

# Introduction

## Animal vaccination

### Part 1: development, production and use of vaccines

### Part 2: scientific, economic, regulatory and socio-ethical issues

P.-P. Pastoret <sup>(1)</sup>, M. Lombard <sup>(2)</sup>, A.A. Schudel <sup>(3)</sup>, J. Plana-Durán <sup>(4)</sup>  
& A. Wennberg <sup>(5)</sup>

(1) Publications Department, World Organisation for Animal Health (OIE), 12, rue de Prony, 75017 Paris, France. E-mail: pp.pastoret@oie.int

(2) Consultant in Biologicals, 2, rue Grillon, 69006 Lyons, France. E-mail: Lombard.family@wanadoo.fr

(3) Urraca 1366 (C.P. 7167) Carilo, Partido de Pinamar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. E-mail: Alejandro.schudel@gmail.com

(4) R&D Department, Fort Dodge Veterinari SA, Carretera Camprodon s/n, Finca "La Riba", 17813 Valle de Bianya, Girona, Spain

(5) FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italy. E-mail: Annika.wennberg@fao.org

Vaccination is without doubt the single most useful measure available to prevent infectious diseases. The advantages of vaccination are numerous. It is the only available method to prevent, or sometimes cure, viral animal infections in the absence of broad spectrum antivirals.

Vaccines are environmentally friendly and increase animal welfare by preventing suffering caused by disease or by the consequent curative treatment. Curative treatment may also result in antibiotic resistance and pharmaceutical residues in food. For the management of livestock health, vaccines are the best tool to achieve sustainability.

Veterinary vaccines can be used to protect animal health, but by preventing zoonotic infections animal vaccination also protects human health, as exemplified by wildlife vaccination against rabies.

In animal health the focus is now on animal infections rather than on animal diseases. Vaccines should be designed to prevent infection rather than to prevent clinical signs of disease and should, wherever possible, produce sterile immunity. Last but not least, available technologies allow us to design DIVA vaccines, together with their companion diagnostic tests, which make it possible to distinguish between vaccinated and infected animals even if the latter were previously vaccinated.

Smallpox, a human disease, was the first viral infection to be eradicated; eradication means the complete elimination of the disease and its infectious agent worldwide. This remarkable success was due to several factors, including the availability of an efficacious vaccine, namely vaccinia, and the absence of a wildlife reservoir. According to the World Health Organization (WHO), eradication of human poliomyelitis and measles may also soon be achievable for the same reasons.

The only animal virus disease for which the same circumstances exist is rinderpest: there are several efficacious vaccines already available and the infection seems to reach a dead-end if transmitted to susceptible wild species. The same cannot be said for other

animal viral infections, none of which are likely to be eliminated in the near future, either due to the lack of an efficacious vaccine (e.g. African swine fever) or to the existence of wildlife reservoirs such as the wild boar (*Sus scrofa*) for classical swine fever or the African buffalo (*Syncerus caffer*) for foot and mouth disease. These diseases are more prone to regional elimination than to complete eradication worldwide. The choice of method to eliminate an animal infectious disease must take into account the biological and epidemiological characteristics of the infection, the available control techniques and the emergence of new vaccination technologies such as DIVA vaccines.

### **A plea for veterinary vaccines**

The reasons to develop veterinary vaccines are now manifold:

- to protect animal health
- to eliminate/eradicate an infection
- to improve animal welfare
- to protect public health
- to protect consumers from certain risks which may be linked to products derived from food-producing animals
- to protect the environment and biodiversity
- to avoid the emergence of pathogens resistant to available drugs
- to promote sustainable agriculture and food-producing animal production.

Unfortunately, even though the reasons for developing veterinary vaccines are many, there are still many obstacles to their development:

- scientific obstacles, such as those that prevent the development of vaccine for African swine fever, theileriosis, and many parasitic diseases
- difficulty in accessing the target species (wildlife)
- poor investment return for companies involved in vaccine development and production
- animal health regulations that prohibit the use of vaccination
- regulatory requirements for vaccine registration
- the so-called 'minor' species status of some targets
- conditions of minor importance in so-called 'major' species
- conditions of minor importance in so-called 'minor' species (the worst-case scenario).

### **Animal health, animal welfare, and environmental protection**

Public concern for animal welfare is increasing, leading to the implementation of 'the three Rs' (*replace, reduce and refine* the use of laboratory animals).

The value of animal models for veterinary vaccines is not to be ignored, particularly since researchers have access to target animal models which are often more relevant, especially for challenge/protection studies. Immune protection involves complex

immunological phenomena and processes. Animal models are particularly important whenever cellular immunity plays a crucial role because it is still easier to measure antibody than cellular responses *in vitro*. Nevertheless, the trend is to replace animal models by *in vitro* systems wherever possible.

The use of veterinary vaccines has obvious benefits for animal welfare. Vaccines, unlike therapeutic treatments, are the best way of avoiding animal suffering since they prevent disease or avoid the need for slaughtering as part of the implementation of stamping out. Furthermore, due to the short lifespan of many food-producing animals, vaccine need only be administered once, while treatments generally necessitate repeated interventions. Nevertheless, there is still room for improvement by developing less reactogenic adjuvanted vaccines. Another area of animal welfare improvement is the use of vaccines for immunocastration of male pigs to avoid boar taint, instead of surgical castration.

The use of vaccines in animal production systems is also often more environmentally friendly since it reduces the use of chemicals. Of special interest is the anti-tick vaccine developed in Australia, which is based on a cryptic intestinal antigen of the parasite. One should also mention the trials carried out in Australia to reduce methane (a greenhouse gas) emission by ruminants by vaccinating them against *Archeobacteria* of the rumen, although unfortunately this has had little success as yet.

### **Minor species and diseases specific to developing countries**

Several attempts have been made to define a 'minor' species and many definitions proposed. Simply put, minor species are animal species other than cattle, sheep (meat and wool producing), horses, pigs, chickens, dogs, cats and salmonidae. In Europe, for instance, this means milking sheep, goats, rabbits, and other fish and avian species.

It is difficult for pharmaceutical companies to develop vaccines for such minor species due to the small market size and the poor return on investment. The same obstacles apply to the development of vaccines against diseases only found in developing countries.

These problems can only be solved by public funding and sound public-private partnerships.

---



# Introduction

## Vaccination animale

### Partie 1 : développement, production et utilisation des vaccins

### Partie 2 : aspects scientifiques, économiques, réglementaires et socio-éthiques

P.-P. Pastoret<sup>(1)</sup>, M. Lombard<sup>(2)</sup>, A.A. Schudel<sup>(3)</sup>, J. Plana-Durán<sup>(4)</sup>  
& A. Wennberg<sup>(5)</sup>

(1) Service des Publications, Organisation mondiale de la santé animale (OIE), 12, rue de Prony, 75017 Paris, France. E-mail : pp.pastoret@oie.int

(2) Consultant en produits biologiques, 2, rue Grillon, 69006 Lyon, France.  
E-mail : Lombard.family@wanadoo.fr

(3) Urraca 1366 (C.P. 7167) Carilo, Partido de Pinamar, Provincia de Buenos Aires, Argentine.  
E-mail : Alejandro.schudel@gmail.com

(4) Service de recherche et développement, Fort Dodge Veterinari SA, Carretera Camprodón s/n, Finca « La Riba », 17813 Valle de Bianya, Gérone, Espagne

(5) Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie. E-mail : Annika.wennberg@fao.org

La vaccination est sans aucun doute le moyen le plus efficace de se prémunir contre les maladies infectieuses. Les avantages de la vaccination sont nombreux. Elle est le seul moyen de prévenir, voire de traiter certaines infections virales chez les animaux, alors qu'il n'existe pas d'antiviraux à large spectre.

Les vaccins ne sont pas nuisibles pour l'environnement et ils améliorent le bien-être des animaux en leur épargnant la souffrance liée à la maladie ou aux traitements curatifs en cas d'infection. Ces traitements curatifs peuvent induire une résistance aux antibiotiques ou faire subsister des résidus de médicaments dans les denrées alimentaires. Les vaccins sont le meilleur outil pour une gestion durable de la santé du bétail.

Les vaccins vétérinaires servent, bien sûr, à protéger la santé animale, mais en vaccinant les animaux contre les agents de zoonose cette protection s'étend à la santé publique, comme c'est le cas avec la vaccination de la faune sauvage contre la rage.

Actuellement, la médecine vétérinaire met davantage l'accent sur l'infection que sur la maladie. Les vaccins devraient avoir pour objet de prévenir l'infection plutôt que de prévenir les signes cliniques de la maladie et, dans la mesure du possible, ils devraient conférer une immunité stérile. Enfin, mais non moins important, les technologies disponibles ont permis de développer des vaccins (et des épreuves diagnostiques parallèles) capables de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés (DIVA), même dans les cas où les animaux aujourd'hui infectés ont été vaccinés par le passé.

La première infection virale à avoir été éradiquée est la variole, une maladie humaine ; l'éradication signifie l'élimination totale de la maladie et de son agent causal de la surface de la terre. Plusieurs facteurs ont rendu possible cette réussite spectaculaire, notamment la disponibilité d'un vaccin efficace, le virus de la vaccine, et l'absence de réservoir dans la faune sauvage. D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la poliomyélite et la rougeole devraient également être éradiquées d'ici peu, grâce aux mêmes atouts.

La seule épizootie virale susceptible d'être éradiquée dans un proche avenir est la peste bovine : plusieurs vaccins efficaces sont disponibles et le virus semble s'enfermer dans un cul-de-sac épidémiologique dès qu'il atteint des espèces sauvages sensibles. On ne peut en dire autant des autres épizooties virales, dont aucune ne paraît pouvoir être éliminée dans un futur proche, soit parce qu'il n'existe aucun vaccin efficace (cas de la peste porcine africaine), soit parce que le virus a des réservoirs dans la faune sauvage, par exemple le sanglier (*Sus scrofa*) pour la peste porcine classique ou le buffle africain (*Syncerus caffer*) pour la fièvre aphteuse. Pour ces épizooties, il est plus réaliste d'envisager l'élimination région par région qu'une éradication mondiale. Le choix de la méthode à utiliser pour éliminer une maladie infectieuse doit tenir compte des caractéristiques biologiques et épidémiologiques de l'infection, des procédés de contrôle disponibles et du développement des nouvelles technologies vaccinales telles que les vaccins DIVA.

### **Un plaidoyer en faveur des vaccins vétérinaires**

Aujourd'hui, les motifs incitant à développer des vaccins vétérinaires sont multiples :

- protéger la santé animale,
- éliminer/éradiquer une infection,
- améliorer la santé animale,
- préserver la santé publique,
- protéger les consommateurs contre certains risques associés aux produits alimentaires d'origine animale,
- préserver l'environnement et la biodiversité,
- empêcher l'émergence d'agents pathogènes résistants aux médicaments,
- promouvoir l'agriculture durable et la production d'animaux destinés à la consommation.

Malheureusement, en dépit du nombre d'arguments en faveur des vaccins vétérinaires, il subsiste encore beaucoup d'obstacles à leur développement :

- obstacles scientifiques, par exemple ceux qui freinent la mise au point de vaccins contre la peste porcine africaine, la theilériose et bien d'autres parasitoses animales,
- accès difficile à l'espèce cible (chez les animaux sauvages),
- rentabilité trop faible pour les laboratoires qui développent et produisent les vaccins,
- réglementations zoosanitaires interdisant le recours à la vaccination,
- exigences réglementaires encadrant l'enregistrement des vaccins,
- le statut dit « mineur » de certaines espèces cibles,
- les maladies considérées comme mineures bien qu'affectant des espèces « majeures »,
- les maladies considérées comme mineures et affectant des espèces « mineures » (le pire des scénarios).

## **La santé animale, le bien-être des animaux et la protection de l'environnement**

Le bien-être animal étant une préoccupation de plus en plus présente, l'expérimentation animale fait désormais l'objet d'une stratégie dite des « trois R » (solutions de réduction, de raffinement et de remplacement de l'expérimentation animale).

L'utilité des animaux de laboratoire pour la mise au point des vaccins vétérinaires ne doit pas être ignorée, en particulier depuis que les chercheurs ont directement accès aux espèces animales ciblées qui offrent souvent un plus grand intérêt, notamment pour les inoculations d'épreuves pour l'évaluation de la protection. La protection immunitaire fait intervenir des phénomènes et des processus immunologiques complexes. Les animaux de laboratoire sont particulièrement utiles lorsque l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle déterminant, car l'apparition d'anticorps est plus facile à évaluer que les réponses cellulaires *in vitro*. La tendance, néanmoins, est de remplacer, autant que possible, les animaux de laboratoire par des systèmes *in vitro*.

Le recours aux vaccins vétérinaires présente des avantages évidents en termes de bien-être animal. Comparativement aux traitements thérapeutiques, les vaccins offrent de meilleures garanties de protection du bien-être animal, car ils empêchent l'apparition de la maladie ou permettent d'éviter d'abattre des animaux dans le cadre de mesures de police sanitaire. En outre, la plupart des animaux destinés à la consommation humaine ont une durée de vie relativement courte, de sorte qu'une seule administration de vaccin suffit, alors que les traitements nécessitent généralement plusieurs interventions. Toutefois, des améliorations peuvent encore être apportées, notamment en développant des vaccins avec adjuvant qui soient moins réactogènes. Une autre perspective prometteuse pour le bien-être animal consiste à remplacer la castration chirurgicale des verrats, visant à supprimer l'odeur de verrot, par une vaccination (immunocastration).

Dans les systèmes de production animale, le fait de recourir à la vaccination, et donc de réduire la quantité de produits chimiques utilisés, est bénéfique pour l'environnement. Citons l'exemple particulièrement intéressant du vaccin anti-tique mis au point en Australie, qui utilise un antigène cryptique situé dans l'intestin du parasite. Mentionnons également, même s'ils ne sont pas encore couronnés de succès, les efforts accomplis en Australie pour réduire la production de méthane (un gaz à effet de serre) par les ruminants en administrant à ces animaux un vaccin contre les archéobactéries méthanogènes du rumen.

## **Espèces mineures et maladies spécifiques des pays en développement**

Plusieurs tentatives de définir les espèces « mineures » ont été faites et un grand nombre de définitions ont été proposées. Nous dirons simplement que sont considérées comme mineures les espèces animales autres que les bovins, les ovins (à laine et à viande), les chevaux, les porcs, les poulets, les chiens et les chats, et les espèces de poisson autres que les salmonidés. Par exemple, en Europe les espèces mineures sont les moutons laitiers, les chèvres, les lapins, les poissons (autres que les salmonidés) et les oiseaux (autres que les poulets).

Il est difficile pour les laboratoires pharmaceutiques de développer des vaccins destinés aux espèces mineures, car ils représentent de faibles parts de marché et leur rentabilité est médiocre. Ce même argument s'applique au développement de vaccins dirigés contre des maladies ne sévissant que dans les pays en développement.

Ces problèmes ne pourront être résolus qu'en mettant en place des financements publics et des partenariats public-privé adéquats.

---



# Introducción

## Vacunación animal

### Parte 1: desarrollo, producción y utilización de vacunas

### Parte 2: aspectos científicos, económicos, reglamentarios y socio-éticos

P.-P. Pastoret <sup>(1)</sup>, M. Lombard <sup>(2)</sup>, A.A. Schudel <sup>(3)</sup>, J. Plana-Durán <sup>(4)</sup>  
& A. Wennberg <sup>(5)</sup>

(1) Servicio de Publicaciones, Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), 12, rue de Prony, 75017 París, Francia. E-mail : pp.pastoret@oie.int

(2) Asesor en productos biológicos, 2, rue Grillon, 69006 Lyon, Francia. E-mail : Lombard.family@wanadoo.fr

(3) Urraca 1366 (C.P. 7167) Carilo, Partido de Pinamar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

E-mail : Alejandro.schudel@gmail.com

(4) Departamento de Investigación y Desarrollo, Fort Dodge Veterinari SA, Carretera Camprodón s/n, Finca, "La Riba", 17813 Valle de Bianya, Gerona, España

(5) Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia. E-mail : Annika.wennberg@fao.org

De todas las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, la vacunación es sin duda la más útil. Entre las numerosas ventajas que presenta destaca la de constituir, a falta de antivirales de amplio espectro, el único método disponible para prevenir, e incluso a veces curar, afecciones animales de origen vírico.

Las vacunas son poco agresivas para el medio ambiente y aportan un mayor bienestar a los animales porque previenen el sufrimiento derivado de una enfermedad o del consiguiente tratamiento curativo, tratamiento que además puede generar resistencia a los antibióticos e introducir residuos farmacéuticos en la cadena alimentaria. Las vacunas son el mejor instrumento para instaurar una gestión sostenible de la salud del ganado.

Dado que previenen infecciones zoonóticas, las vacunas veterinarias pueden proteger no sólo la salud de los animales sino también la del hombre, como demuestra el caso de la vacunación de animales salvajes contra la rabia.

Ahora mismo, en el terreno zoonosanitario, las infecciones de los animales están mereciendo más atención que sus enfermedades, o dicho de otro modo: conviene elaborar vacunas pensando más en prevenir infecciones que en impedir que se manifiesten los síntomas clínicos de la enfermedad. De ser posible, además, las vacunas deben inducir inmunidad esterilizante. Por último, pero no menos importante, las técnicas existentes han abierto las puertas a la concepción de vacunas con marcador serológico (DIVA). Éstas, acompañadas de las correspondientes pruebas de diagnóstico, permiten distinguir entre animales vacunados e infectados, aun cuando éstos últimos hayan sido vacunados previamente.

La viruela, que es una enfermedad humana, fue la primera infección vírica en quedar erradicada. "Erradicar" significa eliminar completamente de la faz de la Tierra la enfermedad y su agente infeccioso. Tan destacado éxito fue posible gracias a varios factores, entre ellos la existencia de una vacuna eficaz, elaborada con el virus *vaccinia*, y la ausencia de un reservorio de la enfermedad en la fauna salvaje. Según la

Organización Mundial de la Salud (OMS), por las mismas razones cabe pensar que quizá pronto puedan eliminarse la poliomielitis y el sarampión en el hombre.

La única enfermedad vírica animal en la que concurren tales circunstancias es la peste bovina: ya existen varias vacunas eficaces, y la infección parece llegar a un callejón sin salida al transmitirse a una especie salvaje susceptible. No cabe decir otro tanto de las demás dolencias víricas que afectan a los animales, ninguna de las cuales, presumiblemente, quedará erradicada en un futuro próximo, ya sea por la falta de una vacuna eficaz (como es el caso de la peste porcina africana) o por la existencia de reservorios salvajes como el jabalí (*Sus scrofa*) para la peste porcina clásica o el búfalo africano (*Syncerus caffer*) para la fiebre aftosa. Las circunstancias son más propicias a la eliminación a escala regional de esas enfermedades que a su completa erradicación en todo el mundo. A la hora de elegir un método para eliminar una enfermedad animal infecciosa, conviene tener en cuenta las características biológicas y epidemiológicas de la infección, las técnicas de lucha existentes y la aparición de nuevas tecnologías en materia de vacunación, como es el caso de las vacunas con marcador serológico.

### **Alegato en favor de las vacunas veterinarias**

Hoy en día sobran motivos para apostar resueltamente por el desarrollo de las vacunas veterinarias:

- proteger la salud animal,
- eliminar o erradicar una infección,
- mejorar el bienestar de los animales,
- proteger la salud pública,
- proteger a los consumidores de ciertos riesgos que pueden guardar relación con productos procedentes de animales destinados al consumo humano,
- proteger el medio ambiente y la diversidad biológica,
- evitar la aparición de patógenos resistentes a los fármacos disponibles,
- favorecer la sostenibilidad de las actividades agrícolas y de producción animal para el consumo humano.

Por desgracia, aun cuando no falten razones para obtener vacunas veterinarias, subsisten igualmente un gran número de obstáculos:

- problemas científicos, como los que impiden obtener una vacuna contra la peste porcina africana, la teileriosis o muchas enfermedades parasitarias,
- dificultades para llegar a las especies destinatarias (en el caso de la fauna salvaje),
- escasa rentabilidad para las empresas que se dedican a la creación y fabricación de vacunas,
- reglamentos zoonosanitarios que prohíben el uso de vacunas,
- requisitos normativos para registrar una vacuna,
- la condición de especie (así llamada) 'menor' de algunas de las especies destinatarias,

- afecciones de pequeña importancia en las especies (así llamadas) ‘mayores’,
- afecciones de importancia secundaria en las especies (así llamadas) ‘menores’ (la peor de las combinaciones).

## **Salud y bienestar de los animales y protección del medio ambiente**

La opinión pública muestra cada vez más preocupación por el tema del bienestar de los animales, hecho que ha llevado a instaurar los principios cardinales de la sustitución, la reducción y el perfeccionamiento (o “tres erres” por sus iniciales en inglés: ‘*replacement, reduction, refinement*’) en el uso de los animales de laboratorio.

No cabe obviar la utilidad de los modelos animales en el terreno de las vacunas veterinarias, especialmente porque los investigadores pueden utilizar modelos basados en los animales destinatarios que en general son más adecuados, sobre todo para inoculaciones de prueba con miras a evaluar el grado de protección. La protección inmunitaria trae consigo complejos fenómenos y procesos inmunológicos. Los modelos animales revisten especial importancia en los casos en que la inmunidad celular desempeña un papel decisivo, porque sigue siendo más fácil medir el nivel de anticuerpos que la respuesta celular *in vitro*. No obstante, en la actualidad se tiende a sustituir, siempre que sea posible, los modelos animales por sistemas *in vitro*.

El uso de vacunas veterinarias trae aparejados evidentes beneficios en cuanto al bienestar de los animales. Las vacunas, a diferencia de los tratamientos terapéuticos, son la mejor forma de ahorrar sufrimientos al animal, pues previenen la enfermedad o evitan que haya que proceder a sacrificios sanitarios dentro de las medidas de policía sanitaria. Por otra parte, dado el poco tiempo que viven muchas especies destinadas al consumo humano, sólo hay que administrar las vacunas una vez, mientras que los tratamientos suelen requerir varias intervenciones. Sin embargo, todavía queda margen para mejorar elaborando vacunas con adyuvante menos reactogénicas. Otro ámbito del bienestar animal en el que se puede avanzar es el uso de vacunas para la inmunocastración de cerdos en sustitución de la castración quirúrgica, procedimiento utilizado hasta ahora para evitar el olor a verraco.

La utilización de vacunas en los sistemas de producción animal también entraña menos agresiones al medio ambiente porque reduce el uso de productos químicos. Especial interés reviste la vacuna contra garrapatas elaborada en Australia, que se basa en un antígeno intestinal críptico del parásito. También cabe destacar los ensayos realizados en Australia para reducir las emisiones de metano (uno de los gases que provocan el efecto invernadero) por los rumiantes vacunando a éstos contra las arqueobacterias del rumen, aunque lamentablemente no hayan dado hasta ahora buenos resultados.

## **Especies menores y enfermedades específicas de los países en desarrollo**

Ha habido varias tentativas de determinar lo que es una especie ‘menor’, y se han propuesto varias definiciones. Expresado con sencillez, ese término se aplica a todos los

animales que no sean ganado vacuno ni ovino (productor de carne y lana), caballos, cerdos, gallinas, perros, gatos y salmónidos. En Europa, por ejemplo, entrarían en la categoría de especie 'menor' la oveja lechera y la cabra, el conejo y las demás especies de peces y de aves.

Para las empresas farmacéuticas es difícil elaborar vacunas destinadas a esas especies menores a causa de la exigüidad del mercado y de la escasa rentabilidad que ofrecen. Otro tanto cabe decir de la fabricación de vacunas contra enfermedades que sólo se dan en países en desarrollo.

La única solución para superar estos problemas estriba en la financiación pública y la creación de las adecuadas alianzas público-privadas.

---