JC Rouby

10/04/18

**Disponibilité de vaccins vis-à-vis de maladies prioritaires**

**I - Introduction**

Suite à la demande de la DGAl pour obtenir une liste de vaccins disponibles dans le monde vis-à-vis de la grippe aviaire H5N6 zoonotique, de la diarrhée épidémique porcine hautement pathogène (souches non Indel), de la peste porcine africaine, de la peste des petits ruminants et de la dermatose nodulaire contagieuse bovine, l’ANMV (UEMI) a fait ses propres recherches bibliographiques, mais a également interrogé les structures suivantes :

* Certaines firmes pharmaceutiques vétérinaires : Boehringer/Merial, MSD/Intervet, Zoetis, CEVA, CZV, Hipra, Virbac.
* Certains laboratoires de l’ANSES : ANSES-Lyon, ANSES-Niort, ANSES-Ploufragan.
* Le Syndicat de l’Industrie du Médicament et Réactifs Vétérinaires (SIMV).

**II - Vaccins disponibles dans l’UE**

Par rapport à la liste de maladies fournie par la DGAl, il n’y a pas de vaccins avec AMM disponibles dans l’Union européenne.

**III - Vaccins disponibles hors UE**

* **vis-à-vis de la grippe aviaire H5N6 zoonotique :**

Préambule : Il ne semble pas exister de vaccin indiquant spécifiquement une protection contre les virus H5N6 zoonotiques.

Une seule souche vaccinale H5N6 est répertoriée : il s’agit de la souche A/duck/Postdam/2243/84 (isolée en 1984 d’un canard en Allemagne). Cette souche a été autorisée en Europe dans un vaccin aujourd’hui abandonné (pour lequel des autorisations exceptionnelles sous conditions ont été maintenues dans certains pays). Ce vaccin a été développé pour protéger les oiseaux vaccinés contre les souches pathogènes H5N1, ce qui permet une approche DIVA (recherche d’anticorps vis-à-vis de N1 et N6).

Il existe de plus un certain nombre de vaccins contenant l’hémagglutinine H5 autorisés pour des espèces aviaires (voir le tableau ci-après) : soit des vaccins inactivés contenant des souches H5Nx (H5N1, H5N2, H5N3), vaccins en général répertoriés comme vaccins adjuvés huileux) ; soit des vaccins recombinants (vecteur viral exprimant l’hémagglutinine H5 - virus HVT, fowlpox virus, virus de la maladie de Newcastle). Il existerait également un vaccin à ADN H5.

Les informations disponibles sur ces vaccins ne permettent pas de savoir s’il existe des données sur leur efficacité vis-à-vis des souches H5N6 zoonotiques.

Seuls des essais conduits sur les espèces cibles comportant un essai d’infection expérimentale avec la ou les souches H5N6 zoonotiques et un suivi de la protection des animaux (absence de diffusion du virus d’épreuve, par exemple) permettraient d’évaluer l’intérêt des vaccins existants pour lutter contre la grippe aviaire H5N6 zoonotique. En effet, ce n’est pas parce qu’un vaccin contient une souche de grippe aviaire H5 qu’il va forcément protéger contre toutes les souches de grippe aviaire H5 circulant sur le terrain. Rappelons également que les différentes espèces aviaires ne réagissent pas de la même manière à la vaccination contre la grippe aviaire : les données ne sont donc pas extrapolables d’une espèce à une autre.

Bilan des vaccins ‘grippe aviaire’ existants :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Producteur vaccin** | **Pays avec licence** | **Espèce autorisée répertoriée** | **Type de vaccin/ souche** |
| Boehringer | Moyen-Orient, Amérique du Sud | volaille\* | Vaccin inactivé H5N2 A/chicken/Mexico/232/94/CPA |
| Moyen-Orient | ? | Vaccin inactivé souche H5N1 |
| Mexique | ? | Vaccin recombinant H5 exprimé par le fowlpoxvirus |
| MSD | ? | volaille | Vaccin inactivé souches H5N2 A/duck/Postdam/1402/86 (Nobilis Influenza H5N2), H5N6 A/duck/postdam/2243/84 |
| Zoetis | USA, Vietnam | ? | Vaccins inactivés souches H5N1, H5N3 |
| Merial | USA, Amérique du Sud | ? | Vaccin recombinant H5 exprimé par le fowlpoxvirus |
| Chine | ? | Vaccin inactivé, souches H5N1 Re-6, H5N1 Re-4 |
| CEVA | Afrique | ? | Vaccin inactivé souche H5N2 |
| Egypte, Mexique | ? | Vaccin recombinant H5 exprimée par le virus de la maladie de Marek |
| CEVA dispose actuellement d’une plateforme technologique permettant la fabrication de vaccins contre la grippe aviaire. | | |
| Lohmann animal health (Elanco) | USA, Allemagne | volaille | Vaccin inactivé H5 |
| Investigacion aplicada, SA de CV | Mexique | volaille | Vaccin inactivé H5N2 souche Ch/CPA/238/94/H5N2 |
| Avimex SA de CV | Amérique du Sud et Asie | volaille | Vaccin inactivé souche H5N2 |
| ? | volaille | Vaccin recombinant H5 exprimée par virus de la maladie de Newcastle |
| Bio-labs (PVT) limited | Pakistan | ? | Vaccin inactivé H5 |
| Sindh poultry vaccine center | Pakistan | volaille | Vaccin inactivé influenza (virus non précisés) |
| Zhaoqing Dahua Agriculture Bio-Pharm Co | Chine & autres pays d’Asie | ? | Vaccin inactivé souches H5N1, H5N2 |
| Qingdao Yebio Bioengineering Co ltd | Chine | volaille | Vaccin inactivé souches H5N1 re5, H5N1 Re-K, H5N1-Re6 |
| Liaoning Yikang biological corporation | Chine | ? | Vaccin inactivé souches H5N1 Re-6, H5N1 Re-4 |
| MEVAC – Middle East for Veterinary vaccines | Egypte | volaille | Vaccins multivalents inactivés H5N1, souche K,  souche rgA/chicken/Egypt/G1995D/2010,  souche rgA/duck/Egypt/M2583D/2010 |
| Veterinary serum and vaccine research institute | Egypte | ? | Vaccin inactivé H5N1 |
| Medion Farma Jaya | Indonésie | volaille | Vaccin inactivé H5N1 |
| IPB Shigeta | Indonésie | ? | Vaccin inactivé H5N1 |
| Pusvetma | Indonésie | ? | Vaccin inactivé H5N1 |
| Qianyuanhao biological LTD | ? | volaille | Vaccin inactivé H5N2 souche N28,  Vaccin inactivé H5N1 |
| RUE institute of experimental veterinary medicine of SN Vyshelessky | ? | volaille | Vaccine inactivé H5N2 souche KMIEV-107 |
| Vaksindo | Asie | volaille | Vaccin inactivé H5N1 clade 2.1 |

\* traduction du terme ‘poultry’ systématiquement indiqué. Ce terme ne permet pas de connaître précisément les espèces aviaires pour lesquelles des données d’innocuité et d’efficacité seraient à priori disponibles.

* **vis-à-vis de la diarrhée épidémique porcine (PEDV) hautement pathogène, souches non Indel :**

Préambule : Les termes « souche classique » et « souche émergente » correspondent respectivement aux souches PEDV type CV777 qui sont apparues depuis les années 1970 et les souches PEDV détectées après 2010.

Dans les pays asiatiques, de nombreuses souches classiques (type CV777, Japan 83P-5 et Korea DR13) ont été atténuées par des passages en série sur culture cellulaire et commercialisées sous forme de vaccins atténués ou inactivés.

Les souches émergentes sont divisées en 2 groupes majeurs sur la base des caractéristiques du gène S et de la virulence chez les porcelets :

(1) “souches non-S INDEL (insertions et délétions)”, qui sont hautement virulentes et provoquent les épidémies massives partout dans le monde. Depuis 2010, ces souches virulentes sont apparues en Chine et ont diffusé en Asie, en Amérique et en Europe.

(2) “souches S INDEL”, qui sont moins pathogènes et induisent moins de mortalité. Elles sont apparues en Juin 2013 aux USA (souches OH851, Indiana 12.83/2013, Minnesota 52) et ont été détectées depuis en Asie et en Europe.

Bilan des vaccins PEDV existants :

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Producteur vaccin** | **Type Vaccin** | **Pays avec licence** | **Nom vaccin** | **Souche PEDV**  **classique ou S INDEL** | **Adjuvant** |
| ChoongAng Vaccine Laboratories (CAVAC) | Inactivé | Corée du Sud | SuiShot PT-100 (PEDV+TEGV\*) | ? | Hydroxyde d’aluminium |
| Vivant atténué | Corée du Sud | SuiShot PED | ? | Non |
| Vivant atténué | Corée du Sud | SuiShot PED-SM | 61P | Non |
| Green Cross Veterinary Products | Inactivé | Corée du Sud | PT-Vac (TEGV+PEDV) | ? | IMS1313 |
| Inactivé | Corée du Sud | PED Guard | QIAP1401 | Montanide gel |
| Vivant atténué | Corée du Sud, Philippines | PED Oral Vaccine | DR13  (souche classique) | Non |
| Vivant atténué | Corée du Sud | PED virus live vaccine | KPED-9  (souche classique) | Non |
| Vivant atténué | Corée du Sud | PTR Combined vaccine (TGEV, PEDV, Rotavirus) | SM98P  (souche classique) | Non |
| Komipharm International | Inactivé | Corée du Sud | PRO-VAC TP (TGEV/PEDV) | SM98P  (souche classique) | Montanide, IMS-1313, NPR |
| Vivant atténué | Corée du Sud | PRO-VAC PED-Fc | SM98P  (souche classique) | IMS-1313 |
| Vivant atténué | Corée du Sud | PRO-VAC TRP (TGEV, Rotavirus, PEDV) | SM98P  (souche classique) | Non |
| Vivant atténué | Corée du Sud | PRO-VAC PED | SM98P  (souche classique) | Non |
| Kaketsuken (Chemo-Sero-Therapeutic research institute) | Vivant atténué | Japon | Suimmugen TGE/PED | 96P4C6  (souche classique) | ? |
| Nisseiken  Boehringer | Vivant atténué | Japon | NIKEN TGE/PED combined vaccine | 83P-5V  (souche classique) | Non |
| Vivant atténué | Japon | NIKEN PED Live vaccine | 83P-5V  (souche classique) | Non |
| Chengdu TECBOND Biological Products | Inactivé | Chine | Transmissible gastroenteritis and Porcine epidemic diarrhea vaccine | CV777  (souche classique) | Hydroxyde d’aluminium (gel) |
| China Animal Husbandry (CAHIC) | Vivant atténué | Chine | Transmissible gastroenteritis and Porcine epidemic diarrhea vaccine | ZJ08  (souche classique) | ? |
| Zhejiang Ceva Ebvac Biotech | Inactivé | Chine | Transmissible gastroenteritis and Porcine epidemic diarrhea vaccine | ? | Hydroxyde d’aluminium (gel) |
| Harris Vaccine  Conditional licence 2014 | Inactivé  Virus-Like RNA Replicon Particle exprimant la protéine S | USA | iPED+ | Souche chinoise,  non-S Indel |  |
| Zoetis  Conditional licence 2014 | Inactivé | USA | Porcine epidemic diarrhea vaccine | Souche Colorado 2013,  non-S Indel | Oui |
| VIDO- Intervac/  Huvepharma | Inactivé | Canada | Porcine epidemic diarrhea vaccine | Souche non indiquée, mais  non-S Indel | Oui |

TEGV = transmissible Gastro-Enteritis Virus

A priori des vaccins contenant des souches émergentes non-S INDEL sont disponibles aux USA et au Canada. L’accès aux informations sur les vaccins asiatiques est insuffisant pour se prononcer sur l’existence de vaccins avec des souches non-S INDEL.

* **vis-à-vis de la peste porcine africaine (PPA) :**

Aucun vaccin n’est disponible au niveau mondial (confirmé par l’EFSA).

* **vis-à-vis de la peste des petits ruminants (PPR) :**

Aucun des vaccins listés n’est adjuvé.

Bilan des vaccins PPR existants :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Producteur vaccin** | **Type Vaccin** | **Pays avec licence** | **Nom vaccin** | **Souche PPR** |
| Laboratoire National Vétérinaire – LANAVET | Vivant atténué | Cameroun | CAPRIPESTOVAX | Culture sur cellules de la souche PPRV 75/1 LK6 BK2 |
| Intervac (Pvt.) Ltd | Vivant atténué | Pakistan | INTERVAC PESTEVAC | Nig 75/1 |
| Laboratoire Central de l’Elevage (LABOCEL) | ? | Niger | OVIPESTOVAC | ? |
| Laboratoire Central de l’Elevage (LABOCEL) | ? | Niger | PASTOVAC | ? |
| National Veterinary Research Institute | Vivant atténué | Nigeria | PESTE DES PETITS RUMINANTS | ? |
| Veterinary Research Institute (Central Veterinary Research Laboratories) | Vivant atténué | Soudan | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) | Nig 75/1 |
| National Veterinary Institute of Ethiopia | Vivant atténué | Ethiopie | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) VACCINE | Nig 75/1  LK6Vero76 |
| Hester Biosciences Ltd | Vivant atténué | Inde | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) VACCINE, Live, Nigerian 75/1 strain | Nig 75/1 |
| Hester Biosciences Ltd | Vivant atténué | Inde | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) VACCINE, Live, Sungri/96 strain | Sungri 96 |
| Bio-Med Pvt. Ltd. | Vivant atténué | Inde | BIO-PPR | Sungri 96 |
| Institute of Animal Health and Veterinary Biologicals (KARNATAKA) | Vivant atténué | Inde | PPR VACCINE | ? |
| Indian Immunologicals Ltd | Vivant atténué | Inde | RAKSHA PPR | Sungri 96 |
| Kenya Agricultural Research Institute (KARI) | Vivant atténué | Kenya | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) | ? |
| Veterinary Serum and Vaccine Research Institute | Vivant atténué | Egypte | PESTE DES PETITS RUMINANTS (PPR) | Nig 75/1 |
| Institu Sénégalais de Recherches Agricoles (ISRA) | Vivant atténué | Sénégal | PPR | ? |
| Botswana Vaccine Institute (MERIAL) | Vivant atténué | Botswana | PPR-VAC | PPR 75/1 (souche EMVY) génétiquement modifiée |
| MCI Santé Animale | Vivant atténué | Botswana,  Cameroun,  Egypte,  Côte d’Ivoire,  Kenya,  Mali,  Mauritanie,  Maroc,  Arabie saoudite,  Sénégal,  Afrique du Sud,  Tanzanie,  Ouganda | LYOPOX PPR (clavelée et variole caprine + peste des petits ruminants) | Nig 75/1 |
| MCI Santé Animale | Vivant atténué | Botswana,  Cameroun,  Egypte,  Côte d’Ivoire,  Kenya,  Mali,  Mauritanie,  Maroc,  Arabie saoudite,  Sénégal,  Afrique du Sud,  Tanzanie,  Ouganda | OVIVAX PPR | Nig 75/1 |
| Biopharma | Vivant atténué | Maroc | PPR-VAX | Nig 75/1 |
| Biopharma | Vivant atténué | Maroc | POXPPR (clavelée + peste des petits ruminants) | Nig 75/1 |
| MSD | Vivant atténué | Inde,  Bahreïn,  Iran,  Irak,  Jordanie,  Koweït,  Liban,  Oman,  Qatar,  Arabie saoudite,  Soudan,  Syrie,  Emirats arabes unis,  Yémen | OVILIS PPR | Sungri-96 |
| Jovac | Vivant atténué | Afghanistan,  Azerbaïdjan,  Egypte,  Iran,  Irak,  Kenya,  Koweït,  Liban,  Oman,  Pakistan,  Qatar,  Arabie saoudite,  Soudan,  Syrie,  Tunisie,  Emirats arabes unis | PESTEVAC | Nig 75/1 |
| Dollvet | Vivant atténué | Turquie,  Sénégal,  Arabie Saoudite,  Koweït,  Azerbaïdjan | PESTDOLL-S | Nig 75/1 |
| Etlik Central Veterinary Control and Research Institute / ANKARA | Vivant atténué | Turquie | PEST-S ETVAC | Nig 75/1 |
| Vetal Animal Health Products | Vivant atténué | Turquie | PESTVAC K | Nig 75/1 |
| Vilsan Pharmaceuticals | Vivant atténué | Turquie | VACCIVIL PPR | Nig 75/1 |
| FGBI – Federal Centre for Animal Health | Vivant atténué | Biélorussie,  Kazakhstan,  Russie | CULTURAL DRY VIRUS VACCINE AGAINST PESTE DES PETITS RUMINANTS | ? |
| Tiankang Biopharmaceuticals | Vivant atténué | Chine | PESTE DES PETITS RUMINANTS | ? |

* **vis-à-vis de la dermatose nodulaire contagieuse bovine (LSD) :**

Bilan des vaccins LSD existants :

Les vaccins contenant un ‘sheep poxvirus’ ou un ‘goat poxvirus’ ne semblent pas conférer une efficacité suffisante vis-à-vis de la dermatose nodulaire contagieuse.

Aucun des vaccins n’est adjuvé.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Producteur vaccin** | **Type vaccin** | **Pays avec licence** | **Nom vaccin** | **Virus, souche** |
| MSD/Intervet South Africa (Pty) Ltd | Vivant atténué | Afrique du sud, Albanie, Arménie, Namibie, Angola, Botswana, Burundi, Congo (Rép. Dém.), Hongrie, Kenya, Ethiopie, Lesotho, Macédonie, Madagascar, Malawi, Mozambique, Rwanda, Swaziland, Tanzanie, Uganda, Zambie, Zimbabwe | Lumpyvax | LSDV, souche SIS, (apparentée à Neethling) |
| NB : Lumpyvax a été utilisé en Croatie, Bulgarie et Grèce. | | | | |
| Kenya Veterinary Vaccines Production Institute | Vivant atténué | Kenya, Rwanda, Soudan, Tanzanie, Uganda | Lumpivax | LSDV, souche Neethling |
| MCI Santé animale, Maroc | Vivant atténué | Botswana, Cameroun, Egypte, Côte-d’Ivoire, Kenya, Mali, Mauritanie, Maroc, Arabie Saoudite, Sénégal, Afrique du sud, Tanzanie, Uganda | Bovivax LSD-N | LSDV, souche Neethling |
| Onderstepoort, Afrique du sud | Vivant atténué | Afrique du sud | Lumpy skin disease vaccine | LSDV, souche Neethling |
| CEVA Santé animale | Vivant atténué | Afrique du sud | Herbivac LS | LSDV, souche Neethling |
| Vetal, Turquie | Vivant atténué | Turquie | Lumpyvac | LSDV, souche Neethling |
| Dollvet, Turquie | Vivant atténué | Iraq | LSD-NDOLL | LSDV, souche Neethling |
| Jordan Bio-industries Center | Vivant atténué | Jordanie | Jovivac | Sheep poxvirus, souche RM65 |
| Abic Biological Laboratories Ltd | Vivant atténué | Israël | Abic | Sheep poxvirus, souche RM65 |
| Pendik Veterinary Control Institute, Turquie | Vivant atténué | Turquie | Penpox-M | Sheep poxvirus, souche Bakırköy |
| Jordan Bio-industries Center | Vivant atténué | Jordanie | Caprivac | Goat poxvirus |
| MCI Santé animale, Maroc | Vivant atténué | ? | Bovivax LSD | Capripoxvirus, souche Kenya |
| Dollvet, Turquie | Vivant | Iraq, Turquie | Lumpydoll | Capripoxvirus, souche KSGPV 0240 (à priori apparentée à Neethling) |
| National Veterinary Institute of Ethiopia | Vivant atténué | Ethiopia | Lumpy Skin Disease Vaccine | Capripoxvirus (sans autre précision) |
| Jordan Bio-industries Center | Vivant atténué | Jordanie | KSGP 0240/0180 | ? |
| FGBI - Federal Centre for Animal Health, Russie | Vivant | Belarus, Kazakhstan, Russie | Cultural Dry Virus Vaccine Against Sheep Pox and Lumpy Skin Disease | ? |
| FGBI - Federal Centre for Animal Health, Russie | Vivant | Belarus, Kazakhstan, Russie | Sheep Pox and Lumpy Skin Disease Dry Virus Vaccine | ? |

**IV – Autres considérations**

Il est rappelé que les vaccins précédemment listés n’ont à priori pas fait l’objet d’une évaluation au sens de la directive 2001/82/CE, telle qu’elle est pratiquée au niveau européen. Par conséquent, la plupart des informations essentielles à une bonne utilisation du vaccin et aux risques encourus ne sont pas disponible à l’heure actuelle. La plus grande prudence est donc recommandée si l’un de ces vaccins devait être utilisé en France. Les risques encourus sont détaillés dans le document <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/09/WC500213174.pdf>

Avant toute utilisation sur le terrain de l’un de ces vaccins, les données de qualité, d’innocuité et d’efficacité disponibles devront au préalable être évaluées par l’ANMV, permettant éventuellement la délivrance d’une Autorisation Temporaire d’Utilisation, sur la base d’un rapport bénéfice/risque favorable.

A noter également une difficulté supplémentaire lorsque les vaccins sont issus de procédés biotechnologiques, pour lesquels seule l’Agence Européenne du Médicament est compétente (passage obligatoire en procédure centralisée, avec analyse du risque lié à la dissémination volontaire d’organismes génétiquement modifiés).