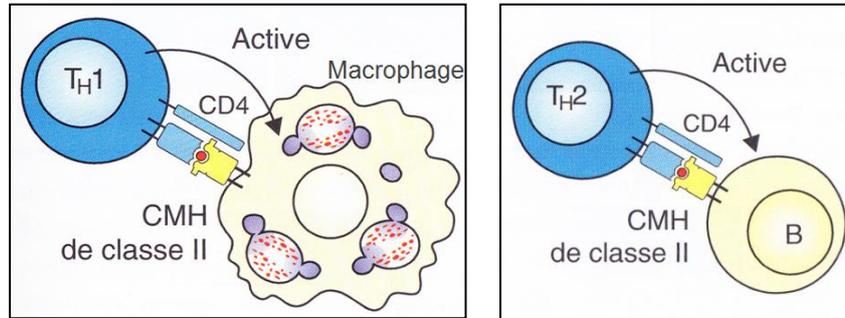
Les LT CD8 ou LT cytotoxiques (LTC) expriment la glycoprotéine CD8 à leur surface (Figure 4) et exercent des fonctions cytotoxiques. Ils reconnaissent les Ag présentés par les molécules de classe I du CMH (pathogènes intracellulaires). Cette interaction induit une lyse de la CPA ou la synthèse de différentes cytokines. Ceci empêche la réplication du pathogène et la propagation de l'infection.

Figure 4 : Lymphocytes cytotoxiques (68)



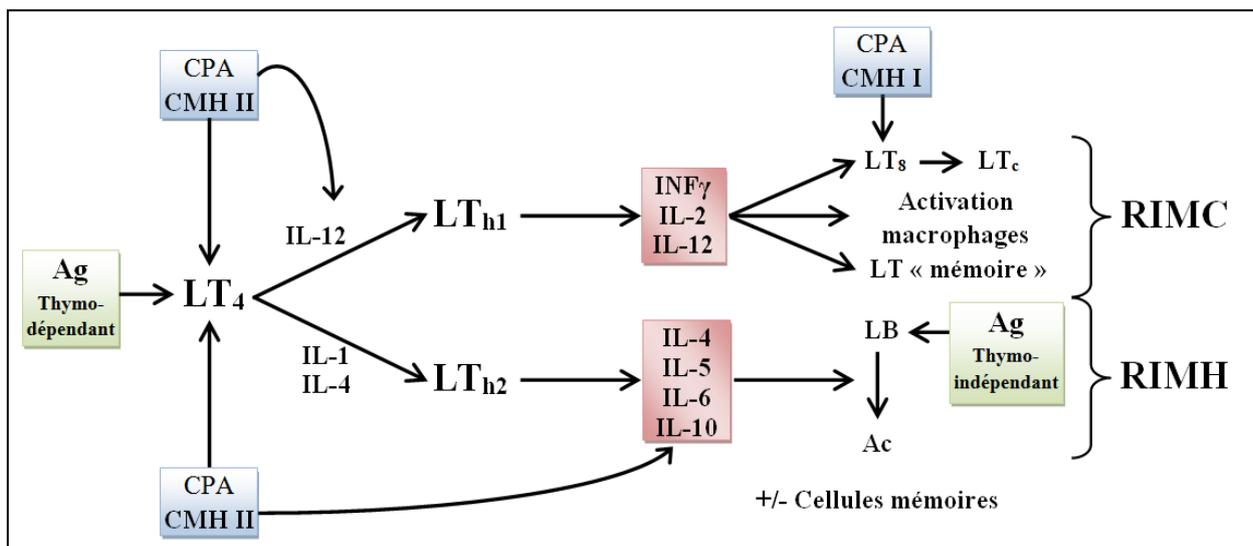
Les LT CD4 ou LT auxiliaires (LT_{helper}) expriment la glycoprotéine CD4 à leur surface et exercent une fonction auxiliaire sur d'autres lymphocytes (Figure 5 et Figure 6). Ils reconnaissent les Ag présentés par les molécules de classe II du CMH (pathogènes extracellulaires) et sécrètent des cytokines qui contribuent à l'activation d'autres types cellulaires du système immunitaire.

Figure 5 : Lymphocytes auxiliaires (68)



- Les lymphocytes T auxiliaires de type 1 (LT_{h1}) sécrètent différentes cytokines activant principalement l'activité phagocytaire et la sécrétion d'interleukine par les macrophages. Ces lymphocytes permettent une amplification importante de la réaction immunitaire à médiation cellulaire aboutissant à la destruction de l'agent pathogène par les macrophages. L'IL-12 et l'INF γ participent à l'orientation de la réponse vers le type 1.
- Les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (LT_{h2}) sécrètent des cytokines qui stimulent les lymphocytes B pour la production d'anticorps (Ac). Ces lymphocytes favorisent la mise en place d'une réponse immunitaire à médiation humorale. De plus ils inhibent l'activité des macrophages et donc la réponse immunitaire à médiation cellulaire, limitant ainsi d'éventuels effets indésirables liés à celle-ci. L'IL-4 oriente la réponse vers le type 2. Dans le cadre des réactions immunitaires à médiation humorale, comme nous allons le voir plus tard, les LB peuvent être stimulés directement par l'Ag sans intervention des LT auxiliaires, on parle alors d'antigène thymo-indépendant. La réponse induite ne présente pas de mémoire immunitaire.

Figure 6 : Orientation des LT auxiliaires (63)



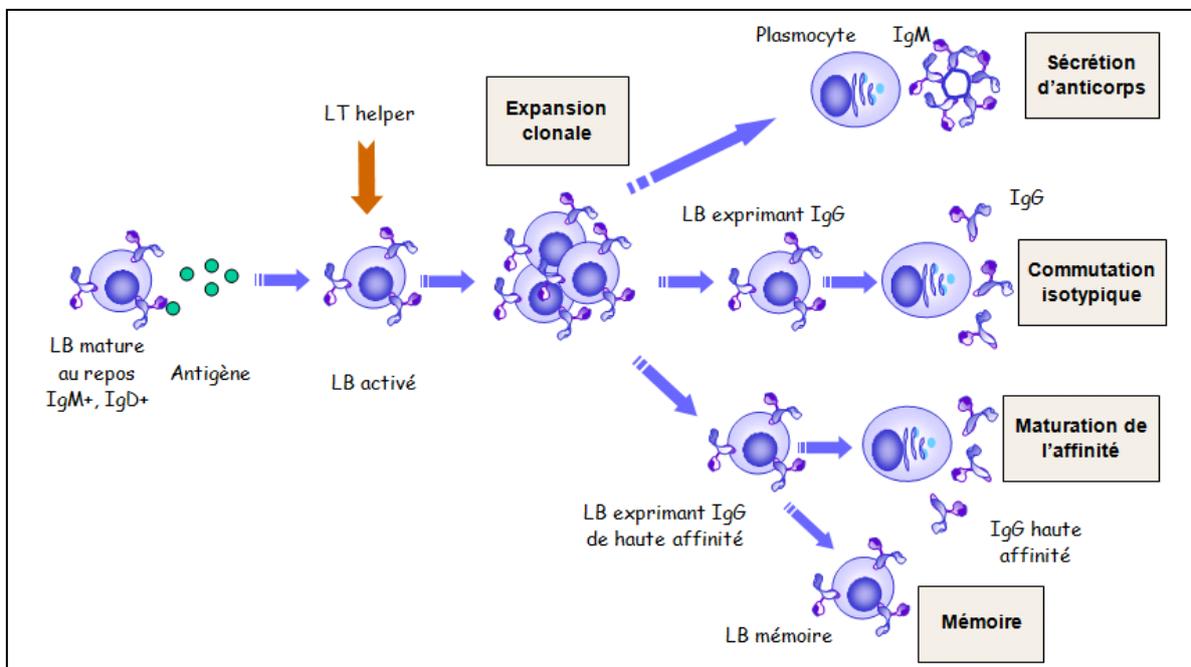
Les lymphocytes T mémoire ont une durée de vie longue et acquièrent des propriétés de migration particulières. La mémoire immunitaire peut être :

- *Centrale* : elle a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires (nœuds lymphatiques) et est utile en cas de restimulation lors de la mise en place de la réaction immunitaire secondaire.
- *Effectrice* : elle a lieu au niveau des tissus et produit des anticorps et des lymphocytes cytotoxiques.

2. Immunité à médiation humorale

Les lymphocytes B reconnaissent, grâce aux immunoglobulines exprimées à leurs surfaces, les antigènes dans leur forme entière (13). L'activation des LB, suite à cette reconnaissance, est suivie d'une phase d'expansion clonale et de différenciation aboutissant à la formation soit de LB à mémoire, soit de plasmocytes, qui sécrètent des immunoglobulines sous une forme soluble, les anticorps, spécifiques de l'antigène reconnu (55) (Figure 7).

Figure 7 : Production d'anticorps (63)



Il existe 5 classes d'immunoglobulines (Tableau 3) : les immunoglobulines A (IgA), G (IgG), M (IgM), E (IgE) et D (IgD).

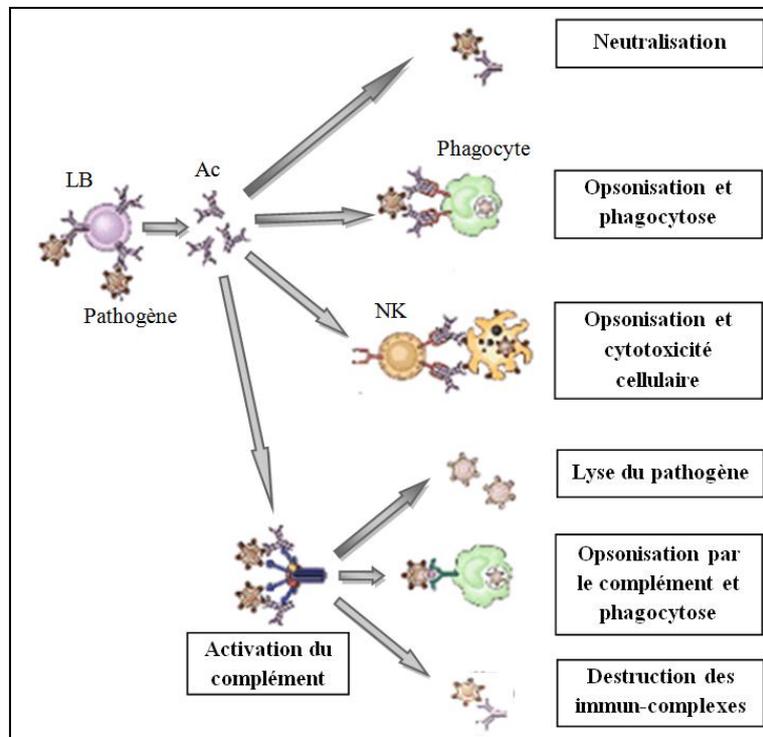
Tableau 3 : Différentes classes d'anticorps (56)

	Localisation	Proportion (sérum)	Rôles
IgA	Epiderme, muqueuses et sang	15-20%	Agglutination Neutralisation des bactéries et virus
IgG	Sang et lymphes	70-75%	Fixation du complément Neutralisation des toxines bactériennes et virus
IgM	LB et sang	10%	Agglutination Voie classique du complément
IgE	Basophiles et mastocytes	<1%	Allergie Neutralisation des parasites
IgD	LB	<1%	Activation des LB

Les anticorps sécrétés (IgM et IgG) par les plasmocytes se lient d'une part au pathogène et d'autre part aux récepteurs de surface des phagocytes et des cellules inflammatoires, ainsi qu'aux protéines du système du complément, pour détruire le pathogène (Figure 8) (69) :

- Les Ac peuvent neutraliser l'agent pathogène ou sa toxine en se liant spécifiquement aux antigènes, l'empêchant ainsi de se fixer sur ses cibles cellulaires. On parle de neutralisation.
- Les Ac peuvent se lier aux agents pathogènes et les agglutiner, ce qui facilite leur élimination par phagocytose. On parle d'agglutination.
- Les Ac peuvent « marquer » l'agent pathogène en se liant aux antigènes de surface et ainsi favoriser l'ingestion et la destruction par les phagocytes (on parle d'opsonisation) ou la reconnaissance par les cellules NK.
- Les Ac liés à la surface du pathogène, activent le système du complément. Le pathogène se retrouve ainsi couvert de molécules du complément ce qui facilite l'ingestion et la phagocytose par les macrophages porteurs de récepteurs liant le complément ou entraîne la lyse du pathogène.

Figure 8 : Différentes fonctions des anticorps (65)



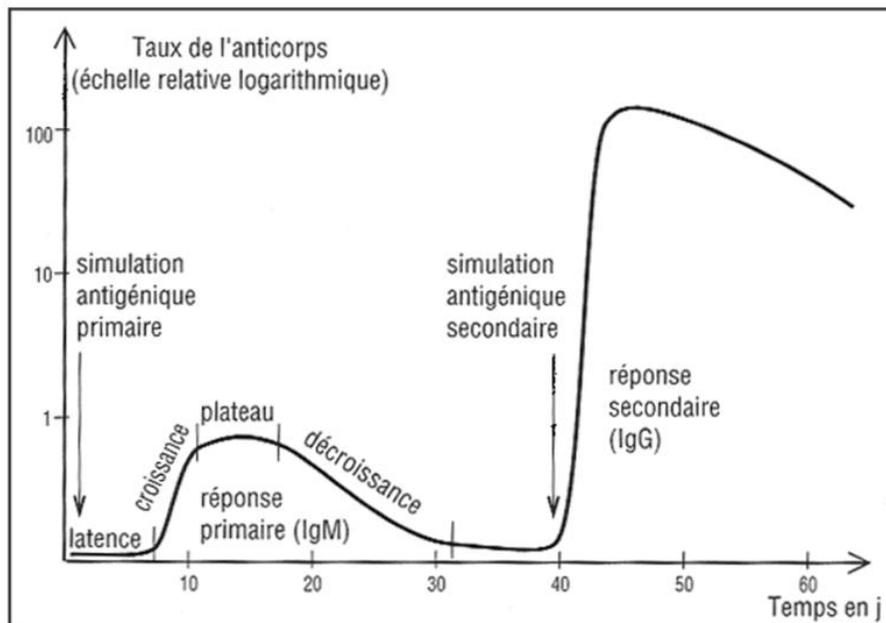
La nature de la réponse immunitaire à médiation humorale diffère considérablement selon que l'antigène est thymo-dépendant ou thymo-indépendant (Figure 6 et Figure 7) :

- Dans le cas d'un antigène dit « **thymo-indépendant** », l'activation des LB se fait par la reconnaissance directe de l'antigène. Cette activation directe ne permet alors que la production d'anticorps IgM de faible affinité et n'induit pas de stimulation des LT auxiliaires, d'où l'absence de formation de cellules mémoires.
- Dans le cas d'un antigène dit « **thymo-dépendant** », les CPA et les LB reconnaissent l'antigène, le phagocyte, et par la voie de présentation « exogène » (CMHII), présente un fragment antigénique. Ce complexe est ensuite reconnu par les LT auxiliaires qui sécrètent des cytokines (IL-4 et IL-5 principalement) à l'origine de l'activation des LB et de leur différenciation en plasmocytes et cellules mémoires. Les LB produisent alors des anticorps IgG. La production de LB à mémoire s'accompagne d'une commutation isotypique et d'une maturation d'affinité des IgG (67).

3. Mise en place d'une mémoire immunitaire

La formation de cellules immunitaires dites « mémoires » s'effectue au cours de la réaction immunitaire spécifique, après contact avec un antigène thymo-dépendant. Ces cellules ont une longue durée de vie et forment une réserve de cellules spécifiques d'un antigène pouvant être sollicitées lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène. Elles permettent la mise en place d'une réaction immunitaire secondaire plus rapide et plus efficace. En effet elles produisent des anticorps plus rapidement et en plus grande quantité et aboutissent à une commutation isotypique avec une maturation de l'affinité des anticorps qui permet aux anticorps de mieux s'adapter aux antigènes. Comme il y a plus d'anticorps, la décroissance de la réponse est alors plus lente (Figure 9).

Figure 9 : Evolution de la réponse immunitaire face à un Ag en fonction des taux d'Ac (63)



C. Induction de l'immunité muqueuse

La très grande majorité des agents pathogènes utilisent une porte d'entrée muqueuse (digestive, respiratoire, vénérienne). Au plan immunologique, l'immunité muqueuse se distingue par l'existence de deux types de sites (23) :

1. Sites inducteurs d'immunité

L'antigène y est identifié, dégradé et présenté au système immunitaire. Dans l'intestin ces formations sont les plaques de Peyer constituées de macrophages, de lymphocytes et de cellules plasmiques. Les pathogènes sont transportés jusqu'aux CPA qui activent les lymphocytes T et B spécifiques de l'antigène. Les lymphocytes migrent dans le ganglion mésentérique, rejoignent la circulation générale par le canal thoracique puis atteignent les sites effecteurs de l'immunité.

2. Sites effecteurs de l'immunité

Ils sont représentés par la *lamina propia* des différentes muqueuses où les LB terminent leur différenciation et sécrètent des IgA. Cette réponse IgA est spécifique de l'immunité muqueuse. Le système immunitaire des muqueuses apparaît ainsi unique. Cependant il apparaît relativement indépendant de l'immunité générale : l'administration d'un antigène par voie parentérale induit généralement une réponse muqueuse faible ou nulle. A l'inverse, l'administration d'un antigène par voie muqueuse est souvent capable d'induire une réponse générale significative. Parallèlement l'administration orale d'un antigène est capable d'induire une réponse en lymphocytes cytotoxiques aussi bien dans les sites inducteurs des réponses anticorps (plaque de Peyer), que dans les sites effecteurs et de manière systémique.

II. PARTICULARITES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

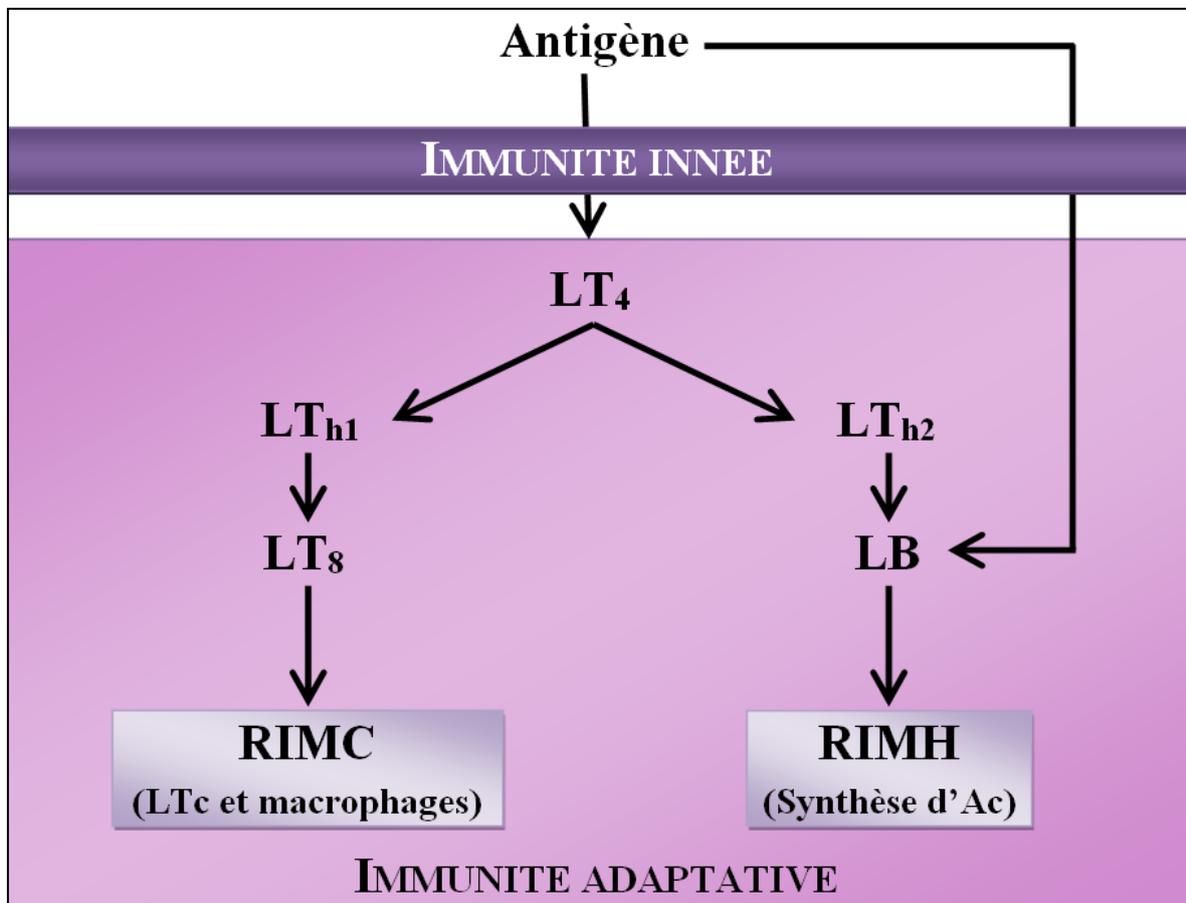
Même les organismes les plus primitifs possèdent un système immunitaire inné. Cependant, seuls certains vertébrés ont acquis une stratégie de défense immunitaire évoluée et élaborée, le système immunitaire adaptatif, permettant de reconnaître spécifiquement un antigène (18). L'immunité adaptative semble être apparue chez un ancêtre des poissons à mâchoire (gnathostomes). Elle est composée de lymphocytes, de récepteurs spécifiques (Ig et TCR), du CMH et d'une mémoire immunitaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Particularités du système immunitaire suivant les espèces (46)

	Phagocytes	TCR	NK	Ig	CMH	LT et LB
Invertébrés						
Protozoaires	+	+	-	-	-	-
Eponges	+	+	-	-	-	-
Annélides	+	+	+	-	-	-
Arthropodes	+	+	-	-	-	-
Vertébrés						
Elasmobranchii	+	+	+	+	-	+
Poissons téléostéens	+	+	+	+	+/-	+
Amphibiens	+	+	+	+	+/-	+
Reptiles	+	+	+	+	+	+
Oiseaux	+	+	+	+	+	+
Mammifères	+	+	+	+	+	+

Par la suite, toutes les espèces évoquées dans cette thèse, possèdent un système immunitaire complexe, composé d'une immunité acquise et adaptative. Ces animaux mettent en œuvre les mêmes mécanismes de protection, qui aboutissent dans le meilleur des cas à l'élimination de l'agent pathogène rencontré (Figure 10).

Figure 10 : Physiologie de la réponse immunitaire (63)



Ces effecteurs de l'immunité innée et de l'immunité acquise peuvent être mis en œuvre et rehaussés par la vaccination.

DEUXIEME PARTIE : VACCINATION

I. HISTORIQUE DE LA VACCINATION

A. La variolisation

La variolisation est le premier exemple d'immunisation. Connue depuis l'antiquité, sa première mention apparaît en Chine au XVI^{ème} siècle. Il s'agissait d'inoculer une forme qu'on espérait peu virulente de la variole en mettant en contact la personne à immuniser avec le contenu de la substance suppurant des vésicules d'un malade. Le résultat restait cependant aléatoire et risqué avec un taux de mortalité pouvant atteindre 2 % (67). Cette pratique s'est progressivement diffusée le long de la route de la soie, puis a été importée en Occident depuis Constantinople au début du XVIII^{ème} siècle.

B. La vaccination Jennérienne

Un demi siècle plus tard, Edward Jenner (1749-1823), médecin de campagne anglais, constate que les fermières en contact régulier avec le virus de la variole bovine, la vaccine (du latin « *vacca* » signifiant vache), ne contractent jamais la variole. En 1796, se basant sur cette observation, il inocule par scarification au jeune James Phipps, 8 ans, du pus prélevé sur la main de Sarah Nelmes, une fermière infectée par la variole des vaches. Trois mois plus tard, il inocule la variole à l'enfant qui s'est révélé immunisé. Il prouve ainsi que le pus de la vaccine introduit par scarification dans l'organisme humain le protège de la variole. Si la technique n'est probablement pas neuve, le principe est fondamental : Jenner énonce le principe de l'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre. La vaccination est née.

C. Le premier vaccin par Pasteur

Grace aux travaux de Robert Koch (1843-1910) sur le bacille de la tuberculose, Louis Pasteur (1822-1895) commence ses travaux en 1877 sur le rôle des microbes dans la survenue des maladies infectieuses et démontre que le choléra des poules est bien une maladie contagieuse provoquée par une bactérie. N'étant ni médecin ni vétérinaire, il devra se battre pour faire admettre aux membres de l'Académie de Médecine de Paris, en 1878, sa théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie.

En 1879, il reprend ses études sur la bactérie du choléra des poules. Trouvant dans son laboratoire de vieilles cultures de cette bactérie, il les inocule à des poules et constate qu'elles tombent malades mais ne meurent pas, même après inoculation de germes « frais ». Pasteur vient de créer un vaccin atténué « artificiel », contrairement à celui de Jenner. En son honneur, il invente le terme « vaccin ». En 1881, Pasteur énonce le principe de la vaccination : « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ». Sa première vaccination fut la vaccination d'un troupeau de moutons contre le charbon le 5 mai 1881 (47). En 1881, Pasteur parvient à isoler, purifier et inactiver la souche de l'agent contagieux de la rage, à partir de cerveaux d'animaux morts de cette maladie. En 1885, il prépare avec succès le premier vaccin humain à virulence atténuée contre la rage. Il faut remarquer que contrairement à la plupart des vaccinations, cette dernière fut effectuée après l'exposition au risque (ici, la morsure du jeune Joseph Meister par un chien enragé) et non avant.

II. VACCINS ET IMMUNITÉ

La vaccination est un procédé qui consiste à protéger l'organisme d'une maladie infectieuse sévère en l'exposant au préalable à l'agent infectieux présent sous une forme ne pouvant provoquer la maladie. La vaccination offre l'opportunité au système immunitaire d'acquérir l'expérience nécessaire à l'exercice de sa mission protectrice.

A. Différents types de vaccins

Le niveau de protection offert par les différents vaccins peut varier. Certains vaccins induisent une très forte immunité protectrice ce qui permet une baisse de l'incidence et de la prévalence de la maladie. Dans d'autres cas, la vaccination permet simplement la diminution de l'expression de la maladie (baisse de la prévalence des cas cliniques) sans diminution de la circulation de l'agent pathogène au sein du troupeau (incidence de l'infection) (20).

Les vaccins se divisent en deux grandes catégories, qui conditionnent leurs modes d'action et leurs qualités respectives (24) : les vaccins inertes et les vaccins vivants (Tableau 5).

1. Vaccins inertes

Les souches vaccinales des vaccins inertes sont incapables de se multiplier chez l'hôte. L'obtention d'une réponse immunitaire protectrice nécessite souvent une masse antigénique importante, l'emploi d'adjuvants ou la répétition de la vaccination. Les vaccins inertes sont de 3 types : les vaccins inactivés, les vaccins sous unitaires et les vaccins peptidiques.

a. Vaccins inactivés

Ces vaccins contiennent une forme inactivée de l'agent pathogène qui est incapable de se répliquer et d'induire la maladie. Cependant l'agent pathogène conserve ses propriétés d'immunogénicité. L'inactivation de l'agent pathogène peut se faire par différentes méthodes physiques (chaleur, rayon UV...) ou chimiques (réticulation par le formaldéhyde, alkylation par la bêta-propiolactone...) (20) (24) (34). Des adjuvants de l'immunité et des agents de stabilisation et de conservation sont généralement ajoutés (23) (24).

Les autovaccins font partie de cette catégorie, comme nous le verrons plus tard. L'avantage de ce type de vaccin qui contient la bactérie entière est qu'il permet la présentation de nombreux antigènes, dont ceux induisant une immunité protectrice (54).

b. Vaccins sous unitaires

C'est un vaccin contenant des protéines de l'agent pathogène capables d'induire une réponse immunitaire protectrice. Après identification de ces protéines immunogènes, elles sont obtenues par différentes techniques (20) :

- *Obtention par purification à partir de l'agent pathogène* : Cette approche permet de limiter la part de protéines non nécessaires dans un vaccin et peut limiter le nombre de réactions indésirables.
- *Obtention par génie génétique* : le gène codant pour la protéine immunogène est inséré dans un hôte récepteur (bactérie, levure, cellules en culture) qui produit ces protéines. La protéine est ensuite récoltée, purifiée et incorporée dans un vaccin.

c. Vaccins peptidiques

La réponse immune de l'hôte n'est pas dirigée contre toute la protéine mais contre de petits fragments appelés épitopes, correspondant à un peptide. Certains épitopes sont synthétisables, par simple synthèse chimique (23) (24). A ce jour, il n'existe pas de vaccins de ce type.

2. Vaccins vivants

a. Vaccins atténués

Ce sont les vaccins les plus couramment utilisés en médecine vétérinaire. Ils contiennent une forme intacte et viable de l'agent infectieux qui a été "atténué" pour réduire sa virulence. Ces organismes atténués sont capables de se répliquer au sein de l'animal et d'induire une infection à faible bruit, asymptomatique (20).

Il existe différentes techniques d'atténuation : le chauffage, le traitement par des produits chimiques ou des cultures dans des conditions inhabituelles (conditions de culture infra-optimale ou passages répétés sur des animaux ou des cellules différents de ceux de l'espèce sensible) (20). Cependant, ces techniques d'atténuation présentent l'inconvénient de ne pas maîtriser le ou les sites de mutation et donc la possibilité de réversion de virulence ou d'atténuation des propriétés d'immunogénicité (23).

Il existe différents types de vaccins atténués (24) :

- *Les souches spontanément avirulentes* : Certaines souches isolées du terrain sont spontanément avirulentes, en particulier pour une autre espèce cible. Historiquement, Jenner a vacciné contre la variole en utilisant le virus du cowpox des bovins.
- *La sélection aveugle de variants non pathogènes* : Le principe de sélection de souches atténuées est d'isoler parmi une population initiale un clone de virulence atténuée. La sélection de variants non pathogènes est réalisée par différentes techniques (passages multiples en culture cellulaire, passages sur animal différent de l'espèce cible, passages multiples en culture cellulaire à basse température). Ces procédures se font en aveugle et lorsqu'une souche vaccinale potentielle est obtenue, les modifications génomiques à l'origine de l'atténuation sont le plus souvent inconnues ; il est donc impossible de prévoir la stabilité de l'atténuation et les risques de recombinaison avec les souches sauvages. Seule l'utilisation à large échelle d'une souche vivante sur le terrain permet a posteriori de confirmer son innocuité. Malgré ces inconvénients, cette technique a prouvé son efficacité et la quasi-totalité des souches vivantes actuellement utilisées en dérivent.
- *Vaccins atténués par mutagenèse dirigée* : Les progrès de la biologie moléculaire des micro-organismes conduisent à identifier des gènes responsables du pouvoir pathogène. La démarche consiste à rendre ces gènes non fonctionnels de manière à obtenir une souche vaccinale de pathogénicité réduite. Ces vaccins ont des propriétés comparables à ceux obtenus par des procédures classiques ; ils sont cependant plus sûrs car la mutation est connue et le risque de réversion est moindre qu'avec des souches vivantes atténuées. Par ailleurs, après vaccination l'absence d'anticorps contre le produit du ou des gènes délétés induit une différence de profil immunitaire entre animaux vaccinés et infectés très intéressante d'un point de vue diagnostic. Le développement de ces vaccins marqueurs nécessite le développement en parallèle de tests de diagnostic appropriés (20).

b. Vaccins vectorisés

Un des développements les plus récents en vaccinologie vétérinaire est l'utilisation de vaccins vectorisés. Après isolement des gènes de l'agent pathogène impliqués dans l'induction d'une réponse immunitaire, ceux-ci sont incorporés au sein d'un organisme vecteur (virus : poxvirus, adénovirus, herpesvirus... ou bactéries : salmonelles, BCG...). Les vecteurs ont eux-mêmes été modifiés afin de ne plus présenter de pouvoir pathogène. Ils expriment le gène au sein de l'hôte. Cette méthode induit des réponses immunitaires protectrices très puissantes et sont capables d'induire une immunité même en présence de niveaux élevés d'immunoglobulines d'origine maternelle. Ces vaccins ont l'avantage de ne pas nécessiter l'ajout d'un adjuvant (20).

c. Vaccins à ADN

Les derniers vaccins apparus sont les vaccins à ADN nu. Ces vaccins contiennent un fragment d'ADN codant pour un gène d'intérêt du pathogène qui est inséré dans un plasmide bactérien. Il est directement injecté dans l'animal, sans utilisation de vecteur. Les plasmides peuvent être administrés par injection, par voie muqueuse (avec protecteurs appropriés) ou par voie percutanée. La vaccination par ADN nu déclenche une réponse immunitaire mixte très puissante (RIMH et RIMC), ce qui permet une protection efficace (20). Actuellement aucun vaccin à ADN n'est commercialisé.

Tableau 5 : Résumé des propriétés des vaccins inertes et vivants (34) (58) (69) (75)

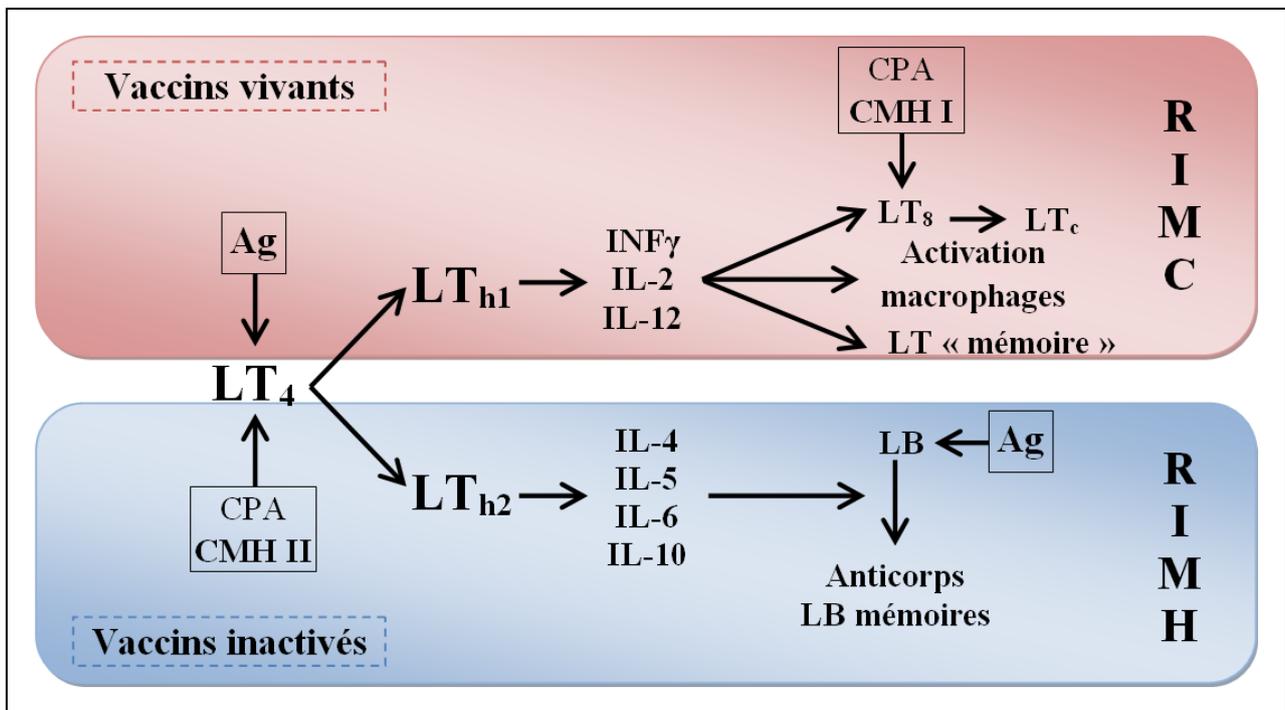
	Vaccins vivants	Vaccins inertes
Stabilité à la conservation	Fragile avec conditions particulières de stockage (stockage au froid)	Stable pour le stockage
Efficacité	Réplication des souches au sein de l'hôte : <ul style="list-style-type: none"> - Masse antigénique limitée pour induire une réponse immunitaire protectrice - Immunité durable (plusieurs années) - Immunité rapide - Mémoire immunitaire 	Pas de réplication des souches dans l'hôte : <ul style="list-style-type: none"> - Masse antigénique initiale élevée pour induire une réponse immunitaire protectrice - Immunité courte (rappel annuel)
Primo-vaccination	Une seule administration	Au moins deux administrations Rappels fréquents
Adjuvant	Adjuvants inutiles	Adjuvants indispensables pour stimuler la réponse immunitaire
Immunité induite	Immunité locale (IgA) RIMC et RIMH	Pas d'immunité locale Surtout RIMH (anticorps)
Innocuité	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de pouvoir pathogène résiduel - Risque théorique de « réversion de virulence » par mutation, de recombinaison ou de réassortiments chez l'hôte. - Risque théorique de contamination par un autre organisme indépendant (bactéries, virus, mycoplasmes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun risque de virulence résiduelle ni de réversion de virulence - Utilisation sûre en cours de gestation ou pour la vaccination de sujets immunodéprimés - Risque de réactions locales ainsi que de réactions d'hypersensibilité liées à la présence d'adjuvants
Coût	Peu coûteux à produire	Plus coûteux à produire

B. Réponse immunitaire post-vaccinale

Les vaccins vivants infectent les cellules hôtes et peuvent se répliquer. Les antigènes sont présentés par la voie endogène (CMH I). La réponse déclenchée est dominée par les LT_c et la voie Th1 (Figure 11). L'orientation vers la voie Th1 est due à l'envahissement des cellules hôtes par le pathogène, ce qui induit la production d'interféron et confère une protection précoce des animaux sensibles (75).

A l'état brut, les vaccins inactivés agissent comme des antigènes exogènes. Ils sont présentés par la voie exogène (CMH II) et stimulent les LT auxiliaires. La réponse est dominée par les LT_{h2} et induisent une réponse en anticorps systémique (Figure 11) (6) (75). De manière générale, ils n'induisent pas de réponse cytotoxique. Pourtant ces vaccins se révèlent aussi efficaces que des vaccins vivants. Ceci s'explique par le rôle des anticorps dans la neutralisation de pathogènes extracellulaires. Or nombre de pathogènes sont présents à un moment ou à un autre de leur cycle en position extracellulaire, voire suscitent une bactériémie ou une virémie (23).

Figure 11 : Principaux mécanismes d'action des vaccins vivants et inactivés (63)



Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les LB et les LT_c sont rapidement réactivés, ainsi que les LT mémoire, qui participent également à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps. Lors de ce nouveau contact, le délai de la réponse anticorps se raccourcit ; le titre des anticorps augmente très rapidement, atteignant des taux plus élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur. Les LT_4 et les LT_8 à mémoire donnent très rapidement des taux élevés de nouvelles cellules effectrices auxiliaires ou cytotoxiques.

L'inactivation des agents pathogènes, contenus dans les vaccins inactivés, modifie plus ou moins les épitopes. Il se produit en général une légère perte de spécificité, et très souvent, une perte de pouvoir immunogène. Cette perte est compensée par l'ajout d'adjuvants de l'immunité.

C. Amplification et sélection de la réponse immune par les adjuvants

1. Historique des adjuvants vaccinaux

Le concept d'adjuvant de l'immunité est né des observations et des travaux de Gaston Ramon (1886-1963) qui a constaté que l'efficacité de la toxine antitétanique pouvait être améliorée en la mélangeant avec différentes substances (tapioca, lait, huile, lanoline, chlorure de calcium, amidon, mie de pain, gélose, charbon animal, pus...). Il parle alors de « substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité » (47) (57).

Une autre étape décisive dans la mise au point des adjuvants est franchie par Freund en 1942, lorsqu'il met au point une émulsion d'huile minérale et de mycobactéries tuées : c'est l'adjuvant complet de Freund (57).

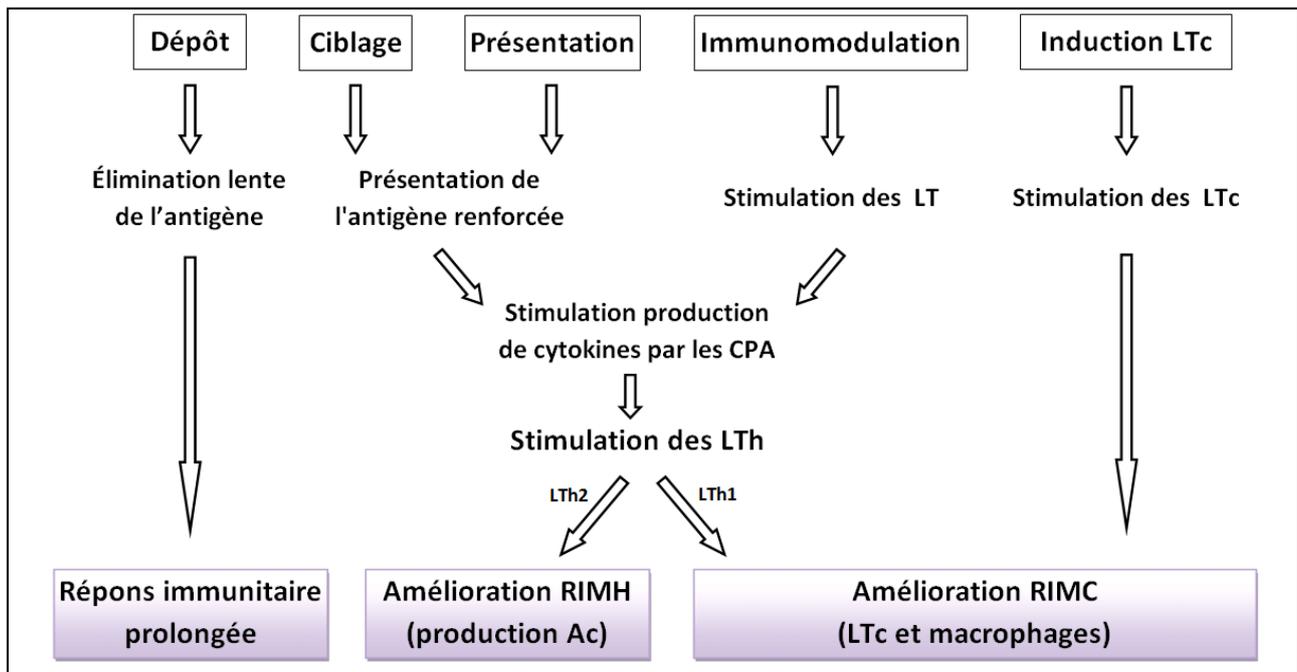
2. Définition et intérêts des adjuvants vaccinaux

Un adjuvant est une substance qui, lorsqu'elle est combinée avec un antigène, améliore la réponse à cet antigène. Les adjuvants agissent à deux niveaux : sur les antigènes eux-mêmes ou sur les cellules immunitaires (57) (67). A l'heure actuelle, les vaccins, qu'ils soient obtenus par des moyens classiques, par génie génétique ou par synthèse chimique, ont plus que jamais besoin d'être potentialisés. En effet, leur purification ou leur réduction à des structures plus simples diminue souvent leur immunogénicité (57) (75).

3. Mécanismes d'action des adjuvants vaccinaux

Les mécanismes d'action des adjuvants sont classés en cinq catégories, un même adjuvant pouvant agir par un ou plusieurs mécanismes d'action (Figure 12) (16) (20) (75):

Figure 12 : Principaux mécanismes d'action des adjuvants



a. Dépôt

L'adjuvant permet un dépôt prolongé de l'antigène au site d'injection, ce qui conduit à une stimulation répétée de la réponse immune et augmente ainsi son niveau et sa durée. Les adjuvants peuvent avoir un effet dépôt à court ou long terme :

- *Dépôt à court terme*, inférieur à deux semaines (sels d'aluminium et émulsions eau / huile) : l'antigène est piégé au site d'injection, souvent par la formation d'un granulome, et n'est donc pas dégradé par le foie.
- *Dépôt à long terme*, quelques semaines à quelques mois (polymères synthétiques sous forme de microsphères) : les microsphères se dégradent lentement en libérant progressivement les antigènes. Ils offrent la possibilité d'une dose unique lors de primo-vaccination.

b. Ciblage :

L'adjuvant améliore la délivrance de l'antigène non dégradé aux cellules présentatrices d'antigène. En général il n'y a pas de modification du type de réponse immunitaire obtenu mais plutôt une réduction de la quantité d'antigène nécessaire pour générer une réponse immunitaire protectrice. C'est un avantage lorsque le coût des antigènes est élevé. Il existe différents mécanismes de ciblage selon la nature de l'adjuvant :

- Adjuvant particulaire qui provoque la saturation des cellules de Küpffer dans le foie, ce qui empêche la dégradation de l'antigène lors de son passage dans le foie.
- Adjuvant particulaire qui interagit avec l'antigène pour former un agrégat multimoléculaire qui encourage la phagocytose par les macrophages, initiant la réponse immunitaire. De plus l'activation des macrophages induit une augmentation des sécrétions d'interleukine-1 responsable de la prolifération des lymphocytes T (23) (57).
- Adjuvant glucidique qui cible les récepteurs membranaires des macrophages et des cellules dendritiques, stimulant la phagocytose et initiant ainsi la réponse immunitaire.

c. Présentation de l'antigène :

L'adjuvant permet de préserver l'intégrité conformationnelle de l'antigène et de le présenter aux CPA. Ce mécanisme d'action confère trois avantages majeurs : maximiser la réponse en anticorps neutralisants, maintenir l'affinité de l'anticorps et augmenter la durée de la réponse immunitaire.

d. Immunomodulation :

L'adjuvant peut moduler la production des cytokines et par conséquent stimuler et orienter la réponse immunitaire vers la voie Th1 ou Th2. Par exemple, les sels d'aluminium stimulent la voie Th2 alors que les endotoxines bactériennes stimulent plutôt une réponse de type Th1.

e. Induction de LTc :

L'adjuvant protège l'antigène de la protéolyse et facilite la présentation de l'antigène par voie endogène, généralement en interagissant avec les membranes cellulaires de façon à libérer l'antigène dans le cytosol. Ainsi l'antigène est fixé au CMH I, ce qui conduit à la production de LTc. Il peut être intéressant d'incorporer un immunomodulateur favorisant la production d'INF- γ qui stimule également la voie endogène, en stimulant l'expression du CMH I.

4. Effets bénéfiques des adjuvants vaccinaux

Grace à leurs mécanismes d'action, les adjuvants vont permettre d'améliorer la réponse vaccinale (21) :

- augmentation de l'immunogénicité du ou des antigènes ;
- augmentation de la vitesse et de la durée de la réponse vaccinale ;
- modulation de la réponse immunitaire à médiation humorale ou cellulaire ;
- sélection et renforcement de la réponse en LTc ;
- optimisation de la réponse immunitaire chez les populations immatures ou immunodéprimées ;
- diminution de la quantité d'antigène nécessaire, réduisant ainsi le coût, le nombre d'injections et la concurrence des antigènes dans les vaccins multivalents.

5. Différentes familles d'adjuvants vaccinaux

On classe les adjuvants en deux groupes, les adjuvants particuliers et les adjuvants non particuliers (16) (70) (78):

a. Principaux adjuvants particuliers

Les adjuvants particuliers existent sous forme de particules microscopiques et doivent leur activité adjuvante à cette propriété (Tableau 6). En général, ils sont efficaces lorsque l'antigène est incorporé ou au moins associé à la particule adjuvante.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques des adjuvants particuliers (16)

Adjuvant	Immunomodulation	Ciblage	Présentation	Induction LTc	Dépôt	
					Court	Long
Sels d'aluminium	Forte réponse T _{h2} IgE	+	-	-	+	
Emulsion Eau-dans-huile	Faible réponse T _{h1} et T _{h2}	-	-	-	+++	
Emulsion Huile-dans-eau	Faible réponse T _{h1} et T _{h2}	+	+++	-	-	-
ISCOM®	Forte réponse T _{h1} et T _{h2}	+++	++++	++++	-	-
Liposomes	-	++	+++	++	-	-
Nanoparticules (<10µm)	-	++++	-	-	-	-
Microparticules (>10µm)	-	-	-	-	-	+++
Sels de calcium		+	-	-	+	-
Protéosome	-	++	+++	-	-	-

Sels d'aluminium : Adjuvants insolubles de type gel (hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, sulfate de potassium d'aluminium) sur lesquels l'antigène est lié par interaction électrostatique. Ils induisent une forte réponse Th2 et de fortes réponses en IgE sont fréquemment

signalées, provoquant le développement d'une hypersensibilité retardée. Le ciblage est bon si l'antigène est adsorbé mais l'effet dépôt est modéré. La production d'anticorps induite par ces adjuvants reste modérée, mais ils sont peu coûteux, sûrs et simples à formuler. Des préparations standardisées d'hydroxyde d'aluminium sont disponibles commercialement, telles l'Alhydrogel[®] (Superfos, Danemark).

Émulsion Eau-dans-huile (E/H) : Ce sont des microgouttelettes d'eau, stabilisées par des tensio-actifs, dans une phase huileuse. L'adjuvant Incomplet de Freund (FIA) a été largement utilisé dans les vaccins mais il est aujourd'hui discrédité, peut-être injustement, en raison d'une faible réactivité au point d'injection. Ce sont de mauvais immunomodulateurs à cause de l'absence d'irritation locale, ils fournissent de bons dépôts à court terme, sont peu coûteux, relativement simples à formuler et induisent de bonnes réponses en anticorps (Th2), surtout pour les antigènes hydrophiles. Les émulsions eau / huile forment une excellente formulation au sein de laquelle des immunomodulateurs solubles peuvent être incorporés. Cependant ces émulsions peuvent être instables.

Émulsion Huile-dans-eau (H/E) : Ce sont des microgouttelettes d'huile, d'une taille d'environ 200 nm, stabilisées par des tensioactifs dans une phase aqueuse. Ces émulsions permettent une excellente présentation antigénique mais le ciblage reste modéré. Contrairement aux émulsions E/H, elles se dispersent rapidement, limitant la réaction locale et la formation de granulomes, limitant également l'effet dépôt. Ces émulsions sont peu coûteuses et sûres. Ce sont d'excellentes formulations de base dans lesquelles des immunomodulateurs lipophiles peuvent être incorporés. En outre, elles sont parfaitement adaptées aux molécules bipolaires permettant une bonne présentation. Il est important d'intégrer les antigènes dans la phase huileuse.

Complexes immunostimulants (ISCOM[®]) : Structure grillagée d'environ 40 nm de diamètre, résultant de l'interaction de saponines, de cholestérol et de phospholipides. Ils induisent une forte réponse Th1 et Th2, un bon ciblage et une bonne présentation, ainsi que d'excellentes réponses en LTc. Outre les voies parentérales classiques, les ISCOMs peuvent s'administrer par voie orale ou nasale, induisant alors, en plus des réponses systémiques habituelles, une importante production d'IgA sécrétoires. Ils sont peu coûteux, sûrs et simples à formuler. Il est important d'intégrer l'antigène au sein de la matrice ISCOM afin d'obtenir une réponse efficace en LTc.

Liposomes : Vésicules d'une ou plusieurs bicouches lipidiques dont la taille varie de 20 nm à 3 µm. Ils sont constitués de cholestérol et de phospholipides. L'antigène peut être lié à la membrane (molécules lipophiles et bipolaires) ou au sein des espaces inter-membranaires (molécules hydrophiles). Les liposomes permettent un bon ciblage, une bonne réponse en LTc et une bonne présentation. En outre, ils exercent un certain effet dépôt. Cependant, ils sont difficiles à formuler et l'antigène est difficilement intégrable. Dans la plupart des situations, ils nécessitent l'ajout d'immunomodulateurs solubles pour être efficaces.

Nano et microparticules : Ce sont de petites particules solides obtenues à partir de polymères biodégradables (entre 10 et 1000 nm pour les nanoparticules et 1 à 100 µm pour les microparticules). Elles peuvent agir comme des dépôts à long terme et donnent d'excellents résultats de ciblage si le diamètre est inférieur à 5 µm. Par ailleurs, elles protègent l'antigène, notamment en présence de sels biliaires, d'enzymes ou d'acides. Cette propriété permet donc d'envisager l'utilisation de ce type de molécules pour la fabrication de vaccins à administrer par voie muqueuse. L'incorporation d'adjuvants immunomodulateurs augmente leur efficacité. Leur préparation est difficile et non sans risques.

Sels de calcium : Ils sont similaires aux sels d'aluminium mais sans activité immunomodulatrice. En outre, contrairement à l'aluminium, le phosphate de calcium ne constitue pas un corps étranger pour l'organisme : il est donc mieux toléré et résorbé.

Protéasomes : agrégats de protéines bactériennes transmembranaires dans lesquels des antigènes bipolaires sont incorporés. Ils fournissent une bonne présentation et un bon ciblage des antigènes mais une mauvaise induction de LTc. Des réponses anamnétiques à la protéine porteuse peuvent réduire leur efficacité lors d'utilisations répétées.

b. Principaux adjuvants non particuliers

Ce sont des adjuvants dont l'activité ne dépend pas de leur structure particulière (Tableau 7). Ils sont généralement immunomodulateurs bien que certains aient des capacités de ciblage. La plupart nécessitent une association avec un adjuvant particulière.

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des adjuvants non particuliers (16)

Adjuvant	Immunomodulation	Ciblage	Présentation	Induction LTc	Remarques
MDP-hydrophile	Forte réponse T _{h2}	-	-	-	En association avec des émulsions E/H
MDP-lipophile	Forte réponse T _{h1}	-	-	-	En association avec des émulsions H / E
Copolymères non ioniques	Moyenne réponse T _{h1}	-	+++	-	En association avec des émulsions E/H et H/E
Saponine	Forte réponse T _{h1} et T _{h2}	-	-	+	En association avec des liposomes, MPL
Lipide A (MPL)	Forte réponse T _{h1}	-	-	-	En association avec des émulsions H/E, liposomes, saponines
Cytokines	Variable	-	-	-	Utilisés de préférence avec des adjuvants particuliers
Polymères glucidiques	Moyenne réponse T _{h1} Induction IL-1	+++	-	-	
Polysaccharides	Stimulation immunité muqueuse	+++	-	-	En association avec une émulsion E/H
CpG	Forte réponse T _{h1}	-	-	-	
AvridineDDA	Forte réponse T _{h1}	-	+	+	
Imidazoquinolone	Forte réponse T _{h1}	-	-	+	

Muramyldipeptide (MDP) et dérivés : N-acétyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine est le plus petit composant de la paroi des mycobactéries comportant des propriétés adjuvantes. C'est un peptidoglycane. Le MDP et ses dérivés stimulent la production d'IL-1. Les dérivés hydrophiles ont tendance à stimuler la voie Th2, alors que les dérivés lipophiles ont tendance à stimuler la voie Th1. Ils provoquent des effets indésirables : effets pyrogène et hypnogène (57).

Copolymères synthétiques (« Non-ionic Block Polymers ») : Ces polymères amphipathiques sont constitués d'une région de polyoxypropylène hydrophobe (POP) associée à des régions de polyoxyéthylène hydrophiles (POE). Ils sont surtout utilisés en tant qu'agents de surface au sein d'émulsions H/E, où ils permettent la présentation de l'antigène à la surface des gouttelettes huileuses, à la fois par l'établissement de ponts hydrogènes avec le POE et par des interactions hydrophobes avec le POP. Leur action principale est d'améliorer la présentation des molécules amphiphiles et d'induire une réaction immunitaire à médiation cellulaire. Ils ont également une activité immunomodulatrice.

Saponines : Ce sont des agents tensioactifs amphipathiques composés de glycosides triterpènes, extraits de l'écorce du *Quillua Saponaria*. Les saponines induisent de fortes réponses Th1 / Th2 et des réponses en LTC modérées. Les extraits bruts hétérogènes et aux effets peu prévisibles ont aujourd'hui fait place à des préparations standardisées de saponines pures (QS-7, QS-21,...). Ces formulations sont peu coûteuses, simples à formuler et généralement sans danger.

Lipide A : Le lipide A est un disaccharide de glucosamine avec deux groupes phosphates et cinq ou six chaînes d'acide gras (C12 à C16). L'élimination du groupe 1'phosphate donne le 4'monophosphoryl lipide A (MPL). Les lipides A et les MPL induisent de fortes réponses Th1.

Cytokines : Les cytokines sont généralement des glycoprotéines qui sont ajoutées comme additifs aux vaccins vétérinaires. Ils ont des actions différentes, par exemple IL-1 stimule les LT et la maturation des LB, INF γ stimule la voie Th1 et l'expression du CMH, IFN α active les CPA et les LT, IL-2 stimule la voie Th1, IL-4 stimule la voie Th2 et IL-12 stimule la voie Th1. Les cytokines sont chères, spécifiques de l'espèce et leur stabilité, toxicité et auto-immunité potentielle limitent, aujourd'hui, leur utilisation. Lorsque ces molécules seront plus fiables, elles constitueront des éléments indispensables au développement de vaccins.

Polymères glucidiques : Ce sont des polymères de mannose et/ou de β 1-3-glucose. Ils peuvent stimuler les macrophages et les cibler (par l'intermédiaire de récepteurs du mannose). Ils stimulent la voie Th1.

Dérivés Polysaccharidiques : Dextranes sulfatés ou diéthylaminoéthyle (DEAE) de dextrane. Ils ont été utilisés comme adjuvant des vaccins vétérinaires en association avec une émulsion E/H. Ils agissent en saturant les cellules de Kupffer situées au niveau du foie, permettant ainsi de ralentir la dégradation de l'antigène. Les chitosans, polymères obtenus par déacétylation de la chitine, semblent constituer des véhicules efficaces au niveau des muqueuses, en raison notamment de leur capacité de perméabiliser les muqueuses aux antigènes

Toxines bactériennes : Ce sont des protéines complexes (toxine cholérique CTB ; toxine labile *Escherichia coli* LTB). Elles induisent une réponse de type Th2, ainsi qu'une production d'IgA sécrétoires au niveau des muqueuses, ce qui en font de puissants adjuvants muqueux. Cependant elles ne sont pas utilisées du fait de leur toxicité.

Oligodésoxynucléotides CpG : Ils sont formés par le regroupement de plusieurs « motifs CpG ». Ces motifs sont des dinucléotides propres au génome des procaryotes, reconnus de manière non spécifique par le système immunitaire et de plus en plus utilisés comme adjuvants (79). La capacité de reconnaissance des motifs CpG semble conservée à travers les espèces animales, toutefois, l'activité de chaque motif varie considérablement selon l'espèce envisagée. Ils permettent d'induire une forte réponse de type Th1, en stimulant la production d'IL-12 et d'INF- γ . Ils peuvent également inhiber une réponse de type Th2 déjà installée et l'orienter vers une réponse de type Th1. L'association CpG-aluminium s'est révélée capable d'induire à la fois une forte réponse de type Th1 et des titres élevés en anticorps, tout en étant fort peu toxique. Pour l'instant, aucune préparation standardisée de CpG n'est disponible sur le marché.

Amines lipophiles : Ils sont composés d'un ou de plusieurs groupements aminés, chargés positivement, et de longues chaînes hydrocarbonées (C10 ou plus). Cette structure permet la formation de micelles en solution aqueuse. Le DDA (diméthyl-dioctadécyl-ammonium bromide) et l'avridine apparaissent comme les plus actifs. Ils induisent une puissante réponse de type Th1.

Imidazoquinolones : L'imiquimod, ainsi que d'autres membres de cette famille, sont de petites molécules capables d'activer des macrophages, induisant la sécrétion de cytokines (INF- α , TNF- α et IL-12), ceci a pour effet d'orienter la réponse immune dans la direction Th1 et de générer des cellules cytotoxiques (71). Ils ont également une activité immunomodulatrice.

6. Combinaisons d'adjuvants vaccinaux

Une immunisation efficace passe non seulement par l'induction d'une réponse de type Th1 mais également par la production d'anticorps spécifiques, c'est pourquoi les vaccins doivent combiner plusieurs adjuvants. De plus, les vaccins peuvent avoir un rôle curatif, ce qui nécessite l'emploi d'adjuvants permettant d'induire une réponse suffisamment puissante pour éliminer une infection chronique (78).

La combinaison d'adjuvants la plus connue est l'adjuvant complet de Freund (ACF). Il combine les propriétés immunomodulatrices de *Mycobacterium tuberculosis* (essentiellement MDP) ainsi que l'effet dépôt à court terme des émulsions E/H. Cet adjuvant génère une très forte réponse Th1 et Th2 et est particulièrement adapté aux antigènes hydrophiles. Malgré le succès des formulations E/H comme base de combinaisons d'adjuvants, ils ne peuvent normalement pas induire de réponses cytotoxiques et nécessitent des injections multiples pour produire une immunisation efficace à long terme (16) (57) (75).

Le résultat d'une combinaison d'adjuvants dépend du mécanisme d'action et de la toxicité de chacun des composants. Ainsi, l'effet d'une combinaison d'adjuvants peut être supérieur, équivalent ou inférieur à l'effet des deux adjuvants pris séparément (70). De plus la sélection de la «meilleure» combinaison d'adjuvants nécessite une certaine connaissance de la nature chimique du ou des antigène(s) ainsi qu'une certaine idée de la physiologie de la réponse immunitaire à l'origine de la réponse immunitaire protectrice. Cependant, même si les connaissances sont limitées, il existe des formulations communes de base qui permettent la sélection d'un système d'adjuvants efficace (16).

7. Utilisation des adjuvants dans les vaccins vétérinaires

Les adjuvants doivent être, autant que possible, dépourvus d'effets secondaires, non seulement pour pouvoir envisager des applications commerciales, mais aussi dans le souci du bien être des animaux (78).

L'utilisation de certains adjuvants chez les animaux destinés à la consommation humaine est problématique. En effet certains provoquent une réaction inflammatoire très importante au point d'inoculation et quelquefois longue à disparaître, susceptible de dégrader la qualité de la chair, et exposant la viande à des saisies à l'abattoir (70) (76).

On ne peut pas utiliser l'ACF chez les bovins, car l'huile minérale endommage le muscle au point d'injection, mais surtout parce que les mycobactéries contenues dans l'adjuvant peuvent provoquer une réaction cutanée positive lors des tests de tuberculisation. C'est un inconvénient essentiel dans toutes les zones où la tuberculose est contrôlée par des tests cutanés (75).

Les adjuvants les plus utilisés dans les vaccins commerciaux vétérinaires sont les adjuvants dépôt tels que l'hydroxyde d'aluminium, le sulfate de potassium ou d'aluminium (alun). Ces adjuvants sont produits sous forme de suspension colloïdale dans laquelle la matière antigénique est adsorbée. Ils sont stables au stockage, et même s'ils produisent un petit granulome local au site d'inoculation, ils ne rendent pas impropres à la consommation de grandes quantités de viande (21).

8. Adjuvants et immunité muqueuse

Les vaccins « muqueux » ont de nombreux avantages par rapport aux vaccins systémiques. Ils ont moins d'effets secondaires, l'administration est plus simple et l'immunité est induite au lieu même d'entrée des pathogènes (23). Le choix d'un adjuvant est un point crucial dans la mise au point de ce type de vaccins. L'adjuvant doit être capable de survivre dans un milieu hostile (notamment dans le tube digestif). Il faut que l'adjuvant protège l'antigène et ne le délivre que dans la muqueuse cible. De plus l'association adjuvant-antigène doit induire, en plus d'une immunité muqueuse de type IgA, une immunité systémique.

9. Limites des adjuvants vaccinaux

Pour un même adjuvant, les effets peuvent être différents selon les antigènes et les espèces animales, car il existe une variation inter et intra spécifique de la réponse immunitaire aux adjuvants vaccinaux (21). En effet, il ne faut pas oublier que les adjuvants sont complexes et que, in vivo, les mécanismes immunologiques sont multifactoriels.

De plus il n'est pas aisé de prévoir la compatibilité de différents adjuvants avant leur utilisation chez l'espèce cible. Les essais des vaccins contenant des adjuvants sur un petit lot d'animaux sont donc primordiaux avant leur utilisation en élevages.

En outre, il ne faut pas oublier que le meilleur des adjuvants ne pourra jamais corriger le mauvais choix de l'antigène (antigène non protecteur).

La préoccupation à propos de l'innocuité des adjuvants a encouragé l'utilisation continue des adjuvants d'aluminium en raison des données empiriques sur leur sécurité relative. Cependant il existe de très nombreux adjuvants qui peuvent être utilisés afin d'améliorer la réaction immunitaire

vis-à-vis d'un antigène et peuvent aussi être combinés pour bénéficier de plusieurs modes d'action. Nonobstant, l'adjuvant devra être choisi en fonction de l'espèce de destination, de l'agent pathogène concerné, du type d'antigène, de la voie d'administration et du type d'immunité recherchée afin d'optimiser au mieux la réponse immunitaire protectrice (21) (70).

La vaccination permet de prévenir les maladies infectieuses de manière efficace. Ceci est d'autant plus intéressant chez les animaux de rente, où la médecine de troupeau et la prévention revêtent une importance particulière, en raison notamment de la grande taille des effectifs et de la faible valeur individuelle des animaux. Cependant dans certains cas, il n'existe pas de vaccin disponible sur le marché et les autovaccins peuvent présenter une réponse intéressante à cette carence.

TROISIEME PARTIE : AUTOVACCINS

La vaccination est une mesure de prévention destinée à développer une immunité chez les animaux les protégeant contre une infection ultérieure. Cependant, face à certaines maladies infectieuses il n'existe ni traitement, ni vaccination efficace pour certaines animaux de rente. Le vétérinaire doit donc trouver une alternative à cette absence de spécialités adaptées pour pouvoir mettre en œuvre un traitement ou une prévention efficace de ces maladies. Il peut alors avoir recours à un autovaccin. Le concept de l'autovaccin est une préparation « sur mesure », puisqu'il est obtenu à partir d'agents pathogènes isolés sur un animal malade puis est administré à cet animal et aux autres animaux du même élevage. Il permet d'apporter une réponse personnalisée à une pathologie spécifique d'un élevage.

I. ASPECTS REGLEMENTAIRES

La réglementation française prévoit le recours aux autovaccins en l'absence de spécialités adaptées, sur le marché français. Leur fabrication et leur utilisation s'inscrivent dans un cadre réglementaire précis, composé de plusieurs textes (annexe 1).

A. Réglementation française

1. Définition et limites d'utilisations des autovaccins

D'après le point 3° de l'article L.5141-2 du code de la santé publique, on entend par : « *Autovaccin à usage vétérinaire, tout médicament vétérinaire immunologique fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage* ». Un autovaccin est donc un vaccin inactivé, préparé à partir d'un ou plusieurs pathogènes isolés dans un élevage donné et destiné à ce même élevage (61) (73).

A ce jour, seuls sont autorisés les autovaccins contre les affections bactériennes alors que le Code de la santé publique n'exclut pas les virus ni les parasites du champ d'application. Non seulement l'arrêté du 6 mars 2008, qui définit les bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire, restreint la notion d'« *organismes pathogènes* » aux bactéries, mais de plus, il restreint la notion de prélèvement selon le glossaire à un « *recueil ou acte de prélèvement sur un ou plusieurs animaux* » uniquement, excluant de ce fait des prélèvements faits dans l'élevage proprement dit, par chiffonnette en aviculture par exemple.

La définition des autovaccins limite également leur utilisation dans le troupeau à partir duquel l'antigène inclus a été isolé. Il n'est pas possible d'utiliser l'autovaccin dans un autre élevage. Ce concept ne tient pas compte de l'organisation actuelle des filières intégrées (avicoles, porcines ou aquacoles). Ces productions animales connaissent des liens épidémiologiques complexes dûs aux flux d'animaux et de produits (livraisons hebdomadaires de nourriture, transferts d'animaux, collecte bihebdomadaire d'œufs...) ainsi qu'aux mouvements constants de personnes (agriculteurs, techniciens, vétérinaires...). Les risques de transmission d'agents pathogènes sont inévitables, ce qui réduit l'intérêt d'un autovaccin dans les limites spécifiées par la présente définition. Pour permettre une utilisation optimale des autovaccins, la définition d'« *élevage* » devrait inclure les liens épidémiologiques entre les différentes unités (42).

2. Établissements autorisés à produire des autovaccins

D'après l'article L.5141-12 du code de la santé publique, « *La préparation des autovaccins à usage vétérinaire doit être effectuée par une personne qualifiée ou une entreprise employant une personne qualifiée ayant obtenu à cet effet une autorisation délivrée par l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)* ». Actuellement, il existe seulement quatre établissements autorisés à fabriquer des autovaccins (1) :

- Institut en sante agroenvironnement (ISAE) (Rennes)
- LDA 22 (Ploufragan)
- FILAVIE (Roussay)
- BIOVAC (Beaucouze)

3. Interdiction de certains éthers de glycol dans les autovaccins

L'arrêté du 7 mars 2002 interdit l'utilisation de certains éthers de glycol dans l'élaboration des autovaccins : « *La fabrication ou l'exécution, la prescription, la délivrance et l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires définies à l'article L. 5143-1 du code de la santé publique et des autovaccins à usage vétérinaire définis au 3° de l'article L. 5141-2 du même code contenant certains éthers de glycol [...] sont interdites* » (38).

4. Interdiction des autovaccins chez les ruminants : Risques d'EST

En ce qui concerne plus spécifiquement les ruminants, il convient d'y ajouter l'arrêté du 2 décembre 2003 publié au Journal Officiel du 13 janvier 2004, qui précise les conditions auxquelles doivent se soumettre les autovaccins destinés à ces espèces : « *La préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance, l'administration, l'importation et l'exportation des autovaccins à usage vétérinaire définis au 3° de l'article L. 5141-2 du code de la santé publique destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine, à l'exception de ceux qui répondent aux exigences de la pharmacopée sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles, sont interdites* » (40).

Cet arrêté vise à réduire le risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Cela consiste à exclure de la fabrication toute matière première n'apportant pas les garanties nécessaires en matière d'absence de contamination par des agents des EST (milieux de culture, adjuvants...) et à n'incorporer que des antigènes isolés sur des organes, tissus et liquides biologiques ne constituant pas des matériels à risques spécifiés et prélevés sur des animaux issus d'un troupeau indemne d'ESB et de tremblante.

L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) a établi des statuts en matière de risque d'encéphalopathie spongiforme bovine pour chacun de ses pays membres : la France fait partie des « Pays ou régions à risque d'ESB contrôlé – catégorie B » (66). Cette catégorisation est importante, puisque d'après le « risque géographique » introduit dans la note explicative de cet arrêté (37), il n'est pas possible, sans justification, d'utiliser des matières premières d'animaux ne provenant pas de pays à risque d'ESB négligeable (catégorie A). Or les autovaccins sont fabriqués à partir de prélèvements faits sur des animaux présents sur le territoire français, donc des animaux de catégorie B : les autovaccins à destination des ruminants sont donc, aujourd'hui, interdits.

5. Conditions de prescription des autovaccins : la cascade

L'autovaccin est un médicament vétérinaire qui ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Sa prescription est donc encadrée par l'article L.5143-4 du code de la santé publique :

« Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée. Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

- 1. Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente;
- 2. Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente;
- 3. Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas :
 - Soit un médicament autorisé pour l'usage humain ;
 - Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre [...] pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente ;
- 4. A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire [préparation extemporanée ou **autovaccin**].

Le vétérinaire prescripteur d'un autovaccin engage sa responsabilité de la même façon et dans les mêmes limites que lorsqu'il prescrit un médicament hors RCP (Résumé des caractéristiques du produit). Aucune sanction pénale n'est appliquée en cas de non respect de cette procédure, dite de la cascade, mais il existe un risque en matière de responsabilité civile professionnelle. Le vétérinaire prescripteur doit donc conduire une analyse thérapeutique minutieuse avant d'écarter les autres médicaments bénéficiant d'une AMM.

Deux contraintes supplémentaires doivent être observées par le vétérinaire prescripteur lors de prescription hors AMM, lorsque le médicament est destiné à être administré à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine :

- « Les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent être au nombre de celles qui figurent dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 » établissant les LMR (Limite Maximales des Résidus).
- Si le médicament utilisé n'indique aucun temps d'attente pour les espèces concernées, le vétérinaire fixe le temps d'attente applicable qui ne peut être inférieur aux temps d'attente forfaitaires fixés par l'arrêté ministériel du 16 octobre 2002 (39):
 - 7 jours pour les œufs ;
 - 7 jours pour le lait ;
 - 28 jours pour la viande de volailles et de mammifères, y compris les graisses et les abats ;
 - 500 degrés-jour pour la chair de poisson (exemple : temps d'attente de 40 jours lorsque l'eau est à 12,5°C car $500/12,5 = 40$).

Les autovaccins ne dérogent pas à ces temps d'attente. Cependant ils contiennent uniquement des substances autorisées figurant dans le tableau 1 de l'annexe du règlement n° 37/2010 avec un temps d'attente nul. Ainsi, pour tous les autovaccins les temps d'attente sont nuls.

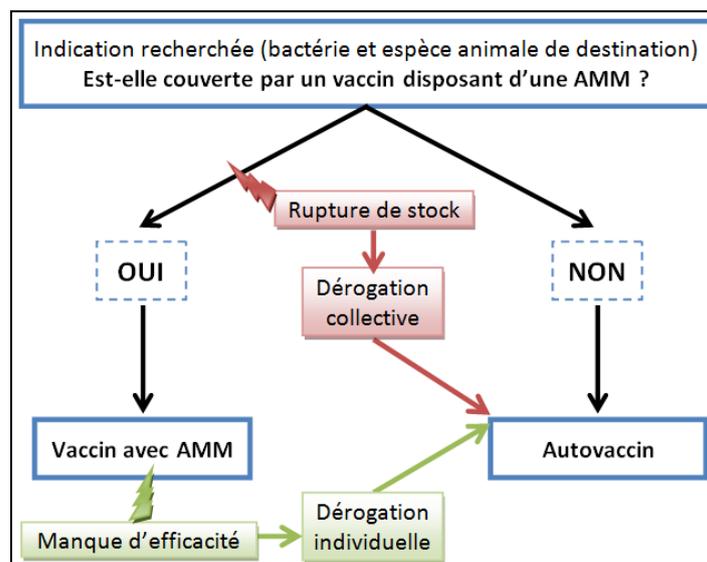
6. Encadrement des établissements producteurs d'autovaccins

Les modalités de préparation, de contrôle, de suivi et d'utilisation des autovaccins vétérinaires ont été précisées par le Décret du 20 avril 2005 modifiant le code de la santé publique (41). Il précise que seul un pharmacien ou un vétérinaire peut assurer la fabrication d'autovaccins, sur prescription vétérinaire (Art. R5141-141). La personne qualifiée doit justifier d'une formation ou d'une expérience professionnelle dans le domaine de l'immunologie ou de la fabrication de médicaments et avoir obtenu une autorisation délivrée par le directeur général de l'Anses (Art. R5141-129). Cette autorisation, délivrée pour une durée de cinq ans, précise les agents pathogènes par espèce de destination, les formes pharmaceutiques et les adjuvants autorisés (Art. R5141-132). Nous venons en effet de voir que seules les substances qui figurent dans l'annexe 1 avec un temps d'attente nul sont autorisées. Un exemple d'autorisation est donné en annexe (annexe 2) : il s'agit de l'autorisation octroyée à Filavie en 2007.

L'autorisation peut être modifiée, suspendue ou retirée par le directeur général de l'Anses s'il existe un ou des médicaments vétérinaires immunologiques possédant une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce considérée contenant un ou plusieurs des agents pathogènes figurant sur l'autorisation de préparer des autovaccins à usage vétérinaire ou si les autovaccins sont susceptibles de présenter un risque grave pour la santé humaine, la santé animale ou l'environnement (Art. R5141-136). Deux types de dérogation peuvent être octroyés par le directeur général de l'Anses aux établissements producteurs d'autovaccins lorsqu'il existe un vaccin avec AMM pour l'espèce considérée (Figure 13) :

- Dérogation en cas de rupture de stock d'un vaccin disposant d'une autorisation de mise sur le marché (74). Le directeur général de l'Anses gère ainsi l'urgence en délivrant une dérogation collective provisoire.
- Dérogation pour l'élevage dans lequel un vaccin disposant d'une AMM n'apporte pas les effets attendus (74). Dans ce cas, il est nécessaire de fournir des éléments qui confirment la présence de l'agent pathogène à l'origine de la maladie et l'absence d'efficacité du vaccin utilisé. Le directeur général de l'Anses délivre une dérogation individuelle provisoire au fabricant qui va produire cet autovaccin. Dans ce dernier cas la dérogation est accordée pour une durée de 18 mois ; elle fait l'objet d'une réévaluation à l'issue de cette période.

Figure 13 : Conditions de prescription d'un autovaccin (74)



Toute modification de la liste des agents pathogènes et des adjuvants doit être soumise au directeur général de l'Anses qui notifie sa décision dans les 30 jours (Art. R5141-135).

Le montant de la taxe pour une demande d'autorisation de préparer les autovaccins à usage vétérinaire est de 2 000 euros ; elle est de 500 euros pour un renouvellement (Art. D5141-142).

Enfin, la publicité concernant les autovaccins à usage vétérinaire est interdite. Toutefois, les titulaires d'une autorisation peuvent diffuser des informations sur leurs activités à destination des seuls vétérinaires (R5141-82-1).

7. Modalités de fabrication des autovaccins

L'arrêté du 6 mars 2008, qui complète le décret du 20 avril 2005, décrit en annexe les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des autovaccins à usage vétérinaire, ainsi que la gestion de la qualité. Compte tenu des risques inhérents à l'infectiosité des agents manipulés, il est nécessaire d'encadrer réglementairement les étapes critiques que constituent le prélèvement, l'identification, la culture et l'inactivation. Ce guide de bonnes pratiques est composé de neuf chapitres :

a. Gestion de la qualité :

Une gestion de la qualité est mise en œuvre et effectivement contrôlée dans les établissements assurant la préparation des autovaccins à usage vétérinaire.

b. Personnel :

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la préparation des autovaccins, reposent sur le personnel. Tous les membres du personnel sont formés aux principes des bonnes pratiques de préparation qui les concernent. Il convient d'assurer leur formation initiale et continue, d'instaurer et de veiller à l'observation des mesures d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

c. Locaux et Equipement :

Les locaux et le matériel affectés à la préparation des autovaccins à usage vétérinaire sont situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation tendent à minimiser les risques et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

d. Production :

Les opérations de production répondent aux principes des bonnes pratiques de préparation en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant au dossier déposé auprès du directeur général de l'Anses. Les agents pathogènes utilisés pour la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire ne sont, par définition, ni des agents exotiques ni des organismes génétiquement modifiés auxquels s'appliquent d'autres contraintes législatives et réglementaires.

e. Contrôle de la qualité :

Le service de contrôle de la qualité est placé sous l'autorité d'une personne indépendante et qualifiée. Comme pour les autres médicaments immunologiques, les contrôles effectués au cours de la préparation jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des autovaccins à usage vétérinaire. Surtout en ce qui concerne les contrôles, fondamentaux pour la qualité, qui ne peuvent être effectués sur le produit fini (par exemple l'inactivation).

f. Documents :

Les documents sont essentiels au système d'assurance de la qualité, ils permettent de retracer l'historique d'un lot. Les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après sa libération.

g. Analyses en sous-traitance :

La production en sous-traitance est interdite. L'analyse réalisée en sous-traitance respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de préparation.

h. Réclamations et rappels d'autovaccins :

Un système d'enregistrement et de traitement des réclamations, ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des produits vendus sont mis en œuvre dans l'établissement.

i. Auto-inspection :

Les auto-inspections font partie du système d'assurance de la qualité et sont réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de préparation et de proposer les mesures correctives nécessaires.

Disposant ainsi d'un encadrement réglementaire et grâce à des pratiques de fabrication normalisées et performantes, l'autovaccin est progressivement devenu un médicament intéressant, au service du vétérinaire, pour la prévention des maladies (73). Cet encadrement réglementaire permet de hausser le niveau d'exigence et d'assurer des produits de qualité.

B. Réglementation au-delà de nos frontières

La réglementation française a prévu des alternatives au manque de spécialités avec AMM sur le marché, mais qu'en est-il des autres pays ?

1. Réglementation européenne

La Directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 institue un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Ce cadre juridique couvre la fabrication, l'autorisation (enregistrement) et la mise sur le marché des médicaments vétérinaires, ainsi que les contrôles et le suivi post-commercialisation. L'Article 3 donne une définition de l'autovaccin mais elle l'exclut également de cette directive : « *cette directive ne s'applique pas : aux médicaments immunologiques vétérinaires inactivés fabriqués à partir d'organismes pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'un animal ou d'animaux d'un même élevage et utilisés pour le traitement de cet animal ou de cet élevage, dans la même localité* ». En effet, l'Union Européenne estimant que les

autovaccins répondent à un besoin local il n'existe pas, à ce jour, de loi communautaire régissant la fabrication et l'utilisation des autovaccins. Ce sont donc les législations nationales, si elles existent, qui s'appliquent.

Le cadre réglementaire qui régit la fabrication, la composition et la prescription des autovaccins varie de : pratiquement aucune mesure de réglementation dans certains pays, comme en Lituanie ou en Finlande par exemple, à une réglementation très complexe et exigeante dans d'autres pays, comme en France ou en Autriche (42).

J'ai contacté les différentes autorités nationales compétentes des 27 états membres de l'Union Européenne (annexe 3), afin d'obtenir, lorsqu'elle existe, la législation nationale en vigueur en 2012 concernant les autovaccins. J'ai résumé les différentes réponses obtenues dans le Tableau 8.

2. Réglementation américaine

Aux Etats Unis, pour pouvoir fabriquer un autovaccin, il faut obtenir deux autorisations auprès de l'USDA (*United States Department of Agriculture*) (42) : une autorisation de fabrication pour une installation donnée (Licence Etablissement) et une autorisation pour l'autovaccin lui-même (License Produit). Il existe un règlement (Partie 113.113 du titre 9 du *Code of Federal Regulations*) qui encadre étroitement les circonstances particulières dans lesquelles un autovaccin peut être préparé (Note Services vétérinaire n° 800.69 et 800.103).

Ci-dessous, quelques caractéristiques de fabrication et d'utilisation des autovaccins aux États-Unis (42) :

- Les autovaccins doivent être inactivés ;
- Les autovaccins contre les virus et les parasites sont autorisés ;
- Les autovaccins ne peuvent être utilisés que dans le troupeau où a été isolé le micro-organisme pathogène et sous la responsabilité du vétérinaire. Avec l'approbation spéciale du CVB (*The Center for Veterinary Biologics*) et des vétérinaires de l'État, l'autovaccin peut être fourni aux propriétaires d'autres troupeaux adjacents ;
- Des tests de pureté et de sécurité doivent être réalisés sur le produit fini ;
- Aucun test d'efficacité n'est exigé ;
- Le fabricant doit expédier les autovaccins chez le vétérinaire ;
- La durée de conservation des autovaccins est de un an car il n'y a pas de tests de stabilité ;
- Il est interdit de fabriquer des autovaccins pour les maladies que l'USDA considère à risque pour la santé animale et humaine : en 2005 il était interdit de fabriquer des autovaccins contre la Fièvre Aphteuse, le Peste Bovine, les Sérotypes H5 et H7 du virus Influenza aviaire, tous les sous types du virus Influenza aviaire chez les poulets et les porcs, la Maladie Vésiculeuse du Porc, la Maladie de Newcastle, la Peste Porcine Africaine, la Brucellose, la Stomatite Vésiculeuse, la Maladie Hémorragique du Lapin...

A ce jour, dans la plupart des pays les autovaccins ne sont pas tenus de répondre à la même qualité et aux mêmes exigences de sécurité que les vaccins produits dans le commerce. Il est donc nécessaire de réaliser une harmonisation des législations, surtout au sein de l'Union Européenne, afin de permettre des mouvements de ces produits entre les différents états.

Tableau 8 : Législation et utilisation des autovaccins dans différents pays européens

Pays	Législation	Autovaccins autorisés Bactérie/Virus/Parasite	Indications	Restriction d'espèces	Exploitations cible	Fabrication et contrôles
Autriche	248 ^e Règlement : Bestandsspezifische Impfstoffe – Betriebsordnung Législation commune dans tous les états	Pas de restriction	Utilisation documentée par le vétérinaire Interdit en général pour les maladies animales à déclaration obligatoire (vaccination uniquement sur demande officielle)	Aucune restriction Surtout utilisés chez volailles, porcs, bovins, chevaux, ovins et caprins	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Règles de fonctionnement communes à la production de produits pharmaceutiques (production, contrôles et enregistrement)
Belgique	Loi du 25/03/54 Art 6 §3, 7 ^o L'article 6 quater §2, 1 ^o envisage les autovaccins non inactivés ; mais aucun arrêté royal n'ayant été publié, leur utilisation n'est, en théorie, pas autorisée.	Pas de restriction	La prescription est de la responsabilité du vétérinaire Interdit pour les maladies réglementées pour lesquelles la vaccination est interdite (Aujeszki)	Aucune restriction Utilisation marginale sauf dans la filière volaille et porcine où elle est plus importante	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Garanties d'efficacité, de sûreté et de sécurité à la discrétion du producteur
Bulgarie	Interdiction d'utilisation d'autovaccins					
Danemark	Danish Medicines act	Bactéries	Il suffit d'identifier l'agent pathogène Marché très limité: <i>E. coli</i> chez les poulets et les porcs; <i>Streptococcus</i> chez les porcs; furonculose, impétigo, <i>Bordetella</i> , <i>Moraxella</i> .	Aucune restriction	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Pas de contrôles d'efficacité

NR : Non Renseigné

Pays	Législation	Autovaccins autorisés Bactérie/Virus/Parasite	Indications	Restriction d'espèces	Exploitations cible	Fabrication et contrôles
Espagne	Décret royal 109/1995 Législation spécifique dans chaque Communauté Autonome, qui rend compte au ministère de l'Environnement et du Milieu Rural et Marin, qui à son tour rend compte au ministère de la Santé et de la Politique Sociale.	Exclusion des virus	Le vétérinaire prescripteur doit informer l'autorité compétente de la région autonome, pour toute utilisation d'autovaccin. L'autorité compétente donne son avis dans les 5 jours.	Aucune restriction	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Fabrication d'autovaccins par des établissements autorisés par les organes compétents des Communautés autonomes.
Finlande	Aucune législation nationale : pas d'autovaccins produits ou utilisés en Finlande					
Hongrie	Autorisation générale pour pouvoir fabriquer un autovaccin Autorisation spécifique pour chaque utilisation d'un lot	Pas de restriction	Largement utilisés	Aucune restriction	Plusieurs exploitations si l'utilisation s'avère être nécessaire	Contrôle de sécurité et de stérilité sur produit final Pas de contrôle d'efficacité
Italie	DECRETO 17 marzo 1994, n. 287	Bactéries et virus	Prescription vétérinaire	Aucune restriction	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Fabrication uniquement par des établissements autorisés par l'Institut national de la santé (Après 2001, le ministère de la Santé a rendu obligatoire, pour la production d'autovaccins, l'application des protocoles d'évaluation des risques d'EST, requis par les lignes directrices de l'EMEA)

NR : Non Renseigné

Pays	Législation	Autovaccins autorisés Bactérie/Virus/Parasite	Indications	Restriction d'espèces	Exploitations cible	Fabrication et contrôles
Lettonie	Règlement ministériel n ° 407, adopté le 19 Juin 2007 « Règlements concernant l'étiquetage, la distribution et le contrôle des médicaments vétérinaires».	Pas de restriction	Absence de vaccin disponible en Lettonie et dans l'Union Européenne Vaccin disponible mais non inactivé Vaccin fabriqué à partir de pathogènes et d'antigènes obtenus à partir d'animaux de la ferme et utilisé pour le traitement des animaux de la ferme.	Aucune restriction	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Fabricant d'autovaccins doit être habilité. Garanties d'efficacité, de sûreté et de sécurité par le fabricant
Lituanie	Pas d'utilisation d'autovaccins					
Norvège	Demande au cas par cas à l'Agence Norvégienne des médicaments Animaux de rente : demande également auprès des Autorités Norvégiennes de Sécurité des Aliments	Pas de restriction dans la législation mais en pratique seulement les bactéries	Absence ou inefficacité prouvée de vaccin avec AMM Utilisation très limitée	En principe : aucune restriction d'espèces En pratique : poissons ; chiens, porcs et veaux	Animaux terrestres : utilisation dans l'élevage où a été isolé l'agent pathogène Poissons : utilisation dans les élevages d'un même fjord	Tests d'innocuité, de sécurités et éventuellement test d'efficacité
Pays-Bas	Diergeenesmiddelenbesluit (article 19.e.)	NR	NR	NR	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Fabrication : Pas d'encadrement de la fabrication par la Loi sur les produits médicamenteux vétérinaire.

NR : Non Renseigné

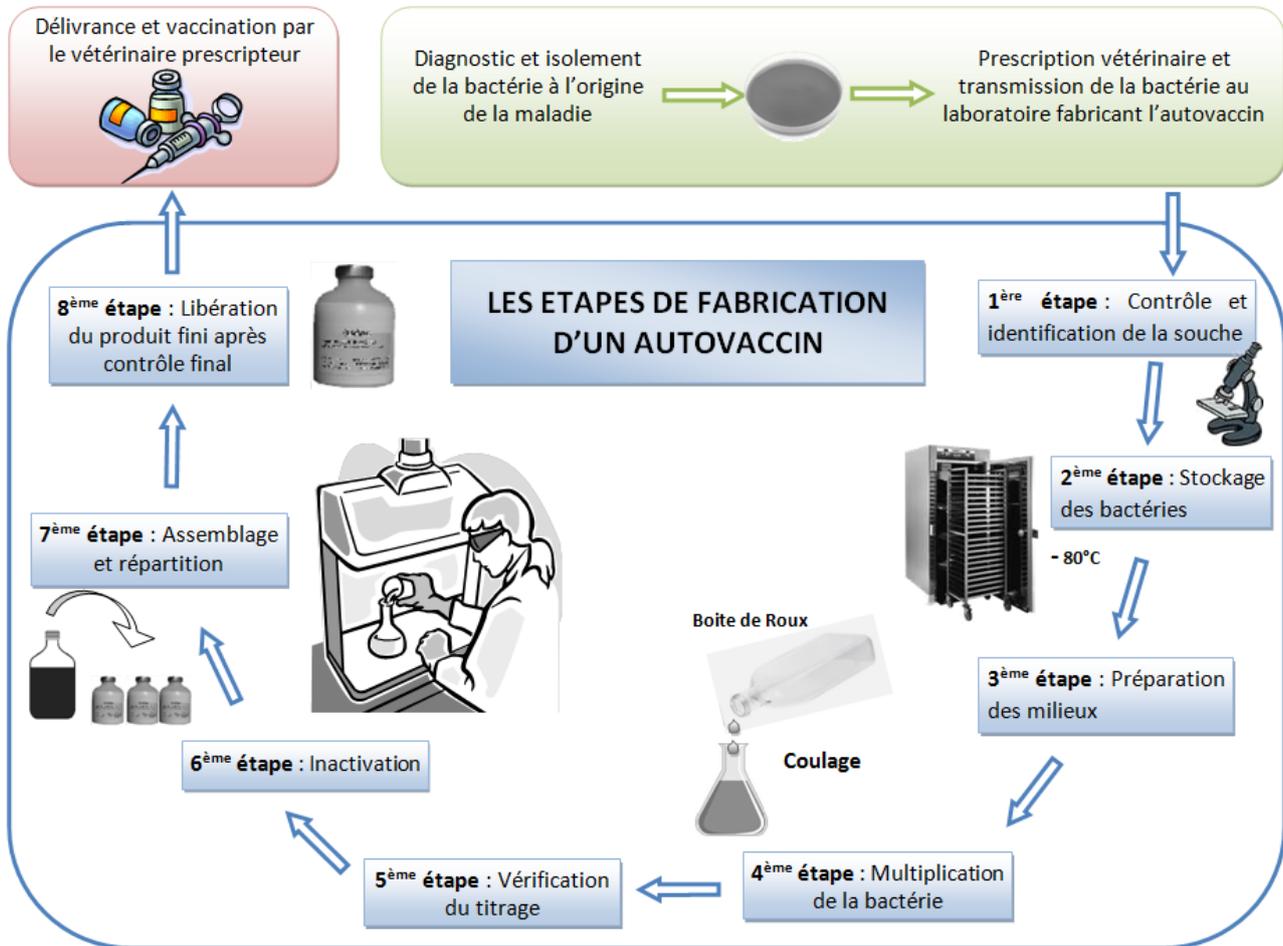
Pays	Législation	Autovaccins autorisés Bactérie/Virus/Parasite	Indications	Restriction d'espèces	Exploitations cible	Fabrication et contrôles
Portugal	National Decree 314/2009 of 18 October, article 92	Exclusion des virus	Absence de vaccin avec AMM Prescription vétérinaire Utilisation interdite sur les maladies qui sont incluses dans les plans d'éradication et de contrôles nationaux.	Aucune restriction	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	Le vétérinaire responsable de la procédure clinique effectue un test de sécurité chez 2 animaux avec une double dose avant de l'utiliser sur le troupeau.
Roumanie	Ordre sanitaire vétérinaire n° 187/2007 (article 3)	NR	L'Autorité nationale sanitaire vétérinaire établit une liste des agents pouvant être utilisés	NR	Exploitation où a été isolé l'agent pathogène	NR
Royaume-Uni	The Veterinary Medicines Regulations 2011 (VMR) Autorisation (AVA - Autogenous Vaccine Authorisations) par le ministre, ponctuelle pour un lot ou générale pour des agents précis.	Pas de restriction : - Autovaccins bactériens en général - Garanties supplémentaires requises pour les autovaccins viraux	« Vaccin d'urgence » : besoin urgent du vaccin et absence de produit avec AMM pour maladie	Aucune restriction	Même unité épidémiologique ou même chaîne d'élevage	Contrôles de qualité Test de sécurité et de stérilité sur les animaux cibles (administration à deux des animaux de l'exploitation et surveillance de 7 jours pour s'assurer l'absence de réactions locales et systémiques)
Suède	The Swedish Medicines Law and provisions at the Medical Products Agency	NR	NR	Aucune restriction	NR	Contrôle de sécurité et de stérilité sur produit final Pas de contrôle d'efficacité

NR : Non Renseigné

II. FABRICATION DES AUTOVACCINS

Pour fabriquer un autovaccin, deux conditions préalables sont nécessaires. Tout d'abord l'isolement du germe impliqué et dans un second temps une ordonnance vétérinaire (figure 14).

Figure 14 : Résumé des étapes de fabrication d'un autovaccin



A. Diagnostic et isolement de la bactérie

L'efficacité d'un autovaccin repose en partie sur le choix du ou des pathogènes incorporés dans l'autovaccin. La qualité du diagnostic clinique établi par le vétérinaire est donc primordiale, de même que la qualité de la réalisation du prélèvement à analyser effectué par le vétérinaire sur un animal malade ou lors d'autopsies (73). Ce prélèvement ne doit pas être contaminé, placé dans un conditionnement adapté et acheminé rapidement au laboratoire afin que le diagnostic clinique soit complété par un diagnostic bactériologique. Le laboratoire de diagnostic, choisi par le vétérinaire, isole l'agent pathogène et l'identifie.

B. Prescription vétérinaire

Une fois que le ou les agents bactériens ont été isolés, le vétérinaire qui a effectué le prélèvement rédige une ordonnance.

Différents éléments doivent figurer sur cette ordonnance :

- Le nom et l'adresse du détenteur de l'animal ou de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène
- Le nom et l'adresse du vétérinaire prescripteur ;
- L'espèce animale
- La ou les souches bactériennes à incorporer et leurs références de laboratoire
- L'adjuvant
- La présentation demandée
- Le nombre d'unités

Ces éléments sont importants à prendre en compte car, s'agissant d'une prescription hors AMM et hormis en cas d'un défaut de qualité du produit, la responsabilité du vétérinaire prescripteur peut être mise en cause par son client en cas de défaut de résultats. Pour éviter cet écueil il importe donc de bien poser son diagnostic, de procéder à l'analyse critique des résultats des examens bactériologiques et de s'adresser à un laboratoire expérimenté pour la production de l'autovaccin (73).

Les souches isolées par le laboratoire de diagnostic sur une gélose (en tube ou en boîte de Pétri), accompagnées de l'ordonnance, sont envoyées au laboratoire qui va fabriquer l'autovaccin (77).

C. Fabrication

L'autovaccin souscrit à des règles de fabrication strictes visant à garantir sa qualité, son efficacité et son innocuité. L'ensemble de ces règles, nous l'avons vu, sont décrites dans le guide de bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire, en annexe de l'arrêté du 6 mars 2008.

Les différentes étapes de l'élaboration de l'autovaccin se succèdent dans des zones spécifiques – production, mélange, répartition, lavage et stérilisation – totalement indépendantes, dans lesquelles les opérations s'effectuent sous atmosphère contrôlée. La conception de ces zones assure le respect de la marche en avant des produits, matériels et personnes. De plus tous les rejets sont stérilisés afin de protéger l'environnement.

1. Contrôle et identification de la souche

Après enregistrement des données de la commande, le laboratoire confirme l'identification de la souche reçue et vérifie sa pureté.

2. Stockage des bactéries et conservation des souches

Le stockage des bactéries doit éviter leurs mutations. Pour cela, il faut que leur métabolisme soit le plus faible possible. L'utilisation d'azote liquide semble être la technique la plus adaptée. Cependant son utilisation entraînerait beaucoup de contraintes techniques et matérielles. Les bactéries sont donc conservées à -80°C (surgélation).

En général les souches sont conservées environ deux ans afin de pouvoir répondre, le cas échéant à un renouvellement de la prescription. Elles sont stockées elles-aussi à -80°C.

3. Préparation des milieux

Les matières premières sont pesées, mélangées et autoclavées pour assurer leur stérilité. Les bouillons de culture (qui sont encore stériles) et les milieux de culture sont préparés. Les milieux peuvent être solides (boîte de Roux) ou liquides (bioréacteur).

4. Multiplication de la bactérie

Les bactéries sontensemencées sur les milieux de culture, où elles vont se multiplier et surtout exprimer les antigènes d'intérêt. On choisit les conditions et le milieu de culture les mieux adaptés pour optimiser le rendement aussi bien quantitatif que qualitatif.

On récolte les bactéries par lavages successifs des boîtes de Roux avec une solution, puis on récupère les cultures bactériennes par centrifugation. Le surnageant est mis au rebut et le culot est lavé puis remis en suspension pour être de nouveau centrifugé.

5. Vérification et titrage de la culture obtenue

Des contrôles de pureté des récoltes sont entrepris sur chaque lot de fabrication afin de vérifier l'absence de contamination. Les cultures sont ensuite ajustées aux concentrations désirées, soit par numération, soit par lecture de la densité optique.

Lors de production d'autovaccins, des numérations sont effectuées afin d'établir une base de données permettant d'estimer la concentration en bactéries selon les valeurs de densité optique obtenues par le spectrophotomètre. Ces données permettent, le cas échéant, de définir un étalon pour une espèce bactérienne donnée et d'estimer la concentration en bactérie des cultures. Cependant, certaines espèces bactériennes ne peuvent être étalonnées de la sorte et nécessitent une numération lors de chaque production de biomasse, allongeant d'autant le temps de préparation de l'autovaccin.

6. Inactivation

L'inactivation des bactéries est une étape primordiale. Elle permet d'annuler le pouvoir pathogène des bactéries sans les dénaturer afin de conserver leur pouvoir immunogène. En effet les bactéries doivent rester, autant que possible, antigéniquement analogues aux bactéries vivantes (75).

L'inactivation est réalisée par traitement chimique ou physique, comme décrit précédemment. La durée de cette étape varie selon les bactéries. C'est un des éléments qui explique la variation des temps de fabrication des autovaccins.

Des contrôles d'inactivation, de pureté et de stérilité sont pratiqués sur chaque lot de fabrication.

7. Assemblage des antigènes et répartition

L'adjuvant, s'il est nécessaire, est fabriqué. Sont alors ajoutés différentes substances (agents de conservation et stabilisants) et les antigènes. Le lot est ensuite réparti selon la ou les préparations souhaitées. La formulation des autovaccins est importante pour obtenir une efficacité optimale tout en assurant un bon équilibre activité-innocuité (25).

Ces opérations sont conduites en zone inscrite en classe ISO5 « salle blanche ». Cette zone adopte les prescriptions des BPF : la stérilité de l'ambiance et des produits, l'hygiène des opérateurs sont absolues.

8. Libération du vaccin après contrôle final et conservation

Après fabrication, les autovaccins sont stockés en chambre froide pendant les ultimes contrôles, puis libérés après examen du dossier du lot. Il est alors adressé au vétérinaire ayant fait procéder à l'isolement initial de la bactérie incorporée dans l'autovaccin, qui le délivre à son client.

L'étiquetage des autovaccins doit comporter différentes informations (Art. R5141-139) :

- La mention « autovaccin à usage vétérinaire » ;
- La dénomination de l'agent pathogène ;
- La composition qualitative en substances actives et en adjuvants et constituants de l'excipient ;
- Le volume ou le nombre de doses par conditionnement ;
- Le numéro du lot de préparation ;
- Le nom du titulaire de l'autorisation et la dénomination de la société ;
- Les espèces de destination ;
- Le nom et l'adresse du détenteur de l'animal ou de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène ;
- La date de péremption ;
- Les précautions de conservation.

Un échantillon de référence est conservé pendant une durée d'un an après la date de péremption, ce qui fait une durée de deux ans après la fabrication.

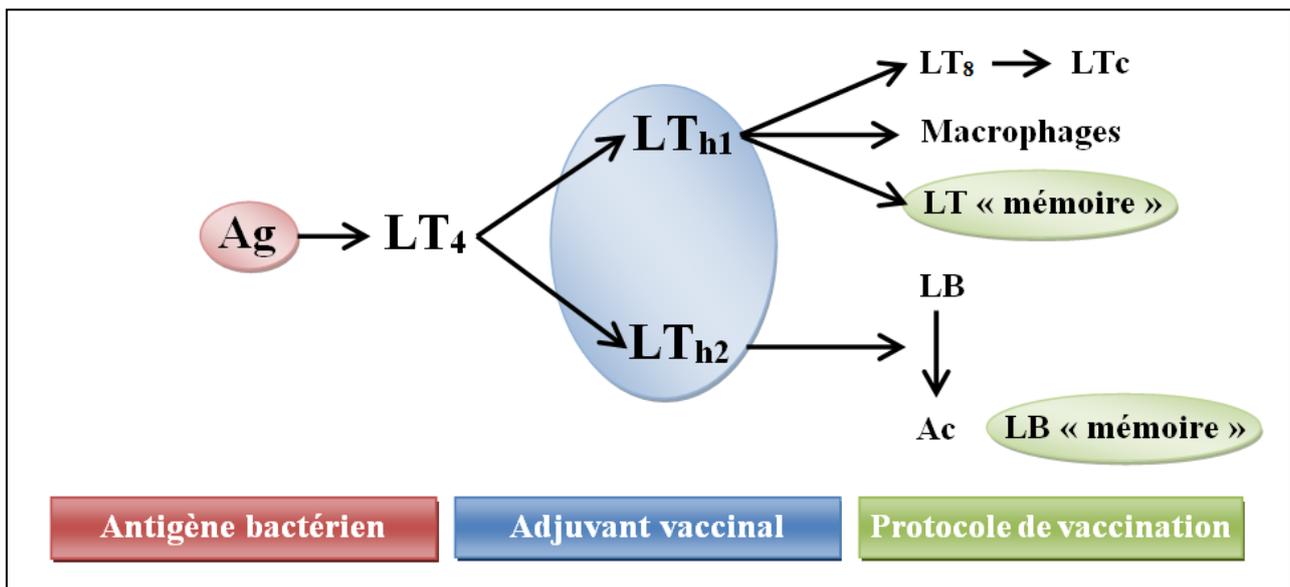
L'ensemble des opérations de fabrication et de contrôles engendre un délai de fabrication compris entre 4 et 5 semaines en moyenne. Ce temps de fabrication est variable, surtout pour des bactéries à croissance lente ou lorsque l'inactivation est longue.

III. OPTIMISATION DES AUTOVACCINS - CONDITIONS DE SUCCES

Dans les deux premières parties de cette thèse, nous avons exposé les différents mécanismes qui vont être mis en jeu lors de la réponse immunitaire et nous avons également décrit comment il est possible d'influencer cette réponse par la vaccination et surtout le choix du vaccin et de son adjuvant. Ainsi, il va être possible d'optimiser l'efficacité d'un autovaccin par le choix de plusieurs éléments constituant l'autovaccin et son protocole d'administration (19) (68) (Figure 15):

- La nature de l'antigène sera responsable de la protection spécifique de l'animal.
- Les effecteurs immunologiques mis en jeu pour assurer la protection de l'animal peuvent être modulés par les adjuvants.
- Le développement d'une mémoire immunitaire est assuré par la mise en œuvre d'un protocole de vaccination adapté.

Figure 15 : Facteurs influençant l'efficacité de la vaccination



A. Antigènes microbiens

Il est essentiel d'inclure dans l'autovaccin les antigènes présentant le plus d'homologie avec l'agent pathogène responsable, sur le terrain, de la maladie. Il faut donc isoler le bon agent pathogène, le caractériser le plus précisément possible et ne pas le dégrader au cours des étapes de fabrication de l'autovaccin.

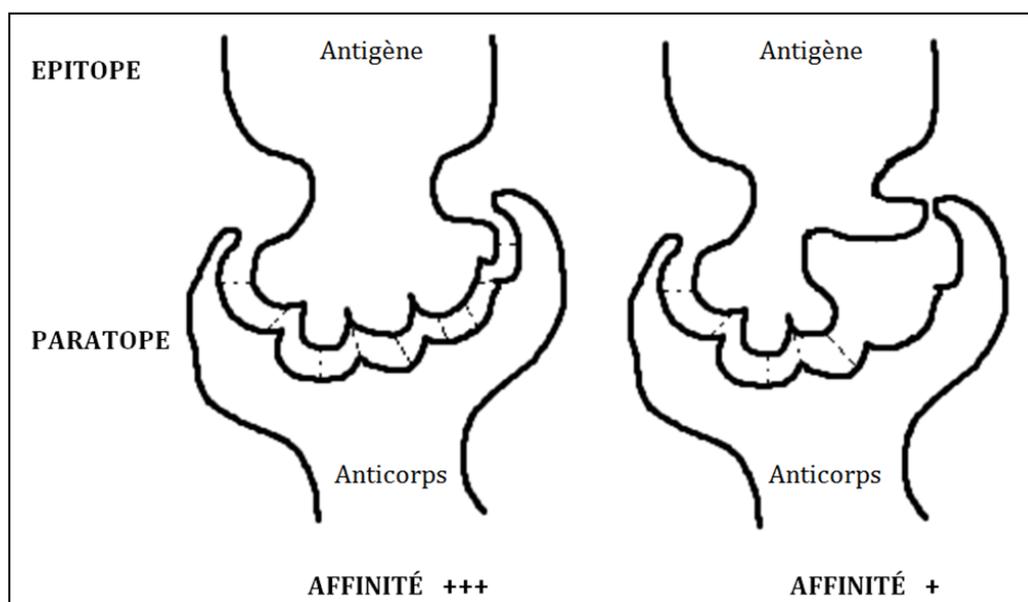
1. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie dans l'élevage par le vétérinaire est une étape primordiale, puisqu'il détermine l'antigène qui va être incorporé dans l'autovaccin. Le vétérinaire doit avoir une bonne connaissance des maladies infectieuses afin de réaliser des prélèvements appropriés, en fonction des manifestations cliniques de la maladie et des lésions observées dans l'élevage. Le laboratoire de diagnostic identifie et caractérise les agents pathogènes présents dans les prélèvements envoyés. Il est alors nécessaire de critiquer ces résultats : le vétérinaire doit confronter les résultats du laboratoire à ses observations faites sur le terrain afin de déterminer l'agent le plus susceptible d'être à l'origine de la maladie de l'élevage.

2. Caractérisation

Les bactéries possèdent souvent de nombreux sérotypes (68), le laboratoire doit donc être capable de fournir un diagnostic microbiologique fiable. En effet, plus les épitopes des antigènes et des agents pathogènes seront proches et plus l'efficacité de l'autovaccin sera élevée (Figure 16).

Figure 16 : Affinité des vaccins selon les épitopes



La caractérisation fine des souches bactériennes, que ce soit par des techniques classiques – sérotypage, biotypage, lysotypage – ou moléculaires – PCR, électrophorèse, voire séquençage – est un élément déterminant du choix entre autovaccin et vaccin commercial (33) (42).

La recherche de facteurs de virulence peut également se montrer d'un grand intérêt. Par exemple lors d'entérocolite chez les porcelets, il ne suffit pas d'isoler *Clostridium perfringens* de type A, car il fait partie de la flore commensale. Par contre si la toxine $\beta 2$ est identifiée, alors le *Clostridium* peut être envisagé comme agent étiologique (42).

3. Procédés de préparation

Il est possible d'optimiser l'efficacité des autovaccins grâce à une compréhension et une connaissance des conditions environnementales qui déclenchent ou régulent l'expression des antigènes d'intérêt par les bactéries. Ainsi, par un contrôle minutieux des conditions de croissance, on peut stimuler l'expression des facteurs de virulence par les bactéries avant leur inactivation (54). Par exemple, la vaccination contre des bactéries causant la maladie principalement par la production de toxine, se fait par des vaccins contenant la toxine inactivée, les conditions de culture sont donc essentielles (32).

De plus, les antigènes doivent rester antigéniquement analogues aux bactéries vivantes. L'inactivation doit donc se faire « en douceur » afin de préserver au maximum les épitopes des bactéries inactivées incorporées dans l'autovaccin.

B. Adjuvants vaccinaux

Les autovaccins contenant des antigènes protecteurs de mieux en mieux caractérisés nécessitent cependant, comme la plupart des vaccins, d'un agent capable d'amplifier et d'orienter la réponse immunitaire sans en être la cible : c'est dans cette situation qu'interviennent les adjuvants (78). En effet, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, les adjuvants vont permettre d'orienter la réponse immunitaire (RIMH ou RIMC), en stimulant préférentiellement certains effecteurs immunologiques mis en jeu pour assurer la protection. Les études de pathogénicité bactérienne ont permis de comprendre les mécanismes par lesquels les bactéries infectent l'hôte et provoquent la maladie. On peut donc rechercher un adjuvant qui permettra de se rapprocher au maximum de la réponse développée par l'organisme face à une infection naturelle (54). Par exemple la vaccination contre les bactéries extracellulaires est généralement médiée par les anticorps contre les antigènes de surface et certains des antigènes sécrétés ; lors de vaccination contre les bactéries intracellulaires la réponse immunitaire à médiation cellulaire joue un rôle important, même si les anticorps peuvent également être impliqués (32).

C. Protocole d'immunisation

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, un bon autovaccin doit être capable de provoquer la mise en place d'une mémoire immunitaire afin de procurer à l'animal une protection durable. Pour ce faire, on peut utiliser :

- une charge antigénique élevée ;
- une forme galénique particulière ;
- une répétition des injections (primo-vaccination puis rappels de vaccination).

L'avantage des autovaccins est que l'on peut adapter les adjuvants en fonction de l'effet recherché. Par exemple, l'hydroxyde d'aluminium sera approprié pour la primo vaccination car il induit des titres en anticorps élevés et n'entraîne quasiment pas de réactions locales. Au contraire, les adjuvants huileux seront plus adaptés aux injections de rappels car ils permettent une diffusion lente de l'antigène et un bon ciblage des CPA (43).

Enfin, des études sur l'immunologie muqueuse ont souligné l'importance de la présentation des antigènes et de la réponse immunitaire muqueuse. Les adjuvants adaptés à une administration orale doivent permettre de concentrer le vaccin à la surface des muqueuses, sélectionnant ainsi une réponse immunitaire muqueuse. Leur forme particulière, en général, améliore l'absorption par la muqueuse et l'augmentation de la stabilité des antigènes contenus dans l'autovaccin (54).

IV. INTERETS DES AUTOVACCINS

Le recours à un autovaccin est permis seulement dans les cas où il n'existe pas de vaccins avec AMM pour la maladie rencontrée et en cas d'inefficacité avérée d'un vaccin commercial. Par conséquent, les facteurs de réussite d'un autovaccin sont, pour le laboratoire, la capacité de fournir rapidement un produit fiable, efficace et facilement utilisable par le vétérinaire et l'éleveur.

A. Réactivité et disponibilité

Le premier intérêt des autovaccins est la possibilité de fournir rapidement un vaccin lorsqu'aucun vaccin avec AMM n'est disponible : soit lors d'émergence de nouvelles maladies ; soit lorsqu'aucun vaccin n'a été développé.

1. Réactivité lors d'émergence de nouvelles maladies

L'ouverture des frontières ainsi que les modifications climatiques sont autant de facteurs qui peuvent favoriser l'émergence de nouvelles maladies ou de nouvelles souches virulentes (54). Un autovaccin peut être fabriqué et délivré dans un très court laps de temps si l'agent pathogène a été identifié, grâce à l'allégement réglementaire dont il bénéficie par rapport aux dossiers d'AMM. Les autovaccins permettent ainsi de vacciner en « urgence » avant le développement de vaccins avec AMM, qui prendront le relais par la suite (77).

Pour fabriquer un autovaccin dans le cadre d'une nouvelle maladie, il faut faire une demande d'autorisation pour le nouvel agent pathogène et l'espèce cible, auprès du directeur général de l'Anses. Le directeur autorise la fabrication de l'autovaccin et ajoute le nouvel agent sur la liste des agents pathogènes autorisés pour l'espèce cible. En général, cette démarche prend une quinzaine de jours et elle est légalement inférieure à un mois. L'autovaccin est ensuite fabriqué en quelques semaines (cinq semaines en moyenne) puis délivré au vétérinaire prescripteur.

Il existe quelques exemples d'autovaccins pour des maladies « émergentes » : *Riemerella anatipestifer* chez les canards (42), *Campylobacter jejuni* chez les ovins (9), *Edwardsiella tarda* chez le turbo (11), Furonculose chez la morue (29)...

2. Disponibilité lors d'absence de spécialité commerciale

Il existe un réel manque de médicaments vétérinaires et en particulier de vaccins avec AMM pour les espèces et les indications mineures, ce qui pose un problème à la fois pour le bien-être animal et pour la santé publique. Définissons, tout d'abord, ce que l'on entend par espèces et indications mineures ou MUMS (Minor Use and Minor Species). Aussi étrange que cela puisse paraître, la notion de mineur, appliquée aux espèces animales et indications thérapeutiques, n'est pas précisément définie dans la législation sur le médicament vétérinaire, ni au niveau européen, ni au niveau national. Ce terme, pourtant largement utilisé, peut avoir des significations bien différentes selon le contexte. « Mineur » peut se référer au nombre d'animaux concernés (espèce ou type de production animale à population faible, maladie peu fréquente), à la sécurité alimentaire (espèce animale productrice de denrées mais peu consommée par l'Homme) ou encore au marché représenté par un médicament. Les seuls éléments tangibles existants se trouvent dans un document de position du comité scientifique de l'Agence Européenne (EMA, 2004) qui propose une liste d'espèces majeures, en fonction du nombre d'animaux présents sur le territoire européen : bovins (lait et viande), ovins (viande), porcins, poulets (de chair et pondeuses), salmonidés, chiens et chats. Toutes les autres espèces sont considérées par défaut comme mineures (30).

La raison principale pour laquelle les entreprises n'investissent plus dans la recherche et le développement de vaccins à destination des espèces mineures ou pour des indications mineures, est l'absence d'un retour sur investissement jugé suffisant (42) :

- **Stratégies d'entreprises multinationales** : Dans les années 1980, de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont fusionné pour devenir de grandes multinationales. La taille des marchés a évolué d'une dimension purement nationale à une dimension quelquefois mondiale. Certains marchés, qui étaient de taille importante au niveau national pour des espèces mineures, sont devenus négligeables par rapport aux marchés mondiaux potentiels (42) (77).
- **Difficultés de mise au point ou de contrôle d'efficacité** : Même si de nouveaux agents pathogènes apparaissent régulièrement, ils ne font pas l'objet de développement de vaccin. Ces maladies se manifestent en général par une diminution des performances de production et ont de très faibles taux de morbidité et de mortalité. Par conséquent, il n'est pas évident en premier lieu d'identifier le pathogène en cause et de plus il est difficile de démontrer l'efficacité de ces vaccins (42). De ce fait, ces indications mineures ne suscitent pas l'intérêt des laboratoires.
- **Coût des dossiers d'AMM** : Les exigences réglementaires se sont durcies, en particulier dans les années 1990, sur tous les aspects du développement d'un vaccin à usage vétérinaire (analyse, sécurité et efficacité). Par ailleurs, le principe de précaution a complètement pris le pas sur le risque acceptable, dans notre société occidentale. Ces deux facteurs ont conduit à des coûts de recherche et de développement beaucoup plus élevés, mais aussi à une augmentation des délais de commercialisation allant de six à neuf ans. Si bien que les entreprises, afin de récupérer leurs investissements, se sont concentrées sur le développement et le maintien de produits à destination d'espèces et de maladies majeures, négligeant les filières mineures (42).
- **Agent pathogène** : Variabilité intra spécifique de l'agent pathogène diminuant le niveau de protection conféré par le vaccin pour une même indication
- **Marché limité pour les MUMS** : La situation s'est encore aggravée lorsqu'il a fallu revoir les dossiers d'autorisation de commercialisation des produits déjà existants. Pour renouveler les autorisations, les laboratoires ont dû mener des travaux expérimentaux, afin de répondre aux nouvelles exigences réglementaires. Pour un certain nombre de vaccins vétérinaires, en particulier ceux destinés aux espèces et aux indications mineures, la taille du marché et le retour sur investissement n'étant pas jugés suffisants, les entreprises ont pris la décision de ne pas investir dans le renouvellement des autorisations de commercialisation. Ces vaccins ont donc été retirés du marché (42). De plus, certains vaccins vétérinaires disposant d'une indication pour des espèces mineures lors de l'octroi de l'AMM initiale ont perdu cette indication au moment de l'établissement des RCP en raison du manque de données concernant ces espèces. Enfin, l'abandon du terme « volaille », qui regroupait de manière générique différentes espèces, a conduit à ne retenir que les espèces couvertes par des données fournies par le titulaire (le plus souvent l'espèce « poulet », *Gallus gallus*) dans son dossier d'AMM et a écarté les autres espèces telles que les canards, pintades ou dindes (14). C'est également le cas pour les poissons, car il existe de nombreuses espèces : certains vaccins commerciaux ne sont pas disponibles, mais surtout inefficaces pour certaines espèces (48).

Les autovaccins représentent alors une alternative pertinente au manque de vaccins conventionnels, en particulier lorsqu'il s'agit d'espèces mineures ou d'indications mineures.

Voici quelques exemples de bactéries pour lesquelles il existe une réelle carence en vaccins commerciaux et où les autovaccins représentent une solution intéressante : Riemerelles (77), Colibacilles (77), *Ornithobacterium* (77), *Yersinia* (77), Staphylocoques (51), certaines salmonelles (35), Spirochètes (3)...

B. Spécificité et efficacité

Dans certaines situations, l'efficacité d'un vaccin avec AMM peut être remise en question. En effet, une des causes d'échec de la vaccination est un manque de protection croisée entre les souches vaccinales et les souches de l'élevage (9) (43).

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'apparition de nouvelles souches, de nouveaux sérotypes ou de biotypes d'agents pathogènes non présents dans les vaccins traditionnels (42) :

- **Agent pathogène** : Les agents pathogènes ont démontré leur capacité à muter et présentent une grande variabilité antigénique. L'écologie de l'agent pathogène évolue à mesure que les vecteurs s'adaptent aux nouvelles conditions et aux nouveaux habitats (60).
- **Hôte** : Les animaux ont été sélectionnés de manière intensive pour améliorer leur productivité, il en a résulté un stress physiologique considérable associé à un taux de croissance élevé. Ce stress tend à diminuer la résistance innée et les réponses immunitaires adaptatives. Les changements antigéniques relativement mineurs au sein d'un agent pathogène, qui auraient pu passer inaperçus, entraînent désormais des diminutions de productivité mesurables, voire la manifestation de la maladie.
- **Conduite d'élevage** : Les méthodes de production ont changé, favorisant des troupeaux de grande taille et de densité élevée. Les conduites d'élevages se sont intensifiées avec le développement du sevrage précoce chez le porc et le veau laitier, la mue chez la volaille... Tout ceci constitue des facteurs de stress pour les animaux, ce qui peut faciliter la mutation, la variation des souches et l'accroissement de la virulence des agents pathogènes.
- **Industrie du vaccin** : L'utilisation généralisée de vaccins commerciaux, dans le cadre des prophylaxies essentiellement, exerce une pression de sélection favorisant la survie de mutants différents des souches contenues dans les vaccins commerciaux. La taille immense des marchés de vaccins a ainsi créé des variants localisés géographiquement.

Dans le cas de l'autovaccin, on utilise directement la souche de bactérie isolée dans l'élevage : l'antigène vaccinal est donc identique à l'agresseur. Les autovaccins permettent ainsi de s'adapter aux variations intervenant en élevage (nouvelle souche, dérive antigénique ...). La vaccination de l'ensemble d'un élevage par un autovaccin spécifique de la souche de l'élevage peut alors contribuer à l'élimination d'une maladie chronique (31).

Voici quelques exemples d'espèces bactériennes qui ont tendance à muter facilement ou qui se caractérisent par une très forte variabilité, rendant l'obtention d'une AMM aléatoire et justifiant le recours aux autovaccins : *Streptococcus suis* chez le porc (6) (10) (44), *Rhodococcus equi* chez le cheval, *Avibacterium paragallinarum* chez la poule (43)...

C. Ergonomie et souplesse d'utilisation

1. Voie d'administration

Dans certains cas, le vétérinaire peut être amené à prescrire un autovaccin pour son utilisation plus adaptée à l'espèce (notion de bien-être animal en plus de la notion d'efficacité). Le processus de fabrication des autovaccins permettant, en effet d'adapter la voie d'administration à l'espèce. Par exemple, la voie intradermique chez le lapin permet d'atteindre une meilleure protection vaccinale et prévient les infections résultant de l'utilisation répétée de la même aiguille sur tout le troupeau (42). Chez les poissons, les autovaccins peuvent être administrés par injection intra péritonéale chez les poissons d'un poids supérieurs à 20 grammes, par immersion de l'alevin dans une solution diluée d'antigène ou par voie orale avec des formes gastro-protégées (11) (75).

La vaccination par injection sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) est la méthode la plus courante et permet d'obtenir une réponse immunitaire systémique. Cependant, dans certaines maladies, l'immunité systémique n'est pas aussi efficace que l'immunité locale, comme nous l'avons abordé dans la deuxième partie. Il est donc plus approprié d'administrer le vaccin par les voies naturelles de l'infection et d'utiliser des formulations permettant une immunisation par voie muqueuse (3) (75). De plus, il est possible de développer des formes galéniques innovantes permettant de réduire les interventions humaines et de traiter un grand nombre d'animaux, comme le recours à des autovaccins adaptés à l'aérosolisation ou à une administration par voie orale (75).

2. Vaccins multivalents

Plusieurs espèces ou sérotypes bactériens peuvent coexister au sein d'un lot et infecter différents animaux. Il convient donc lors de la mise en œuvre du diagnostic bactériologique d'analyser séparément plusieurs sujets du même lot. Cette précaution permettra d'associer les différentes souches au sein du même autovaccin (72).

Les autovaccins permettent d'associer plusieurs valences, ce qui réduit le nombre d'injections vaccinales. Pour certaines indications, le recours à des formulations adaptées permet d'induire une protection efficace avec une seule administration de l'autovaccin. On réduit ainsi le coût des manipulations, les nuisances qui en résultent pour les opérateurs et le stress occasionné aux animaux (34).

3. Temps d'attente nul

Pour être autorisés par l'Anses, les autovaccins ne doivent contenir que des substances associées à des temps d'attente nul. C'est un avantage comparé aux antibiotiques, car ils limitent les résidus dans les denrées alimentaires et le risque d'apparition d'antibiorésistance, mais surtout ils n'entravent pas la commercialisation et la vente. C'est un point essentiel, surtout dans certaines filières où le cycle de production est très court (76).

Ces indications ne constituent pas une liste exhaustive, le principe de l'autovaccin étant sa souplesse de mise en œuvre et sa fabrication « sur mesure ». Ainsi le recours à l'autovaccin résulte le plus souvent du caractère récurrent d'une maladie dans un élevage, et bien sûr, de l'isolement de l'agent responsable à partir de lésions (73). L'émergence de nouvelles maladies infectieuses, la volonté de diminuer l'utilisation des antibiotiques par la prévention, les problèmes de multi-résistances sont autant de facteurs qui contribueront au développement de leur utilisation (73). Pourtant, leur utilisation n'est pas sans limites.

V. LIMITES DES AUTOVACCINS

A. Limites réglementaires

Le cadre réglementaire associé à l'utilisation des autovaccins les prédispose à un certain échec car ils ne peuvent être utilisés que dans les élevages où l'infection par cette souche particulière, contenue dans l'autovaccin, est déjà répandue. Ainsi il y a une forte probabilité de vacciner des animaux déjà infectés (2). L'utilisation des autovaccins se fait donc surtout dans le cadre d'une métaphylaxie, en réponse à une épidémie existante. On peut envisager l'usage d'un autovaccin dans le cadre d'une prophylaxie, pour prévenir la propagation d'une épidémie, seulement dans les élevages possédant plusieurs lots d'animaux, ce qui est souvent le cas dans les filières intégrées : on met en place une métaphylaxie dans le lot atteint et une prophylaxie dans les autres lots (75).

De plus, il est impossible de vacciner plusieurs bâtiments avec des liens épidémiologiques. C'est un véritable frein dans la gestion des élevages de porcs, de volailles et de poissons.

Ils sont également, pour le moment, interdits chez les ruminants et pour tout agent pathogène non bactérien. On ne peut donc pas les utiliser pour des affections virales ou même parasitaires, contrairement à la majorité des pays de l'Union Européenne et aux États Unis.

B. Limites d'utilisation

L'utilisation d'un autovaccin doit avoir un fondement scientifique. Cela signifie qu'un diagnostic a été posé et que l'organisme responsable des baisses de production (reproduction, performance, mortalité...) a été identifié. Trouver seulement un organisme sans aucune preuve de maladie ou de problèmes de production ne signifie pas automatiquement qu'il faut contrôler ou éliminer cet agent avec un vaccin. Les autovaccins ne sont pas une solution à une mauvaise gestion de l'élevage, ni à de mauvaises pratiques vétérinaires (42).

Rappelons que la vaccination doit être utilisée de façon raisonnée car elle empêche le dépistage sérologique d'une infection sur le terrain, les anticorps post vaccinaux et post infectieux étant non différenciables (62) (75). L'utilisation d'autovaccins peut alors bloquer les possibilités d'exportation et influencer l'utilisation des animaux pour la reproduction. C'est une limite commune à tous les vaccins non modifiés génétiquement.

C. Limites d'efficacité

1. Limites d'efficacité liées à l'agent pathogène introduit dans l'autovaccin

Encore une fois, la vaccination réussie exige une utilisation de souches bactériennes appropriées. Dans certaines situations, les autovaccins peuvent se montrer inefficaces, comme les vaccins commerciaux, car la pathogénie ou l'agent étiologique de la maladie sont encore mal compris. En effet, de nombreuses études montrent par exemple l'inefficacité des autovaccins dans la lutte contre les Kératoconjunctivites Infectieuses dues à *Moraxella bovis* (12) (27) (52), même avec l'utilisation d'autovaccin par voie muqueuse (17).

La présence de sous populations, par mutation ou introduction, dans un élevage est un facteur dans le maintien de la transmission de bactéries. En effet, de nombreuses souches circulent en même temps et il n'est pas toujours possible de vacciner contre toutes les souches présentes d'un même agent pathogène. De plus, le délai de fabrication d'un autovaccin est d'au moins cinq semaines, ce laps de temps pourtant très court, peut être suffisant à l'introduction d'un nouveau sérotype virulent ou à la mutation de la bactérie isolée dans l'élevage (35) rendant l'autovaccin moins efficace. On peut rencontrer ce cas de figure lors d'actinobacilloses chez les porcs (44).

2. Limites d'efficacité liées au processus de fabrication de l'autovaccin

Il peut y avoir un manque d'efficacité des autovaccins, notamment par un manque de stabilité, une adsorption des antigènes par les adjuvants, un défaut de production d'antigènes protecteurs avant l'inactivation, une dégradation des antigènes lors de l'inactivation (32) (45) (54) ... En effet, l'efficacité des autovaccins est présumée mais non démontrée contrairement aux vaccins avec AMM, le coût et la logistique pour évaluer rapidement l'efficacité d'un autovaccin chez l'espèce cible étant souvent prohibitifs (9). Le vétérinaire prescripteur joue ici un rôle important pour évaluer l'efficacité de l'autovaccin à travers son suivi des animaux de l'élevage et en cas d'inefficacité de l'autovaccin il doit faire une déclaration de pharmacovigilance.

Les autovaccins multivalents sont très intéressants pour réduire la manipulation des animaux, cependant l'inoculation simultanée de plusieurs antigènes peut entraîner une synergie ou un antagonisme entre les différents antigènes, un antigène pouvant dominer le mélange ou interférer avec la réponse immunitaire aux autres antigènes (75).

Les autovaccins fournissent toutefois un certain nombre d'avantages par rapport aux traitements conventionnels (Tableau 9) : à la différence de vaccins purement préventifs, ils peuvent être utilisés pour traiter une infection en cours (vaccin thérapeutique) ; ils sont spécifiques de la souche ; ils permettent le traitement de maladies infectieuses pour lesquelles aucun vaccin classique n'est disponible (51)...

Tableau 9 : Principaux avantages et inconvénients de l'utilisation d'un autovaccin

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Réponse rapide aux nouveaux agents pathogènes - Solution pour les MUMS* - Protection avec des antigènes spécifiques du troupeau - Réduction de la manipulation des animaux (valences multiples, adjuvants, galéniques ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation restreinte - Délai de fabrication - Interférences (adjuvants, autovaccins multivalents) - Absence d'évaluation de l'efficacité

* MUMS : Indications mineures et espèces mineures (*Minor Use and Minor Species*)

L'utilisation des autovaccins par les vétérinaires augmente depuis ces dernières années. Les causes sont nombreuses : émergence de nouvelles maladies, meilleur diagnostic des agents pathogènes, existence de laboratoires spécialisés dans la production d'autovaccins, attentes de la société, contraintes économiques. Malgré cela, l'utilisation des autovaccins reste limitée puisqu'ils ne représentent que 2% du marché des vaccins avec AMM. En effet, leur utilisation est fortement influencée par les exigences réglementaires et la limitation des autovaccins aux vaccins bactériens qui doivent être utilisés sur la ferme où les antigènes incorporés ont été isolés.

QUATRIEME PARTIE : UTILISATION DES AUTOVACCINS EN FRANCE CHEZ LES ANIMAUX DE RENTE

Les autovaccins sont des produits vétérinaires dont la fabrication et l'utilisation sont bien encadrés par la législation française. Ils présentent de nombreux intérêts dans la lutte contre certaines maladies infectieuses, notamment chez les animaux de rente. Cependant leur utilisation n'est pas généralisée car ils présentent certaines limites, essentiellement réglementaires. Nous allons voir dans cette partie le marché actuel des autovaccins en France en 2012, les problèmes rencontrés sur le terrain lors de leur utilisation et enfin les perspectives de cet arsenal prophylactique et thérapeutique.

I. MARCHE DES AUTOVACCINS EN FRANCE SELON LES ANIMAUX DE RENTE EN 2012

Comme nous l'avons vu dans la partie législation, il existe à ce jour quatre établissements qui produisent des autovaccins en France. Certains de ces établissements m'ont fourni quelques informations sur leur production (Figure 17).

A. Activité des établissements fabriquant des autovaccins

1. BioVac

Biovac produit environ 80 lots d'autovaccins par semaine. Ils sont destinés à 60% aux volailles, 20% aux porcs et les 20% restants sont destinés aux poissons, aux lapins et aux chevaux.

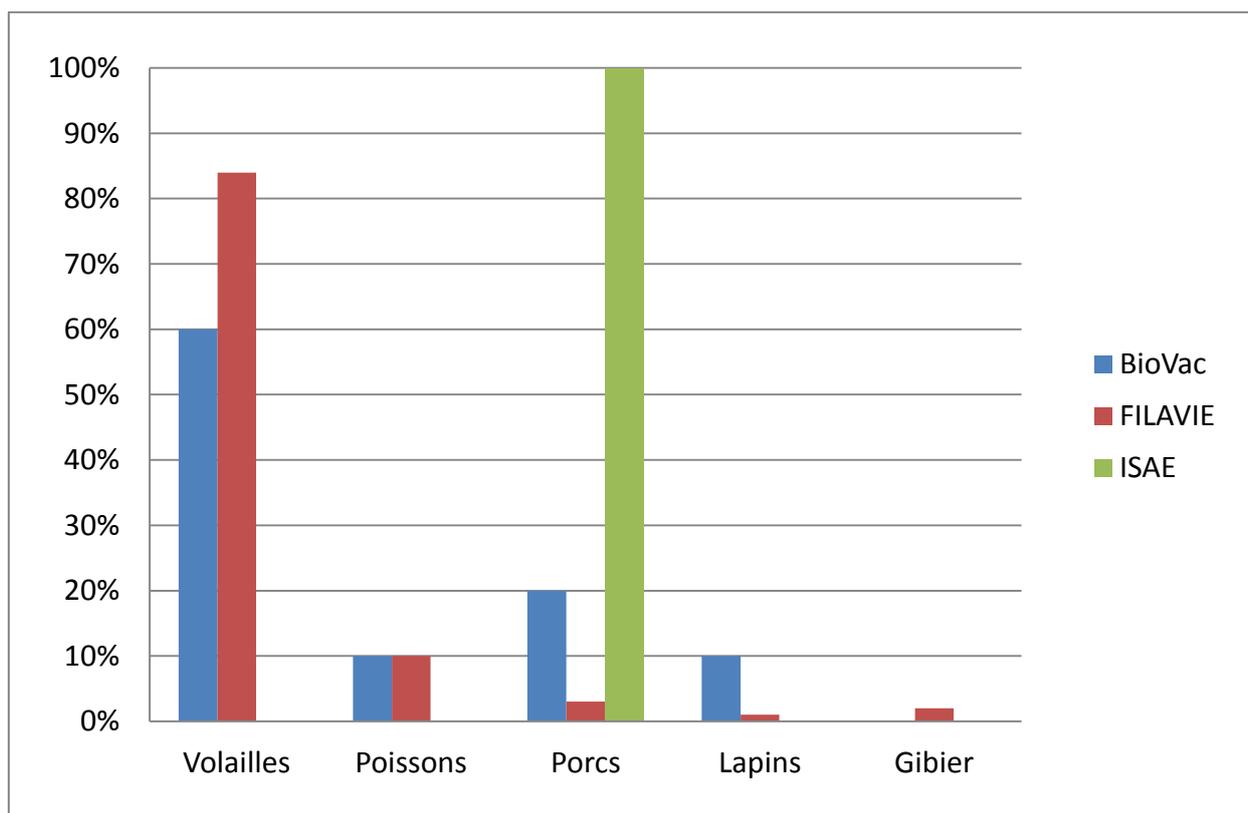
2. Filavie

Filavie produit des autovaccins à destination essentiellement des volailles (84%). Ce laboratoire produit également des autovaccins à destination des poissons (10%), des porcs (3%), des lapins (1%) et de certains gibiers (2%).

3. Institut en Santé Agro environnement

L'Institut en Santé Agro environnement (ISAE) produit environ 700 litres d'autovaccins par an. Ils sont destinés à 99,9% aux porcs, les 0,1% restant sont destinés aux carnivores domestiques (chiens uniquement).

Figure 17 : Répartition de l'activité des différents laboratoires selon les animaux de rente



B. Indications des autovaccins dans les différents animaux de rente

Les autovaccins sont produits en majorité, nous venons de le voir, pour les animaux de rente, à l'exclusion actuellement en France des ruminants. Ils sont produits pour la lutte de nombreuses maladies (tableau 16).

1. Volailles

Les autovaccins destinés aux volailles sont essentiellement utilisés dans les élevages reproducteurs, les élevages de poules pondeuses et certains types d'élevages de chair (palmipèdes, dindes et volailles festives).

Les principales indications des autovaccins à destination des volailles sont (Tableau 10) : les colibacillooses, les ornithobactérioses, les pasteurelloses, les riemerelloses, les salmonelloses, les staphylococcies, les streptococcies et les yersiniooses.

Tableau 10 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les volailles octroyée à Filavie en 2007

Espèce	Agents pathogènes
Canard et oie	<i>Bacillus sphaericus</i>
	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. Spp
	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Dinde	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. spp
	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Pintade	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. spp
	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
Pigeon	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. spp
	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>typhimurium</i> var. <i>Copenhagen</i> (O4+, O5-)
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	

/ Perdrix Caille / Faisan	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. spp, <i>Mycoplasma</i> spp
	<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
Volailles de reproduction de l'espèce <i>Gallus gallus</i> au stade multiplication en filière chair	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. Spp
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella antipestifer</i>
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> sauf sérovar <i>enteritidis</i> Phage type 4, <i>typhimurium</i> DT 104 et <i>gallinarum</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Volailles de reproduction de l'espèce <i>Gallus gallus</i> au stade multiplication en filière ponté	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT
	<i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1. O2. O78. Spp
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella antipestifer</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	

2. Porcs

Les autovaccins destinés aux porcs sont essentiellement utilisés sur les reproducteurs afin de gérer le microbisme du troupeau. Ils sont utilisés ponctuellement sur les porcs charcutiers.

Les principales indications des autovaccins à destination des porcs sont (Tableau 11 et Tableau 12) : les actinobacilloses, les colibacilloses, les diarrhées post-natales à entérocoques, la Maladie de Glässer, les streptococcies...

Tableau 11 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les porcs octroyée à Filavie en 2007

Espèce	Agents pathogènes
Porc	<i>Actinobacillus suis</i>
	<i>Bordetella</i> spp sauf <i>Bordetella bronchiseptica</i>
	<i>Corynebacterium</i> spp
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Clostridium perfringens</i> type β 2
	<i>Escherichia coli</i> sauf sérotypes F4, F5, F6, F41
	<i>Haemophilus parasuis</i> sauf sérotype 5 (Maladie de Glässer)
	<i>Mannheimia</i> spp
	<i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp

Tableau 12 : Liste actuelle des agents pathogènes autorisés pour les porcs octroyée à l'ISAE

Espèce	Agents pathogènes
Porc	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Haemophilus parasuis</i>
	<i>Mannheimia haemolytica</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Salmonella enterica</i>
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp

3. Poissons

Les autovaccins destinés aux poissons sont peu importants en volume car la production française reste limitée. Cependant ils sont utilisés dans de nombreux élevages, c'est donc un marché demandeur. Les autovaccins sont produits pour des poissons d'eau douce (truite essentiellement) et des poissons d'eau de mer (bar et dorade principalement).

Les principales indications des autovaccins à destination des poissons sont (Tableau 13) : les aéromonoses, les edwardsielloses, les flavobactérioses, les streptococcies, les yersinioses...

Tableau 13 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les poissons octroyée à Filavie en 2007

Espèce	Agents pathogènes
Bar moucheté / Dorade / Esturgeon / Perche / Turbot	<i>Aeromonas</i> spp
	<i>Carnobacterium</i> spp
	<i>Edwardsiella</i> spp
	<i>Flavobacterium</i> spp
	<i>Flexibacter</i> spp
	<i>Myxobacteria</i> spp
	<i>Pseudomonas</i> spp
	<i>Renibacterium</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
	<i>Vagococcus</i> spp
	<i>Vibrio</i> spp
	<i>Yersinia</i> spp
	Bar (<i>Dicentrarchus labrax</i>)
<i>Carnobacterium</i> spp	
<i>Edwardsiella</i> spp	
<i>Flavobacterium</i> spp	
<i>Flexibacter</i> spp	
<i>Myxobacteria</i> spp	
<i>Pseudomonas</i> spp	
<i>Renibacterium</i> spp	
<i>Streptococcus</i> spp	
<i>Vagococcus</i> spp	
<i>Vibrio</i> spp sauf <i>Vibrio anguillarum</i> sérotypes 1 et 2	
<i>Yersinia</i> spp	
Saumon, Truite (<i>Salmo</i> spp)	
	<i>Carnobacterium</i> spp
	<i>Edwardsiella</i> spp
	<i>Flavobacterium</i> spp
	<i>Flexibacter</i> spp
	<i>Myxobacteria</i> spp
	<i>Pseudomonas</i> spp
	<i>Renibacterium</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp
	<i>Vagococcus</i> spp
	<i>Vibrio</i> spp sauf <i>Vibrio anguillarum</i> sérotypes 1 et 2
	<i>Yersinia ruckeri</i> sauf sérotype 1 pour balnéation

4. Lapins

Les autovaccins destinés aux lapins sont de moins en moins utilisés car le marché du lapin est en déclin actuellement.

Les principales indications des autovaccins à destination des lapins sont (Tableau 14) : les bordetelloses, les colibacilloses, les mycoplasmoses, les pasteurelloses, les staphylococcies...

Tableau 14 : Liste des agents pathogènes autorisés pour les lapins octroyée à Filavie en 2007

Espèce	Agents pathogènes
Lapin	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
	<i>Escherichia coli</i> sauf sérotype O101 : K99
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma</i> spp
	<i>Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotype H1N3, H3N8, H4N9
	<i>Riemerella</i> spp
	<i>Salmonella</i> spp
	<i>Staphylococcus</i> spp
	<i>Streptococcus</i> spp

5. Chevaux

Les autovaccins destinés aux chevaux sont presque exclusivement produits pour les chevaux de propriétaires.

Les principales indications des autovaccins à destination des chevaux sont (Tableau 15): les colibacilloses, les klebsielloses, les rhodococcoses, les staphylococcies et les streptococcies...

Tableau 15 : Liste actuelle des agents pathogènes autorisés pour les chevaux octroyée à l'ISAE

Espèce	Agents pathogènes
Cheval	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella</i> spp
	<i>Staphylococcus</i> spp

Tableau 16 : Résumé des principales indications des autovaccins en France en 2012 selon les animaux de rente

Espèce	Indications
Porcs	Actinobacilloses Colibacilloses Diarrhées post-natales à entérocoques Maladie de Glässer (<i>H.parasuis</i>) Streptococcies Salmonelloses Staphylococcies Pasteurelloses
Volailles	Colibacilloses Mycoplasmoses Ornithobactérioses Pasteurelloses Riemerelloses Salmonelloses Staphylococcies
Lapins	Bordetelloses Colibacilloses Mycoplasmoses Pasteurelloses Staphylococcies
Poissons	Aeromonoses Edwardsielloses Flavobactérioses Lactococcoses Yersinioses
Chevaux	Colibacilloses Klebsielloses Rhodococcoses Staphylococcies Streptococcies

En bilan, les autovaccins constituent indéniablement un outil efficace au problème des espèces mineures et des maladies orphelines. Néanmoins, il convient de souligner que la possibilité de les utiliser demeure dans tous les cas suspendue aux décisions de l'Anses et de ses experts, dont les réserves laissent encore actuellement éleveurs et vétérinaires sans aucun recours vis-à-vis de maladies pour lesquelles les autovaccins pourraient être utilisés (61).

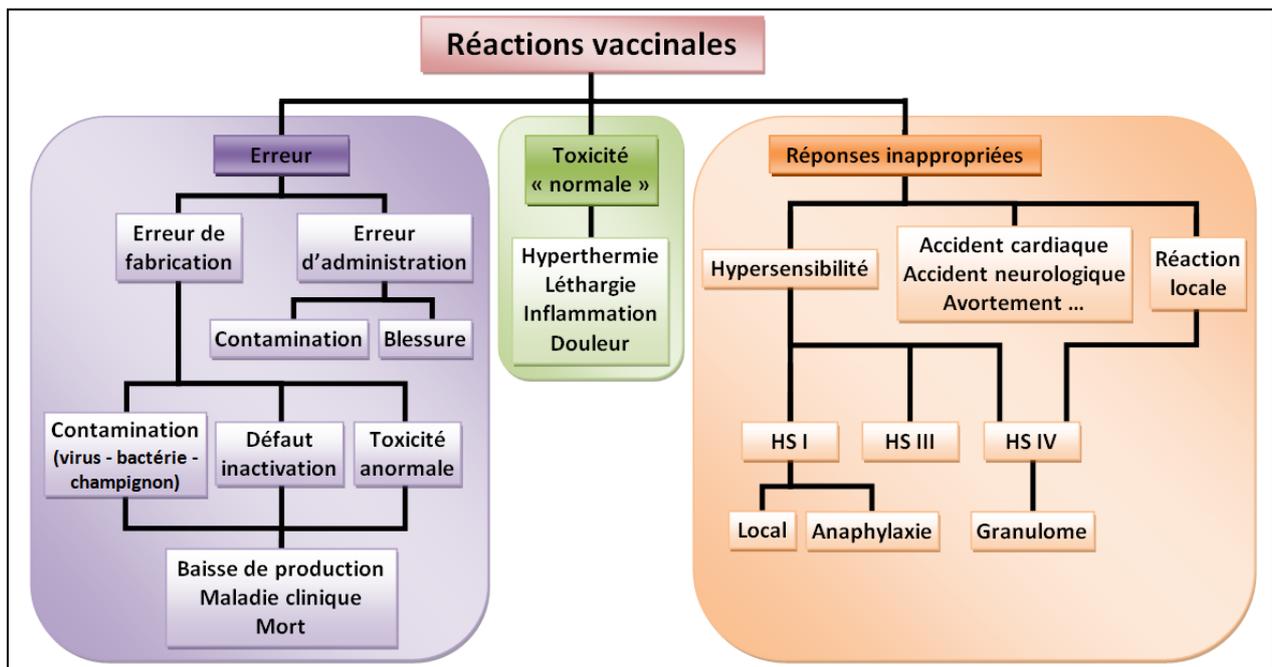
II. UTILISATION DES AUTOVACCINS ET EFFETS INDESIRABLES

Aujourd'hui les autovaccins sont utilisés en médecine vétérinaire pour traiter les maladies infectieuses cliniques ou comme agent thérapeutique ou encore dans le traitement préventif des maladies survenant dans un élevage. Cependant, deux principaux facteurs peuvent limiter l'utilisation par les éleveurs des autovaccins : un défaut de sécurité ou d'efficacité (75).

A. Innocuité des vaccins et réactions vaccinales

Les effets indésirables liés à la vaccination sont en général rares, bénins et souvent transitoires (75). Néanmoins, ils doivent être pris en compte par le vétérinaire prescripteur dans son analyse bénéfice-risque de la vaccination et communiqués à l'éleveur afin d'obtenir son consentement éclairé (Figure 18).

Figure 18 : Principales réactions vaccinales (75)



1. Toxicité "normale"

Lorsque les réponses immunitaires se mettent en place lors de la vaccination, elles peuvent détruire les agents pathogènes et causer des dommages aux tissus, entraînant quelques-uns des signes cliniques de la maladie : fièvre, anorexie, douleur, léthargie... Les agents qui améliorent la réponse immunitaire, les adjuvants, peuvent augmenter ces effets indésirables (70).

L'injection vaccinale peut susciter une réaction inflammatoire, souvent bénéfique à la mise en place d'une réponse immunitaire protectrice, mais pouvant être douloureuse (11). Il s'agit généralement d'un gonflement local ferme ou œdémateux, souvent chaud au toucher, qui apparaît environ un jour après la vaccination et disparaît en une semaine (75).

Les autovaccins contenant des bactéries Gram-négatif peuvent également contenir des endotoxines, responsables de la libération de cytokines, entraînant un choc, de la fièvre, et une leucopénie. Bien que de telles réactions soient habituellement bénignes et temporaires, elles peuvent être suffisantes pour provoquer l'avortement des femelles gestantes (75). Le choix d'un adjuvant adapté peut réduire ce risque, de même que le test du produit sur quelques animaux préalablement à son utilisation sur tout le troupeau.

2. Réponses inappropriées

Les autovaccins contiennent non seulement des antigènes, mais également des excipients : résidus de milieu de culture, stabilisateur de lyophilisation, résidus d'agents d'inactivation, substances adjuvantes de l'immunité, qui peuvent donner lieu à des réponses inappropriées de l'animal à la vaccination (70). L'animal peut développer une hypersensibilité de type I (choc anaphylactique, rhinite allergique, asthme, dermatite atopique...) avec production d'IgE, immédiatement après l'exposition à un des composants de l'autovaccin (quelques minutes à quelques heures). D'autres types d'hypersensibilité peuvent se développer, surtout dans les cas d'injections répétées, lors de rappels vaccinaux par exemple : hypersensibilité de type IV (production de granulome, réaction eczématiforme...) ou hypersensibilité de type III (glomérulonéphrite, méningo-encéphalite, arthrite...) (64).

Les adjuvants peuvent également provoquer des effets indésirables spécifiques liés à leur nature chimique (risque d'hémolyse, par exemple, en cas d'injection intraveineuse de saponine). Mais le plus souvent, les adjuvants provoquent des inflammations locales et, plus rarement, des granulomes ou abcès stériles. Bien que la plupart de ces réactions soient mineures et transitoires, il faut en tenir compte (70). Tout d'abord, l'inflammation, si elle est sévère, peut piéger les antigènes au site d'injection et les empêcher d'être présentés au système immunitaire. Deuxièmement, la présence de granulomes peut entraîner des saisies de carcasse à l'abattoir (70). Théoriquement, les adjuvants peuvent aussi augmenter la probabilité de réactions auto-immunes (anémie hémolytique) (75) (70). Dans la plupart des cas, les effets néfastes des adjuvants sont limités et, en général, les avantages l'emportent sur les risques de leur utilisation (70).

Le stress, dû à la vaccination, peut être suffisant pour réactiver certaines infections latentes (75) ; provoquer une baisse de production ; entraîner un accident cardiaque ou neurologique chez les individus prédisposés ; déclencher l'avortement chez les femelles gestantes... Il est donc important que la vaccination s'effectue dans le calme et en réduisant au maximum les manipulations d'animaux, afin d'en limiter le stress.

3. Erreurs de fabrication ou d'administration

Certains effets indésirables de la vaccination peuvent être liés à une erreur de fabrication ou une erreur d'administration de l'autovaccin :

a. Erreur de fabrication :

Il existe un risque de transmission d'agents pathogènes (virus, bactéries ou champignons) lorsque l'autovaccin n'est pas stérile, malgré les tests de sécurité réalisés sur le produit fini (42).

De même, certains autovaccins mal inactivés, malgré les contrôles, peuvent conserver leur pouvoir pathogène (5). Même s'ils ne causent pas de forme clinique, ils peuvent être à l'origine d'une baisse de production qui peut avoir des conséquences économiques importantes (75).

Il est nécessaire, afin de minimiser les risques pour la santé animale et de protéger les consommateurs, de produire des autovaccins sûrs. La mise en place du guide des BPF des autovaccins et l'encadrement réglementaire limitent considérablement ce risque.

b. Erreur d'administration :

La plupart des autovaccins sont administrés par injection. L'injection peut blesser l'animal et provoquer une inflammation si elle n'est pas réalisée au bon site d'injection. En outre, il est possible d'inoculer des agents pathogènes si les règles d'asepsie ne sont pas respectées (75). Il faut donc utiliser des aiguilles de format adapté à l'espèce et à la voie d'administration (diamètre et longueur), en bon état et propres à défaut d'être stériles. Il est recommandé d'utiliser des aiguilles à usage unique (8).

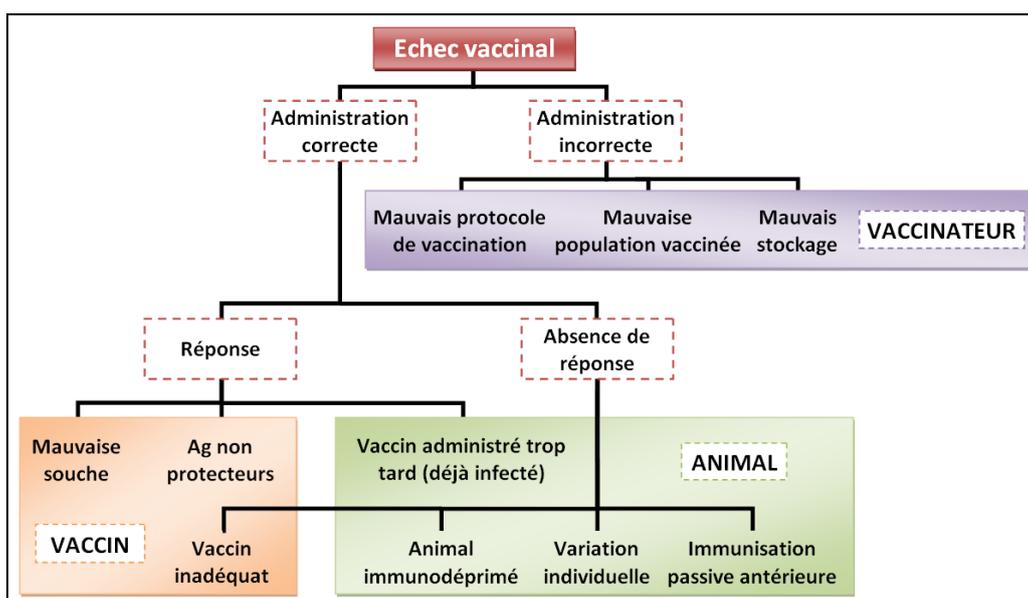
Les autovaccins à usage vétérinaire, contrairement aux vaccins avec AMM, n'ont pas à indiquer les effets indésirables qui pourraient être observés lors de leur utilisation. Du fait de l'absence de test d'innocuité et d'essais de pré-commercialisation (70), il faut garder à l'esprit que des effets indésirables graves peuvent se produire ; par conséquent chaque fois qu'un nouveau lot d'autovaccin est préparé (utilisation d'un autovaccin pour la première fois, nouvel adjuvant, changement majeur dans les excipients ...), il doit être essayé sur un nombre limité d'animaux du troupeau et la surveillance d'une éventuelle réaction systémique ou locale est nécessaire avant de l'utiliser à plus grande échelle (32) (42).

Comme pour tout médicament, tout effet indésirable résultant de l'administration d'un autovaccin doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance par le vétérinaire.

B. Échecs et gestion des échecs de vaccination

Beaucoup de facteurs peuvent expliquer l'absence de mise en place d'une immunité protectrice après une vaccination (Figure 19). L'échec procède d'une faille dans un ou plusieurs maillons de la chaîne : vaccin ⇔ vaccinateur ⇔ vacciné (49).

Figure 19 : Principales causes d'échec vaccinal (75)



1. Echecs de vaccination

a. Echec dû au vaccinateur

Dans de nombreux cas, l'échec de vaccination est dû à une mauvaise manipulation ou une mauvaise administration du vaccin (75) (69) :

- Mauvais stockage :

Les autovaccins doivent être stockés dans les conditions définies par le fabricant et figurant sur la notice, afin de conserver leur efficacité (49). Cependant, même stockés dans des conditions appropriées, les vaccins sont susceptibles de perdre leurs propriétés avec le temps. Par conséquent, les autovaccins qui ont dépassé leur date de péremption ne doivent plus être utilisés (69). En outre, tout flacon entamé doit être utilisé dans les 12 heures en général (8).

- Mauvais protocole de vaccination :

Les autovaccins doivent être administrés selon les consignes établies par le vétérinaire sur l'ordonnance accompagnant le lot d'autovaccin. En effet, toute erreur dans le protocole de vaccination peut être à l'origine d'un échec vaccinal (75) (49): mauvaise voie d'administration, mauvais lieu d'injection, mauvaise posologie, mauvais nombre de doses (lorsque l'on vaccine des animaux par lot, par voie orale ou aérosols, il faut s'assurer que le nombre de doses correspond au nombre d'animaux à vacciner), mauvais nombre d'injections lors de la primo-vaccination et des rappels ...

- Mauvaise population vaccinée :

Les animaux doivent être vaccinés avant la survenue de la maladie ou la période à risque (49). Tous les animaux à risque doivent être vaccinés en même temps afin d'éviter que certains animaux infectés ne disséminent ensuite l'agent pathogène.

Les jeunes animaux, qui possèdent encore des anticorps colostraux doivent être vaccinés avec des protocoles de vaccination adaptés pour éviter les phénomènes d'interférence entre anticorps maternels et antigènes vaccinaux (6) (45) (75).

- Utilisation d'autres produits

Les autovaccins ne doivent pas être administrés avec d'autres vaccins ou d'autres substances pharmacologiquement actives le même jour, à moins que cette combinaison particulière n'ait été testée pour s'assurer de l'absence d'interférence (69) (75).

L'administration de certains médicaments peut provoquer une immunodépression, comme l'usage de corticoïdes par exemple aboutissant, lors de la vaccination, à une réponse immunitaire inadéquate et surtout non protectrice (69).

L'utilisation de produits chimiques pour stériliser la seringue peut diminuer l'efficacité des autovaccins. Il convient de ne pas laisser les seringues baignées dans l'alcool par exemple (75) (69).

b. Echec dû au vaccin

Les méthodes de production et plus particulièrement les techniques d'inactivation peuvent endommager ou même détruire les épitopes protecteurs de l'agent pathogène contenu dans l'autovaccin (5). En outre, la quantité d'antigènes contenue dans l'autovaccin peut être insuffisante pour assurer une réponse immunitaire protectrice. Cependant de telles anomalies sont rares grâce à l'encadrement réglementaire et la mise en place du guide des BPF des autovaccins (75).

Le meilleur vaccin ne peut donner que ce qu'il a : une protection contre les antigènes qu'il contient, ainsi comme nous l'avons déjà vu, l'autovaccin ne sera efficace que s'il contient la bonne souche de l'agent pathogène responsable de la maladie dans l'élevage (75) (49).

c. Echec dû à l'animal

De nombreux échecs vaccinaux se produisent lorsqu'un animal vacciné n'est pas en mesure de répondre de manière appropriée au vaccin :

- Variation individuelle :

La réponse immunitaire est un processus biologique, qui ne confère pas une protection absolue et n'est jamais identique entre les différents individus d'une population vaccinée, car elle est influencée par un grand nombre de facteurs génétiques et environnementaux. La réponse des animaux à la vaccination suit une courbe de Gauss : la plupart des animaux développent, en présence des antigènes vaccinaux, une réponse immunitaire normale et protectrice, tandis que quelques-uns vont mettre en place une excellente réponse immunitaire et d'autres ne vont pas développer de réponse immunitaire suffisante pour les protéger de l'infection, en dépit de la vaccination. Par conséquent, il est pratiquement impossible de protéger à 100% une population d'animaux par la vaccination (75).

- Animaux immunodéprimés

Les animaux peuvent être immunodéprimés pour de multiples raisons : malnutrition, parasitisme, infection concomitante, immaturité ou sénescence du système immunitaire ... Toute vaccination d'un animal immunodéprimé peut conduire à l'échec de la vaccination. Si l'animal est immunodéprimé au moment de la vaccination, le vaccin peut ne pas induire une réponse immunitaire suffisante pour lui assurer une protection correcte, s'il est immunodéprimé peu de temps après la vaccination, la maladie peut alors se déclarer en raison d'une immunité réduite et ce en dépit d'une réponse immunitaire initialement adéquate au vaccin (69) (75). La cause la plus fréquente d'échec vaccinal de ce type est une mauvaise immunisation passive des jeunes animaux par le colostrum maternel (administration d'un colostrum de mauvaise qualité, une mauvaise distribution ou une mauvaise absorption du colostrum).

Le stress peut également réduire la réponse immunitaire normale, probablement en raison d'une production de stéroïdes accrue, par exemple lors de la gestation, du sevrage, du transport, de l'allotement, de températures extrêmes (froides ou chaudes)... (75) (49)

- Animaux déjà infectés

Même les animaux vaccinés correctement peuvent ne pas être protégés s'ils sont en incubation de la maladie avant l'inoculation du vaccin (75). En effet, une à deux semaines sont

nécessaires pour développer une réponse immunitaire efficace après la vaccination. Si l'animal se contamine peu de temps avant ou après la vaccination, le vaccin n'aura pas eu le temps d'induire une immunité protectrice et l'animal pourra développer une maladie clinique (69). Dans ces situations, les signes cliniques de la maladie apparaissent rapidement après la vaccination.

- Animaux face à une charge anormalement élevée d'agents pathogènes :

La plupart des vaccins ne produisent pas une immunité totale face aux maladies, ils augmentent la capacité d'un animal à résister aux agents infectieux contre lesquels il a été vacciné. Ainsi, si la pression infectieuse est trop importante, le système immunitaire peut être complètement dépassé et l'animal exprimera la maladie (35) (69).

On retrouve de tels échecs vaccinaux lorsque les animaux sont entretenus dans de mauvaises conditions (bâtiments inadaptés, surpeuplés, pas assez assainis...) ou lorsqu'ils sont exposés à une quantité anormale de matières virulentes (absence de quarantaine, absence de vide sanitaire, importance des achats d'animaux...) (49).

- Animaux immunisés passivement

Les anticorps maternels protègent passivement les animaux nouveaux-nés, et empêchent la mise en place d'une réponse immunitaire protectrice par la vaccination (75) (69). Il est souvent intéressant de stimuler l'immunité de ces animaux fragiles qui sont confrontés au microbisme de l'élevage. La mère peut être vaccinée au cours des derniers stades de gestation, le niveau d'anticorps sera maximal lors de la formation du colostrum, procurant ainsi aux nouveaux-nés une immunité passive protectrice (6) (75). Il en est de même chez les volailles avec les vaccinations réalisées avant la ponte.

Les autovaccins sont en général efficaces. Cependant, le terme « efficace » ne signifie pas que l'autovaccin est capable d'induire une immunité protectrice dans toutes les conditions qui peuvent être rencontrées sur le terrain. En effet, les autovaccins, comme tous les vaccins, sont beaucoup moins efficaces lorsqu'ils sont utilisés chez des animaux soumis à un stress, malades, en incubation ou exposés à de fortes quantités d'agents pathogènes. Il est important de se rappeler que, pour la plupart des maladies, la relation entre l'agent et l'hôte infecté est complexe de sorte que la vaccination ne peut être tenue de fournir une protection complète. Le vaccin permet d'augmenter la résistance de l'animal à la maladie, mais cette résistance peut être dépassée si les bonnes pratiques d'élevage et de vaccination ne sont pas suivies (69).

2. Gestion des échecs de vaccination

Les échecs de vaccination sont importants à caractériser afin d'en trouver la cause, surtout au sein des élevages d'animaux de rente, où la vaccination a un objectif essentiellement économique (charge de travail supplémentaire due à la maladie ou " nursing " ; coûts vétérinaires, actes et traitements ; pertes) (49).

L'identification comme point faible du « vaccin » est suivie le plus souvent par un changement de vaccin, le changement de laboratoire producteur ou l'abandon de la vaccination (contexte coût/bénéfice défavorable) (49).

L'identification comme point faible du « vacciné » aboutit communément à un changement de protocole (vers une anticipation et/ou un alourdissement), à la hiérarchisation avec l'éleveur des facteurs de risques à maîtriser et de la meilleure façon d'y parvenir (49).

L'identification comme point faible du « vaccinateur », même si elle est mal vécue, permet de repartir sur une démarche globale d'hygiène en élevage, où chaque acte est planifié, effectué dans les règles de l'art, archivé et noté, pour que la routine que peut représenter la vaccination ne glisse pas vers les mauvaises habitudes et la négligence. Le vétérinaire a un rôle important dans l'audit des pratiques vaccinales depuis la commande des doses jusqu'à leur administration en passant par leur conservation, puis la correction des points défectueux et le suivi des mesures correctives sur le terrain (49).

Le tableau suivant (tableau 17) présente les différentes causes d'échec vaccinal et les mesures à prendre pour les éviter. L'annexe 4 donne également quelques éléments de mesures.

Tableau 17 : Causes d'échec et guide de bonnes pratiques de la vaccination (44) (49) (69) (75)

Cause d'échec	Guide de bonnes pratiques
Echec dû au VACCIN	
Mauvaise souche vaccinale	Bonne connaissances clinique des maladies Recours au laboratoire pour préciser l'agent pathogène en cause
Toxicité du vaccin : insuffisamment inactivé, contaminé, choquant, allergisant	Fabrication correcte de l'autovaccin
Echec dû au VACCINATEUR	
Mauvais moment d'administration du vaccin	Vaccination avant la survenue de la maladie Vaccination en l'absence de stress (sevrage, transport...)
Mauvaise population vaccinée ou mauvaise stratégie de vaccination	Vaccination de l'ensemble de la population à risque Vaccination d'animaux ne présentant plus d'Ac colostraux
Mauvais protocole de vaccination : PV et rappels, nombre de doses, posologie, voie d'administration...	Respect du protocole établi par le fabricant et/ou par le vétérinaire Protocole spécifique si l'animal est porteur d'Ac colostraux (charge antigénique élevée et/ou répétition du protocole et/ou stimulation muqueuse)
Utilisation d'autres produits vétérinaires le même jour	Ne pas associer le même jour d'autres vaccins et d'autres médicaments, sans s'être assuré de leur compatibilité
Mauvaise conservation	Respect de la date de péremption et du délai d'utilisation Bonne conservation au froid avant et après utilisation
Non respect des règles d'asepsie	Le matériel d'injection doit être propre (aiguilles propres et aiguisées) et/ou à usage unique
Echec dû à l'ANIMAL	
Animal malade ou déjà en incubation	Vacciner des animaux non malades ni en incubation (vérifier l'absence d'hyperthermie)
Animal immunodéprimé	Vacciner des animaux non malades (sans hyperthermie), non stressés, correctement déparasités et nourris
Animal exposé à une quantité anormalement élevée d'agents pathogènes : mauvaises conditions d'ambiance, absence de quarantaine...	L'animal vacciné ne doit pas être exposé à une épreuve virulente de l'agent infectieux telle que ses ressources naturelles renforcées par la vaccination puissent être débordées
Variation individuelle	Aucune mesure de bonnes pratiques possible
Colostrum : mauvaise qualité, mauvaise distribution, mauvaise absorption	Distribution d'un colostrum de bonne qualité, en quantité correcte et au bon moment

Les autovaccins sont de formidables outils pour augmenter naturellement la résistance des animaux à une maladie. La clé de leur réussite repose sur la prescription d'un protocole de vaccination optimum et pratique, adapté à chaque situation. Mais même un bon autovaccin choisi contre la "bonne" maladie ne corrige pas des fautes d'hygiène ou des erreurs de conduite d'élevage ou de mauvaises pratiques vaccinales. L'utilisation des autovaccins, comme tout autre vaccin, doit donc se raisonner dans le cadre d'une approche sanitaire globale de l'élevage (7) (49) (62).

III. COUT DES AUTOVACCINS

Malgré l'opinion communément admise, le prix d'un vaccin autorisé en France est généralement inférieur à celui d'un autovaccin. Le coût est variable et dépend du coût de production : temps de production, nature et nombre d'antigènes incorporés, adjuvant et charge antigénique. Il est de l'ordre de 30 à 60 euros pour cinq cents doses chez les volailles ou cinquante doses chez des porcs charcutiers (77).

IV. PERSPECTIVES

Du 11 août au 15 octobre 2011, l'Anses a lancé un appel à candidature pour constituer un groupe de travail intitulé « Autovaccins à usage vétérinaire ». Ce groupe de travail devra s'attacher à répondre à des questions scientifiques relatives à l'efficacité et l'innocuité des autovaccins, sur les filières animales porcines, aviaires, aquacoles et sur les carnivores domestiques :

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

Les antibiotiques sont désormais largement prescrits chez l'homme et chez l'animal, autant à titre curatif que préventif. Dans tous les cas, leur usage est susceptible d'entraîner l'émergence de résistances bactériennes qui peuvent se disséminer dans l'environnement ou la chaîne alimentaire. L'antibiorésistance constitue une nouvelle menace pour la santé des animaux et la santé publique ; le Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire a donc présenté en novembre 2011 un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (14). L'objectif du plan d'action est double : d'une part, diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne et à ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique, d'autre part, préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques, en médecine vétérinaire, est réduite. Notamment on y propose (14) :

- Mesure n°15 : Promouvoir la recherche dans le domaine de l'immunité spécifique et de l'utilisation de vaccins ou d'autovaccins pour favoriser l'usage préventif des vaccins en lieu et place des traitements antibiotiques, y compris pour les marchés de faible rentabilité économique.

- Mesure n°20 : Rechercher des solutions pour les espèces mineures, en lien notamment avec la disponibilité des médicaments vétérinaires. Il est nécessaire de promouvoir le développement ou la modification des AMM existantes et de poursuivre les travaux sur l'extrapolation des LMR au bénéfice des espèces mineures.
- Annexes pour les volailles : Amélioration de la disponibilité des autovaccins qui semblent constituer une alternative intéressante dans les filières mineures (canard, pintade, dinde) sous réserve d'une évaluation bénéfique / risque préalable.

À la demande de la FNB, l'Anses sera saisie d'une demande de réévaluation du risque de la production d'autovaccins en élevages bovins qui ont été interdits à la suite de la seconde crise de l'ESB et dont l'utilisation serait de nature à lutter contre les maladies néonatales sans recours à l'arsenal antibiotique (26).

CONCLUSION

Dans la situation actuelle, les laboratoires pharmacologiques ne peuvent répondre rapidement aux maladies émergentes et ne peuvent fournir des vaccins à certains segments du marché qui sont localement ou régionalement jugés trop petits (espèces mineures ou indications mineures). Les autovaccins représentent alors une bonne alternative à ce manque de spécialités vétérinaires. Ils peuvent aussi apparaître utiles lors d'échecs de vaccination dus à l'absence de protection croisée entre la ou les souches vaccinales d'un vaccin conventionnel avec AMM et la ou les souches sauvages isolées dans l'élevage. C'est une solution sur mesure, efficace et économique, qui permet d'éviter les signes cliniques, de limiter l'excrétion, de réduire la morbidité et la mortalité au sein d'un élevage, surtout dans les élevages d'espèces mineures (porcs, lapins, volailles...).

Cependant, les autovaccins ne constituent que l'un des aspects de la prophylaxie contre les maladies infectieuses. En effet, la vaccination s'inscrit dans une démarche sanitaire globale à plus forte raison pour les maladies multifactorielles telles que les pasteurelloses, les entérotoxémies, les colibacilloses où la vaccination ne peut être un succès que si elle est associée à la maîtrise des facteurs de risque.

Les indications des autovaccins sont à la fois larges, car de nombreuses affections bactériennes peuvent à priori bénéficier d'un autovaccin ; et restreintes en raison des contraintes réglementaires de prescription, de fabrication et de délivrance pour un seul élevage. Les autovaccins sont donc essentiellement intéressants dans la pathologie de troupeau.

La législation française, certes très contraignante, a permis de hausser le niveau d'exigence des laboratoires. Ceci a abouti à la disparition des établissements les moins perfectionnés et à une offre de produits sûrs et efficaces par des laboratoires performants.

Dans le domaine vétérinaire et le contexte actuel d'antibiorésistance, l'autovaccin s'inscrit également dans une démarche de recherche de solutions palliatives aux antibiotiques, dans une perspective de mise sur le marché de produits animaux sains, tant sur le plan des contaminations bactériennes que de l'absence de résidus médicamenteux.

La mise au point mais surtout l'autorisation d'autovaccins antiparasitaires limiteraient également la présence de résidus tout en limitant l'apparition de résistance. Des autovaccins antiparasitaires pourraient avoir un profond impact sur la protection de l'environnement. En effet, l'emploi actuel de certains anthelminthiques très puissants comme les ivermectines peut avoir un impact négatif sur l'entomofaune. Cet impact négatif pourrait être réduit par l'emploi de ces autovaccins antiparasitaires (59).

L'avenir des autovaccins réside essentiellement dans des décisions politiques. En effet, il pourrait être permis de fabriquer et d'utiliser des autovaccins contre les bactéries, les virus et les parasites, comme c'est le cas dans différents pays européens. Les autorités pourraient également lever l'interdiction des autovaccins chez les ruminants, car le risque d'ESB est, à l'heure actuelle, minime en France. Les conclusions de la Saisine initiée par l'Anses sont donc attendues avec impatience tant par les éleveurs et leurs vétérinaires que par les laboratoires fabricants des autovaccins.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Liste des établissements de préparation d'auto-vaccins autorisés par l'Anses-ANMV* [en ligne]. Mise à jour le 11 mai 2012 [http://www.etavet.anmv.anses.fr:8080/doc/Liste_EPAV.pdf], (consulté le 25 mai 2012).
2. AGNEWA W, BARNES AC. Streptococcus iniae: An aquatic pathogen of global veterinary significance and a challenging candidate for reliable vaccination. *Vet. Microbiol.*, 2007, **122**, 1-15.
3. AMIN MM, PHILLIPS ND, LA T, HAMPSON DJ. Vaccination with an autogenous bacterin fails to prevent colonization by *Brachyspira intermedia* in experimentally infected laying chickens. *Vet. Microbiol.*, 2009, **133**, 372-376.
4. BACH JF, LESAVRE P. Immunologie de la biologie à la clinique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1989. 372p.
5. BAKER RB, MADSON DM, PATTERSON AR, OPRIESSNIG T. Evaluation of the safety of four porcine circovirus type 2 tissue homogenate vaccines in a pig bioassay. *Vet. Rec.*, 2009, **165**, 262-265.
6. BAUMS CG, BRÜGGEMANN C, KOCK C, BEINEKE A, WALDMANN KH, VALENTIN-WEIGAND P. Immunogenicity of an Autogenous Streptococcus suis Bacterin in Parturient Sows and Their Piglets in Relation to Protection after Weaning. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, **17** (10), 1589-1597.
7. BENNETT GN, HICKFORD JGH. Ovine footrot: New approaches to an old disease. *Vet. Microbiol.*, 2011, **148**, 1-7.
8. BIOVAC. *Autovaccins BioVac*. [En ligne]. Mise à jour le 30 juin 2006 [<http://www.biovac-autovaccins.fr/>], (consulté le 25 mai 2012).
9. BURROUGH ER, SAHIN O, PLUMMER PJ, DIVERDE KD, ZHANG Q, YAEGER MJ. Comparison of two commercial ovine Campylobacter vaccines and an experimental bacterin in guinea pigs inoculated with Campylobacter jejuni. *Am. J. Vet. Res.*, 2011, **72** (6), 799-805.
10. BUSQUE P, HIGGINS R, CAYA F, QUESSY S. Immunization of Pigs Against Streptococcus suis Serotype 2 Infection Using a Live Avirulent Strain. *Can. J. Vet. Res.*, 1997, **61**, 275-279.
11. CASTRO N, TORANZO AE, NUNEZ N, MAGARINOS B. Development of an effective Edwardsiella tarda vaccine for cultured turbot (Scophthalmus maximus). *Fish Shellfish Immun.*, 2008, **25**, 208-212.
12. CASWELL JL, BATEMAN KG, CAI HY, CASTILLO-ALCALA F. Mycoplasma bovis in Respiratory Disease of Feedlot Cattle. *Vet. Clin. N. AM-Food A.*, 2010, **26**, 365-379.

13. CHARLEY B. Les outils du système immunitaire. *In* : Comptes rendus des Journées nationales GTV. Clermont Ferrand. 30-31 mai et 1^{er} juin 2001. Paris, SNGTV, 2001, 17-18.
14. COMITE NATIONAL DE COORDINATION POUR UN USAGE RAISONNE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE. *In* : Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Paris, Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, 2011, 27p.
15. COURS DE PHARMACIE EN LIGNE. *De l'immunité innée à l'immunité adaptative & Complexe majeur d'histocompatibilité* [en-ligne], Mise à jour le 7 septembre 2009 [<http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>], (consulté en septembre 2012).
16. COX JC, COULTER R. Adjuvants - a classification and review of their modes of action. *Vaccine*, 1997, **15** (3), 246-256.
17. DAVIDSON HJ, STOKKA GL. A field trial of autogenous *Moraxella bovis* bacterin administered through either subcutaneous or subconjunctival injection on the development of keratoconjunctivitis in a beef herd. *Can Vet J.* 2003, **44**, 577-580.
18. DAY MJ, SCHULTZ RD. An overview of the immune system. *In* : Veterinary immunology : principles and practice. London, Manson, 2011, 11-16.
19. DAY MJ, SCHULTZ RD. Antigens And Antibodies. *In* : Veterinary immunology : principles and practice. London, Manson, 2011, 21-22.
20. DAY MJ, SCHULTZ RD. Vaccination. *In* : Veterinary immunology : principles and practice. London, Manson, 2011, 192-197.
21. DEKKER CL, GORDON L, KLEIN J. (2 septembre 2008). Dose Optimization Strategies for Vaccines: The Role of Adjuvants and New Technologies. *In* : National Vaccine Advisory Committee, Subcommittee on Vaccine Development and Supply, US Department of Health & Human Services. [en ligne]. Washington [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hhs.gov%2Fnpvo%2Fvac%2Fdoseoptimizationstrategies_200802.doc&ei=T6RhUKq4KcuWhQe1kYCIBg&usg=AFQjCNET4O6fXKxVDFkdgKSMnkhSa9xogg] (consulté le 21 août 2012)
22. DHUNGYEL OP, LEHMANN DR, WHITTINGTON RJ. Pilot trials in Australia on eradication of footrot by flock specific vaccination. *Vet. Microbiol.*, 2008, **132**, 364-371.
23. ELOIT M. Les différents types de vaccins et leur mode d'action. *In* : Congrès de la Société Française de Buiatrie : La vaccination en buiatrie. Paris. 29-30 novembre 1995. Paris, Société Française de Buiatrie, 1995, 2-17.
24. ELOIT M. Les différents types de vaccins. *In* : Comptes rendus des Journées nationales GTV. Clermont Ferrand. 30-31 mai et 1^{er} juin 2001. Paris, SNGTV, 2001, 43-51.
25. Filavie. *Vaccins : concept*. [En ligne]. Mise à jour le 9 mars 2012 [<http://www.filavie.fr/vaccins/vaccins-autovaccins-animaux/>], (consulté le 25 mai 2012).

26. FNB. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance. *In* : La lettre syndicale de la Fédération nationale bovine. Paris. 28 novembre 2011. Paris, FNB, 2011, 1-2.
27. FUNKA L , O'CONNOR AM, MARONEYB M, ENGELKENA T, COOPERA VL, KINYONA J, PLUMMERA P. A randomized and blinded field trial to assess the efficacy of an autogenous vaccine to prevent naturally occurring infectious bovine keratoconjunctivis (IBK) in beef calves. *Vaccine*, 2009, **27**, 4585-4590.
28. GANESH K, RAGHAVAN R. Hydropericardium hepatitis syndrome of broiler poultry: current status of research. *Res. Vet. Sci.*, 2000, **68**, 201-206.
29. GUDMUNDSDÓTTIR S, LANGE S, MAGNADÓTTIR B, GUDMUNDSDÓTTIR BK. Protection against atypical furunculosis in Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* (L.) : comparison of a commercial furunculosis vaccine and an autogenous vaccine. *J. Fish Dis.*, 2003, **26** (6), 331-338.
30. GUIRAL-TREUIL V. Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : L'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/indications mineures (« MUMS »). *B. Acad. Vet. France*, 2008, **161** (1), 41-48.
31. GURUNG RB, DHUNGYEL OP, TSHERING P, EGERTON JR. The use of an autogenous *Dichelobacter nodosus* vaccine to eliminate clinical signs of virulent footrot in a sheep flock in Bhutan. *Vet. J.*, 2006, **172**, 356-363.
32. HAESEBROUCK F, PASMANS F, CHIERS K, MAESB D, DUCATELLE R, DECOSTERE A. Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect ? *Vet. Microbiol.*, 2004, **100**, 255-268.
33. HERMANS K, DEVRIESE LA, HAESEBROUCK F. Rabbit staphylococcosis: difficult solutions for serious problems. *Vet. Microbiol.*, 2003, **91**, 57-64.
34. HORZINEK MC, SCHIJNS VECJ, DENIS M, DESMETTRE P, BABIUK LA. General description of vaccines. *In* : Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Vershueren C. Veterinary vaccinology. Amsterdam, Elsevier science, 1997, 131-158.
35. HOUSE JK, ONTIVEROS MM, BLACKMER NM, DUEGER EL, FITCHHORN JB, MCARTHUR GR, SMITH BP. Evaluation of an autogenous *Salmonella* bacterin and a modified live *Salmonella* serotype Choleraesuis vaccine on a commercial dairy farm. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62** (12), 1897-1902.
36. INGILÆ M, ARNESEN JA, LUND V, EGGSET G. Vaccination of Atlantic halibut *Hippoglossus hippoglossus* L., and spotted wolffish *Anarhichas minor* L., against atypical *Aeromonas salmonicida*. *Aquaculture*, 2000, **183**, 31-44.
37. Journal officiel de l'Union européenne (Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire), 5 mars 2011, **73**, 73p.
38. Journal Officiel, 24 mars 2002, **71**, 5246.

39. Journal Officiel, 20 octobre 2002, **246**, 17437.
40. Journal Officiel, 13 janvier 2004, **10**, 1000.
41. Journal Officiel, 23 avril 2005, **95**, 7099.
42. JUNGBACK C (Editor). Proceedings of a meeting organized by the International Association for Biologicals (IABs), and the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) : Consideration Of Alternative Licensing Procedures For Vaccines For Minor Species, Minor Indications And Autogenous / Autologous Products, Langen (Germany), 2004, 182p.
43. KRIDDA C, JIROJ S, WANTANEE N, NIWAT C. Efficacy of Autogenous Killed Vaccine of *Avibacterium paragallinarum*. *Avian Dis.*, 2009, **53**, 382-386.
44. LAPOINTE L, D'ALLAIRE S, LACOUTURE S, GOTTSCHALK M. Serologic profile of a cohort of pigs and antibody response to an autogenous vaccine for *Actinobacillus suis*. *Vet. Res.*, 2001, **32**, 175-183.
45. LAPOINTE L, D'ALLAIRE S, LEBRUN A, LACOUTURE S, GOTTSCHALK M. Antibody response to an autogenous vaccine and serologic profile for *Streptococcus suis* capsular type 1/2. *Can. J. Vet. Res.*, 2002, **66**, 8-14.
46. LICHTMAN AH, ABBAS AK. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. 562p.
47. LOMBARD M, PASTORET PP, MOULIN AM. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev. Sci. Tech. OIE*, 2007, **26** (1), 29-48.
48. LUND V, ARNESEN JA, MIKKELSEN H, GRAVNINGEN K, BROWN L, SCHRØDER MB. Atypical furunculosis vaccines for Atlantic cod (*Gadus morhua*); vaccine efficacy and antibody responses. *Vaccine*, 2008, **26**, 6791-6799.
49. MAILLARD R. Gestion des échecs de vaccination en espèce bovine. *In* : Comptes rendus des Journées nationales GTV. Clermont Ferrand. 30-31 mai et 1^{er} juin 2001. Paris, SNGTV, 2001, 165-170.
50. NICHOLLS PK, STANLEY MA. The immunology of animal papillomaviruses. *Vet. Immunol. Immunop.*, 2000, **73**, 101-127.
51. NOLTE O, MORSCHER J, WEISS HE, SONNTAG HG. Autovaccination of dairy cows to treat post partum metritis caused by *Actinomyces pyogenes*. *Vaccine*, 2001, **19**, 3146-3153.
52. O'CONNOR AM, BRACE S, GOULD S, DEWELL R, ENGELKEN T. A Randomized Clinical Trial Evaluating a Farm-of-Origin Autogenous *Moraxella bovis* Vaccine to Control Infectious Bovine Keratoconjunctivitis (Pinkeye) in Beef Cattle. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011, **25**, 1447-1453.
53. OPRIESSNIG T, BAKER RB, HALBUR PG. Use of an Experimental Model To Test the Efficacy of Planned Exposure to Live Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2007, **14** (12), 1572-1577.

54. PACE JL, ROSSI HA, ESPOSITO VM, FREY SM, TUCKER KD, WALKER RI. Inactivated whole-cell bacterial vaccines: current status and novel strategies. *Vaccine*, 1998, **16** (16), 1563-1574.
55. PARHAM P. Eléments du système immunitaire et leurs rôles protecteurs. *In* : Le système immunitaire. De Boeck Université, 2003, 6-7.
56. PASTORET PP, GIREBEL P, BAZIN H, GOVAERTS A. Handbook of vertebrate immunology. San Diego, Academic Press, 1998, 323p.
57. PASTORET PP, GOVAERTS A, BAZIN H. Immunologie Animale. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1990, 685-692.
58. PASTORET PP. Les mécanismes d'action des vaccins *In* : Comptes rendus des Journées nationales GTV. Clermont Ferrand. 30-31 mai et 1^{er} juin 2001. Paris, SNGTV, 2001, 41-42.
59. PASTORET PP. Vaccins et prophylaxie chez les animaux de rente. *Ann. Méd. Vét.*, 1999, **143**, 335-337.
60. PATEL JR, HELDENSB JGM. Immunoprophylaxis against important virus diseases of horses, farm animals and birds. *Vaccine*, 2009, **27**, 1797-1810.
61. PETIT H. La cascade, les auto-vaccins, les importations. *In* : Comptes rendus des Journées nationales GTV. Dijon. 17-19 mai 2006. Paris, SNGTV, 2006, 941-945.
62. PROUX K, HUMBERT F, GUITTET M, COLIN P, BENNEJEAN G. Vaccination du pigeon contre *Salmonella typhimurium*. *Avian Pathol.*, **27** (2), 161-167.
63. QUINTIN-COLONNA F. *Immunologie générale : La physiologie de la réponse immunitaire*. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de pathologie générale, microbiologie et immunologie, 2007. 23p.
64. QUINTIN-COLONNA F. *Immunologie générale : Les hypersensibilités*. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de pathologie générale, microbiologie et immunologie, 2008. 23p.
65. Quizlet. *Immunology* [en-ligne], Mise à jour le 24 janvier 2012 [<http://quizlet.com/9427271/immunology-lecture-8-flash-cards/>], (consulté en novembre 2012).
66. RESOLUTION N^o 16 - Reconnaissance du statut des Membres en matière de risque d'encéphalopathie spongiforme bovine. *In* : Rapport final de la 80^e Session générale de l'Assemblée mondiale des Délégués de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Paris. 20-24 mai 2012. Paris, OIE, 2012, 24-25.
67. REVILLARD JP. Immunologie. 3^e ed. De Boeck, 1998. 484p.
68. ROITT I, BROSTOFF J, MALE D. Introduction au système immunitaire. *In* : Immunologie. 3^e ed. Bruxelles, De Boeck, 1994, 1.1-1.12.
69. ROTH JA. The principles of vaccination : The factors behind vaccine efficacy and failure. *Vet. med.*, 1991, **42**, 406-415.

70. SPICKLER AR, ROTH JA. Adjuvants in veterinary vaccines : Modes of action and adverse effects. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17** (3), 273-281.
71. STANLEY MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2002, **27**, 571-577.
72. THIBAUT E. Caractérisation de souches d'Ornithobacterium rhinotracheale isolées à partir de la trachée chez la dinde : intérêts et limites du diagnostic bactériologique. *In : Rencontres Interprofessionnelles en Pathologie Aviaire*. Rennes. 10 juin 2010. Pleumeleuc, RIPPA, 2010, 73-76.
73. THIBAUT E. Les autovaccins chez les petits ruminants. *In : Comptes rendus des Journées nationales GTV*. Tours. 26-28 mai 2004. Paris, SNGTV, 2004, 925-931.
74. THIBAUT E. Les autovaccins en aviculture. *In : Colloque « Biosécurité et vaccination en pathologie aviaire »*. Maisons-Alfort. 18-19 juin 2009. Maisons-Alfort, ENVA, 2009, 199-200.
75. TIZARD IR. *Veterinary Immunology : An Introduction*. 8th ed. Paris, Saunders, 2009, 592p.
76. VAN GELDEREN R, CARSON J, NOWAK B. Experimental vaccination of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) against marine flexibacteriosis. *Aquaculture*, 2009, **288**, 7-13.
77. VANDAËLE E. Les autovaccins sont un recours en l'absence d'autres vaccins. *Point Vet.*, 2005, **260**, 14-15.
78. VERMOUT S, DENIS M, LOSSON B, MIGNON B. Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination. *Ann. Méd. Vét.*, 2003, **147**, 393-401.
79. ZIMMERMAN S, HEEG K, DALPKE A. Immunostimulatory DNA as adjuvant: efficacy of phosphodiester CpG oligonucleotides is enhanced by 3' sequence modifications. *Vaccine*, 2003, **21**, 990-995.

**ANNEXE 1 : ARTICLES DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE ENCADRANT LES
AUTOVACCINS**

Article L5141-12 du Code de la Santé Publique Modifié par Ordonnance n°2010-18 du 7 janvier 2010 - art. 3

La préparation des autovaccins à usage vétérinaire doit être effectuée par une personne qualifiée ou une entreprise ou un organisme employant une personne qualifiée ayant obtenu à cet effet une autorisation délivrée par l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Article R5141-129 du Code de la Santé Publique Modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1

La préparation des autovaccins est assurée sous la responsabilité d'une personne qualifiée, ayant obtenu l'autorisation prévue à l'article L. 5141-12, dans des installations qui peuvent être, le cas échéant, mises à disposition par un organisme ou une société au sein duquel elle exerce des responsabilités techniques.

La personne qualifiée est pharmacien ou vétérinaire. Elle est inscrite, selon le cas, à la section D ou E de l'ordre national des pharmaciens ou auprès du conseil régional de l'ordre des vétérinaires dont dépend l'installation.

La personne qualifiée justifie d'une formation ou d'une expérience professionnelle dans le domaine de l'immunologie ou de la fabrication de médicaments. Elle exerce personnellement ses fonctions. Elle contrôle les activités de préparation, de stockage, de transport et de suivi des autovaccins à usage vétérinaire dans le respect des bonnes pratiques définies par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Article R5141-130 du Code de la Santé Publique Modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1

I.-La personne qualifiée adresse la demande d'autorisation prévue à l'article L. 5141-12 au directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. La demande comporte :

- 1° Le nom du demandeur ;
- 2° L'adresse du lieu de préparation ;
- 3° La dénomination de la société ou le nom de l'organisme qui met à disposition les installations, le cas échéant ;
- 4° La liste des agents pathogènes par espèces de destination et les formes pharmaceutiques envisagées.

II.-A la demande est joint un dossier comprenant :

- 1° Les documents justifiant de la qualification du demandeur et de son inscription à l'un des ordres professionnels mentionnés à l'article R. 5141-129 ;

2° Les éléments justifiant le droit du demandeur à utiliser les installations affectées aux opérations de préparation des autovaccins, une description des locaux, des équipements et la liste du personnel affecté à ces activités ;

3° Un dossier technique décrivant :

- a) Les techniques d'isolement, de purification, de multiplication, d'inactivation, de contrôle des agents pathogènes et les moyens utilisés pour leur identification, leur conservation et leur suivi ;
- b) Les adjuvants utilisés ;
- c) La procédure suivie pour l'analyse de la prescription ;
- d) Les techniques et procédures utilisées pour la préparation, le contrôle, la conservation, le suivi et, le cas échéant, le transport des autovaccins à usage vétérinaire.

Article R5141-131 du Code de la Santé Publique Modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail notifie sa décision au demandeur dans un délai de cent vingt jours à compter de la date de réception de la demande complète. Le silence gardé par le directeur général vaut refus d'autorisation à l'expiration de ce délai.

Article R5141-132 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans ; elle est renouvelable par période quinquennale dans les conditions prévues par l'article R. 5141-137 du même code.

Elle mentionne les noms, prénom et qualité du titulaire de l'autorisation, la dénomination de la société ou le nom de l'organisme qui, le cas échéant, met à sa disposition les installations et l'adresse du lieu de préparation.

Elle précise les agents pathogènes par espèce de destination, les formes pharmaceutiques et les adjuvants autorisés.

Article R5141-133 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

Le titulaire de l'autorisation informe le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments de la date de début de l'activité de préparation des autovaccins à usage vétérinaire.

Il l'informe également de la cessation définitive de cette activité.

Article R5141-134 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

Après délivrance de l'autorisation prévue à l'article L. 5141-12, les méthodes de préparation et les techniques de contrôle mentionnées aux a, c et d du dossier technique prévu au 3° du II de l'article R. 5141-130 sont modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

Article R5141-135 du Code de la Santé Publique Modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1

Toute modification concernant les éléments et documents mentionnés à l'article R. 5141-130 est soumise pour autorisation au directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, accompagnée des pièces justificatives correspondantes.

Le directeur général notifie sa décision au demandeur dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de la demande complète. Le silence gardé par le directeur général vaut refus d'autorisation à l'expiration de ce délai.

Lorsqu'une enquête sur place est nécessaire, le délai peut être prorogé dans la limite de cent vingt jours.

Article R5141-136 du Code de la Santé Publique Modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1

L'autorisation peut être modifiée, suspendue pour une durée maximale d'un an ou retirée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail lorsqu'il apparaît :

1° Qu'il existe un ou des médicaments vétérinaires immunologiques possédant une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce considérée contenant un ou plusieurs des agents pathogènes figurant sur l'autorisation de préparer des autovaccins à usage vétérinaire ;

2° Que les autovaccins préparés ou les organismes pathogènes utilisés dans la préparation sont susceptibles de présenter un risque grave pour la santé humaine, la santé animale ou l'environnement ;

3° Que les conditions de conservation des souches, de préparation, de suivi et, le cas échéant, de transport des autovaccins à usage vétérinaire ne sont pas conformes aux conditions déclarées dans la demande ayant donné lieu à l'autorisation prévue à l'article R. 5141-130 ou modifiées dans les conditions fixées par l'article R. 5141-131.

Sauf en cas d'urgence, ces décisions de modification, de suspension ou de retrait ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations dans un délai déterminé.

La décision ne peut faire l'objet d'un recours contentieux qu'après l'exercice d'un recours gracieux auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Indépendamment des décisions de suspension ou de retrait précitées, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail peut, à titre conservatoire, demander à la personne titulaire de l'autorisation de procéder au rappel de certains lots.

Article R5141-137 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

Le titulaire de l'autorisation adresse la demande de renouvellement au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments quatre-vingt-dix jours avant la date d'expiration de l'autorisation.

Cette demande de renouvellement comporte :

- 1° Une analyse synthétique des données de pharmacovigilance élaborées à partir des rapports prévus à l'article R. 5141-105 ;
- 2° Suivant le cas, soit un dossier actualisé tenant compte des modifications autorisées, soit l'attestation du demandeur qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments fournis à l'appui de la demande initiale.

Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de l'autorisation, l'autorisation est renouvelée à cette date.

Article R5141-138 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

Les décisions d'autorisation, de modification, de renouvellement, de suspension ou de retrait de l'autorisation sont publiées par extrait au Journal officiel de la République française.

Article R5141-139 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

L'étiquetage des autovaccins à usage vétérinaire et, le cas échéant, la fiche d'information qui les accompagne comportent, outre la mention : "autovaccin à usage vétérinaire" en caractères très apparents, les mentions suivantes :

- 1° La dénomination de l'agent pathogène ;
- 2° La composition qualitative en substances actives et en adjuvants et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, ainsi que le volume ou le nombre de doses par conditionnement ;
- 3° Le numéro du lot de préparation ;
- 4° Le nom du titulaire de l'autorisation, la dénomination de la société ou le nom de l'organisme qui, le cas échéant, met à sa disposition les installations et l'adresse du lieu de préparation ;
- 5° Les espèces de destination ;
- 6° Le nom et l'adresse du détenteur de l'animal ou de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène ;
- 7° La date de péremption ;
- 8° Les précautions de conservation.

Article R5141-140 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 2 JORF 23 avril 2005

Le suivi des autovaccins à usage vétérinaire consiste pour le titulaire de l'autorisation à consigner par ordre chronologique les informations suivantes :

- 1° Le nom et l'adresse du détenteur de l'animal ou de l'élevage où a été prélevé l'agent pathogène ;
- 2° La date de réception de l'agent pathogène prélevé ;
- 3° Le nom et l'adresse du vétérinaire prescripteur ;
- 4° L'agent pathogène à partir duquel l'autovaccin a été préparé ;
- 5° La date de fabrication ;
- 6° Le numéro de lot ;
- 7° Le volume ou le nombre de doses préparées ;
- 8° Le volume ou le nombre de doses délivrées ;
- 9° Le cas échéant, le schéma vaccinal ou la possibilité de renouvellement mentionnée par la prescription du vétérinaire.

Ces informations peuvent être enregistrées par tout système approprié permettant une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle et n'autorisant aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Article R5141-141 du Code de la Santé Publique Modifié par Ordonnance n°2010-462 du 6 mai 2010 - art. 1

Au sens de l'article L. 5141-2, le vétérinaire ne peut prescrire un autovaccin à usage vétérinaire que dans les conditions du 4° de l'article L. 5143-4, préparé à partir d'un agent pathogène dont il aura lui-même assuré le prélèvement.

Le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5141-12 ne peut céder un autovaccin à usage vétérinaire qu'au vétérinaire prescripteur ou à tout autre vétérinaire ayant déclaré, lors de son inscription à l'ordre, le même domicile professionnel, tel que défini à l'article R. 242-52 du code rural et de la pêche maritime.

Un autovaccin à usage vétérinaire ne peut être administré qu'aux animaux élevés sur le lieu où a été prélevé l'agent pathogène.

Article D5141-142 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2006-1273 du 18 octobre 2006 - art. 5 JORF 19 octobre 2006

I. - Le montant de la taxe prévue au 3° du 1 du I de l'article L. 5141-8 est fixé à 2 000 euros pour une demande d'autorisation de préparer les autovaccins à usage vétérinaire mentionnée à l'article R. 5141-130.

II. - Le montant de la taxe prévue au 3° du 1 du I de l'article L. 5141-8 est fixé à 500 euros pour une demande de renouvellement d'autorisation de préparer les autovaccins à usage vétérinaire mentionnée à l'article R. 5141-137.

Article R5141-82-1 du Code de la Santé Publique Créé par Décret n°2005-374 du 20 avril 2005 - art. 4 JORF 23 avril 2005

La publicité concernant les autovaccins à usage vétérinaire est interdite. Toutefois, les titulaires d'une autorisation mentionnée à l'article L. 5141-12 peuvent diffuser des informations sur leurs activités à destination des seuls vétérinaires. Ces informations doivent être conformes aux mentions de l'autorisation prévue à l'article R. 5141-132.

**ANNEXE 2 : LISTE DES AGENTS PATHOGENES AUTORISES PAR ESPECE DE
DESTINATION OCTROYEE A FILAVIE EN 2007**

**AGENTS PATHOGENES AUTORISES PAR ESPECE DE
DESTINATION**

<p align="center">Canard Oie</p>	<p><i>Bacillus sphaericus</i> <i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
<p align="center">Dinde</p>	<p><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
<p align="center">Pintade</p>	<p><i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovar <i>gallinarum</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>

AGENTS PATHOGENES AUTORISES PAR ESPECE DE DESTINATION

Pigeon	<p><i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovar typhimurium var. <i>Copenhagen</i> (O4+, O5-) <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
Caille Faisan Perdrix	<p><i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Mycoplasma</i> spp <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovar gallinarum <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
Volailles de reproduction de l'espèce Gallus gallus au stade multiplication en filière chair	<p><i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella anatipestifer</i> <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> sauf sérovars enteritidis Phage type 4, typhimurium DT104 et gallinarum <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>

AGENTS PATHOGENES AUTORISES PAR ESPECE DE DESTINATION

<p>Volailles de reproduction de l'espèce Gallus gallus au stade multiplication en filière ponte</p> <p>Poule pondeuse (d'œufs de consommation)</p>	<p><i>Erysipelothrix insidiosa</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> sauf sérotype 2 <i>Escherichia coli</i> sauf antigènes F11 et FT <i>Escherichia coli</i> aérobactine positive O1, O2, O78 spp (même si porteuse des antigènes F11 et FT) <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella anatipestifer</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
<p>Lapin</p>	<p><i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Escherichia coli</i> sauf sérotype O101:K99 <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> spp <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp sauf <i>Pasteurella multocida</i> sérotypes H1N3, H3N8, H4N9 <i>Riemerella</i> spp <i>Salmonella</i> spp <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp</p>
<p>Porc</p>	<p><i>Actinobacillus suis</i> <i>Bordetella</i> spp sauf <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Corynebacterium</i> spp <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> type beta 2 <i>Escherichia coli</i> sauf sérotypes F4, F5, F6, F41 <i>Haemophilus parasuis</i> sauf sérotype 5 <i>Pasteurella / Mannheimia</i> spp <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> <i>Staphylococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp</p>

AGENTS PATHOGENES AUTORISES PAR ESPECE DE DESTINATION

<p>Bar moucheté (<i>Dicentrarchus punctatus</i>) Dorade (<i>Chrysophrys aurata</i>) Esturgeon (<i>Acipenser spp</i>) Perche (<i>Perca fluviatilis</i>) Turbot (<i>Psetta maxima</i>)</p>	<p><i>Aeromonas</i> spp <i>Carnobacterium</i> spp <i>Edwardsiella</i> spp <i>Flavobacterium</i> spp <i>Flexibacter</i> spp <i>Myxobacteria</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Renibacterium</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Vagococcus</i> spp <i>Vibrio</i> spp <i>Yersinia</i> spp</p>
<p>Bar (<i>Dicentrarchus labrax</i>)</p>	<p><i>Aeromonas</i> spp <i>Carnobacterium</i> spp <i>Edwardsiella</i> spp <i>Flavobacterium</i> spp <i>Flexibacter</i> spp <i>Myxobacteria</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Renibacterium</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Vagococcus</i> spp <i>Vibrio</i> spp sauf <i>Vibrio anguillarum</i> sérotypes 1 et 2 <i>Yersinia</i> spp</p>
<p>Saumon, Truite (<i>Salmo spp</i>)</p>	<p><i>Aeromonas</i> spp <i>Carnobacterium</i> spp <i>Edwardsiella</i> spp <i>Flavobacterium</i> spp <i>Flexibacter</i> spp <i>Myxobacteria</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Renibacterium</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Vagococcus</i> spp <i>Vibrio</i> spp sauf <i>Vibrio anguillarum</i> sérotypes 1 et 2 <i>Yersinia ruckeri</i> pour préparation injectable <i>Yersinia ruckeri</i> sauf sérotype 1, pour baignée</p>

ANNEXE 3 : ADRESSE DES AGENCES EUROPEENNES

ALLEMAGNE

Paul Ehrlich Institut - Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich Strasse 51-59
63225 Langen
Germany

E-Mail : pei@pei.de
Site Web : www.pei.de

AUTRICHE

AGES Medizinmarktaufsicht - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Institut LCM
Schnirchgasse 9
1200 Wien
Austria

Site Web : www.basg.gv.at

BELGIQUE

Federal Agency for Medicines and Health Products
Eurostation building, block 2
Place Victor Horta 40, box 40
1060 Brussels
Belgium

E-Mail : welcome@fagg-afmps.be
Site Web: www.fagg-afmps.be/en/

BULGARIE

National Veterinary Service
15 A, Pencho Slaveykov Blvd.
1606 Sofia
Bulgaria

E-Mail : cvo@nvms.government.bg
Site Web: www.nvms.government.bg

CHYPRE

Ministry of Health Pharmaceutical Services
7 Larnacos Avenue
1475 Nicosia
Cyprus

Site Web: <http://www.moh.gov.cy>

DANEMARK

Danish Health and Medicines Agency
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark

E-Mail : sst@sst.dk

Site Web: www.dkma.dk

ÉSPAGNE

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Parque Empresarial Las Mercedes
C/ Campezo, 1 - Edificio 8
28022 Madrid
Spain

Site Web: www.agemed.es

ESTONIE

State Agency of Medicines
1 Nooruse Street
50411 Tartu
Estonia

E-Mail : sam@sam.ee

Site Web: www.sam.ee/

FINLANDE

Finnish Medicines Agency
Mannerheimintie 103b
P.O. Box 55
00301 Helsinki
Finland

Site Web: www.fimea.fi/

FRANCE

Anses
La Haute Marche
Javené - BP 90203
35302 Fougères
France

E-Mail : c.jourdan@anmv.afssa.fr
Site Web: www.anmv.afssa.fr/

GRANDE BRETAGNE

VMD – Veterinary Medicines Directorate
Woodham Lane, New Haw, Addlestone
KT15 3LS Surrey
United Kingdom

Site Web: www.vmd.gov.uk/

GRÈCE

EOF – National Drug Organisation - Section of Veterinary products
Messogion Avenue 284
15562 Athens
Greece

E-Mail : relation@eof.gr
Site Web: www.eof.gr/

HONGRIE

Institute for Veterinary Medicinal Products
Szállás utca 8
1107 Budapest 10.Pf. 318
Hungary

E-Mail : info.aogyti@oai.hu
Site Web: www.ivmp.gov.hu/

IRELANDE

Irish Medicines Board
Kevin O'Malley House, Block A, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace
Dublin 2
Ireland

E-Mail : imb@imb.ie
Site Web: www.imb.ie/

ISLANDE

Lyfjastofnun - Icelandic Medicine Control Agency (IMCA)
Eidistorg 13-15
IS-170 Seltjarnarnes
Iceland

E-Mail : imca@imca.is
Site Web: www.imca.is

ITALIE

Ministero della Salute - Direzione Generale della Sanità Animale e del Farmaco Veterinario - UFF.
IV DGSA
Via G. Ribotta 5
00144 Roma
Italy

Site Web: www.ministerosalute.it/

LETTONIE

Latvian State Agency of Medicines - Department of Registration of Veterinary Medicinal Products
15 Jersikas street
1003 Riga
Latvia

E-Mail : info@zva.gov.lv
Site Web: www.zva.gov.lv

LICHTENSTEIN

Office of Health/Dpt. of Pharmaceuticals
Äulestr 512
9490 Vaduz
Liechtenstein

Site Web: www.llv.li/

LITUANIE

Lithuanian State Inspection on Veterinary Preparations
J. Naujalio g. 21b
48332 Kaunas-26
Lithuania

Site Web: www.lvvpi.lt/

LUXEMBOURG

Direction de la Santé Villa Louvigny - Division de la Pharmacie et des Medicaments
Allée Marconi
2120 Luxembourg
Luxembourg

E-Mail : Ministere-Sante@ms.etat.lu
Site Web: www.ms.etat.lu

MALTE

Medicines Regulatory Unit
198 rue d'Argens
003 Gzira
Malta

E-Mail : info.mru@gov.mt

NORVÈGE

The Norwegian Medicines Agency
Sven Oftedalsvei 6
0950 Oslo
Norway

E-Mail : post@legemiddelverket.no
Site Web: www.legemiddelverket.no

PAYS-BAS

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen - Medicines Evaluation Board - Veterinary Medicinal Products Unit
Graadt van Roggenweg 500
3531 AH Utrecht
Netherlands

E-Mail : info@cbg-meb.nl
Site Web: www.cbg-meb.nl/

POLOGNE

URZAD REJESTRACJI - PRODUKTOW LECZNICZYCH, WYROBOW MEDYCZNYCH - I PRODUKTOW BIOBOJCZYCH
41 Zabkowska Str.
03-736 Warsaw
Poland

Site Web: bip.urpl.gov.pl

PORTUGAL

DGV - Direcção Geral de Veterinária - Divisão de Meios de Defesa da Saúde Animal
Lg da Academia Nacional de Belas Artes 2
1249-105 Lisboa
Portugal

Site Web: www.dgv.min-agricultura.pt

RÉPUBLIQUE TCHÉQUE

Ustav pro statni kontrolu veterinarnich biopreparatu a lééiv
Hudcova Str. 56A
621 00 Brno–Medlánky
Czech Republic

E-Mail : uskvbl@uskvbl.cz
Site Web: www.uskvbl.cz/

ROUMANIE

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de Uz Veterinar
Str. Dudului 39, sector 6,
060603 Bucharest
Romania

E-Mail : icbmv@icbmv.ro
Site Web: www.icbmv.ro/

SLOVAQUIE

Ustav statnej kontroly veterinarnych biopreparatov a lieéiv
Biovetská 34 P.O.Box 52c
949 01 Nitra
Slovakia

E-Mail : uskvbl@uskvbl.sk
Site Web: www.uskvbl.sk/

SLOVÈNIE

Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Ptujška ulica 21
1000 Ljubljana
Slovenia

E-Mail : info@jazmp.si
Site Web: www.jazmp.si/

SUÈDE

Medical Products Agency
Dag Hammarskjölds väg 42 / Box 26
751 03 UPPSALA
Sweden

E-Mail : registrator@mpa.se
Site Web: www.lakemedelsverket.se

EMEA

European Medicines Agency (EMA)
7 Westferry Circus
Canary Wharf
UK-London E14 4HB

Rapport-Gratuit.com

ANNEXE 4 : RECOMMANDATIONS IMPORTANTES DU LABORATOIRE BIOVAC

BioVac

des autovaccins pour animaux

Angers Technopôle
4, rue Olivier de Serres - BP 10061
49 071 Beaucouzé cedex
Tél. : 33 (0)2 41 48 30 30
Fax. : 33 (0)2 41 48 34 94
biovac@biovac.fr
www.biovac.fr

Mode d'emploi des autovaccins

Conservation :

1 an entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

La date de péremption est précisée sur l'étiquette du flacon.

Posologie :

Le vétérinaire traitant reste seul juge de la posologie, de la voie d'administration, du nombre d'injections et de l'indication de l'autovaccin. Ces informations sont précisées sur l'ordonnance que vous a remise votre vétérinaire.

Préparation :

Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires à la vaccination suffisamment tôt pour que le produit soit injecté à température ambiante.

Bien agiter le flacon avant son utilisation, afin de reconstituer une suspension homogène.

Injection :

Utiliser un matériel stérile.

Utiliser le format d'aiguilles adapté à la voie d'administration, à chaque âge et espèce animale (diamètre et longueur).

Assurer l'asepsie de l'injection: l'utilisation d'aiguilles à usage unique changées entre chaque injection est vivement conseillée.

La voie d'administration doit être respectée pour réduire le risque d'effet indésirable et le lieu d'injection adapté à la voie d'administration afin d'assurer la bonne diffusion du produit dans l'organisme et de ne pas léser les tissus voisins.

La présentation de l'animal pour l'injection doit permettre une intervention sans risque pour les opérateurs et assurer l'administration optimale du produit à l'animal.

La vaccination doit s'effectuer dans le calme et en réduisant au maximum les manipulations d'animaux, afin d'en limiter le stress.

Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 12 heures.

Conduite à tenir en cas d'injection accidentelle :

- 1) Lavez et désinfectez le point de piqûre avec un antiseptique ou simplement au savon de Marseille,
- 2) Mettez de la glace sur la plaie,
- 3) Rendez-vous immédiatement au centre de soins le plus proche ou chez votre médecin; à cette occasion munissez-vous de l'emballage et du produit ayant été injecté accidentellement,
- 4) Présentez vous muni de ce document chez votre médecin.

A l'attention du médecin traitant

L'injection accidentelle d'un autovaccin (autovaccin inactivé) peut causer une intense réaction inflammatoire.

Dans ce cas les recommandations suivantes sont à observer :

- 1) Nettoyer soigneusement voire traiter chirurgicalement la zone d'injection,
- 2) S'assurer de la validité de la vaccination antitétanique,
- 3) Le choix du traitement approprié est à la discrétion du médecin traitant.
- 4) Une surveillance régulière voire quotidienne est recommandée.

Date de la dernière M.A.J : septembre 2008



Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Recommandations générales importantes

A suivre lors de l'emploi d'autovaccins afin d'éviter les effets post-vaccinaux indésirables chez les animaux de toutes espèces.

Réactions générales :

- Les animaux de toutes espèces, et tout spécialement les femelles en gestation et les jeunes, en incubation de maladie ou en bonne santé, mais se trouvant en milieu contaminé, peuvent être sensibilisés vis-à-vis de l'antigène spécifique qu'on leur injecte. Cet antigène agit alors comme une substance déchaînant de choc.

Ces chocs sont dus à l'état d'anaphylaxie, d'allergie ou d'idiosyncrasie, précédemment créé par des protéines spécifiques ou non, introduites dans l'organisme à l'occasion d'actes thérapeutiques ou prophylactiques antérieurs ou d'une alimentation synthétique contenant des protéines diverses, y compris pendant la vie in utero.

Ces phénomènes de chocs sont favorisés par divers facteurs climatiques, zootechniques ou immunologiques.

Ne jamais oublier que toute injection d'une protéine étrangère est un acte médical qui doit être réfléchi. Ces effets post-vaccinaux indésirables, dont la survenance est imprévisible et inévitable, peuvent être observés y compris lorsque la vaccination a été correctement réalisée. Ils font partie des risques thérapeutiques inhérents aux inoculations de protéines étrangères, dont le laboratoire n'aurait pas à répondre.

Réactions locales :

- L'utilisation des autovaccins chez les animaux de toutes espèces peut également comporter un risque de réaction loco-régionale, superficielle ou profonde, à partir du point d'injection, du fait du caractère parfois irritant de certaines fractions antigéniques, associé le cas échéant à celui caustique de l'adjuvant.

Prévention :

- 1) On diminue toutefois ces risques en ne vaccinant que des animaux strictement à jeun et en bonne santé, en évitant d'opérer sur des animaux en début ou fin de gestation, par forte chaleur ou par temps orageux sur des animaux essouffés ou fatigués.
- 2) **Tester le produit sur quelques sujets de l'espèce à vacciner** préalablement à l'ensemble du troupeau.
- 3) Toutes les injections doivent être faites avec les précautions habituelles d'asepsie.
- 4) Lorsque le choc est à redouter, employer des médicaments antichocs préventifs.
- 5) Si cela était nécessaire, recourir aux injections fractionnées et cela aussi bien pour la première dose que pour toutes celles qui pourraient suivre : injecter 1/10 de la dose prescrite et 4 à 5 heures plus tard le reste de la dose.
- 6) Le recours à la voie sous-cutanée semble réduire la fréquence et la gravité des effets indésirables.
- 7) Respecter la prescription du vétérinaire : les doses et l'autovaccin sont spécifiques de l'âge et de l'espèce animale ; l'administration à des animaux de la même exploitation mais d'une autre espèce est rigoureusement interdite.
- 8) Ne pas mélanger l'autovaccin à d'autres produits ni même plusieurs autovaccins préalablement à l'injection.
- 9) **Les animaux vaccinés sont à surveiller étroitement** pendant les heures qui suivent les injections pour le risque allergique et dans les jours qui suivent pour le contrôle des réactions locales.

Il convient de prendre toutes les précautions préventives et/ou curatives en consultant son vétérinaire traitant pour tout acte vaccinal, face aux éventuels risques d'effets post-vaccinaux indésirables (particulièrement pour la vaccination salmonellose chez les bovins).



PLACE DES AUTOVACCINS DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES CHEZ LES ANIMAUX DE RENTE

NOM et Prénom : LACROIX Anne-Sophie

Résumé

Les autovaccins sont des vaccins inactivés fabriqués à partir de l'agent pathogène isolé dans un troupeau confronté à une maladie infectieuse. Ils représentent une alternative intéressante à l'absence de vaccin avec autorisation de mise sur le marché ou lors d'inefficacité dans l'élevage d'un vaccin possédant une autorisation. Cette thèse a pour objectif de dresser un portrait des autovaccins.

La première partie consiste en un rappel d'immunologie permettant de mieux appréhender les différents types de réponses immunitaires, qui peuvent être mises en œuvre par l'organisme. La deuxième partie s'intéresse, après avoir replacé la vaccination dans son contexte historique, aux réactions immunitaires provoquées par l'emploi d'un autovaccin. La troisième partie tente, quant à elle, d'explicitier le cadre réglementaire entourant l'usage et la fabrication des autovaccins puis d'exposer les avantages, les inconvénients ainsi que les limites de leur utilisation. Enfin, la quatrième partie expose les différentes indications des autovaccins en France, dans les différents animaux de rente. Elle aborde également les difficultés auxquelles sont confrontés les éleveurs sur le terrain suite à l'emploi d'un autovaccin. Nous nous intéressons également aux perspectives d'avenir de cet arsenal thérapeutique et prophylactique surtout dans le contexte actuel d'antibiorésistance.

Mots clés :

AUTOVACCIN VACCIN INACTIVÉ VACCIN VACCINATION ANIMAUX DE RENTE
IMMUNITÉ

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Karim ADJOU

Assesseur : Sophie LE PODER

Invité : Eric THIBAUT

AUTOGENOUS VACCINES IN THE FIGHT AGAINST DISEASES IN PRODUCTION ANIMALS

SURNAME : LACROIX

Given name : Anne-Sophie

Summary

The autogenous vaccines are inactivated vaccines made from the pathogen isolated in a herd facing an infectious disease. They represent an attractive alternative to the lack of vaccine with an authorization to sell or inefficiency in a herd of a permitted vaccine. This thesis aims to portray auto vaccines.

The first part is a reminder of immunology in order to understand better the different types of immune responses, which can be implemented by the organism. The second part concerns immune reactions caused by the use of an autogenous vaccine, after putting vaccination in its historical context. The third part attempts to clarify the regulatory framework surrounding the use and the manufacturing process of autogenous, then to discuss the advantages, disadvantages and limitations of their use. Finally, the fourth section presents the different indications for autogenous in France, in the different species of production animal. It also concerns the difficulties faced by farmers in the field due to the use of an autogenous vaccine. We are also interested in the future of this therapeutic and prophylactic arsenal especially in the current context of antibiotic resistance.

Keywords :

AUTOGENOUS INACTIVED VACCINE VACCINATION VACCINE PRODUCTION
ANIMALS IMMUNITY

Jury :

President : Pr.

Director : Karim ADJOU

Assessor : Sophie LE PODER

Guest : Eric THIBAULT