

# EVALUATION DE RISQUES DE CONTAMINATION LIES AU COMMERCE INTERNATIONAL DES VACCINS VÉTÉRINAIRES \*

---

Ph. Vannier [1]

**RESUME :** Dans ce domaine très spécialisé des vaccins vétérinaires, les risques liés au commerce international sont tout d'abord appréciés à la lumière de données existantes et publiées ayant trait aux problèmes des contaminants. Le propos est essentiellement orienté sur le problème des risques d'introduction de maladies exotiques dans un pays.

A partir de cette appréciation du risque, sont abordées des notions de gestion du risque, notamment au regard des conditions de fabrication des vaccins et de la réglementation existant en Europe. Les méthodologies suivies pour gérer ce risque dans différents pays sont discutées et comparées.

Enfin, des différentes informations collectées, le risque, identifié, lié à la commercialisation internationale des vaccins vétérinaires est replacé dans le contexte plus général du risque de contamination dans le cadre des échanges internationaux, notamment des animaux vivants.

**ABSTRACT :** The veterinary vaccinology is a highly specialized field in which data related to safety are not always easy to collect. The risk of contaminations is assessed, in a first part, under the light of known data which were published, mainly in regard to contaminations. The problem is focused on the risk of introduction of exotic disease through the international trade of vaccines.

From this risk assessment, the risk management is discussed considering the manufacturing conditions and the present regulations in Europe. The different strategies followed in several countries are discussed and compared.

At the end, from the different data collected, the identified risk related to the international trade of veterinary vaccines is replaced in a global context of the risk of contamination in the international trade including the one of live animals.



## I - INTRODUCTION

Les vaccins vétérinaires ont un rôle déterminant dans l'amélioration de la santé animale et de la productivité des élevages. Cependant, le commerce international des vaccins vétérinaires est souvent handicapé par la crainte que ces produits véhiculent des agents de maladies exotiques qui pourraient avoir un impact sur l'environnement, la santé animale ou humaine dans le pays importateur. Généralement, ces craintes sont induites par l'absence de données objectives sur l'innocuité de ces produits biologiques ou par l'ignorance

des procédures mises en place pour en garantir leur qualité.

Les méthodes de gestion des risques doivent jouer un rôle majeur pour identifier, évaluer les risques potentiels associés à la fabrication, au transport et à l'utilisation des vaccins vétérinaires. Dans un premier temps, les risques seront identifiés à la lumière des connaissances acquises [Blancou, 1995].

---

\* Texte de l'exposé présenté le 30 mai 1996

[1] CNEVA Ploufragan, Zoopôle, Les Croix, BP 53, 22440 Ploufragan, France

## II - IDENTIFICATION DU RISQUE DE CONTAMINATION DES VACCINS VÉTÉRINAIRES

### A. DONNEES EXISTANTES

De nombreux cas de contaminations de vaccins ont été relatés. Les plus fréquentes sont dues à des mycoplasmes. En Grande-Bretagne, sur 120 vaccins à virus vivant utilisés dans les espèces féline, canine, aviaires, neuf étaient contaminés et cette contamination était retrouvée dans 54 lots [Koski et Christianson, 1988]. De plus, ces contaminations ont été décelées dans les vaccins fabriqués par six producteurs différents.

Les mycoplasmes les plus fréquemment trouvés sont *Mycoplasma arginini*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Acholeplasma laidlawii* et *Mycoplasma gallinarum*. La nature de ces mycoplasmes détermine d'ailleurs l'origine de la contamination ; les contaminations par les mycoplasmes d'origine humaine sont dues à des conditions défectueuses de manipulation alors que les contaminations dues à des mycoplasmes d'origine animale sont la plupart du temps dues à l'utilisation des produits d'origine animale (cellules, sérum, oeufs), eux-mêmes contaminés. Ces contaminants ne sont pas toujours pathogènes pour l'espèce cible, mais en revanche, ils peuvent constituer un danger non négligeable pour les autres espèces qui peuvent être en contact avec le vaccin et, en particulier, pour le manipulateur lorsque ces vaccins sont administrés sous forme d'aérosols et donc peuvent être inhalés par tout individu en contact avec l'air contenant les gouttelettes d'aérosol.

L'autre agent de contamination, très certainement le plus fréquent, est le virus de la maladie des muqueuses (Bovine Viral Diarrhea : BVD) qui est un pestivirus. Un tel agent a contaminé un vaccin contre la peste porcine classique [Wensvoort et Terpstra, 1988]. De même, un vaccin contre la maladie d'Aujeszky a également été contaminé par un autre pestivirus : le virus de la Border disease [Vannier et al., 1988].

Mais il faut souligner que de très nombreux vaccins aviaires ont également été trouvés contaminés par divers virus. Ainsi, certains vaccins contre la maladie de Marek ont été contaminés par le virus de la réticulo-endothéliose et l'agent de l'anémie du poussin qui est un circovirus [Yuasa et al., 1978]. Des vaccins destinés aux chiens ont été trouvés contaminés par une souche sauvage de parvovirus canin mais aussi par le virus de la blue tongue [Senda et al., 1995 ; Wilbur et al., 1994].

### B. SOURCES DE CONTAMINATION

L'origine de ces contaminations est constituée la plupart du temps par les supports de multiplication.

- Les oeufs servant à la production de certains vaccins peuvent être contaminés par divers agents. Ainsi, lors d'une surveillance de troupeaux de poules pondeuses produisant des oeufs destinés à la production des vaccins, sur 11 élevages, 5 ont été trouvés contaminés par l'agent de l'anémie infectieuse du poussin ; or ce virus se transmet de la poule à l'oeuf [Yuasa et al., 1978].
- Les cellules qui constituent le support de multiplication actuellement le plus utilisé, sont souvent contaminées par le virus de la BVD : ainsi, sur 8 lignées cellulaires d'origine bovine, seulement 3 se sont révélées indemnes de virus de la BVD ; sur 158 cultures primaires de reins ou testicules de veau, 35 étaient contaminées par le virus de la BVD [Wellemans and Van Opdenbosch, 1987] ; le sérum de veau (foetal ou non) est souvent à l'origine de la contamination des cellules.

En effet, cette contamination pose le problème des animaux immunotolérants et porteurs de virus sans qu'aucun anticorps ne puisse être détecté dans leur sérum. Ainsi, la recherche des anticorps BVD dans le sérum de veau foetal ou non, utilisé pour les milieux de multiplication ou d'entretien des cellules est utile mais insuffisante. Il faut entreprendre systématiquement lors des contrôles des matières premières utilisées pour la fabrication des vaccins, la recherche du virus de la BVD. On préconise souvent d'associer à ces contrôles une inactivation systématique du sérum.

Il faut rappeler que la trypsine peut également être contaminée par un parvovirus porcine puisque cette enzyme protéolytique est fabriquée à partir de pancréas d'origine porcine.

Les conséquences de telles contaminations peuvent être très graves lorsque des vaccins à virus vivant sont utilisés notamment chez des reproducteurs en cours de gestation [Vannier et al., 1988].

L'injection de tels vaccins contaminés provoque une véritable pathologie iatrogène, le foetus se révélant particulièrement sensible à certains virus et notamment aux pestivirus. C'est le cas lorsque des vaccins ont été contaminés par les virus de la BVD et de la border disease qui ont été utilisés chez la truie, la vache ou la brebis.

Mais, des contaminations similaires de vaccins à virus inactivé peuvent aussi avoir des conséquences économiques importantes, notamment quand ces contaminants interfèrent avec les mesures entrant dans le cadre d'un plan national d'éradication d'une maladie. Ainsi, certains vaccins à virus inactivé contre la maladie d'Aujeszky ou le parvovirus ont été trouvés contaminés par le virus de la BVD, voire de la peste porcine

classique [Holm-Jensen, 1981]. Ces vaccins contaminés, en particulier par le virus de la BVD, induisent après 3 ou 4 injections chez l'animal destinataire, l'apparition d'anticorps neutralisant le virus de la peste porcine classique compte tenu des relations antigéniques plus ou moins étroites entre ces deux pestivirus.

La CEE a mis au point un plan d'éradication contre la peste porcine classique et tout animal possédant dans son sérum des anticorps neutralisant ce virus est considéré actuellement comme infecté (la vaccination ayant été arrêtée dans de nombreux pays depuis de nombreuses années). Ainsi, la contamination de vaccins, même à virus inactivé, a des conséquences sanitaires et économiques considérables.

On ne peut passer sous silence le problème des encéphalopathies spongiformes. L'approche de ce problème doit demeurer scientifique. Or, les données scientifiques existantes, établies à partir de l'étude de la tremblante, ont permis de classer les tissus présentant un risque d'héberger le prion en 4 catégories :

- I : infectiosité élevée
- II : infectiosité moyenne
- III : infectiosité faible
- IV : infectiosité non détectable (sang, sérum, lait, testicules, utérus, tissus foetaux, rein...)

Dans un vaccin, la source essentielle et potentielle du prion est le sérum de veau généralement utilisé pour la culture des cellules. D'après la classification précédente, on peut constater que ce substrat n'est pas considéré

comme dangereux au regard de la tremblante sur le plan de l'infectiosité.

Deux cas seulement de contaminations **intraspécifiques** d'encéphalopathies spongiformes ont été décrits à partir de produits médicamenteux :

- un vaccin destiné aux ovins contre le louping-ill ; ce vaccin avait été préparé à partir de cerveaux et de rate de brebis en 1939 ;
- l'hormone de croissance préparée à partir de cadavres humains a été responsable de la transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob en 1984.

Enfin, les procédés d'inactivation ont toujours fait l'objet d'études approfondies, mais un défaut peut avoir des conséquences dramatiques notamment avec certains vaccins comme celui de la fièvre aphteuse. L'inactivation de certains lots de vaccins fièvre aphteuse a parfois été mise en doute lors de l'apparition d'épizootie dans la population bovine ou porcine.

De toutes ces données, on peut constater que de nombreuses contaminations de vaccins ont été mises en évidence.

Le risque dépend essentiellement de la nature du vaccin. Il est plus élevé pour les vaccins à virus vivant utilisés sur des animaux de rente. En effet, dans ce cas, le risque d'amplification du contaminant avec la genèse d'une véritable épizootie (si le contaminant injecté est transmis horizontalement et verticalement) apparaît de manière évidente en fonction de la nature des contaminants.

### III - LA GESTION DU RISQUE - LES DIFFERENTES APPROCHES

Les approches sont assez différentes selon les continents.

1. En **Australie** et en **Nouvelle Zélande**, le "risque zéro" est la règle, c'est-à-dire qu'aucune importation de produits biologiques n'est possible notamment en provenance d'Europe [Doyle, 1995].

En Nouvelle Zélande, l'importation de vaccins à virus inactivé a été acceptée dans certaines circonstances.

2. Aux **Etats-Unis**, jusqu'à présent, la notion de "risque zéro" prévalait. Mais des ouvertures significatives sont perceptibles de la part des autorités américaines. En effet, une nouvelle méthodologie de gestion du risque a été mise au point par l'USDA basée sur un réel processus de décision après une évaluation scientifique des risques existants.

D'une part, des réglementations limitent les dangers au travers du système d'inspection mis en place, des contrôles de qualité et des exigences inscrites dans

le code fédéral réglementaire (9 CFR) spécifiques des vaccins vétérinaires.

D'autre part, existe une démarche formalisée pour la gestion du risque avec l'utilisation d'un modèle d'analyse du risque pour l'utilisation sur le terrain de vaccins dérivés du génie génétique. Ce modèle a été adapté pour l'évaluation du risque lié au développement expérimental de nouveaux produits biologiques. Enfin, un modèle a été développé pour l'évaluation du risque lié à l'importation de produits biologiques ; ce modèle est développé classiquement en étapes chronologiques progressives : appréciation du risque, gestion du risque, communication du risque [Roth et al., 1995].

Un certain nombre de données sont indispensables aux autorités américaines pour gérer le risque lié à l'importation de vaccins vétérinaires.

Dans le dossier de demande d'importation doivent se trouver deux parties :

- L'une concerne la recherche et le développement du produit ; une description détaillée des locaux et des mesures de confinement prises doit être faite à laquelle s'ajoutent des informations sur la caractérisation des agents utilisés pour la fabrication des vaccins.
- L'autre concerne la production du vaccin ; là encore, une description précise des locaux et des procédures de fabrication doit être faite.

L'appréciation du risque se fait sur une base analogue à ce qui sera décrit ultérieurement pour l'Europe. Aussi, peu d'informations sont données dans ce texte, à ce sujet.

Néanmoins, une notion quantitative est introduite pour caractériser et estimer le risque avec un calcul de probabilité de survenue du danger : probabilité faible, moyenne, élevée. S'ajoute à cette première approche une mesure des conséquences si l'accident survenait :

- sévères : impact élevé, extension, pas de traitement
- moyennes : impact élevé, transitoire, traitement possible
- faibles : effets auto-limités, impact négligeable.

Toutes ces données permettent d'alimenter un arbre à décision et d'élaborer une réelle stratégie d'évaluation du risque :

Si les risques sont faibles : la demande d'importation est acceptée ;

Si les risques sont de niveau moyen ou élevé : la demande est rejetée.

La dernière phase du processus d'analyse du risque est celle de la communication du risque. Lors de cette phase, le processus de décision est validé par les autorités compétentes en matière de santé animale.

A l'issue de cette validation, la décision officielle est notifiée.

3. **En Europe**, il n'y a pas une analyse du risque formalisée. Néanmoins, cette analyse est sous-jacente à toute la réglementation harmonisée mise en place ces dernières années (EC Directive 92/18, Rules Governing medicinal products in the European Community).

En effet, cette réglementation vise à mettre en place une réelle politique d'assurance qualité dans le processus de fabrication des vaccins. Cette assurance qualité est mise en oeuvre au travers d'exigences techniques de niveau élevé dans le cadre des Bonnes pratiques de fabrication.

La directive 92/18 contribue à la mise en place d'une réelle politique d'assurance qualité par la maîtrise technique de toutes les étapes de fabrication.

Au regard des contaminations, la figure 1 schématise les points essentiels à considérer pour l'appréciation des risques et une bonne gestion du risque lors de la fabrication d'un vaccin à virus vivant. Ce schéma servira de trame aux différentes étapes de notre réflexion.

On peut distinguer deux types de risques majeurs :

- les risques endogènes,
- les risques exogènes.

Nous les examinerons successivement.

Les risques endogènes sont essentiellement liés à la qualité des matières premières utilisées pour la fabrication des vaccins. Dans une démarche d'assurance qualité, cette qualité doit être garantie. Les exigences de la directive 92/18 vont dans ce sens.

D'une manière générale, des contrôles poussés sont réalisés sur les matières premières (lots de semence de cellules, lots de semence virale).

Pour les vaccins à virus vivant, les cellules primaires sont pratiquement proscrites ; si leur utilisation est indispensable, les substrats de répllication (cellules, oeufs...) doivent provenir de troupeaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques.

Le sérum (généralement d'origine bovine) utilisé doit être inactivé par un procédé validé pour l'inactivation de virus potentiellement présents.

Le risque est évalué selon l'historique, la nature et l'origine des souches ou substrats.

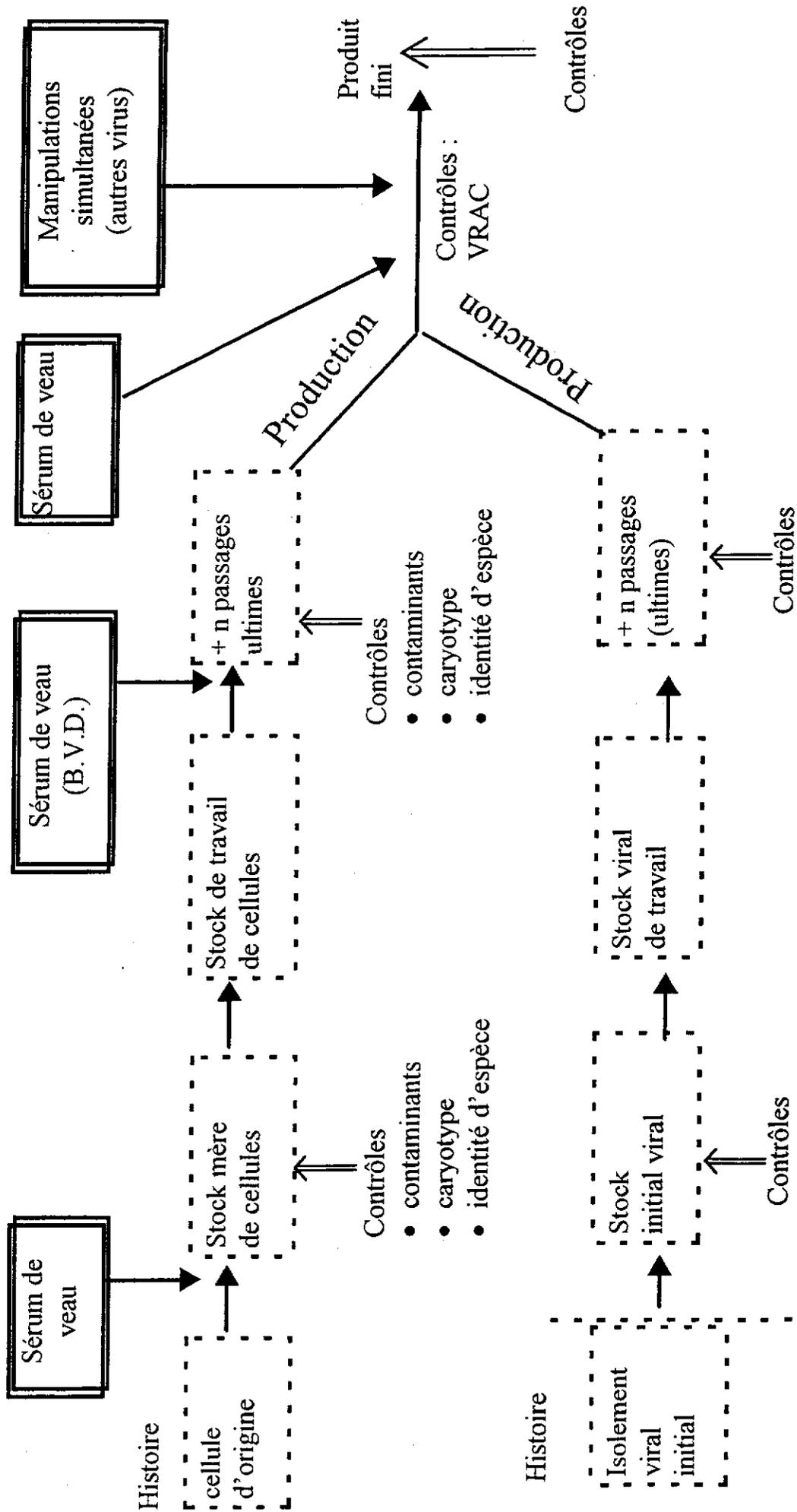
Des essais et contrôles sont réalisés pendant la fabrication et sur le produit fini.

L'approche est semblable, pour la gestion du risque, en évaluant les propriétés des souches vaccinales. Le comportement des souches vaccinales doit être connu sur le plan de leur dissémination (pouvoir d'invasivité) dans l'organisme vacciné ; leur diffusibilité, leur transmission transplacentaire, les propriétés de réversibilité de l'atténuation, la recherche de recombinaisons éventuelles...

Dans le cas des encéphalopathies spongiformes, la gestion du risque intègre les informations évoquées précédemment, associées au système d'épidémiosurveillance mis en place à l'échelle nationale et aux mesures draconiennes prises lors d'apparition d'un foyer.

FIGURE 1

Schéma d'évaluation des risques lors de la fabrication d'un vaccin à virus vivant



## IV - CONCLUSION

Si le risque d'introduction par les vaccins de maladies exotiques pouvait paraître élevé par le passé, l'évolution des démarches des fabricants et la mise en place d'une vraie politique d'assurance qualité, associées à l'élévation des niveaux d'exigences techniques imposées par les nouvelles réglementations européennes et aux procédures mises en place, permettent d'évaluer le risque actuel comme faible ou nul.

Le commerce international d'animaux vivants représente objectivement un risque très supérieur, sans commune mesure avec le commerce des vaccins. De plus, il est

regrettable de confondre dans une même catégorie tous les produits biologiques vétérinaires, les vaccins ayant une place à part du fait des hauts niveaux de technologies maîtrisées mis en oeuvre.

Néanmoins, l'absence d'harmonisation internationale, l'hétérogénéité des situations entre les pays créent des obstacles à la commercialisation des vaccins entre les régions, notamment Etats-Unis, Union européenne, Japon et maintiennent un risque biologique mais qui demeure dissocié du problème des maladies exotiques.

## V - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BLANCOU J. ~ Preface : Risk assessment for veterinary biologicals. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1995, **14**, 4, 909.
- DOYLE K.A. ~ Models used in Australia in risk assessments for veterinary biologicals. *Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz.*, 1995, **14**, 4, 1021-1042.
- HOLM JENSEN M. ~ Hog cholera antibodies in pigs vaccinated with an Aujeszky-vaccine based on antigen produced in IBR-S-2 cells. *Acta. Vet. Scand.*, 1981, **22**, 517-523.
- KOSKI T.A., CHRISTIANSON G.G. ~ Isolation and Identification of Mycoplasmas from Veterinary Biologics 1982-1987. *Cong. IOM*, Vienne, 1988, 135.
- ROTH H.J., GAY C.G., ESPESETH D.A. ~ Risk analysis for the importation of veterinary biologicals into the United States of America. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1995, **14**, 4, 1061-1072.
- Rules governing medicinal products in the European Community. Vol. VA. The rules governing veterinary medicinal products in the European Community. Ed. EEC., 1992, 217 pp.
- Rules governing medicinal products in the European Community. Guidelines for the testing of Veterinary Medicinal Products. General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use. Ed., EEC., 1994, vol VII, 314 pp.
- SENDA M., PARRISH C.R., HARASAWA R., GENOH K., MURAMATO M; HIRAYAMA N., ITOH O. ~ Detection by PCR of wild-type canine Parvovirus which contaminates dog vaccines. *J. of clinical. Microb.*, 1995, **33**, 110-113.
- VANNIER P., LEFORBAN Y., CARNERO R., CARIOLET R. ~ Contamination of a live virus vaccine against pseudorabies (Aujeszky's disease) by an ovine pestivirus pathogen for the pig. *Ann. Rech. Vet.*, 1988, **19**, 283-290.
- WELLEMANS G., VAN OPPENBOSCH E. ~ Mise en évidence du virus BVD (Bovine Viral Diarrhoea Virus) dans plusieurs lignées cellulaires. *Ann. Rech. Vét.*, 1987, **18**, 99-102.
- WENSVOORT G., TERPSTRA C. ~ Bovine Diarroe virus infections in piglets born to sows vaccinated against swine fever with contaminated vaccine. *Res. in Vet. Science*, 1988, **45**, 143-148.
- WILBUR L.A., EVERMANN J.F., LEVINGS R.L., STOLL I.R., STARLING D.E., SPILLERS C.P., GUSTAFSON G.A., MC KEIRNAN A.J. ~ Abortion and death in pregnant bitches associated with a canine vaccine contaminated with Bluetongue virus. *JAVMA*, 1994, **204**, 11, 1762-1765.
- YUASA N., TANIGUCHI T., YOSHIDA I. ~ Isolation and some characteristics of an agent inducing anemia in chickens. *Avian diseases*, 1978, **23**, 2, 366-385.

