

LES VACCINS AUJOURD'HUI CHEZ L'ANIMAL : 1. BASES TECHNOLOGIQUES, PRATIQUES ET SOCIOLOGIQUES

UPDATE ON VETERINARY VACCINES: 1. TECHNOLOGICAL, PRACTICAL AND SOCIOLOGICAL ASPECTS

Par Bertrand RIDREMONT¹

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

RÉSUMÉ

Les vaccins vétérinaires représentent en France un quart du marché du médicament vétérinaire. Le taux de pénétration de la vaccination en médecine vétérinaire en France dépend des espèces : très élevé chez les volailles et porcins, élevé chez les chevaux et les chiens, encore modéré ou irrégulier chez les bovins, faible chez le chat et les petits ruminants. Les cibles des vaccins vétérinaires sont essentiellement les virus et bactéries, mais aussi les parasites et les champignons. Les voies d'administration sont très variées, particulièrement chez les volailles. Parmi les technologies vaccinales utilisées en médecine vétérinaire, on peut distinguer les vaccins conventionnels (vivants atténués, inactivés, à base de toxines ou « toxoids ») et les vaccins de nouvelle génération (recombinants, vecteurs, à ADN et à ARN), ainsi que les autovaccins. Un objectif de la vaccination des animaux est de limiter les administrations, sources de stress, à travers des vaccins multivalents à administration unique et longue durée d'immunité. Motivations et freins de la démarche vaccinale varient selon les espèces, notamment entre animaux de rente et de compagnie.

Mots-clés : vaccins, vétérinaire, prévalence, cibles, technologies, voies d'administration, protocoles vaccinaux, pharmacovigilance, motivations, freins.

ABSTRACT

Vaccines for animals represent a quarter of the veterinary drug market in France. The penetration rate of vaccination in veterinary medicine in France depends on the species: very high in poultry and pigs, high in horses and dogs, still moderate or irregular in cattle and cats, low in small ruminants. The targets of veterinary vaccines are mainly viruses and bacteria, but also parasites and fungi. The routes of administration are very varied, particularly in poultry. Among the vaccine technologies used in veterinary medicine, a distinction can be made between conventional vaccines (live attenuated, inactivated, based on toxins or "toxoids") and new generation vaccines (recombinants, vectors, DNA and RNA), as well as autogenous vaccines. One objective of vaccination is to limit the number of administrations, sources of stress, through multivalent vaccines with single administration and long duration of immunity. Motivations and restraints of the vaccination decision depend on the animal species, especially between farm and companion animals.

Keywords: vaccines, veterinary, prevalence, targets, technologies, administration, protocols, pharmacovigilance, motivations, restraints.

1. Docteur-Vétérinaire, Consultant en santé et nutrition des animaux d'élevage. Membre titulaire de l'Académie vétérinaire de France.

Courriel : ridremont@bbox.fr ORCID : 0009-0001-6753-7721-

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



INTRODUCTION

Un vaccin vétérinaire consiste à provoquer délibérément chez l'animal une réaction immunitaire destinée à le protéger à l'avenir contre un agent pathogène viral, bactérien ou, plus rarement, parasitaire. Dans son concept d'origine, la vaccination vise à mimer le développement d'une immunité naturellement acquise par inoculation de composants non pathogènes mais toujours immunogènes de l'agent pathogène en question, ou des organismes étroitement apparentés (Meeusen *et al.* 2007). Les premiers vaccins vétérinaires ont été mis au point il y a déjà plus d'un siècle par Louis Pasteur qui, en hommage à Jenner (1798), a créé les concepts de vaccin et de vaccination. Louis Pasteur s'est intéressé à la mise au point de vaccins contre le choléra des poules (1880), la fièvre charbonneuse du mouton (1880), la péripneumonie des bovins (1882) et enfin le rouget du porc (1883) (Aynaud, 1991). Pourtant, nombre d'épisodes du passé (variole, choléra aviaire, fièvre charbonneuse, rouget du porc, rage, tuberculose, etc.) illustrent la proximité de la recherche sur les vaccins à usage vétérinaire et humain. Dans certains cas, le vaccin humain fut le premier à être développé, dans d'autres ce fut le vaccin à usage vétérinaire. L'histoire de la vaccinologie révèle l'importance de la collaboration entre ces « deux médecines » (Lombard *et al.* 2007). Le recours à la vaccination est une pratique très courante en médecine vétérinaire, que ce soit pour prévenir les infections des animaux d'élevage dits « de rente » ou des animaux domestiques de compagnie ou de loisir (Charley, 2014). La vaccination vétérinaire diffère a priori de la vaccination humaine en termes notamment de problèmes éthiques entourant l'expérimentation, et l'importance, et même la priorité, des considérations économiques en matière de santé animale (Lombard *et al.* 2007). À ce titre, le développement des vaccins vétérinaires se distingue de celui des vaccins destinés à l'Homme sur le plan économique (coût acceptable au regard du marché), réglementaire (en général moins contraignante, mais possible obligation de distinguer les animaux vaccinés des infectés) et pratique (temps nécessaire pour induire une protection considérant l'urgence lors d'épizooties majeures, connaissances en immunologie limitées pour certaines espèces cibles) (Bertagnoli, 2017).

UN MARCHÉ DU VACCIN VÉTÉRINAIRE EN EXPANSION

Une progression de la prévention vaccinale au niveau national et européen

Selon les chiffres diffusés par l'AIEMV (Association interprofessionnelle d'étude du médicament vétérinaire) pour l'année 2021, les vaccins destinés aux animaux représentent en France 20,1% du marché de la santé animale (produits avec et sans AMM), y compris l'activité « petfood », ou 23,7% de ce même marché si l'on exclut l'alimentation des animaux de compagnie. Au niveau européen, sur la base de données provenant de dix-sept pays (Source : *Animal Health Europe*), les vaccins vétérinaires représentaient 32,9% des médicaments pour animaux en 2020. Selon l'organisation « *Health for Animals* » (<https://www.healthforanimals.org/reports/global-trends-in-the-animal-health-sector/>), les vaccins représenteraient 28,5% du marché mondial du médicament vétérinaire ; le secteur de la prévention médicale (vaccins + antiparasitaires) serait passé de 56,7 à 62,6% entre 2013 et 2021. Ces pourcentages montrent l'importance des vaccins en santé animale. Ils s'expliquent en partie par le nombre d'espèces animales domestiques et sauvages ainsi que par la spécificité des vaccins, les vaccins multi-espèces étant peu nombreux (Pastoret, 2012).

Un taux de vaccination qui dépend des espèces animales

En France, sur la base d'estimations diffusées lors de la conférence annuelle organisée par le SIMV (Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires) en 2020 (Source : Dr E. Vandaële ; Figure 1), le taux de pénétration de la vaccination en médecine vétérinaire dépend des espèces : très élevé chez les volailles et porcins (en moyenne 80 à 100%), élevé chez les chevaux et les chiens (60-70%), encore modéré ou irrégulier chez les bovins (15-60%), faible chez le chat et les petits ruminants (moins de 25%).

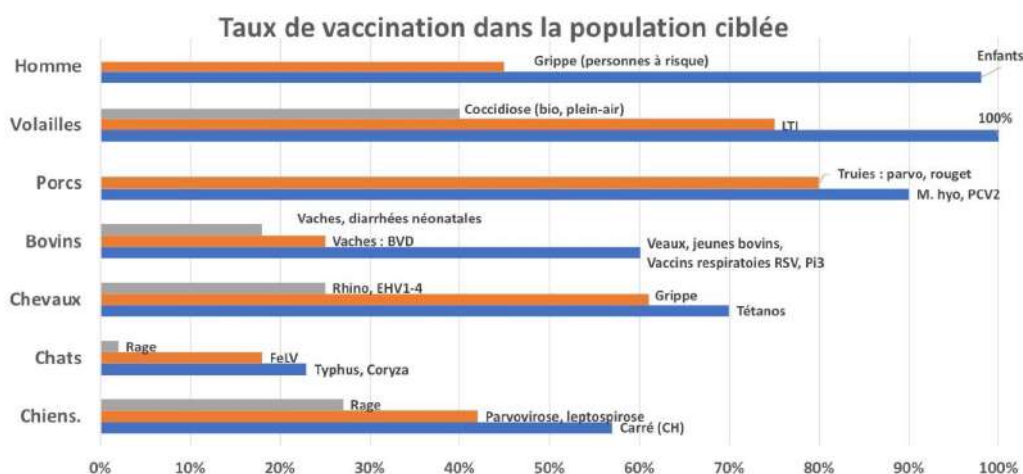


Figure 1 : Estimation du taux de pénétration de la vaccination en médecine vétérinaire en France (Source : Dr E. Vandaële, Conférence annuelle du SIMV en 2020).

Ces taux seront certainement appelés à évoluer, chez le chat dont la médicalisation est croissante et chez les bovins, qui ont été la cible des campagnes financées dans le cadre des plans Écoantibio de lutte contre l'antibiorésistance. Une récente actualisation de l'observatoire nationale de la vaccination des animaux suivi par le SIMV a montré une évolution de sept points du taux de vaccination des chiens contre les maladies essentielles (parvovirose, maladie de Carré, hépatite de Rubarth) entre 2017 et 2021 (76 versus 69% ; <https://www.youtube.com/watch?v=xwrLLKZU8jU>). D'après une enquête web réalisée par l'Anses-ANMV (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; Agence nationale du médicament vétérinaire) auprès de 467 vétérinaires impliqués dans la santé de diverses espèces animales (de compagnie, de sport et de rente), les praticiens ont augmenté le recours aux vaccins de 17 à 78%, selon les espèces, entre 2019 et 2020 ; parallèlement, les vétérinaires ont diminué de 13 à 63% leurs prescriptions d'antibiotiques sur la même période (Urban *et al.* 2021).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES : DES CIBLES ET VOIES D'ADMINISTRATION VARIÉES

Bactéries, virus et parasites essentiellement à l'origine des vaccins pour animaux

Il existe des vaccins pour plus d'une centaine de maladies animales en Europe (Source : *Animal Health Europe*). Les agents pathogènes les plus couramment associés aux vaccins sont les bactéries et les virus. Il existe également un certain nombre de vaccins ciblés contre des parasites, notamment des protozoaires (exemples d'infestations : toxoplasmose ovine, leishmaniose canine, coccidioses aviaires) (Ridremont *et al.* 2015 ; Sander *et al.* 2020), voire des helminthes (exemple d'infestation : bronchite vermineuse des bovins). Des champignons sont également à l'origine de vaccins, c'est le cas notamment de l'agent de la teigne bovine. Enfin plus rares sont les vaccins vétérinaires destinés à la prévention de maladies non infectieuses, à savoir vis-à-vis des allergies (exemple : dermatite atopique du chien) ou des cancers (exemple : mélanome oral canin de stades II et III) (Meeusen *et al.* 2007 ; Dory & Jestin, 2021). Enfin des vaccins sont destinés à la sphère reproductrice, pour améliorer la fertilité ou bien pour se substituer à la castration des animaux de rente : pour cette dernière indication est commercialisé en Europe un vaccin qui induit chez le porc mâle une réponse immunitaire vis-à-vis de la gonadolibérine (GnRF) endogène qui contrôle la fonction testiculaire via les hormones gonadotrophiques LH et FSH (principe de l'immunocastration) (Kress *et al.* 2019).

Une diversité importante des voies d'administration

La voie d'administration est une composante essentielle d'une vaccination efficace (Charley, 2014). Les vaccinations parentérales sont les plus fréquentes chez les espèces animales domestiques : voies intramusculaire, sous-cutanée et plus récemment intradermique. En effet, la vaccination cutanée s'est développée en élevage porcin, avec un appareillage dédié à air comprimé, permettant d'allier une efficacité satisfaisante (équi-

valente à une immunisation par voie intramusculaire) à une amélioration du bien-être animal (absence d'aiguille) (Martelli *et al.* 2007 ; Charley, 2014). La voie orale est également courante notamment pour les porcs et volailles (eau de boisson). La vaccination intranasale se révèle intéressante dans la prévention des infections respiratoires, notamment chez les bovins (infection à BRSV ou virus respiratoire syncytial bovin), le chien (toux de chenil) et les volailles (Bronchite Infectieuse par trempage de bec). C'est incontestablement chez les volailles que l'on rencontre la plus grande diversité des voies d'administration, si l'on exclut les voies orales, intranasale et parentérale. On peut ainsi évoquer les voies suivantes :

- Instillation oculaire (laryngo-trachéite infectieuse ou LTI),
- Transfixion alaire (variole aviaire),
- Injection *in ovo* (maladies de Marek et de Gumboro, Bronchite Infectieuse),
- Nébulisation par aérosol (maladie de Newcastle, Bronchite Infectieuse),
- Pulvérisation directe (sur les poussins ou l'aliment) (coccidioses aviaires).

Enfin, chez les poissons d'élevage, outre l'injection et l'administration par voie orale, est pratiquée la baignade qui consiste à tremper le poisson dans une suspension vaccinale selon différentes procédures (Quentel *et al.* 2007).

LES VACCINS VÉTÉRINAIRES : ADAPTATION AUX TECHNOLOGIES DE POINTE

Bon nombre de vaccins vétérinaires commercialisés ou enregistrés utilisent de fait les nouvelles technologies, notamment celles issues du « génie génétique » (Charley, 2014).

Les vaccins « conventionnels » encore largement utilisés

Depuis les premiers pas de la vaccination (contre la variole, puis la rage), de très nombreux vaccins ont été mis au point, et ceci suivant deux grands principes : préparation à partir de produits biologiques vivants (le plus souvent vaccins à agents vivants atténués) ou bien de produits biologiques inactivés (le plus souvent vaccins à agents inactivés ou « tués ») (Bertagnoli, 2017). La majorité des vaccins vétérinaires homologués qui sont actuellement utilisés en médecine vétérinaire sont des vaccins inactivés (« tués »), des vaccins vivants atténués et des anatoxines (ou « toxoids ») (Jorge & Dellagostin, 2017).

Les vaccins vivants atténués sont classiquement obtenus le plus souvent par passages successifs de souches bactériennes ou virales sur cultures cellulaires ou tissulaires, mais aussi parfois sur œufs embryonnés ou sur animaux de laboratoire (hôtes non-cibles) (Opriessnig *et al.* 2021). Ces vaccins peuvent être à virus homologues ou beaucoup plus rarement hétérologues (exemple chez le lapin : myxomatose *versus* fibrome de Shope). Les vaccins vivants atténués induisent généralement une immunité cellulaire, humorale et locale solide en une ou deux injections, une protection de longue durée et ne nécessitent pas d'adjuvant ; ils peuvent s'administrer par diverses voies : intramusculaire, intradermique, intranasale, *per os*, intraoculaire, ... Par contre, ils peuvent présenter des inconvénients en termes notamment d'innocuité : excrétion et transmission virales, réversion à la virulence,

recombinaison (exemple avec le virus du Syndrome Dysgénésique Respiratoire Porcin)... (Meeusen *et al.* 2007 ; Jorge & Dellagostin, 2017 ; Kristensen *et al.* 2020 ; Opriessnig *et al.* 2021). Ils sont actuellement disponibles pour les virus (exemple : Paramyxovirus de la maladie de Carré du chien), bactériennes (exemple : *Lawsonia intracellularis* chez le porc), parasites (exemple : *Toxoplasma gondii* chez le mouton) et champignons (exemple : *Trichophyton verrucosum* chez les bovins).

Les vaccins inactivés sont surtout orientés vers la prévention des infections virales et bactériennes. L'inactivation est généralement réalisée par la chaleur ou bien des agents chimiques (thiomersal, éthylène imine, β -propiolactone, ...). Ces vaccins sont nécessairement adjuvés, orientés vers une immunité humorale, stables, avec une innocuité générale satisfaisante sur le plan des risques de réversion à la virulence notamment. Ce sont des vaccins intéressants pour induire de forts taux d'anticorps chez la femelle afin de transmettre une immunité passive solide au jeune en période néonatale (exemple dans la prévention des diarrhées néonatales du veau ; Gonzalez *et al.* 2021). Par contre, ils induisent une protection globale moins solide que les vaccins vivants atténués (au niveau de l'immunité cellulaire), peuvent entraîner des problèmes d'innocuité locale (au point d'injection, notamment avec des adjuvants huileux ; Anses, 2020) et des réactions d'hypersensibilité (Meeusen *et al.* 2007 ; Jorge & Dellagostin, 2017). Leur coût de production est également élevé.

La vaccination est la meilleure mesure de prévention disponible pour contrôler les maladies causées par les toxines bactériennes. Les vaccins actuellement produits commercialement (« toxoids ») sont constitués de toxines natives inactivées (anatoxines) associées à des adjuvants conventionnels qui, bien qu'efficaces, présentent certaines limitations dans leur production. Par exemple, la quantité de toxines produites *in vitro* est difficilement prévisible et certaines des toxines sont de puissantes toxines biologiques qui nécessitent des niveaux élevés de biosécurité (Meeusen *et al.* 2007). L'application pratique la plus fréquente en médecine vétérinaire est la disponibilité de nombreux vaccins anticlostridiens, associant plusieurs espèces de *Clostridium* (majoritairement *C. perfringens*), généralement multispécifiques (animaux de rente, de compagnie et de sport). Ainsi, ce sont les vaccins les plus utilisés en France chez les petits ruminants (Source : SIMV).

Le développement important des vaccins de technologie récente

Les vaccins de deuxième et troisième générations ont fait leurs preuves en médecine vétérinaire, ouvrant ainsi la voie aux progrès de la vaccinologie humaine. Les vaccins de deuxième génération comprennent des composants sous-unitaires, des antigènes conjugués/recombinants ou des protéines synthétiques. Les vaccins de troisième génération comprennent les vaccins à base de gènes (ADN et ARN), les plateformes de vecteurs viraux et les vaccins chimériques vivants ou inactivés (Aida *et al.* 2021).

Les vaccins recombinants

On distingue d'abord des vaccins sous-unitaires à base de protéines recombinantes, produites en bactéries, en cellules

d'insectes ou en plantes (Aynaoud, 1991 ; Charley, 2014). On peut citer des vaccins porcins pour lesquels ces protéines virales sont exprimées par baculovirus : contre le circovirus porcine de type 2 (PCV2 ; protéine ORF2) et le pestivirus de la Peste Porcine Classique (PPC ; protéine E2) (Charley, 2014 ; Aida *et al.* 2021). Des vaccins recombinants dirigés contre le virus de la maladie de Newcastle de la poule ont été mis au point sur la base de protéines produites par des baculovirus ou des plantes (Nagy *et al.* 1991 ; Ma *et al.* 2020). Un vaccin contre la leishmaniose canine à *Leishmania infantum* contient des protéines excrétées-sécrétées (ou « excreted-secreted proteins », ESP) produites au moyen d'un système de culture breveté sans cellules et sans sérum (Moreno *et al.* 2012). Enfin, a été conçu un vaccin recombinant sous-unitaire contre le retrovirus de la leucose féline à partir d'une glycoprotéine virale (rgp70D) exprimée par des colibacilles (Marciani *et al.* 1991). Ces vaccins non répliquatifs ont généralement une bonne innocuité mais doivent être adjuvés pour obtenir une qualité satisfaisante de la réponse immunitaire (Aida *et al.* 2021). Il existe ensuite des vaccins chimériques pour lesquels la souche virale vaccinale exprime également un antigène d'un autre virus (Charley, 2014). Des exemples peuvent être pris chez le porc avec un vaccin circovirus porcine de type 1 chimérique recombinant inactivé exprimant la protéine ORF2 du circovirus porcine de type 2 (Urniza *et al.* 2008) et chez la poule avec un virus chimérique de la grippe aviaire qui exprime l'ectodomaine du gène de l'hémagglutinine-neuraminidase du virus de la maladie de Newcastle au lieu de la protéine neuraminidase du virus H5N1 de la grippe aviaire (Park *et al.* 2006).

Enfin, des vaccins vétérinaires utilisent des agents pathogènes viraux ou bactériens génétiquement modifiés par délétion d'un ou plusieurs gènes de virulence (Charley, 2014). Ces vaccins délétés par génie génétique peuvent permettre de faire la distinction entre animaux infectés et vaccinés (vaccins « marqueurs » ou DIVA pour « Differentiating Infected from Vaccinated Animals ») grâce à des tests virologiques (de type PCR) ou sérologiques (de type ELISA) (Pensaert *et al.* 2004). En pratique, on dispose de cette technologie vaccinale notamment pour des vaccins vétérinaires dirigés contre les herpesvirus, pestivirus ou coronavirus. Par exemple, la délétion de la glycoprotéine gE des herpesvirus de la maladie d'Aujeszky du porc et de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR) est à l'origine de plusieurs vaccins qui ont pu être impliqués dans des plans d'éradication de ces infections. Un vaccin vivant atténué contre la maladie d'Aujeszky possédait une seconde délétion au niveau de la thymidine kinase (tk) renforçant encore l'innocuité vaccinale (Aida *et al.* 2021). La mise au point de tels vaccins délétés a également concerné d'autres espèces : la poule avec des vaccins dirigés contre les salmonelles (notamment *Salmonella enteritidis* ; Methner *et al.* 2011), le cheval avec un vaccin dirigé contre la gourme (infection respiratoire à *Streptococcus equi*).

Les vaccins à vecteur

On parle souvent de vaccins vectorisés recombinés, pour lesquels le gène codant la protéine d'intérêt est inséré au sein du génome d'un virus ou d'une bactérie apathogène. Ce vecteur vivant exprimera alors l'antigène étranger dans l'organisme hôte au cours de l'infection vaccinale. De nombreux microorganismes ont été ainsi génétiquement modifiés à des fins vaccinales : salmonelles,

E. coli, et surtout divers virus (majoritairement des virus à ADN : poxvirus, herpesvirus, adénovirus...), dont certains constituent la base de vaccins recombinés actuellement sur le marché (Bertagnoli, 2017). Si l'on prend l'exemple des poxvirus, souvent utilisés comme virus vecteurs en vaccinologie vétérinaire, ils peuvent intervenir dans la protection (exemple d'un vaccin chimère dans lequel le poxvirus vivant atténué de la myxomatose intègre des protéines de capsid de deux variants du calicivirus de la maladie hémorragique du lapin ou VHD), ou bien être simplement « neutres » (par exemple dans un virus recombiné canarypox–FeLV qui exprime les antigènes du FeLV impliqués dans la protection contre la leucose féline) (Spibey *et al.* 2011 ; Jorge & Dellagostin, 2017 ; Aida *et al.* 2021). Le premier succès en termes de vaccin vectorisé a été l'autorisation en 1995 d'un vaccin antirabique destiné au renard (administration sous forme d'appâts), constitué par un virus de la vaccine exprimant la glycoprotéine rabique. Il existe également des vaccins vectorisés multivalents pour lesquels le vecteur est un support « neutre » pour divers transgènes issus de plusieurs agents pathogènes (majoritairement deux) : c'est le cas pour des vaccins aviaires pour lesquels un herpesvirus peut-être vecteur de protéines virales issues de différentes infections (maladie de Newcastle et maladie de Gumboro ou laryngotrachéite infectieuse) (Bertagnoli, 2017 ; Aida *et al.* 2021). Il existe également des vaccins vectorisés pour lesquels les virus vecteurs sont à ARN : les principales familles virales concernées sont les Rhabdoviridae, les Paramyxoviridae, les Togaviridae et les Flaviviridae (Bertagnoli, 2017). On peut citer un vaccin recombiné contre la fièvre du Nil Occidental (West Nile Fever), destiné à protéger les équidés, élaboré à partir de la souche vaccinale de la fièvre jaune (Flavivirus) ou bien un paramyxovirus aviaire de sérotype 2 (APMV-2) servant de vecteur pour le développement d'un vaccin Influenza aviaire de sous-type H9N2 par administration intranasale (Bertagnoli, 2017 ; Yang *et al.* 2022). Les avantages de ces vaccins vectorisés sont l'induction d'une bonne immunité tant humorale que cellulaire, une innocuité satisfaisante et la possibilité de la multivalence (vectorisation de plusieurs antigènes vaccinaux) (Jorge & Dellagostin, 2017).

Les vaccins à ADN et ARN

Cette nouvelle stratégie vaccinale basée sur les acides nucléiques n'est dans la réalité pas si nouvelle que cela et a bénéficié des efforts et progrès obtenus dans le domaine depuis près de trente ans (Dory & Jestin, 2021). Le vaccin à ADN ou ARN peut être défini comme un plasmide qui contient un gène viral, bactérien ou parasitaire qui peut être exprimé dans les cellules de mammifères ou un gène codant pour une protéine de mammifère (maladies non infectieuses) (Jorge & Dellagostin, 2017). Certains avantages des vaccins à ADN sont une innocuité satisfaisante pour les individus immunodéprimés par rapport aux vaccins vivants atténués, le potentiel d'association de plasmides multiples pour un vaccin multivalent à large spectre et la facilité de production par rapport à des vaccins conventionnels. En plus de ces avantages, les vaccins à ADN induisent à la fois une réponse humorale et à médiation cellulaire et ne nécessitent pas d'adjuvant (Aida *et al.* 2021). Selon Dory & Jestin (2021), il y

aurait quatre vaccins vétérinaires à ADN autorisés, tous administrables par voie intramusculaire, dont trois sont autorisés en Amérique du Nord : deux vis-à-vis de maladies infectieuses (respectivement contre le virus de la fièvre du Nil Occidental chez le cheval et le virus de la nécrose hématopoïétique du saumon), le dernier en traitement est celui contre le mélanome oral stades II et III chez le chien en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie. Enfin, le seul vaccin autorisé dans l'Union Européenne (et la Norvège) en 2017 est dirigé contre l'alphavirus de la maladie pancréatique du saumon.

Les vaccins à ARN (messenger) fonctionnent théoriquement plus simplement que les vaccins à ADN, car ils ne nécessitent que, après inoculation du vaccin dans l'organisme, l'entrée de l'ARN messenger dans le cytoplasme de la cellule, cet ARN messenger étant par la suite traduit en protéines vaccinales. En revanche, pour la vaccination à ADN, il faut que l'ADN plasmidique atteigne en plus le noyau de la cellule après son entrée dans le cytoplasme (Aida *et al.* 2021 ; Dory & Jestin, 2021). Cependant, la vaccination à ARN messenger *sensu stricto* a nécessité des mises au point particulières en raison de la très grande instabilité de ces molécules. Leur production est par ailleurs relativement coûteuse. Deux vaccins ont été autorisés de manière conditionnelle au milieu des années 2010 aux États-Unis : un vaccin vis-à-vis de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) chez la poule pondeuse et un vaccin contre le coronavirus de la diarrhée épidémique porcine (DEP) (Dory & Jestin, 2021). Un vaccin est en cours de développement en France vis-à-vis également de l'IAHP chez le canard. La vaccination à ARN a aussi été utilisée comme thérapie anti-tumorale.

Les autovaccins : une spécificité de la médecine vétérinaire

Un autovaccin vétérinaire est un vaccin préparé à partir de germes pathogènes isolés d'un sujet malade ou d'un animal sain du même élevage et destiné à être administré à cet animal malade ou aux animaux de cet élevage (Code de la santé publique, article L. 5141-2, 3° - art R.5141-141). Cette catégorie de médicament vétérinaire dispose d'une dérogation à l'obligation préalable d'autorisation de mise sur le marché (CSP art. L.5141-5). Sa préparation et son utilisation sont strictement encadrées par la réglementation. Sa prescription s'inscrit dans le cadre de la cascade (CSP art. L.5143-4, art. R.5141-141). Sa préparation est soumise à autorisation préalable de l'Anses (CSP art L.5141-12). La prescription d'un autovaccin relève uniquement de la responsabilité du vétérinaire praticien. Elle peut se justifier dans les cas suivants (SNGTV, 2017) :

- absence de vaccin avec AMM : pour une espèce de destination et/ou indication, autre(s) que celle(s) prévue(s) dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) d'un vaccin avec AMM ; pour la prévention d'une maladie émergente.
- en cas d'impossibilité technique à utiliser le vaccin avec AMM.
- lorsque la bactérie contenue dans le vaccin avec AMM peut être éloignée antigéniquement de celle circulant dans l'élevage en raison d'une diversité génétique importante ou en raison de mutations (cas des entérobactéries).

- lors de différences de sérotype entre la souche vaccinale du vaccin avec AMM et la souche isolée en élevage (caractérisation bactérienne).

- lors d'inefficacité du vaccin avec AMM (nécessité d'une déclaration de pharmacovigilance puis d'une demande de dérogation).

- lors d'indisponibilité du vaccin disposant d'une AMM : pour pallier une éventuelle rupture de stock ou de fabrication d'un vaccin avec AMM, en l'absence d'importation possible.

Le marché des autovaccins en France est en pleine expansion ; il est passé d'une estimation de 55 millions de doses produites en 2010 à plus de 150 millions en 2018, avec la répartition suivante en doses : poissons (57,2%), volailles (41,3%), porcs (1,5%), autres espèces (chevaux, ruminants, chiens, lapins, < 0,1%) (Besson, 2019). On comptabilise trois fabricants d'autovaccins en France (Ceva-Biovac, Filavie, Labocéa).

Pour les vaccins viraux, on fait appel à des banques de virus afin de préparer, à façon, le vaccin viral qui répondra aux troubles diagnostiqués par le vétérinaire prescripteur. Dans tous les cas, une évaluation préalable de la qualité sera nécessaire. Ces vaccins viraux à façon sont préparés dans des établissements autorisés (Sachet, 2022).

Les adjuvants : une grande diversité en médecine vétérinaire

En matière d'adjuvants utilisés en vaccination, le domaine vétérinaire est source d'innovations ; on dispose d'une bien plus grande variété de composants incorporés en tant qu'adjuvants dans les vaccins vétérinaires, par rapport aux vaccins humains : sels minéraux, diverses formes d'émulsions huileuses, extraits végétaux, vitamines, liposomes, nanoparticules, ... Un développement très rapide a concerné récemment les récepteurs TLR (« Toll Like Receptor ») avec des applications potentielles en médecine vétérinaire pour les volailles et porcs notamment (Charley, 2014). Actuellement les adjuvants les plus couramment utilisés dans les vaccins vétérinaires sont les sels d'aluminium (exemple : hydroxyde d'aluminium), les émulsions huileuses (plutôt de type « huile dans l'eau » que « eau dans l'huile » pour les vaccins parentéraux en raison de la tolérance locale au point d'injection), les saponines (exemple : Quil A, extrait de la plante *Quillaja saponaria Molina*) et les carbomères. L'acétate de dl- α tocophérol, forme active de la vitamine E, a également été développée dans des vaccins aviaires et porcins à partir des années 1990. Les adjuvants sont surtout associés aux antigènes vaccinaux inactivés et sous-unitaires. Leur mode d'action est orienté soit vers une bonne délivrance de l'antigène vaccinal à l'organisme (exemple : liposomes), soit dirigé vers un pouvoir immunostimulant (exemple : émulsions "huile dans l'eau"), soit orienté vers ces deux propriétés (exemple : hydroxyde d'aluminium) (Heegaard *et al.* 2010). Ils peuvent varier, pour le même antigène, selon la voie d'administration (Opriessnig *et al.* 2021).

Les protocoles vaccinaux : un nécessité de simplifier en médecine vétérinaire

Dans un objectif de bien-être animal, il est essentiel de limiter le nombre de manipulations génératrices de stress chez les ani-

maux. Les séances de vaccination sont également jugées pénibles par ceux et celles qui les pratiquent : des charges soulevées conséquentes, des postures adaptées aux contraintes de la vaccination, mais à risque pour le dos et des articulations très sollicitées pour chaque animal vacciné, des gestes répétitifs. C'est ce qui ressort d'enquêtes réalisées par exemple au niveau des élevages de porcs (Source : Hyovet ; <https://www.hyovet.com/expertise-vetinaire/des-solutions-pour-diminuer-la-penibilite-de-la-vaccination.html>). Un des moyens de limiter la fréquence et la durée des séances de vaccination est l'utilisation de vaccins multivalents qui peuvent associer des valences inactivées ou/et vivantes. Il existe de nombreux exemples :

- chez le chien : programme CHPL (maladie de Carré + hépatite de Rubarth + parvovirose canine + leptospirose).

- chez le porc : association rouget du porc + parvovirose porcine + leptospirose (cochette et truie).

- chez le bovin : association rotavirus bovin + coronavirus bovin + *E. coli* (vache).

- chez les ovins : association *Pasteurella multocida* + *Mannheimia haemolytica* + *Salmonella Dublin*.

Il y a des protocoles vaccinaux qui permettent, dans le respect des RCP, de mélanger des vaccins ou/et d'administrer des vaccins séparément le même jour. Cela concerne souvent une gamme vaccinale d'un même fabricant. On peut citer un exemple chez le porc : un vaccin bivalent PCV-M hyo (circovirus porcine de type 2-*Mycoplasma hyopneumoniae*) servant de solvant au lyophilisat d'un vaccin dirigé contre *Lawsonia intracellularis* injecté par voie intradermique simultanément et en des points d'injection séparés avec un vaccin vivant atténué contre le SDRP (Syndrome Dysgénésique Respiratoire Porcin) (Horsington *et al.* 2021).

Enfin, les protocoles vaccinaux combinant différentes modalités de présentation d'un antigène que ce soit le type de vaccin ou la voie d'administration (protocole prime-boost hétérologue) permettraient d'améliorer la réponse immunitaire en stimulant différentes modalités d'immunisation (immunité muqueuse/systémique, voie humorale/cellulaire) (Masset *et al.* 2022). C'est le cas de la vaccination dirigée contre le VRSB pour laquelle on peut réaliser un prime-boost hétérologue : une injection d'un vaccin vivant atténué par voie intranasale chez le veau suivie quelques semaines après d'une injection d'un vaccin inactivé par voie intramusculaire.

INNOCUITÉ DES VACCINS VÉTÉRINAIRES : UN SYSTEME EFFICACE DE PHARMACOVIGILANCE NATIONALE

Par rapport aux vaccins destinés à l'être humain, les vaccins vétérinaires bénéficient d'un avantage considérable concernant les conditions de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité. Ces deux qualités vaccinales sont en effet obligatoirement contrôlées directement sur l'espèce animale à laquelle le vaccin est destiné et ceci sur des lots importants d'animaux homogènes et standardisés. Cet avantage constitue pour les utilisateurs une excellente garantie de qualité (Aynaud, 1991). L'Anses-ANMV a pour mission de veiller à la mise à disposition des prescripteurs et des détenteurs d'animaux de médicaments vétérinaires sûrs, efficaces et de bonne qualité : une fois le médicament commercialisé (mis

sur le marché), elle surveille notamment sur la survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments vétérinaires. Chaque année, l'Agence française édite un rapport de surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Dans le rapport national 2022 de pharmacovigilance de 2021, sur 4 420 déclarations, près de 93 % concernaient les animaux, pour 7% chez l'être humain. Les effets indésirables représentaient près de 78% des déclarations pour à peine 15% pour manque d'efficacité. Chez la plupart des espèces, les vaccins demeurent les principaux produits incriminés dans un événement indésirable (35% des déclarations), dont près des deux tiers concernent les animaux de compagnie (Anses, 2022).

Dans une optique « One Health » et « One Welfare » a été publié en avril 2021 par l'Anses un rapport d'étude de toxicovigilance concernant les « piqûres accidentelles par des vaccins vétérinaires », en collaboration avec le réseau des centres an-

tipoisien et de toxicovigilance (CAPTV). Sur 199 personnes piquées accidentellement avec un vaccin vétérinaire, qui avaient présenté des symptômes en lien avec la piqûre, incluses dans l'étude entre le 1er mai 2016 et le 30 septembre 2018, près de 90% des personnes s'étaient piquées au cours de leur activité professionnelle, ces accidents étaient majoritairement survenus lors de la vaccination d'animaux d'élevage (volailles, porcins, bovins). Dans la très grande majorité des cas (86%), l'aiguille avec laquelle s'était piquée la personne avait précédemment servi à vacciner d'autres animaux, et ne pouvait donc plus être considérée comme « stérile ». Par ailleurs, il apparaît que le vaccin à l'origine de la piqûre contenait un adjuvant huileux dans 59% des cas (Anses, 2021 ; Figure 2). Il convient donc de sensibiliser les professionnels des filières en charge des vaccinations sur les bonnes pratiques d'administration des vaccins en termes d'hygiène notamment.

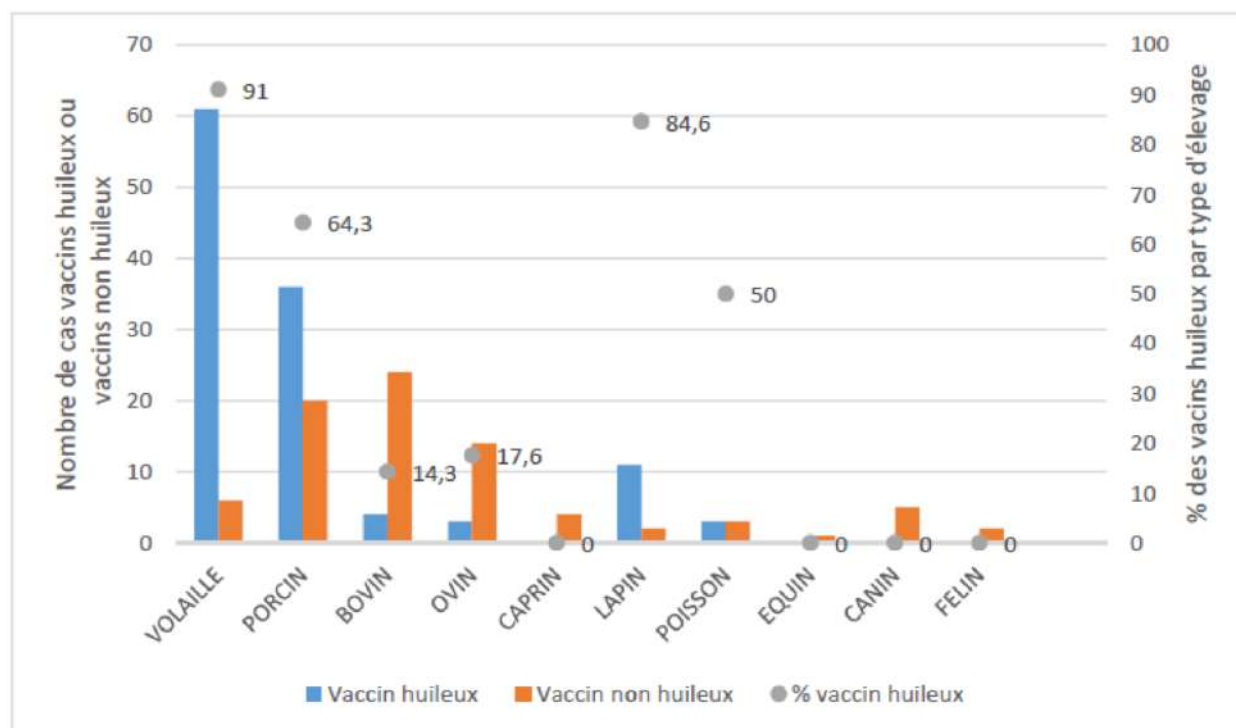


Figure 2 : Nombre de cas de piqûre accidentelle par des vaccins vétérinaires huileux et non huileux et pourcentage de cas exposés à un vaccin huileux, par type d'élevage. Mai 2016 – septembre 2018 (N = 199 ; Anses, 2021).

FREINS ET MOTIVATIONS VIS-À-VIS DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

Des différences d'acceptation et d'application de la vaccination peuvent être mises en évidence selon les espèces animales. Pour les animaux d'élevage, les enquêtes et études récentes se sont surtout intéressées à la production bovine. Il a précédemment été relaté que le taux de vaccination des bovins en France est très hétérogène voire faible à modéré pour certaines pathologies, en regard notamment de la très forte incidence de la vaccination dans les élevages porcins et aviaires. On fera la synthèse de deux études publiées récemment auprès

des éleveurs bovins français :

- Une double étude menée sous l'égide du SIMV dans le cadre d'un projet financé par le plan Ecoantibio 1 (ou « Ecoantibio 2017 », action 15) : qualitative auprès de 17 éleveurs (lait et viande) vaccinant régulièrement ou occasionnellement leurs animaux ; quantitative auprès de 402 éleveurs de plus de 50 bovins, répartis dans la majorité des régions de production. Quatre pathologies précises étaient ciblées : Bronchopneumonies Infectieuses Énzootiques (BPIE), Gastro-Entérites Néonatale (GENN), BVD et entérotoxémies (Deleu, 2015 ; tableau 1).
- Une étude menée en 2018 au sein de 6 structures vétérinaires auprès de 70 éleveurs (lait et viande) dans plusieurs zones géographiques (Chrétiennot, 2020).

L'introduction de la vaccination dans un élevage résulte soit de l'intégration dans un processus de réflexion globale suite à un épisode marquant de perte d'animaux, soit comme une simple réponse ponctuelle au problème rencontré. Poursuivre ou non la vaccination en élevage résulte d'une évaluation du risque encouru par rapport à la maladie et d'un niveau de risque

(psychologique, économique) accepté par l'éleveur. Les « vaccinants » réguliers le sont à cause d'une efficacité reconnue de la vaccination, d'un équilibre sanitaire satisfaisant et ne veulent pas franchir le pas d'arrêter. Les « vaccinants » occasionnels arrêtent quand le problème sanitaire n'existe plus, considérant que

Segment	Vaccination tous les ans (%)	Principales catégories d'animaux vaccinés	Historique de la vaccination régulière (moyenne en années)	Intention de vaccination régulière à l'avenir (%) (chez ceux qui vaccinent déjà)	Seriez-vous prêt(e) à envisager la vaccination sur conseil de votre vétérinaire ? (chez ceux qui ne vaccinent pas) (%)
BPIE	37	Veaux 0-6 mois Jeunes bovins 6 mois-2 ans	9	37	52 (56)
BVD	28	Femelles 6 mois-2 ans Adultes (Veaux)	9	27	59 (69)
GENN	25	-	9	25	51 (69)
Entérotoxémie	17	Veaux 0-6 mois Jeunes bovins 6 mois-2 ans	15	25	53 (78)

Tableau 1 : Résultats d'une enquête quantitative auprès d'éleveurs bovins sur taux de vaccination et pratiques vaccinales (Deleu, 2015).

le vaccin est un investissement inutile, dans un objectif de réduction des contraintes et coûts.

Les principales motivations mises en avant par les éleveurs bovins pour vacciner sont d'abord la diminution des pertes d'animaux (bénéfice économique et psychologique) et une organisation du travail facilitée (temps planifié, diminution de la surveillance et des urgences), puis un meilleur contrôle des maladies, une immunité renforcée du troupeau et un gain économique. Les principaux freins à la mise en place de vaccins chez les éleveurs bovins sont les contraintes d'organisation (temps passé aux séances de vaccination, rigidité des protocoles vaccinaux), les contraintes pratiques de manipulation (contention, stress des animaux) et le coût des vaccins. Une forte proportion d'éleveurs était prête à envisager la vaccination sur conseil du vétérinaire. Le vétérinaire constitue donc un relai essentiel dans la promotion de la vaccination auprès des éleveurs (Deleu, 2015). En conséquence, des cabinets vétérinaires proposent des services permettant d'inciter les éleveurs bovins touchés par des pathologies infectieuses majeures à vacciner, par exemple : actes vaccinaux effectués par le vétérinaire (au minimum au démarrage de la mise en place des vaccins), calendrier de planification des vaccinations, réunions en petits comités d'éleveurs (échanges, formation, information), appréciation de la qualité des colostrums des vaches (Deleu et Amiot, 2017 ; Chrétiennot, 2020). En ce qui concerne les animaux de compagnie, on se rapproche parfois plus d'une vision « anthropomorphique » des propriétaires ou clients des cliniques vétérinaires dédiées à la médecine des chiens et chats. Une enquête a été récemment réalisée (Kogan *et al.* 2021) quant à la perception des vétérinaires américains et canadiens sur les taux de vaccination de base des chiens et des chats et l'impact du mouvement « antivax » en médecine humaine sur la vaccination en mé-

decine vétérinaire. Les principales préoccupations des vétérinaires pour la vaccination d'un chien adulte en bonne santé étaient l'anaphylaxie, la douleur au site d'injection et la léthargie ; pour les chats, ces préoccupations comprenaient le nodule associé au vaccin, la léthargie et la douleur au site d'injection. Les préoccupations les plus courantes mentionnées par les clients réticents ou résistants à la vaccination de leurs chiens ou chats étaient basées sur la croyance que les vaccinations sont coûteuses et inutiles ou peuvent entraîner une maladie chronique ou grave. Enfin, le nombre de clients « résistants » est corrélé à la présence locale ou régionale d'un mouvement « antivax » organisé, ce qui suggère que la mouvance hostile à la vaccination en médecine humaine a un impact négatif sur la volonté des propriétaires d'animaux de compagnie de faire vacciner leurs animaux.

CONCLUSION

On pourrait dresser le profil du vaccin « idéal » pour l'animal : une induction rapide et durable de l'immunité ; une immunité « stérilisante » ; une efficacité préventive (voire thérapeutique dans de plus rares cas) élevée ; une application à plusieurs catégories, âges ou stades différents pour une même espèce ; une innocuité locale et générale satisfaisante ; une stabilité parfaite ; une facilité de stockage, transport et administration ; une unique administration ; une propriété de « marquage » (DIVA) ; un bon retour sur investissement, ... Sur un plan pratique, c'est le vétérinaire qui a les compétences scientifiques comme conseiller du propriétaire de l'animal et prescripteur du vaccin adapté à l'espèce, la catégorie d'animaux, la maladie, en fonction de critères cliniques et épidémiologiques et sur la base des notices des produits (RCP).

REMERCIEMENTS

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

BIBLIOGRAPHIE

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Vaccins vétérinaires : les adjuvants huileux augmentent le risque de complications en cas de piqûre accidentelle chez l'Homme. *Vigil'Anses* n°12. Novembre 2020 ; 4 pp.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Piqûres accidentelles par des vaccins vétérinaires. Rapport d'étude de toxicovigilance. Avril 2021 ; 68 pp.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2021. Octobre 2022 ; 26 pp.
- Aida V, Pliavas VC, Neasham PJ, Fletcher North J, McWhorter KL, Glove SR et al. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine. *Vaccines*. 2021; 8: Article 654289.
- Aynaud JM. Les vaccins vétérinaires de nouvelle génération. *INRA Prod. Anim.* 1991 ; 4 (1): 89-95.
- Bertagnoli S. Actualités sur les vaccins vecteurs viraux. *Bull. Acad. Vét. France*. 2017 ; 170 (1): 22-30.
- Besson R. Les autovaccins en médecine vétérinaire, utilisations chez les ruminants, perspectives et réglementation. Thèse de Doctorat vétérinaire, Lyon. Université Claude-Bernard Lyon 1. 2019, 188 pp.
- Charley B. Apport des vaccins vétérinaires aux connaissances en vaccinologie. *Bull. Acad. Vét. France*. 2014 ; 167 (4): 331-334.
- Chrétiennot CE. Freins des éleveurs et stratégie vaccinale. In : *Proceedings des Journées Nationales des GTV, Poitiers, 28-30 octobre 2020* ; 455-460.
- Deleu A. Les freins et motivations à la vaccination en élevage bovin : résultats d'études qualitative et quantitative. *Bull. Acad. Vét. France*. 2015 ; 168 (2): 184-189.
- Deleu A & Amiot J. La vaccination : un axe de service à développer. In : *Proceedings des Journées Nationales des GTV, Reims, 17-19 mai 2017* ; 201-208.
- Dory D & Jestin A. Vaccins à ADN et à ARN : des technologies également utilisées en vaccinologie vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France*. 2021 ; 174: 113-116.
- Gonzalez R, Elvira L, Carbonell C, Vertenten G, Fraile L. The Specific Immune Response after Vaccination against Neonatal Calf Diarrhoea Differs between Apparent Similar Vaccines in a Case Study. *Animals*. 2021; 11: 1238.
- Heegaard PMH, Dedieu L, Johnson N, Le Potier MF, Mockey M, Mutinelli F. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. *Archives of Virology*. 2010; 156: 183–202.
- Horsington J, Witvliet M, Jacobs AAC, Segers RPAM. Efficacy of Simultaneous Intradermal Vaccination of Swine against Porcine Circovirus 2, Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Lawsonia intracellularis*. *Animals*. 2021; 11: 2225.
- Jorge S, Dellagostin OA. The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches. *Biotechnology Research and Innovation*. 2017; 1: 6-13.
- Kogan LR, Hellyer PW, Rishniw M. American and Canadian veterinarians' perceptions on dog and cat core vaccination rates and the impact of the human medicine anti-vaxx movement on veterinary medicine. *Can Vet J*. 2021; 62: 247–252.
- Kress K, Millet S, Labussière E, Weiler U, Stefanski V. Sustainability of Pork Production with Immunocastration in Europe. *Sustainability*. 2019; 11: 3335.
- Kristensen CS, Christiansen MG, Pedersen K, Larsen LE. Production losses five months after outbreak with a recombinant of two PRRSV vaccine strains in 13 Danish sow herds. *Porcine Health Management*. 2020; 6: 26.
- Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2007 ; 26 (1): 29-48.
- Ma F, Zhang E, Li Q, Xu Q, Ou J, Yin H et al. A Plant-Produced Recombinant Fusion Protein-Based Newcastle Disease Subunit Vaccine and Rapid Differential Diagnosis Platform. *Vaccines*. 2020; 8: 122.
- Martelli P, Cordioli P, Alborali LG, Gozio S, De Angelis E, Ferrari L et al. Protection and immune response in pigs intradermally vaccinated against porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) and subsequently exposed to a heterologous European (Italian cluster) field strain. *Vaccine*. 2007; 25 (17): 3400-3408.
- Masset N, Assié S, Herry V, Foucras G, Meyer G, Maillard R et al. Choix des protocoles de vaccination pour les maladies respiratoires : comment choisir son vaccin ? Protocoles selon les différents élevages ? Outils disponibles ? In : *Proceedings des Journées Nationales des GTV, Poitiers, 28-30 Octobre 2020*; 473-482.
- Meeusen ENT, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G. Current Status of Veterinary Vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20 (3): 489-510.
- Nagy E, Krell PJ, Dulac GC, Derbys-hire JB. Vaccination against Newcastle disease with a recombinant baculovirus hemagglutinin-neuraminidase subunit vaccine. *Avian Dis.* 1991; 35 (3): 585-590.
- Opriessnig T, Mattei AA, Karuppanan AK, Halbur PG. Future perspectives on swine viral vaccines: where are we headed? *Porcine Health Management*. 2021; 7: 1.
- Park MS, Steel J, Garcia-Sastre A, Swayne D, Palese P. Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: Avian influenza and Newcastle disease. *PNAS*. 2006; 103 (21): 8203–8208.
- Pastoret PP. La place de la vaccination en santé animale. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2012 ; 196(3): 589-590.
- Pensaert M, Labarque G, Favoreel H, Nauwynck H. Aujeszky's disease vaccination and differentiation of vaccinated from infected pigs. *Dev Biol (Basel)*. 2004; 119: 243-254.
- Quentel C, Bremont M, Pouliquen H. La vaccination chez les poissons d'élevage. *INRA Prod. Anim.* 2007 ; 20 (3) : 233-238.
- Ridremont B, Bolon A, Poincelot L,

Cournarie F. La vaccination dans la gestion des maladies vectorielles : rôles et réponses de l'industrie du médicament vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France*. 2015 ; 168 (1): 50-58.

• Sachet M. Vaccins viraux à façon : modalités et actualités. *In* : Proceedings des Journées Nationales des GTV, Nantes, 18-20 Mai 2022; 377-380.

• Sander VA, Sánchez López EF, Morales LM, Ramos Duarte VA, Corigliano MG, Clemente M. Use of Veterinary Vaccines for Livestock as a Strategy to Control Foodborne Parasitic Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10: Article 288.

• Société Nationale des Groupements

Techniques Vétérinaires (SNGTV). Guide de Bonnes Pratiques de la prescription des autovaccins (GBPPA) à usage vétérinaire. 11 décembre 2017; 24 pp.

• Spibey N, McCabe V, Greenwood N, Sutton D, van der Waart L. A novel bivalent vectored vaccine is effective in preventing myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease. *In*: Proceedings of the WSAVA-FASAVA World Congress, 14-17 October 2011, ICC Jeju, Korea : 1067.

• Urban D, Chevance A, Georgeais M, Bietrix J, Bastien J, Grisot L *et al.* Contextes économique et sanitaire en médecine vétérinaire et utilisation d'antibiotiques en France en 2020. *Bulletin Épidémiologique, Santé Animale et Ali-*

mentation. 2021 ; 92: 1-8.

• Urniza A, Segalés J, Balasch M, Bru T, Fraile L, Nofrarias M *et al.* Efficacy of the vaccine OF THE Suvaxyn® Circo One Shot for the prophylaxis of Post-Weaning Multisystemic Syndrome (PMWS) under field conditions. *In*: Proceedings of the 20th International Pig Veterinary Society Congress, 22-26 June 2008, Durban, South Africa. *CreSA Research Contributions*: 20.

• Yang W, Dai J, Liu J, Guo M, Liu X, Hu S *et al.* Intranasal Immunization with a Recombinant Avian Paramyxovirus Serotypes 2 Vector-Based Vaccine Induces Protection against H9N2 Avian Influenza in Chicken. *Viruses*. 2022; 14: 918.