



Maisons-Alfort, le 30 avril 2008

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les délais et les conditions sous lesquels les ruminants vaccinés contre la fièvre catarrhale ovine pourraient être admis aux échanges dès l'installation d'une immunité post-vaccinale

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

#### **Rappel de la saisine**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 10 avril 2008, par la Direction générale de l'alimentation (DGAl), pour évaluer les délais et les conditions sous lesquels les ruminants vaccinés contre la fièvre catarrhale ovine (FCO) pourraient être admis aux échanges dès l'installation d'une immunité post-vaccinale.

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

Le groupe d'expertise collective d'urgence « Fièvre catarrhale ovine » (Gecu FCO), nommé par décision du 09 septembre 2006, modifiée le 01 avril 2008, s'est réuni à l'Afssa et par moyens télématiques, le 18 avril 2008. Il a formulé l'avis suivant :

#### **« Contexte et questions posées »**

*Au 16 avril 2008, 19 705 foyers de FCO à sérotype 8 ont été notifiés en France depuis l'été 2007 (parmi eux 15 253 foyers ont été identifiés en 2007 et 4 452 l'auraient été en 2008). Par ailleurs, 5 foyers de FCO à sérotype 1 ont été notifiés dans le sud-ouest de la France depuis l'automne 2007 (3 en 2007 et 2 en 2008). Des campagnes de vaccination anti-BTV8 et anti-BTV1 ont débuté en France, dans certaines zones géographiques et pour certaines catégories d'animaux.*

*Les conditions de dérogation à l'interdiction de sortie des animaux provenant d'un troupeau vacciné contre la FCO, d'une zone réglementée pour la FCO vers une zone indemne sont précisées dans le Règlement (CE) 1266/2007 de la Commission du 26 octobre 2007 (Annexe III point A.5) : les animaux provenant d'un troupeau vacciné doivent toujours se trouver « dans la période d'immunité garantie dans les spécifications du vaccin » et doivent remplir « au moins l'une des conditions suivantes :*

- (i) ils ont été vaccinés plus de 60 jours avant la date du mouvement ;*
- (ii) ils ont été vaccinés à l'aide d'un vaccin inactivé avant, au moins, le nombre de jours qui, selon les spécifications du vaccin approuvé dans le programme de vaccination, est nécessaire pour que la protection immunitaire se mette en place, et ont été soumis à une épreuve d'identification de l'agent pathogène qui a été réalisée conformément au manuel terrestre de l'OIE au moins 14 jours après le commencement de la protection immunitaire fixé dans les spécifications du vaccin approuvé dans le programme de vaccination, et dont le résultat s'est révélé négatif ;*
- (iii) ils ont été vaccinés précédemment et ont été revaccinés à l'aide d'un vaccin inactivé au cours de la période d'immunité garantie dans les spécifications du vaccin approuvé dans le programme de vaccination ;*

- (iv) *ils ont été détenus durant la période saisonnièrement indemne de vecteurs définie conformément à l'annexe V dans une zone saisonnièrement indemne de FCO depuis leur naissance ou au moins pendant les 60 jours ayant précédé la date de vaccination et ont été vaccinés à l'aide d'un vaccin inactivé avant, au moins, le nombre de jours qui, selon les spécifications du vaccin approuvé dans le programme de vaccination, est nécessaire pour que la protection immunitaire se mette en place. »*

*La DGAI souhaiterait que la disposition (ii) soit reconsidérée et que les mouvements de ruminants vaccinés contre la FCO (à l'aide d'un vaccin à virus inactivé) puissent être autorisés dès l'installation de l'immunité post-vaccinale, sans recherche de virus chez les animaux vaccinés.*

*L'Afssa est interrogée sur les données scientifiques et techniques disponibles et sur la possibilité de mise en œuvre d'une étude de terrain qui permettrait d'étayer cette demande de révision réglementaire.*

*Afin d'instruire cette demande, le Gecu FCO a étudié le risque de virémie chez des ruminants lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale et a évalué, en conséquence, les délais et les conditions sous lesquels les ruminants vaccinés contre la FCO pourraient être admis aux échanges.*

### **Méthode d'expertise**

*À la suite de la réunion du 18 avril 2008, la cellule d'urgence du Gecu FCO a élaboré un projet d'avis qui a été discuté et validé par le Gecu FCO, le 23 avril 2008.*

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

- the Scientific Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare on request from the European Commission on bluetongue vectors and vaccines (EFSA-Q-2006-311). The EFSA Journal (2007) 479, 1-29 ;*
- le Règlement (CE) 1266/2007 de la Commission du 26 octobre 2007 portant modalités d'application de la directive 2000/75/CE du Conseil en ce qui concerne la lutte contre la FCO, son suivi, sa surveillance et les restrictions applicables aux mouvements de certains animaux des espèces qui y sont sensibles ;*
- la lettre du demandeur en date du 10 avril 2008 ;*
- la lettre du directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire en date du 16 avril 2008 adressée à la directrice générale adjointe de la DGAI.*

### **Argumentaire**

#### **1. Risque de diffusion de la FCO via des mouvements de ruminants; délais et conditions sous lesquels les ruminants vaccinés contre la FCO pourraient être admis aux échanges dès l'installation de l'immunité**

*Des mouvements d'animaux en état de virémie peuvent contribuer à la diffusion géographique du virus de la FCO. Chez les ruminants infectés par le virus de la FCO, la virémie est longue (jusqu'à une centaine de jours chez les bovins). Dans les zones infectées ou menacées par la FCO, un ruminant peut être contaminé par le virus de la FCO avant d'être valablement protégé par la vaccination, ceci en particulier si la vaccination est réalisée peu de temps avant, ou pendant, la période d'activité des vecteurs, ou peu après le début de l'inactivité des vecteurs. Le risque de dissémination de la FCO via les mouvements de tels animaux est lié au risque que, bien que vaccinés, ils soient encore en état de virémie lors du mouvement.*

S'agissant du risque de virémie chez les ruminants vaccinés contre la FCO, le Gecu FCO estime que deux situations théoriques méritent d'être distinguées :

- celle d'un ruminant ne risquant pas d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale;
- celle d'un ruminant risquant d'être en état de virémie lors l'installation de l'immunité post-vaccinale car ayant pu être contaminé dans les semaines précédentes.

a) Ruminant ne risquant pas d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale

Un ruminant ne risque pas d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale :

- s'il vit en zone indemne ;
- ou si, vivant dans une zone infectée ou menacée par la FCO, il a été vacciné pendant la période d'inactivité des vecteurs :
  - au moins 60 jours après l'arrêt de l'activité des vecteurs
  - et
  - suffisamment longtemps avant la reprise de l'activité des vecteurs pour que l'immunité post-vaccinale ait le temps de s'installer (durée déterminée au vu des caractéristiques du vaccin utilisé).

Le protocole vaccinal de primovaccination préconisé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) issu de l'instruction de l'un des dossiers d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de vaccins à virus inactivé dirigés contre le sérotype 8 comprend une injection chez les ovins et deux injections, à un mois d'intervalle, chez les bovins. Le RCP de ce vaccin démontre une absence de virémie lorsque l'épreuve virulente a lieu 31 jours après la première injection chez les ovins (ceux-ci peuvent alors être considérés comme valablement protégés) et 23 jours après la deuxième injection chez les bovins. Pour les bovins, compte tenu des connaissances scientifiques générales et des pratiques habituelles en immunologie, il peut être raisonnablement estimé que l'immunité est établie, et que le bovin est valablement protégé, environ 15 jours après la vaccination.

A la lumière de ces éléments, le Gecu FCO considère que, si le contexte épidémiologique permet d'avoir la certitude que le ruminant a été vacciné dans les conditions spatio-temporelle décrites ci-dessus permettant de garantir une absence de virémie lors de l'installation de l'immunité, il pourrait être considéré comme valablement protégé et admis aux échanges, sans analyse particulière quant à son statut vis-à-vis de la FCO, au terme d'un délai de l'ordre, par exemple pour le vaccin dont le RCP a été examiné :

- pour un ovin, d'un mois après la première injection ;
- pour un bovin, d'une quinzaine de jours après la deuxième injection (soit 45 jours après la première injection).

b) Ruminant risquant d'être en état de virémie lors l'installation de l'immunité post-vaccinale car ayant pu être contaminé dans les semaines précédentes

Un ruminant risque d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité s'il vit en zone infectée ou menacée par la FCO et qu'il a été vacciné :

- en période d'activité des vecteurs ;
- ou en période d'inactivité des vecteurs moins de 60 jours après l'arrêt de l'activité des vecteurs ;

- *ou en période d'inactivité des vecteurs à une date ne permettant pas de le considérer valablement protégé par la vaccination avant la reprise de l'activité des vecteurs (au vu des caractéristiques du vaccin utilisé).*

*Si un ruminant est en état de virémie avant d'être valablement protégé à l'aide d'un vaccin à virus inactivé, la question des effets qu'aurait la vaccination sur la virémie se pose. A la connaissance du Gecu FCO, aucune étude n'a décrit ces effets (quel que soit le sérotype). Chez un bovin infecté, la virémie peut durer jusqu'à trois mois, malgré la présence d'anticorps circulants neutralisants post-infectieux. Aussi, chez un bovin en état de virémie avant d'être valablement protégé par la vaccination, la réaction immunitaire post-vaccinale pourrait ne pas permettre une diminution de la virémie plus accentuée que celle observée naturellement chez un ruminant infecté non vacciné. Le Gecu FCO estime donc que la vaccination d'un ruminant en état de virémie lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale pourrait soit, ne pas modifier la virémie, soit ne la diminuer que de façon modérée.*

*Par conséquent, le Gecu FCO estime que pour un ruminant récemment vacciné ayant pu être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité, il serait nécessaire de vérifier qu'il n'est plus en état de virémie avant de l'admettre aux échanges afin de s'assurer qu'il n'est pas source de virus infectieux.*

*Pour ce faire, le Gecu FCO estime qu'il pourrait être soumis à un test par PCR en tenant compte du délai d'installation de l'immunité post-vaccinale protectrice (par exemple, pour le vaccin dont le RCP a été examiné, pour un ovin, un mois environ après la première injection et pour un bovin, une quinzaine de jours après la deuxième injection (soit 45 jours après la première injection)) et du délai d'installation de la virémie chez les ruminants infectés.*

*Les ruminants fournissant un résultat négatif à ce test pourraient être considérés comme valablement protégés par la vaccination et non en état de virémie. Ils pourraient, par conséquent, être admis aux échanges.*

## **2. Protocole d'étude**

*En ce qui concerne « un protocole d'étude qui pourrait être rapidement mis en œuvre sur le terrain » pour étayer une demande d'autorisation des mouvements après l'installation de l'immunité, sans la réalisation d'un test d'identification du virus, le Gecu FCO estime qu'une telle étude :*

- *mériterait d'être réalisée, non pas sur le terrain, mais dans des conditions expérimentales, afin de maîtriser la date d'infection des animaux et de disposer de résultats précis ;*
- *ne pourrait pas être menée à terme rapidement.*

*Une étude expérimentale des effets sur la virémie de la vaccination anti-FCO chez un ruminant infecté pourrait reposer sur un protocole comportant (i) l'inoculation d'une dose virale infectante à divers lots de ruminants, puis (ii) leur vaccination anti-FCO à des dates différentes après l'infection selon les lots et (iii) l'estimation de la durée de la virémie par réalisation de PCR à intervalles réguliers.*

*Une telle étude risquerait de démontrer que la vaccination anti-FCO d'un ruminant en état de virémie ne modifie pas ou peu la virémie, ce qui ne permettrait pas d'étayer la demande de révision réglementaire souhaitée par la DGAI.*

**Conclusions et recommandations**

Le Gecu FCO réuni le 18 avril 2008 à l'Afssa et par moyens télématiques, a évalué le risque de virémie chez des ruminants vaccinés contre la FCO. Il estime que :

- Un ruminant ne risque pas d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité post-vaccinale :
  - s'il vit en zone indemne ;
  - ou si, vivant dans une zone infectée ou menacée par la FCO, il a été vacciné pendant la période d'inactivité des vecteurs :
    - au moins 60 jours après l'arrêt de l'activité des vecteurs
    - et
    - suffisamment longtemps avant la reprise de l'activité des vecteurs pour que l'immunité post-vaccinale ait le temps de s'installer (durée déterminée au vu des caractéristiques du vaccin utilisé).

Dans ces conditions, un ruminant pourrait être admis aux échanges, sans analyse particulière quant à son statut vis-à-vis de la FCO, au terme d'un délai de l'ordre, par exemple, pour le vaccin dont le RCP a été examiné par le Gecu FCO :

- pour un ovin, d'un mois après la première injection;
  - pour un bovin, d'une quinzaine de jours après la deuxième injection (soit 45 jours après la première injection).
- Un ruminant risque d'être en état de virémie lors de l'installation de l'immunité s'il vit en zone infectée ou menacée par la FCO et s'il a été vacciné :
    - en période d'activité des vecteurs ;
    - ou en période d'inactivité des vecteurs moins de 60 jours après l'arrêt de l'activité des vecteurs ;
    - ou en période d'inactivité des vecteurs à une date ne permettant pas de le considérer valablement protégé par la vaccination avant la reprise de l'activité des vecteurs (au vu des caractéristiques du vaccin utilisé).

Dans ces conditions, un ruminant récemment vacciné devrait faire l'objet d'une vérification de l'absence de virémie par la réalisation d'un test par PCR, avant un mouvement vers une zone indemne en tenant compte du délai d'installation d'une immunité post-vaccinale protectrice (par exemple, pour le vaccin dont le RCP a été examiné, pour un ovin, un mois environ après la première injection et pour un bovin, une quinzaine de jours après la deuxième injection (soit 45 jours après la première injection)) et du délai d'installation de la virémie chez les ruminants infectés.

Par ailleurs, le Gecu FCO considère que les effets sur la virémie d'une vaccination anti-FCO chez des ruminants en état de virémie pourraient être étudiés dans des conditions expérimentales, dans le cadre d'études dont les résultats ne pourraient pas être disponibles rapidement et risqueraient de démontrer que la vaccination anti-FCO, dans ces conditions, ne modifie pas ou peu la virémie.

**Mots clés** : Fièvre catarrhale ovine, bluetongue, vaccination »

**Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments**

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du 10 avril 2008 portant sur les délais et les conditions sous lesquels les ruminants vaccinés contre la FCO pourraient être admis aux échanges dès l'installation de l'immunité post-vaccinale.

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

Pascale BRIAND