



Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 24042

To cite this version:

Fontaine, Charlotte, Laura . *Echec vaccinal en élevage bovin : Résultats d'une enquête auprès des vétérinaires praticiens français*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 152 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

ECHEC VACCINAL EN ELEVAGE BOVIN : RESULTATS D'UNE ENQUETE AUPRES DES VETERINAIRES PRATICIENS FRANÇAIS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

FONTAINE Charlotte, Laura
Née, le 22 octobre 1994 à CHAMBERY (73)

Directeur de thèse : M. Gilles FOUCRAS

JURY

PRESIDENT :
M. Jacques IZOPET

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Gilles FOUCRAS
M. Pierre SANS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*

A Monsieur le Professeur Jacques Izopet

Professeur des Universités de Toulouse, Praticien hospitalier au CHU de Toulouse

Service de Virologie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur Gilles Foucras

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui m'a permis de construire mon sujet de thèse, et qui m'a aidé grandement dans l'élaboration de ce travail.

Pour son encadrement, son optimisme et sa patience

Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Sans

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Productions animales – Économie

Qui nous a aidé dans l'aboutissement de ce travail, et qui nous fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Avec toute ma gratitude

Table des matières

1. Partie 1 : Étude bibliographique	15
1.1. La vaccination : principe et modalités	16
1.1.1. Caractéristiques et objectifs de la vaccination	16
1.1.2. Principes de la vaccination	17
1.1.2.1. Entrée de l'antigène vaccinal dans l'organisme et reconnaissance du danger	17
1.1.2.1.1. <i>Les barrières immunologiques</i>	<i>17</i>
1.1.2.1.2. <i>La reconnaissance des antigènes par les cellules du système immunitaire</i>	<i>18</i>
1.1.2.2. L'immunité adaptative	19
1.1.2.2.1. <i>Reconnaissance de l'antigène et apprêtement des CPA</i>	<i>19</i>
1.1.2.2.2. <i>Les lymphocytes T auxiliaires (LTh)</i>	<i>20</i>
1.1.2.2.3. <i>La réponse immunitaire adaptative à médiation humorale</i>	<i>21</i>
1.1.2.2.4. <i>La réponse immunitaire à médiation cellulaire</i>	<i>22</i>
1.1.2.3. La mémoire immunitaire.....	23
1.1.2.3.1. <i>Les cellules impliquées dans la mémoire immunitaire.....</i>	<i>23</i>
1.1.2.3.2. <i>Cinétique de la mémoire immunitaire</i>	<i>24</i>
1.1.2.3.3. <i>Application aux vaccins.....</i>	<i>24</i>
1.1.3. Vaccins et vaccinations	25
1.1.3.1. Les différents types de vaccins	25
1.1.3.1.1. <i>Les vaccins vivants</i>	<i>25</i>
1.1.3.1.2. <i>Les vaccins inertes.....</i>	<i>27</i>
1.1.3.2. Les adjuvants	28
1.1.3.3. Les différentes voies d'administration.....	30
1.1.3.4. Développement et commercialisation du médicament vétérinaire	30
1.1.3.4.1. <i>De la conception à l'AMM</i>	<i>30</i>
1.1.3.4.2. <i>Obtention de l'AMM.....</i>	<i>33</i>
1.2. Aspect appliqué de la vaccination en élevage bovin	34
1.2.1. Objectifs de la vaccination en élevage bovin	34
1.2.1.1. Stratégies vaccinales	34
1.2.1.2. Vaccination et épidémiologie	35
1.2.1.2.1. <i>Vaccination contre des maladies épizootiques.....</i>	<i>35</i>
1.2.1.2.2. <i>Vaccination contre des maladies enzootiques.....</i>	<i>36</i>
1.2.1.3. Place de la vaccination dans les plans ÉcoAntibio 1&2	36
1.2.2. Mise en place d'un protocole vaccinal en élevage bovin	37
1.2.2.1. Maladies majeures justifiant le recours à la vaccination dans les troupeaux bovins	37

1.2.2.1.1. <i>La diarrhée virale bovine (BVD)</i>	37
1.2.2.1.2. <i>Les entérites néonatales (ENN)</i>	43
1.2.2.1.3. <i>Les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE)</i>	47
1.2.2.1.4. <i>Les mammites</i>	51
1.2.2.2.1. <i>Choix des valences vaccinales</i>	53
1.2.2.2.2. <i>Choix des animaux à vacciner</i>	54
1.2.2.2.3. <i>Choix de la proportion d'animaux à vacciner dans un cheptel</i>	56
1.2.2.2.4. <i>Détermination de la période de vaccination</i>	57
1.2.3. Modalités de vaccination des bovins en pratique	58
1.2.3.1. L'acte vaccinal.....	58
1.2.3.2. Modalités de conservation du vaccin.....	59
1.2.4.3. Promotion de la vaccination en élevage bovin	62
1.2.5.1. Effets indésirables : défaut d'innocuité.....	63
1.2.5.1.1. <i>Effets indésirables liés au type de vaccin utilisé et au principe actif vaccinal</i> 64	
1.2.5.1.2. <i>Effets indésirables liés à l'animal</i>	65
1.2.5.1.3. <i>Effets indésirables et pharmacovigilance</i>	65
1.2.5.3. Gestion des échecs vaccinaux.....	68
1.2.5.3.1. <i>Vaccinogilance</i>	68
1.2.5.3.2. <i>Qualification de l'échec</i>	68
1.2.5.3.4. <i>Conclusion</i>	69
2. Partie 2	71
2.1. Contexte et motivations de l'étude	72
2.2. Matériel et méthodes	73
2.2.1. Élaboration du questionnaire	73
2.2.1.1. Choix de la population d'étude	73
2.2.1.2. Construction du questionnaire	74
2.2.1.3. Choix du mode de diffusion.....	75
2.2.2. Analyse des données	75
2.2.2.1. Protocole de récolte des données	75
2.2.2.2. Méthode d'analyse des données.....	75
2.3. Résultats	76
2.3.1. Données générales sur les réponses et répondants	76
2.3.1.1. Nombre de réponses collectées et évolution dans le temps	76
2.3.1.2. Appareil utilisé pour la saisie des réponses	76
2.3.1.3. Complétion et durée des réponses.....	77
2.3.2. Statut du vétérinaire et de sa clientèle vis-à-vis de la vaccination	78
2.3.2.1. Type de clientèle.....	78
2.3.2.3. Nombre de protocoles vaccinaux mis en place dans les élevages en moyenne 80	
2.3.2.4. Vaccination et attente des éleveurs	81
2.3.2.6. Maladies concernées par les échecs vaccinaux.....	83

2.3.3.	BVD et échec vaccinal.....	84
2.3.3.1.	Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre la BVD.....	84
2.3.3.2.	Attitude(s) adoptée(s) face à un échec vaccinal contre la BVD	86
2.3.4.	Échec vaccinal et entérites néonatales des veaux (ENN).....	87
2.3.4.1.	Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre les ENN.....	87
2.3.4.2.	Cause principale d'échec vaccinal contre les ENN	88
2.3.4.3.	Propositions faites à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les ENN ...	89
2.3.5.	Échec vaccinal et bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE) ..	90
2.3.5.1.	Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre les BPIE	91
2.3.5.2.	Principales causes d'échec vaccinal contre les BPIE	91
2.3.5.3.	Propositions à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les BPIE.....	92
2.3.6.	Échec vaccinal et mammites	93
2.3.6.1.	Principales motivations de l'éleveur à vacciner contre les mammites	93
2.3.6.2.	Causes principales d'échec vaccinal contre les mammites.....	94
2.3.6.3.	Propositions à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les mammites.....	94
2.3.7.	L'échec vaccinal en élevage bovin	95
2.3.7.1.	Informations pour la gestion des échecs vaccinaux.....	95
2.3.7.2.	Sources d'informations dans le cadre des échecs vaccinaux	96
2.3.7.3.	Principaux moyens de déclarer un défaut d'efficacité	97
2.3.7.4.	Degré de répercussion d'un échec vaccinal et impact sur la clientèle	97
2.3.7.5.	Mise en situation.....	98
2.3.7.6.	Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court-terme ..	100
2.3.7.7.	Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme. ...	102
2.4.	Discussion	103
2.4.1.	Analyse des modalités de diffusion du questionnaire	103
2.4.1.1.	Envoi du questionnaire par courriel.....	103
2.4.2.	Analyse du contenu du questionnaire	105
2.4.2.1.	Statut des vétérinaires et des élevages face à la vaccination	105
2.4.2.2.	Étude de l'échec vaccinal dans le cas des différentes maladies.....	106
2.4.2.3.	Promotion de l'acte vaccinal en élevage.....	107
2.5.	.Conclusion	108
ANNEXE 1 : Tableau récapitulatif des vaccins avec une AMM bovin en France.....		112
ANNEXE 2 : Questionnaire diffusé en ligne.....		128

Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Apprêtement des cellules présentatrices d'antigène	20
<u>Figure 2</u> : Schéma simplifié de la réponse immunitaire adaptative	23
<u>Figure 3</u> : Cinétique de la réaction immunitaire adaptative à médiation humorale et à médiation cellulaire face à un antigène X.....	24
<u>Figure 4</u> : Les différentes étapes de création d'un vaccin	31
<u>Figure 5</u> : Les différentes étapes de la composition d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin.....	33
<u>Figure 6</u> : Objectifs de la vaccination et niveaux de protection offerts aux échelles individuelle et collective	34
<u>Figure 7</u> : Exemples de messages de promotion de la vaccination.....	63
<u>Figure 8</u> : Évolution du nombre de réponses dans le temps de l'étude	76
<u>Figure 9</u> : Évaluation des différents modes de saisie des réponses au questionnaire	77
<u>Figure 10</u> : Temps de saisie des réponses	77
<u>Figure 11</u> : Répartition des différents types de clientèles dans l'étude	78
<u>Figure 12</u> : Nombre de réponses pour chaque pourcentage de la clientèle ayant recours à la vaccination	79
<u>Figure 13</u> : Nombre de protocole mis en place dans les élevages dans la clientèle en fonction des différents types de production	80
<u>Figure 14</u> : Estimation de la satisfaction des éleveurs vis à vis de la vaccination en fonction des différentes clientèles et de leur type de production	81
<u>Figure 15</u> : Fréquence d'observation des échecs vaccinaux chez les vétérinaires interrogés..	82
<u>Figure 16</u> : Fréquence d'observation des échecs vaccinaux en fonction du type de production majoritaire de la clientèle.....	82
<u>Figure 17</u> : Fréquence d'observation des échecs vaccinaux en fonction de la satisfaction estimée de la clientèle.....	83
<u>Figure 18</u> : Maladies pour lesquelles les vétérinaires ont déjà connu un échec vaccinal	83
<u>Figure 19</u> : Maladies pour lesquelles les vétérinaires ont déjà connu un échec vaccinal en fonction du type de production majoritaire de la clientèle	84
<u>Figure 20</u> : Signes conduisant les vétérinaires à suspecter un échec vaccinal contre le BVDV	85
<u>Figure 21</u> : Signes conduisant les vétérinaires à suspecter un échec vaccinal contre la BVD chez les vétérinaires ayant déjà été confronté à ce cas	85
<u>Figure 22</u> : Attitudes adoptées face à un échec vaccinal contre la BVD	86
<u>Figure 23</u> : Attitudes adoptées face à un échec vaccinal contre la BVD chez les vétérinaires ayant déjà été confrontés à ce cas	87
<u>Figure 24</u> : Principaux signes d'échec vaccinal contre les ENN.....	87
<u>Figure 25</u> : Principales causes d'échec vaccinal contre les ENN selon les vétérinaires	88

<u>Figure 26</u> : Principales causes d'échec vaccinal contre les ENN en fonction du type de production majoritaire de la clientèle	89
<u>Figure 27</u> : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les ENN	89
<u>Figure 28</u> : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les ENN en fonction du type de production majoritaire de la clientèle	90
<u>Figure 29</u> : Principaux signes d'échec vaccinal contre les BPIE	91
<u>Figure 30</u> : Principales causes d'échec vaccinal contre les BPIE selon les vétérinaires	92
<u>Figure 31</u> : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les BPIE.....	92
<u>Figure 32</u> : Principales motivations dans la vaccination contre les mammites.....	93
<u>Figure 33</u> : Principales causes d'échec vaccinal contre les mammites selon les vétérinaires ..	94
<u>Figure 34</u> : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les mammites.....	95
<u>Figure 35</u> : Satisfactions des vétérinaires concernant la quantité d'informations disponibles sur les vaccins	96
<u>Figure 36</u> : Sources d'informations dans le cadre des échecs vaccinaux	96
<u>Figure 37</u> : Répartition des différents moyens de déclarer un défaut d'efficacité vaccinal	97
<u>Figure 38</u> : Impact des échecs vaccinaux.....	98
<u>Figure 39</u> : Attitudes adoptées par les vétérinaires suite à une mise en situation d'éleveur réfractaire à la vaccination.....	98
<u>Figure 40</u> : Attitudes adoptées par les vétérinaires suite à une mise en situation d'éleveur réfractaire à la vaccination en fonction du type de production majoritaire de leur clientèle	99
<u>Figure 41</u> : Attitudes adoptées par les vétérinaires suite à une mise en situation d'éleveur réfractaire à la vaccination en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de la vaccination	100
<u>Figure 42</u> : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court terme.....	101
<u>Figure 43</u> : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court terme en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de cette dernière	101
<u>Figure 44</u> : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme.....	102
<u>Figure 45</u> : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de cette dernière	103

Table des tableaux

<u>Tableau I</u> : Résultats des différents tests disponibles pour la BVD en fonction des statuts des animaux testés.....	39
<u>Tableau II</u> : Tests diagnostiques pour l'infection par le BVDV couramment utilisés dans les troupeaux bovins.....	40
<u>Tableau III</u> : Vaccins commercialisés contre le virus BVD	41
<u>Tableau IV</u> : Agents infectieux impliqués dans les gastro-entérites néonatales.....	44
<u>Tableau V</u> : Vaccins commercialisés contre les diarrhées néonatales. Erreur ! Le signet n'est pas défini.	
<u>Tableau VI</u> : Agents étiologiques des bronchopneumonies bovines	48
<u>Tableau VII</u> : Vaccins disponibles contre les BPI en France.....	48
<u>Tableau VIII</u> : Nombre de réponses pour chaque pourcentage de la clientèle ayant recours à la vaccination en fonction du type d'activité majeure de la clientèle	79

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation

AOM : Anticorps d'origine maternelle

ARN : Acide ribonucléique

BCR : B-Cell Receptor

BNP : Pancytopénie néonatale bovine ou Bovine neonatal pancytopenia

BPIE : Bronchopneumonies infectieuses enzootiques

BVD : Bovine viral diarrhea

BVDv : Bovine viral diarrhea virus

CCS : Comptage de cellules somatiques

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

DIVA : Differentiating infected from vaccinated individuals

EHEC : Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ETEC : Enterotoxigenic *Escherichia coli*

FCO : Fièvre catarrhale ovine

IBR : Rhinotrachéite infectieuse bovine

IFN - γ : Interféron gamma

IgA : Immunoglobuline de type A

IgD : Immunoglobuline de type D

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IL – X : Interleukine X

IM : Intramusculaire

IPI : Infecté Persistant Immunotolérant

IV : Intraveineux

LT : Lymphocyte T

LTfh : Lymphocyte T folliculaire helper

LTh : Lymphocyte T helper
MICA : MHC class I polypeptide-related sequence A
NK (cellules) : Natural killer
NLR: Nod-like receptor
PAMP : Pathogen-associated molecular pattern
PGRP: Peptidoglycan recognition protein
PRR : Pattern recognizing receptor
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RLR : Rig-like receptor
SC : Sous-cutané
TGF : Transforming growth factor
TRR: Toll-like receptor
VL : Vache laitière

PARTIE 1 :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. La vaccination : principe modalité

1.1.1. Caractéristiques et objectifs de la vaccination

Les vaccins sont utilisés pour induire une réponse immunitaire spécifique, systémique et/ou locale, de nature humorale et/ou cellulaire, pour initier ou améliorer la protection de l'hôte contre une infection virale, bactérienne ou éventuellement parasitaire. Ils jouent un rôle clef dans la prévention de certaines maladies virales ou bactériennes, mais aussi dans la réduction des conséquences morbides de ces infections. En effet, l'immunité post-vaccinale ne peut que rarement protéger totalement contre l'infection de l'animal, de ses tissus ou cellules cibles, mais elle permet de réduire la diffusion de l'infection, soit en la gardant localisée, soit en diminuant son intensité et les lésions associées. L'immunité post-vaccinale est généralement suffisante pour réduire la mortalité associée à certaines infections. La vaccination permet de prévenir ou au moins de réduire les signes cliniques de la maladie. Elle peut aussi permettre de réduire l'excrétion de l'agent pathogène par l'animal infecté, diminuant ainsi le risque de transmission au sein du groupe auquel l'animal appartient mais également d'empêcher la transmission à d'autres espèces. En réduisant la probabilité qu'un animal devienne porteur chronique de l'agent infectieux visé, elle réduit le risque pour certains animaux de devenir des réservoirs ou des vecteurs de cet agent.

En fonction de la nature de l'infection, de sa localisation systémique ou seulement locale, la réponse immunitaire devra être adaptée. Les processus locaux concernent le plus souvent l'appareil respiratoire et le tractus digestif.

La vaccination est aussi utilisée pour améliorer le transfert de l'immunité passive entre la mère et le veau, à travers l'ingestion des immunoglobulines colostrales. Dans ce cas-là, le vaccin choisi doit induire une forte immunité anticorps et le calendrier de vaccination doit être adapté pour favoriser l'accumulation des immunoglobulines dans le colostrum en fin de gestation (Pastoret *et coll.* 1997) (Holmgren 1991).

La plupart des vaccins visent à protéger vis-à-vis d'une infection virale ou bactérienne, mais un nombre réduit de vaccins sont dirigés contre d'autres agents comme par exemple *Tricophyton verrucosum*, un champignon agent de la teigne chez les bovins, qui n'est pas dénué de risque zoonotique. Le vaccin contient des microconidies viables issues d'une souche atténuée. Les vaccins antiparasitaires vétérinaires actuellement disponibles permettent d'atténuer l'expression clinique de la maladie, sans pour autant empêcher l'infection elle-même. Des vaccins visant des parasites internes des bovins, comme *Fasciola hepatica* ou les helminthes, sont étudiés (Bourdoiseau 2017) (Hewitson *et coll.* 2014) (Acosta *et coll.* 2008).

La vaccination est ainsi l'un des moyens les plus efficaces de se prémunir contre les maladies infectieuses, et elle est également le seul moyen actuel de prévenir certaines infections virales, en l'absence d'antiviraux à large spectre.

Ainsi, les vaccins vétérinaires servent tout d'abord à protéger la santé animale, mais en vaccinant les animaux contre certains agents zoonotiques, ils permettent d'étendre la protection à l'homme et jouer un rôle dans la santé publique, comme c'est le cas notamment pour la rage (Brochier *et coll.* 1993).

Au-delà du but prophylactique, la vaccination peut permettre à long terme l'éradication de maladies. Chez l'homme, la première maladie à avoir été éradiquée par la vaccination massive des individus est la variole (Pastoret 2008). Chez les bovins, la peste bovine a été éradiquée en 2011 grâce à un programme d'éradication basé sur la vaccination, et est ainsi devenue la première maladie animale à être éradiquée (Fournié *et coll.* 2014).

La réponse immunitaire chez un organisme vacciné se déroule en deux étapes : une réponse immunitaire primaire lors de la première administration du vaccin, puis une réponse immunitaire secondaire ou anamnestic, lors des rappels vaccinaux. L'intérêt de la vaccination réside dans le fait qu'elle représente un premier contact, en principe inoffensif, avec l'antigène vaccinal permettant à l'organisme de produire une réponse immunitaire plus efficace, plus rapide et protectrice lors du second contact infectieux. (Pastoret 2011).

Ainsi, la vaccination se fonde sur deux caractéristiques essentielles du système immunitaire : sa spécificité et sa mémoire.

1.1.2. Principes de la vaccination

1.1.2.1. Entrée de l'antigène vaccinal dans l'organisme et reconnaissance du danger

1.1.2.1.1. Les barrières immunologiques

Plusieurs barrières protègent l'organisme du contact ou de la colonisation par des agents infectieux ; ces barrières sont actives et doivent être prises en compte au moment de la vaccination.

La première barrière est une barrière physique, comme la peau ou les muqueuses. L'étanchéité est assurée par les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, la kératine et éventuellement les phanères. Certaines muqueuses possèdent également un mouvement mécanique, comme par exemple l'appareil muco-ciliaire des voies respiratoires, permettant de limiter l'entrée des agents pathogènes. Enfin, certaines muqueuses produisent des sécrétions protectrices, comme le mucus, la salive et le sébum. Les agents pathogènes franchissent ces barrières physiques et chimiques à la faveur de microlésions ou par inoculation. C'est le cas également des vaccins qui doivent être administrés au-delà de ces barrières physiques ou chimiques.

Ainsi, les muqueuses constituent des interfaces majeures entre l'organisme et le milieu extérieur : elles sont la porte d'entrée de nombreux agents pathogènes, car les barrières physiques y sont moindres, expliquant que les muqueuses possèdent un système de défense immunitaire organisé pour suppléer le déficit des barrières physiques. Au sein des muqueuses digestive et respiratoire, la protection locale est principalement assurée par la production d'immunoglobulines de type A (IgA) à leur surface (Foucras *et coll.* 2008) (Mc Dermott *et coll.* 2014). (Holmgren 1991).

1.1.2.1.2. *La reconnaissance des antigènes par les cellules du système immunitaire*

Une fois ces différentes barrières traversées, l'agent pathogène est pris en charge par l'immunité de type inné. Cette réponse immunitaire, non spécifique, fait intervenir deux types d'acteurs. Tout d'abord une composante cellulaire, avec les macrophages tissulaires et les mastocytes, qui participent à la phagocytose, mais aussi les cellules cytotoxiques appelées Natural Killer ou les cellules lymphoïdes innées (ILC) productrices de cytokines. L'autre composante de la réponse immunitaire innée est humorale, avec des récepteurs solubles et le système du complément. (Espinosa *et coll.* 2010).

La phase de reconnaissance de l'agent pathogène est très rapide. Elle fait intervenir des récepteurs, les PRRs (ou Pattern Recognition Receptors), à la surface et dans le cytoplasme des cellules de l'immunité qui permettent la reconnaissance des microbes. Sur un même type cellulaire, plusieurs PRRs différents sont exprimés. Ces récepteurs sont classés en deux grands groupes. Tout d'abord ceux capables de déclencher la phagocytose : les SR (Scavenger Receptors), les récepteurs de type lectine, qui sont liés aux membranes, et les pentraxines qui sont sécrétées. La deuxième catégorie correspond à ceux qui permettent l'activation de certaines cellules immunitaires : les TLRs (Toll-like Receptors) qui sont membranaires, les RLR (RIG-Like Receptors), les NLR (NOD-Like Receptors) et les PGRP (Peptidoglycan Recognition Proteins), qui sont tous cytoplasmiques. Chaque PRR a une spécificité qui lui est propre vis à vis de motifs auxquels il est capable de se lier. À titre d'exemple, parmi les TLR, TLR2 et TLR4 sont les récepteurs des lipoprotéines et du lipopolysaccharide, respectivement. TLR7 est capable de reconnaître l'ARN double brin, en général d'origine virale (Akira 2006).

Les PRRs reconnaissent des motifs présents chez les agents pathogènes que l'on appelle des PAMPs pour Pathogen-Associated Molecular Patterns. Ce sont des ligands exogènes constituant des motifs conservés au cours de l'évolution, qui peuvent être communs à plusieurs microbes, mais qui sont absents chez les organismes supérieurs. Ces PAMPs sont souvent essentiels à la survie des micro-organismes (Palm *et coll.* 2009), (Peiser *et coll.* 2002), (Janeway *et coll.* 2002) (Bendtsen 2011) (Akira 2001).

L'interaction entre un PAMP et le PRR est directe, mais il existe également une voie de reconnaissance indirecte de l'agent pathogène, par la voie du complément. Dans ce cas-là, ce sont des opsonines comme les anticorps qui vont permettre la reconnaissance puis déclencher la cascade d'activation du complément.

Enfin, une troisième voie de reconnaissance est possible grâce aux cellules NK. Les cellules NK sont des lymphocytes impliqués dans l'immunité innée, dont la principale fonction est de détruire les cellules cancéreuses ou celles infectées par un virus. Pour ces cellules, le mécanisme de reconnaissance est plus complexe. Dans une situation physiologique, une cellule NK possède un récepteur-inhibiteur, capable de reconnaître le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme. Ainsi, lorsque ces cellules reconnaissent le CMH-I, leur activation est inhibée. Si la cellule est infectée,

l'expression du CMHI diminue à sa surface, rendant alors l'activation possible : la cellule est activée et lyse la cellule cible. Une autre voie d'activation des cellules NK est possible via les molécules MICA, molécules de danger sécrétées par l'organisme, même si le CMH-I est toujours présent à la surface des cellules infectées (Lanier 1992) (Pandey 2007).

Tous ces mécanismes de reconnaissance conduisent au déclenchement de la réaction inflammatoire, et ce quel que soit l'agent pathogène, qu'il soit d'origine vaccinale ou non. Cette réaction inflammatoire fait intervenir plusieurs types cellulaires et moléculaires, et a pour but de détruire l'agent pathogène. Pour y parvenir, plusieurs mécanismes se mettent en place, comme la phagocytose, l'activation du complément et celle des cellules NK.

1.1.2.2. L'immunité adaptative

1.1.2.2.1. Reconnaissance de l'antigène et apprêtement des CPA

En parallèle, la reconnaissance de l'agent pathogène par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) comme les cellules dendritiques permet d'activer les mécanismes de l'immunité adaptative. Les cellules dendritiques, qui sont présentes aux barrières, dans la peau et les muqueuses sont spécialisées dans la capture des antigènes, et dégradent leurs protéines en fragments peptidiques (Espinosa 2010). A l'état immature, les CPA vont capturer l'antigène au sein des tissus infectés. Pour cela, les DC possèdent une grande diversité de PRR à leur surface, leur permettant de détecter à peu près n'importe quel micro-organisme. La reconnaissance et l'internalisation de l'antigène peuvent se faire par pinocytose ou endocytose, voire phagocytose en fonction de sa taille ou de sa présentation physique. L'agent pathogène est alors pris en charge par ces cellules, ses protéines sont dégradées en peptides de petites tailles qui sont immunogènes lorsqu'ils sont associés à une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I ou de classe II en fonction des modalités d'apprêtement de l'antigène. Le couple CMH-peptide est ensuite exprimé à la surface de la CPA, comme le montre la figure 1. (Regnault 1999) (Akira 2006).

Le CMH de classe I présente en priorité des peptides d'origine **endogène**, c'est à dire présents dans le cytoplasme de la cellule. Le plus souvent il s'agit de protéines virales ou bactériennes lors d'infection, ou éventuellement des protéines produites par la cellule elle-même. Il existe aussi un phénomène dit de présentation croisée, qui permet la prise en charge de protéines exogènes par le CMH-1. Ce phénomène est facilité par la reconnaissance par les TLR ou CD40.

Le CMH de classe II présente des peptides d'origine **exogène**, c'est-à-dire des peptides produits à partir de protéines extracellulaires comme par exemple des micro-organismes (virus, bactéries ou parasites), ou intracellulaires mais confinés aux endosomes (Amigorena 1999) (Guermonprez 2002).

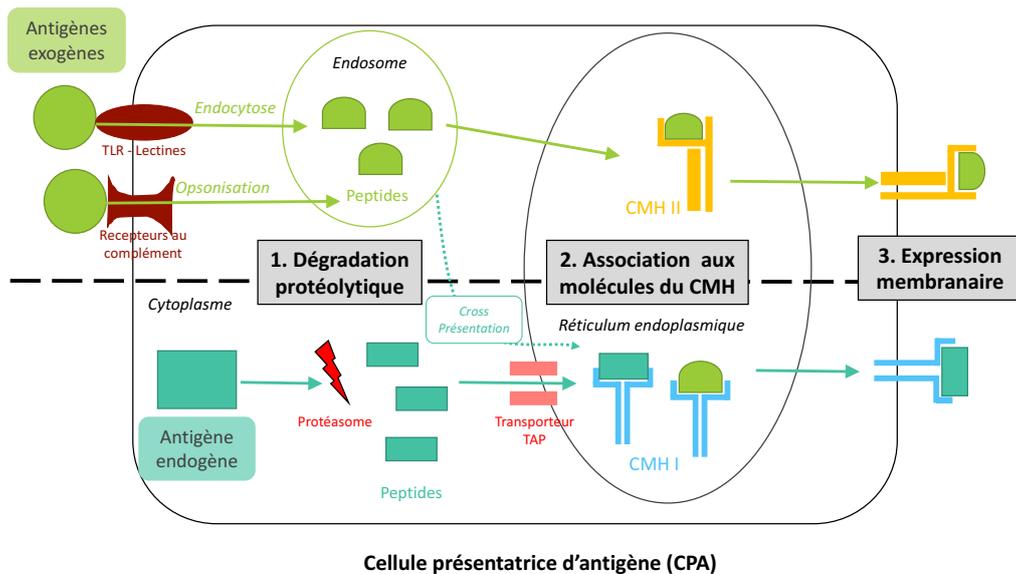


Figure 1 : Apprêtement des cellules présentatrices d'antigène (Espinosa, 2010)

1.1.2.2.2. Les lymphocytes T auxiliaires (LTh)

L'étape suivante est la présentation de ces peptides antigéniques aux lymphocytes T (LT) qui va conduire à leur activation. Pour cela, les CPA migrent vers les organes lymphoïdes secondaires par voie lymphatique. Les lymphocytes T CD4⁺ (LTCD4⁺) naïfs présents dans les organes lymphoïdes secondaires possèdent des récepteurs TCR (pour T Cell Receptor), capables de reconnaître des complexes CMH_{II}-peptides à la surface des CPA. Après la reconnaissance du complexe CMH_{II}-peptide par le TCR, le LT CD4 est activé et la réponse immunitaire adaptative débute. Lors de son activation, le LT CD4 naïf reçoit de nombreux signaux qui vont induire sa différenciation en cellule effectrice. Cinq types d'effecteurs majeurs ont été identifiés, permettant au système immunitaire de s'adapter qualitativement et quantitativement au type d'agent pathogène à éliminer. Ces signaux sont principalement des cytokines et des chimiokines, molécules de faibles poids moléculaires, permettant aux cellules de communiquer au sein du système immunitaire, mais aussi avec les autres cellules de l'organisme (Espinosa 2010) (Pestka 2004) (Szabo 2002).

- Les LTh de type 1 : induits par l'action conjointe de l'IL-12 et de l'IFN γ . Ils sont principalement produits lors d'infection par des micro-organismes intracellulaires, nécessitant une réponse à médiation cellulaire. Ils modulent l'activation des macrophages, des cellules NK et des lymphocytes T CD8⁺.
- Les LTh de type 2 : induits majoritairement par l'action de l'IL-4 ; ils promeuvent principalement la réponse humorale de type anticorps et la réponse allergique, vis à vis de micro-organismes extracellulaires ou de parasites. Ils coopèrent avec les lymphocytes B et favorisent la réponse anticorps ; ils favorisent aussi la différenciation et la maturation des mastocytes et des éosinophiles
- Les LTh de type 17 : induits par de nombreuses cytokines et chimiokines parmi lesquelles l'IL-6, -23, -21 et le TGF- β . Ces cellules favorisent la réponse vis à vis

des bactéries et des champignons. Ils permettent entre autres le recrutement des granulocytes neutrophiles, et ainsi l'amplification de la réponse inflammatoire.

- Les LT_{fh} (Lymphocytes T folliculaires) induits par l'action de l'IL-21 et de l'IL-6 au sein des organes lymphoïdes secondaires, apportant l'aide aux lymphocytes B pour la production d'anticorps.

Ainsi la réponse adaptative est classiquement décomposée en deux réponses complémentaires et simultanées, d'intensité plus ou moins forte en fonction de l'antigène inducteur et du type de L_{Th} favorisé : une réponse à médiation cellulaire et une réponse anticorps (Amigorena 1999).

1.1.2.2.3. La réponse immunitaire adaptative à médiation humorale

La réponse anticorps repose sur les lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes qui sont les cellules assurant la production d'anticorps, également appelés immunoglobulines. Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines globulaires synthétisées par les plasmocytes, que l'on trouve dans le plasma et les autres liquides biologiques. Elles sont composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, qui s'assemblent pour former une structure caractéristique en Y. Chaque anticorps reconnaît spécifiquement un ou plusieurs antigènes avec une plus ou moins grande affinité. Il existe cinq classes d'immunoglobulines, selon la chaîne lourde : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE (Espinosa 2010).

Les lymphocytes B sont contenus dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires, et n'ont pas un accès direct aux antigènes, au moment de leur entrée dans l'organisme. Les antigènes sont transportés avec la lymphe drainée à partir d'un territoire tissulaire éventuellement infecté, ou bien par les cellules présentatrices d'antigène comme les cellules dendritiques qui ont capté l'antigène avant de migrer et de le présenter aux lymphocytes T. (Abbas 1989) Les lymphocytes B possèdent un BCR (pour B-Cell Receptor), immunoglobuline transmembranaire, capable de se lier à un antigène dont elle est spécifique. Une fois l'antigène lié au BCR, il est internalisé, puis dégradé sous forme de peptides pour être présenté par le CMH-II, afin de pouvoir interagir avec un lymphocyte T_{fh}. Ce lymphocyte T_{fh} complète l'activation du lymphocyte B. S'engage alors une phase d'amplification clonale : le lymphocyte B entre en multiplication et subit de nombreuses mitoses. Au cours de cette amplification clonale, les lymphocytes B vont se différencier en migrant vers la médulla du nœud lymphatique ou la pulpe rouge de la rate, pour évoluer en lymphocytes B mémoires ou en plasmocytes sécrétant des IgM solubles dirigés contre l'antigène initial. En parallèle, les clones des lymphocytes B continuent de proliférer et forment un centre germinatif où les gènes codant la région de reconnaissance hypervariable vont subir des hypermutations somatiques et une commutation de classe. Ces événements vont conduire à la production d'IgG ou à la différenciation en cellules mémoires. Cette étape reçoit l'aide des LT auxiliaires de type 2. Les plasmocytes et les anticorps sécrétés gagnent la circulation sanguine pour rejoindre les tissus, y compris celui où se situait le foyer initial, de façon non-spécifique, S'engage alors la phase effectrice pour éliminer les micro-organismes (Espinosa 2010).(Franco 1995).

Ainsi, les immunoglobulines vont neutraliser les antigènes des microbes en se liant à eux, neutralisant ainsi l'adhérence aux cellules et l'infection virale ou les possibilités de multiplication. Les IgG permettent également l'activation ciblée du complément et l'activation et la stimulation de certaines cellules comme les cellules NK, les macrophages et les granulocytes éosinophiles, entraînant la destruction de l'agent (Espinosa 2010).

1.1.2.2.4. La réponse immunitaire à médiation cellulaire

La réponse à médiation cellulaire repose principalement sur les lymphocytes CD8+. Suite à la captation de l'antigène par les CPA, ces dernières migrent dans les organes lymphoïdes secondaires proches. Deux modes de reconnaissance vont alors se mettre en place. Les lymphocytes naïfs CD8+ reconnaissent les complexes CMH_I-peptides dont ils sont spécifiques, grâce à leur TCR. Une coopération cellulaire s'établit alors entre le lymphocyte T CD8, la CPA et le lymphocyte Th1 activé : ce dernier sécrète de nombreuses cytokines permettant la prolifération et la différenciation des LT CD8. Cette multiplication conduit à une amplification clonale du LT CD8 sélectionné par le ou les antigènes présentés. Cette amplification clonale est proportionnelle à l'intensité du stimulus. L'étape suivante permet la différenciation des LT CD8 en lymphocytes T cytotoxiques effecteurs (LTc), qui synthétisent de nombreuses cytokines et sécrètent des granules lytiques contenant perforine et granzyme. En présence des LTh, les LT CD8 peuvent également se différencier en LT mémoires. Les LTc effecteurs quittent les organes lymphoïdes secondaires par voie lymphatique, gagnent la circulation générale et le tissu infecté. Une fois dans le tissu, les LTc lysent les cellules cibles, c'est-à-dire des cellules infectées par un microbe qui présentent à leur surface ses peptides associés aux molécules du CMH-I.

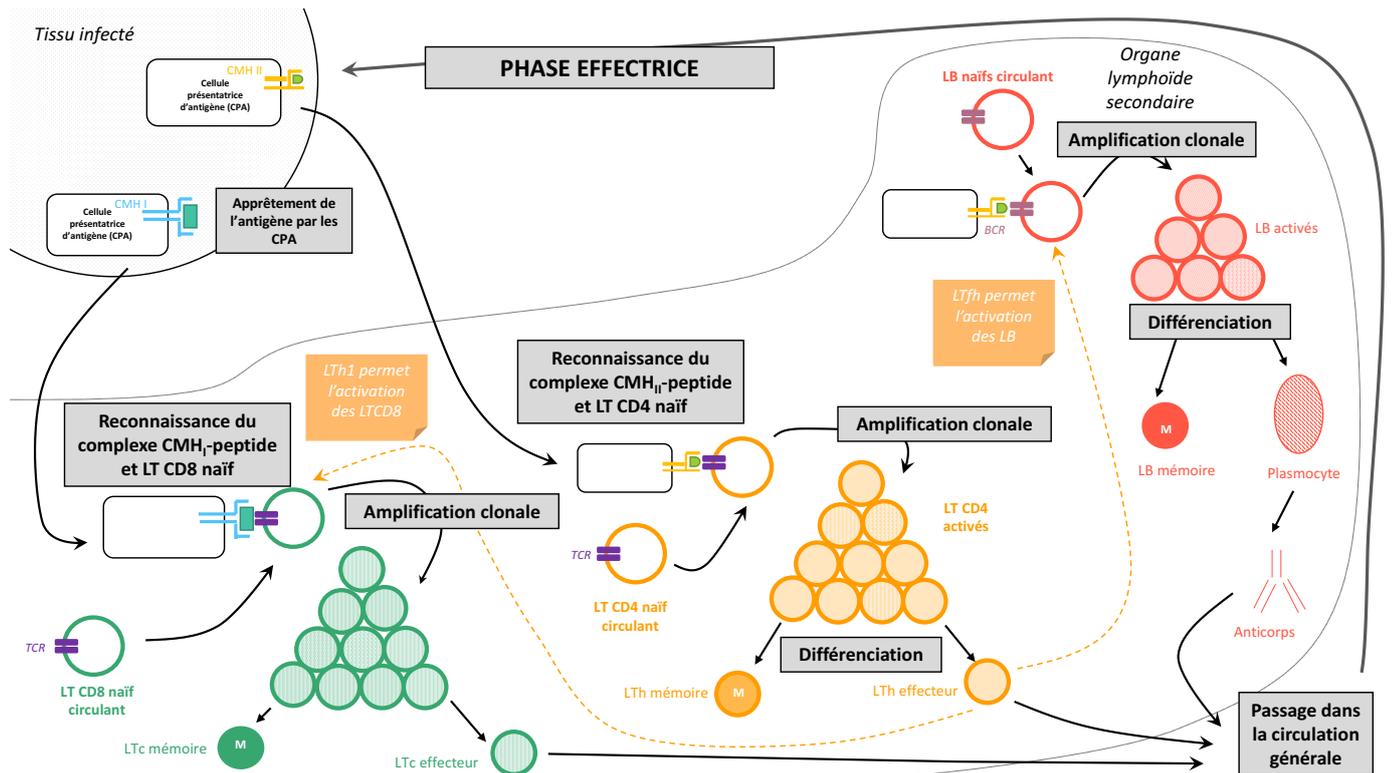


Figure 2 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire adaptative (Espinosa, 2010)

1.1.2.3. La mémoire immunitaire

Suite à un premier contact avec l'agent pathogène, au-delà de la réponse effectrice, l'organisme constitue une réserve de cellules dites mémoire, capable de persister longtemps dans l'organisme et après que l'antigène a été éliminé. La vaccination utilise cette mémoire immunitaire, qui est à l'origine d'une réponse secondaire plus ample, plus rapide et plus efficace lors du second contact avec le même agent pathogène ou un agent partageant une partie de ses antigènes. Les cellules mémoire persistent dans l'organisme pendant des durées relativement longues, plusieurs années voire toute la vie de l'organisme qui les héberge même en l'absence de l'antigène. Leur durée de vie est variable, mais elle est généralement plus courte pour les lymphocytes T que pour les lymphocytes B (Espinosa 2010) (Pradeu 2018) (Zinkernagel 2003).

1.1.2.3.1. Les cellules impliquées dans la mémoire immunitaire

Concernant la mémoire anticorps, les plasmocytes mémoire se localisent dans la moelle osseuse et sécrètent de faibles quantités d'anticorps assurant une protection permanente, jusqu'à plusieurs années après le premier contact immunisant. Les lymphocytes B mémoire quant à eux ne sécrètent pas d'anticorps, mais vont re-circuler dans l'organisme et s'accumulent dans tous les organes lymphoïdes secondaires (rate, nœuds lymphatiques et formations lymphoïdes des muqueuses). Lors d'un second contact avec l'antigène dont ils sont spécifiques, ils seront

mobilisés les premiers. Se produisent alors les mêmes évènements cellulaires que lors de la réponse primaire, mais avec la participation de cellules mémoire. Cette réponse secondaire possède un temps de réaction qui est alors beaucoup plus court, de moins de 24h, car les cellules mémoire requièrent des signaux activateurs, quantitativement et qualitativement moindres. De plus, l'amplification clonale lors de la réponse secondaire est plus forte, et la phase de plateau de plus longue durée, qui est suivie d'une phase de décroissance plus lente. Ce même phénomène est observé pour la réponse à médiation cellulaire, pour les lymphocytes T mémoire (Espinosa, 2010).

1.1.2.3.2. Cinétique de la mémoire immunitaire

La cinétique de réponse est donc différente lors d'un second contact avec l'antigène par rapport au premier (Figure 3).

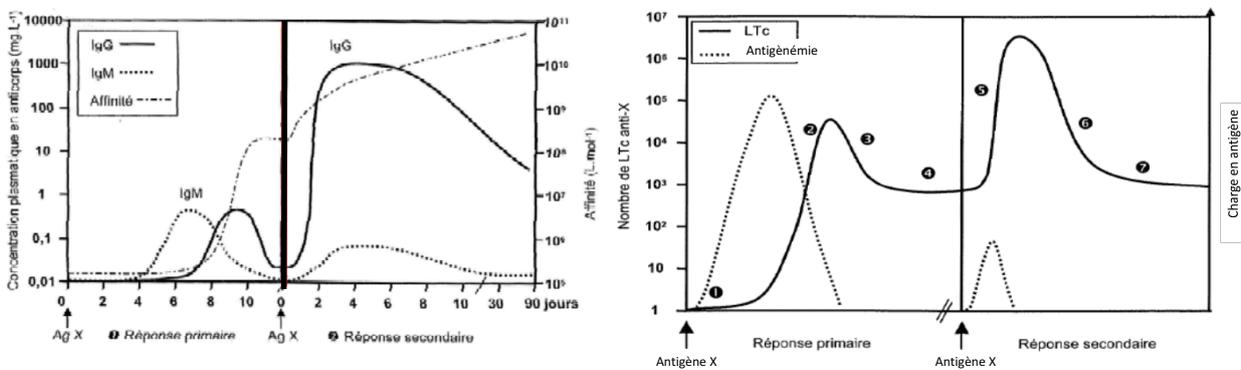


Figure 3 : Cinétique de la réaction immunitaire adaptative à médiation humorale et à médiation cellulaire face à un antigène X (Espinosa, 2010)

Une première immunisation avec un antigène choisi induit une réponse immunitaire primaire, avec une production d'IgG et d'IgM relativement faible, et ce, sept jours après administration. Si une deuxième inoculation a lieu dans les semaines qui suivent la première, une réponse immunitaire plus rapide et plus intense est déclenchée, avec un taux d'IgG sécrétées qui augmente dans les deux jours post-contact (Pastoret, 2001).

1.1.2.3.3. Application aux vaccins

Ainsi, dans le cas d'un vaccin, le nombre d'administrations nécessaires pour la primo-vaccination dépend du pouvoir immunogène du vaccin : plus ce dernier est grand, plus l'intensité de la réponse immunitaire initiale sera grande et ce vaccin ne nécessitera alors qu'une seule administration. À l'inverse, pour les vaccins peu immunogènes, il faudra plusieurs administrations de primo-vaccination pour atteindre une réponse d'intensité équivalente (Tizard, 1992). Dans ce cas-là, l'intervalle entre les différentes administrations doit être supérieur ou égal à deux semaines. Conventionnellement, l'intervalle entre deux

administrations se situe entre deux et quatre semaines, mais des études ont mis en évidence qu'une augmentation de ce délai au-delà de quatre semaines permettrait d'augmenter la réponse immunitaire secondaire (Schwartzkoff, 1993).

Suite à la primo-vaccination, une exposition naturelle à l'agent pathogène permettra une amplification de l'immunité chez la population vaccinée. Cependant, dans la plupart des cas, la nature de cette amplification, reste très variable et imprévisible, tant qualitativement que quantitativement. Ainsi, des rappels vaccinaux à intervalles réguliers sont nécessaires pour assurer une amplification contrôlée et connue de l'immunité, permettant à l'individu vacciné d'être correctement protégé vis à vis de l'agent pathogène. La durée de l'intervalle entre rappels dépend du type du vaccin utilisé selon qu'il est vivant ou inerte (Tableau 1). L'immunisation induite par un vaccin vivant est généralement plus pérenne que celle induite par un vaccin inactivé (Pastoret, 2001) car d'une façon générale, ce dernier est moins immunogène

La vaccination exploite les propriétés de la réponse immunitaire mémoire, et en effectuant des rappels à intervalles de temps réguliers, il est possible d'entretenir la mémoire de l'organisme vis-à-vis de l'antigène qu'elle cible.

1.1.3. Vaccins et vaccinations

1.1.3.1. Les différents types de vaccins

Un vaccin, pour déclencher une réponse immunitaire protectrice (efficacité) sans expression clinique associée, doit être immunogène mais inoffensif (innocuité) pour l'organisme. Pour réunir ces conditions, le vaccin se compose d'un antigène mais aussi quelquefois d'un adjuvant lorsque l'antigène est inerte afin d'augmenter l'immunogénicité du vaccin qui a été perdue par inactivation de l'agent. Ainsi on peut distinguer deux grands types de vaccins (Richard 2010) : les vaccins vivants et les vaccins inertes dans lesquels l'agent infectieux a été tué (inactivé) ou bien lorsqu'une fraction de l'agent seulement est présente (protéines de paroi, toxines, ...). En fonction du type de vaccin, la réponse immunitaire induite est différente. Il est donc crucial de connaître le type de vaccin utilisé, afin d'induire la réponse la plus adéquate face à l'agent pathogène contre lequel on souhaite protéger l'animal. Les différentes catégories de vaccins sont les suivantes :

1.1.3.1.1. Les vaccins vivants

Les vaccins vivants dits **atténués** sont des vaccins dans lesquels l'agent pathogène a gardé la capacité de se multiplier chez l'hôte, sans présenter de risque pathogène dans les conditions habituelles d'utilisation (Eloit, 1998). Ils peuvent être produits de différentes façons :

- à partir de souches spontanément avirulentes
- par sélection à l'aveugle de souches virales atténuées : on cherche alors à isoler un clone de virulence plus faible dans une population virale initiale. Pour cela, on peut utiliser une procédure de mutagénèse préalable au processus de sélection, afin de faciliter celle-ci. Cette sélection peut être réalisée par différentes techniques, comme par exemple des passages multiples en culture cellulaire, des passages par infection

d'espèces animales autres que l'espèce cible, une multiplication à basse température, etc. Suite à ces opérations, des essais sont conduits pour vérifier la stabilité de l'atténuation obtenue, mais le risque de réversion vers une souche de plus forte virulence n'est pas nul. Pour les virus, le risque de recombinaison avec un virus sauvage en cas d'infection concomitante est réel (Eloit, 2001).

- par délétion ciblée de gènes ou mutagenèse dirigée : le vaccin est alors dit recombinant. Il s'agit ici d'identifier des protéines et les gènes codants correspondant qui jouent un rôle dans la virulence de l'agent pathogène, de le/les rendre inopérant(s) par différentes techniques pour obtenir la souche vaccinale (Eloit, 1998).

Il existe également des vaccins vivants dits **vectorisés**. Ces vaccins reposent sur la connaissance des protéines de l'agent pathogène responsable de l'apparition de l'immunité chez l'hôte. On insère alors les gènes codants ces protéines dans un micro-organisme « vecteur », qu'il soit viral (adénovirus, poxvirus,...) ou bactérien (Salmonelles par exemple). Ces vecteurs sont eux-mêmes modifiés pour ôter tout caractère pathogène pour l'hôte auquel le vaccin sera administré. Parmi ces vaccins vectorisés, on distingue deux types :

- Les vaccins vectorisés réplicatifs : dans ce cas, le vecteur a conservé sa capacité de multiplication chez l'hôte, malgré l'insertion du gène étranger dans son génome. Il n'existe qu'un seul vaccin de ce genre en médecine vétérinaire, et il est utilisé pour vacciner les renards contre la rage, par voie orale.
- Les vaccins vectorisés non réplicatifs : ils ont été créés afin de limiter le risque de diffusion et de transmission du vecteur vaccinal entre les hôtes. Les micro-organismes vecteurs n'ont pas la capacité de se multiplier chez l'espèce destinataire du vaccin, parce que l'espèce ne fait pas partie de leur tropisme ou à cause d'une délétion d'un ou plusieurs gènes essentiels à cette multiplication dans leur génome.

Les vaccins vivants permettent d'activer les deux voies de présentation que nous avons décrites pour les CPA : la voie endogène (avec le CMH_I) et la voie exogène (avec le CMH_{II}) (Figure 1). La réponse induite sera donc à la fois humorale et cellulaire. La réponse immunitaire à médiation cellulaire est souvent primordiale pour lutter contre certains agents pathogènes, et pour tous ceux-là, l'emploi d'un vaccin vivant atténué est préférable. L'avantage majeur des vaccins dits vivants réside dans leur capacité à déclencher une réponse immunitaire très proche de celle engendrée par un isolat sauvage du même agent pathogène. De plus, les vaccins vivants stimulent aussi l'immunité au sein des muqueuses, et ils sont donc utilisables pour la vaccination par voie locale, comme la voie nasale. La réponse vaccinale obtenue sera plus pérenne que celle obtenue avec des vaccins inactivés, ce qui réduit le nombre d'injections nécessaires en primo-vaccination (en général, une seule administration suffit) (Espinosa 2010, Pastoret 2001).

Cependant, les vaccins vivants restent capables de se multiplier, et peuvent provoquer des troubles, notamment en cas d'immunodépression. Une souche vaccinale vivante peut subir une réversion, ou se recombiner avec une souche sauvage présente chez l'hôte au même moment, avec un gain du pouvoir pathogène. Les risques biologiques associés aux vaccins vivants sont plus grands que ceux des vaccins inertes ; leur utilisation n'est pas dénuée de risques qu'il faudra estimer, tout comme leur fabrication, du point de vue de la biosécurité. (Detmer 2006).

Dans une étude récente (Perry, 2017), il a été démontré que l'utilisation de vaccins vivants atténués avait une influence sur les performances de reproduction en élevage laitier. En effet, des génisses ayant été vaccinées avec des vaccins vivants contre la BVD et IBR avant la mise à la reproduction avaient de moins bonnes performances de reproduction que des génisses vaccinées avec des vaccins inertes. Ces observations sont à pondérer en fonction du respect du protocole vaccinal et du moment de la reproduction par rapport aux administrations de vaccins. Ainsi, l'utilisation d'un vaccin inerte semble être l'option la mieux sécurisée lorsque elle précède de peu la période de reproduction.

Enfin, les conditions de conservation de ces vaccins sont généralement plus exigeantes, et requièrent parfois le maintien de la chaîne du froid jusqu'à l'administration.

1.1.3.1.2. Les vaccins inertes

Les vaccins **inertes**, contiennent des agents tués, qui sont donc totalement incapables de se multiplier, aussi bien *in vivo* que *in vitro* (Eloit, 1998). Ces vaccins se différencient par le mode d'isolement de l'agent pathogène qu'ils visent.

Les vaccins dits **inactivés** sont des vaccins dans lesquels l'agent est tué. Ils sont obtenus par l'exposition de l'agent pathogène à une contrainte physique (chaleur, rayons ultra-violet, etc.), à une contrainte chimique (formol, etc.) ou à une combinaison des deux (Richard, 2010). Ces contraintes entraînent une perte totale du pouvoir infectieux de l'agent pathogène sélectionné, tout en conservant son immunogénicité (Eloit, 1998). Ces procédures d'inactivation sont correctement contrôlées et définies, le risque associé est donc minime.

Les connaissances actuelles permettant l'identification des principales protéines cibles de la réponse immunitaire (les antigènes), il est alors possible de créer des vaccins contenant uniquement ces antigènes : ce sont les vaccins **sous-unitaires**. Ils peuvent être obtenus de deux façons différentes (Richard, 2010) :

- par purification : le micro-organisme sélectionné pour être l'antigène vaccinal est fragmenté pour ne conserver que les épitopes immunogènes, bien qu'il existe des vaccins pour lesquels l'épitope sélectionné est synthétisé et couplé à une protéine porteuse.
- par génie génétique : dans certains cas, l'agent pathogène ne peut pas ou ne peut que difficilement être purifié, car il ne peut pas être cultivé, ou lorsque le rendement est trop faible. Il est alors possible de faire appel au génie génétique (Eloit, 1998). Il s'agit d'exprimer le gène correspondant à l'antigène sélectionné (s'il s'agit d'une protéine) dans un système *in vitro* (bactérie, levure, etc.). Ces vaccins sont d'une innocuité parfaite du point de vue infectieux, et permettent de limiter les risques de contamination de l'environnement et du personnel dans le cas de maladies zoonotiques.

L'absence de multiplication et d'excrétion de l'agent vaccinal, ainsi que l'impossibilité de réversion rendent les vaccins tués très sûrs d'utilisation, ils sont généralement très stables, et réduisent le risque de contamination de l'environnement par une souche vaccinale. Leur

stabilité rend également l'association de valences vaccinales plus facile et plus sûre, *a priori* (Richard, 2010). La production ne nécessite pas de lyophilisation, le produit étant déjà stable, mais l'ajout d'adjuvants vaccinaux est nécessaire pour assurer l'efficacité du vaccin. En effet, à l'état brut, c'est-à-dire sans adjuvant, les vaccins inertes induisent une réponse immunitaire de très faible intensité, quelquefois même non détectable et très majoritairement humorale. Ainsi, ces vaccins ne pourront pas être utilisés pour les agents pour lesquels la réponse à médiation cellulaire est essentielle. De plus, ils peuvent difficilement être utilisés pour les vaccins par voie muqueuse, car ils sont incapables d'induire une immunité muqueuse significative (Eloit, 2001). En outre, l'immunité induite par les vaccins inactivés est souvent peu pérenne, réduisant l'intervalle entre chaque rappel vaccinal. Enfin, l'immunogénicité de ces vaccins étant réduite, ils doivent contenir une quantité relativement grande d'antigène et un adjuvant . (Richard 2010). (Tableau 1)

Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des vaccins inertes et vivants (Espinosa 2010, Richard 2010, Eloit 1998)

	<u>Vaccins inertes</u>	<u>Vaccins vivants</u>
<i>Innocuité</i>	Excellente	Risque de recombinaison ou de réversion de la souche vaccinale
<i>Stabilité</i>	Très stable	Variable
<i>Conservation</i>	Facile	Contraignante (froid)
<i>Voie(s) d'administration possible(s)</i>	Parentérale	Parentérale Muqueuse
<i>Réponse immunitaire induite</i>	Plutôt humorale Peu pérenne, rappels fréquents	Humorale, cellulaire, muqueuse Pérenne, rappels peu fréquents
<i>Adjuvants</i>	Essentiels	Peu utiles
<i>Biosécurité</i>	Risque très faible voir nul	Risque de transmission horizontale et inter-espèce

1.1.3.2. Les adjuvants

Comme indiqué précédemment, certains types de vaccin nécessitent l'ajout d'un adjuvant dans la préparation vaccinale pour augmenter l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale. Les adjuvants ne sont cependant pas dépourvus d'effets secondaires.

Les adjuvants sont définis comme des molécules ou des complexes macromoléculaires qui augmentent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire adaptative vis à vis d'un antigène. (Espinosa 2010). Ainsi, les adjuvants peuvent apporter des signaux artificiels au système immunitaire, permettant d'initier et d'amplifier la réponse. Par cette action, les adjuvants

permettent de diminuer le nombre d'administrations et la dose antigénique nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire efficace. Certains adjuvants permettent également d'orienter la réponse immunitaire vers le type (c'est-à-dire type 1 ou 2 par exemple) le plus adapté contre l'agent pathogène considéré. (Spickler 2003). Les adjuvants doivent donc être correctement sélectionnés en fonction de la nature de l'antigène, du type de réponse immunitaire attendu, de la voie d'administration du vaccin et de la population cible de la vaccination (espèce, âge, destination). En effet, certains adjuvants, en améliorant la réponse immunitaire vaccinale, peuvent permettre de vacciner et d'obtenir une réponse vaccinale satisfaisante chez les populations dont le système immunitaire est plus faible, comme les individus très jeunes, ou très âgés, les femelles gravides par exemple (Reed, 2009).

Les adjuvants peuvent être classés en deux catégories (Reed, 2009 ; Pastoret 2001 ; Gerdt 2015) :

- Les adjuvants **immunostimulants**, agissent directement sur le système immunitaire pour améliorer la réponse à un antigène. Cette catégorie contient des ligands des TLR, des saponines, ou des exotoxines bactériennes. Leurs mécanismes d'action sont multiples : ils peuvent augmenter l'affinité des TLR pour leur ligand, stimuler la production de cytokines, augmenter la quantité d'antigène disponible pour les CPA, etc. En stimulant la production de certaines cytokines, ces adjuvants peuvent sélectionner préférentiellement l'une ou l'autre des modalités de la réponse immunitaire adaptative (humorale ou cellulaire). À titre d'exemple, un adjuvant favorisant la production d'interféron gamma (IFN- γ), d'IL-2 ou d'IL-12 stimulera préférentiellement la réponse adaptative à médiation cellulaire. En résumé, les adjuvants immunostimulants permettent d'augmenter l'intensité et l'orientation de la réponse immunitaire (Spickler 2003, Reed 2009).
- Les adjuvants **vecteurs** présentent l'antigène vaccinal au système immunitaire de manière optimale. On trouve dans cette catégorie les sels d'aluminium, les émulsions, les liposomes. Parmi ces adjuvants, certains sont capables de former des dépôts antigéniques à court terme (huit à dix jours pour les adjuvants de Freund, les émulsions huileuses) ou de plus long terme (un à six mois pour certaines nano- et microparticules utilisées comme adjuvants, par exemple les cyanoacrylates), avec libération pulsatile de l'antigène. Ces dépôts limitent la dégradation des antigènes vaccinaux dans le foie, et permettent de fournir du substrat aux CPA de façon prolongée. De plus, ces adjuvants peuvent également être vecteurs des immunostimulants présentés précédemment. Ainsi, ces adjuvants vecteurs permettent de prolonger la réponse immunitaire (Spickler 2003, Reed 2009).

Cependant, les adjuvants, en tant qu'agents permettant d'accroître l'intensité de la réponse immunitaire vaccinale, peuvent également susciter des effets indésirables (Spickler, 2003). Ces effets indésirables sont conditionnés par les interactions spécifiques entre adjuvant et antigène. Les effets systémiques et non spécifiques peuvent être : une hyperthermie, une arthrite, une uvéite, de l'anorexie, de la douleur et de la léthargie. Néanmoins, les effets indésirables imputables aux adjuvants les plus fréquents sont majoritairement locaux, et peuvent aller de la simple inflammation au point d'injection au développement d'un granulome ou d'un abcès

stérile (cas rares). Dans le cas des animaux de production, ces réactions inflammatoires peuvent être la cause d'une saisie à l'abattoir, le plus souvent partielle de la carcasse. Ces réactions inflammatoires peuvent persister longtemps, et peuvent parfois être associées à un défaut d'efficacité (Spickler, 2003).

Théoriquement, les adjuvants augmentent également le risque de réaction auto-immune et le risque d'apparition d'une anémie hémolytique. (Spickler, 2003), mais ces situations ont été rarement décrites dans les espèces de production.

Le choix des adjuvants pour les vaccins muqueux est primordial, car ils doivent être capables non seulement de persister en milieu muqueux, mais aussi de protéger l'antigène vaccinal avant de le délivrer aux CPA présentes au sein du tissu muqueux. En outre, les adjuvants utilisés pour la vaccination mucale doivent être capables de stimuler à la fois la production d'immunoglobulines de type A et la production d'immunoglobulines de type G. Ils doivent en outre être très bien tolérés par l'organisme. (Holmgren 1991)

1.1.3.3. Les différentes voies d'administration

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs voies d'administration sont possibles pour la vaccination, sans pour autant qu'elles soient équivalentes.

Les vaccins inertes doivent être administrés par voie parentérale (Pastoret 2001), d'une manière générale, par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Le volume à injecter est souvent compris entre 0,5 et 5 ml, selon la taille de l'espèce cible. Néanmoins, un compromis est recherché entre le volume à administrer et la dose la plus faible permettant de déclencher une réponse immunitaire. Pour certaines productions particulières, d'autres voies d'administration sont possibles pour les vaccins inertes, comme par exemple la vaccination des œufs dans les espèces avicoles, ou les vaccins hyper-osmotiques pour les poissons.

Les vaccins vivants peuvent être administrés par voie parentérale ou par voie muqueuse, notamment orale ou nasale. La dose d'antigène administrée est réduite, puisqu'il suffit d'avoir une quantité d'antigène vaccinal minimale et suffisante à une multiplication d'un niveau suffisant pour provoquer l'apparition de la réponse immunitaire. Les faibles doses qui sont nécessaires et la possibilité d'une administration par voie muqueuse rendent la vaccination de masse plus accessible avec des vaccins vivants.

1.1.3.4. Développement et commercialisation du médicament vétérinaire

Du point de vue légal, en médecine vétérinaire, le vaccin est un médicament immunologique défini de la façon suivante : tout médicament vétérinaire administré en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité. (Directive 2001/82/CE *Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0001 - 0066*).

1.1.3.4.1. De la conception à l'AMM

Avant de débiter un programme de développement d'un vaccin vétérinaire, les industriels évaluent différents points et tentent de répondre à différentes questions :

- La taille du marché potentiel : les propriétaires ou les éleveurs de l'espèce cible de cette vaccination sont-ils disposés à vacciner leurs animaux contre la maladie ? Et si tel est le cas, à quel prix ? Cette question est particulièrement importante dans le cas des productions animales, où l'éleveur est un entrepreneur. Il est considéré de façon empirique qu'un éleveur engagera, pour la prévention d'une maladie, un montant correspondant à environ 20% des frais générés par la survenue de cas dans son troupeau. (Pastoret, 2001). Ce pourcentage peut cependant varier en fonction de la situation épidémiologique dans laquelle se trouve l'élevage.
- La probabilité pour que les travaux de recherche et de développement aboutissent réellement au développement d'un vaccin, tant sur le plan technique, logistique qu'économique. Les industriels prennent en compte tous ces facteurs limitants.
- La rentabilité finale de ce développement : combien coûteront au total les travaux nécessaires au développement de ce vaccin ? Quel sera le coût de revient du vaccin ?
- Les besoins et les attentes pour ce vaccin sur le marché du médicament vétérinaire : ce vaccin répond-il à un besoin parmi les valences déjà disponibles pour l'espèce concernée, ou représente-t-il une avancée technologique dans son domaine ? Ce volet de positionnement revêt une importance majeure avant le développement vaccinal.

Si le programme de développement est engagé, un long processus en plusieurs étapes est nécessaire avant la commercialisation d'un produit (Figure 4)

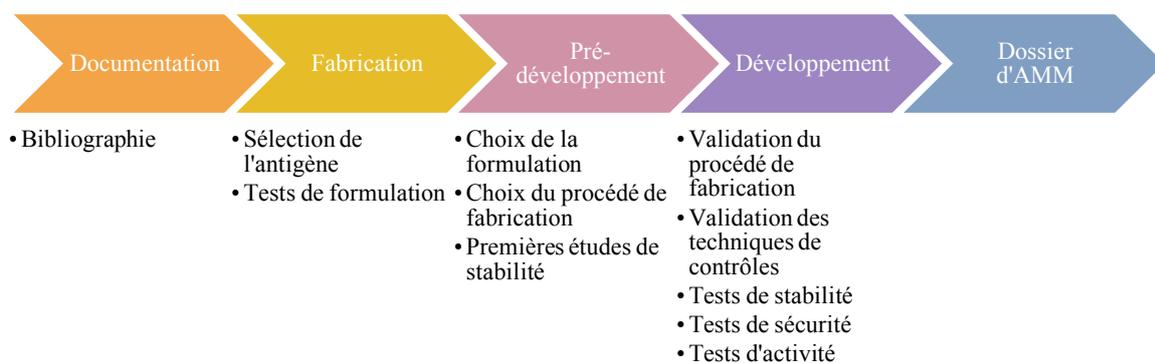


Figure 4 : Les différentes étapes de création d'un vaccin (Pastoret, 1997)

La première étape vers la création d'un nouveau vaccin consiste en une analyse bibliographique de l'ensemble des connaissances disponibles sur l'agent pathogène en question. S'en suit une étape d'étude de la composition et de la mise en production de ce vaccin. Dans le cas où le vaccin viserait un agent pathogène encore non exploité, il est important de connaître les mécanismes physiopathologiques associés à l'infection, tout en respectant les trois postulats de Koch. Ainsi, on détermine quelle(s) partie(s) de l'agent pathogène constituera l'antigène vaccinal. Il est également important de connaître la nature de la réponse immunitaire induite, afin d'orienter la production vers une souche vaccinale vivante ou inerte (d'autres facteurs entrent en jeu dans ce choix). De plus, en fonction du type de vaccin retenu, plusieurs adjuvants

sont testés. Des vaccins expérimentaux ayant chacun une formulation différente sont alors créés et sont évalués en fonction de la réponse immunitaire qu'ils induisent et du niveau de protection qu'ils assurent.

Lors de la phase de pré-développement du vaccin, la meilleure formulation est sélectionnée, et des lots de vaccins prototypes sont produits à plus large échelle, permettant ainsi de déterminer les différents procédés de fabrication et, avec eux, les moyens de les contrôler. Une grille de contrôle qualité est ainsi mise en place, afin de suivre le produit tout au long de la chaîne de fabrication. Au cours de cette étape, des premières études de stabilité sont effectuées, notamment en étudiant la relation entre la dose et l'effet du vaccin, permettant ainsi de déterminer, pour chaque vaccin prototype, des doses minimales et maximales d'activité et de sécurité.

Enfin, la phase de développement débute dès la validation des étapes de fabrication et des méthodes de contrôle mises en place lors des étapes précédentes, sous le contrôle des autorités gouvernementales. En effet, la création et la mise en vente d'un nouveau vaccin en médecine vétérinaire sont des processus très encadrés au niveau réglementaire, notamment par l'Union Européenne et par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). La nature même du procédé de fabrication d'un vaccin, que ce soit l'étape de culture ou de l'assemblage du produit fini sans stérilisation finale, oblige les fabricants à assurer une protection particulière contre les contaminations directes ou croisées, mais aussi une protection de l'environnement dans le cas où la souche vaccinale utilisée serait pathogène ou exotique au territoire où il est fabriqué. (Directive 2001/82/CE *Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0001 - 0066*). Ainsi, l'ANSES répertorie l'ensemble des bonnes pratiques relatives à la fabrication des vaccins en médecine vétérinaire concernant le personnel et sa protection, les locaux utilisés et le matériel autorisé, mais aussi des règles concernant la production du vaccin elle-même.

Les autorités gouvernementales contrôlent également les tests de stabilité, de sécurité et d'activité réalisés lors du développement du vaccin. (Directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, *Journal officiel n° L 097 du 10/04/1992 p. 0001 - 0023*). Ces contrôles jouent un rôle important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments immunologiques

Pour mettre en évidence l'efficacité d'un vaccin, le recours à des épreuves infectieuses est indispensable. L'idéal est de démontrer la protection induite par le vaccin dans l'espèce cible, pour toutes les voies d'administration recommandées, à la dose minimale recommandée, et en utilisant le protocole vaccinal conseillé. Pour cela, il est nécessaire de réaliser une épreuve infectieuse chez des animaux vaccinés. Malheureusement, il est parfois impossible de réaliser cette épreuve dans l'espèce cible. Dans ce cas, le recours à des animaux de laboratoire est possible. La protection mise en évidence par cette épreuve sera ensuite corrélée à celle mise en évidence par des tests cliniques sur l'espèce cible.

Le choix de la souche de l'agent pathogène utilisée pour l'épreuve doit prendre en compte la pathogénicité et la virulence de l'agent, mais aussi les données épidémiologiques disponibles notamment sur la variabilité antigénique des isolats. Une épreuve avec une souche différente de celle utilisée pour la préparation du vaccin peut être utile pour mettre en évidence le degré de protection croisée permis par le vaccin. Lors de l'épreuve infectieuse, la quantité d'antigène

de vaccin administrée ainsi que la voie d'administration de l'agent pathogène sont des paramètres importants et nécessitant une optimisation et une validation préalable.

Parmi les tests réalisés, on cherche également à prouver la stabilité génétique de la souche vaccinale. C'est une étape obligatoire pour les vaccins vivants atténués.

Des tests de sécurité sont également effectués, au cours de l'administration d'une dose unique tout d'abord. D'éventuelles réactions locales et systémiques sont recherchées dans les quatorze jours qui suivent l'administration du vaccin. Si possible, les paramètres zootechniques (production de lait, performances de reproduction, etc.) doivent également être enregistrés. Toutes les réactions indésirables doivent être rapportées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : la perte d'appétit, l'abattement, les tremblements, des vomissements et de la diarrhée. Des tests de sécurité dans le cadre d'administrations répétées d'une seule dose, ou dans le cadre de surdosage sont également effectués.

L'ensemble de ces tests se terminent par des essais cliniques.

1.1.3.4.2. Obtention de l'AMM

Suite à ces étapes, le laboratoire ayant produit le vaccin va déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché, ou AMM auprès de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire qui dépend de l'Anses. Le dossier d'AMM est constitué de quatre parties distinctes (Figure 5) :

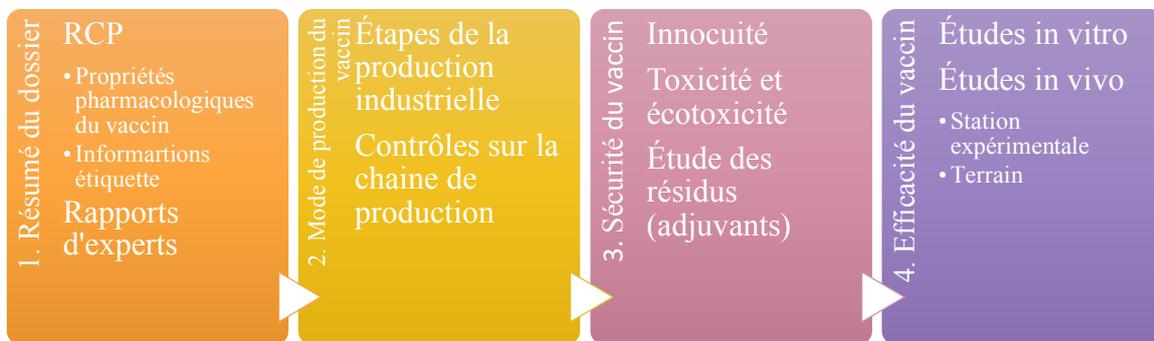


Figure 5 : Les différentes étapes de la composition d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin

La première partie constitue le résumé du dossier, et contient tous les renseignements administratifs nécessaires. Elle présente également le résumé des caractéristiques du produit, ou RCP, qui rassemble l'ensemble des caractéristiques pharmaceutiques, pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et thérapeutiques du vaccin. Le RCP comporte également les informations destinées à figurer sur l'étiquette, la notice technique et la publicité. Enfin, cette première partie doit également comporter les rapports d'experts jugeant la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin présenté.

La seconde partie concerne le mode de production du vaccin et les contrôles appliqués sur la chaîne de production. Il s'agit de préciser l'ensemble des aspects de la production industrielle prévus, de détailler chaque étape de production et chaque contrôle effectué.

La troisième partie du dossier d'AMM se rapporte à la sécurité du vaccin. Elle contient les informations concernant l'innocuité du produit, comme sa toxicité, les dangers auxquels est exposés l'utilisateur, l'écotoxicité du produit, mais aussi des études concernant la possible diffusion de la souche vaccinale et l'évaluation des risques de réversion de virulence ou de recombinaison génomique avec des souches sauvages. Une étude des résidus est obligatoire pour tous les adjuvants utilisés.

Enfin, **la quatrième partie** se concentre sur l'efficacité du vaccin. Elle présente l'ensemble des essais réalisés *in vitro* en laboratoire, et *in vivo*, en station expérimentale ou sur le terrain.

Le vaccin peut être commercialisé après obtention de l'AMM

1.2. Aspect appliqué de la vaccination en élevage bovin

1.2.1. Objectifs de la vaccination en élevage bovin

La vaccination en élevage bovin a deux objectifs majeurs :

- la protection clinique individuelle contre l'apparition des signes cliniques d'une maladie ou des conséquences de l'infection, comme l'avortement par exemple.
- la protection microbiologique à l'échelle collective, dans le but d'empêcher l'apparition de l'infection, ou *a fortiori* d'empêcher/de réduire la transmission de l'agent pathogène au sein de l'effectif, que ce soit l'élevage ou la population de bovins d'un territoire (Meyer, 2013).

1.2.1.1. Stratégies vaccinales

La vaccination a donc un objectif **prophylactique**, mais les modalités de cette protection varient en fonction de la population à protéger.

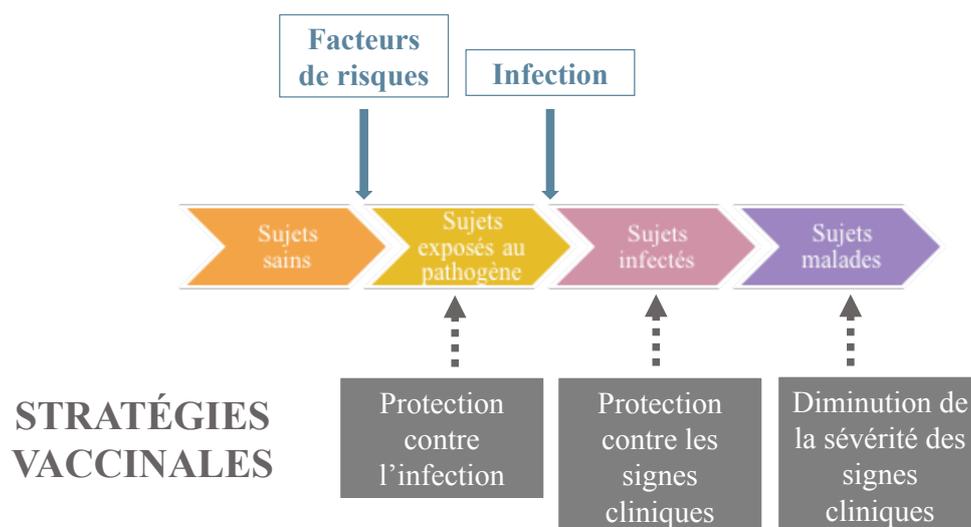


Figure 6 : Objectifs de la vaccination et niveaux de protection offerts aux échelles individuelle et collective

La vaccination peut donc permettre trois niveaux de protection :

- Elle peut protéger des individus sains contre l'infection par un agent pathogène auxquels ils sont exposés. Cette notion est théorique et c'est le niveau de protection le plus haut ; rares sont les vaccins qui le permettent.
- La vaccination peut également protéger les animaux contre l'apparition ou l'expression de signes cliniques après infection, ou diminuer l'intensité de ces signes chez les animaux infectés malades.
- Elle peut diminuer la multiplication et/ou l'excrétion de l'agent infectieux chez l'hôte et ainsi diminuer la probabilité de transmission de l'agent infectieux aux congénères ou à l'homme, soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'un vecteur.

Les différentes situations et stratégies vaccinales qui en découlent sont illustrées dans la figure 6. Elles déterminent le niveau d'exigence à avoir vis-à-vis d'un vaccin en termes de protection et d'efficacité. En fonction du cas de figure rencontré, la réussite de la vaccination ne sera pas évaluée de façon identique.

1.2.1.2. Vaccination et épidémiologie

L'objectif de la vaccination varie en fonction du profil épidémiologique de l'agent pathogène et de la maladie ciblés.

1.2.1.2.1. Vaccination contre des maladies épizootiques

Pour les maladies épizootiques ayant des conséquences économiques marquées à l'échelle de la population bovine (ou susceptibles d'interférer avec les échanges commerciaux, notamment), comme par exemple la fièvre catarrhale ovine, la vaccination doit permettre :

- soit de diminuer la prévalence de la maladie, permettant ensuite de mettre en place des mesures sanitaires en vue d'une éradication
- soit de contrôler la maladie et d'empêcher sa propagation à l'ensemble du cheptel français.

Dans ce cas, la vaccination a un intérêt majeur si elle permet en outre de différencier les animaux vaccinés des animaux infectés par la souche sauvage, en sérologie. On utilisera alors des vaccins dits vaccins DIVA pour Differentiating Infected from Vaccinated Animals. (Meyer, 2013). Un vaccin DIVA contient au moins une protéine antigénique de moins que l'agent pathogène correspondant ; cet antigène sert de « marqueur négatif ». Il s'accompagne d'un test diagnostique compagnon, le plus souvent un ELISA permettant de suivre l'infection par la souche sauvage dans la population en recherchant la réponse sérologique vis-à-vis de la protéine absente du vaccin, chez les animaux infectés. Ce test permet de différencier un animal infecté d'un animal vacciné, mais également d'évaluer la réponse à la vaccination en mesurant la séroconversion. (Van Oirschot, 1996). Par leurs propriétés, ces vaccins permettent la vaccination de masse des cheptels tout en conservant les moyens de détecter l'infection au plan sérologique. Il est ainsi possible d'identifier les troupeaux vaccinés infectés et de mettre en

place les mesures nécessaires pour empêcher la propagation du virus. De plus, les vaccins DIVA ont permis progressivement la mise en place de mesures sanitaires dans les troupeaux vaccinés et infectés, en permettant en sus une protection préalable. (Vannier 2007). Ces vaccins ne peuvent pas remplacer les mesures sanitaires d'éradication des maladies contagieuses (et notamment l'abattage systématique), mais représentent un complément intéressant

1.2.1.2.2. Vaccination contre des maladies enzootiques

Pour les maladies dont l'impact médical est marqué à l'échelle individuelle et qui ont une importance économique majeure pour la rentabilité de l'élevage du fait de leur fréquence et/ou de leur sévérité, comme par exemple les entérites néonatales, la vaccination est un outil d'aide à la maîtrise à l'échelle de l'élevage. Dans ce cadre-là, la vaccination a également un intérêt de santé publique : en réduisant ou en se substituant à l'utilisation de médicaments antibiotiques, elle permet de diminuer les résidus potentiels dans les produits d'origine animale et limite l'apparition d'antibio-résistances au sein des populations bactériennes (Meyer, 2013). Dans le contexte des plans ÉcoAntibio 1&2, cette utilisation de la vaccination est encouragée au sein des élevages.

1.2.1.3. Place de la vaccination dans les plans ÉcoAntibio 1&2

En 2012, le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, a initié le premier plan ÉcoAntibio, qui est un plan de réduction de l'usage des antibiotiques pour prévenir les problèmes liés à l'antibio-résistance en médecine vétérinaire, et dans le but de préserver l'efficacité des antibiotiques. (Synthèse ÉcoAntibio 2017). Ce plan ÉcoAntibio s'articulait autour de 5 axes, dont le deuxième axe visait à développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques, et parmi lesquelles figure la vaccination.

La problématique de l'antibio-résistance constitue en effet l'un des défis majeurs de santé publique du XXIème siècle : à partir de 2050, le nombre annuel de décès humains dus à l'antibio-résistance est estimé à 10 millions dans le monde, plaçant ce phénomène à la première place des causes de mortalité. (O'Neill, 2016). Or, un grand nombre de bactéries pathogènes sont communes à l'homme et à l'animal, et les mêmes familles d'antibiotiques sont utilisées en médecine vétérinaire et en médecine humaine. Ainsi, une utilisation non maîtrisée des antibiotiques, promeut la sélection de bactéries résistantes et peut avoir des conséquences dramatiques, quelle que soit l'espèce considérée, homme ou animal.

À la suite de l'application de ce premier plan ÉcoAntibio, l'objectif de diminution de 25% de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en France a été atteint et même dépassé : une diminution de 36,6% de l'exposition aux antibiotiques a été enregistrée sur la période. Certains usages ont été réduits de façon drastique, notamment avec une baisse de 81,3% de l'utilisation des céphalosporines de troisième et quatrième génération, et de 74,9% de celle des fluoroquinolones, trois familles d'antibiotiques considérées comme « critiques » (Moulin, 2017).

Un deuxième plan ÉcoAntibio a été mis en place en 2017, pour une durée de quatre ans. Il comprend entre autres, la vaccination dans la troisième action de son premier axe en prévoyant d'« *encourager l'usage des vaccins pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses* ».

Les deux objectifs de cette action sont :

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

Un des objectifs actuels de la vaccination en élevage bovin et, plus largement, dans les productions animales, est la prévention des maladies dans le but de diminuer l'utilisation des antibiotiques. En ce sens, la vaccination en élevage bovin prend une dimension de santé publique.

1.2.2. Mise en place d'un protocole vaccinal en élevage bovin

1.2.2.1. Maladies majeures justifiant le recours à la vaccination dans les troupeaux bovins

Une étude réalisée auprès d'éleveurs de bovins laitiers ou allaitants a permis d'identifier les quatre maladies contre lesquelles la vaccination est utilisée de façon prépondérante (Deleu, 2014). Par ordre décroissant il s'agit : des bronchopneumonies infectieuses, de l'infection par le BVDV, des entérites néonatales et des entérotoxémies. Cette liste a été confirmée par une enquête plus récente (Gille et Millemann 2017) sur les pratiques vaccinales actuelles, menée auprès d'éleveurs et de vétérinaires praticiens ruraux français. La vaccination contre les mammites en élevage bovin laitier représente aussi une cible récente en évolution.

Ces maladies sont brièvement présentées, dans le but de comprendre l'objectif de la vaccination, et les modalités de contrôle disponibles et les difficultés éventuellement rencontrées dans ce cadre.

1.2.2.1.1. La diarrhée virale bovine (BVD)

Les infections par le virus de la BVD étaient fréquentes en élevage bovin, mais des plans d'éradication tendent à réduire sa fréquence. Leurs conséquences varient, allant d'une absence fréquente de symptômes à des signes cliniques polymorphes, voire spectaculaires, comme par exemple des malformations congénitales ou un tableau hémorragique souvent mortel. (Schelcher, maladie des bovins). Ainsi, le virus de la BVD est devenu, depuis sa découverte en 1946 (Olafson, 1946), l'une des maladies bovines les plus coûteuses au niveau mondial (Moennig 2006). Les méthodes de calcul de l'impact économique de la BVD en élevage bovin sont multiples, et on considère que l'infection dans un troupeau coûte entre 10 et 71\$ par vêlage (Bennett 1986, Valle 2000).

Le virus de la BVD est un pestivirus découvert dans les années 40 (Olafson 1946) à la virulence très variable selon les souches, sans connaissance des bases moléculaires de cette variabilité. Il existe deux génotypes pour ce virus, et une immunité croisée partielle entre les souches des deux génotypes (BVDV-1 et BVDV-2). Le caractère insidieux de ce virus réside dans sa capacité à infecter le fœtus pendant la gestation ce qui, entre le 40e et le 125e jour de gestation, provoque la naissance de veaux Infectés Permanents Immunotolérants (IPI), qui excrèteront le virus toute leur vie. Ces animaux IPI représentent une source majeure de dissémination du virus et un danger pour les congénères bovins. Leur fréquence en l'absence de mesures de contrôle est faible et ils représentent 2% au plus de l'effectif bovin d'une population. Les bovins IPI peuvent, selon les cas, être d'apparence normale, avoir une croissance réduite voire constituer une non-valeur économique par leur faible développement stato-pondéral ou leur faible état corporel. Ils expriment parfois les symptômes de la maladie des muqueuses, en cas d'infection avec un biotype cytopathogène du virus. Ainsi, ces veaux IPI sont difficilement identifiables, en l'absence d'examen de laboratoire, ce qui favorise la diffusion du virus dans l'effectif bovin. De plus, ces bovins ont une virémie qui persiste et sont majoritairement séronégatifs : car ils ne produisent pas d'anticorps spécifiques du virus de la BVD. La sérologie ne permet donc pas de les identifier. Parmi les différents biotypes du virus, seul le biotype non cytopathogène est capable de traverser la barrière placentaire et d'induire l'immunotolérance, conduisant à la naissance de bovins IPI suite à l'infection *in utero* (Schelcher 2008, Thiry 2002).

Les bovins IPI peuvent également développer la maladie des muqueuses, sous sa forme aiguë qui évolue en 2 semaines, ou sous une forme chronique, évoluant pendant plusieurs semaines, voire exceptionnellement plusieurs mois. Cette maladie est inéluctablement mortelle. La forme aiguë se traduit par une adynamie, une diarrhée, un déplacement rendu difficile par la présence d'ulcères interdigitaux et un ptyalisme abondant causé par des ulcères superficiels du palais, des joues, et des gencives. La forme chronique s'exprime par des symptômes de même nature, mais qui évoluent de manière plus lente et discrète.

Les animaux infectés en dehors de la période critique citée ci-dessus seront infectés de façon transitoire, puisqu'ils développent une immunité spécifique du BVDV et sont ainsi capables de l'éliminer. Ces bovins infectés transitoires sont susceptibles de développer des symptômes à la suite de l'infection. Ces signes cliniques sont variés, assez souvent discrets.

Une infection transitoire par le virus de la BVD peut se traduire par des troubles diarrhéiques ou respiratoires, ou un syndrome hémorragique. Ces symptômes peuvent toucher des bovins de tout âge, et sont dus à l'action du virus BVD seul, ou sont la conséquence d'une infection par d'autres agents pathogènes comme conséquence de l'immunodépression que provoque le BVDV.

L'infécondité est l'une des conséquences majeures de l'infection par le BVDV. A l'échelle individuelle, cette dernière provoque une infertilité transitoire des vaches, et à l'échelle du troupeau, les effets du virus sont perceptibles pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le virus de la BVD affecte également la reproduction en provoquant des avortements précoces avant la nidation mais aussi des avortements tardifs, dans le dernier tiers de la gestation.

L'expulsion du fœtus intervient dix à soixante jours après l'infection de vaches gravides séronégatives.

Le BVDV peut également provoquer des malformations congénitales, chez le veau. Ces malformations sont multiples, mais concernent le plus souvent le système nerveux central, les yeux, la peau, et les os (Schelcher, Brooker, 2008.)

Le diagnostic de l'infection par le BVDV et l'identification des animaux IPI est l'un des enjeux majeurs de la gestion et du contrôle de cette maladie, pour l'assainissement des troupeaux. Il existe deux types de test utilisable dans le cadre de la recherche de l'infection par le BVDV dans un troupeau : des tests virologiques, pour la détection du virus, et des tests sérologiques, pour mettre en évidence la réponse anticorps vis-à-vis du BVDV. Le tableau 2 récapitule les différents résultats attendus en fonction du type d'infection par le virus de la BVD.

Tableau II : Résultats des différents tests disponibles pour la BVD en fonction des statuts des animaux testés

	Virologie	Sérologie
Veau IPI = Infecté Permanent Immunotolérant	+	-
Animal virémique transitoire en début d'infection	+	-
Animal virémique transitoire en fin d'infection	-	+
Animal naïf	-	-

Lors du diagnostic individuel, on cherche le plus souvent à détecter les animaux IPI, responsables de la circulation du virus dans l'élevage. La première étape de ce diagnostic individuel consiste en une analyse virologique. La qPCR est le test virologique de choix pour mettre en évidence le virus de la BVD. Il a l'avantage d'être un examen dont le résultat est relativement peu modifié par la présence d'anticorps d'origine colostrale. (Thiry 2002) chez les animaux âgés de moins de quatre mois.

Si cette première analyse est positive, il s'agit alors de faire la différence entre un animal IPI et un animal virémique transitoire en début d'infection. Pour cela, on réalise une première sérologie au jour J, puis une deuxième sérologie au minimum trois semaines après la première. Si le test sérologique se positive lors du deuxième prélèvement, alors l'animal est virémique transitoire. Au contraire, si l'animal reste séronégatif, alors il s'agit d'un IPI. Il peut suffire aussi de confirmer la persistance du virus en renouvelant la détection par qPCR.

Dans le cadre d'avortements en série, le virus de la BVD va être mis en évidence directement, par des tests virologiques : on cherche la présence du virus chez l'avorton. Les tests virologiques sur le sang de la mère sont plus aléatoires, car la phase virémique est souvent courte chez les adultes, et les tests sérologiques sur le sang de la mère le sont également, car la séroconversion n'est pas encore établie au moment de l'expulsion de l'avorton.

Enfin, dans le cadre de la surveillance de la circulation virale dans un troupeau, notamment lors de baisses de performances non spécifiques, on réalise des analyses sérologiques, en fonction de l'historique du troupeau vis-à-vis de la BVD.

- Si le troupeau a déjà été exposé au virus, on cherche à vérifier que les animaux IPI ont été correctement éliminés et que la circulation virale a été interrompue. On réalise des sérologies sur le sang d'animaux dits « sentinelles ». Ces animaux sentinelles sont souvent des génisses, de 6 à 18 mois, qui peuvent témoigner d'une circulation récente du virus dans le troupeau si elles sont porteuses d'anticorps. Le nombre de génisse à tester est fonction de l'effectif du cheptel (en général 8 à 10 animaux).
- Si le troupeau n'a pas d'antécédents de circulation virale connus, on cherche à connaître la situation épidémiologique du troupeau vis-à-vis du BVDV. Pour cela, on réalise une sérologie sur lait de grand mélange (i.e. lait de tank) tous les trois mois dans les élevages laitiers, ou une sérologie sur des animaux sentinelles en élevage allaitant.

Les différents tests disponibles pour la recherche du virus de la BVD sont rassemblés dans le tableau III.

Tableau III : Tests diagnostiques pour l'infection par le BVDV couramment utilisés dans les troupeaux bovins

Type de test	Objectif	Test	Matrice(s) utilisable(s)	Possibilité d'analyse en mélange	Contextes habituels d'utilisation
SÉROLOGIE	Mise en évidence d'une éventuelle réponse immunitaire humorale suite au contact avec le virus de la BVD	ELISA Anticorps p80	Sérum Plasma	Oui	<u>En individuel</u> : diagnostic de la BVD sur la base de signes cliniques <u>En mélange</u> : Surveillance des cheptels allaitants par le biais d'individus sentinelles
			Lait	Oui	Surveillance des cheptels laitiers

VIROLOGIE	Recherche directe du virus de la BVD ou de l'un de ses composants (p80 ou E0)	ELISA p80	Sang total Organes Écouvillons nasaux	Non	Diagnostic de la maladie des muqueuses ou de la BVD Détection des IPI
		ELISA E0	Sérum Plasma Biopsie cutanée	Non	<i>NB</i> : Le test E0 est plus sensible que le test p80
		qPCR	Sang total Sérum Lait Organes Écouvillons nasaux Biopsie cutanée	Oui	Diagnostic maladie des muqueuses et de la BVD pour tout âge Diagnostic des avortements Dépistage des IPI

La vaccination reste l'un des moyens les plus rentables et les plus sûrs de contrôler l'infection par le BVDV en élevage. Dans le cadre de la BVD, la vaccination a plusieurs objectifs :

- protéger les bovins séronégatifs de l'expression clinique de la maladie,
- empêcher la naissance de bovins IPI, en immunisant la mère pour prévenir l'infection du fœtus dans la première moitié de la gestation (Becher 2018, Van Oirschot 1999).
- prévenir l'infection et la diffusion du virus dans un troupeau et ainsi aider à l'éradication au sein du troupeau ou d'une région, en plus de l'élimination des bovins IPI, pour prévenir l'apparition de nouveaux bovins excréteurs, IPI ou infectés transitoires.

Les vaccins contenant une valence BVDV et disposant d'une AMM en France sont présentés dans le Tableau IV.

Tableau IV : Vaccins commercialisés contre le virus BVD (ANSES)

Vaccins	Type	Génotype de la souche de BVD	Protection foetale
VACCINS MONOVALENTS			
BOVELA® (Boehringer)	Vivant atténué	1 et 2	Oui

BOVILIS BVD ® (Intervet)	Vaccin inerte	1a	Oui
MUCOSIFFA ® (Merial)	Vaccin inerte	1a	Oui
RISPOVAL BVD ® (Zoetis)	Vivant atténué	1	Non
VACCINS MULTIVALENTS			
BOVALTO RESPI 4 ® (Merial)	Vaccin inerte	1	Non
RISPOVAL 3 ® (Zoetis)	Vaccin inerte	1	Non
RISPOVAL 4 ® (Zoetis)	Vaccin inerte	1	Non
RISPOVAL RS-BVD ® (Zoetis)	Vivant atténué	1	Non

Les premiers vaccins développés contre le BVDV étaient des vaccins vivants atténués monovalents, visant à protéger les animaux contre les conséquences d'une infection à transmission horizontale. En Europe, il s'agit du Mucosiffa® et du Rispoval BVD®, tous deux commercialisés dans les années 80.

La deuxième génération de vaccin BVD se compose de vaccins multivalents, suite à la mise en évidence du rôle immunodépresseur du virus. Ils visent à prévenir ou à atténuer les signes cliniques et l'excrétion virale consécutifs à une transmission horizontale, en particulier lors de co-infection. C'est à cette période qu'apparaissent les vaccins multivalents comme RISPOVAL® RS-BVD, RISPOVAL 3® et RISPOVAL 4®. Plus récemment, un nouveau vaccin multivalent a été mis sur le marché : le BOVALTO RESPI 4®.

Enfin, des vaccins contre le BVDV ont été produits afin de protéger les femelles reproductrices et le fœtus vis-à-vis de l'infection transplacentaire. Ces vaccins de troisième génération sont le BOVILIS BVD, le BOVELA, mais aussi le MUCOSIFFA suite à une extension de son AMM. Des études (Frey 2002 et Walz 2017) ont démontré que, dans le cadre de la vaccination BVD, l'utilisation conjointe de deux vaccins, l'un vivant et l'autre inerte, permettait d'accélérer la mise en place de l'immunité chez les animaux vaccinés. Dans ce cas, on réalise une première injection de primo-vaccination avec un vaccin inerte, puis une deuxième injection de primo-vaccination quelques semaines plus tard avec un vaccin vivant dont la souche correspond. Les rappels annuels sont réalisés avec le vaccin inerte, pour plus de sécurité. Ce protocole n'est plus vraiment d'actualité.

L'éradication du virus de la BVD dans un élevage ne peut pas uniquement s'appuyer sur la vaccination. Un dépistage individuel doit être réalisé pour connaître le statut infectieux de tous les animaux présents, et les facteurs de risque de ré-introduction doivent être maîtrisés.

L'identification et l'élimination des animaux IPI, ainsi que l'identification des autres sources de contamination sont la clef du succès d'un plan de maîtrise en élevage infecté.

La vaccination des femelles avant la mise à la reproduction est conseillée pendant une durée minimale de trois années, à la suite de quoi, un sondage sérologique sur les génisses de six mois à un an peut être réalisé avant la primo-vaccination, pour rechercher une éventuelle circulation du virus BVD. Après assainissement, une surveillance sérologique périodique doit être effectuée si la vaccination n'est pas réalisée

La vaccination contre le BVDV n'est pas réservée aux troupeaux en cours d'assainissement, mais peut également être indiquée pour les troupeaux où les facteurs de risque d'introduction du virus sont nombreux. C'est pourquoi cette vaccination est plus fréquente en élevage allaitant qu'en élevage laitier, en raison de la prépondérance de certains facteurs de risque, mais aussi d'une plus grande difficulté à prévenir les contacts : la surveillance peut être réalisée sur un nombre limité de bovins sentinelles, une fois par an, contre l'analyse du lait de tank en élevage laitier par la sérologie. En conséquence, en élevage allaitant, l'idéal serait de vacciner systématiquement toutes les femelles reproductrices avec des vaccins permettant la protection fœtale, tant que le risque demeure (Mascaron 2017).

La maîtrise des infections par le BVDV est un sujet d'actualité, avec de multiples plans d'éradication en France, sous forme de Programme Collectif Volontaire, comme prévu par GDS France depuis 2017. La place de la vaccination dans ce plan d'éradication est encore incertaine et loin d'être systématique. L'élaboration de vaccins DIVA serait très utile pour différencier par la suite les animaux vaccinés des animaux infectés, mais ceux-ci ne seront probablement pas disponibles à brève échéance.

1.2.2.1.2. Les entérites néonatales (ENN)

Les entérites néonatales, apparaissent dans les quatre premières semaines de vie du veau. Ce sont des maladies plurifactorielles. (Cho 2014). Outre l'étiologie infectieuse, elles résultent souvent d'une mauvaise maîtrise des facteurs de risque parmi lesquels figurent le logement, le transfert de l'immunité passive permis par le colostrum, et l'alimentation du veau.

Ce sont des maladies qui ont un fort impact en élevage bovin, car elles sont fréquentes, à l'origine d'un fort taux de morbidité et d'un taux de mortalité entre 5,7% et 6,7% en fonction de l'âge des veaux concernés (Raboisson 2013). Elles provoquent des pertes économiques souvent marquées, dans tous les systèmes d'élevages bovins, aussi bien laitiers qu'allaitants. Pour exemple, dans une étude norvégienne (Østerås 2007) les pertes associées aux diarrhées néonatales ont été estimées à environ 35\$ par animal en 2006.

De nombreux agents infectieux peuvent provoquer une entérite dans la période néo-natale. Dix agents pathogènes différents sont considérés comme majeurs, ils sont présentés dans le Tableau V.

Tableau V : Agents infectieux impliqués dans les gastro-entérites néonatales (Cho 2014, Schelcher)

Agent pathogène	Pouvoir pathogène	Âge des veaux touchés	Fréquence chez les veaux diarrhéiques
VIRUS			
Rotavirus bovin	+ à +++	Entre une et deux semaines d'âge	+++ à ++++
Coronavirus bovin	+++	Entre une et deux semaines d'âge	+ à ++
Virus BVD	+ à +++		+/-
BACTÉRIES			
<i>E. coli</i> entérotoxigènes (ETEC)	+++	Moins de quatre jours	+
<i>E. coli</i> entérohémorragiques (EHEC)	+/-	Entre quatre et vingt et un jours d'âge	+/-
<i>Salmonella sp</i>	+++	Entre quatre et vingt et un jours d'âge	+
PARASITES			
<i>Cryptosporidium parvum</i>	+ à +++	Entre une et trois semaines d'âge	++ à +++
<i>Giardia sp.</i>	+/-	Entre un et quatre mois d'âge	+/-

- Rotavirus bovin

Ces virus sont très variables du point de vue génétique. Ce sont des agents étiologiques majeurs de la diarrhée chez les veaux nouveau-nés (Cho 2014). Leur pouvoir pathogène varie grandement en fonction des isolats.

La protection induite par un rotavirus vis-à-vis des virus du même groupe, mais de sérotypes différents, est partielle. Ils infectent les veaux entre une et deux semaines d'âge, détruisent les villosités de l'intestin grêle et déclenchent une diarrhée due à la malabsorption et à la maldigestion

- Coronavirus bovin

Un seul sérotype est décrit à ce jour. Les coronavirus infectent les veaux au même âge que les rotavirus, et détruisent eux aussi les villosités de l'intestin grêle, mais causent des lésions de plus grande extension. L'infection de l'appareil respiratoire est également possible. Chez l'adulte, le coronavirus provoque la dysenterie d'hiver, sans que les bases moléculaires du tropisme d'âge ou de tissu n'ai été déterminées.

- BVDV
Comme cela a été dit au paragraphe précédent, le virus de la BVD peut provoquer la diarrhée chez le veau, si le colostrum était dépourvu d'anticorps et donc produit par une mère séronégative.

- *Salmonella enterica*
Deux sérovars de salmonelles sont plus fréquemment isolés dans l'espèce bovine : *S. Dublin* et *S. Typhimurium*. Elles peuvent infecter les jeunes veaux âgés généralement de plus de deux semaines. Les symptômes digestifs sont souvent d'intensité sévère, avec une diarrhée mucoïde contenant de la fibrine et/ou du sang.
Les salmonelles sont des agents zoonotiques.

- *Escherichia coli*
Les *Escherichia coli* peuvent être classées en plusieurs groupes en fonction de leur pathogénicité.
Les *E. coli* entérotoxigènes (ETEC), avec un tropisme pour l'espèce bovine, possèdent un facteur d'attachement fimbriaire F5 (anciennement K99), dont le récepteur exprimé sur les cellules intestinales n'est présent que pendant les une à deux premières semaines de vie. Elles produisent des toxines qui agissent localement en induisant la sécrétion d'ions et d'eau.
Les *E. coli* entérohémorragiques (EHEC) touchent des animaux plus âgés, entre quatre et vingt et un jours d'âge. Elles se fixent aux cellules intestinales grâce à l'intimine, et produisent des toxines qui agissent à la fois localement et à distance.

- *Cryptosporidium parvum*
Les cryptosporidies sont des protozoaires extrêmement résistants dans l'environnement, qui provoquent des lésions intestinales à l'origine de la diarrhée. Dans les élevages touchés, les pertes économiques peuvent être sévères. Elles touchent majoritairement les veaux entre la fin de la première et la troisième semaine de vie. Ce sont également des agents zoonotiques.

- *Giardia spp*
Les giardia sont des protozoaires extracellulaires causant une atrophie de la bordure en brosse des entérocytes, avec comme conséquence une diarrhée chronique par malabsorption. Elle touche les veaux à partir de la première semaine, et provoque des retards de croissance.

L'association de plusieurs agents entéropathogènes chez le même veau est relativement fréquente (Snodgrass & Browning, 1993). De plus, au sein d'une même exploitation, il n'est pas rare que plusieurs agents pathogènes coexistent, chez des animaux différents, sur la même période de temps ou se succèdent dans le temps (Schelcher 2001).

Le diagnostic étiologique des entérites néonatales est une étape conseillée dans leur gestion, mais il est compliqué par plusieurs facteurs et notamment l'âge des animaux touchés. En effet,

les jeunes veaux possèdent toujours des anticorps sériques d'origine maternelle qui peuvent interférer avec les tests diagnostiques, à la fois par des méthodes directes que par des méthodes indirectes. Il est indispensable d'orienter les recherches étiologiques et d'interpréter d'éventuels résultats à la lumière du contexte épidémiologique de l'élevage.

La formulation de vaccins contre les entérites néonatales du veau est compliquée par la diversité des agents infectieux, mais aussi par la diversité antigénique de ces agents infectieux, bien qu'un phénomène de protection croisée entre les sérotypes de certains agents ait été mis en évidence.

Il existe deux stratégies vaccinales lorsqu'on s'intéresse aux entérites néonatales :

- L'immunisation active des veaux, qui est historique et n'a plus cours aujourd'hui.
- La protection des veaux par le transfert colostrale d'effecteurs immunitaires d'intérêt pour les entérites néonatales (Schelcher 2001, Snodgrass, Cohen 1996, Schelcher 1999).

Dans ce cadre-là, l'induction de l'immunité active est rarement retenue, compte tenu des délais d'apparition de la protection par rapport à la précocité des infections, mais aussi d'une interférence dans la lumière digestive des anticorps colostraux sur l'immunogénicité des antigènes vaccinaux.

Les vaccins disponibles en France contre les entéro-pathogènes sont rassemblés dans le Tableau VI.

Tableau VI : Vaccins commercialisés contre les diarrhées néonatales (ANSES)

Vaccins	Valences				Immunisation active du veau	Immunisation passive
	<i>E.coli</i>	<i>Salmonelles</i>	Rotavirus bovin	Coronavirus bovin		
BOVIGEN SCOUR (Forte Healthcare)	+		+	+	Non	Oui
IMOCOLIBOV (Merial)	+				Non	Oui
ROTAVEC CORONA (MSD)	+		+	+	Non	Oui
SALMOPAST (Merial)		+ *			Oui : dès 8 jours d'âge chez les veaux	Oui

					de mères non vaccinées	
SCOURGUARD 3 (Zoetis)	+		+	+	Oui	Oui
TRIVACTON 6 (Merial)	+		+	+	Non	Oui

* : SALMOPAST contient également les valences *P. multocida* et *M. haemolytica*

Ainsi, les différents vaccins disponibles sont administrés, selon les cas :

- Soit aux vaches en fin de gestation, afin d'enrichir leur colostrum en anticorps d'intérêt, et ainsi améliorer la qualité du transfert passif au veau nouveau-né
- Soit directement au veau nouveau-né, afin d'induire une immunité active, comme dans le cas du SALMOPAST contre les salmonelles (le vaccin est utilisable dès 8 jours d'âge pour les veaux issus de mères non vaccinées).

La protection assurée par la vaccination en fin de gestation dépend grandement de l'ingestion du colostrum par le veau, de manière précoce et en quantité suffisante. La gestion du transfert colostrale doit donc faire partie intégrante du programme vaccinal.

1.2.2.1.3. Les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE)

Les bronchopneumonies des bovins sont multi-factorielles, mettant en jeu aussi bien des virus que des bactéries, qui agissent le plus souvent de façon concomitante et synergique, ou successivement dans le temps provoquant une inflammation des voies respiratoires à différents étages (de la rhinite à la bronchopneumonie).

Les facteurs de la conduite d'élevage, comme le logement (ventilation, humidité, etc.), la pression infectieuse, la transmission de l'immunité passive), jouent un rôle majeur dans l'apparition de ces maladies. On peut les observer chez toutes les tranches d'âge, mais les jeunes y sont le plus sensibles.

L'importance au sein du troupeau et l'impact économique des bronchopneumonies infectieuses dépendent du type de production concerné. En élevage laitier, les principales pertes économiques sont liées à la perte de génisses de renouvellement. (Schelcher 1999). Selon les études, les BPIE représentaient 24 % (Virtala 1996) à 30% (Sivula 1996) des mortalités des veaux femelles, engendrant des coûts importants. En élevage allaitant, la morbidité liée aux BPIE est la plus forte lors de la mise en lots, et les pertes économiques sont associées aux pertes immédiates (mortalité, non-valeur économique, coût des traitements), mais aussi aux pertes de croissance et à la diminution du GMQ (Schelcher 1999).

Les agents pathogènes incriminés sont rassemblés dans le tableau VII, et classés par pouvoir pathogène et par fréquence.

Tableau VII : Agents étiologiques des bronchopneumonies bovines

(En **gras** : valences pour lesquelles un vaccin est disponible)

Pouvoir pathogène majeur	<u>Fréquence élevée</u>	<i>Manheimia haemolytica</i> A1, A6 <i>Salmonella</i> spp <i>Mycoplasma bovis</i> VRSB BoHV-1 <i>Dictyocaulus viviparus</i>
	<u>Fréquence faible à nulle</u>	BoHV-1 <i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycoplasma mycoides</i> spp <i>mycoides</i>
Pouvoir pathogène faible à modéré	<u>Virus</u> : BVDV, ParaInfluenza 3 , Adenovirus 3, coronavirus <u>Bactéries</u> : <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Histophilus somni</i> , <i>Chlamydia psittaci</i>	
Pouvoir pathogène mineur ou inconnu	<u>Virus</u> : Réovirus, Rhinovirus, Bredavirus <u>Bactéries</u> : <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma dispar</i> , <i>Actinobacillus ligneresii</i> , <i>Aspergillus</i> spp	

Les objectifs de la vaccination contre les maladies respiratoires sont doubles :

- **protection clinique** : prévention des signes cliniques liés aux infections respiratoires et de leurs conséquences économiques (diminution de la mortalité, des coûts liés aux traitements, à la main d'œuvre et au moindre GMQ).
- **protection microbiologique** : prévention de la dissémination de l'agent pathogène au sein de l'élevage en réduisant l'excrétion, et la transmission horizontale.
-

Les différents vaccins disponibles sont rassemblés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Vaccins disponibles contre les BPI en France (ANSES)

Vaccin	Valence	Type	SCHEMA VACCINAL		
			Inoculation	Âge minimal	Primo-vaccination
Voie générale					
BOVALTO IBRAXION (ND) Merial	BoHV1	Vaccin inerte	SC	2 semaines	Deux injections à 3 semaines d'intervalle

BOVALTO PASTOBOV (ND) <i>Merial</i>	<i>Manheimia haemolytica</i>	Vaccin inerte	IM ou SC	4 semaines	Deux injections à 3-4 semaines d'intervalle
BOVALTO RESPI 3 (ND) <i>Merial</i>	VRSB Pi3 <i>Manheimia haemolytica</i>	Vaccin inerte	SC	2 semaines	Deux injections à 3 semaines d'intervalle
BOVALTO RESPI 4 (ND) <i>Merial</i>	VRSB Pi3 BVDV-1 <i>Manheimia haemolytica</i>	Vaccin inerte	SC	2 semaines	Deux injections à 3 semaines d'intervalle
BOVILIS BOVIGRIP (ND) <i>MSD</i>	VRSB Pi3 <i>Manheimia haemolytica</i> <i>A1</i>	Vaccin inerte	SC	2 semaines	Deux injections à 4 semaines d'intervalle
BOVILIS IBR MARKER LIVE (ND) <i>MSD</i>	BoHV1	Vaccin vivant	IM	3 mois	Une unique injection, avec premier rappel à 6 mois
HIPPRABOVIS IBR MARKER LIVE (ND) <i>Laboratoires Hipra</i>	BoHV1	Vaccin vivant	IM	3 mois	Deux injections à 3 semaines d'intervalle
IFFAVAX IBR (ND) <i>Merial</i>	BoHV1	Vaccin inerte	SC	7 jours	Deux injections à 1 mois d'intervalle
RISPOVAL RS (ND) <i>Zoetis</i>	VRSB	Vaccin vivant	IM	Bovins de moins de 4 mois	Deux injections à 4 semaines d'intervalle et une injection à 4 mois (à au moins 15 jours d'intervalle de la seconde injection)
				Bovins de plus	Deux injections à 4

				de 4 mois	semaines d'intervalle
RISPOBAL RS-BVD (ND) <i>Zoetis</i>	VRSB BVD	Vaccin vivant	IM	Bovins de moins de 4 mois	Deux injections à 4-6 semaines d'intervalle, puis deux injections à 4-6 semaines d'intervalle après l'âge de 4 mois
				Bovins de plus de 4 mois	Deux injections à 4-6 semaines d'intervalle
RISPOVAL 3 (ND) <i>Zoetis</i>	VRSB Pi3 BVDV	Vaccin vivant	IM	3 mois	Deux injections à 3-4 semaines d'intervalle
RISPOVAL 4 (ND) <i>Zoetis</i>	VRSB Pi3 BVDV BoHV1	Vaccin vivant	IM	3 mois	Deux injections à 3-4 semaines d'intervalle
Voie intranasale					
RISPOVAL INTRANASAL RS-Pi3 (ND) <i>Zoetis</i>	VRSB Pi3	Vaccin vivant	Intranasal	9 jours	Une unique instillation avec rappel tous les 4 mois si nécessaire
BOVILIS IBR MARKER LIVE (ND) <i>MSD</i>	BoHV1	Vaccin vivant	Intranasal	14 jours	Une instillation dans chaque narrive, avec premier rappel à 4 mois si l'animal vacciné a moins de 3 mois d'âge

La vaccination contre les broncho-pneumonies bovines s'inscrit dans une approche de gestion sanitaire globale de l'élevage, et elle doit être accompagnée de mesures permettant de maîtriser certains facteurs de risque (qualité du logement, gestion des lots, etc.). La vaccination doit

idéalement être réalisée avant l'apparition du risque infectieux en réduisant au maximum les facteurs de risque.

En pratique, on distingue deux cas de figures :

- Les élevages naisseurs (veaux des races allaitantes et génisses de renouvellement des troupeaux laitiers). Dans ces élevages, l'objectif est de protéger les veaux le plus précocement possible, en s'affranchissant de l'interférence par les anticorps colostraux et en tenant compte de l'immaturation du système immunitaire du veau. Il existe alors deux possibilités :
 - vacciner les mères, notamment si l'infection est très précoce. La vaccination maternelle permettrait une protection partielle des veaux contre *M. haemolytica*, et contre le VRSB, à la condition cependant d'une bonne qualité du transfert colostrale.
 - vacciner les veaux dès l'âge de 9 jours, avec un vaccin administré par voie intranasale qui assure une protection pendant 12 semaines. Si le risque infectieux persiste, un rappel vaccinal est nécessaire avant la fin de cette période.
- Les élevages en lots (ou ateliers d'engrais) de jeunes bovins : Les animaux atteints sont les broutards dans les jours, et principalement les trois premières semaines qui suivent la mise en lots. Idéalement la vaccination devrait intervenir avant la mise en lots. En France, la plupart des centres d'engraissement sont distincts des élevages naisseurs, et la faible rémunération supplémentaire accordée pour des animaux vaccinés rend la vaccination pré-allotement difficile à organiser. De plus, les situations de stress sont nombreuses pour les animaux au moment de l'allotissement (transport, hiérarchie, ...), et l'immunité varie en fonction de l'élevage d'origine.
- La vaccination de ces animaux reste un sujet débattu, du fait de la multitude d'agents étiologiques possiblement incriminés dans les BPI et de facteurs liés au veau tels que :
 - un statut immunitaire spécifique inconnu
 - le mélange de veaux de statuts sanitaires différents et inconnus
 - l'altération des mécanismes de défense physico-chimiques et immunitaires liée au changement des facteurs environnementaux et au stress

Si on choisit de vacciner, il faut alors utiliser des vaccins multivalents, avec une immunité d'installation rapide, comme par exemple le recours aux vaccins par voie intra-nasale.

1.2.2.1.4. *Les mammites*

Par définition, la mammite est une inflammation d'origine essentiellement infectieuse d'une ou de plusieurs glandes mammaires. (Roussel 2008).

L'importance et l'impact économique des mammites ne sont plus à démontrer. En 2013, l'institut de l'Élevage estimait à 40% le taux de vaches en production touchées par une mammite clinique, avec des pertes estimées en moyenne à 230€/vache/an. Ces 230€ se décomposent de la manière suivante : 120€ de coût direct, lié à la baisse de production laitière,

aux reformes précoces, au lait écarté et aux frais vétérinaires. À ces 120€ s'ajoutent 130€ de coût indirect, représentant les pénalités sur le prix du lait, le temps lors de la traite, de l'application des traitements, etc.

La majorité des mammites sont provoquées par un petit nombre de bactéries parmi lesquelles :

- *Escherichia coli*
- *Streptococcus uberis*
- *Staphylococcus aureus*

L'étiologie des mammites peut donc varier, de même que la prévalence des agents bactériens au sein d'un élevage, en fonction de différents facteurs comme le logement, l'hygiène de la traite, la conduite du troupeau pendant la lactation et la période sèche, ...

A l'échelle individuelle comme à l'échelle du troupeau, la détection des mammites repose sur la détection d'une augmentation de la quantité de cellules dans le lait.

Différents critères d'alerte permettent d'identifier les troupeaux dans lesquels la maîtrise des mammites est insuffisante. Ces critères d'alerte sont les suivants :

- Une moyenne de taux cellulaire de tank supérieur à 200 000 cellules/ml
- Un trop grand nombre de concentrations cellulaires individuelles supérieures à 800 000 cellules / ml
- Un pourcentage de mammites cliniques sur l'année supérieur à 30%

A l'échelle du troupeau, on distingue classiquement trois modèles épidémiologiques.

- Les mammites évoluant selon un mode contagieux (dites de traite) sont essentiellement des mammites subcliniques, qui entraînent une élévation de la concentration cellulaire (CCS) de tank et de la proportion de vaches avec des CCS individuelles élevées. Ces mammites sont majoritairement causées par des staphylocoques. Elles sont le plus souvent traitées au tarissement, plus rarement durant la lactation.
- A l'inverse, les mammites dites d'environnement sont essentiellement des mammites cliniques, parfois sévères, et sont essentiellement causées par des coliformes : des coliformes sont isolés dans 49,1% des cas mammites cliniques. Les mammites provoquées par des coliformes surviennent essentiellement à la fin de la période sèche ou au cours du premier mois de lactation. La prévention consiste à utiliser des antibiotiques à longue rémanence et/ou à utiliser un obturateur de trayon au moment du traitement au tarissement.
- Il existe également des mammites évoluant selon un modèle épidémiologique mixte, où coexistent des mammites sub-cliniques et des mammites cliniques, principalement causées par des streptocoques.

La prévention des mammites est à la fois hygiénique et médicale, notamment au moment du tarissement. L'utilisation d'antibiotiques pour le traitement et la prévention constitue un poste économique majeur mais semble assez peu participer à la sélection de bactéries antibiorésistantes.

Depuis 2009, un vaccin contre les mammites dues à deux des germes parmi les plus prévalents a été commercialisé : il s'agit du vaccin STARTVAC® produit par la société Hipra. Ce vaccin

contient une souche inactivée de *Staphylococcus aureus* et une souche inactivée d'*Escherichia coli* J5 avec un adjuvant huileux constitué de paraffine.

Selon le fabricant, le vaccin confère une immunité jusque 130 jours après la mise bas, et permet de réduire l'incidence des mammites subcliniques, mais aussi de diminuer l'incidence et la sévérité des mammites cliniques.

Le protocole de vaccination repose sur trois injections respectivement 45j avant le vêlage, 35j du vêlage et 52j après le vêlage. Ce programme complet doit être renouvelé à chaque lactation (Poutrel 2012).

La difficulté de la vaccination contre les mammites réside tout d'abord dans la multiplicité des agents étiologiques et l'évolution du tableau étiologique dans le temps. Ainsi, une vaccination pouvant être efficace contre un germe ou un groupe de germes peut voir son efficacité fluctuer selon les conditions rencontrées. C'est pourquoi l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre les mammites est difficile d'une année à l'autre.

En outre, il est précisé dans le RCP du vaccin que cette vaccination ne peut être fructueuse que si elle fait partie d'un programme global de maîtrise des mammites, comprenant des mesures d'hygiène de la traite et du logement notamment (Poutrel 2012).

L'efficacité globale de la vaccination en matière de gestion des mammites est actuellement très discutée.

1.2.2.2. Choix d'un protocole vaccinal

Des bonnes pratiques vaccinales sont une condition *sine qua non* du succès de la vaccination en élevage. Ces bonnes pratiques sont présentées dans les paragraphes suivants.

1.2.2.2.1. Choix des valences vaccinales

Afin de comprendre et d'expliquer les échecs vaccinaux en élevage bovin, il nous faut d'abord comprendre la démarche de mise en place de la vaccination par un vétérinaire.

Dans tout type d'élevage, le contrôle des maladies infectieuses est un point central de la gestion de la santé du troupeau. Ainsi, la vaccination doit en premier lieu permettre d'améliorer l'état de santé et le bien-être des animaux, et dans l'idéal, permettre à l'éleveur d'en tirer des bénéfices économiques.

En premier lieu, pour déterminer les besoins d'un élevage en matière de vaccination, il faut commencer par questionner l'éleveur, et s'intéresser à l'historique des maladies de l'élevage. En effet, le choix des valences vaccinales se fait après concertation avec l'éleveur, et en prenant en compte ses objectifs et ses freins concernant la conduite de son élevage. Une étude approfondie de l'historique de l'élevage ainsi que de l'utilisation des médicaments peut également permettre de cibler certains agents infectieux. De ce fait, la tenue d'un registre d'élevage est essentielle dans la pratique bovine et doit vivement être encouragée. (Paton 2014) Par la suite, le meilleur moyen de mettre en évidence la circulation d'un ou plusieurs agent(s) pathogène(s) dans un cheptel, justifiant ainsi un besoin vaccinal, est de tester les animaux de manière systématique ou quasi-systématique. Ces tests de laboratoire permettent d'évaluer la

prévalence de tel ou tel agent infectieux dans l'élevage. Cette méthode possède tout de même une limite : les résultats de prévalence sont susceptibles de changer d'une année à l'autre, voire même plus rapidement, et une réévaluation des protocoles vaccinaux mis en place est souvent nécessaire à intervalles réguliers (Paton 2014).

Finalement, le choix des valences vaccinales utilisées dans l'élevage est le résultat d'une décision conjointe entre le vétérinaire et l'éleveur, qui peut s'appuyer sur des résultats d'analyses de laboratoire.

Dans le cas des maladies polyfactorielles comme les entérites néonatales ou les bronchopneumonies infectieuses, la prévalence des agents pathogènes majeurs dans les élevages est relativement bien décrite. Par ailleurs, de nombreux vaccins sont polyvalents car ils associent plusieurs valences vaccinales. Dans ces cas-là, les vaccins contiennent les valences correspondant à des agents pathogènes majeurs de l'affection (comme par exemple le Virus Respiratoire Syncytial Bovin dans le cas des bronchopneumonies) et des agents fréquemment isolés et dont la pathogénicité est encore mal définie (comme par exemple Pi3 dans le cas des bronchopneumonies), afin de couvrir plusieurs possibilités étiologiques (Meyer 2013).

Enfin, la multiplication des vaccins doit être évitée, car elle peut être un frein à leur utilisation puisqu'elle constitue une augmentation de temps de travail pour les éleveurs, en particulier quand les différents protocoles ne concordent pas. Cette multiplication présente également un risque pour l'efficacité du vaccin utilisé. En effet il a été prouvé (Cortese 2011) que l'administration d'un vaccin viral vivant atténué, si elle était concomitante de l'administration d'un vaccin bactérien inactivé, en l'occurrence contre *M. haemolytica* (vaccin One Shot ND, non autorisé en France), diminuait la réponse anticorps contre la bactérie visée, et augmentait ainsi le risque pour un veau de ne pas être protégé par cette vaccination, par immunodominance. De ce fait, par précaution, il est conseillé de décaler l'administration de deux vaccins vivants atténués d'au moins deux semaines

1.2.2.2.2. *Choix des animaux à vacciner*

La réussite de la vaccination dépend de la capacité du système immunitaire à répondre au stimulus que représente le vaccin. Cette réponse est influencée non seulement par des facteurs intrinsèques au vaccin mais aussi par des facteurs extrinsèques, propres à l'animal.

L'âge de l'animal joue un rôle déterminant dans l'efficacité de la réponse à la vaccination. Le veau est immunocompétent à la naissance, mais la maturation de son système immunitaire n'est aboutie qu'au-delà de l'âge de 5 à 8 mois, pour une réponse optimale (Cortese 2009). Chez les bovins, l'immunité maternelle est transférée via l'ingestion du colostrum et l'absorption à la fois des cellules de l'immunité et des immunoglobulines maternelles, majoritairement des IgG1 qu'il contient. L'efficacité de l'absorption des immunoglobulines dans le tube digestif décroît rapidement après la naissance, et est proche de 0 après 48h. Ainsi le succès du transfert de l'immunité anticorps repose sur l'ingestion précoce et en quantité adéquate d'un colostrum de bonne qualité.

Les anticorps d'origine maternelle (AOM) peuvent interférer avec l'immunité active du veau en bloquant la production d'anticorps chez le veau, que ce soit vis à vis d'agents pathogènes présents dans l'environnement du veau ou d'origine vaccinale. Il faut attendre leur disparition suite au catabolisme naturel, ou du moins une forte diminution de leurs titres, pour voir apparaître une réponse. Cette période peut durer plusieurs semaines en fonction du titre en AOM initial et du taux de décroissance de ces AOM, lui-même dépendant de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Ainsi, la durée de la période réfractaire vis-à-vis de la vaccination varie en fonction de l'animal. Chez les bovins, il a été montré que certains AOM peuvent persister jusque 6 à 8 mois chez le jeune bovin. Durant cette période, l'efficacité de la vaccination n'est pas optimale (Pastoret 1997) même si certains aspects de la réponse immunitaire sont stimulés. Si l'on prend l'exemple de la vaccination contre la BVD, il est rapporté que des veaux vaccinés avant l'âge de trois mois, bien que la présence d'anticorps d'origine maternelle soit susceptible de gêner la réponse humorale, une épreuve virulente à l'âge de quatre mois n'engendre que des formes cliniques modérées voire asymptomatiques de la BVD, quand les veaux non vaccinés, éprouvés au même âge, présentent des formes plus sévères (Vandaële et coll, 2004).

Il a été démontré que le système immunitaire du jeune veau privilégie plutôt une réponse de type 2, et ce quel que soit l'agent pathogène concerné. Cette orientation de la réponse immunitaire interfère également avec l'efficacité vaccinale, surtout si une réponse cellulaire est recherchée, en produisant une réponse qui peut être non adaptée à l'agent pathogène vaccinal (Meyer, 2013).

L'ensemble de ces contraintes mettent en évidence la difficulté à vacciner les plus jeunes veaux. Les vaccins par voie intranasale (seule voie muqueuse disponible chez les bovins) apparaissent aujourd'hui comme une solution idéale pour la vaccination des très jeunes veaux (Griebel 2009). En effet, elle permet de contourner le problème des anticorps d'origine maternelle, mais aussi l'orientation de la réponse immunitaire générale vers une réponse Th2.

Le statut physiologique représente également un facteur important dans la réussite de la vaccination, la mise bas s'accompagnant d'une baisse de l'activité immunitaire et de la capacité de réponse vaccinale en particulier pour la réponse anticorps. Ainsi, il est recommandé de ne pas vacciner une vache dans les trois semaines situées avant et après le vêlage. Dans une étude, (Mallard 1998), il a été démontré que l'immunité innée ainsi que l'immunité adaptative étaient toutes deux impactées négativement lors de la période péri-partum. Ce phénomène s'explique notamment par le stress métabolique et physique induit par la gestation, la mise bas et la lactation, ainsi qu'une altération de la fonction neuro-endocrinienne qui agissent sur le système immunitaire.

La conduite d'élevage peut influencer l'efficacité vaccinale.

La nutrition du troupeau a un rôle primordial, en particulier chez le jeune et la couverture de tous les besoins nutritionnels par une alimentation de bonne qualité en quantité suffisante. Les carences en oligo-éléments ou en facteurs nutritionnels comme les vitamines diminuent la réponse vaccinale. L'étude de Griebel et al. en 1987 a démontré que des veaux en sous-nutrition (i.e. avec un régime n'apportant ni assez d'énergie ni assez de protéines à l'animal) avaient une

réponse immunitaire humorale significativement plus faible suite à une infection avec *E.coli F5* que des veaux correctement alimentés. Une étude similaire (Fiske *et coll.* 1985) a également permis de mettre en évidence une diminution significative des lymphocytes circulants et une atrophie du thymus chez les animaux carencés. A l'inverse, les animaux chez qui les apports sont supérieurs aux recommandations ne présentaient pas d'amélioration significative de leur réponse immunitaire. Enfin, les oligo-éléments et notamment le zinc sont des compléments intéressants dans le cadre de la vaccination : une complémentarité permet d'augmenter significativement la réponse anticorps des animaux en prévenant les carences (Spears 1991).

Enfin, certaines infections provoquent une immunodépression transitoire susceptible d'interférer avec la réponse vaccinale. Il s'agit notamment des infections par le BVDV et le BoHV-1. Un animal infecté sera alors non seulement plus susceptible d'être infecté par un autre agent pathogène, comme par exemple une infection de la sphère respiratoire, mais il sera moins réceptif à l'activité du vaccin. En effet, une immunodépression diminue la réponse vaccinale, et donc l'efficacité globale de la vaccination. De plus, ces animaux pourraient être plus sensibles à la virulence résiduelle de certaines souches vivantes atténuées des vaccins, rendant l'utilisation de vaccins vivants plus dangereuse.

Il est donc essentiel de connaître le statut des animaux avant la vaccination et, d'une manière générale, d'écarter les animaux malades du processus de vaccination, ces animaux n'étant pas aptes à répondre correctement au stimulus vaccinal.

Selon le même principe, certains parasites de l'hôte bovin interfèrent avec la réponse vaccinale. Par exemple, *Fasciola hepatica*, autrement appelée grande douve, a la capacité d'inhiber les réponses Th17 et Th1 par différents mécanismes enzymatiques (Dowling *et col* 2010). Cependant, certaines études (Schutz *et coll* 2012) montrent que la vermifugation n'a aucun effet, ni positif, ni négatif, sur la réponse anticorps liée à la vaccination vis-à-vis du BoHV1. Le statut parasitaire des animaux devra être néanmoins établi avant la vaccination et un traitement pourra être envisagé après étude de la balance coût/bénéfice.

D'autres facteurs en lien direct avec la conduite d'élevage rentrent en compte. Il s'agit de tous les actes comme l'écornage, le transport, la castration ou le regroupement d'animaux qui provoquent un stress. La production de cortisol associée, en plus d'autres facteurs, limite la réponse immunitaire qui n'est alors pas optimale (Taylor *et col.* 2010).

1.2.2.2.3. *Choix de la proportion d'animaux à vacciner dans un cheptel*

La vaccination doit permettre de protéger un animal contre une maladie ou une infection, mais il existe une dimension supérieure qui est la protection du troupeau, selon le principe de l'immunité de troupeau (herd immunity).

Assurer la protection clinique ou microbiologique du troupeau dépend non seulement de l'immunité individuelle, mais aussi du nombre d'animaux correctement immunisés dans le troupeau. La plupart des vaccins commercialisés ne protègent pas contre l'infection par l'agent pathogène visé, mais réduisent les conséquences cliniques de l'infection et éventuellement l'excrétion de l'agent pathogène. Comme cela a été vu précédemment les vaccins contre la

BVD de nouvelle génération permettent d'empêcher l'infection fœtale, et préviennent ainsi la naissance d'animaux infectés persistants immunotolérants.

La proportion des animaux devant être immunisés est comprise entre 70 et 90% des animaux à risque, et dépend du taux de reproduction de base (R_0) de l'infection à cibler. Ce taux représente le nombre de cas secondaires pour chaque cas index. Le taux de reproduction varie avec le temps, car il évolue avec la taille de la population sensible, qui diminue avec la durée de l'infection dans l'effectif. Ainsi : $R(t) = R_0 * S(t)$ avec $S(t)$ correspondant à la proportion de sujets sensibles à l'instant t . Ainsi, dans un cheptel, il faut toujours considérer la proportion d'animaux à vacciner afin d'avoir une protection suffisante de l'ensemble du groupe (Lahariya 2016).

De plus, dans certains cas comme par exemple *M. haemolytica*, la transmission du germe ne se fait pas obligatoirement sous la forme d'un seul clone, mais via une multitude de clones bactériens présents dans les flores commensales des cavités nasales des différents animaux.

1.2.2.2.4. Détermination de la période de vaccination

Afin de s'assurer que la période de vaccination choisie est la meilleure possible, le vétérinaire doit prendre en compte plusieurs facteurs.

Tout d'abord, il doit déterminer, avec l'éleveur, la période à risque pour le ou les agent(s) infectieux visé(s), en fonction de l'historique de l'élevage et de l'épidémiologie de l'agent. Le but est alors de vacciner en amont de cette période, afin que les animaux soient immuns au moment de l'exposition. Pour cela, le vétérinaire doit prendre en compte l'AMM des différents vaccins disponibles, afin de connaître le temps nécessaire à la mise en place de l'immunité après la primo-vaccination. Par exemple, dans le cadre de la vaccination contre les clostridies, on cherche à protéger les animaux à chaque période de risque (transition vers une alimentation d'engraissement, mise à l'herbe, etc.). Pour les vaccins ayant une AMM pour les clostridies, rassemblés dans l'Annexe 1, deux injections de primo-vaccination à quatre voire six semaines d'intervalle sont nécessaires. Suite à cette primo-vaccination, l'immunité est acquise en 2 semaines minimum. Ainsi, la vaccination contre les clostridies doit être effectuée au plus tard 2 mois avant les périodes à risque (Popoff 2012).

Il est également possible d'utiliser la vaccination comme un outil d'urgence, en milieu infecté, comme expliqué auparavant. Dans ce cas, il faut évaluer si l'immunité acquise après vaccination sera supérieure à celle acquise naturellement, après exposition à l'agent pathogène sauvage (Faroult 2008). Dans le cas d'un épisode abortif dû à *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q, il est conseillé de vacciner en priorité les génisses de renouvellement. En effet, la vaccination des femelles de renouvellement permet de réduire significativement le risque pour ces génisses de devenir excrétrices en cas de contamination lors de la gestation. Dans un souci de santé publique, on vaccinera également les multipares, même infectée, avant l'insémination artificielle, afin de diminuer la charge bactérienne excrétée (la fièvre Q étant une zoonose) (Guatteo 2008).

Enfin, la vaccination doit être la moins contraignante possible pour l'éleveur afin d'être réalisée dans les meilleures conditions. Ainsi, certaines périodes sont à proscrire, par manque de temps,

d'accessibilité, ou de moyens (exemple : période des cultures, mise à l'herbe pour les bovins allaitants...)

Finalement, la période de mise en place de la vaccination dépend à la fois du contexte épidémiologique, des périodes à risque, du temps de mise en place de l'immunité post-vaccinale et de la faisabilité de l'acte par l'éleveur.

Suite à la primo-vaccination, le rythme des rappels est majoritairement conditionné par la durée de protection que confère le vaccin choisi. Comme cela a été vu auparavant, le type de vaccin peut influencer la durée de la protection : les vaccins inertes permettent une protection de plus courte durée que les vaccins vivants et nécessitent des rappels plus fréquents, généralement tous les ans voire tous les six mois. La durée de protection assurée par les vaccins muqueux est encore plus faible, de l'ordre de quelques mois, comme par exemple le RISPOVAL RS+Pi3 INTRANASAL® qui protège l'animal vacciné pendant 12 semaines après la primo-instillation. Les rappels des vaccins muqueux se feront donc plus fréquemment (Foucras 2011).

La durée de protection post-vaccinale est également dépendante de l'objectif visé par le vaccin. Pour un vaccin dont le but est de limiter l'excrétion de l'agent infectieux qu'il vise, comme les vaccins contre BoHV1 par exemple, il est souhaitable de faire des rappels fréquents (tous les 6 mois), afin d'obtenir une hyper-immunisation de l'animal.

En définitive, les dates de rappel de vaccination sont largement conditionnées par le RCP du vaccin utilisé, mais le vétérinaire est libre de raccourcir ces indications dans les cas où une hyper-immunisation semble utile. Afin d'éviter tout oubli, et l'acte vaccinal étant souvent réalisé par les éleveurs eux-mêmes, il est intéressant de rappeler par mail ou téléphone la date du rappel vaccinal, afin d'éviter tout décalage qui pourrait potentiellement exposer les animaux aux maladies concernées.

Le plan de vaccination peut être révisé tous les ans, à la demande de l'éleveur ou par le vétérinaire, et en fonction de l'évolution du statut épidémiologique de l'élevage et des périodes à risque. Il est déconseillé cependant de changer le protocole vaccinal dès la première année de mise en place, sauf en cas d'absence totale d'effets, réels ou perçus.

1.2.3. Modalités de vaccination des bovins en pratique

Une fois le ou les vaccin(s) choisi(s) et le protocole établi en sa totalité, aussi bien pour la primo-vaccination que pour les rappels ultérieurs, intéressons-nous aux modalités de vaccination en élevage bovin

1.2.3.1. L'acte vaccinal

Les éleveurs sont autorisés à réaliser les administrations de vaccins aux animaux de leur troupeau, au même titre qu'une injection de médicament par voie intramusculaire ou sous-

cutanée, à l'exception de maladies règlementées, dont deux cas précis au moment de la rédaction :

- la vaccination contre la FCO : le plus souvent réalisée pour l'export, la vaccination FCO doit être réalisée et certifiée par le vétérinaire sanitaire de l'élevage.
- la vaccination contre l'IBR : dans le cadre d'un plan d'assainissement de cette infection, les animaux séropositifs doivent être vaccinés par le vétérinaire sanitaire de l'élevage lors de la prophylaxie annuelle.

De fait, la vaccination des animaux est réalisée par les éleveurs la plupart du temps. Le vétérinaire devrait jouer un rôle de contrôle, et devrait s'assurer du bon déroulement de l'acte, et des bonnes conditions de réalisation

1.2.3.2. Modalités de conservation du vaccin

La réussite de la vaccination dépend de la rigueur, de la qualité, et du respect du protocole vaccinal, de la mise en œuvre, en respectant les indications présentées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin utilisé, mais aussi du respect des bonnes pratiques vaccinales.

Les vaccins contiennent des principes actifs fragiles, car certains sont vivants et/ou sensibles à l'action de certains facteurs physico-chimiques (température, tensio-actifs, ...), donc susceptibles de perdre leur pouvoir immunisant et remettant en cause l'efficacité du vaccin si certaines conditions ne sont pas respectées. (Williamson, 2016) (Gunn et al 2013).

Les vaccins sont sensibles aux variations de température et aux rayonnements UV. Ainsi la plupart des notices de vaccins recommandent une conservation à l'abri de la lumière, et au froid positif, c'est-à-dire entre 2 et 8°C, en particulier au moment du transport où le risque de rupture de la chaîne du froid est le plus élevé (Galazka et al, 1998). Une étude récente (Gille – Millemann 2017) a permis de montrer que les éleveurs étaient sensibilisés aux méthodes de stockage, puisque 97,8% des éleveurs interrogés stockent les vaccins dans un réfrigérateur.

La fragilité des vaccins nécessite d'évaluer leur stabilité, ce qui conditionne la date de péremption du produit. Aussi des agents stabilisants peuvent être utilisés, pour maintenir la qualité et l'efficacité du vaccin dans la durée. De même, la lyophilisation des vaccins permet d'augmenter le temps de conservation des vaccins jusqu'à leur utilisation, la durée de conservation d'un lyophilisat étant plus longue que celle d'une solution. Dans ce cas, la reconstitution du vaccin doit être réalisée avec un matériel adapté, en respectant le volume de solvant nécessaire (Delatre 2017) ; le vaccin doit être remis en suspension pour obtenir un mélange homogène. Cette homogénéisation du mélange reste trop peu fréquemment réalisée, puisque plus de 25% des éleveurs interrogés dans l'étude de Gille et Millemann (2017) rapportent ne jamais la faire. Cependant, le délai d'utilisation après reconstitution est généralement court, de 24 h au maximum pour une grande majorité d'éleveurs

1.2.3.3. Matériel utilisé pour la vaccination

Le matériel utilisé afin d'administrer le vaccin peut interférer avec son l'activité et l'efficacité de ce dernier s'il n'est pas choisi avec soin. Les aiguilles doivent être stériles, à usage unique

pour éviter la transmission d'agents infectieux entre animaux et adaptées à la voie d'injection (sous-cutanée ou intramusculaire). Pour la voie locale, une canule nasale capable de produire une nébulisation pour maximiser la surface de contact entre la muqueuse et le vaccin.

En pratique, le matériel servant aux injections est souvent réutilisé, comme source d'économie et pour un gain de temps. Dans ce cas-là, le nombre d'injections devrait être limité, sans qu'il soit possible de dire combien peuvent être réalisées en pratique. Selon l'étude de Gille et Millemann (2017), les pratiques des éleveurs restent encore insuffisantes à ce regard, avec la majorité des éleveurs qui changent d'aiguille uniquement entre lot ou après une cinquantaine d'injections environ.

La voie d'administration doit être respectée car la formulation a été élaborée en fonction de cette voie et elle détermine *in fine* l'activité du vaccin et la qualité de la réponse induite. En outre, certains vaccins, à cause de l'adjuvant qu'ils contiennent peuvent provoquer l'apparition de lésions lorsque la voie est inadaptée, et à l'origine de saisie partielle au moment de l'abattage de l'animal. Pour les injections, le volume de la seringue doit être adaptée à celui de la dose vaccinale (Delatre 2017). Alors qu'une augmentation du volume injecté représente une perte inutile, les études préalables à l'AMM de la plupart des vaccins démontre une bonne immunogénicité avec une réduction de dix fois la dose préconisée.

1.2.4. Motivations et réticences des éleveurs à la vaccination

L'adhésion des éleveurs à l'acte vaccinal est le meilleur moyen de faire progresser la vaccination et de l'ancrer dans les pratiques des élevages bovins. Il est donc intéressant de connaître et de comprendre les motivations et les freins des professionnels de l'élevage face à la vaccination.

Les motivations des éleveurs sont régies par différents facteurs :

- des facteurs économiques
- des facteurs liés à l'organisation du travail
- des facteurs éthiques
- des facteurs psychologiques

Le poids de chacun de ces facteurs est plus ou moins grand, et leur importance peut changer dans le temps en fonction de facteurs internes ou externes à l'élevage.

1.2.4.1. Acceptabilité de la vaccination et motivation des éleveurs

Suite à l'épidémie de BTV-8 aux Pays-Bas en 2006 qui a conduit à la réalisation d'une campagne de vaccination massive en élevage bovin, une étude a été conduite afin de comprendre comment cette vaccination avait été perçue par les éleveurs (Elbers et al., 2010).

Dans cette étude, cinq critères de décision ayant incité les éleveurs à vacciner leur cheptel ont été identifiés après enquête à l'aide d'un questionnaire. Classés par ordre décroissant d'importance, il sont :

- La prévention de la maladie et des pertes de production qu'elle entraîne
- Les subventions accordées par l'état pour les cheptels vaccinés
- Les recommandations du vétérinaire sanitaire de l'élevage
- L'amélioration du bien-être animal au sein du troupeau

- La contribution de la vaccination à l'éradication de l'infection et de la maladie dans le territoire (région, pays).

Parmi ces critères, le bien-être animal semble être une émanation sociale forte, en particulier en dehors du milieu professionnel. La vaccination peut ainsi permettre de réconcilier l'opinion publique avec le milieu de l'élevage. En effet, lors d'une épizootie, la vaccination est présentée comme une alternative à l'abattage systématique et elle est perçue de manière très favorable (Schelcher 2013).

Le critère économique, bien qu'important, ne semble pas être la première motivation des éleveurs dans cette étude. Cette observation est confirmée par une deuxième étude menée en France en 2013 (Deleu, 2013). Cette enquête, à la fois quantitative et qualitative, a permis de mettre en évidence le fort poids psychologique de la santé animale. En effet, le facteur santé ressort clairement comme un critère d'identification entre un bon et un mauvais éleveur. Ainsi, l'élément déclenchant la mise en place de la vaccination est, le plus souvent, un épisode morbide marquant, avec une mortalité animale moyenne à élevée. La vaccination n'est donc pas uniquement perçue comme un acte préventif, aussi comme une assurance motivée par la survenue d'un sinistre. Malheureusement, la pratique de la vaccination est rarement acquise définitivement et le protocole est souvent abandonné au bout de quelques années. En outre 31% des éleveurs interrogés dans cette étude ont déclaré ne jamais vacciner leurs bovins contre aucune des quatre pathologies majeures citées précédemment, alors qu'il est peu probable qu'ils ne les aient jamais rencontrés. Ces éleveurs étaient majoritairement des régions Ouest, et Sud-Ouest de la France, qui concentrent un grand nombre de bovins (Deleu 2013).

Enfin, l'étude de 2013 (Deleu, 2013) montre le rôle prépondérant du vétérinaire dans la mise en place de la vaccination en élevage. Ainsi, une forte proportion des éleveurs interrogés était prête à envisager la vaccination si elle leur était recommandée par le vétérinaire sanitaire. Cette observation se fait à la fois au plan qualitatif que quantitatif, et montre l'importance de la profession vétérinaire dans le recours aux mesures prophylactiques comme la vaccination en élevage. Le vétérinaire constitue un relai essentiel dans la promotion de la vaccination en élevage ; ce rôle ne doit pas être négligé lors des campagnes de promotion de la vaccination.

1.2.4.2. Motifs d'opposition à la vaccination

Dans l'étude de Elbers en 2010, les quatre principaux motifs d'opposition à la vaccination sont décrits dans l'ordre décroissant d'importance :

L'un des premiers freins à la vaccination évoqué par les éleveurs est le coût de sa réalisation, perçu comme trop élevé. En effet, certains éleveurs s'estiment incapables de faire face au coût de la vaccination en cas d'épizootie, et si cela est vérifié, il est possible que la pérennité de certaines exploitations soit remises en cause en cas d'épizootie. Dans l'étude de Deleu, le coût est également évoqué, mais plutôt secondairement, et surtout si le bénéfice du vaccin n'est pas perçu par l'éleveur.

Une mauvaise expérience passée peut également éloigner l'éleveur de la pratique vaccinale. Un éleveur précédemment exposé à un échec vaccinal, qu'il soit supposé ou avéré, est significativement moins enclin à vacciner son troupeau. Dans cette étude (Elbers 2010), de nombreux éleveurs ont fait référence à des échecs passés (notamment concernant la vaccination contre la BVD) et se sont montrés déçus par la gestion de l'échec par le fabricant, causant ainsi une importante perte de confiance envers la vaccination. Ce facteur est donc à prendre en compte si l'on envisage faire la promotion de la vaccination, ce qui a motivé la réalisation de l'enquête présentée dans la deuxième partie de cette thèse vétérinaire.

Le risque d'apparition de la maladie ou une pression d'infection estimée comme faible par l'éleveur est également un facteur défavorable au recours à la vaccination en élevage. Si l'éleveur estime que son cheptel n'est pas exposé à une maladie, il sera moins motivé pour vacciner ses animaux contre cette dernière.

De même, l'absence d'expression clinique incite l'éleveur à ne pas vacciner son cheptel. Dans le cadre de l'étude de 2010, la proportion d'éleveurs refusant la vaccination était plus grande parmi ceux n'ayant pas observé de signe clinique de la FCO.

Enfin, dans l'étude menée par Deleu (Deleu 2013), plusieurs inconvénients de la vaccination sont évoqués par les éleveurs, et parmi eux, le temps de travail et le stress générés par l'acte vaccinal en lui-même sont cités. En effet, la plupart du temps, la vaccination nécessite le rassemblement puis une contention efficace des animaux, afin d'être réalisée dans des conditions optimales et en toute sécurité. Ces conditions semblent être trop contraignantes en temps et en main d'œuvre pour les éleveurs, et représentent un frein majeur à la vaccination.

Il faut noter également que les effets indésirables des vaccins sont souvent évoqués par les éleveurs comme un facteur influençant le refus de la vaccination alors que dans une grande majorité des cas ils sont absents à très faibles

1.2.4.3. Promotion de la vaccination en élevage bovin

La promotion de la vaccination en élevage bovin est un point essentiel des deux plans ÉcoAntibio visant à réduire l'usage des antibiotiques pour la prévention de l'antibiorésistance.

Dans le plan ÉcoAntibio 1 (2012-2016), la mesure N°15 était une campagne nationale de promotion de la vaccination vers les détenteurs de bovins pour un budget total de 180 000 euros. Ayant débuté au second semestre 2014, la campagne « Vaccin' Acteur » contenait les messages suivants : « *Nourri, logé, vacciné* », « *La vaccination, l'investissement santé pour le troupeau* », « *Mon vétérinaire est bien plus qu'un homme de terrain, c'est un conseiller toujours présent pour prévenir et vacciner* », ou encore « *Mon vétérinaire est bien plus qu'un urgentiste, c'est un expert qui contribue à la bonne conduite du troupeau* ». Ces messages ont fait l'objet d'une diffusion sous la forme d'annonces dans la presse agricole, d'affiches et de dépliants, dont quelques exemples sont visibles dans la Figure 7.

Le plan ÉcoAntibio 1 était cependant de trop courte durée pour voir une réelle augmentation de la pratique vaccinale en alternative à l'usage des antibiotiques. Ainsi, le plan ÉcoAntibio 2 vient en complément du premier, afin de poursuivre la promotion de la vaccination. Cette promotion se fait à travers de nouvelles campagne de communication intersectorielle.



Figure 7 : Exemples de messages de promotion de la vaccination (selon Plan ÉcoAntibio 1)

1.2.5. Échecs vaccinaux et effets indésirables des vaccins

Après vaccination, le vétérinaire peut se retrouver face à deux cas de figures:

- Des effets indésirables qui traduisent un **défaut d'innocuité** du vaccin utilisé. Ces défauts d'innocuité ont des conséquences cliniques à plusieurs échelles : des conséquences générales (souvent bénignes, rarement sévères), loco-régionales (au point d'injection), sur la fonction de reproduction (avortement par exemple) voire sur la progéniture.
- Des échecs de vaccination qui traduisent un **défaut d'efficacité** du vaccin utilisé. Plus difficile à définir, ils font l'objet du travail expérimental de cette thèse.

1.2.5.1. Effets indésirables : défaut d'innocuité

Des réactions locales ou loco-régionales sont fréquentes lors d'administration de vaccins inertes, fortement adjuvés et en lien avec les modalités d'administration.

Ainsi, les conditions d'asepsie influent sur l'intensité des réactions locales et leur éventuelle extension. L'inoculation de bactéries lors de l'injection peut conduire à des abcès, des phlegmons, voire une gangrène (en cas d'inoculation de *Clostridium* spp), avec possiblement un épisode de mortalité consécutive à l'injection.

De plus, des erreurs dans le site d'injection sont susceptibles de provoquer des paralysies (injection dans la cuisse avec atteinte du nerf sciatique, injection dans l'encolure avec atteinte vertébrale par exemple) (Schelcher 2013).

Des effets généraux bénins, non spécifiques et transitoires (hyperthermie, baisse d'appétit et de production laitière) sont décrits dans de nombreux essais vaccinaux. Leur intensité est souvent plus marquée après la deuxième injection de primo-vaccination, qu'il s'agisse de vaccins inertes vis-à-vis de virus (Gethmann, 2009) ou de bactéries (Stokka, 1997).

Des effets sur la reproduction sont possibles, mais systématiquement évalués dans les dossiers d'enregistrement des vaccins. Une réduction de la fertilité peut être attribuée à une réaction générale due à l'immunisation (hyperthermie) ou au stress causé par les manipulations.

Des avortements à tous les stades de gestation sont régulièrement évoqués comme des effets indésirables des vaccins (Schelcher 2013).

D'autres effets indésirables peuvent être dus au principe actif du vaccin, ou à l'excipient qu'il contient.

Les défauts d'innocuité varient selon le type de vaccin (vivant ou inerte). (Schelcher 2013).

1.2.5.1.1. Effets indésirables liés au type de vaccin utilisé et au principe actif vaccinal

Des réactions générales graves peuvent être causées par la virulence résiduelle des souches vaccinales. Dans ce cas, la clinique correspond à celle de la maladie contre laquelle l'animal a été vacciné. Ces situations sont observées de façon exceptionnelle.

Pour les vaccins vivants atténués : l'insuffisance d'atténuation a été observée par exemple pour certains vaccins IBR vivants modifiés conventionnels, responsables de troubles cliniques patents (Frerichs et al. 1982).

La réversion de virulence est évaluée systématiquement pour les vaccins vivants et doit être exclue avant l'obtention d'une AMM. Elle doit être éclairée par le risque de recombinaison.

En conditions naturelles, le risque de recombinaison dépend de :

- L'aptitude du virus vaccinal à se multiplier (recombinaison possible avec des vaccins vivants, marqués ou non, mais pas avec des vaccins inertes)
- La voie d'administration (possible par voie nasale, risque nul ou extrêmement réduit pour la voie intra-musculaire)
- La quasi-simultanéité de l'infection par une souche vaccinale et un virus sauvage.

En pratique, le risque de recombinaison paraît le plus élevé dans le cas de la vaccination d'urgence, par voie nasale dans un élevage infecté, et lors de réactivation / ré-excrétion d'un virus sauvage ou vaccinal avec vaccination ou infection concomitante. C'est une raison supplémentaire de ne pas administrer de vaccin à un animal malade de la même maladie virale. Pour les vaccins inertes, une inactivation insuffisante avec virulence résiduelle est théoriquement possible. Cette hypothèse est raisonnablement exclue, compte-tenu des processus de contrôle des lots de vaccins destinés à la commercialisation.

1.2.5.1.2. Effets indésirables liés à l'animal

Des réactions générales plus graves sont parfois observés après injection d'un vaccin. Ces réactions peuvent être attribuées à des déviations de la réponse immunitaire : hypersensibilité, allo-immunisation, auto-immunisation (Day 2006, Martinod 1995). L'hypersensibilité est définie comme une réaction intense, inappropriée et dangereuse, même à des doses très faibles qui, chez les individus normaux, ne s'accompagne d'aucune manifestation. Une allo-immunisation est une immunisation de type humoral qui se produit entre les individus de la même espèce. Une auto-immunisation, quant à elle, concerne les individus qui développent des réactions immunitaires contre des éléments de leur propre organisme, conduisant donc à une maladie dite auto-immune.

1.2.5.1.3. Effets indésirables et pharmacovigilance

L'un des objectifs de la pharmacovigilance est d'évaluer le risque que représente l'emploi des médicaments vétérinaires, et notamment des vaccins, lorsqu'ils sont utilisés à grand échelle, c'est-à-dire la probabilité qu'un animal, exposé à un traitement, présente un effet indésirable inattendu. Ce risque s'estime à l'échelle d'une population par l'incidence, c'est-à-dire le nombre d'animaux présentant des effets indésirables (pour lesquels le médicament a été considéré probable, possible, ou non classifiable dans une population traitée sur une période donnée. (ANSES 2009). L'incidence des effets indésirables est calculée de la manière suivante :

$$\text{Incidence} = \frac{\text{nombre d'animaux affectés après administration du médicament}^*}{\text{nombre d'animaux traités pendant la période}}$$

* = à l'exception de ceux pour lesquels il a été mis en évidence que le médicament administré n'était pas responsable de l'effet indésirable

Le nombre d'animaux traités est calculé à partir du volume des ventes du produit. L'évaluation du nombre d'animaux affectés, pour lesquels il a été mis en évidence que l'effet indésirable pouvait résulter du médicament administré, repose sur l'analyse des déclarations d'effets indésirables ou de manque d'efficacité transmises par les professionnels de la santé animale (ANSES 2009)

Dans le cadre de la campagne de vaccination contre la FCO des sérotypes 1 et 8 en 2009, de nombreux défauts d'innocuité ont été rapportés à l'ANSES par le biais des déclarations remplies par les vétérinaires. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les bovins figurent : l'avortement (50% des déclarations), l'hyperthermie (10% des déclarations), l'abattement (10% des déclarations), le décubitus (10% des déclarations), et même des cas de mortalité. Parmi ces déclarations, le vaccin a été considéré comme pouvant être responsable de l'avortement, dans 6% des cas seulement. De plus, le vaccin a été reconnu comme probablement ou potentiellement responsable dans 13% des déclarations impliquant de la mortalité. (ANSES 2009). Suite à ces déclarations, l'ANSES n'a pas remis en cause le ratio bénéfique/risque de la vaccination : il a été estimé que seulement un animal sur dix mille était

susceptible de réagir à la suite de la vaccination contre la FCO sérotypes 1 et 8. Cependant, les défauts d'innocuité existent bel et bien pour ces vaccins.

Dans le cas du vaccin PREGSURE (ND), un vaccin BVD inactivé, adjuvé, la vaccination des mères entraînait la formation d'allo-anticorps transmis au veau par le colostrum. Ces allo-anticorps sont dirigés contre le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). Ils causent chez le veau une aplasie médullaire désignée sous le nom de pancytopénie néonatale bovine (BNP). Elle se traduit cliniquement par un syndrome hémorragique associé à une aplasie médullaire, menant à la mort des veaux dans 95% des cas (Foucras, 2011). Suite à ces déclarations, l'AMM de ce vaccin a été retirée par la société qui le commercialisait en 2011.

1.2.5.2. Échecs vaccinaux : défaut d'efficacité

Par définition, un échec est défini comme le « résultat négatif d'une tentative, d'une entreprise, manque de réussite ; défaite, insuccès, revers ».

Pour appliquer cette définition à la vaccination, il faut rappeler en premier lieu l'objectif de la vaccination.

L'efficacité d'un vaccin sera défini à partir de l'atteinte des objectifs qui avaient été fixés préalablement à la vaccination, c'est-à-dire soit la protection clinique, soit la protection virologique ou bactériologique autrement dit, la réduction ou l'abolition de l'excrétion et de la transmission horizontale ou verticale de l'agent infectieux.

La plupart des vaccins commercialisés, quel que soit l'agent pathogène, répondent à l'objectif de protection clinique, mais préviennent rarement complètement l'infection. Au plan épidémiologique, un animal vacciné peut transmettre l'agent à des congénères.

De plus, certains messages trop optimistes visant à la fois le consommateur final (l'éleveur) et le prescripteur (le vétérinaire) peuvent créer une distorsion entre le pouvoir démontré du produit et les performances perçues. Cela crée, à la fois chez l'éleveur et chez le vétérinaire, un sentiment d'échec, bien que ce ne soit pas le cas au sens strict si on se réfère aux informations disponibles dans le dossier d'enregistrement du vaccin.

L'efficacité d'un vaccin destiné aux bovins est initialement évaluée sur un nombre relativement restreint d'essais cliniques contrôlés et d'animaux, qui peuvent conduire à des différences entre les premiers résultats d'innocuité et d'efficacité, et ceux observés ultérieurement, le plus souvent après l'obtention d'AMM, suite à l'utilisation du vaccin sur un plus grand nombre d'animaux, dans la phase de pharmacovigilance. (Maillard 2001, Siev 1994)

Mettre en évidence un défaut d'efficacité vaccinale n'est pas facile. Au minimum, il paraît essentiel de mettre en évidence la présence d'une souche sauvage de l'agent pathogène constituant l'antigène vaccinal chez un individu vacciné, tout en excluant une infection simple sans rôle pathogène, notamment par la mise en évidence de lésions cohérentes, microscopiques le plus souvent. (Meyer 2008).

Un défaut d'efficacité vaccinale ne peut pas être exclu dans le cas de l'infection d'un animal avec une souche sauvage de l'agent pathogène contre lequel il a été vacciné. Cependant, le plus

souvent des mécanismes de nature immuno-pathologique, qui seraient plutôt liés à un défaut d'innocuité du vaccin, sont privilégiés dans le cadre du virus syncytial bovin (Meyer 2008).

L'efficacité d'un vaccin est définie en fonction des objectifs fixés préalablement à la vaccination, c'est-à-dire soit par la protection clinique lors de l'infection primaire, soit par la protection microbiologique, autrement dit la multiplication de l'agent chez l'animal infecté et la transmission à des congénères. Dans le cas d'agents pathogènes capables de se mettre en latence, comme par exemple le BoHV-1 responsable de l'IBR, seule la réduction de l'excrétion en cas de ré-activation est possible.

La plupart des vaccins commercialisés, quel que soit l'agent pathogène visé, permettent un certain degré de protection clinique, mais très rares sont ceux qui protègent complètement l'animal d'une infection asymptomatique. Sur le plan épidémiologique, une diffusion de l'agent pathogène à partir d'animaux vaccinés reste donc possible.

Chaque étape du processus de la vaccination doit être examinée, et plusieurs situations peuvent conduire à un défaut d'efficacité du vaccin.

La plupart du temps, une anomalie du vaccin à la fabrication va affecter un grand nombre d'animaux dans de nombreuses exploitations, ce qui rend ces échecs vaccinaux détectables assez rapidement. Avec les vaccins disposant d'une AMM, et contrairement aux vaccins avec ATU ou aux autovaccins, cette situation est rarement rencontrée.

Il peut y avoir une erreur dans le choix du protocole vaccinal de la part du prescripteur. Ainsi, des rappels effectués trop tôt ou (le plus souvent) trop tard, voire inexistant, conduisent plus fréquemment à un échec vaccinal.

L'échec peut être lié à des anomalies lors de la mise en œuvre du protocole vaccinal avec par exemple, une ou plusieurs injections manquantes, ou une erreur dans la voie d'administration. Ces messages sont fréquents et font partie des facteurs les plus courants qui conduisent à des échecs. (Maillard 2001). L'origine de l'échec vaccinal est souvent une négligence sur les conditions d'utilisation du vaccin (Vialard, 2000).

Un défaut de la réponse à la vaccination peut aussi être la cause d'une inefficacité du vaccin. A nouveau, les conditions d'application du vaccin peuvent en être la cause. En effet, un animal vacciné alors qu'il est déjà en incubation peut exprimer des signes cliniques alors qu'il a reçu une administration de vaccin. C'est un cas fréquent en élevage bovin, notamment après l'allotissement. De plus, plusieurs facteurs peuvent altérer les capacités de réponse de l'animal (parasitisme), ou rendre la vaccination inopérante à la suite d'un mauvais transfert colostrale chez le jeune, ou une pression d'infection trop grande qui dépasse la capacité de réponse de l'animal immunisé.

En outre, il existe une variabilité de la réponse à la vaccination entre animaux à cause de facteurs génétiques et environnementaux (Maillard 2001). De plus, la réponse immunitaire à un vaccin est généralement inférieure à celle provoquée par une infection par une souche sauvage, à quelques exceptions près comme les infections par le virus de la rage ou certaines toxines.

1.2.5.3. Gestion des échecs vaccinaux

Une meilleure gestion des échecs vaccinaux devrait concourir à une utilisation plus durable de la vaccination dans les élevages bovins, l'objet de cette thèse est de décrire et de comprendre les tenants et aboutissants de ces anomalies.

En matière de vaccination, le vétérinaire a un rôle central : il peut prescrire le vaccin, guider sa mise en place, assurer le suivi de l'élevage et donc se retrouver en première ligne en cas d'échec (Vialard 2000, Maillard 2001).

La gestion des échecs comporte plusieurs étapes :

1.2.5.3.1. Vaccinovigilance

En cas de perception d'un échec par l'éleveur ou le vétérinaire, ce dernier doit réaliser un rapport de pharmacovigilance aux autorités définies, mais aussi au laboratoire concerné, avec les informations suivantes : le nom du vaccin, le numéro de lot et la date d'expiration *a minima*. Outre une obligation légale et éthique, cette déclaration de pharmacovigilance permet également de renseigner la possibilité de cas similaires, et de prendre conscience de l'ampleur du problème soulevé : s'agit-il d'un cas isolé ou non ? (Maillard 2001).

Cette systématisation des déclarations profite à la collectivité en permettant une évaluation réelle, sur le terrain et à grande échelle, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin utilisé.

1.2.5.3.2. Qualification de l'échec

Il s'agit ensuite de s'assurer que l'échec perçu par l'éleveur ou le vétérinaire est un échec réel. Pour cela, le recours à des examens complémentaires est presque obligatoire. Comme souvent, un nombre minimum de trois prélèvements est requis pour donner une signification à ces recherches, mais certains prélèvements, comme par exemple des échantillons de lait ou de lavage bronchique par aspiration trans-trachéale peuvent être rassemblés en mélanges et analysés simultanément.

Une étude clinique de l'échec doit au préalable être menée (Maillard 2001).

Se distinguent alors deux cas de figures :

- Dans le cas d'un échec **apparent**, c'est-à-dire lorsque les signes cliniques sont imputables à des germes absents du vaccin, le vétérinaire doit gérer le traitement spécifique des agents pathogènes concernés, mais aussi corriger le protocole vaccinal afin d'inclure ces valences si cela est possible.
- Dans le cas d'un échec **avéré**, le processus continue (Maillard 2001).

1.2.5.3.3. Identifier le « maillon faible »

Comme cela a été dit auparavant, la première cause d'échec d'une vaccination est souvent un mésusage du vaccin, c'est donc l'hypothèse à explorer en priorité.

Afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, il faut que le vétérinaire interroge l'éleveur, tout en se servant des données à sa disposition (date d'achat des vaccins, matériel utilisé dans l'élevage, carnet sanitaire de l'élevage, etc.). La période à laquelle la vaccination a lieu a une grande influence sur le respect des protocoles vaccinaux : les vaccinations programmées en période estivale sont souvent oubliées ou décalées à cause de la difficulté à regrouper ou à accéder facilement aux animaux (vaches au pré).

Parmi les erreurs fréquentes figure l'aspect tardif de la vaccination par rapport à la survenue du risque infectieux (Outteridge 1993), sous-entendu que la vaccination est réalisée alors que certains animaux sont déjà en incubation comme c'est le cas pour les animaux vaccinés à l'arrivée en atelier d'engrais, voire que les animaux vaccinés expriment pour certains déjà les signes cliniques (vaccination dite d'urgence). Par ailleurs, l'intervalle entre l'administration du vaccin et l'infection n'est pas suffisant au développement d'une immunité protectrice, comme nous l'avons décrit au début de ce chapitre.

Le vétérinaire recherchera également les risques liés à l'acte vaccinal en lui-même, et notamment l'utilisation de matériel d'injection inapproprié et la quantité de vaccin injectée.

1.2.5.3.4. Conclusion

En fonction des points faibles relevés après l'enquête menée par le vétérinaire, des changements doivent être entrepris avec l'aide et le soutien du vétérinaire.

Si le vaccin a démontré un défaut d'efficacité intrinsèque, le changement de vaccin est essentiel. Malheureusement, ce genre de situation mène généralement à l'abandon pur et simple de la vaccination.

Si le contexte de la vaccination est mis en cause, un changement de protocole et une meilleure prise en compte des facteurs de risque doivent être effectués.

Si la réalisation n'est pas correcte, une démarche globale d'amélioration des pratiques de l'éleveur doit être instaurée. L'accompagnement du vétérinaire est essentiel, et un suivi régulier de cet élevage est indispensable.

PARTIE 2 :
ENQUÊTE AUPRÈS DES VÉTÉRINAIRES

2.1. Contexte et motivations de l'étude

Ce questionnaire s'adresse aux vétérinaires praticiens installés en France et dont l'activité professionnelle est déclarée à dominante rurale ou mixte. Il a pour but d'interroger, sur la base de leur témoignage, la fréquence de l'échec vaccinal en élevage bovin et leur attitude face à cette situation, tout en questionnant leurs besoins et leurs attentes pour mieux les gérer (formations, source d'information, ...).

Pour promouvoir l'acte vaccinal dans ces filières d'élevage, comme le prévoit un des actes du deuxième plan EcoAntibio, nous espérons par ce moyen mieux cerner les situations où la vaccination fait défaut dans les élevages bovins afin de proposer ultérieurement des solutions pour les résoudre.

La vaccination apparaît comme un des moyens de prévention des maladies infectieuses les plus efficaces, et ainsi une façon d'accompagner l'objectif de réduction de l'utilisation des antibiotiques sur le long terme. (CGAL 2018). En médecine humaine, le bénéfice de la vaccination a déjà été démontré, notamment vis-à-vis de la bactérie *Streptococcus pneumoniae* (Dagan, 2008). Ainsi, la vaccination a permis, dans ce cas précis, de réduire l'utilisation d'antibiotiques (et donc potentiellement de réduire la sélection de bactéries résistantes), mais également de réduire le nombre de cas cliniques où une résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline était constaté, alors que l'antibiorésistance rend le traitement difficile. Une étude française (Levy, 2014) a permis de confirmer cette observation pour les méningites bactériennes de l'enfant : la vaccination permettant de réduire l'utilisation des antibiotiques, l'antibiorésistance est en recul. Cependant, cette publication note la nécessité d'adapter les vaccins à l'évolution des souches et des différents agents infectieux impliqués dans les différentes maladies.

De nombreuses maladies bovines, provoquées par des agents contre lesquels il est actuellement possible de vacciner en Europe, ont des répercussions économiques importantes, tant pour l'éleveur que pour les filières. Dans un contexte économique plus que défavorable pour l'élevage bovin, qu'il soit allaitant ou laitier, la prévention de ces maladies est primordiale afin de réduire les coûts qui leur sont associés et assurer la pérennité des élevages, en prévenant des incidents sanitaires qui sont parfois incompatibles avec la poursuite de l'activité. Dans une étude concernant plusieurs maladies communes en élevage bovin laitier, Chi (2002) souligne le bénéfice apporté par la vaccination. Dans cette étude, les auteurs ont comparé les coûts de différents modes de contrôle de quatre maladies en élevage bovin : la BVD, la leucose bovine enzootique (LEB), la paratuberculose et la néosporose. Cette comparaison visait à définir quelle méthode de contrôle était la plus rentable pour les éleveurs, avec notamment les contrôles systématiques à l'introduction et la vaccination.

Ainsi, dans le cas de la BVD, non seulement la vaccination parvenait à termes à réduire la prévalence de la maladie, voire à permettre son extinction, mais à l'inverse, un troupeau non vacciné s'exposait à une perte de 40 à 1592 \$ en cas d'introduction du BVDV dans le troupeau. De même, pour la paratuberculose, les élevages qui réalisaient des contrôles systématiques à

l'introduction et qui vaccinaient leur cheptel étaient ceux dans lesquels le coût d'une enzootie était la plus faible.

D'une manière générale, il a ainsi été montré que la stratégie vaccinale dans le contrôle des maladies infectieuses était l'une des méthodes les moins coûteuses pour l'éleveur (Chi, 2002)

Enfin, le bien-être de l'animal est un sujet sociétal fort de ces dernières années. Avec l'émergence des mouvements végétariens et vegan, c'est l'ensemble de la société qui devient plus attentive au bien-être en élevage. Ainsi, comme tous les actes préventifs, la vaccination peut permettre d'améliorer les conditions de vie des animaux, en les protégeant contre un certain nombre de maladies débilitantes, parfois douloureuses voire mortelles, comme par exemple les entérites néonatales ou les broncho-pneumonies infectieuses.

Ainsi, nous vivons dans une époque où la prévention en élevage bovin, et donc la vaccination, sont encouragées par l'Etat pour accompagner les choix sociétaux. Cette promotion ne peut se faire qu'avec l'adhésion des éleveurs à l'acte vaccinal. Or les situations d'échec vaccinal peuvent représenter un frein à cette adhésion. De plus, l'acte vaccinal est rarement acquis sur le long terme dans un élevage, et beaucoup l'abandonnent après quelques années lorsque la situation s'améliore et que l'incident sanitaire qui a conduit à sa réalisation s'éloigne (Deleu 2014).

L'objectif de cette thèse est d'évaluer de façon indirecte la fréquence de l'échec vaccinal, de connaître la perception des vétérinaires à activité mixte et rurale, qui sont ceux qui interviennent dans les élevages bovins, et qui accompagnent des éleveurs dans la mise en place des protocoles vaccinaux dans les élevages, ainsi que les moyens auxquels ils font appel pour y remédier. Pour cela, nous avons décidé de créer un questionnaire à destination des vétérinaires ruraux, afin de collecter des informations au plus proche du terrain. Ce questionnaire, que nous avons choisi court et simple, se divise en plusieurs parties, afin de pouvoir caractériser la population des répondants et de récolter leur point de vue sur les échecs vaccinaux. Il se termine sur des questions plus ouvertes concernant les moyens ultérieurs de promouvoir la vaccination en élevage bovin, permettant ainsi de recueillir des informations utiles pour organiser dans le futur la communication sur ce thème.

Ce questionnaire a été diffusé via la lettre d'information mensuelle de l'Ordre des vétérinaires, afin de toucher le plus grand nombre de praticiens, tout en ciblant le plus précisément possible, la population concernée.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Élaboration du questionnaire

2.2.1.1. Choix de la population d'étude

Les deux plans ÉcoAntibio soulignent l'intérêt de la vaccination principalement dans la pratique rurale, et notamment en élevage bovin. En France, la création du Résapath en 1982

(alors appelé Résabo) visait à suivre l'évolution de l'antibiorésistance chez les bovins. En 2000, ce réseau de surveillance s'étend aux productions porcines et aviaires, et depuis 2007, elle concerne l'ensemble des espèces animales. Dans 23,6% des cas, les résultats d'antibiogrammes envoyés au Résapath concernent l'espèce bovine, ce qui en fait la deuxième espèce la plus concernée, après la volaille. (Moulin 2017).

L'espèce bovine est une espèce cible dans la lutte de l'antibiorésistance, par conséquent nous avons décidé de destiner ce questionnaire aux vétérinaires dont l'exercice professionnel implique des interventions dans les élevages bovins ; ils sont usuellement désignés comme les vétérinaires dont l'activité est mixte ou à dominante rurale.

2.2.1.2. Construction du questionnaire

Le questionnaire est constitué de trois parties successives, de tailles relativement égales (Annexe 2).

La première partie permet de récolter des informations générales sur le répondant à l'enquête, mais permet aussi de recueillir son opinion à propos des vaccins et de la vaccination en élevage bovin. L'objectif, dans le début de ce questionnaire, est d'identifier les principales caractéristiques dans l'échantillon de la population des répondants.

En outre, il sera possible de connaître ceux qui sont réticents à la vaccination. Ainsi, lors de l'analyse des résultats, il sera intéressant d'appréhender la proportion de vétérinaires plutôt réticent à la vaccination, mais aussi de comparer l'attitude de ces deux groupes face à un échec vaccinal. Il est également utile de comparer la fréquence à laquelle les vétérinaires observent un échec vaccinal sur le terrain, et de confronter cette perception à celle de l'utilité de la vaccination.

La deuxième partie concerne l'échec vaccinal pour quatre affections justifiant la vaccination en élevage bovin : la vaccination contre le BVDV, les entérites néonatales, la vaccination contre les bronchopneumonies infectieuses enzootiques et les mammites. L'accès à chaque sous-partie se fait par l'intermédiaire de la sixième question. En effet, dans cette question, la personne interrogée indique pour quelle(s) maladie(s), elle a déjà rencontré un échec vaccinal, parmi les quatre citées ci-dessus. Elle est alors redirigée, dans la suite du questionnaire, uniquement vers les maladies pour lesquelles l'échec vaccinal a été observé.

Pour chaque grand type de domaine, il s'agit de renseigner trois points :

- Comment le vétérinaire définit-il un échec vaccinal dans le cadre de cette infection ou maladie ? Les réponses à cette question devront être comparées aux objectifs vrais des vaccins utilisés, afin d'objectiver ou non un réel échec vaccinal
- Quelles sont, à son avis, les principales causes d'échec vaccinal dans ce cadre?
- Quelles mesures met-il en place suite à un échec vaccinal dans le cadre de cette maladie ?

Enfin, la troisième partie vise à comprendre les besoins des vétérinaires en termes d'information et de formation sur la vaccination, ainsi que de façon plus générale, la promotion de la vaccination en élevage bovin. Les vétérinaires sont invités à donner leur(s) principale(s) source(s) d'information concernant la vaccination, mais aussi à proposer des moyens de promotion de la vaccination en élevage bovin à court et long termes.

Le questionnaire a été élaboré puis testé en Mai 2018 auprès de plusieurs vétérinaires praticiens et quelques enseignants des Ecoles vétérinaires, afin d'évaluer sa facilité de prise en main et de compréhension, ainsi que la durée moyenne de saisie des réponses.

2.2.1.3. Choix du mode de diffusion

Pour le choix du mode de diffusion, l'objectif était de recueillir un nombre le plus élevé possible de réponses, tout en visant de manière exclusive des vétérinaires intervenant dans les élevages bovins. Ces praticiens sont les seuls destinataires de ce questionnaire.

Le questionnaire a été diffusé par le biais de l'Ordre National des vétérinaires, par voie de messagerie électronique, à tous les vétérinaires concernés. Le nombre total d'enquêtés est de 6191 personnes dans toute la France. Le questionnaire a été mis en ligne le 31 Août 2018 ; les données ont été enregistrées jusqu'au 30 septembre 2018

2.2.2. Analyse des données

2.2.2.1. Protocole de récolte des données

Le questionnaire a été préparé en forme à l'aide du logiciel Sphinx. Ce logiciel permet de mettre en forme et ensuite de gérer la récolte et le traitement de données collectées en ligne. En plus de récolter les réponses au questionnaire, le logiciel enregistre la date et le temps de saisie des réponses, ainsi que l'appareil utilisé pour répondre au questionnaire.

2.2.2.2. Méthode d'analyse des données

Deux méthodes d'analyse ont été utilisées dans cette étude :

Une première partie d'analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des questions. Pour cela, le nombre de répondants et la proportion parmi les répondants ont été étudiés, et ce pour l'ensemble des groupes et des sous-groupes disponibles dans cette étude.

Une seconde partie d'analyse statistique a permis d'évaluer si la différence observée entre conditions était significative avec un test du Chi deux.

2.3. Résultats

2.3.1. Données générales sur les réponses et répondants

2.3.1.1. Nombre de réponses collectées et évolution dans le temps

Le nombre de réponses au jour de la clôture de l'étude était de 131, soit 2% des personnes contactées. La cinétique d'obtention des réponses décroît rapidement après le jour de mise en ligne du questionnaire, comme le montre la Figure 8.

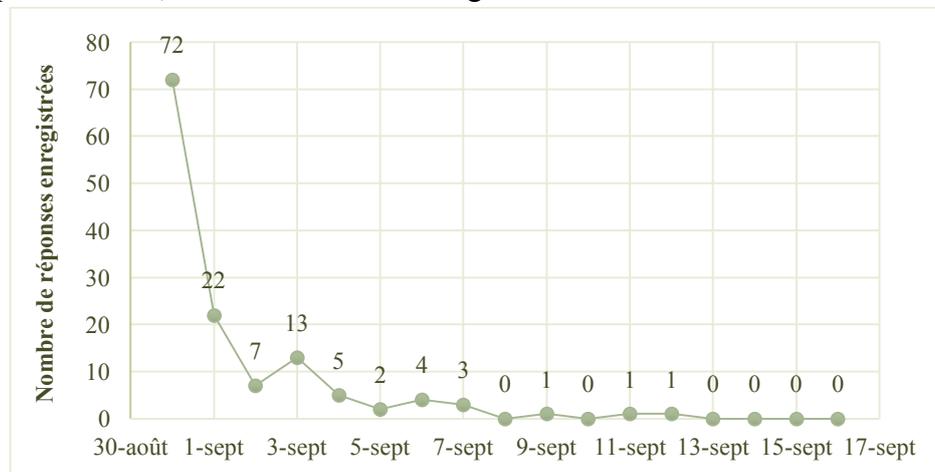


Figure 8 : Évolution du nombre de réponses collectées entre le 1^{er} et le 30 septembre 2018

Ainsi, 73 réponses ont été récoltées le jour ayant suivi la mise en ligne du questionnaire, soit plus de 50% du nombre de réponses enregistrées après un mois d'activité.

2.3.1.2. Appareil utilisé pour la saisie des réponses

Trois modes de saisie des réponses étaient disponibles, comme le montre la Figure 9. La majorité des répondants ont utilisé un ordinateur personnel pour répondre au questionnaire (N=105, 79,4%). 17,6% (N=23) d'entre eux ont répondu via leur smartphone, et 3,1% (N=4) via une tablette numérique.

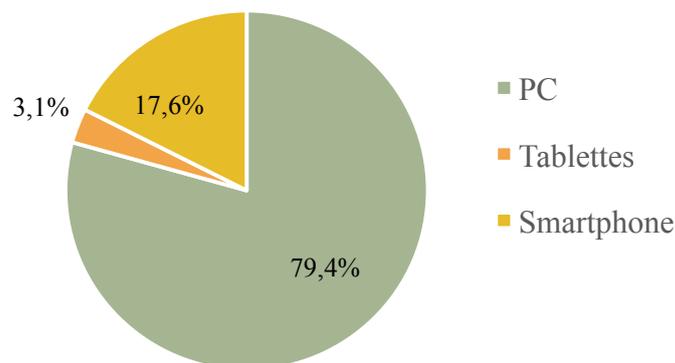


Figure 9 : Évaluation des différents modes de saisie des réponses au questionnaire

2.3.1.3. Complétion et durée des réponses

Nous avons noté que 100% des vétérinaires ayant répondu au questionnaire l'ont terminé.

Les temps de saisie sont illustrés dans la Figure 10. Le temps moyen de saisie des réponses est estimé à 9,6 minutes. La médiane des temps de saisie est de 7,6 minutes. La majorité des répondants (64%, N= 84) ont mis entre 5 et 10 minutes pour compléter le questionnaire.

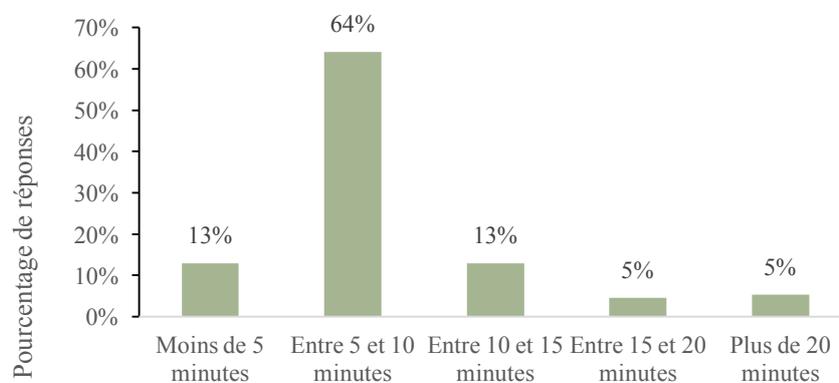


Figure 10 : Temps de saisie des réponses

Aucune différence significative n'est observée concernant les temps de saisie des réponses en fonction du nombre moyen de protocoles vaccinaux mis en place en élevage ou de la fréquence d'échecs vaccinaux rapportée par le répondant.

Les vétérinaires ayant répondu au questionnaire sur une tablette numérique ont répondu significativement plus rapidement ($p < 0,05\%$) que ceux ayant utilisé les autres modes de saisie. Le temps de saisie moyen à partir d'une tablette est de 6,7 minutes.

2.3.2. Statut du vétérinaire et de sa clientèle vis-à-vis de la vaccination

La première partie du questionnaire visait à connaître le contexte d'exercice professionnel du vétérinaire, mais aussi de déterminer le type de sa clientèle, et sa position vis-à-vis de la vaccination, et notamment à évaluer son adhésion à cette pratique médicale.

2.3.2.1. Type de clientèle

La répartition des différents types de clientèles est décrite dans la figure 11. Pour définir les différentes catégories, nous avons choisi les critères suivant :

- Majorité d'élevages laitiers : la clientèle est composée à 80% ou plus par des élevages laitiers
- Majorité d'élevages allaitants : la clientèle est composée à 80% ou plus par des élevages allaitants

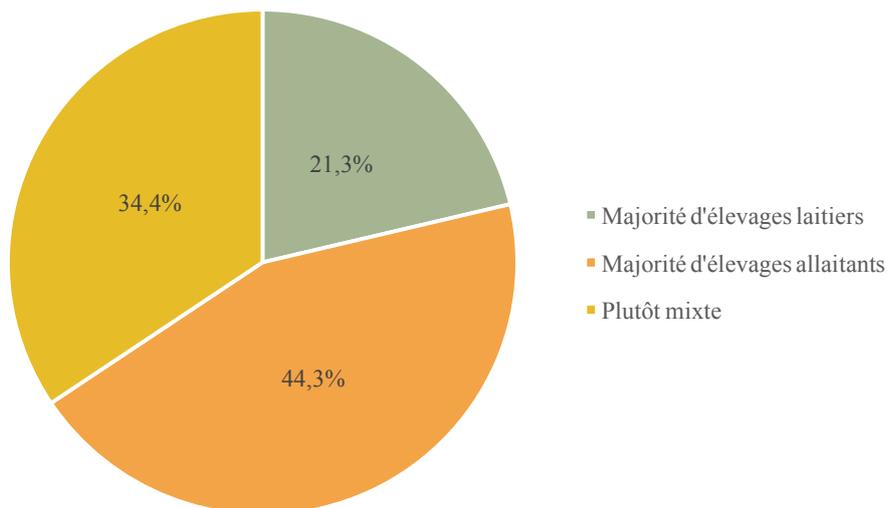


Figure 11: Répartition des différents types de clientèles dans l'étude

La part des clientèles où les élevages allaitants dominent est deux fois plus élevée que celles où le type laitier est majoritaire. Les premières sont surreprésentées de manière très significative (Test du Khi2 = 9,80, $p < 0,01$).

2.3.2.2. Proportion des élevages de la clientèle et nombre de protocoles vaccinaux réalisés

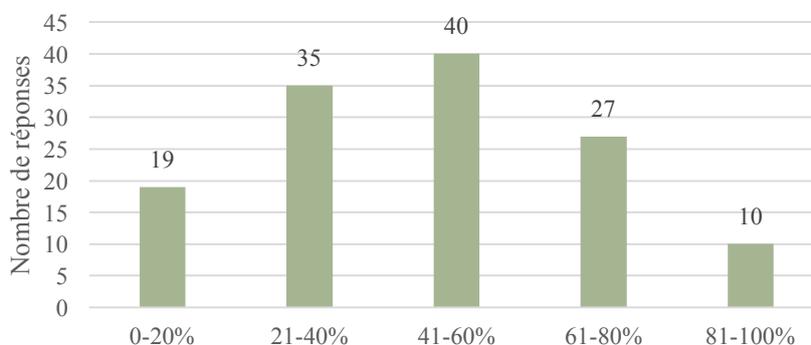


Figure 12 : Nombre de réponses pour chaque pourcentage de la clientèle ayant recours à la vaccination

La Figure 12 montre que 92,4% des répondants, soit 121 vétérinaires, déclarent entre 10 et 90% des élevages avec vaccination. Ceci dénote une très grande variabilité de la proportion des élevages ayant recours à la vaccination dans les clientèles vétérinaires. Parmi les vétérinaires répondants, tous sauf un, ont au moins 10% des élevages de leur clientèle qui utilisent la vaccination. Les vétérinaires ayant déclaré avoir 30% et 50% d'élevages qui utilisent la vaccination sont significativement plus nombreux (Test du Khi2 = 9,80 ; p<0,05).

En moyenne, les vétérinaires intervenant majoritairement dans les élevages laitiers déclarent avoir 21,5% de leur clientèle utilisant la vaccination. Cette moyenne est beaucoup plus grande pour les vétérinaires dont l'activité se situe en élevage allaitant, qui considèrent que 43,8% de leur clientèle a recours à la vaccination. Enfin, les vétérinaires ruraux plutôt mixtes, à la fois laitiers et allaitants, affirment qu'en moyenne 34,6% de leur clientèle utilise des vaccins. Aucune différence n'est considérée comme significative, comme le montre le tableau IX.

Tableau IX : Nombre de réponses pour chaque pourcentage de la clientèle ayant recours à la vaccination en fonction du type d'activité majeure de la clientèle

Clientèle	Pourcentage de la clientèle ayant recours à la vaccination				
	0-20%	21-40%	41%-60%	61-80%	81-100%
Majoritairement laitière	7 (25%)	12 (42,8%)	7 (25%)	2 (7,2%)	0 (0%)
Majoritairement allaitante	7 (12,1%)	7 (12,1%)	18 (31%)	18 (31%)	8 (13,8%)
Mixte	5 (11,1%)	16 (35,5%)	14 (31,1%)	8 (17,8%)	2 (4,4%)

2.3.2.3. Nombre moyen de protocoles vaccinaux mis en place dans les élevages en moyenne

L'étude du nombre de protocoles vaccinaux mis en place par élevage peut nous permettre d'évaluer à la fréquence de la vaccination et ainsi l'exposition des vétérinaires à d'éventuels échecs vaccinaux, cela afin de mieux interpréter leur perception de l'échec vaccinal. Cette question était présentée sous la forme de curseur, allant de 1 à 5.

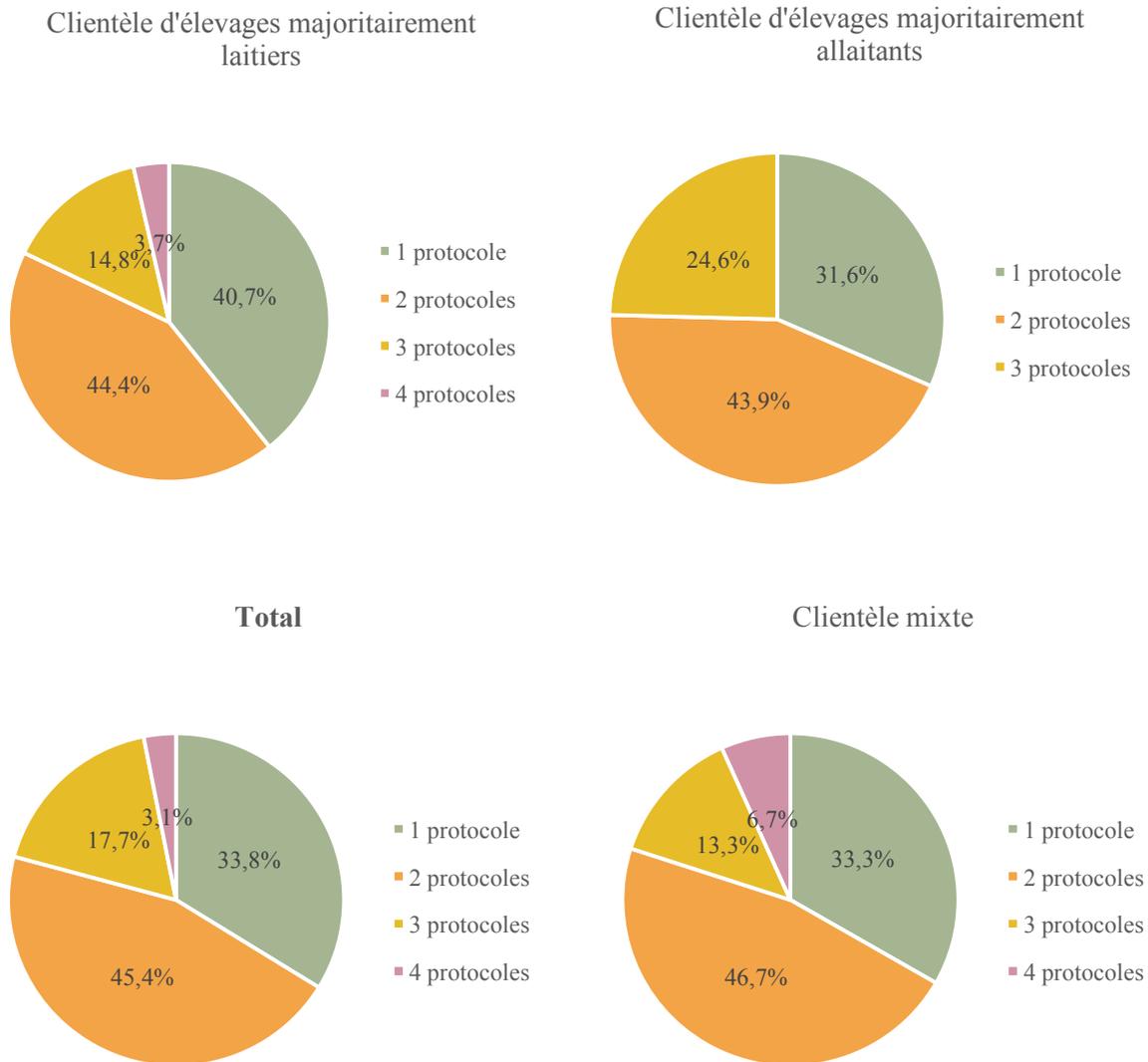


Figure 13 : Nombre de protocole mis en place dans les élevages en fonction des différents types de production de la clientèle

Sur la figure 13, on peut voir que plus de 63,1% (N=80) des vétérinaires déclarent utiliser deux à trois protocoles vaccinaux différents dans un élevage. Il faut noter que les trois quarts des élevages ne réalisent qu'un ou deux protocoles vaccinaux. Les réponses obtenues au niveau global se retrouvent également dans chaque type de clientèle, sans différence significative. Aucun vétérinaire interrogé n'a déclaré mettre en place plus de 4 protocoles vaccinaux

différents dans un élevage. Les vaccinations obligatoires (FCO, IBR) sont exclues de cette étude et ne sont pas décomptées dans cette question.

2.3.2.4. Vaccination et attente des éleveurs

Pour cette question, les vétérinaires devaient évaluer si, selon eux, la vaccination répondait aux attentes des éleveurs.

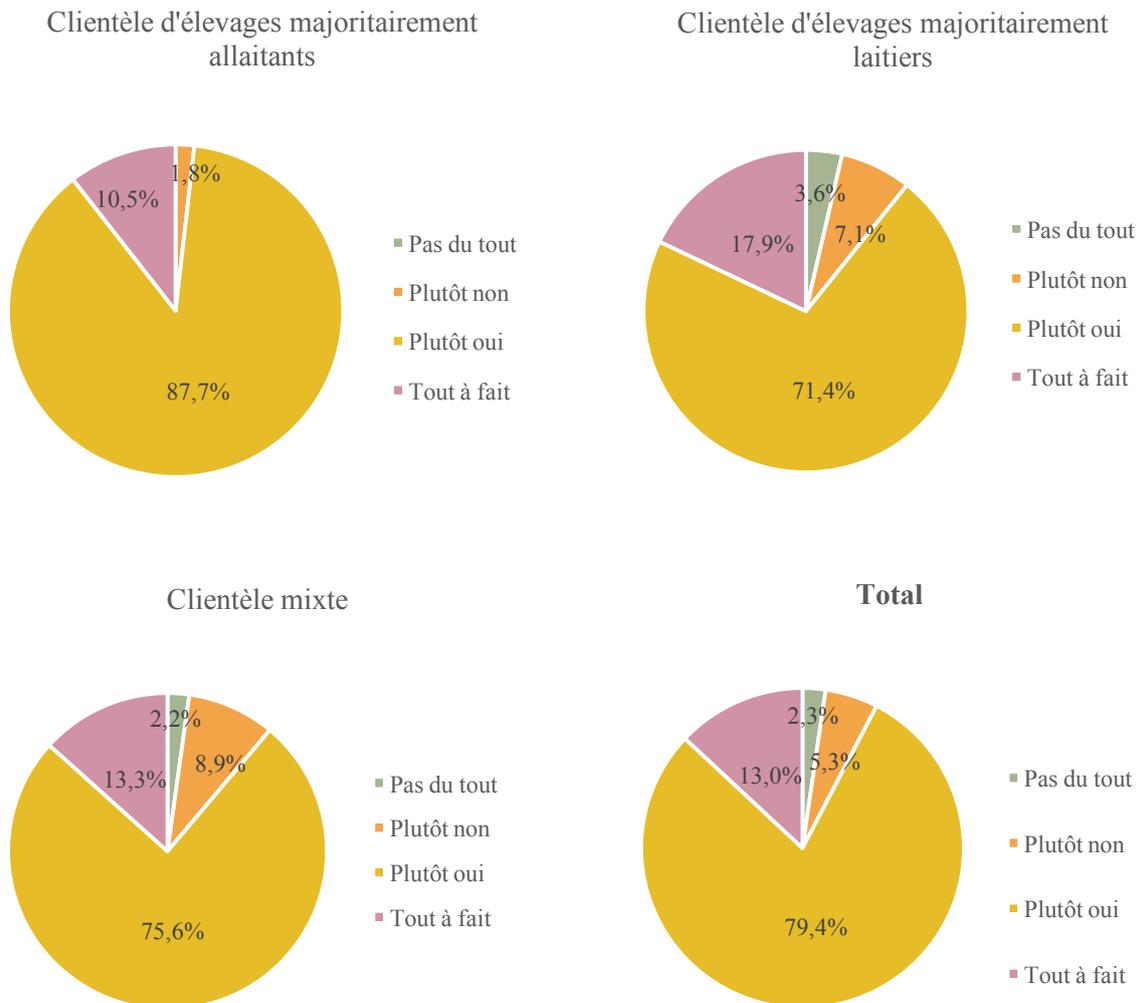


Figure 14 : Evaluation de la satisfaction des éleveurs vis à vis de la vaccination en fonction des différentes clientèles et de leur type de production

Comme le montre la Figure 14, à la très grande majorité (N= 122, 92,4%) les vétérinaires estiment que la vaccination répond plutôt ou tout à fait aux attentes des éleveurs. Cette tendance se retrouve dans chacun des types de clientèles différents. Seulement 7,6% (N=9) des vétérinaires déclarent que les éleveurs sont plutôt insatisfaits par les résultats du ou des protocoles vaccinal(aux) réalisés. Aucune différence significative n'est observée entre les différents types de clientèle, mais les vétérinaires à clientèle majoritairement allaitante semblent estimer que leurs éleveurs sont globalement plus satisfaits par la vaccination (N=57, 98,2% que les vétérinaires à clientèle plutôt laitière (N=25, 89,3%) ou mixte (N=40, 88,9%)

2.3.2.5. Fréquence d'observation des échecs vaccinaux

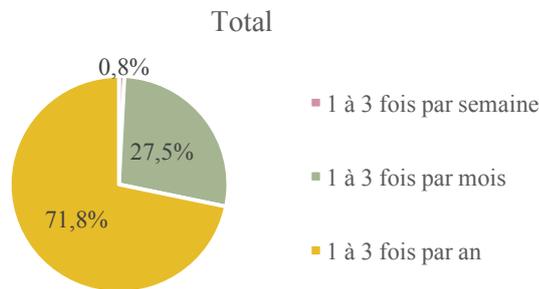


Figure 15 : Fréquence d'observation de l'échec vaccinal

La figure 15 illustre la fréquence des échecs vaccinaux rapportée par les vétérinaires répondants. Très peu de vétérinaires les rencontrent très fréquemment (moins de 1% pour une fréquence hebdomadaire). Seul 0,8% (N=1) des vétérinaires interrogés (soit une seule personne) semblent particulièrement exposés aux échecs, à raison d'un à trois échecs par semaine. Par contre, 71,8% (N=94) des vétérinaires déclarent observer des échecs vaccinaux environ une à trois fois par an.

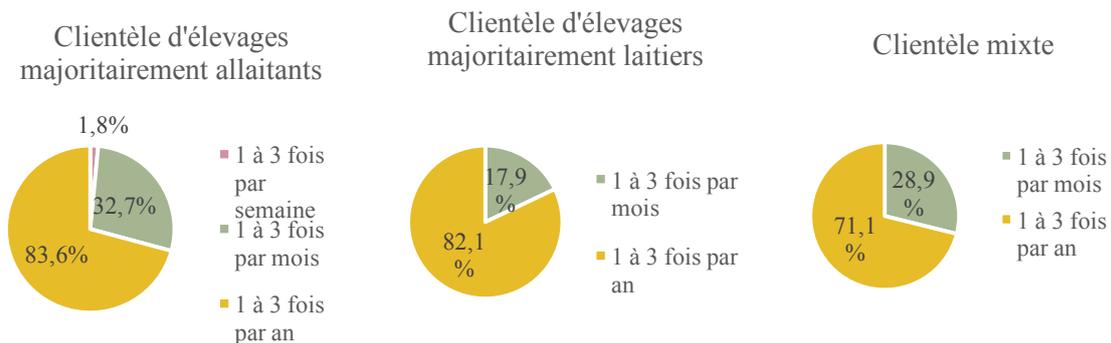


Figure 16 : Fréquence d'observation des échecs vaccinaux en fonction du type de production majoritaire de la clientèle

Cette tendance se retrouve dans les différents types de production. De manière générale, les vétérinaires semblent peu exposés aux échecs vaccinaux, comme le montre la figure 16. Aucune différence significative de l'échec vaccinal n'a été démontrée en fonction du type de production de la clientèle.

Il est aussi intéressant de comparer l'exposition à l'échec vaccinal des vétérinaires en fonction de la perception de la clientèle, comme dans la Figure 17.

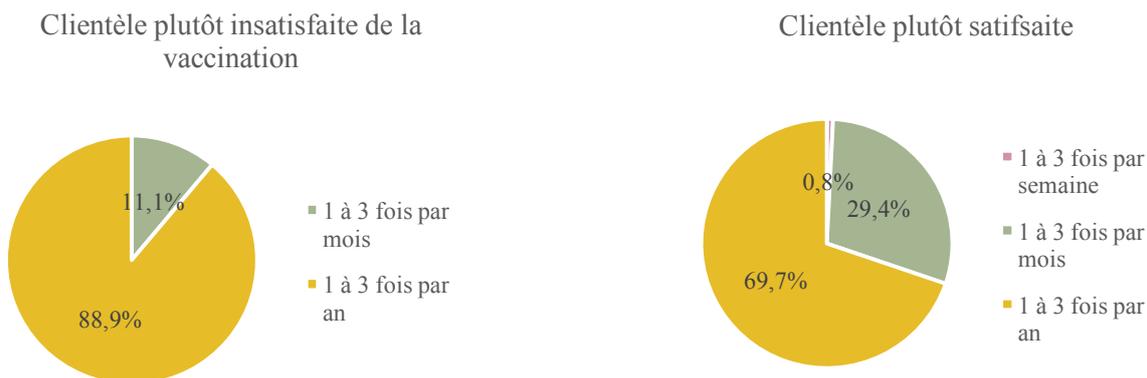


Figure 17: Fréquence d'observation des échecs vaccinaux en fonction de la satisfaction estimée de la clientèle

De manière surprenante, les vétérinaires ayant une clientèle *a priori* satisfaite par la vaccination est significativement (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,05$) plus exposée aux échecs vaccinaux que ceux qui jugent leur clientèle plutôt insatisfaite. En effet, les vétérinaires dont la clientèle semble plutôt satisfaite ont déclaré observer des échecs vaccinaux une à trois par mois dans une proportion significativement plus grande (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,05$).

2.3.2.6. Maladies concernées par les échecs vaccinaux

Nous avons ensuite cherché à connaître les protocoles vaccinaux qui étaient susceptibles de poser problème en élevage avec un taux d'échec vaccinal plus élevé. Dans cette question, les vétérinaires devaient identifier les différentes maladies pour lesquelles ils avaient déjà rencontré un échec vaccinal. Ils avaient également la possibilité d'ordonner leur réponse par importance. Cette question conditionne également la suite du questionnaire, puisque les vétérinaires étaient uniquement interrogés sur les maladies qu'ils avaient choisi, à l'exception de la BVD qui servait de référence

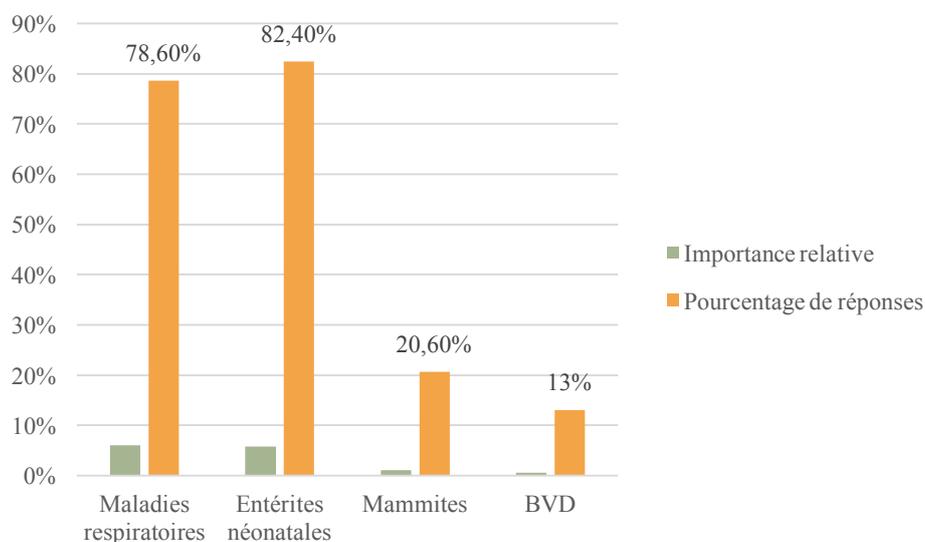


Figure 18 : Maladies pour lesquelles les vétérinaires ont déjà connu un échec vaccinal

Comme le montre la figure 18, on peut voir que les deux principales affections pour lesquelles les vétérinaires ont déjà rencontré un échec vaccinal sont les entérites néonatales (n= 108 82,4%) et les maladies respiratoires (n= 103, 78,6%).

L'importance relative des différents choix montre que pour la majorité des vétérinaires, les entérites néonatales sont les principales affections concernées par les échecs vaccinaux.

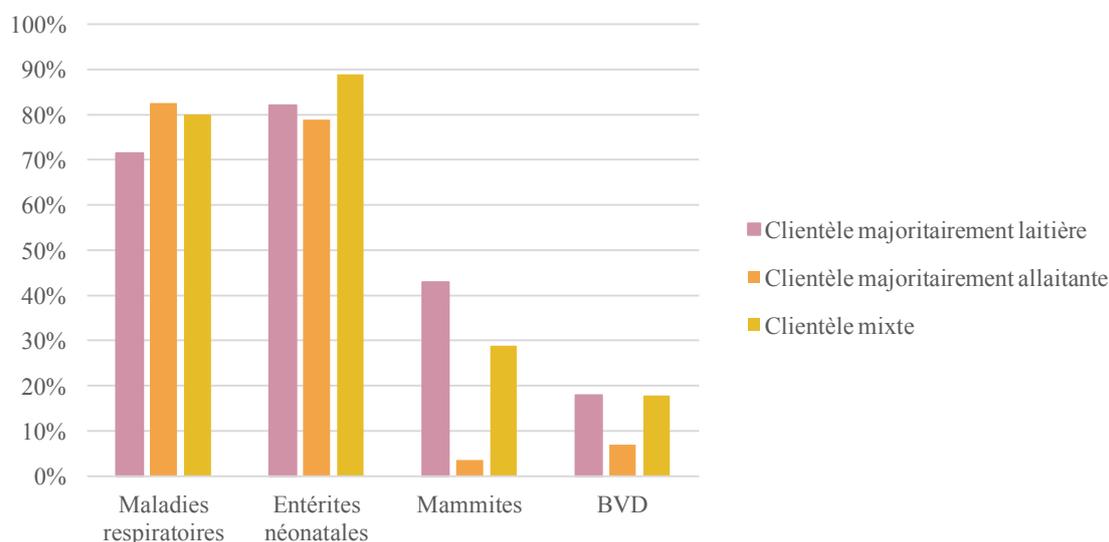


Figure 19 : Affections ou maladies pour lesquelles les vétérinaires ont déjà connu un échec vaccinal en fonction du type de production majoritaire de la clientèle

Dans la figure 19, on peut comparer les réponses données par les vétérinaires en fonction du type de production majoritaire de leur clientèle. Bien que la tendance générale soit la même, Les vétérinaires dont la clientèle est majoritairement constituée d'élevages allaitants ont moins d'expérience d'échec vaccinal contre les mammites, ce qui est attendu, mais de façon plus surprenante, vis à vis du BVDV.

2.3.3. BVD et échec vaccinal

L'infection par le BVDV est la seule affection monofactorielle de cette étude. Elle est provoquée par un agent viral dont il est assez facile de se prémunir par la vaccination à l'heure actuelle, Cette partie sert de référence dans notre étude, et nous permet de savoir comment les vétérinaires définissent l'échec vaccinal, au regard des effets attendus de cette vaccination.

2.3.3.1. Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre la BVD

Les vétérinaires pouvaient choisir entre trois propositions celle qui, pour eux, semblait le mieux illustrer un échec vaccinal contre le BVDV. Pour cette question, 112 personnes, soit 85,4% des interrogés ont répondu à cette question

Parmi les personnes n'ayant pas répondu, quatre (14,3%) possèdent une clientèle majoritairement laitière, huit (13,8%) une clientèle plutôt allaitante et sept (15,6%) une clientèle mixte.

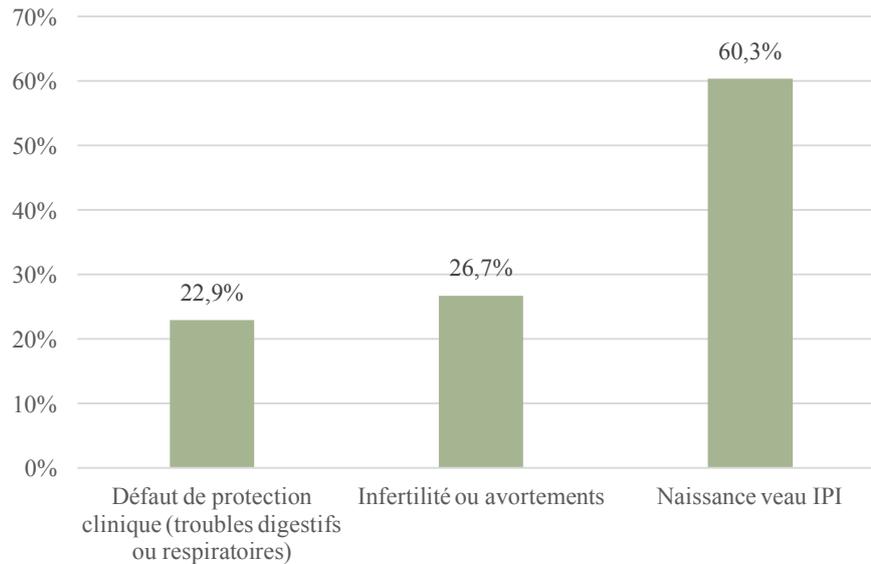


Figure 20 : Signes conduisant les vétérinaires à suspecter un échec vaccinal contre le BVDV

La grande majorité des vétérinaires interrogés (92 répondants, 70,5%) considèrent que la naissance d'un veau IPI dans un cheptel vacciné contre le BVDv est le signe d'un échec vaccinal. La différence avec les autres propositions est significative (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,05$) Il est également intéressant de noter, comme le montre la figure 20, que 26,8%, soit 35 personnes, parlent d'échec vaccinal lors de défaut de protection clinique contre la BVD, c'est-à-dire lorsqu'un animal vacciné déclare des troubles digestifs ou respiratoires.

Si on s'intéresse aux vétérinaires ayant déclaré avoir déjà eu cas d'un échec de vaccination contre la BVD, on obtient les résultats illustrés en figure 21.

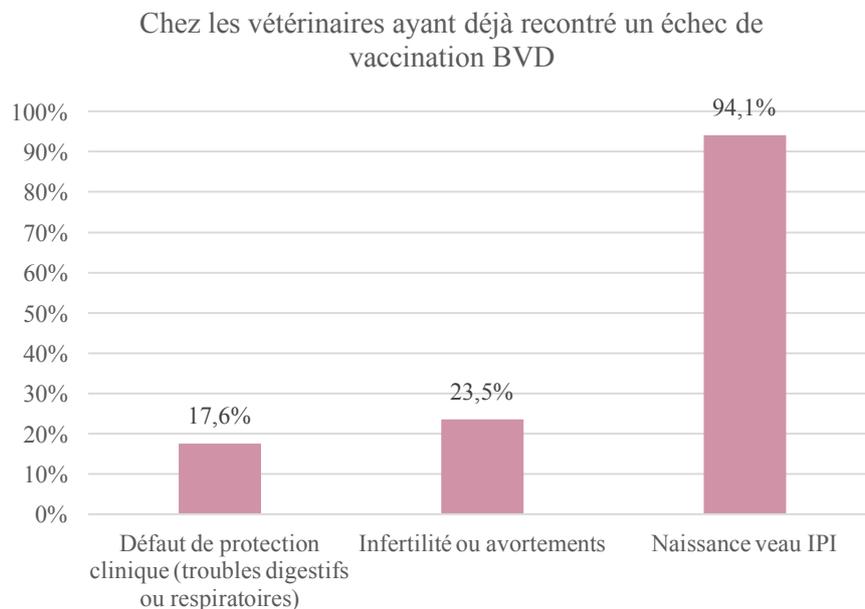


Figure 21 : Signes conduisant les vétérinaires à suspecter un échec vaccinal contre la BVD chez les vétérinaires ayant déjà été confronté à ce cas

Dans cet échantillon, tous les vétérinaires ont répondu. Les proportions sont les mêmes que pour l'effectif total.

2.3.3.2. Attitude(s) adoptée(s) face à un échec vaccinal contre la BVD

Pour cette question, les vétérinaires pouvaient choisir entre plusieurs choix parmi une liste d'attitudes à adopter face à un échec, et avaient également la possibilité de proposer leur propre solution si celle-ci n'apparaissait pas dans la liste prédéfinie. Seuls 14 vétérinaires n'ont pas répondu à cette question, soit 10,7% de l'échantillon total.

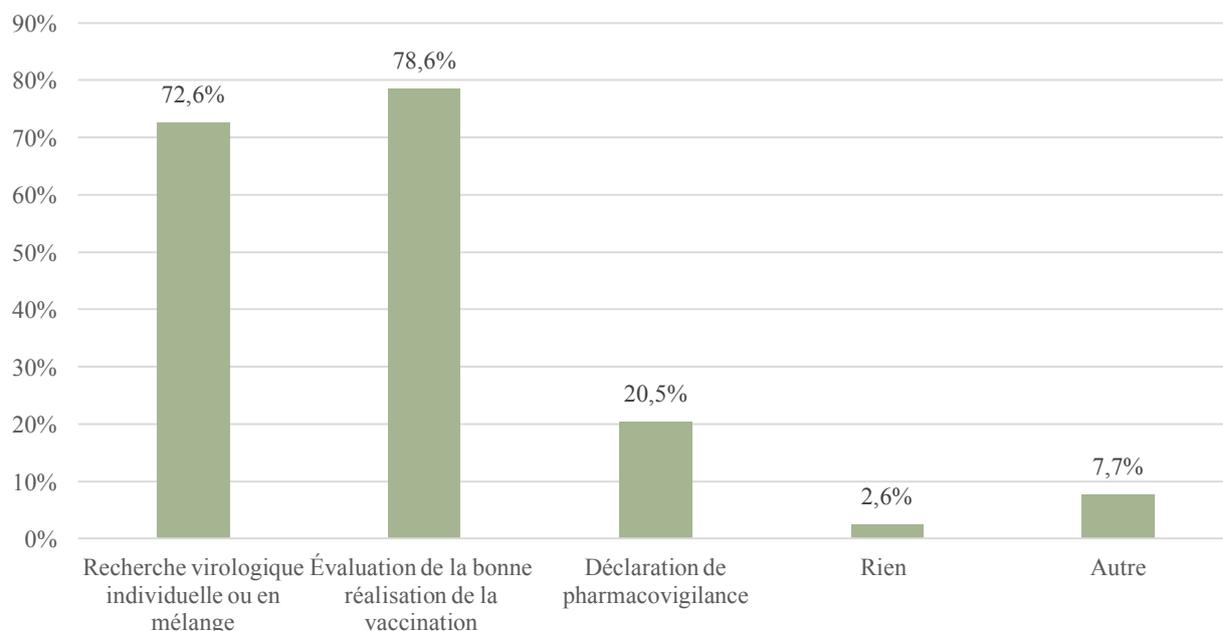


Figure 22 : Attitudes adoptées face à un échec vaccinal contre la BVD

La figure 22 montre que les vétérinaires utilisent des examens de laboratoire pour prouver l'implication du BVDV dans l'apparition des troubles observés (N=85, 72,6%), et/ou évaluent la réalisation du protocole vaccinal avec l'éleveur (N=92, 78,6%), lorsqu'ils rencontrent un échec vaccinal vis à vis du BVDV.

La déclaration de pharmacovigilance n'est citée que par 24 vétérinaires, soit 20,5% de l'échantillon.

Parmi les solutions « autres », trois vétérinaires sur neuf (soit 30%) déclarent prendre contact avec le laboratoire fabriquant du vaccin afin d'investiguer une probable anomalie du vaccin. Les autres vétérinaires ayant répondu « Autres » ne se sont pas concernés par l'échec de vaccination contre le BVDV car ils n'ont jamais rencontré de tel cas.

Si l'on considère les seuls vétérinaires ayant déjà connu un échec vaccinal contre le BVDV, comme indiqué à la figure 23, les résultats ne sont pas différents de ceux obtenus avec l'effectif total des répondants..

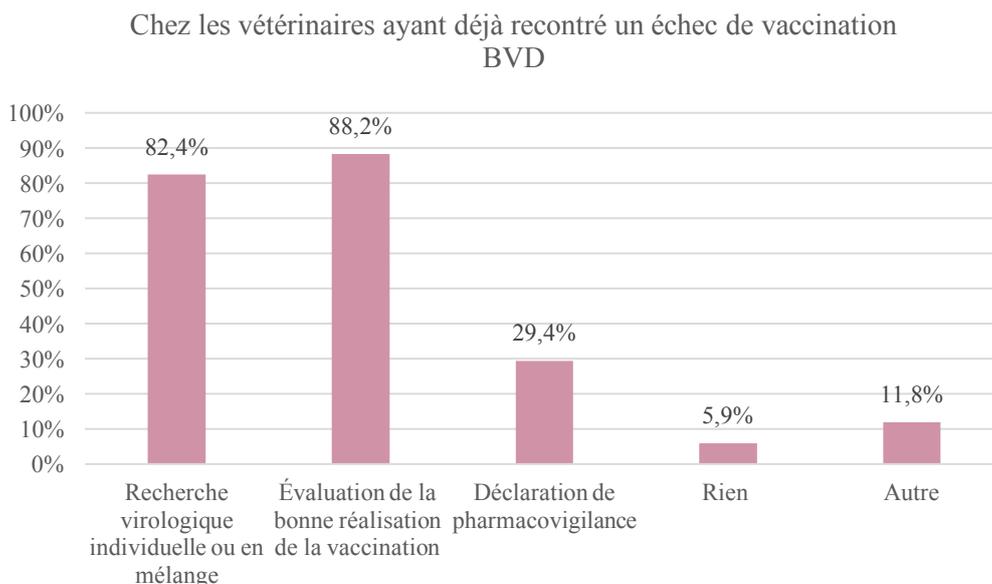


Figure 23 : Attitudes adoptées face à un échec vaccinal contre la BVD chez les vétérinaires ayant déjà été confrontés à ce cas

2.3.4. Échec vaccinal et entérites néonatales des veaux (ENN)

Seuls les vétérinaires ayant déclaré avoir déjà constaté un échec vaccinal dans les questions précédentes, avaient accès à cette partie du questionnaire, contre les entérites néonatales des veaux, soit 108 d'entre eux (85,7%).

2.3.4.1. Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre les ENN

Cette question permet de comprendre comment les vétérinaires définissent l'échec vaccinal contre les ENN. Les personnes interrogées pouvaient choisir entre plusieurs réponses, comme le montre la figure 24.

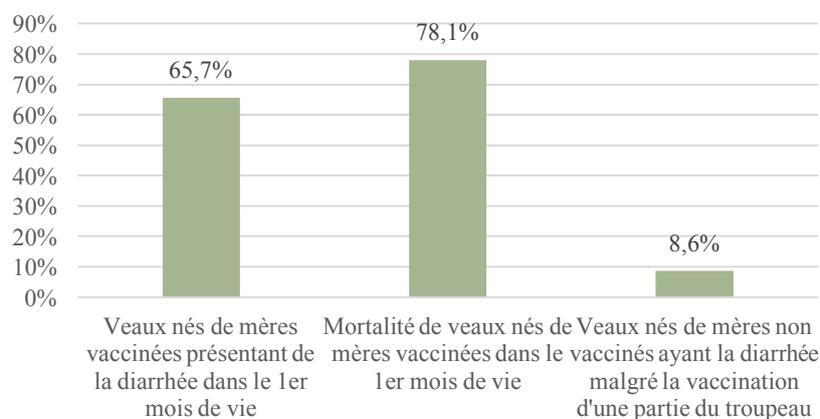


Figure 24 : Principaux signes d'échec vaccinal contre les ENN

Le nombre de vétérinaires définissant un échec vaccinal contre les ENN comme un défaut de protection clinique des veaux suite à la vaccination de leur mère est très significativement (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,01$) plus grande que les autres définitions. Un défaut de protection clinique vis-à-vis des ENN est principalement attribué à un veau qui déclare ou meurt avec des signes de diarrhée avant l'âge d'un mois. Peu de vétérinaires (N=11, 8,6%) parlent d'échec vaccinal dans le cas d'un défaut de protection épidémiologique, c'est-à-dire lorsque la vaccination d'une partie seulement du cheptel ne permet pas la protection de l'ensemble du troupeau, et donc, que le veau était né d'une mère n'ayant pas été vaccinée

2.3.4.2. Cause principale d'échec vaccinal contre les ENN

Cette question nous permettait de connaître les principales causes d'échec vaccinal contre les ENN, selon les vétérinaires.

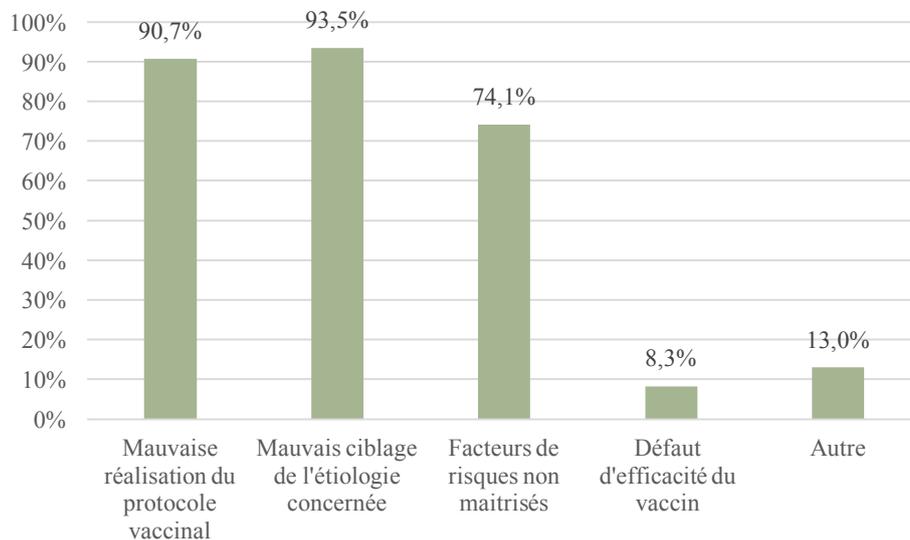


Figure 25 : Principales causes d'échec vaccinal contre les ENN selon les vétérinaires

On remarque dans la figure 25 que les principaux facteurs limitants dans la réussite d'un protocole vaccinal contre les ENN, selon les vétérinaires, sont : i) la mauvaise réalisation du protocole vaccinal lui-même, ii) un mauvais ciblage de l'étiologie concernée et/ou iii) des facteurs de risque non maîtrisés au sein de l'élevage. L'option consistant à remettre en cause l'efficacité du vaccin utilisé est très significativement sous représentée (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,01$) puisque seulement 8,3% (N= 11) de la population concernée l'a choisie.

Le questionnaire permettait également de classer les causes en fonction de leur importance. Les deux options ayant été favorisées, à part égale, sont la mauvaise réalisation du protocole vaccinal et une origine étiologique différente de celle présente dans le vaccin.

Si on se penche sur les différents résultats entre les différents types de production de la clientèle, aucune relation significative n'est mise en évidence par ce questionnaire, comme le montre la figure 24.

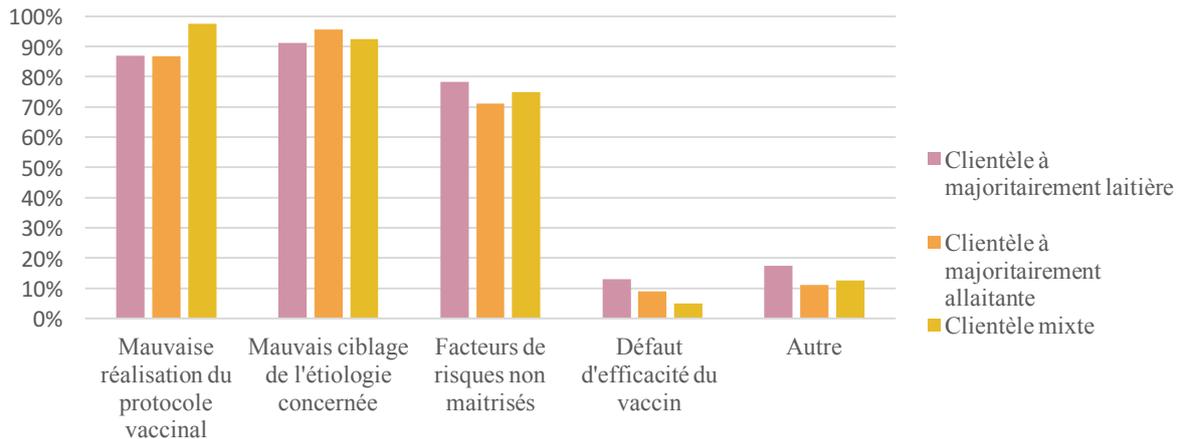


Figure 26 : Principales causes d'échec vaccinal contre les ENN en fonction du type de production majoritaire de la clientèle

Parmi les autres réponses proposées par les vétérinaires (N=14), la plupart évoquent la surveillance du transfert et de la prise colostrale (N=9 sur 14 soit 64%), qui peut s'apparenter à un facteur de risque non maîtrisé. Les autres réponses concernent la gestion de l'immunité générale des mères, à travers la maîtrise de différents facteurs comme le parasitisme, l'alimentation et les conditions de vie dans le bâtiment d'élevage.

2.3.4.3. Propositions faites à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les ENN

Dans cette question à choix multiple, le vétérinaire interrogé a la possibilité de décrire la conduite qu'il adopte à la suite d'un échec vaccinal contre les ENN. Ces réponses sont à observer en fonction de celles de la question précédente, afin d'évaluer l'adéquation entre la cause estimée de l'échec et les solutions mises en place.

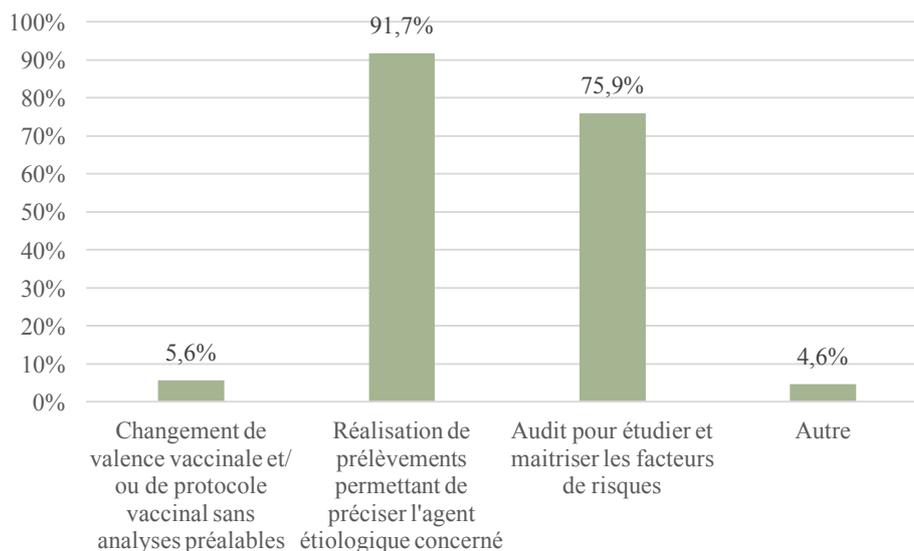


Figure 27 : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les ENN

La figure 27 montre que globalement, les vétérinaires réalisent des examens de laboratoire afin de préciser l'étiologie des ENN, ou un audit afin de maîtriser les différents facteurs de risques des ENN. Cela concorde avec les résultats à la question précédente.

Si on s'intéresse aux différences entre les différents types de clientèles, dans la figure 28, on constate que les vétérinaires à clientèle majoritairement allaitante changent significativement plus (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,05$) de vaccins ou de valences vaccinales sans analyse préalable que les vétérinaires dont la clientèle est plutôt laitière ou mixte.

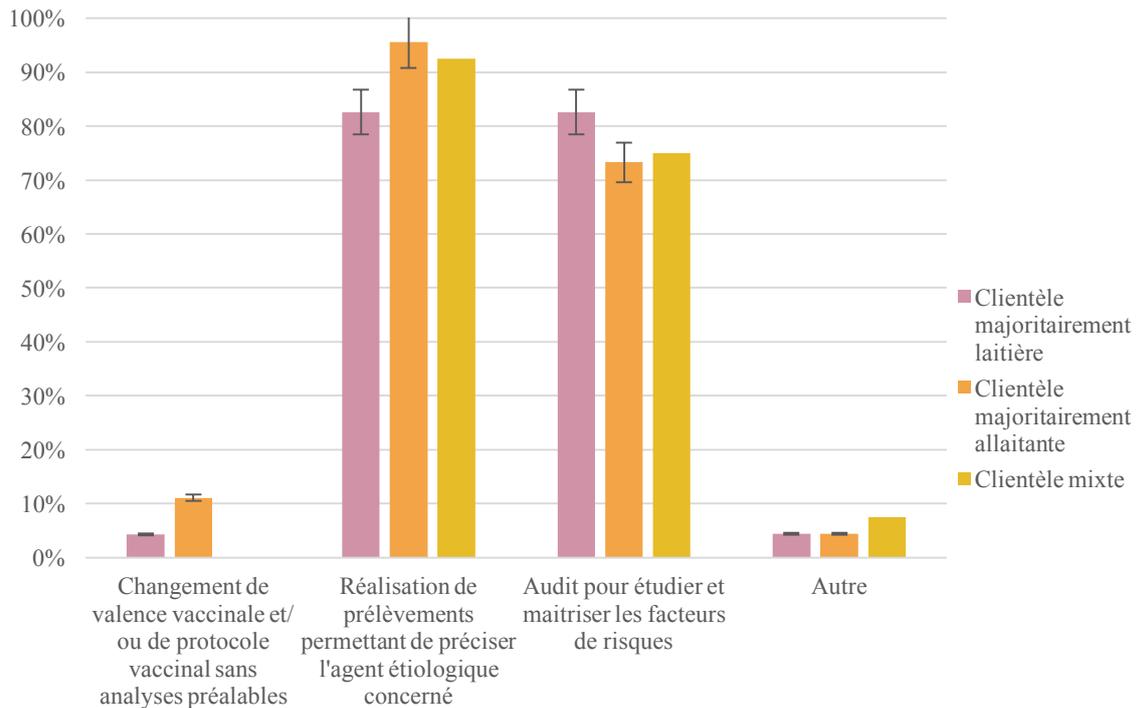


Figure 28 : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les ENN en fonction du type de production majoritaire de la clientèle

2.3.5. Échec vaccinal et bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE)

Selon le même principe que pour les ENN, seuls les vétérinaires ayant déclaré avoir déjà rencontré un ou plusieurs échec(s) vaccinal(aux) contre les BPIE avaient accès à cette partie du questionnaire.

Cette partie du questionnaire est construit de la même manière que celle sur les échecs vaccinaux pour les entérites néonatales. Elle concernait donc 103 répondants, soit 78% de l'effectif total.

2.3.5.1. Signes qui conduisent le vétérinaire interrogé à suspecter un échec vaccinal contre les BPIE

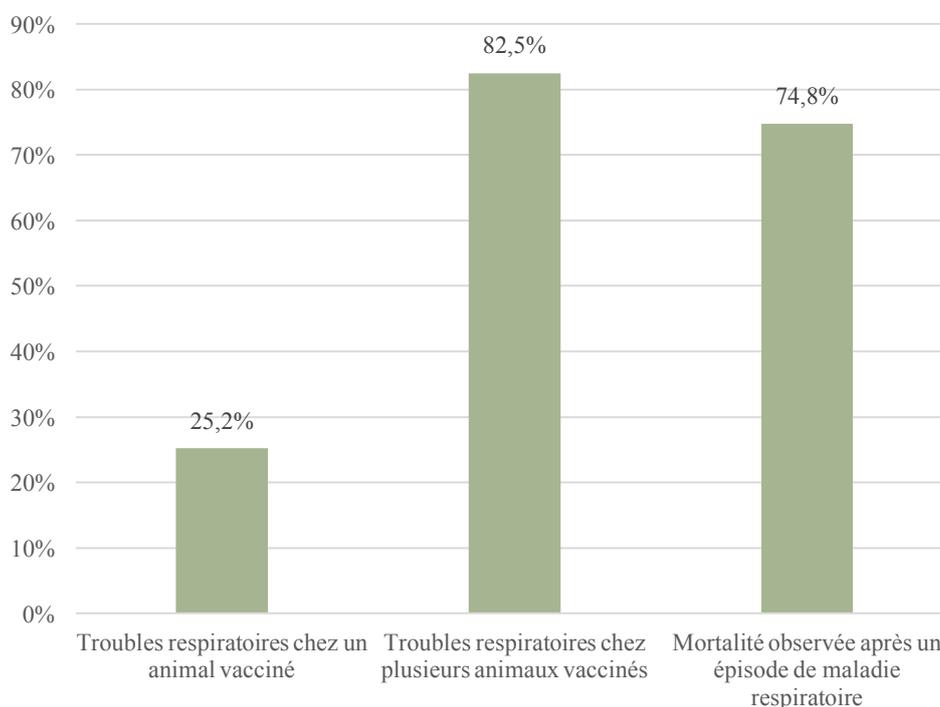


Figure 29 : Principaux signes d'échec vaccinal contre les BPIE

Concernant les vaccins contre les bronchopneumonies infectieuses enzootiques, les vétérinaires estiment majoritairement qu'un échec vaccinal se manifeste par un défaut de protection clinique à l'échelle collective : 82,5%, soit N=85 des répondants considèrent que l'apparition de troubles respiratoires chez plusieurs animaux vaccinés constitue un échec vaccinal, et 74,8% soit N=77 répondants, que de la mortalité après un épisode respiratoire dans le troupeau représente également un échec vaccinal. Soixante répondants sont communs aux deux catégories.

Seul un quart de la population interrogée (25,2%, N=26) considère un défaut de protection clinique individuelle comme étant un échec vaccinal, dans le cadre des BPIE, comme le montre la figure 29

2.3.5.2. Principales causes d'échec vaccinal contre les BPIE

Pour les BPIE, les trois causes majoritaires d'échec vaccinal identifiées par les vétérinaires interrogés sont : i) les facteurs de risques des BPIE non maîtrisés (98,1%, N=101), ii) un mauvais ciblage de l'étiologie concernée (81,6 %, N=84) et iii) une mauvaise réalisation du protocole vaccinal (77,7%, N=80). Dans la figure 28 on observe que la remise en cause de l'efficacité du vaccin ne concerne que 13,6%, soit 14 des personnes interrogées.

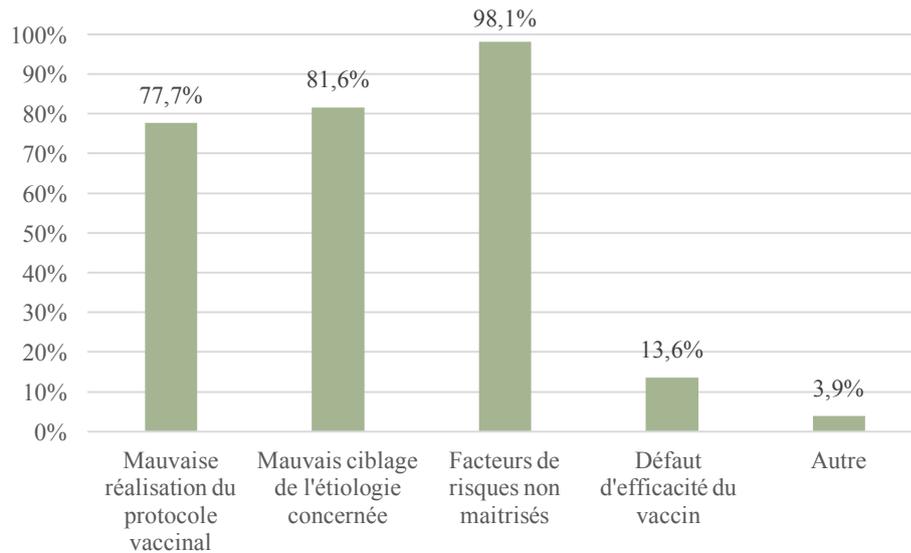


Figure 30 : Principales causes d'échec vaccinal contre les BPIE selon les vétérinaires

Aucune différence significative des causes perçues n'est identifiée, y compris si l'on considère chaque type de clientèle indépendamment.

Parmi les autres réponses à cette question, les vétérinaires citent majoritairement une mauvaise gestion des conditions d'ambiance du bâtiment d'élevage (ventilation, densité, etc.).

2.3.5.3. Propositions à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les BPIE

2.3.5.4.

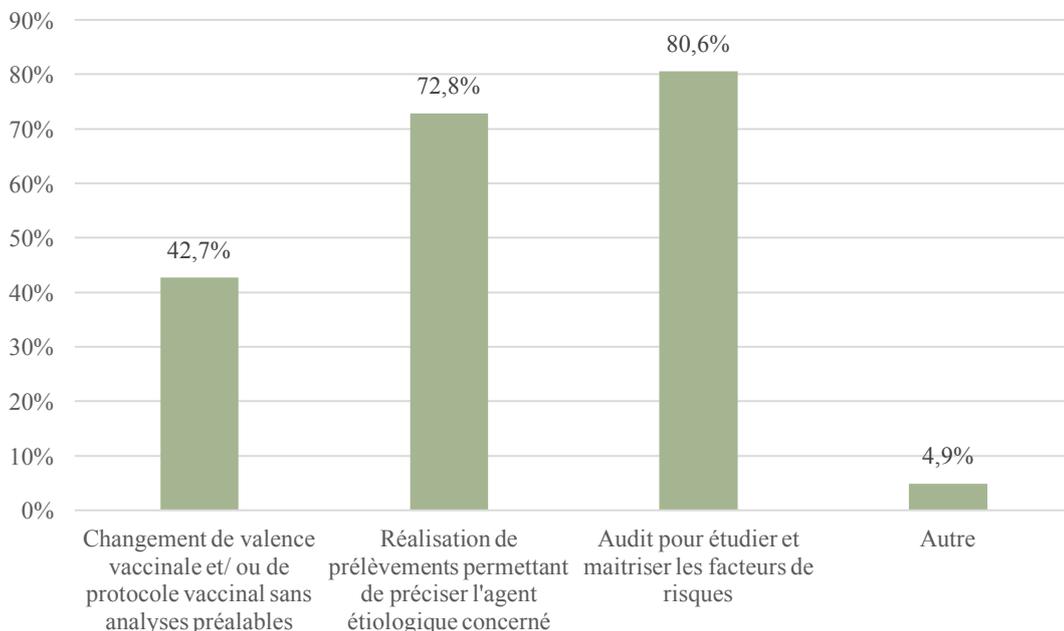


Figure 31 : Solutions proposées suite à un échec vaccinal contre les BPIE

Contrairement aux entérites néonatales du veau, la figure 29 montre que la mesure préférée par les vétérinaires lors d'échec vaccinal dans le cadre des BPIE est une réévaluation des facteurs de risques et de leur maîtrise au sein du cheptel concerné (80,6%, N=83). Il est également intéressant de noter que, alors que le changement de vaccin était une option largement

minoritaire dans le cadre des entérites néonatales, elle est ici envisagée par seulement 44 personnes, soit 42,7% des vétérinaires interrogés dans le cadre des bronchopneumonies infectieuses enzootiques.

2.3.6. Échec vaccinal et mammites

Seuls les vétérinaires ayant une clientèle mixte ou à majorité laitière ont eu accès à cette partie du questionnaire.

2.3.6.1. Principales motivations de l'éleveur à vacciner contre les mammites

Pour cette question, il s'agit de déterminer quel est le motif du recours à la vaccination contre les mammites, afin de comprendre quelles sont les attentes des éleveurs envers ce vaccin. Les résultats sont rassemblés dans la figure 32.

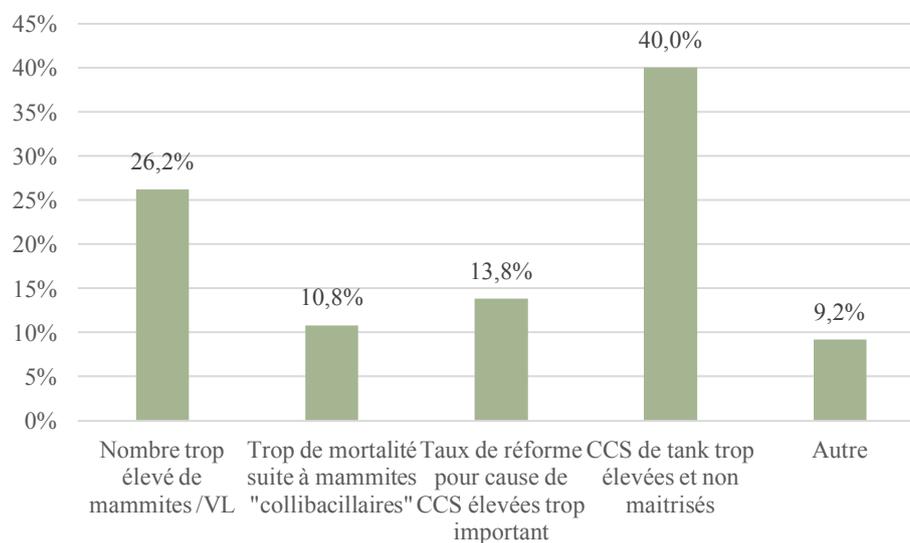


Figure 32 : Principales raisons motivant la vaccination contre les mammites

On peut remarquer que la plupart du temps (N=26, 40,0%), la vaccination contre les mammites est réalisée alors que les concentrations des cellules somatiques (CCS) individuelles ou de tank sont trop élevées lors de plusieurs contrôles laitiers, sans arriver à les juguler. Le CCS est un critère d'évaluation de la santé de la mamelle, et une augmentation de ce paramètre est un des signes de mammites subclinique. Ainsi, la vaccination contre les mammites serait plutôt utilisée en premier lieu pour la gestion des mammites subcliniques chroniques en élevage, dont on sait qu'elles sont le plus souvent causées par des staphylocoques.

Dans 26,2% (N=17) des cas, les vétérinaires ont cité la protection clinique des animaux du cheptel comme un facteur motivant la vaccination contre les mammites. Il s'agit à ce moment-là de diminuer le nombre de mammites cliniques, plutôt dues à des coliformes comme *Escherichia coli*.

Parmi les réponses classées dans la catégorie « Autres », un des vétérinaires a évoqué la possibilité de diminuer la quantité d'antibiotiques utilisée dans le cadre du traitement des mammites grâce à la vaccinatoire.

2.3.6.2. Causes principales d'échec vaccinal contre les mammites

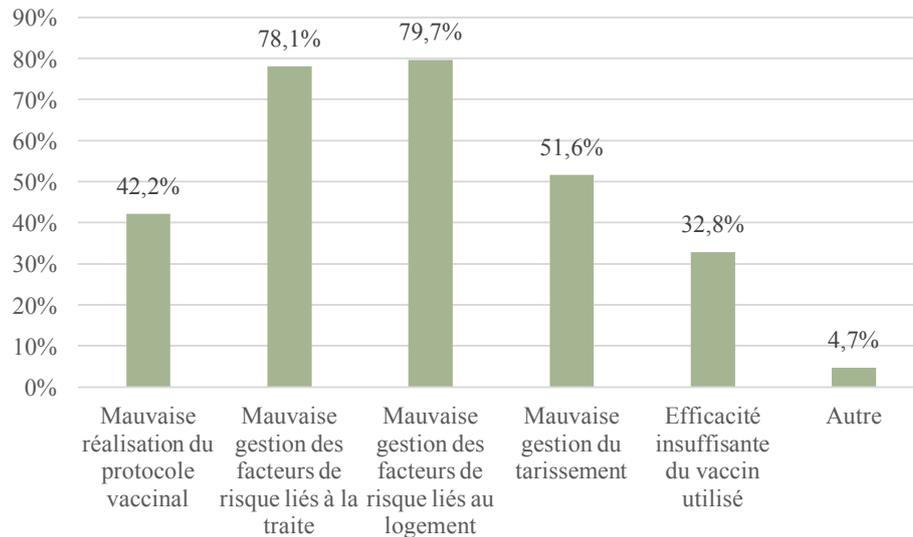


Figure 33 : Principales causes d'échec vaccinal contre les mammites selon les vétérinaires

Parmi les principales causes d'échec de la vaccination contre les mammites, deux réponses sont citées de manière significativement plus fréquentes (Test du Khi2 = 9,80 ; $p < 0,01$) que les autres : la mauvaise gestion des facteurs de risques liés à la traite, mais aussi au logement. Contrairement aux autres maladies étudiées précédemment, la mauvaise réalisation du protocole vaccinal préconisé n'est citée que dans 42,2% (N=27) des cas, comme on le voit dans la figure 33. Par contre, l'efficacité insuffisante du vaccin est évoquée beaucoup plus fréquemment que pour les autres maladies ou affections.

2.3.6.3. Propositions à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les mammites

Dans le cas de la vaccination contre les mammites, un seul vaccin possédait une AMM en France, et il est donc impossible d'envisager de changer de protocole ou de valence vaccinale suite à un échec.

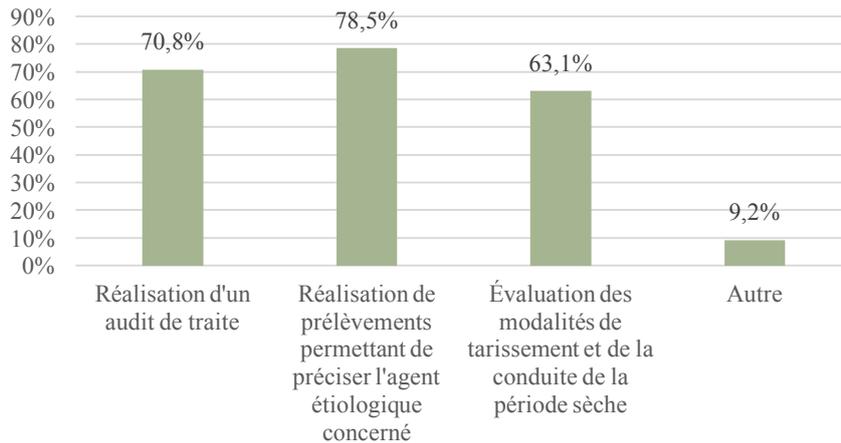


Figure 34 : Solutions mises en place suite à un échec vaccinal contre les mammites

Les vétérinaires, après avoir identifié un échec vaccinal contre les mammites, conseillent majoritairement de réaliser des prélèvements d'échantillons de lait afin d'affiner le diagnostic étiologique des mammites en question (N=51, 78,5%), mais aussi de réaliser des audits, tant pour contrôler la bonne réalisation de la traite (N=46, 70,8%) que les modalités du tarissement (N=41, 63,1%)

Parmi les autres propositions des vétérinaires, un arrêt total de la vaccination a été proposé.

2.3.7. L'échec vaccinal en élevage bovin

Dans la troisième partie de ce questionnaire, le vétérinaire est invité à proposer des solutions afin de mieux gérer l'échec vaccinal et de promouvoir la vaccination dans les cheptels bovins de sa clientèle et, à plus large titre, en élevage bovin en général.

2.3.7.1. Informations pour la gestion des échecs vaccinaux

En premier lieu, nous avons cherché à savoir si les vétérinaires interrogés estimaient avoir assez d'informations concernant la gestion des échecs vaccinaux.

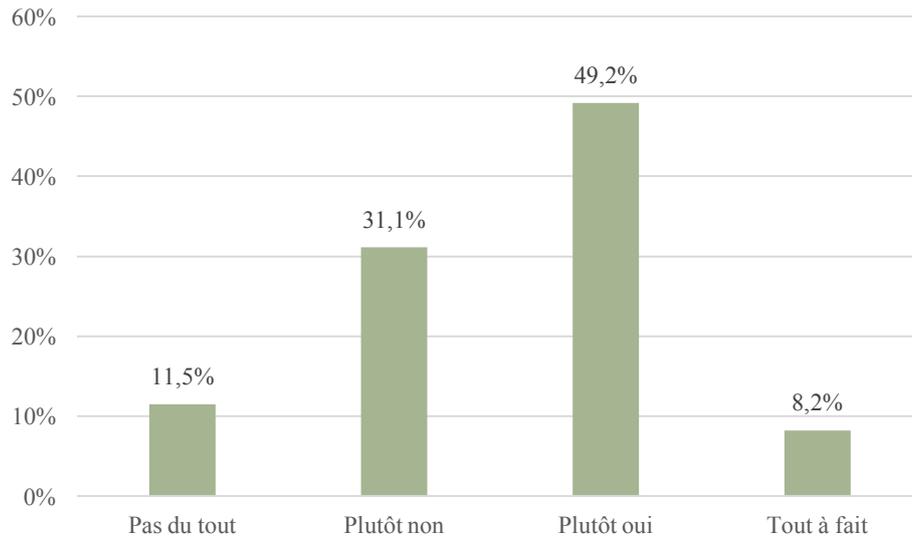


Figure 35 : Satisfaction des vétérinaires concernant la quantité d'informations disponibles concernant la gestion des échecs vaccinaux

La figure 35 a permis de montrer que la population était relativement partagée à propos de cette question. En effet, si 49,2% (N=65) de la population s'estime suffisamment informée (*a minima*), 31,1% (N=38) affirment qu'ils ne disposent pas d'assez d'informations sur la gestion des échecs de vaccination à l'heure actuelle. Si l'on regroupe la population en deux catégories, on remarque que 42,6%, soit 52 des répondants ne sont pas satisfaits par la quantité d'informations disponibles, contre 57,4% (N=70) qui sont satisfaits.

2.3.7.2. Sources d'informations pour la gestion des échecs vaccinaux

À ce stade du questionnaire, les vétérinaires étaient alors amenés à citer les différentes sources d'informations utilisées pour la vaccination en élevage bovin, via une question à choix multiples.

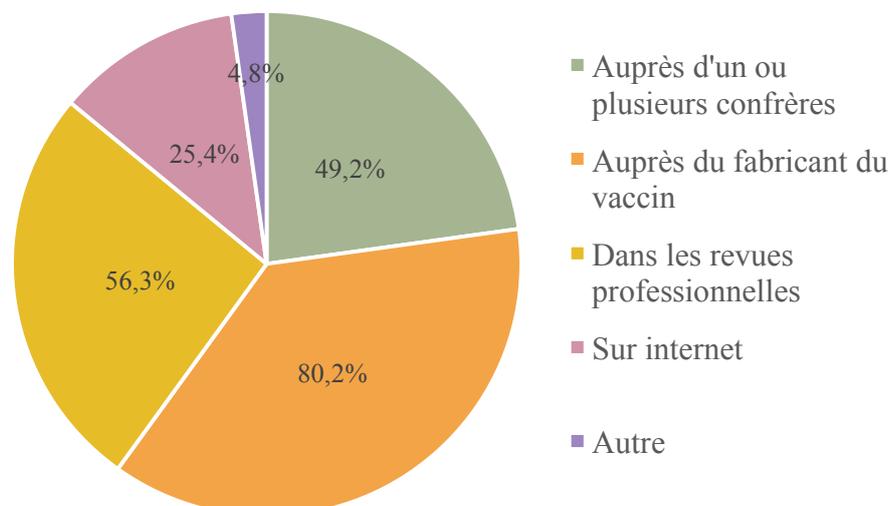


Figure 36 : Sources d'informations dans le cadre des échecs vaccinaux

La figure 36 illustre le fait que les vétérinaires se tournent préférentiellement vers le fabricant du vaccin lui-même lorsqu'ils recherchent des informations, pour 80,2% (N=102) des répondants. De nombreux vétérinaires (N=72, 56,3%) s'informent également dans les revues professionnelles, ou auprès de leurs confrères (N=63, 49,2%). Parmi les autres sources d'informations citées par les vétérinaires figurent les groupements techniques et les écoles vétérinaires.

Les vétérinaires ayant déclaré ne pas disposer d'assez d'informations concernant les vaccins à la question précédente (42,6%, N=52) ont choisi l'option « Autre » de manière significativement plus grande à cette question (Test du Khi2 = 9,80 ; p<0,05). Cependant, lorsqu'il leur était demandé de préciser leur source d'information, aucun des vétérinaires n'a fourni de réponses.

2.3.7.3. Principaux moyens de déclarer un défaut d'efficacité

Tout comme les questions précédentes, les vétérinaires devaient décrire les principaux moyens de déclarer un défaut d'efficacité vaccinal par une question à choix multiples.

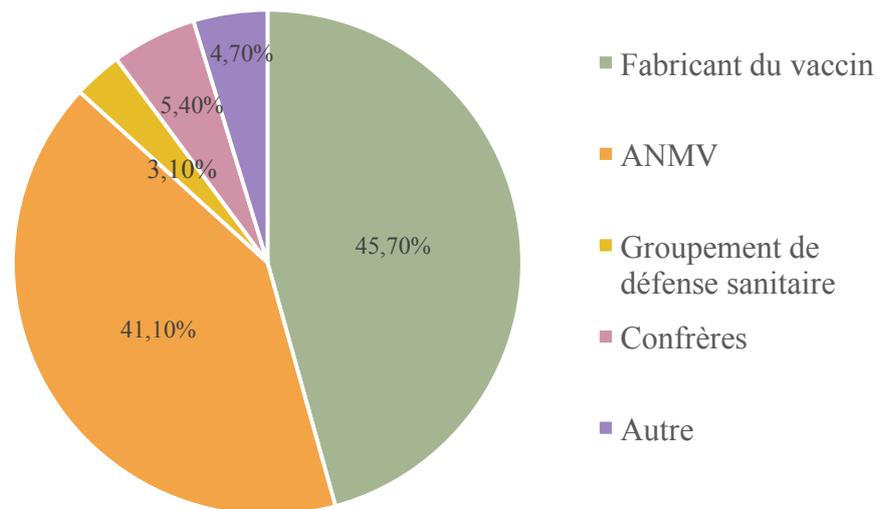


Figure 37 : Répartition des différents moyens de déclarer un défaut d'efficacité vaccinal

Dans la figure 37, on peut voir que la plupart des vétérinaires choisissent contacter l'ANMV (N=53, 41,1%) ou le fabricant du vaccin lui-même (N=59, 45,7%) pour déclarer un défaut d'efficacité vaccinal.

2.3.7.4. Degré de répercussion d'un échec vaccinal et impact sur la clientèle

Dans cette question, les vétérinaires devaient évaluer l'impact de l'échec vaccinal sur l'utilisation de la vaccination. Les résultats sont présentés dans la figure 38.

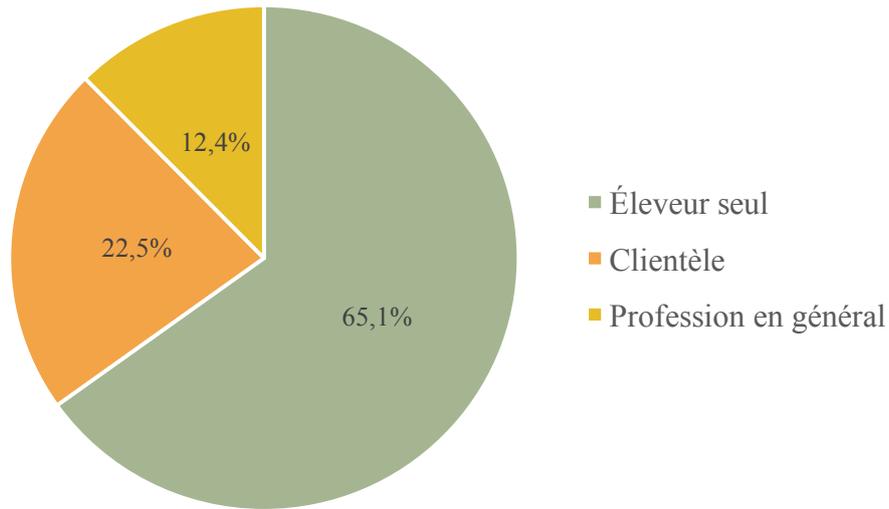


Figure 38 : Impact des échecs vaccinaux

Les vétérinaires considère à une grande majorité (Test du Khi2 = 9,80 ; p<0,01) que l'échec vaccinal n'a un effet négatif que sur l'éleveur l'ayant connu.

2.3.7.5. Mise en situation

Cette question consistait en une mise en situation : le vétérinaire se retrouve face à un éleveur confronté à un échec vaccinal vrai et doit choisir le ou les meilleur(s) moyens de le persuader de continuer ou d'appliquer à nouveau la vaccination dans son cheptel.

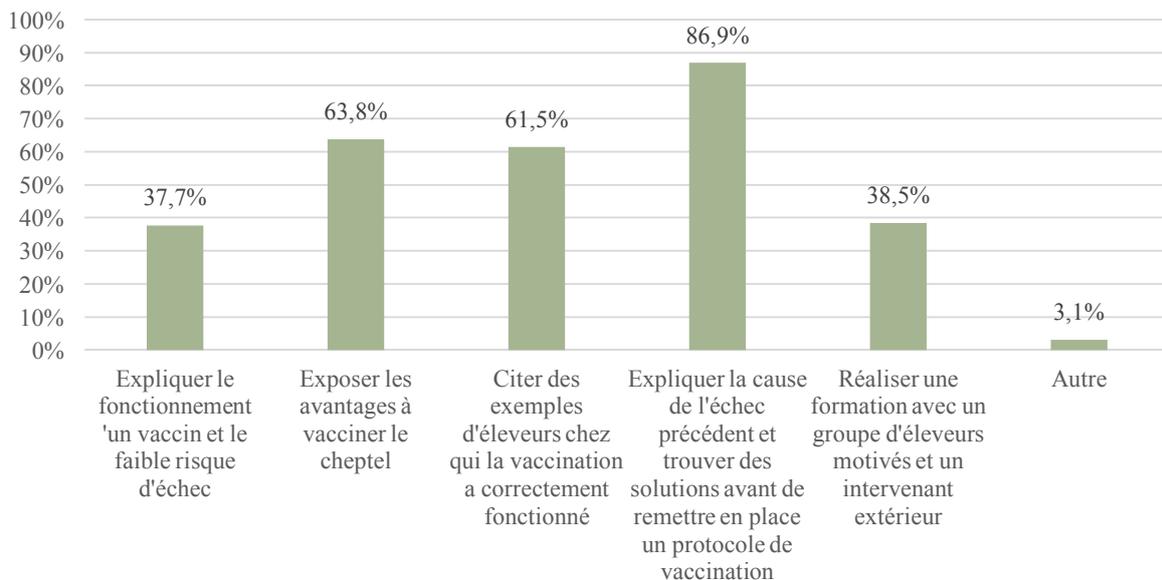


Figure 39 : Attitudes adoptées par les vétérinaires pour communiquer auprès d'un éleveur confronté à un échec vaccinal

En réponse à cette question, trois attitudes se détachent face à un éleveur confronté un échec vaccinal :

- la majorité des vétérinaires (N=113, 86,9%) choisissent d'expliquer la cause de l'échec précédent à l'éleveur et de proposer des solutions permettant de la résoudre avant de remettre en place un protocole de vaccination
- 63,8% (N=83) des vétérinaires choisissent d'exposer les avantages à vacciner le cheptel
- 61,5% (N=80) des vétérinaires citent des exemples d'éleveurs chez qui la vaccination a correctement fonctionné afin de convaincre l'éleveur.

Parmi les autres réponses fournies par les vétérinaires à cette question, une seule personne a proposé d'abandonner la vaccination dans cet élevage et de la remplacer par des médecines alternatives comme l'homéopathie ou la phytothérapie. Un autre vétérinaire propose l'intervention du laboratoire fabriquant directement chez l'éleveur afin d'investiguer la cause de l'échec.

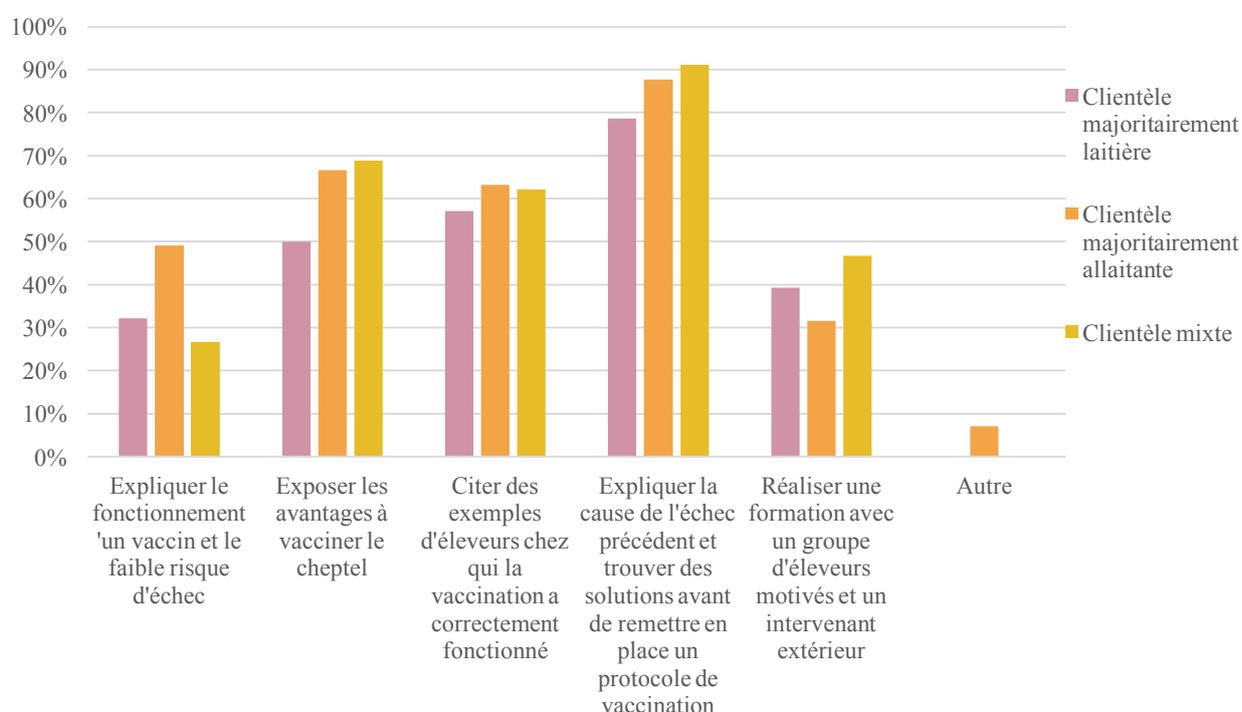


Figure 40 : Actions choisies par les vétérinaires face à un éleveur confronté à un échec vaccinal en fonction du type de production majoritaire de leur clientèle

Parmi les réponses obtenues en fonction du type de production majoritaire de la clientèle, on s'aperçoit que, bien que les tendances soient les mêmes, le classement des solutions apportées changent en termes d'importance. En effet, les vétérinaires travaillant en clientèle majoritairement allaitante vont plus souvent ($p < 0,05$) chercher à expliquer comment fonctionne un vaccin et essayer de convaincre l'éleveur du faible risque d'échec. À l'inverse, les vétérinaires de clientèles mixtes auront plus tendance à faire intervenir une personne extérieure tout en réunissant un groupe d'éleveurs motivé pour leur apporter une formation complémentaire sur la vaccination.

Néanmoins, les trois solutions les plus utilisées dans ce cas restent les mêmes.

Enfin, dans la figure 41, nous nous sommes intéressés aux solutions proposées en fonction de la satisfaction de la clientèle estimée par les vétérinaires.

Aucune différence significative par rapport à la tendance globale observée plus haut n'a été mise en évidence. Cependant on peut voir que les vétérinaires ayant une clientèle plutôt insatisfaite auront plus tendance à attendre avant de remettre un autre protocole en place contrairement aux vétérinaires dont la clientèle est *a priori* satisfaite.

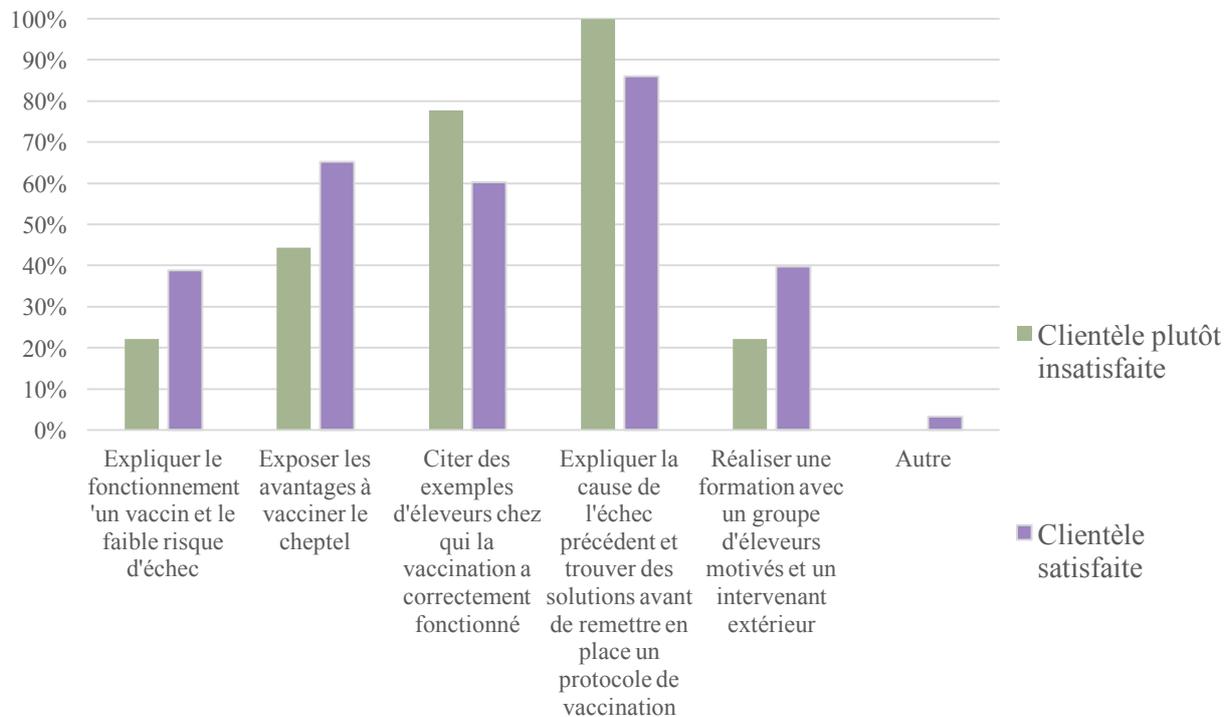


Figure 41 : Attitudes adoptées par les vétérinaires face à un éleveur confronté à un échec vaccinal, en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de la vaccination

Enfin, dans la figure 41, nous avons investigué les solutions proposées en fonction de la satisfaction de la clientèle estimée par les éleveurs.

Aucune différence significative par rapport à la tendance globale observée plus haut n'a été mise en évidence. Cependant on peut voir que les vétérinaires ayant une clientèle plutôt insatisfaite auront plutôt tendance à attendre avant de remettre un autre protocole en place contrairement aux vétérinaires dont la clientèle est *a priori* satisfaite.

2.3.7.6. Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court-terme

Dans cette question, il s'agissait de comprendre et d'évaluer les besoins des vétérinaires ruraux pour promouvoir la vaccination dans leur clientèle bovine à court terme.

Dans la figure 42, on peut voir que la majorité des vétérinaires (N=91, 70%) préconisent une simplification des protocoles vaccinaux permettant ainsi de diminuer le temps de travail de l'éleveur et de faciliter l'insertion de la vaccination dans les pratiques d'élevage.

Un grand nombre de vétérinaires (N=86, 66,2%) propose également d'effectuer de la formation continue auprès des éleveurs afin de les sensibiliser à la vaccination

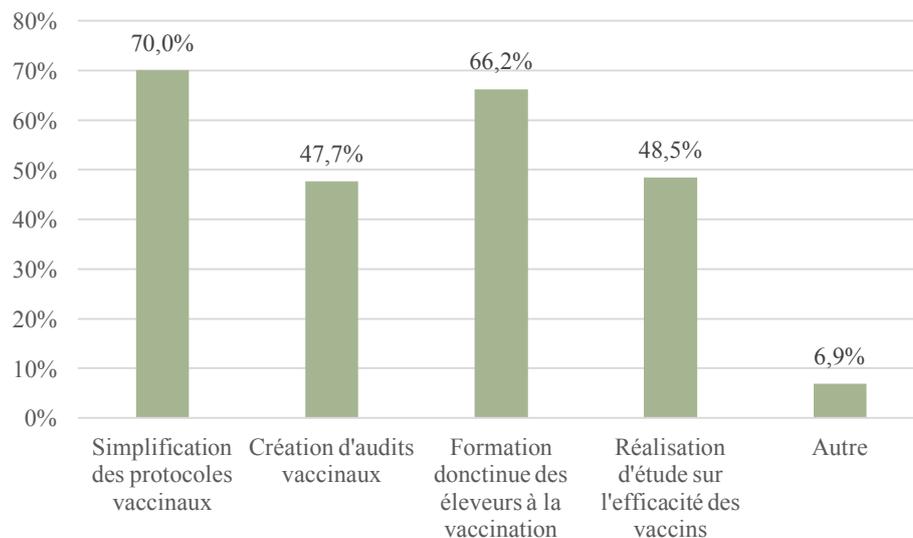


Figure 42 : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court terme

Parmi les autres réponses proposées par les vétérinaires interrogés, seuls deux d'entre eux évoquent une amélioration de la contention des animaux au moment de la vaccination. Quatre vétérinaires proposent une aide physique à la vaccination, afin de soulager l'éleveur dans sa conduite d'élevage. Enfin, l'un des interrogés évoque la possibilité de faire intervenir des techniciens vaccinateurs, tout en établissant un calendrier de vaccination global avec l'éleveur concerné.

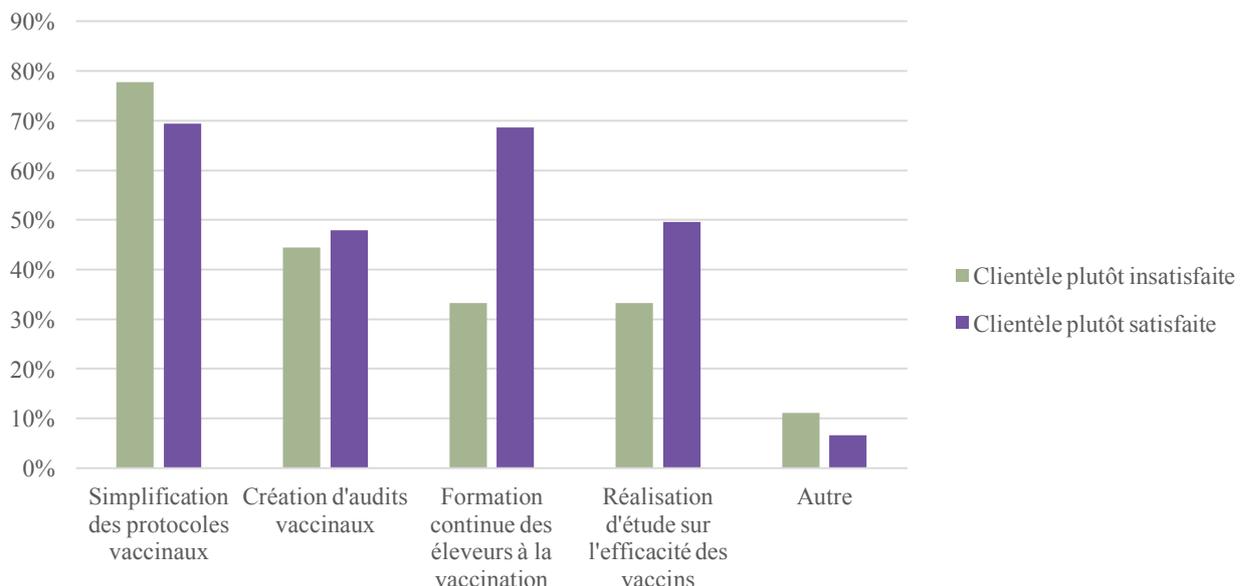


Figure 43 : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à court terme en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de cette dernière

Dans la figure 43, nous nous sommes intéressés aux actions de promotion proposées en fonction de l'adhésion perçue de la clientèle à la vaccination. Les vétérinaires estimant que leur clientèle

n'est pas satisfaite par la vaccination ont tendance à privilégier une simplification des protocoles vaccinaux (N=7, 77,8%), alors que les vétérinaires dont la clientèle est plutôt satisfaite proposent également de former les éleveurs (N=83, 68,6%)

2.3.7.7. Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme.

Dans la continuité de la question précédente, les vétérinaires avaient le choix de proposer plusieurs actions de promotion de la vaccination en élevage afin d'ancrer la pratique sur le long terme.

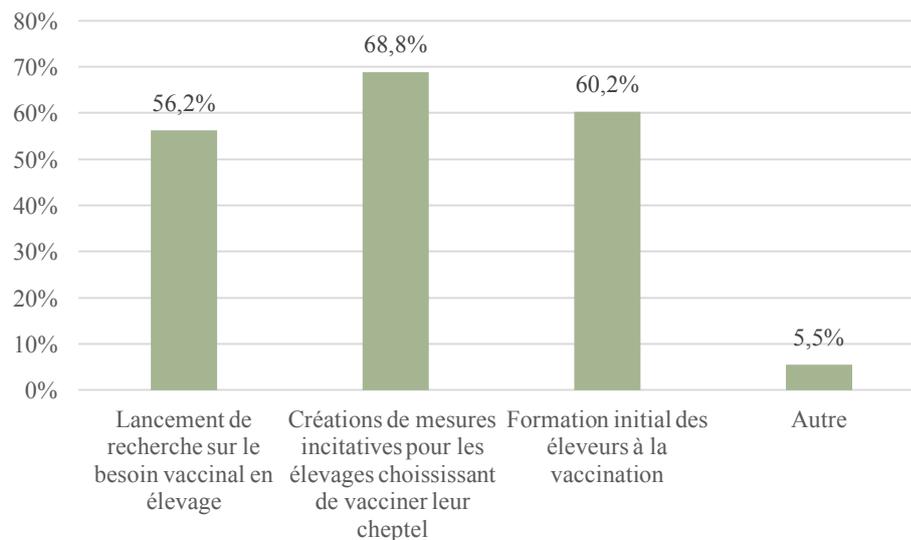


Figure 44 : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme

La principale proposition des vétérinaires (N=88, 68,8%) est la création de mesures incitatives pour les élevages choisissant de vacciner leur cheptel, notamment de mesures économiques avantageuses. Ainsi 56,2% (N=72) des vétérinaires interrogés proposent également le lancement de recherches sur la vaccination en élevage, afin de mieux évaluer la nécessité de recourir à certaines valences ou association de valences sur le terrain

Malheureusement, aucun des vétérinaires ayant répondu « Autre » à cette question n'a précisé son point de vue.

Comme pour la question précédente, si on s'intéresse à la variation des propositions en fonction de la satisfaction de la clientèle, on obtient les résultats de la figure 45.

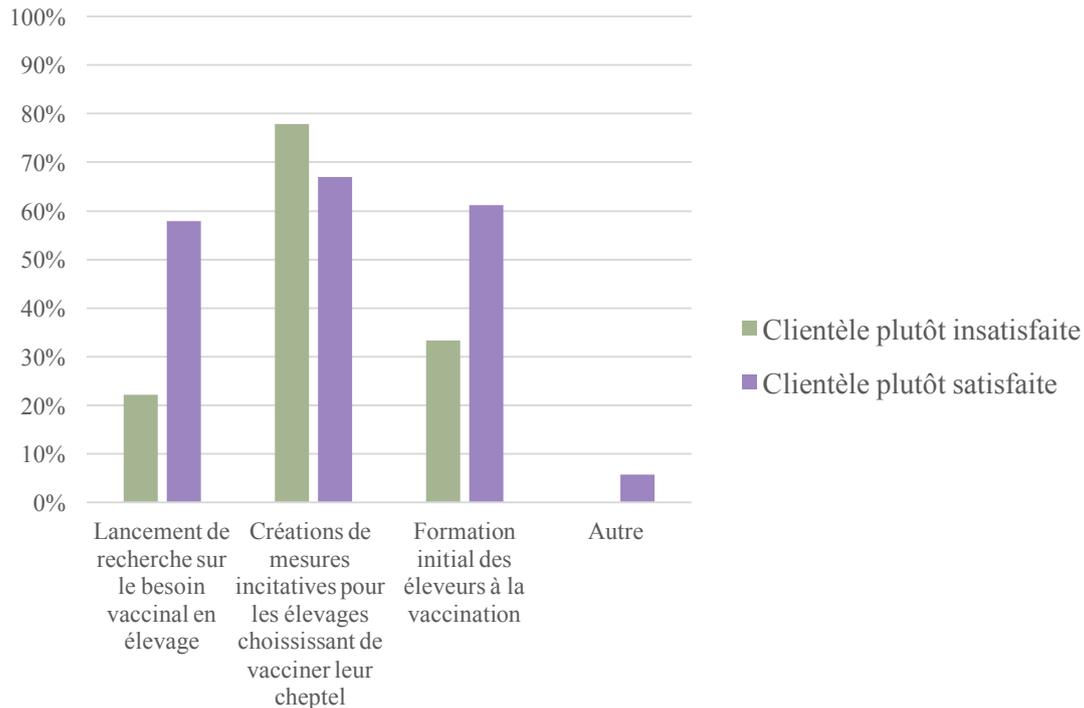


Figure 45 : Actions de promotion de la vaccination en élevage bovin à long terme en fonction de la satisfaction de la clientèle vis-à-vis de cette dernière

On remarque que, bien que la tendance soit la même, les vétérinaires considérant que leur clientèle est satisfaite vis-à-vis de la vaccination auront tendance à proposer plus de solutions afin de promouvoir l'acte vaccinal à long terme.

2.4. Discussion

2.4.1. Analyse des modalités de réalisation de l'enquête

2.4.1.1. Envoi du questionnaire par courriel

La diffusion d'un questionnaire par le biais d'un courriel présente à la fois des avantages et des inconvénients.

En comparaison à d'autres modes de diffusion, comme par exemple la voie postale, l'envoi d'un questionnaire par messagerie électronique permet de diminuer le temps de réponse des interrogés (Sheehan 2006), mais aussi de diminuer le coût d'opération de l'enquête. De manière plus anecdotique, les questionnaires diffusés par mel offrent plus de liberté aux sondés pour les questions ouvertes : les réponses à ces questions sont en général plus longues que pour les questionnaires diffusés par voie postale (Paolo et al. 2000).

Cependant le taux de réponse à une étude menée par voie télématique reste faible, et a tendance à diminuer depuis ces 20 dernières années (Sheehan 2006). Le taux de réponse est influencé par plusieurs facteurs.

Plusieurs études (Steele *et al* 1992; Yammarino *et al* 1991) ont montré que plus la taille du questionnaire est grande, plus le taux de réponse à ce questionnaire était bas. Ce phénomène est

accentué lorsque le questionnaire a un but professionnel (Eichner *et al* 1981), comme c'est le cas dans cette thèse.

Nous avons obtenu un taux de réponse de 100% pour une durée inférieure à 10 min ; ces deux paramètres montrent que nous avons atteint l'objectif que nous nous étions fixé d'avoir un questionnaire concis, afin de recueillir l'adhésion des répondants et ainsi permettre la complétion du questionnaire, celui-ci ayant été construit sur la base d'un enchaînement logique de questions.

L'impact de la diffusion d'un message préalable au questionnaire est encore discuté. Alors que certains considèrent qu'un questionnaire sans avertissement préalable est considéré par les sondés comme non sollicité, faisant ainsi baisser le taux de réponse, d'autres considèrent le message préalable comme étant lui-même indésirable, entraînant la aussi une diminution du taux de réponse. Cependant, il a été démontré que la diffusion d'un avertissement précédent le questionnaire permettait de réduire le délai de réponse (Murphy, Daley & Dalenberg 1991)

Enfin, des rappels fréquents et multiples permettent d'augmenter le taux de réponse lors de la diffusion d'une enquête par mel (Sheehan 2006).

Si nous n'avons pas fait de promotion de l'enquête par un autre média que le courriel qui a sollicité la réponse au questionnaire, nous envisageons prolonger la durée de l'enquête afin de recueillir plus de réponses, et ainsi augmenter la robustesse des résultats.

Dans notre étude, la diffusion par courriel a permis un fort taux de réponse le jour même de la diffusion. La diminution de la fréquentation du site a cependant été très rapide les jours suivants. Un très léger sursaut à la fin de la semaine suivante, puis une inactivité presque totale indique qu'il est peu probable de recueillir de nouvelles réponses, sauf à envisager de nouveaux canaux de diffusion et promotion de l'enquête.

Le questionnaire a été diffusé entre le 1^{er} et le 30 septembre 2018. La majorité des réponses a été enregistrée entre le 31 août et le 1^{er} septembre (N=99, 75,5% des réponses), soit au cours des deux premiers jours de diffusion de l'enquête

Le taux de réponse faible peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

La période de septembre étant la période de reprise des activités dans la majorité des cliniques, après les vacances scolaires, c'est une période de forte sollicitation qui peut avoir nuit à un taux de réponse élevé. Cette période est peut-être moins propice aux enquêtes.

Le questionnaire ayant été envoyé un vendredi, ce qui permettait aux répondants de disposer de la fin de semaine pour répondre. Le taux de réponse a chuté dramatiquement après cette période pour ne pas reprendre ensuite. Le moment dans la semaine de sa diffusion a peut être influencé le nombre de répondants ; il semble cependant que la fin de la semaine était un moment propice à une bonne participation

2.4.2. Analyse du contenu du questionnaire

2.4.2.1. Partie 1 : statut des vétérinaires et des élevages face à la vaccination

Dans la première partie de ce questionnaire il est mis en évidence que la vaccination est désormais ancrée dans la pratique quotidienne des vétérinaires ruraux, sans considérer les vaccinations à caractère obligatoire comme la FCO et l'IBR. Toutefois, cette observation est à nuancer car nous ne savons pas si l'échantillon des vétérinaires répondants est représentatif de la population des vétérinaires en exercice. En effet, on ne peut pas exclure que seuls les vétérinaires intéressés par cette thématique ont choisi de répondre au questionnaire.

La grande majorité des vétérinaires mettent en place un ou deux protocoles de vaccination dans les élevages de leur clientèle, rarement plus. En effet, dans un élevage, le vétérinaire et l'éleveur doivent choisir le meilleur protocole de gestion d'une maladie ; ce sont souvent les maladies respiratoires et/ou les entérites néonatales qui sont privilégiées. Ainsi, cette étude permet de montrer que dans la plupart des cas, seule une des ces maladies est prise en charge de manière prophylactique, rarement les deux. La vaccination doit être encouragée, en amont de l'apparition de problèmes, afin de pouvoir gérer une épizootie en élevage lorsque les conditions d'élevage se dégradent.

Les vétérinaires dont la clientèle est majoritairement constituée d'élevages allaitants sont plus sensibilisés à la problématique de la vaccination que les vétérinaires des clientèles à dominante laitière ou mixte. En effet, non seulement ces vétérinaires ont été plus nombreux à répondre à ce questionnaire, mais en moyenne ils mettent en place plus de protocoles vaccinaux au sein de leur clientèle. En outre, ces vétérinaires ont considéré globalement que la vaccination répond aux attentes des éleveurs de leur clientèle. Cette différence peut s'expliquer par un usage plus répandu de la vaccination dans les élevages allaitants et que la vaccination est plus adaptée aux maladies fréquentes dans ces élevages, comme les BPIE notamment. Elle peut aussi découler d'une gestion des facteurs de risques plus difficile dans ce cadre. Si on prend l'exemple des entérites néonatales, le transfert colostrale est l'un des facteurs de risque essentiel de la maladie, parfois négligé par les éleveurs allaitants, à causes de plusieurs raisons (manque de temps, isolement de la vache qui vêle seule, etc.). En proposant la vaccination dans leur clientèle, les vétérinaires ont la possibilité de sensibiliser les éleveurs sur ces différents facteurs de risque, optimisant ainsi la réussite de la vaccination et, indirectement, le contentement de l'éleveur à la réaliser par la suite.

Concernant l'évaluation de la fréquence de l'échec vaccinal par les vétérinaires, cette étude permet de montrer qu'elle apparaît relativement faible en proportion. Cette faible fréquence nous amène à nous interroger sur la fiabilité des réponses obtenues dans ce questionnaire, sachant que la majorité des vétérinaires interrogés disent ne l'observer que quelques fois par an. On peut également constater que les vétérinaires ayant considéré que la vaccination ne répondait pas aux attentes de leurs éleveurs n'observaient pas l'échec vaccinal plus fréquemment que les autres. Ainsi, l'insatisfaction des éleveurs vis-à-vis de la vaccination ne découlerait pas d'un manque d'efficacité perçue. Cette insatisfaction peut alors faire suite à un

doute sur les avantages procurés par la vaccination, en regard de l'investissement financier et du temps de travail consenti.

De plus, la vaccination obligatoire joue un rôle négatif auprès des éleveurs, par les contraintes qu'elle induit ce qui nuit à la pratique vaccinale plus globalement/

2.4.2.2. Étude de l'échec vaccinal dans le cas des différentes maladies

Dans la deuxième partie du questionnaire, les vétérinaires ruraux définissent l'échec vaccinal principalement comme un défaut de protection clinique, plus souvent à l'échelle collective plutôt qu'à l'échelon individuel, et ce pour l'ensemble des maladies citées dans notre étude.

Lorsqu'il est demandé aux vétérinaires ruraux d'expliquer un échec vaccinal, que ce soit pour les bronchopneumonies infectieuses ou les entérites néonatales, il est rarement question d'un défaut d'efficacité vraie du vaccin. La plupart du temps, les vétérinaires remettent en cause l'application du protocole vaccinal : l'éleveur a-t-il bien respecté le schéma vaccinal ? Ainsi, l'observance vaccinale par l'éleveur semble être l'un des principaux facteurs limitant la réussite de la vaccination dans les élevages. Cette observation incite à penser que la formation des éleveurs est un aspect central de la promotion de la vaccination en élevage et de l'amélioration de son efficacité.

Les vétérinaires reconnaissant également que certains échecs seraient dus à un mauvais choix des valences vaccinales, c'est-à-dire que le vaccin utilisé ne contient pas le ou les agent(s) pathogène(s) responsables des troubles dans l'élevage. Pour pallier à ce problème, il serait intéressant de mieux définir l'étiologie des maladies dans les élevages d'étendre éventuellement le répertoire des valences vaccinales, si cela est techniquement possible, en promouvant notamment l'association de certaines valences, afin de cibler le maximum d'agents pathogènes par la couverture vaccinale. Ce constat devrait privilégier l'utilisation de vaccins multivalents dans le futur.

La BVD est une maladie monofactorielle, mais elle n'est pas/plus la principale motivation de la vaccination contre cet agent. La prévention de la création d'IPI est maintenant le principal motif de la vaccination contre le BVDV.. Cependant, c'est dans ce cadre que n les défauts d'efficacité sont observés. alors que la majorité des vaccins disponibles (3/4) ont une AMM pour cette indication. Ainsi, bien que très peu de vétérinaires soient confrontés à l'échec vaccinal dans le cadre de l'infection par le BVDV, quand c'est le cas, ils réalisent des prélèvements et des investigations complémentaires afin de prouver l'échec et identifier les animaux infectés. Cependant, la majorité des vétérinaires remettent également en cause le bon déroulement du protocole, et notamment le respect des intervalles entre injections et période à risque.

Pour les maladies polyfactorielles, comme les entérites néonatales, les bronchopneumonies infectieuses, et les mammites, l'échec est plus fréquemment constaté par les vétérinaires ayant répondu à l'enquête. Ces protocoles sont les plus difficiles à mettre en oeuvre et ceux qui, au final, causent le plus de problèmes.

En effet, pour les ENN et les BPIE, le choix du ou des agent(s) étiologique(s) responsables est un facteur essentiel de la réussite du protocole de vaccination, c'est pourquoi les recherches

sérologiques et virologiques sont incontournables avant la mise en place du protocole, ou en cas d'échec.

Concernant les mammites, la cible et l'objectif de la vaccination nécessitent d'être redéfinis. En effet, alors que la motivation première de la vaccination contre les mammites est, selon les vétérinaires, de protéger les vaches contre les mammites subcliniques, ils estiment que la solution face à un échec est de s'intéresser plus particulièrement aux conditions de logement. Les mammites subcliniques font le plus souvent partie d'un modèle de mammites dites contagieuses, causées, pour l'essentiel, par des staphylocoques ou des streptocoques ; ces agents pathogènes se transmettent de vaches en vaches au moment de la traite. Ainsi, dans le cas de mammites subcliniques, un audit de traite serait aussi judicieux qu'un audit bâtiment pour évaluer et améliorer les conditions d'hébergement.

Face à un échec vaccinal contre n'importe quelle maladie ou affection, les vétérinaires vont privilégier la réalisation d'examens de laboratoire et la ré-évaluation des facteurs de risques. Cette démarche doit permettre d'identifier les causes de l'échec pour les expliquer à l'éleveur, et si possible y remédier. Ainsi, une période plus ou moins longue de ré-évaluation de l'intérêt de la vaccination suit logiquement cette période. En ce sens, le vétérinaire est un acteur central de l'amélioration de la santé en élevage, mais il ne peut agir sans le consentement, ni l'approbation de la part de l'éleveur.

2.4.2.3. Promotion de l'acte vaccinal en élevage

Les vétérinaires s'estiment relativement bien informés à propos des vaccins et de la vaccination en général. Il est intéressant de noter que pour la plupart des vétérinaires interrogés dans cette étude, la source d'information principale à propos de la vaccination sont les producteurs de vaccins eux-mêmes. Il est donc important que le vétérinaire acquière, au cours de sa formation, un esprit critique afin de pouvoir traiter les informations délivrées par le laboratoire qui commercialise le vaccin, tout en les confrontant aux données scientifiques disponibles.

Il est intéressant de constater que la majorité des vétérinaires déclarent les échecs vaccinaux *via*, entre autres, le laboratoire qui commercialise le vaccin. Cette situation crée de la confusion dans la mesure où le laboratoire peut se trouver dans une situation de conflit d'intérêt, où la recherche d'une solution n'est pas indépendante des intérêts commerciaux du laboratoire ayant fourni le vaccin.

Les revues professionnelles et les confrères sont d'autres sources d'informations importantes pour la vaccination. Le partage d'expérience et le retour après utilisation de certains vétérinaires peut aider à connaître la marche à suivre suite à un échec ou à un problème vaccinal.

Pour les vétérinaires interrogés dans cette étude, l'échec vaccinal n'a pas d'impact majeur sur le reste de la clientèle. C'est probablement sous-estimer l'effet des retours d'expérience et le bouche à oreille entre éleveurs. L'éleveur confronté à un échec peut avoir tendance à se détourner de la vaccination pendant un certain temps, mais selon eux, les autres éleveurs de la clientèle ne changeraient pas leur pratique pour autant. Cette question avait pour but d'évaluer le degré d'adhésion des éleveurs à la vaccination. En effet, les éleveurs estiment avoir une

confiance suffisante dans la vaccination et l'acte vaccinal pour ne pas les rejeter dès le premier échec.

Enfin, les trois dernières questions avaient pour but de recenser les solutions à rechercher à court et long termes afin d'ancrer plus fréquemment et plus durablement la vaccination dans les élevages bovins.

Lors de la mise en situation, la majorité des vétérinaires s'accordent à dire que la meilleure gestion à adopter, dans ce cas de figure, est de reconsidérer en premier lieu les facteurs de risque. Ainsi, il semble important de communiquer auprès des éleveurs les principes et méthodes de la vaccination, et surtout d'en préciser les limites. Comme nous l'avons vu précédemment, la vaccination ne peut pas remplacer une maîtrise minimale des facteurs de risques, et notamment la pression infectieuse. Par ailleurs, l'étude met en évidence d'accompagner la vaccination d'un encadrement technique pour optimiser son résultat.

Ainsi, les dernières questions de l'enquête mettent bien en exergue l'importance de la formation des éleveurs, qu'elle soit initiale ou continue, afin qu'ils s'approprient mieux la vaccination. De même, des mesures incitatives à la vaccination, comme par exemple des aides ou l'intervention d'agents extérieurs permettant de libérer du temps de travail aux éleveurs, semble être des solutions qui permettrait d'établir la vaccination en élevage bovin de façon durable.

2.5. Conclusion

L'utilisation de la vaccination doit être encouragée en élevage, non seulement dans le cadre du plan de réduction de l'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire, mais également pour optimiser la santé des élevages et ainsi accroître les performances techniques, écologiques et sociétales, tout en prenant en compte le bien-être animal. Bien que la vaccination soit appliquée en élevage bovin, les bonnes pratiques vaccinales doivent encore être améliorées, afin que les échecs vaccinaux soient aussi peu fréquents que possible.

Les échecs vaccinaux sont globalement rares et, la plupart du temps, indépendants de la qualité intrinsèque du vaccin, à quelques exceptions près. La majorité de ces échecs semblent plutôt dus à un défaut d'observance ou de réalisation du protocole vaccinal par l'éleveur, et/ou à un écart entre l'étiologie de la maladie/affection et les valences présentes dans le/les vaccin(s). Ainsi, la formation des éleveurs est un levier d'action majeur pour promouvoir la vaccination, puisqu'un éleveur correctement formé sera plus apte à mettre en œuvre le protocole vaccinal et ainsi réduire le risque d'échec. Cette formation devrait être incluse dans la formation initiale de l'éleveur, mais le niveau technique est globalement faible. Le vétérinaire a un rôle de conseil et de formation qui est déterminant. Il doit expliquer et argumenter l'utilité de vacciner les animaux d'un élevage. La prise en compte de la situation épidémiologique du cheptel, ainsi que l'évaluation des différents facteurs de risque doivent permettre à l'éleveur de connaître les besoins prophylactiques. Il s'agit alors de rappeler à l'éleveur les avantages tout en indiquant les limites de chaque vaccination, et de définir avec lui les objectifs à atteindre. Cette démarche fait partie des activités de conseil en élevage ; elle entre dans une démarche globale de gestion

de santé dans les élevages. On peut regretter que son développement soit encore trop lent au regard des enjeux modernes de l'élevage bovin.

Bibliographie :

- ABBAS A.K. (1989) Antigen presentation by B lymphocytes: mechanisms and functional significance. *Seminars in Immunology*, 1(1), 5-12
- ACOSTA D., CANCELA M., PLACENZA L., ROCHE L., CARMONA C., TORT J.F. (2008) Fasciola hepatica leucine aminopeptidase, a promising candidate for vaccination against ruminant fasciolosis. *Molecular and Biochemical Parasitology* 158(1), 52-64
- AKIRA S., UEMATSU S., TAKEUCHI O. (2006) Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell* 124(4), 783-801
- AKIRA S., TAKEDA K., KAISHO T. (2001) Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunology* 2(8), 675-680
- AMIGORENA S. (1999) Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Médecine/sciences*, 15, 931-938
- ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [WWW Document], n.d. URL <https://www.anses.fr/fr> (accessed 3.4.18)
- BAZIN H. (2003) A brief history of the prevention of infectious diseases by immunisations. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 26(5-6), 293-308
- BECHER P. (2018) Control of Bovine Viral Diarrhea. *Pathogens* 7(1), 29
- BENDTZEN K. (2011) Innate immunity, autoimmunity and autoinflammation. *The Journal of the Danish Medical Association* 173(28), 2337-2340
- BENNETT R.M., DONE J.T. (1986) Control of BVDV : a case for social cost-benefit analysis ? In *Proceedings of the Meeting of The Society of Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine*. Edinburgh, 1986, pp 54-65
- BOOKER C.W., ABUTARBUSH S.M., MORLEY P.S. *et al* (2008) The effect of bovine viral diarrhoea virus infections on health and performance of feedlot cattle. *Canadian Veterinary Journal* 49, 253-260
- BOURDOISEAU, G., (2017) Particularités et limites des vaccins en parasitologie vétérinaire. *Bulletin Académique Vétérinaire France* 170 (1), 37-42
- BROCHIER B., PASTORET P.P. (1993) Rabies eradication in Belgium by fox vaccination using vaccina-rabies recombinant virus. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 60(4), 469-475
- CGAL (2017) Ecoantibio 2 - Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017 - 2021 1-20
- CGAL (2016) Le plan Écoantibio 2012-2016 - Synthèse et principales réalisations 1-24.
- CGAL (2012) Plan Écoantibio 2012 -2017 : lutte contre l'antibiorésistance.

CHARLEY B. (2001) Les outils du système immunitaire *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Clermont Ferrand, 30 Mai – 1^{er} Juin, Paris, SNGTV, pp 17–18

CHI J., WEERSINK A., VANLEEUVEN J.A., KEEFE G.P. (2002) The economics of controlling infectious diseases on dairy farms. *Revue canadienne d'agroéconomie*, 50(3), 237–256

CHO Y., YOON K. (2014) An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis and intervention. *Journal of Veterinary Science* 15 (1), 1–17

COHEN, J. (1996) Les rotaviroses du veau : vaccination et protection passive. *Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants* n°3, 127–130

CORTESE V. (2009) Neonatal Immunology. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice* 25, 221–227

CORTESE V., SEEGER J., STOKKA G., HUNSAKER BD, LARDY G., WEIGERL D., BRUMBAUGH G. (2011) Serologic response to Mannheimia haemolytica in calves concurrently inoculated with inactivated or modified-live preparations of M haemolytica and viral combination vaccines containing modified-live bovine herpesvirus type 1. *American journal of Veterinary Research* 72 (11), 1541–1549.

(25)DAGAN R., KLUGMAN K.P. (2008) Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *The Lancet infectious diseases*, 8(12), 785–795

DAY, M.J. (2006) Vaccine side effects: fact and fiction, *Veterinary Microbiology* 117 (1), 51–58.

DELATRE, D. (2017) Les bonnes pratiques de la vaccination. *Contact élevage* 13.

DELEU A., AMIOT J., *et al.* (2001) La vaccination : un axe de service à développer. *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Clermont Ferrand, 30 Mai – 1^{er} Juin, Paris, SNGTV, pp 201–204

DELEU, A. (2015) Les freins et motivations à la vaccination en élevage bovin : Résultats d'études qualitative et quantitative. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 168 (2), 184–189

DETMER A., GLENTING J. (2006) Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. *Microbial Cell Factories*, 5(1), 5–23

DOUART A., SIMON A. (1997) Diagnostic et contrôle de l'infection par le BVDV. *Le point vétérinaire* n°187 1985–1993

DOWLING D., HAMILTON C., DONNELLY S. *et al* (2010) Major secretory antigens of the Helminth Fasciola hepatica activate a suppressive dendritic cell phenotype that attenuates Th17 cells but fails to activate Th2 immune responses. *Infection and Immunity* 78 (2), 793–801

ELBERS A.R., DE KOEIJER A.A., SCOLAMACCHIA F., VAN RIJN, P.A. (2010) Questionnaire survey about the motives of commercial livestock farmers and hobby holders to vaccinate their animals against Bluetongue virus serotype 8 in 2008–2009 in the Netherlands.

Vaccine n°28, 2473–2481

ELLIS J.A., CORTESE V.S., MORLEY P.S. (1996) Effects of perinatal vaccination on humoral and cellular immune responses in cows and young calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208 (3), 393-400

ELOIT M. (1998) Vaccins traditionnels et vaccins recombinants. *INRA Productions Animales* 11 (1), 5–13

ESPINOSA E., CHILLET P. (2010) Immunologie. Paris, Ellipses

FOUCRAS G., CORBIÈRE F., TASCA C. *et al.* (2011) Alloantibodies against MHC class I : a novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. *Journal of Immunology* 187(2), 6564-6570

FOURNIÉ G., JONES B.A., BEAUVAIS W. *et al* (2014) The risk of rinderpest re-introduction in post-eradication era. *Preventive Veterinary Medicine* 113(2), 175-184

FRANCO M.A., GREENBERG H.B. (1995), Role of B cells and cytotoxic T lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *Journal of Virology*, 69(12), 7800-7806

FREIRCHS G.N., WOODS S.B., LUCAS M.H., SANDS J.J (1982) Safety and efficacy of live and inactivated infectious bovins rhinotracheitis vaccines. *The Veterinary Record*, 111(6), 116-122

FREY H.R., EICKEN K., GRUMMER B., KENKLIES S., OGUZOGLU T.C., MOENNIG V. (2002) Foetal protection against bovine virus diarrhoea virus after two-step vaccination. *Journal of Veterinary Medicine* 49 (10), 489–493

GERDTS V. (2015) Adjuvants for veterinary vaccines – types and mode of action. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 128(11-12), 456-463.

GETHMAN J., HÜTTNER K., HEYNE H. *et al.* (2009) Comparative safety study of three inactivated BTV-8 vaccines in sheep and cattle under field conditions. *Vaccine* 27 (31), 4118–4126

GILLE A.L., MILLEMAN Y. (2017) Protocoles de vaccination dans les élevages bovins français : Enquêtes auprès des éleveurs et des vétérinaires praticiens sur leurs pratiques actuelles. *Thèse de Médecine Vétérinaire, École nationale vétérinaire d'Alfort*

GRIEBEL P.J. (2009) Mucosal vaccination of the newborn : an unrealized opportunity. *Expert Review of Vaccines* 8(1), 1-3

GRIEBEL P.J., SCHOONDERWOERD M., BABIUK L.A. (1987) Ontogeny of the immune response : effect of protein energy malnutrition in neonatal calves. *Canadian Journal of Veterinary Research* 51(4), 428-435

GUATTEO R., SEEGER H., JOLY A., BEAUDEAU F. (2008) Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine. *Vaccine*, 26(34), 4320-4328

- GUERMONPREZ P., VALLADEAU J., ZITVOGEL L., THÉRY C., AMIGORENA S. (2002), Antigen Presentation and T Cell Stimulation by Dendritic Cells. *Annual Review of Immunology* 20(1), 621-667
- HEWITSON J.P., MAIZELS R.M. (2014) Vaccination against helminth parasite infections. *Expert Review of Vaccines* 13(4), 473-487
- HOLMGREN J. (1991) Mucosal immunity and vaccination. *FEMS Microbiology Immunology* 4(1),1-9.
- (50) Index des RCP [WWW Document], n.d. URL <http://www.ircp.anmv.anses.fr/> (accessed 3.4.18).
- JANEWAY C.A., MEDZHITOV R. (2002) Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology* 20(1), 197-216
- LAHARIYA, C. (2016) Vaccine epidemiology : A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 5 (1), 7–15
- LANIER L.L., PHILLIPS J.H. (1992) Natural killer cells. *Current Opinion in Immunology* 4(1), 38-42
- LEVY C., VARON E., TAHA M.K. *et al* (2014) Évolution des méningites bactériennes de l'enfant en France sous l'effet des vaccinations. *Archives de Pédiatrie*, 21(7), 736-744
- MAILLARD, R. (2001) Gestion des échecs de vaccination en espèce bovine. *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Clermont Ferrand, 30 Mai – 1^{er} Juin, Paris, SNGTV, pp 165–170
- MALLARD B.A., DEKKERS J.C., IRELAND M.J. *et al* (1998) Alteration in Immune Responsiveness During the Peripartum Period and Its Ramification on Dairy Cow and Calf Health. *Journal of Dairy Science* 81(2), 585-595
- MARTINOD S. (1995) Risk assessment related to veterinary biologicals : side-effects in target animals. *Revue scientifique et technique - Office international des épizooties* 14(4), 979–989
- MASCARON L. (2017) La vaccination BVD - Actualités sur les vaccins disponibles et critères de choix pour le praticien. *La dépêche technique* n°1298, 31–37.
- MASCARON L. (2015) Vaccination en élevage bovin : pas toujours perçue comme un acte préventif. *La dépêche vétérinaire* n°148, 7–8.
- MC DERMOTT A.J., HUFFNAGLE G.B. (2014) The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology* 142(1), 24-31
- MEYER G. (2013) Vaccination des bovins : apports dans la prévention et perspectives d'amélioration. *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Nantes, 15-17 Mai, Paris, SNGTV, pp 115-121
- MILLEMANN Y. (2008) Les salmonelloses. *In: Maladie Des Bovins*. Eds Institut de l'élevage, Paris, France Agricole, pp 56-64

- MILLEMANN Y., HESKIA B., BELBIS G. (2013). Les vaccins contre les entérobactéries responsables d'infections chez les animaux de production. *Bulletin des GTV* n°68, 17–28
- MOENNIG V., HOUE H., LINDBERG A. (2006) BVD control in Europe : current status and perspectives. *Animal Health Research Reviews* 6(1), 63-74
- MOULIN G., CHEVANCE A., MEHEUST D. *et al* (2017) Ecoantibio 2017 : bilan, évolution des consommations et des résistances, pourquoi un Ecoantibio 2 ? *Bulletin des GTV* n°88, 15–21
- O'NEILL J. (2016) Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. *The Review on antimicrobial resistance* 1, 10-17
- OLAFSON R., MACCALLUM A.D., FOX F.H. An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Veterinarian* 36, 205–213
- ØSTERÅS O., GJESTVANG M.S., VATN S., SØLVERØD L. (2007) Perinatal death in production animals in the Nordic countries – incidence and costs. *Acta Veterinaria Scandinavica* 49(1), S1-S4
- OUTTERIDGE P.M. (1993) High and low responsiveness to vaccines in farm animals. *Immunology and Cell Biology* 71(5), 355-366
- PALM N.W., MEDZHITOV R. (2009) Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunological Reviews* 227(1), 221-233
- PANDEY J.P. (2007) Major Histocompatibility Complex *In: Medical Immunology*. 6^{ème} éd. London, UK, Informa Health Care, pp 23-28
- PASTORET P.P. (2008) La vaccination en santé animale. *Bulletin des GTV* n°44, 71–76
- PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P., VERSCHUEREN C. (1997) Veterinary vaccinology, St Louis, Elsevier
- PATON N. (2013) Cattle vaccination: decision making in herd health planning. *In practice* 35(2), 77-84
- POPOFF M. (2012) Affections à Clostridium et vaccination *Bulletin du GTV* 2012, 35-40
- (75) PEISER L. (2002) Scavenger receptors in innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 14(1), 123-128
- PERRY G., DALY R, CHASE C.C. (2017) Influence of Modified Live Vaccines on Reproductive Performance in Beef Cattle. *In: Range Beef Cow Symposium*. Cheyenne, Wyoming, 28-30 Novembre, pp 75-83
- PESTKA S., KRAUSE C.D., WALTER M.R. (2004) Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological Reviews*, 202, 8-32
- PLOTKIN S. (2014) History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(34), 12283-12287

- POUTREL B. (2012) Prévention vaccinale (Startvac) des mammites à staphylocoques et à coliformes de la vache laitière. *Bulletin des GTV* n°76, 21–26
- PRADEU T., DU PASQUIER L. (2018) Immunological memory : What's in a name ? *Immunological Reviews*, 283(1), 7-20
- RABOISSON D., DELOR F., CAHUZAC E., GENDRE C., SANS P., ALLAIRE G. (2013) Perinatal, neonatal and rearing period mortality of dairy calves and replacement heifers in France. *Journal of Dairy Science* 96(5), 2913-2924
- RAINARD P., GILBERT F.B., POUTREL B., 200AD. Les vaccins contre les mammites : données récentes *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Clermont Ferrand, 30 Mai – 1^{er} Juin, Paris, SNGTV, pp 109–117
- REED S.G., BERTHOLET S., COLER R.N., FRIEDE, M. (2009) New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends in Immunology* 30(1), 23–32
- REGNAULT A., LANKAR D., LACABANNE V. *et al* (1999) Fc γ Receptor–mediated Induction of Dendritic Cell Maturation and Major Histocompatibility Complex Class I–restricted Antigen Presentation after Immune Complex Internalization. *Journal of Experimental Medicine* 189(2), 371-380
- RICHARD Y., RICHARD L. (2010) Rappel sur les différents types de vaccins. *Le point vétérinaire* 41 (303), 55–56.
- ROUSSEL P.H., BENDALI P.H. (2008) Les mammites. *In: Maladie Des Bovins*. Eds Institut de l'élevage, Paris, France Agricole, pp. 522–535.
- SHELCHER F. (2008)a. L'infection par le virus BVD-MD. *In: Maladie Des Bovins*. Eds Institut de l'élevage, Paris, France Agricole, pp. 16–29
- SHELCHER, F., 2008b. Les diarrhées du veau nouveau-né *In: Maladie Des Bovins*. Eds Institut de l'élevage, Paris, France Agricole, pp. 182–193.
- SHELCHER, F., 2008c. Les rotaviroses et les coronaviroses néo-natales, *In: Maladie Des Bovins*. Eds Institut de l'élevage, Paris, France Agricole, pp. 194–197.
- SHELCHER F., BICHET H., VALARCHER J.-F.,. Les vaccinations contre les gastro-entérites diarrhéiques du veau nouveau-né: que peut-on en attendre ? *Le point vétérinaire* 199.
- SHELCHER F., CASSARD H., CORBIÈRE F. *et al*. (2013) Vaccination des ruminants: acceptabilité et effets indésirables. *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Nantes, 15-17 Mai, Paris, SNGTV, pp 123–129
- SHELCHER F., FOUCRAS G., MEYER G., VALARCHER J.F. (2001) La vaccination contre les entérites diarrhéiques du veau. *In : Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*. Clermont Ferrand, 30 Mai – 1^{er} Juin, Paris, SNGTV, pp 91–96
- SHELCHER F., FOUCRAS G., MEYER G., VALARCHER J.F. (1999). Gestion du risque sanitaire et place de la vaccination dans les troubles digestifs du veau pré-ruminant, *In: Journées européennes SFB*, pp. 211–226

SCHELCHER F., VALARCHER J.F., FOUCRAS G. (1997). Comment savoir si le virus BVD est impliqué dans un élevage ? In : *Compte Rendu des Journées Nationales des GTV*, Paris, SNGTV, pp 357–361.

SCHWARTZKOFF C.L., LEHRBACH P.R., ELLEMAN T.C., HOYNE P.A. (1993) The effect of time between doses on serological response to a recombinant multivalent pilus vaccine against footrot in sheep. *Australian veterinary journal* n°70, 127–129

SIEV D. (1994) Estimating vaccine efficacy in prospective studies. *Preventive Veterinary Medicine* 20 (4), 279–296

SIVULA N.J., AMES T.R., MARSH W.E., WERDIN R.E. (1996) Descriptive epidemiology of morbidity and mortality in Minnesota dairy herifer calves. *Preventive Veterinary Medicine* 27(3), 155-171

SNODGRASS D.R. (1991) Prevention of calf diarrhoea by vaccination, In: *Bovine Practice*. Eds W.E. Boden, E. Boden, London, Saunders, pp. 251–253

SNODGRASS D.R., BROWNING G. (1993) Enteric vaccines for farm animals and horses. In: *Vaccines For Veterinary Applications* Ed A.R. Peters, Oxford, Butterworth-Heinemann, pp. 59–81

(100) SPICKLER A.R., ROTH J.A. (2003) Adjuvants in veterinary vaccines : modes of action and adverse effects. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 273–281

STOKKA G.L., EDWARDS A.J., SPIRE M.F., BRANDT R.T., SMITH J.E. (1994) Inflammatory response to clostridial vaccines in feedlot cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204(3), 415–419

SZABO S.J., SULLIVAN B.M., STEMMAN C., SATOSKAR A.R., SLECKMAN B.P., GLIMCHER L.H. (2002) Distinct Effects of T-bet in TH1 Lineage Commitment and IFN- γ Production in CD4 and CD8 T Cells. *Science*, 295(5553), 338-342

THIRY E., SCHYNTS F., LEMAIRE M. (2002) Caractéristiques du système immunitaire du fœtus bovin et du veau nouveau-né. Implications dans la prévention et le diagnostic des infections d'origine virale. *Annales de Médecine Vétérinaire* n°146, 225–232

TIZARD I.R. (1992) General principles of vaccination and vaccines. In: *Veterinary immunology An Introduction*. 4th ed. St Louis, W.B. Sanders, pp 262–276

VALLE P.S., SKJERVE E., MARTIN S.W., LARSEN R.B., OSTERAS O., NYBERG O. (2000) A cost benefit evaluation of the Norwegian cooperative bovine virus diarrhoea (BVD) control and eradication program. In : *Proceedings of the 9th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics, Breckenridge, Colorado, USA*, 1er Août, pp 511

VANDAËLE E., MAILLARD R. (2004) Des vaccins BVD-MD protègent contre l'infection fœtale. *Le point vétérinaire* 249, 24-29

VAN OIRSCHOT J.T. (1996) Diva vaccines that reduce virus transmission. *Journal of Biotechnology* n°73, 195–205.

VAN OIRSCHOT J.T., BRUSCHKE C.J.M., VAN RIJN P.A. (1999) Vaccination of cattle against bovine viral diarrhoea. *Veterinary Microbiology* 64, 169–183.

VANNIER P., CAPUA I., LE POTIER M.F. *et al.* (2007) Marker vaccines and the impact of their use on diagnosis and prophylactic measures. *Revue scientifique et technique - Office international des épizooties* 26 (2), 351–372.

VIALARD J., MATHEVET P. (2000) Gestion des échecs de prévention. *XVème journée technique du GTV bourgogne*

VIRTALA A.M., MECHOR G.D., GRÖHN Y.T., ERB H.N., DUBOVI E.J. (1996) Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208(12), 2035-2042

WALZ P.H., GIVENS M.D., RODNING S.P. *et al* (2017) Evaluation of reproductive protection against bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus-1 afforded by annual revaccination with modified-live viral or combination modified-live/killed viral vaccines after primary vaccination with modified-live viral vaccine. *Vaccines* 35, 1046-1054

ZINKERNAGEL R.M. (2003) On natural and artificial vaccinations. *Annual Review of Immunology*, 21(1), 515-546

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des vaccins avec une AMM bovin en France

Nom commercial (Laboratoire)	Valence(s)	Voie(s) d'adminis- tration	Âge minimal requis		Début d'apparition de l'immunité après primo- vaccination	Durée de l'immunité	Protocoles		
							Primovaccination	Rappels	
VACCINS VIVANTS (toutes les souches utilisées sont vivantes, sauf indication contraire)									
BOVELA® (Boehringer)	BVDV-1 BVDV-2	IM	3 mois		21 jours	12 mois	Injection de 2 ml de solution en IM		Annuels
BOVILIS IBR MARKER LIVE® (Intervet)	BoHV-1 gE ⁻ (glycoprotéine E négative)	Intranasale	2 semaines		4 jours	12 mois	Instillation de 1 ml de solution dans chaque naseau puis rappel à 4 mois d'âge si l'animal a moins de 3 mois		Premier rappel à 6 mois puis rappels annuels
		IM	3 mois		14 jours	12 mois	Injection de 2 ml de solution en IM		
BOVILIS RINGVAC® (Intervet)	<i>Tricophyton verrucosum</i>	IM	NE		21 jours	12 mois minimum	Deux injections de 2 ml (veaux de moins de 4 mois) ou 4 ml (veaux de plus de 4 mois) à 10-14 jours d'intervalle		Aucun
HIPPRABOVIS IBR MARKER LIVE® (Laboratoires <i>Hipra</i>)	BoHV-1 gE ⁻	IM	3 mois		21 jours	6 mois	2 injections de 2ml à 3 semaines d'intervalle		Tous les six mois
MUCOSIFFA® (Ceva)	BVDV-1	IM	Bovins nés de mère non vacciné e	8 jours	28 jours	12 mois	Première injection de 2 ml de solution IM puis seconde injection à l'âge de 5-6 mois		Premier rappel à l'âge d'un an puis annuel

			Bovins nés de mère vacciné e	6 mois	28 jours	12 mois	Injection de 2ml de solution IM		Annuel
RISPOVAL 3 BRV PI3 BVD® (Zoetis)	PI3V VRVB BVDV-1 (inactivé)	IM	3 mois	21 jours	6 mois	Deux injections de 4 ml de solution IM à 3-4 semaines d'intervalle		Tous les six mois	
RISPOVAL 4 BVD RS PI3 IBR® (Zoetis)	PI3V VRVB BVDV-1 (inactivé) BoHV-1 (inactivé)	IM	3 mois	?	?	Deux injections de 5 ml de solution IM à 3-4 semaines d'intervalle		Deux injections à 3-4 semaines d'intervalle tous les 6 mois	
RISPOVAL BVD® (Zoetis)	BVDV-1	IM	NE	NE	12 mois	Bovins de moins de 4 mois d'âge	Deux injections de 2ml de solution IM à 3- 4 semaines d'intervalle Puis deux injections de 2ml de solution IM à 3-4 semaines d'intervalle après 4 mois d'âge	Annuels	
						Bovins de plus de 4 mois d'âge	Deux injections de 2ml de solution IM à 3- 4 semaines d'intervalle		

RISPOVAL IBR MARKER VIVUM® (Zoetis)	BoHV-1 gE ⁻ (glycoprotéine E négative)	Intranasal e	2 semaines	7 jours	3 mois	Bovins de 2 semaines à 3 mois d'âge	Instillation de 2ml de solution	Premier rappel en IM à 3 mois d'âge puis tous les 6 mois
		IM	3 mois	21 jours	6 mois	Bovins de plus de 3 mois d'âge	Injection de 2mL de solution IM	Tous les 6 mois
RISPOVAL RS- BVD® (Zoetis)	BVDV-1 VRSB	IM	1 semaine	NE	NE	Bovins de moins de 4 mois d'âge	Deux injections de 2ml de solution IM à 4- 6 semaines d'intervalle Puis deux injections de 2ml de solution IM à 4-6 semaines d'intervalle après 4 mois d'âge	NE
						Bovins de plus de 4 mois d'âge	Deux injections de 2ml de solution IM à 4- 6 semaines d'intervalle	

RISPOVAL RS-PI3 INTRANASAL® (Zoetis)	PI3V VRSB	Intranasale	9 jours	5 jours pour VRSB 10 jours pour PI3	3 mois	Instillation de 2ml de solution intranasale		Tous les 3 mois
RISPOVAL RS® (Zoetis)	VRSB	IM	1 semaine	?	?	Bovins de plus d'une semaine et de moins de 4 mois d'âge	Deux injections de 2ml de solution IM à 4 semaines d'intervalle puis une troisième injection à 4 mois d'âge, à au moins 15 jours d'intervalle avec la deuxième injection	?
						Bovins de plus de 4 mois d'âge	Deux injections de 2mL de solution IM à 4 semaines d'intervalle	
SCOURGUARD 3® (Zoetis)	Rotavirus Coronavirus <i>Escherichia coli</i> K99 (inactivée)	IM	Bovin adultes	?	?	Deux injections de 2 ml de solution IM à 2 semaines d'intervalle. La seconde dose doit être administrée de préférence 2 à 3 semaines avant la mise bas		Annuels, vers la troisième semaine précédant la mise bas
VACCINS INERTES								
AFTOPOR® (Merial)	Entre une et huit souches virales	IM	Animaux naïfs	2 semaines	10 jours	6 mois	Deux injections de 2mL de solution IM à 4 semaines d'intervalle	Tous les 6 mois

	de la fièvre aphteuse		Animaux avec anticorps d'origine maternelle	12 semaines				
AFTOVAXPUR DOE® (Merial)	3 souches différentes du virus de la fièvre aphteuse	SC	2 semaines	28 jours	6 mois	Une injection unique de 2mL de solution SC	Tous les 6 mois	
BLUEVAC-1® (CZ Veterinaria)	Virus Bluetongue sérotype 1	SC	2,5 mois	28 jours	6 mois	Deux injections de 4 ml de solution SC à 3 semaines d'intervalle	Annuels	
BLUEVAC BTV8® (CZ Veterinaria)	Virus Bluetongue sérotype 8	SC	2,5 mois	31 jours	12 mois	Deux injections de 4ml de solution SC à 3 semaines d'intervalle	Annuels	
BOVALTO IBRAXION® (Merial)	BoHV-1 gE ⁻ (glycoprotéine E négative)	SC	2 semaines	14 jours	6 mois	Deux injections de 2ml de solution SC à 3 semaines d'intervalle	Tous les 6 mois	
BOVALTO PASTOBOV® (Merial)	<i>Mannheimia haemolytica</i>	IM ou SC	4 semaines		12 mois	Deux injections de 2ml de solution SC ou IM à 21-28 jours d'intervalle	Tous les ans	
BOVALTO RESPI 3® (Merial)	VRSB PI3 <i>Manheimia haemolytica</i>	SC	2 semaines	21 jours	6 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 21 jours d'intervalle	Tous les 6 mois	
BOVALTO RESPI 4® (Merial)	VRSB PI3 BVDV-1 <i>Mannheimia haemolytica</i>	SC	2 semaines	21 jours	6 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 21 jours d'intervalle	Tous les 6 mois	
BOVIGEN SCOUR® (Forte Healthcare)	Rotavirus Coronavirus	IM	Génisses et vaches gestantes	En fonction de	NE	Une injection de 3 ml de solution IM à chaque gestation, entre la douzième et la	À chaque gestation	

	<i>Escherichia coli</i> K99			la prise colostrale		troisième semaine avant la date prévue du vêlage		
BOVILS BOVIGRIP® (Intervet)	VRSB PI3 <i>Manheimia haemolytica</i>	SC	2 semaines	NE	NE	Deux injections de 5 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle. Le protocole de vaccination doit être terminé 2 semaines avant la période à risque		NE
BOVILIS BOVIPAST RSP® (Intervet)	VRSB PI3 <i>Manheimia haemolytica</i>	SC	2 semaines	NE	NE	Deux injections de 5 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle.		Si nécessaire, environ 2 semaines avant la période de risque
BOVILIS BTV 8® (Intervet)	Virus Bluetongue sérotipe 8	SC	6 semaines	21 jours	6 mois	Deux injections de 1 ml de solution SC à environ 3 semaines d'intervalle		NE
BOVILIS BVD® (Intervet)	BVDV-1	IM	8 semaines	La protection fœtale est obtenue si la vaccinatio n a été finalisée 4 semaines avant le début de la gestation	NE	Vaccinatio n individuell e	Deux injections de 2ml de solution IM à 4 semaines d'intervalle.	Une injection 4 semaines avant le début de la gestation suivante
						Vaccinatio n du troupeau	Deux injections de 2ml de solution IM à 4 semaines d'intervalle, pour tous les animaux de plus de 8 mois	Premier rappel 6 mois après la primovaccination , puis annuels
BOVILIS IBR MARKER INAC® (Intervet)	BoHV-1 gE ⁻ (glycoprotéine E négative)	IM	3 mois	21 jours	6 mois	Deux injections de 2 ml de solution IM à 4 semaines d'intervalle		Tous les 6 mois
BRAVOXIN 10® (Intervet)	<i>Clostridium perfringens</i>	SC	2 semaines	2 semaines	12 mois pour <i>C. perfringens</i>	Deux injections de 2 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle		Tous les 6 à 12 mois en fonction

	types A, B, C et D <i>Clostridium chauvoei</i> <i>Clostridium novyi</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium sordellii</i> <i>Clostridium haemolyticum</i>				type D et <i>C. tetani</i> < 12 mois pour <i>C. perfringens</i> types A, B et C < 6 mois pour les autres valances		de la valence privilégiée	
BTV PUR ALSAP 1-4 ® (Merial)	Virus Bluetongue sérotypes 1 et 4	SC	Animaux naïfs	1 mois	5 semaines	12 mois	Deux injections de 1 ml de solution SC à 3-4 semaines d'intervalle	Annuels
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	2,5 mois				
BTV PUR ALSAP 4 ® (Merial)	Virus Bluetongue sérotype 4	SC	Animaux naïfs	1 mois	5 semaines	12 mois	Deux injections de 1 ml de solution SC à 3-4 semaines d'intervalle	Annuels
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	2,5 mois				

BTV PUR ® (Merial)	Au maximum deux sérotypes différents du virus Bluetongue parmi les sérotypes 1, 4 et 8	SC	Animaux naïfs	1 mois	3 semaines	12 mois	Deux injections de 1 ml de solution SC à 3-4 semaines d'intervalle	Annuels	
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	2,5 mois					
COGLAMUNE ® (Ceva)	<i>Clostridium perfringens</i> types A, C et D	SC	Animaux naïfs	2 semaines	NE	12 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle	Annuels ou 2 à 6 semaines avant la mise-bas chez les femelles gravides	
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	8 semaines					
COGLAVAC ® (Ceva)	<i>Clostridium perfringens</i> types A, C et D <i>Clostridium chauvoei</i>	SC	Animaux naïfs	2 semaines	NE	12 mois	Bovins de moins de 100 kg	Deux injections de 2 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle	Annuels
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	8 semaines			Bovins de plus de 100kg	Deux injections de 4 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle	
	<i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium novyi</i> <i>Clostridium tetani</i>								

<p>CORRONIFA RC® (Merial)</p>	<p>Rotavirus Coronavirus</p>	<p>SC</p>	<p>NE</p>	<p>NE</p>	<p>NE</p>	<p>Première injection de 5ml de solution SC 1 à 3 mois avant la mise bas Seconde injection de 5ml de solution SC au minimum 2 semaines après la première injection, les jours précédant la mis-bas (vaches laitières) ou le jour de la mise bas (vaches allaitantes)</p>	<p>2 à 6 semaines avant chaque mise bas (vaches laitières) Le jour de chaque mise bas (vaches allaitantes)</p>
<p>COVEXIN 10® (Zoetis)</p>	<p><i>Clostridium perfringens</i> types A, B, C et D <i>Clostridium chauvoei</i> <i>Clostridium novyi</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium sordellii</i> <i>Clostridium haemolyticum</i></p>	<p>SC</p>	<p>2 semaines</p>	<p>2 semaines</p>	<p>12 mois</p>	<p>Deux injections de 2 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle</p>	<p>Annuels</p>

COXEVAC® (Ceva)	<i>Coxiella burnetii</i>	SC	3 mois	Non établie	9 mois	Deux injections de 4 ml de solution SC à 3 semaines d'intervalle, à réaliser 3 semaines avant la date d'accouplement ou d'IA		Tous les 9 mois
ENDURACELL R MONO® (Zoetis)	Virus rabique	SC	3 mois	NE	12 mois	Une injection unique de 1 ml de solution SC		Annuels
IFFAVAX IBR® (Merial)	BoHV-1	SC	7 jours	NE	NE	Deux injections de 5 ml de solution SC à 1 mois d'intervalle		1 ^{er} rappel 4 à 6 mois après la primovaccination Puis annuels
IMMOCOLIBO V® (Merial)	<i>Escherichia coli</i> K99 <i>Escherichia coli</i> 31 A <i>Escherichia coli</i> Y	SC	Vaches gestantes	NE	NE	Une injection de 5ml de solution SC 2 à 6 semaines avant la mise-bas Une seconde injection doit être réalisé si la mise-bas n'a toujours pas eu lieu 6 semaines après la première injection		Une injection 2 à 6 semaines avant chaque mise-bas
MILOXAN® (Merial)	<i>Clostridium perfringens</i> types B et D <i>Clostridium chauvoei</i> <i>Clostridium novyi</i>	SC	Animaux naïfs 2 semaines Animaux avec anticorps d'origine maternelle 8 semaines	NE	NE	Bovins de moins de 4 mois Bovins de plus de 4 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle Deux injections de 4 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle	Annuel (dans le dernier tiers de gestation pour les femelles gravides)

	<i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium sordellii</i>					Femelles gravides	Seconde injection de primovaccination doit être administrée durant le dernier tiers de gestation	
NOVIBAC RAGE® (Intervet)	Virus rabique	IM SC	6 mois	NE	12 mois	Une injection unique de 1ml de solution IM ou SC		Annuel
RABISIN® (Merial)	Virus rabique	IM SC	4 mois	NE	12 mois	Bovins de moins de 9 mois	Première injection de 1 ml de solution IM ou SC dès 4 mois d'âge Seconde injection de 1 ml de solution IM ou SC entre 9 et 12 mois d'âge	Annuels
						Bovins de plus de 9 mois	Une unique injection de 1 ml de solution IM ou SC	
RABISIN MULTI® (Merial)	Virus rabique	IM SC	4 mois	NE	12 mois	Bovins de moins de 9 mois	Première injection de 1 ml de solution IM ou SC dès 4 mois d'âge	Annuels

							Seconde injection de 1 ml de solution IM ou SC entre 9 et 12 mois d'âge	
						Bovins de plus de 9 mois	Une unique injection de 1 ml de solution IM ou SC	
RISPOVAL IBR MARKER INACTIVATUM ® (Zoetis)	BoHV-1 gE ⁻ (glycoprotéine E négative)	SC	3 mois	28 jours	6 à 12 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 3-5 semaines d'intervalle		Tous les 6 mois
ROTAVEC CORONA ® (Intervet)	Coronavirus Rotavirus <i>Escherichia coli K99</i>	IM	Femelles gravides	NE	7 jours pour le rotavirus 14 jours pour le coronavirus	Une injection unique de 2 mL de solution IM entre la 12 ^{ème} et la 3 ^{ème} semaine avant la mise-bas		À chaque gestation, 12 à 3 semaines avant la date présumée de la mise-bas
SALMOPAST ® (Merial)	<i>Mannheimia haemolytica</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Salmonella dublin</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	SC	Animaux naïfs	8 jours	NE	NE	Bovins de moins de 4 mois Deux injections de 2 ml de solution SC à 2-4 semaines d'intervalle Bovins de plus de 4 mois Deux injections de 5 ml de solution SC à 2-4 semaines d'intervalle	Annuels

			Animaux avec anticorps d'origine maternelle		15 jours			Bovins adultes	Deux injections de 5 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle	
								Femelles gravides	Deux injections de 5 ml de solution SC à 4 semaines d'intervalle, La seconde injection devant être effectuée 2 à 4 semaines avant la mise bas	
STARTVAC ® (Laboratoires Hipra)	<i>Escherichia coli</i> J5 <i>Staphylococcus aureus</i>	IM	NE		13 jours	78 jours	Trois injections de 2 ml de solution IM : la première injection sera réalisée 45 jours avant la mise-bas, la deuxième un mois après la première et la troisième deux mois après la deuxième.			Protocole à renouveler tous les ans
SILIRUM ® (CZ veterinaria)	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	SC	1 mois		21 jours	Jusqu'à 4 ans	Une injection unique de 1 ml de solution SC			
SYZAVUL 1 ® (Laboratoires Syvia)	Virus Bluetongue sérotype 1	IM	Animaux naïfs	2 mois	21 jours	12 mois	Deux injections de 2 ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle			Annuel (4ml de solution)
			Animaux avec anticorps	3 mois						

			d'origine maternelle						
SYZAVUL 8 ® (Laboratoires Syvia)	Virus Bluetongue sérotyp e 8	IM	Animaux naïfs	2 mois	21 jours	12 mois	Deux injections de 4 ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle		Annuel
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	3 mois					
TASVAX HUIT ® (Zoetis)	<i>Clostridium perfringens</i> types A, C et D <i>Clostridium chauvoei</i> <i>Clostridium oedematiens</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium tetani</i>	SC	Animaux naïfs	2 semaines	NE	NE	Bovins de moins de 4 mois	Deux injections de 2 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle	Annuels (dans le dernier tiers de chaque gestation pour les femelles gravides)
			Animaux avec anticorps d'origine maternelle	8 à 12 semaines			Bovins de plus de 4 mois	Deux injections de 4 ml de solution SC à 4-6 semaines d'intervalle	
							Femelles gravides	La primo-vaccination doit être réalisée avant la fin de la gestation	
TETAPUR ® (Merial)	<i>Clostridium tetani</i>	IM SC	4 mois		NE	NE	Deux injections de 1 ml de solution IM ou SC à 1 mois d'intervalle		Premier rappel après 1 an, puis tous les 3 ans.

TRIVACTON 6 [®] (Merial)	<i>Escherichia coli</i> K99 <i>Escherichia coli</i> Y <i>Escherichia coli</i> 31A <i>Escherichia coli</i> F41 <i>Rotavirus</i> <i>Coronavirus</i>	SC	Femelles gravides			Vaches allaitantes	Deux injections de 5 ml de solution SC . La première injection est effectuée 1 à 2 mois de la mise bas et la deuxième injection le jour de la mise bas ou les 3-4 jours qui précèdent	Le jour de chaque mise bas ou les 3-4 jours qui précèdent
						Vaches laitières	Deux injections de 5 ml de solution SC . La première injection est effectuée 1 à 2 mois de la mise bas et la deuxième injection les jours qui précèdent la mise bas	10 à 15 jours avant chaque mise bas
VERSIGUARD RABIES [®] (Zoetis)	Virus rabique	IM SC	12 semaines	14 à 21 jours	Au moins 1 an après la primo-vaccination 2 ans après un rappel	Une injection unique de 1 ml de solution IM ou SC		Premier rappel après un an puis tous les 2 ans

ZULVAC 1 BOVIS® (Zoetis)	Bluetongue virus sérotype 1	IM	2,5 mois	15 jours	12 mois	Deux injections de 2ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle	En accord avec le vétérinaire et les autorités
ZULVAC 1+8 BOVIS® (Zoetis)	Bluetongue virus sérotypes 1 et 8	IM	3 mois	21 jours	12 mois	Deux injections de 2ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle	En accord avec le vétérinaire et les autorités
ZULVAC 8 BOVIS® (Zoetis)	Bluetongue virus sérotype 8	IM	3 mois	25 jours	12 mois	Deux injections de 2ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle	En accord avec le vétérinaire et les autorités
ZULVAC BSV® (Zoetis)	Virus Schmallenberg	IM	3,5 mois	14 jours	12 mois	Deux injections de 2ml de solution IM à 3 semaines d'intervalle	NE

ANNEXE 2 : Questionnaire diffusé en ligne

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Dans le cadre d'une thèse de médecine vétérinaire sur l'**échec vaccinal en élevage bovin**, je cherche à collecter des informations afin d'analyser les principales causes des échecs vaccinaux recensés en France, et de mieux comprendre de quelles façons les vétérinaires ruraux gèrent ces situations.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre actuel de promotion de la vaccination, notamment avec le plan EcoAntibio 2 dans lequel le gouvernement prévoit d' "Encourager l'usage des vaccins pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses"

Ainsi, cette étude permettra de rechercher des mesures propices à résoudre ces situations d'échecs, afin de promouvoir l'acte vaccinal en élevage bovin.

Ce questionnaire est totalement anonyme

← Précédent Suivant →

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Généralités - Attitude face à la vaccination

Votre clientèle bovine est composée :

- Majoritairement d'élevages laitiers (80% et plus)
- Majoritairement d'élevages allaitants (80% et plus)
- Plutôt mixte

Quel est le pourcentage d'élevage de votre clientèle ayant recours à au moins une vaccination (hors vaccination obligatoire comme FCO et IBR) ?

Faites défiler le curseur

0 100

En moyenne, combien de protocoles vaccinaux sont en place dans les élevages de votre clientèle (hors vaccination obligatoire) ?

Faites défiler le curseur

1 5

En règle générale, considérez-vous que la vaccination répond aux attentes des éleveurs ?

Faites défiler le curseur

Pas du tout Tout à fait

← Précédent Suivant →

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Echec vaccinal : fréquence et analyse

A quelle fréquence observez-vous un échec vaccinal à l'échelle individuelle ou collective (au moins un animal vacciné ayant une réponse inappropriée) ?

- 1 à 3 fois par semaine
- 1 à 3 fois par mois
- 1 à 3 fois par an

Parmi la liste ci-dessous, quelle(s) est (sont) la ou les affection(s) pour lesquelles vous avez déjà rencontré un échec vaccinal ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

La suite du questionnaire portera majoritairement sur les pathologies sélectionnées

<input type="checkbox"/>	Maladies respiratoires
<input type="checkbox"/>	Entérites néonatales
<input type="checkbox"/>	Mammmites
<input type="checkbox"/>	BVD

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

BVD

Quels sont les signes qui vous conduisent à suspecter un échec vaccinal vis-à-vis du virus BVD ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- Défaut de protection clinique : les animaux vaccinés déclarent des troubles digestifs / respiratoires
- De l'infertilité ou des avortements sont observés
- Défaut de protection foetale : naissance de veaux IPI

Si vous suspectez un échec vaccinal contre le BVD, quelle attitude adoptez-vous ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- Je fais une recherche du virus sur des cas suspects, en individuel ou en mélange
- J'évalue la bonne réalisation de la vaccination et le respect du protocole vaccinal
- Je fais une déclaration de pharmacovigilance
- Je ne fais rien
- Autre

Si 'Autre' précisez :

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Entérites néonatales

Parmi les situations suivantes, lesquelles témoignent pour vous d'un échec vaccinal contre les entérites néonatales de veau ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- Des veaux nés de mère vaccinées ont la diarrhée dans le premier mois de vie
- Des veaux nés de mères vaccinées meurent d'entérite néonatale avant l'âge d'un mois
- Des veaux nés de mères non vaccinées ont la diarrhée malgré la vaccination d'une partie du troupeau

Quelles mesures appliquez vous dans ce cadre ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases, en les ordonnant

- Je vérifie le protocole de vaccination (respect des doses, des délais etc.)
- J'évalue l'origine de la diarrhée sur des cas observés par des analyses de laboratoire
- J'évalue les facteurs de risque d'entérites néonatales
- Je remets en cause l'efficacité du vaccin
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Entérites néonatales

Que proposez-vous à l'éleveur face à une situation d'échec vaccinal ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- Je lui propose de changer de vaccin
- Je lui propose de réaliser des prélèvements de fèces sur les animaux malades afin de préciser l'étiologie concernée
- Je lui propose une étude approfondie des facteurs de risque de l'élevage afin de trouver des solutions pour leur contrôle
- Autre

Autre (précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Bronchopneumonies infectieuses

D'après vous, dans quel(s) cas peut-on parler d'échec vaccinal contre les broncho-pneumonies infectieuses ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- Un animal vacciné présente des troubles respiratoires
- Plusieurs animaux vaccinés ont des signes d'infection respiratoire (hyperthermie, dyspnée, ...)
- De la mortalité est observée après un épisode de maladie respiratoire

Quels sont pour vous les causes principales d'échec vaccinal dans le cadre des bronchopneumonies infectieuses ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases en les ordonnant

- Un non-respect du protocole proposé (modalités de réalisation, délais)
- Une mauvaise gestion des facteurs de risques propres aux bronchopneumonies infectieuses (ventilation, mélange d'animaux...)
- Un agent étiologique différent de celui (ceux) du (des) vaccin(s)
- Une inefficacité vraie du vaccin choisi
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Bronchopneumonies infectieuses

Quelles solutions proposez-vous à l'éleveur suite à un échec vaccinal dans le cadre des bronchopneumonies infectieuses ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- La réalisation d'examen complémentaires (aspiration trans-trachéale, écouvillon nasal) afin d'identifier l'agent étiologique concerné
- Le changement du protocole vaccinal avec éventuellement l'ajout d'une ou de plusieurs valence(s) vaccinale(s) sans analyses préalables
- La réalisation d'un audit afin de déterminer les facteurs de risque identifiables et pouvant être corrigés
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Mammites

Quelle est la principale motivation pour la vaccination contre les mammites ?

- Un nombre trop élevé de mammites par vache laitière
- De la mortalité à la suite des mammites qualifiées de "colibacillaires"
- Un taux de réforme pour cause de CCS élevées trop grand
- Des CCS de tank trop élevées et non maîtrisées
- Autre

Autre (Précisez)

← Précédent  Suivant →

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Mammites

Quelles sont les principales causes d'échec vaccinal contre les mammites ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases, en les ordonnant

- Le non respect du protocole préconisé
- Une mauvaise gestion des facteurs de risque pendant la traite
- Une mauvaise gestion des facteurs de risque liés au logement
- Une mauvaise gestion du tarissement
- Une efficacité insuffisante du vaccin utilisé
- Autre

Autre (Précisez)

← Précédent  Suivant →

Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Mammites

Quelles mesures proposez-vous à l'éleveur suite à un échec vaccinal contre les mammites ?

Vous pouvez cocher plusieurs causes

- La réalisation de prélèvement et d'analyses bactériologiques dans des échantillons de lait de vaches malades (avant traitement) ou de vaches à CCS élevées afin de connaître le(s) agent(s) étiologique(s) impliqué(s)
- La réalisation d'un audit de traite, afin de mieux définir le modèle épidémiologique des mammites et d'en connaître les facteurs de risques principaux
- Une évaluation des modalités de tarissement et de la conduite de la période sèche
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Gestion de l'échec vaccinal

Pensez-vous disposer d'assez d'informations pour la gestion des échecs vaccinaux ?

Pas du tout

Tout à fait

Dans le cas où vous avez besoin d'informations complémentaires, où allez-vous les chercher ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases

- auprès d'un ou plusieurs confrère(s)
- auprès du fabricant du vaccin
- dans les revues professionnelles
- sur internet
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Gestion de l'échec vaccinal

Selon vous, quel est le meilleur moyen de signaler un défaut d'efficacité d'un vaccin ?

- Le fabricant du vaccin lui-même
- L'ANMV
- Le groupement de défense sanitaire
- Les confrères
- Autre

Autre (Précisez)

D'après vous, un échec vaccinal a une répercussion négative sur la motivation ultérieure d'un éleveur de vacciner à l'échelle de :

- L'éleveur seul
- La clientèle
- La profession en général



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Gestion de l'échec vaccinal

Monsieur X a vécu un vrai échec de vaccination dans son troupeau il y a quelques années. Il se dit réfractaire à la vaccination depuis cette expérience. D'après vous, quels sont les meilleurs moyens de le persuader d'utiliser ce moyen de prévention ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases en les ordonnant

- Je lui explique le fonctionnement d'un vaccin et le faible risque d'échec qu'il représente
- Je lui expose les avantages qu'il pourrait gagner à vacciner son cheptel
- Je lui cite des exemples d'autres éleveurs chez qui la vaccination a correctement fonctionné
- Je lui donne des explications sur la cause de l'échec précédent et lui propose des solutions avant de mettre en place une nouvelle vaccination
- Je lui propose une réunion de formation avec un groupe d'éleveurs motivés, où je fais intervenir une personne extérieure
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Action de promotion de la vaccination

Pour vous, quelles seraient les meilleures actions de promotion de la vaccination en élevage à court terme ?

- La simplification des protocoles vaccinaux, pour diminuer la charge de travail de l'éleveur
- La création d'audits vaccinaux permettant de cibler les attentes des éleveurs en matière de vaccination
- La formation continue des éleveurs et des vétérinaires à la vaccination et aux actualités vaccinales
- La réalisation d'études terrain permettant de mieux évaluer l'efficacité des vaccins et d'en faire la promotion
- Autre

Autre (précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Action de promotion de la vaccination

Pour vous, quelles seraient les meilleures actions de promotion de la vaccination en élevage à long terme ?

- Le lancement de recherches sur le besoin vaccinal en élevage, selon le type de production, permettant ainsi de créer des vaccins mieux adaptés aux besoins des troupeaux et adaptés à chaque système
- Les création de mesures incitatives pour les élevages choisissant de vacciner leur cheptel contre une maladie endémique (ex : les bronchopneumonies) à l'échelle d'une filière
- La formation initiale des éleveurs et des vétérinaires à la vaccination, pour mieux définir les conditions d'utilisation, ainsi que ses avantages et ses limites
- Autre

Autre (Précisez)



Questionnaire sur la perception et la gestion des échecs vaccinaux en élevage bovin

Merci de votre participation



ANNEXE 3 : RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE

PARTIE 1

Suivi des dates de saisie	
<i>Date de saisie</i>	<i>Nombre de répondants</i>
31/08/2018	72
01/09/2018	22
02/09/2018	7
03/09/2018	13
04/09/2018	5
05/09/2018	2
06/09/2018	4
07/09/2018	3
08/09/2018	0
09/09/2018	1
10/09/2018	0
11/09/2018	1
12/09/2018	1
13/09/2018	0
14/09/2018	0
15/09/2018	0

Modes de saisie disponibles	
<i>Mode de saisie</i>	<i>Nombre de répondants</i>
PC	104
Tablette	4
Smartphone	23

Temps de saisie	
<i>Temps de saisie</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Moins de 5 minutes	17
Entre 5 et 10 minutes	84
Entre 10 et 15 minutes	17
Entre 15 et 20 minutes	6
Plus de 20 minutes	7

Type de clientèle	
<i>Type de clientèle</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Majorité d'élevages laitiers	28
Majorité d'élevages allaitants	58
Plutôt mixte	45

Pourcentage de la clientèle utilisant au moins 1 vaccination	
<i>Choix</i>	<i>Nombre de répondants</i>
0%	1
10%	9
20%	9
30%	24
40%	11
50%	25
60%	15
70%	10
80%	17
90%	10
100%	0

Nombre de protocoles vaccinaux mis en place en élevages (hors vaccination réglementaire)				
<i>Choix</i>	<i>Laitiers</i>	<i>Allaitants</i>	<i>Mixtes</i>	<i>Total</i>
1	11	18	15	44
2	12	25	21	59
3	4	14	6	23
4	1	0	3	4
5	0	0	0	0

Satisfaction de l'éleveur vis-à-vis de la vaccination				
<i>Choix</i>	<i>Laitiers</i>	<i>Allaitants</i>	<i>Mixtes</i>	<i>Total</i>
Pas du tout	2	0	1	3
Plutôt non	2	1	4	7
Plutôt oui	20	50	34	104
Tout à fait	5	6	6	17

Fréquence d'observation des échecs vaccinaux				
<i>Choix</i>	<i>Laitiers</i>	<i>Allaitants</i>	<i>Mixtes</i>	<i>Total</i>
1 à 3 fois par semaine	0	1	0	1
1 à 3 fois par mois	5	18	13	36
1 à 3 fois par an	23	46	32	94

Maladies concernées par les échecs vaccinaux				
<i>Choix</i>	<i>Laitiers</i>	<i>Allaitants</i>	<i>Mixtes</i>	<i>Total</i>
BPIE	20	47	37	104
ENN	23	46	41	110
Mammites	12	2	14	28
BVD	5	4	9	18

PARTIE 2 - Questions sur la BVD

Signes conduisant à suspecter un échec vaccinal contre le BVDv		
<i>Signes</i>	<i>Répondants ayant déjà rencontré un échec vaccinal contre la BVD</i>	<i>Total</i>
Défaut de protection clinique (signes digestifs et respiratoires)	3	30
Infertilité ou avortements observés	4	35
Défaut de protection fœtale (naissance d'IPI)	17	80

Attitudes adoptées face à un échec vaccinal contre le BVDv		
<i>Attitudes</i>	<i>Répondants ayant déjà rencontré un échec vaccinal contre la BVD</i>	<i>Total</i>
Recherche du virus (individuel ou mélange)	14	86
Evaluation de la réalisation de la vaccination et du respect du protocole	16	94
Déclaration de pharmacovigilance	5	25
Rien	1	3
Autre	2	9

Signes conduisant à suspecter un échec vaccinal contre les ENN	
<i>Signes</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Des veaux nés de mère vaccinées ont la diarrhée dans le premier mois de vie	70
Des veaux nés de mères vaccinées meurent d'ENN avant l'âge d'un mois	84
Des veaux nés de mères non vaccinées ont la diarrhée malgré la vaccination d'une partie du troupeau	9

Causes principales des échecs vaccinaux contre les ENN	
<i>Causes</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Mauvais respect du protocole vaccinal	100
Mauvais ciblage étiologique	103
Mauvaise gestion des facteurs de risque des ENN	82
Problème d'efficacité du vaccin	10
Autre	14

Solutions proposées face à un échec vaccinal contre les ENN	
<i>Solutions</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Changement de vaccin	6
Réalisation de prélèvement sur fèces	101
Etude approfondie des facteurs de risque et de leur gestion	83
Autre	5

- Questions sur les BPIE -

Signes conduisant à suspecter un échec vaccinal contre les ENN	
<i>Signes</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Un animal vacciné présente des troubles respiratoires	26
Plusieurs animaux vaccinés ont des signes d'infection respiratoire	86
Mortalité observée après un épisode respiratoire	78

Causes principales des échecs vaccinaux contre les BPIE	
<i>Causes</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Mauvais respect du protocole vaccinal	81
Mauvaise gestion des facteurs de risque des BPIE	102
Mauvais ciblage étiologique	85
Problème d'efficacité du vaccin	14
Autre	4

Solutions proposées face à un échec vaccinal contre les BPIE	
<i>Solutions</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Réalisation d'examens complémentaires	76
Changement de protocole vaccinal	45
Etude approfondie des facteurs de risque et de leur gestion	83
Autre	5

- Questions sur les mammites –

Motivations de la mise en place de la vaccination mammité	
<i>Motivations</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Nombre trop élevé de mammites / VL	17
Mortalité à la suite de mammites « colibacillaires »	7
Taux de réforme pour cause de CCS élevées trop important	9
CCS de tank trop élevées et non maîtrisées	27
Autre	6

Autre	3
-------	---

Causes principales des échecs vaccinaux contre les BPIE	
<i>Causes</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Mauvais respect du protocole vaccinal	28
Mauvaise gestion des facteurs de risque pendant la traite	51
Mauvaise gestion des facteurs de risque liés au logement	52
Mauvaise gestion du tarissement	33
Problème d'efficacité du vaccin	21

Solutions proposées face à un échec vaccinal contre les mammites	
<i>Solutions</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Réalisation d'examens complémentaires	76
Changement de protocole vaccinal	45
Etude approfondie des facteurs de risque et de leur gestion	83
Autre	5

PARTIE 3 :

Quantité satisfaisant d'informations sur la gestion des échecs vaccinaux	
<i>Choix</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Pas du tout	14
Plutôt non	39
Plutôt oui	61
Tout à fait	10

Sources principales d'informations concernant la gestion des échecs vaccinaux	
<i>Sources</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Confrères	64
Fabricant du vaccin	103
Revue professionnelle	72
Internet	32
Autre	6

Moyens de déclarer un défaut d'efficacité d'un vaccin	
<i>Moyens</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Fabricant du vaccin	61
ANMV	53
GDS	4
Confrères	7
Autre	6

Degré de répercussion d'un échec vaccinal	
L'éleveur seul	84
La clientèle	31
La profession en général	16

Mise en situation	
<i>Solutions proposées</i>	<i>Nombre de répondants</i>
Expliquer le fonctionnement d'un vaccin et du faible risque d'échec	50
Exposer les avantages de la vaccination	85
Citer des exemples d'éleveur chez qui la vaccination a fonctionné correctement	81
Expliquer l'échec précédents et résoudre les problèmes de gestion de facteurs de risque avant de tenter la vaccination	115
Réaliser une réunion de formation avec d'autres éleveurs motivés (intervenant extérieur)	52
Autre	4

Actions de promotion de la vaccination à court terme	
Simplification des protocoles vaccinaux	92
Création d'audits vaccinaux complets	63
Formation continue des éleveurs	88
Réalisation d'études terrain	65
Autre	9

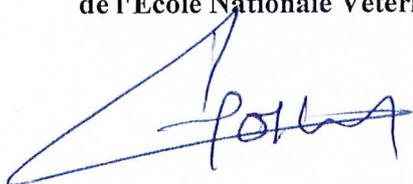
Actions de promotion de la vaccination à long terme	
Lancement de recherche sur le besoin vaccinal en élevage	73
Création de mesures incitatives pour les éleveurs souhaitant vacciner	89
Formation initiale des éleveurs	79
Autre	7

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Gilles FOUCRAS**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Charlotte **FONTAINE** intitulée « **Echec vaccinal en élevage bovin : résultats d'une enquête auprès des vétérinaires praticiens français** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 8 octobre 2018
Professeur **Gilles FOUCRAS**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



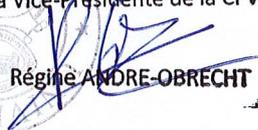
Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Jacques IZOPET**



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
par délégation
Monsieur **Jean-Pierre VINEL**
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine **ANDRE-OBRECHT**

Mlle Charlotte **FONTAINE**
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 11/06/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

ÉCHEC VACCINAL EN ÉLEVAGE BOVIN : ENQUÊTE AUPRÈS DES VÉTÉRINAIRES PRATICIENS

FONTAINE Charlotte

Résumé

La vaccination en élevage bovin est un moyen de prévenir les maladies infectieuses à l'échelle individuelle et collective, qui peut contribuer à réduire l'utilisation des antibiotiques dans ces filières. L'échec vaccinal, défini comme un défaut d'efficacité du vaccin réel ou apparent, peut avoir un effet délétère sur l'adhésion des éleveurs et des praticiens à cette pratique. Cette thèse vise à comprendre la perception de l'échec vaccinal par les vétérinaires, à évaluer sa fréquence en fonction de la cible vaccinale d'en déterminer les causes et à analyser les solutions proposées par les praticiens, à court et long termes.

Cette étude montre que le taux de satisfaction global est relativement élevé, malgré des disparités en fonction des types d'élevage et des cibles vaccinales. Globalement les protocoles vaccinaux contre des maladies polyfactorielles comme les entérites néonatales et les brochopneumonies sont ceux pour lesquels l'échec vaccinal est le plus fréquent. L'analyse des réponses montre qu'une réduction de la fréquence de l'échec vaccinal passe par la formation des éleveurs mais aussi sur l'évolution des protocoles vaccinaux sur le terrain.

Mots clefs :

VACCINATION / ÉLEVAGE BOVIN / ENQUÊTE / VÉTÉRINAIRE / ÉCHEC VACCINAL //

Jury :

Président : Pr Jacques Izopet
Directeur : Pr . Gilles FOUCRAS
Assesseur : Pr. Pierre SANS

VACCINAL FAILURE IN BOVINE PRACTICE : INVESTIGATION AMONG RURAL VETERINARIANS

FONTAINE Charlotte

Summary

Vaccination in bovine husbandry is a way to prevent infectious diseases, both at an individual and collective level, which can contribute to reducing antibiotic use. Vaccinal failure, defined as a real or apparent lack of vaccine efficiency, can have a deleterious effect on farmers' and veterinarians' adhesion to vaccination. This study aims to understand how vaccinal failure is perceived among rural veterinarians, to determine its main causes and to construe the solutions suggested by veterinarians, in short and long term.

This study shows that the global satisfaction rate is relatively high, in spite of some disparities depending on husbandry type and vaccinal targets. Overall vaccination protocol against multifactorial diseases, such as neonatal enteritis and bronchopneumonia, are those for which vaccinal failure is the most frequent. Analysis of the answers shows that a reduction in vaccinal failure frequency goes with farmers' education and evolution in vaccinal protocol on the spot.

Key words :

VACCINATION / CATTLE FARM / SURVEY / RURAL VETERINARIAN / VACCINAL FAILURE / INEFFICIENCY /

Jury :

Président : Pr Jacques IZOPET
Director : Pr . Gilles FOUCRAS
Assessor : Pr. Pierre SANS