



***Impiego dei
vaccini
nell'allevamento
del coniglio.
Attualità e nuove
problematiche***

Lavazza A.¹, Grilli G.²



*¹Istituto Zooprofilattico Sperimentale
della Lombardia ed Emilia Romagna "B.Ubertini", Brescia*

*²Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria -
Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano*

Sommario



1. Premessa: problematiche sanitarie e di benessere nel coniglio
2. Vaccini in coniglicoltura
 - a. Vaccini virali (Myxomatosi e MEV)
 - b. Vaccini batterici
3. Controllo delle malattie del coniglio
4. Normativa sanitaria e RPV
5. Sviluppi e prospettive

1. Problematiche sanitarie e di benessere



Mirko Baricchi, *Static*, 2010

- × **Malattie condizionate e multifattoriali** da agenti microbici (virus, batteri, protozoi, miceti, ecc) spesso opportunisti
- × Ruolo rilevante dei **fattori predisponenti**
- × Particolari fasi o momenti produttivi in cui gli animali sono esposti a **fattori debilitanti e stressanti**
- × Talvolta evoluzioni sub-cliniche senza mortalità e sintomi ma sensibile **variazione degli indici produttivi e alterato benessere**

Fattori predisponenti

Le **condizioni microclimatiche** ed **igienico-sanitarie** dell'ambiente di stabulazione sono determinanti ai fini del benessere e della produttività

- temperatura ed umidità relativa
- qualità dell'aria (gas tossici)
- ventilazione
- illuminazione
- polverosità
- qualità microbiologica
- igiene degli ambienti
- densità degli animali





Che “cosa” prevenire

Forme enteriche

- causa più del 50% delle perdite di ogni ciclo
- maggiore prevalenza in accrescimento tra 35-55gg
- eziologia multifattoriale con prevalenza di enterobatteri (*Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* e *C. spiroforme*)

Forme respiratorie

- prevalenti in adulti e nell’ingrasso (60-80gg)
- nelle stagioni avverse e cambi climatici
- *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*
- ruolo fondamentale dei fattori predisponenti (NH₃, microclima ecc.)

Forme virali - Mixomatosi e MEV

- malattie primarie con carattere epidemico
- causano elevata mortalità → idonei piani vaccinali



2. I vaccini in conigliicoltura



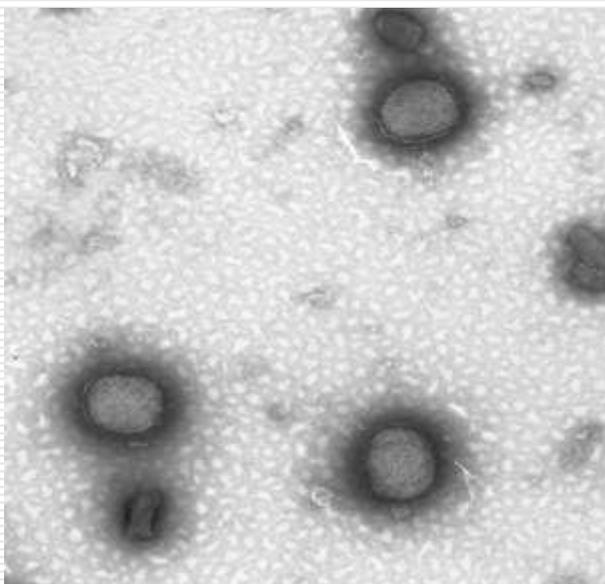
Essenzialità dei programmi vaccinali

- In sostanza solo vaccini x malattie virali
- Vaccini verso agenti batterici sono poco o per nulla conosciuti ed impiegati

Scarsa attenzione e costanza nei tempi e modalità di vaccinazione

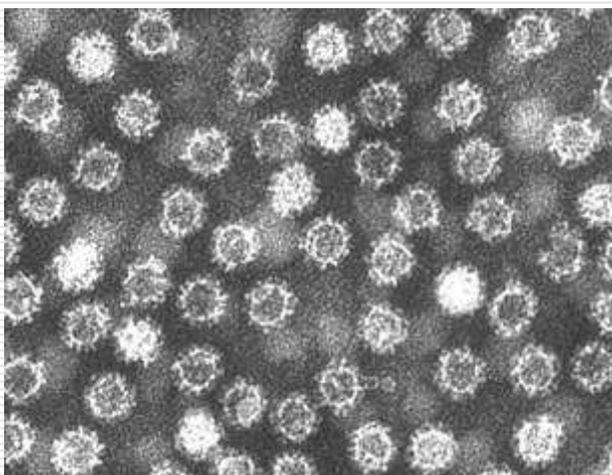
Limitata conoscenza dell'utilità dei programmi di vaccinazione per le principali malattie batteriche

2a. Vaccini virali



Myxomatosi

- Immunità cellulo-mediata
- Vaccini vivi



MEV-RHD

- Immunità umorale
- Vaccini spenti e adiuvati





Myxomatosi: risposta immunitaria

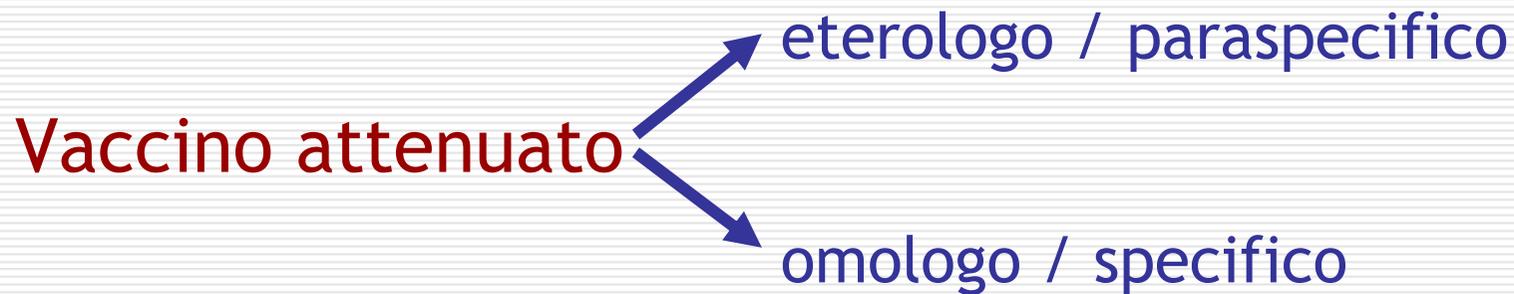
- × E' di tipo prevalentemente cellulo-mediato con manifestazioni di ipersensibilità ritardata
- × Ampia variabilità individuale in termini di entità e durata
- × Nei guariti anticorpi che proteggono da re-infezioni
- × Nei neonati immunità passiva (non totale → forme blande, breve durata → 30 gg)
- × **VIRUS LATENTE** = equilibrio dinamico tra risposta immune e replicazione virale





Myxomatosi: profilassi indiretta

Vaccino inattivato: non induce immunità



Vaccino eterologo: cross-protezione di durata limitata.
Preparato con virus del Fibroma di Shope

Vaccino omologo: ceppi di campo attenuati su uova o colture cellulari (SG33, Borghi) fino ad avere una patogenicità residua molto bassa e scarsa capacità di diffusione



Myxomatosi: vaccino omologo



- ✘ Induce immunità pronta, più duratura, solida e costante negli adulti e nei giovani di età >1 mese nati da madri vaccinate
- ✘ Protezione già dopo pochi gg, dopo 2 sett. rilevabili anticorpi circolanti
- ✘ Durata della protezione dopo la 1° vacc. è corta (6-8 sett), dopo la 2° vaccinazione la protezione può durare 4-6 mesi, seppur con ampia variabilità individuale

Myxomatosi: problematiche ed inconvenienti

Esistono ancora molte perplessità sull'utilizzo del vaccino e sulla sua innocuità ed efficacia in certe situazioni:



Gillo Dorfles. *Perplessità*. 2000

- ✘ In allevamenti con condizioni igienico-ambientali non ottimali e/o management insufficiente, possibili episodi subclinici o cali di calori e fecondità come reazione vaccinale
- ✘ In allevamenti con malattia in atto la vaccinazione non è in grado di arrestare la mortalità
- ✘ In allevamenti infetti, con patologia in incubazione o in forma latente la vaccinazione provoca lo scatenarsi della sintomatologia (*entro 1-2 sett. post-vaccinazione effetto immunodepressivo transitorio in animali già infetti*)

Myxomatosi: piano vaccinale



- × Sufficiente vaccinare riproduttori almeno 2 volte all'anno e l'ingrasso allo svezzamento
- × Non esiste uno schema standard universale
- × La scelta del piano vaccinale deve essere valutata di volta in volta in rapporto a:
 - condizioni ambientali
 - tipo di allevamento
 - situazione sanitaria (sierologia?)

ed eventualmente concordata in ambito territoriale



Controllo e Profilassi della Myxomatosi

- × **Vaccinazione sistematica** di tutti i soggetti presenti in azienda, coadiuvata da interventi igienico-sanitari
Pratica preventiva da attuare anche negli allevamenti rurali
- × **Controllo di un focolaio** molto difficile, a causa di:
 - immunità cellulare, risposta individuale, elevata variabilità in termini di livello e durata della protezione
 - variabilità dei sintomi clinici e degli aspetti epidemiologici
 - utilizzo dei vaccini disponibili (patogenicità residua, difficoltà di distinguere i ceppi di campo, necessità di inoculazioni ripetute)
- × Spesso lo **stamping out** diventa l'unico scelta possibile per estinguere un focolaio



MEV / RHD: profilassi diretta



Sinibaldo Scorza (1581-1639) "Coniglio con frutta"

- ✘ Considerando l'elevata virulenza e diffusibilità di RHDV è praticamente inapplicabile
- ✘ La presenza di conigli selvatici e di piccole unità rurali costituisce una sorgente continua di virus, molto difficile da controllare
- ✘ Eradicazione senza uso di vaccinazione (Messico 1989) favorita dall'assenza di selvatici recettivi e dalla diagnosi eseguita tempestivamente



MEV / RHD: profilassi indiretta

- ✘ Dove RHD è endemica, il controllo della malattia nell'allevamento industriale si attua mediante vaccinazione
- ✘ I vaccini oggi disponibili sono ancora quelli d'organo inattivati e adiuvati
- ✘ Negli animali vaccinati si osserva una pronta risposta immunitaria umorale (4-7gg)
- ✘ La vaccinazione è considerata anche un valido trattamento post-esposizione





MEV / RHD: piano vaccinale

- ✘ Vaccini inattivati adiuvati:
 - In olio minerale: comparsa più tardiva degli anticorpi, ma maggior durata
 - In idrossido Al: immunità più pronta, ma più breve
- ✘ Vaccinazione di base (=2 interventi), di fatto ogni 6 mesi tutto il parco riproduttori in all. industriali
- ✘ E' importante ottenere una buona immunità in tutto l'effettivo, ovvero titoli medi (1/80-1/160) in almeno l'80% della popolazione presente





Controllo e profilassi della MEV- RHD

1. Riduzione dell'eventuale circolazione virale in caso d'infezione
2. Rischio limitato di esposizione del reparto ingrasso a elevati titoli infettanti
3. Per la possibilità di comparsa e diffusione di varianti antigeniche importanti del virus RHDV

1994-96 CEPPI RHDV HA NEGATIVI (Positivi 4°C o pH 6,2)

UK (1995), Italy (1996), Irlanda, Polonia, Spagna

1996-97 PRIMA VARIANTE ANTIGENICA: RHDVa

Cina 1989, Italia '96-97, Germania '96, USA 2000, Francia 2000, Uruguay 2004

2004 2005, 2009 SUB VARIANTE RHDVa Italy

2005 SUB VARIANTE BS89 Italy

2010 FRANCIA → → → → →





MEV- RHD: variante “Francia 2010”

February 5, 2011 | **Veterinary Record** |

VIROLOGY

Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France

G. Le Gall-Reculé, F. Zwingelstein, et al.

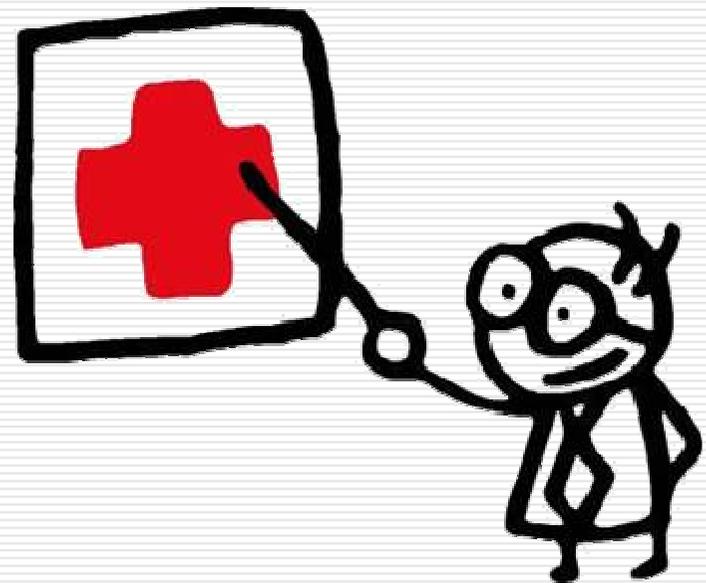
WE wish to report the detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) (Lagovirus, Caliciviridae) which is circulating in France and has been causing high mortality in domestic and wild rabbit populations since the end of the summer of 2010.

- ✘ Non una “variante” qualsiasi ma un ceppo significativamente differente sulla base della percentuale d'identità genomica con i ceppi conosciuti
- ✘ Altamente patogeno (“mortalità inusuali dell'80-90%”) con mortalità anche tra gli animali vaccinati
- ✘ I vaccini tradizionali indurrebbero una protezione solo parziale, da qui la necessità di schemi vaccinali modificati o di vaccini contenenti come stipite vaccinale anche la nuova variante (un nuovo sierotipo?)

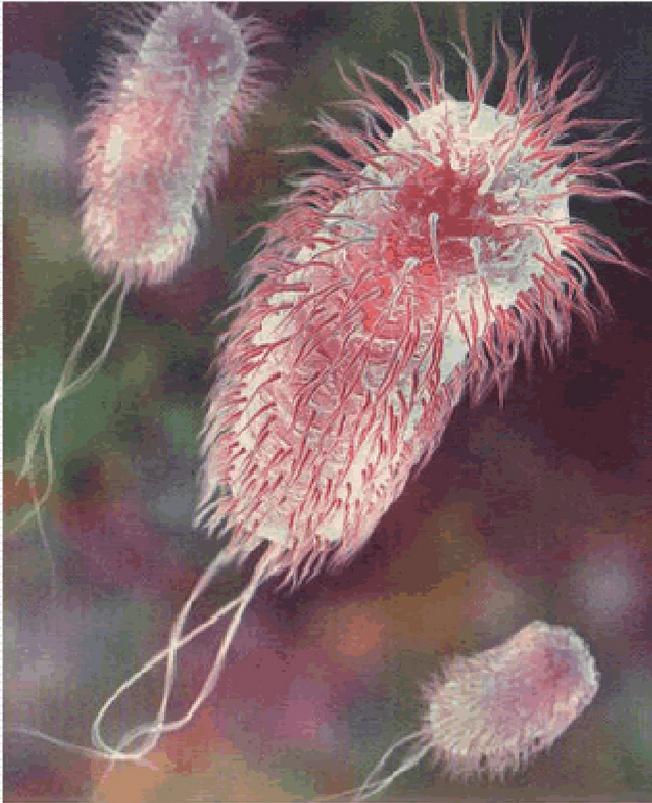


Ricapitolando:

- E' necessario **mantenere elevati i livelli anticorpali** per conferire una buona protezione crociata (anticorpi cross-reattivi verso epitopi conservati) anche nei confronti di quei ceppi che dovessero presentare consistenti differenze antigeniche
- Vista la possibile comparsa di nuove varianti, ci dovrebbero essere delle **procedure semplificate emanate dalle Autorità sanitarie** per approntare di volta in volta, in tempi rapidi, vaccini con matrici (uno o più stipiti associati) il più possibile omologhe a quelle predominanti su base epidemiologica



2b. Vaccini anti-batterici



- ✘ L'uso dei vaccini verso malattie batteriche è poco diffuso nel coniglio
- ✘ I risultati ottenuti indicano una certa validità, tanto da suggerire per il futuro un sempre più ampio impiego e utilizzo
- ✘ Possibile per agenti batterici che possono indurre patologia enterica (es. *E. coli*, *Clostridium spp*), respiratoria (es. *Pasteurella multocida*), o malattia prevalentemente cutanea (es. *Staphylococcus aureus*).

Perché si usano poco i vaccini batterici ?



- difficoltà o impossibilità a stabilire il fattore casuale primario (sindromi complesse e multifattoriali)
- mancanza spesso di una diagnosi corretta data la variabilità antigenica di agenti batterici (*Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus aureus*)
- immediatezza e praticità della terapia antibiotica rispetto ai piani vaccinali che danno risposte “visibili” sul medio-lungo periodo
- attesa di risultati superiori a quelli ottenibili
 - SI:** riduzione di danni e perdite per minor mortalità o miglioramento degli indici produttivi
 - NO:** totale scomparsa o assoluta prevenzione di una forma clinica
- costi elevati di vaccino e manodopera e scarsa fiducia degli allevatori in questo intervento

Autovaccini / Vaccini stabulogeni



- × Esistono alcuni **prodotti registrati**, verso *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, e *Clostridium* spp. (si tratta di diversi batteri del genere associati fra loro)
- × La maggioranza dei vaccini batterici sono **autovaccini o vaccini stabulogeni**, ovvero vaccini inattivati preparati con i corpi batterici o loro tossine, in adiuvante oleoso o minerale

Regolamento emanato dal Ministero della Sanità
(DM 17 marzo 1994 n. 287, GU. n. 111 del 14.5.1994).

Requisiti dei vaccini stabulogeni

Per indurre buoni livelli di protezione, bisogna:

1. selezionare il ceppo batterico più virulento, rappresentativo della patologia in atto

Isolamento ripetuto più volte, in momenti diversi, da un numero variabile di soggetti, di un ceppo batterico avente le medesime caratteristiche biochimiche, antigeniche, di virulenza e di antibiotico-resistenza.

2. verificare nel tempo che lo stipte batterico scelto sia ancora rappresentativo

Per la facilità con cui nuovi stipti possono selezionatosi per virulenza in tempi relativamente brevi.

Eventualmente si dovrà procedere alla definizione di un nuovo ceppo da utilizzare nella preparazione del vaccino.



N.B. i vaccini stabulogeni oggi utilizzati nel settore cunicolo, sono rivolti verso agenti patogeni spesso coinvolti in forme cliniche ad eziologia polifattoriale e condizionata

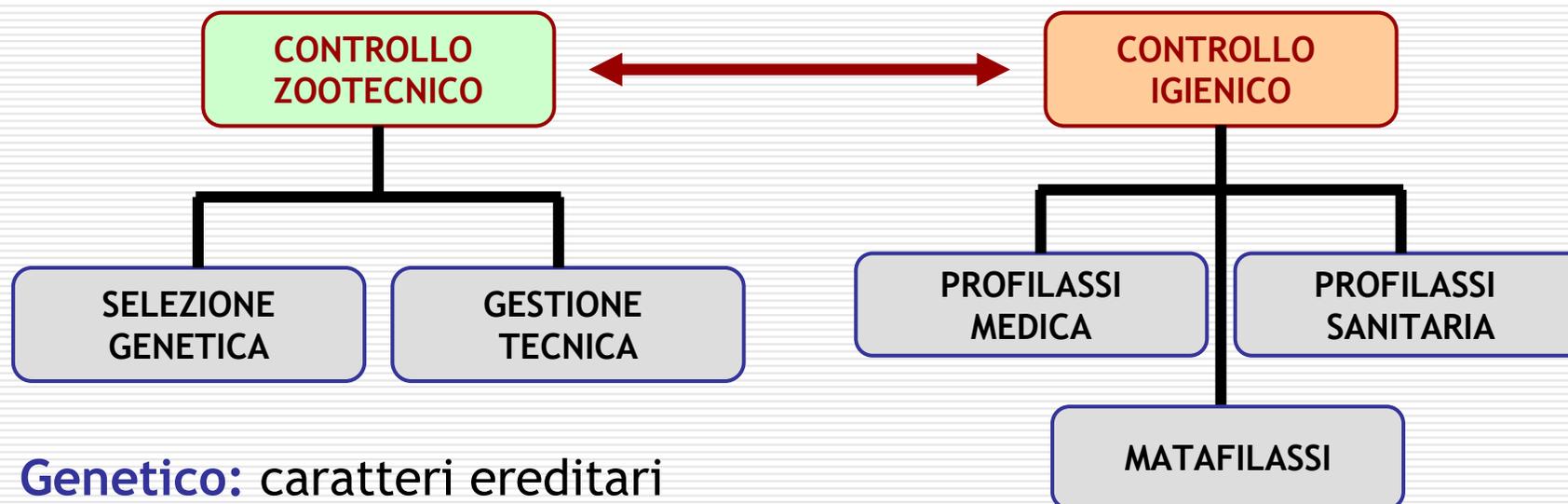


Quindi



- Le vaccinazioni non sono risolutive di tutti i problemi
- Serve un approccio integrato

3. Controllo delle malattie del coniglio



Genetico: caratteri ereditari che intervengono nella genesi delle sindromi condizionate

Tecnico: controlli e interventi per migliorare l'ambiente di allevamento (alimentazione microclima, tipologia delle gabbie, illuminazione, ecc.)

Per la prevenzione e terapia delle malattie polifattoriali e condizionate l'eliminazione dei fattori predisponenti ha pari importanza della lotta contro gli agenti eziologici

Controllo igienico-sanitario



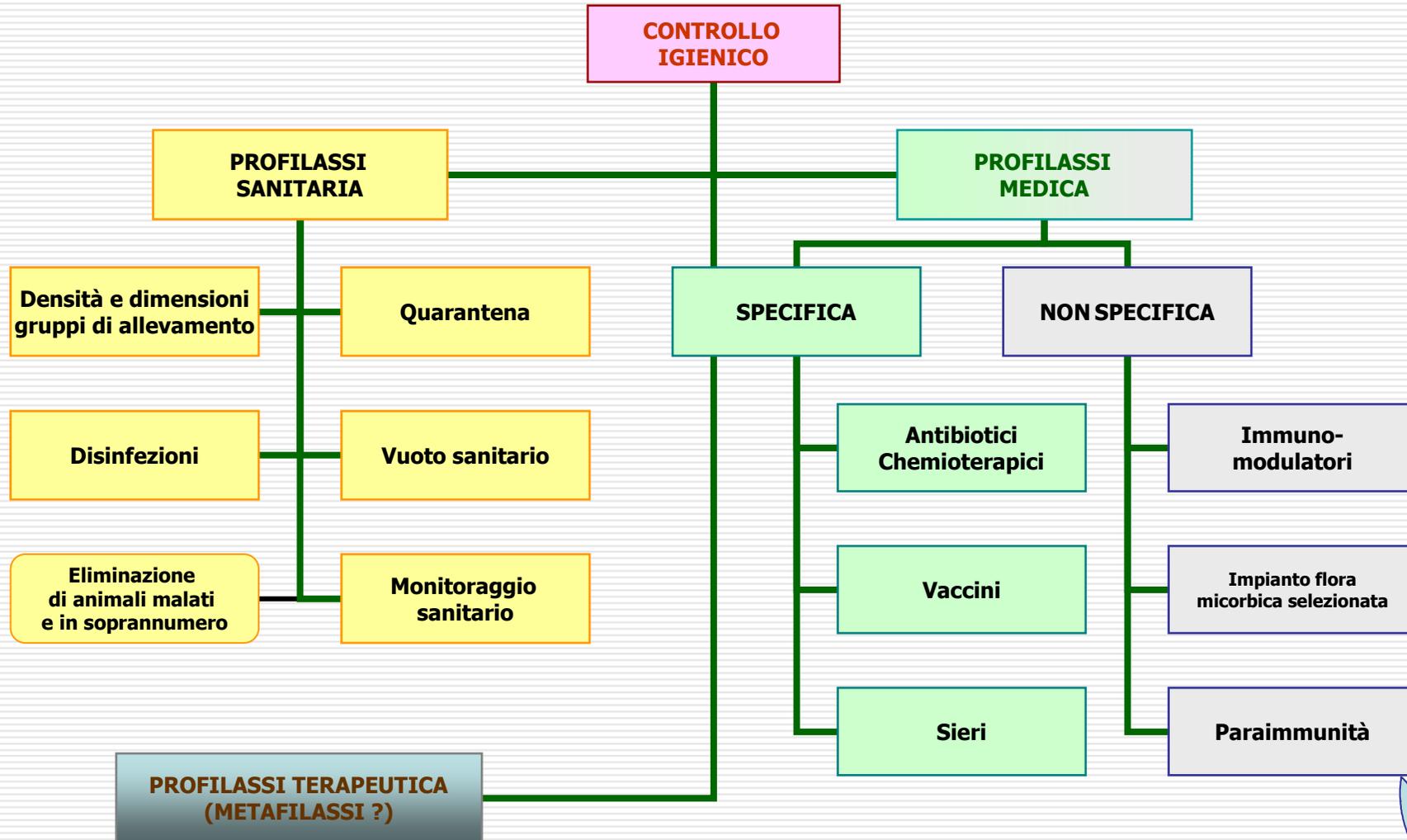
- × La prevenzione delle malattie non può essere attuata con interventi casuali e occasionali
- × La profilassi sanitaria e gli interventi vaccinali e terapeutici devono essere tra loro integrati nella filiera
- × Molto complesso e articolato. I punti principali sono essenzialmente tre:

Profilassi sanitaria

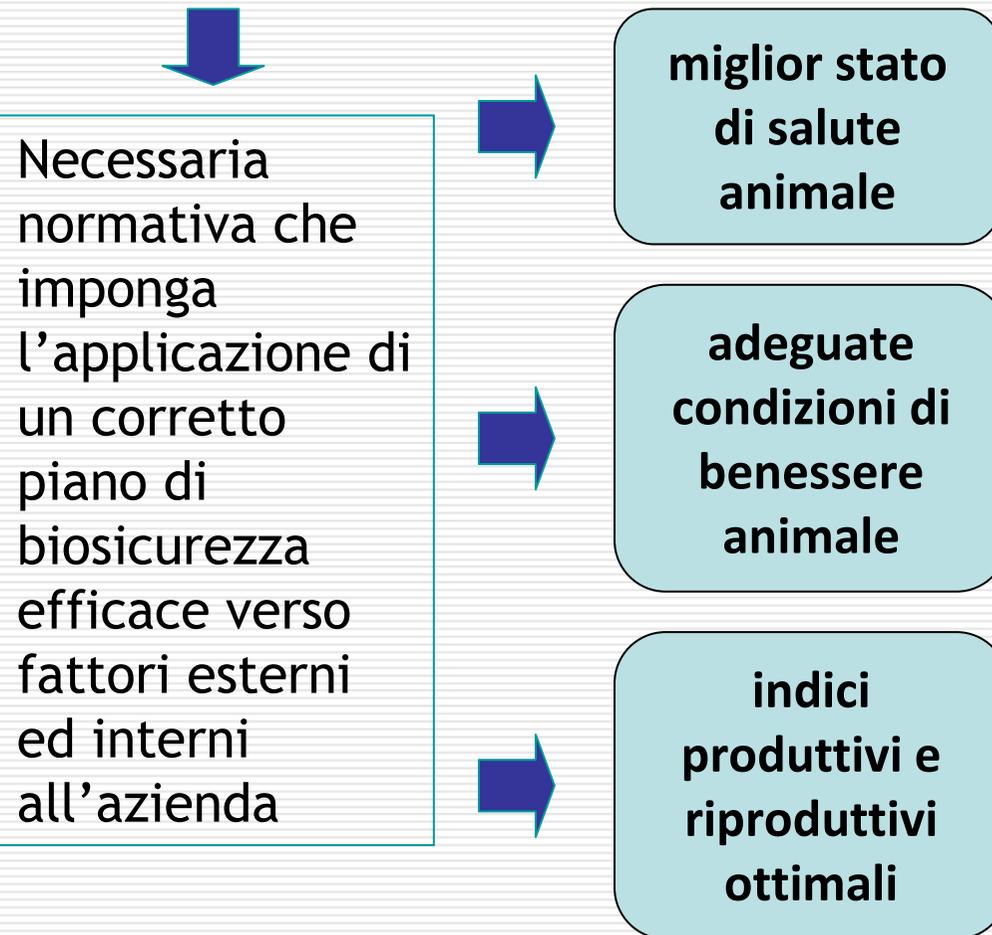
Profilassi medica

Profilassi terapeutica (metafilassi)

Controllo igienico-sanitario



Non esiste una legislazione in merito



Salute e benessere, un binomio inscindibile

Manca normativa specifica per il coniglio. Si applica il D.Lgs 146/01 che:

- ✘ tutela tutte le specie allevate per la produzione di alimenti, lana, pelli, pellicce o per altri scopi agricoli
- ✘ indica parametri, controlli e condizioni da monitorare, verificare e garantire



**Indicazioni generiche
e non sufficienti !**

**Necessaria emanazione
regolamento applicativo
del D.Lgs 146/01**

Benessere del coniglio in Europa



European Food Safety Authority - AHAW Panel

Annex to the *EFSA Journal* (2005) 267, 1-31; The Impact of the current housing and husbandry systems on the health and welfare of farmed domestic rabbits

SCIENTIFIC REPORT

"The Impact of the current housing and husbandry systems on the health and welfare of farmed domestic rabbits"

EFSA-Q-2004-023

Accepted by the AHAW Panel on 11th and 12th July 2005

- × Nel UE dipende dai diversi sistemi di allevamento
- × Non ci sono ancora direttive comunitarie o nazionali specifiche
- × Una normativa è in corso di stesura da oltre 15 anni al Consiglio d'Europa (18° draft!)
- × Il panel AHAW dell'EFSA ha redatto una Opinion nel 2005

Animali
Personale
Gestione tecnica
Gestione sanitaria
Gabbie e infrastrutture
Ambiente
illuminazione,
ventilazione, qualità
dell'aria e del clima, ecc.
Biosicurezza
vuoto, disinfezioni,
derattizzazioni,
isolamento, quarantena
controllo visitatori ecc.



4. Normativa sanitaria e R.P.V.



**Il settore cunicolo
sconta gravi carenze
legislative**

*polizia veterinaria e malattie infettive,
benessere, biosicurezza, genetica e riproduzione,
farmaco, mangimi, macellazione*



Regolamento Polizia Veterinaria

[D.P.R. 8 febbraio 1954, n. 320]

Legislazione obsoleta e lacunosa

Myxomatosi

[O.A.C.I.S. 15/9/1955,
O.A.C.I.S. 1/12/1957]

RHDV

[O.M. 8 settembre 1990]

- ✘ Norme emanate alla primitiva comparsa
- ✘ Obbligo di denuncia
- ✘ Myxomatosi: misure specifiche e severe
zona infetta, sequestro, divieto di movimentazione,
abbattimento degli infetti, zona di protezione etc.,
restano in vigore per 6 mesi dopo l'ultimo caso oppure
per 15 gg dopo lo *stamping out* totale e disinfezione
- ✘ RHDV: misure generiche, regolamento
specifico mai più emanato





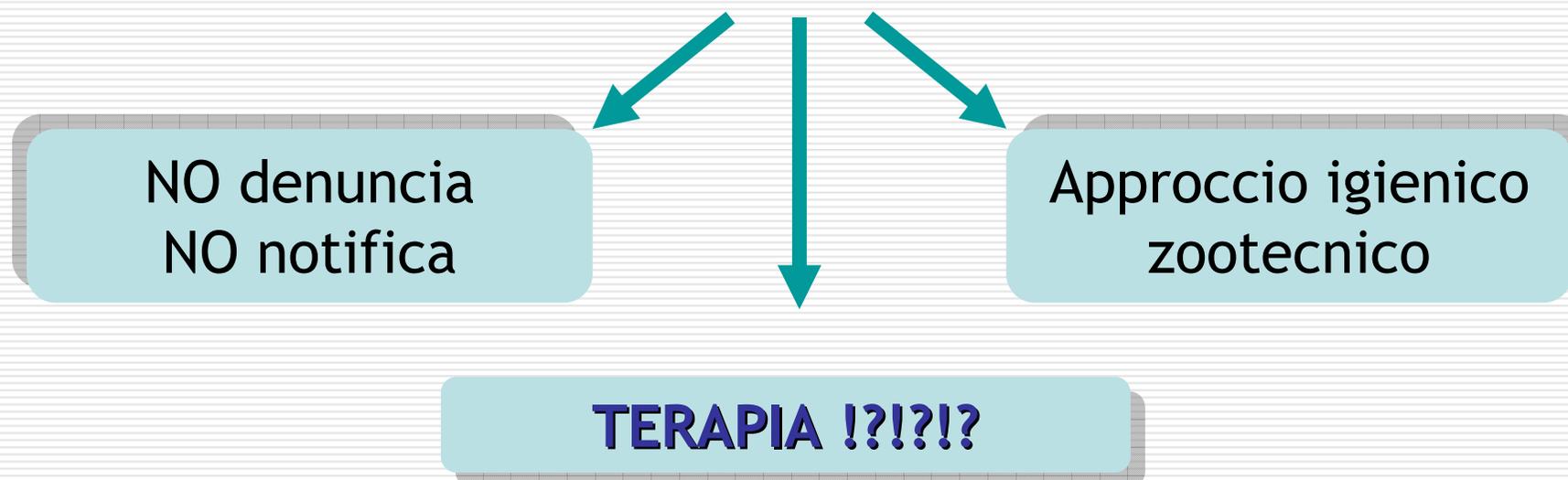
Malattie “orfane” - *Minor species*

Sindromi polifattoriali

(es. Enterocolite enzootica, Colibacillosi, Clostridiosi)

Malattie condizionate e ambientali

(es. Pasteurellosi e Dermatomicosi)



Dermatomicosi (malattia ambientale)

potenziali zoonosi



possibile notifica
[DLgs 191 4/4/2006
Direttiva 2003/99/CE]

MA scarsa possibilità di intervento:

- ❖ *mancano farmaci specifici*
- ❖ *il vaccino pare inefficace*
- ❖ *solo trattamenti ambientali*



→ inutili e
controproducenti
comportamenti
punitivi o restrittivi

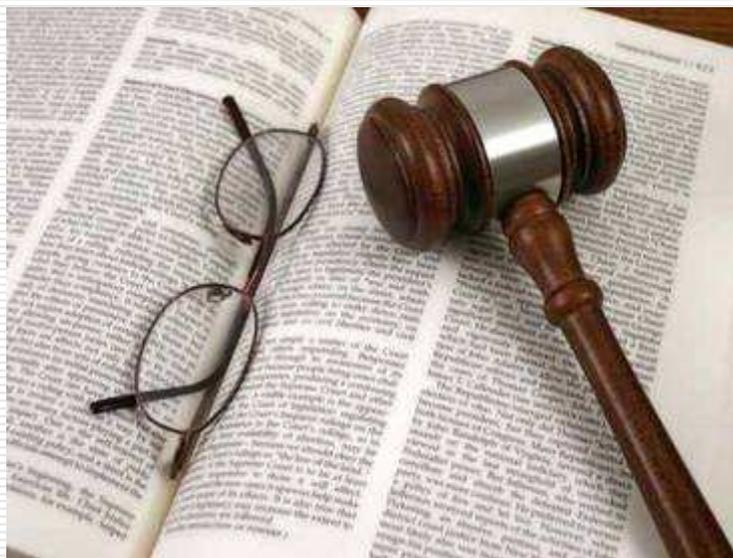
MA ragionevoli e produttivi comportamenti coerenti con una normativa finalizzata a guarigione ed eradicazione

Perché modificare l'attuale normativa?

Myxomatosi: è necessario rendere meno penalizzanti e più attuali i provvedimenti visto:

- ❖ l'infezione classica endemica nel selvatico
- ❖ la mutata epidemiologia dell'infezione amyxomatosa nell'industriale
- ❖ la possibilità di controllo vaccinale

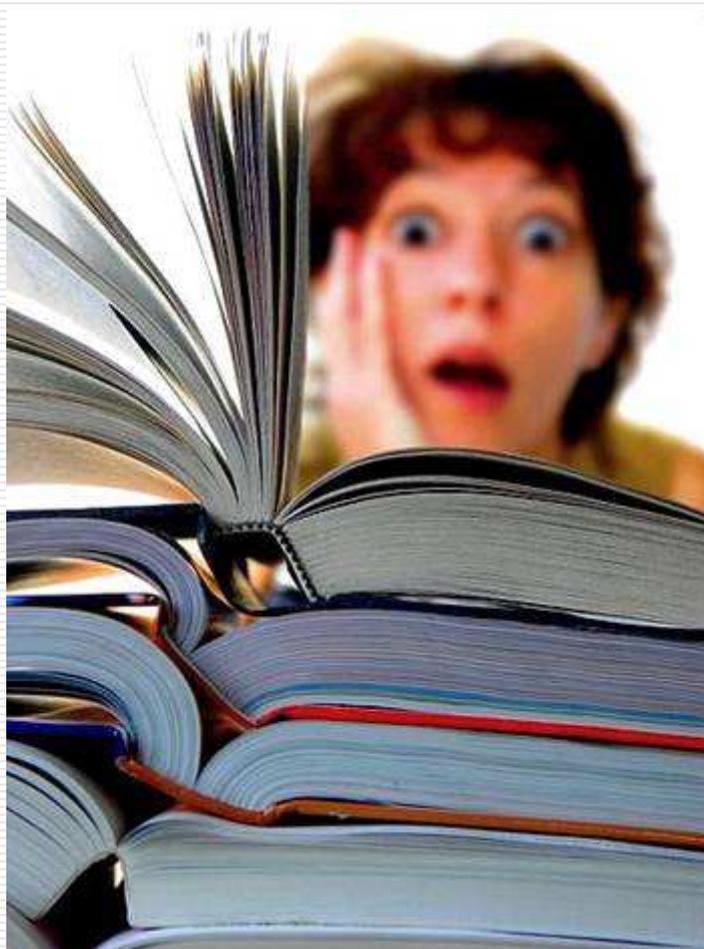
RHDV: normativa attuale è lacunosa e poco concreta, non prevedendo nulla di specifico e dettagliato al di là della denuncia stessa.



- a. adeguamento all'attuale tipologia industriale dell'allevamento intensivo
- b. adeguamento alle nuove cognizioni scientifiche (metodi DIVA)
- c. **disponibilità di nuove strategie di controllo (soprattutto vaccini!)**
- d. armonizzazione con la normativa comunitaria

NON è necessario includere altre malattie nel RPV

Revisione RPV



Necessaria per

- a. rendere le norme realmente applicabili ed efficaci
- b. ripristinare una griglia di controllo ufficiale della sanità degli allevamenti cunicoli
- c. mirare nel contempo alla raccolta indispensabile di dati statistici sulla frequenza, morbilità, mortalità ed evoluzione epidemiologica delle malattie virali

Come modificare il RPV -1

Ferma restando la notifica obbligatoria di Myxomatosi e MEV:



- × adottare **misure restrittive variabili** in funzione di: *caratteristiche, natura e modalità di trasmissione della malattia stessa e tipologia di allevamento*
- × demandare all'Autorità Sanitaria (Servizi Regionali - ASSL - IZS) il compito di **stabilire caso per caso** quali dei provvedimenti previsti dall'articolo 10 del R.P.V. debbano esseri adottati, anche in ordine alle eventuali procedure di abbattimento e di profilassi vaccinale (anche vaccinazione accerchiante ?)
- × ridurre **l'intervallo di tempo** fra l'ultimo caso e la revoca delle misure di Polizia Veterinaria (attualmente sono previsti 6 mesi)

Come modificare il RPV -2

Le Autorità Sanitarie stabiliscono **LINEE GUIDA** relativamente a:



- × criteri per l'identificazione dei soggetti infetti e sospetti che debbono essere abbattuti ed eliminati
- × misure di profilassi e management igienico, es. sospensione temporanea della riproduzione ed ottenimento di gruppi di animali maggiormente controllabili
- × programmi di profilassi vaccinale
- × gestione tecnica di allevamento, raccolta e schedatura dei dati produttivi e sanitari
- × procedure e modalità di avvio alla macellazione dei gruppi di animali clinicamente sani presenti in allevamenti sottoposti a denuncia

5. Sviluppi e prospettive

Molti studi di sviluppo, poche registrazioni:



- ✘ Logiche commerciali
- ✘ Poco interesse dell'industria per la scarsa redditività
- ✘ Procedure di registrazione onerose e complicate

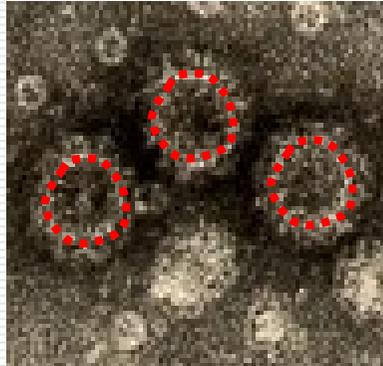
Vaccini virali: sviluppo di nuovi prodotti

- più sicuri
- più efficaci
- eticamente compatibili

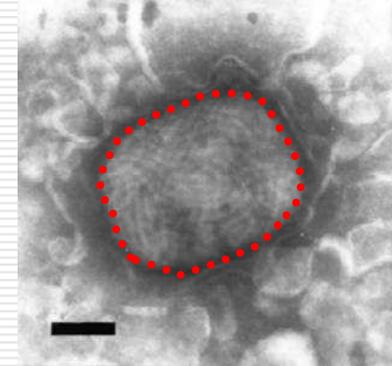
Vaccini batterici:

- consolidamento del loro uso
- validazione dei protocolli applicati
- ottimizzazione delle modalità di somministrazione

Nuovi vaccini Mixovirus/RHD



VACCINO RICOMBINANTE (Mixovirus che esprime la proteina capsidica di RHDV), messo a punto in Spagna. Attenuato, diffonde orizzontalmente, stabile. Registrazione in corso (?)



Altre prove di immunizzazione sono state fatte con prodotti ottenuti facendo esprimere la proteina capsidica di RHDV in *E.coli*, in vaccinia virus, in canarypox ed in baculovirus, con discreti risultati anche con somministrazione orale. La VP60 è stata espressa anche in piante transgeniche (*Nicotiana clevelandii*, patata) con successivo utilizzo dei prodotti estratti per immunizzare i conigli.

Nessuno di questi prodotti è per il momento registrato !

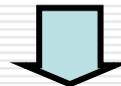


Vaccini “sperimentali” *E.coli*

Delezione fattori di virulenza del *Locus of Enterocyte Effacement (LEE)* di ceppi “adesivi”

Lavori presentati al 8th World Rabbit Congress, 2004, Puebla, Mexico

1. Boullier S. et al. *Genetically engineered enteropathogenic Escherichia coli strain (E22DTir/EspB) protects rabbits against colibacillosis.*
2. Bohez L. *Use of a 3-/O15 delta-eae enteropathogenic Escherichia coli vaccine in a rabbitry with mixed enteropathy problems: Spreading characteristics and protective effect*
3. Bohez L. *An attenuated 2+/O132 delta-tir enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) offers cross protection against a 3-/O15 challenge and partial protection against an 8+/O103 challenge*
4. Bohez L. *Different administration methods (inoculazione orale, acqua da bere, spray sull'alimento o sulla pelliccia) for the 3-/O15 delta-eae EPEC vaccine strain protecting meat rabbits against a 3 -/O15 challenge: Preliminary results*



**Risultati incoraggianti ma non definitivi:
I livelli di cross-protezione con ceppi eterologhi non sono ottimali**



In conclusione

Usò razionale vaccini

Igiene dei ricoveri

Controllo dei fattori stressanti

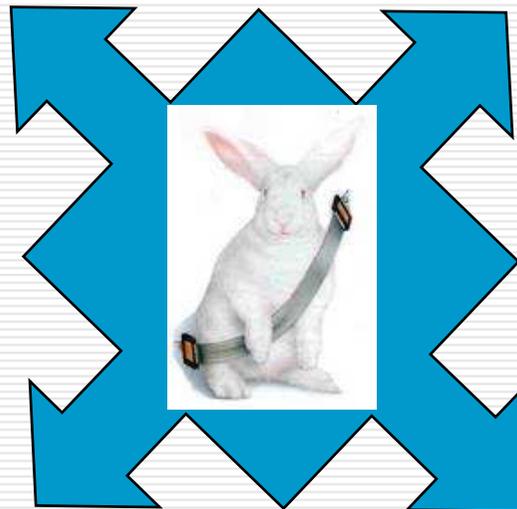
Acquisto riproduttori negativi

Controllo condizioni ambientali

Alimentazione corretta

Misure di biosicurezza

Interventi secondo "nuove" norme RPV



1. Riduzione dell'uso di farmaci
2. Riduzione dei costi
3. Minor presenza di residui nell'ambiente

4. Miglior impatto emotivo sul consumatore finale, sempre più attento alla salubrità degli alimenti e alla conservazione della biodiversità