



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/> 25421

To cite this version:

Lohezic, Justine . *Étude rétrospective des déclarations d'évènements indésirables graves suite à l'utilisation de vaccin chez le chien*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 130 p.

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

ETUDE RETROSPECTIVE DES DECLARATIONS D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SUITE A L'UTILISATION DE VACCIN CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

LOHEZIC Justine
Née, le 22 mars 1993 à METZ (57)

Directeur de thèse : Mme Séverine BOULLIER

JURY

PRESIDENT :
Mme Peggy GANDIA

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Séverine BOULLIER
M. Stéphane BERTAGNOLI

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

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

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- 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

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
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*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*

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 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*
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*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mme BORDE DORE Laura, *Médecine interne des équidés*
M. LEYNAUD Vincent, *Médecine interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme BLONDEL Margaux, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. COMBARROS-GARCIA Daniel, *Dermatologie vétérinaire*
Mme COSTES Laura, *Hygiène et industrie des aliments*
M. GAIDE Nicolas, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*

Remerciements

Au Professeur Peggy GANDIA, Professeur de pharmacologie à la Faculté de médecine Paul Sabatier de Toulouse,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

Au Professeur Séverine BOULLIER, Maître de conférences en Immunologie à l'ENVT,

Pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse, pour la disponibilité et les conseils judicieux,

Sincères remerciements.

Au Professeur Stéphane BERTAGNOLI, Maître de conférences en Virologie et Infectiologie à l'ENVT,

Pour nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Sylvianne LAURENTIE, Eric FRESNAY, Sandrine ROUGIER, membres invités du jury, et à l'ensemble du service de pharmacovigilance de l'ANMV à Fougères,

Pour avoir proposé et encadré cette étude, pour votre accueil et votre aide,

Sincères remerciements.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	6
Liste des abréviations	11
Table des tableaux.....	13
Table des illustrations.....	14
Introduction.....	17
Première partie : Etude bibliographique.....	18
A. Pharmacologie des vaccins.....	18
1) Aperçu de l'histoire des vaccins en médecine vétérinaire.....	18
2) Le système immunitaire	19
a. Les interfaces entre l'extérieur et l'organisme : de véritables barrières	19
i. La peau	20
ii. La muqueuse respiratoire	20
iii. La muqueuse digestive	21
iv. La muqueuse uro-génitale.....	21
b. L'immunité cellulaire non spécifique ou innée	21
i. Les neutrophiles et les macrophages	21
ii. Les lymphocytes natural killer	22
iii. Les cellules dendritiques	22
iv. Mise en place de la réponse immunitaire innée	23
c. L'immunité adaptative ou acquise	24
i. Immunité à médiation cellulaire	24
(1) Les lymphocytes T cytotoxiques.....	24
(2) Les lymphocytes T helper	25
(3) Les lymphocytes T mémoires	26
ii. Immunité à médiation humorale	26
(1) Les lymphocytes B	26
(2) Les immunoglobulines.....	27
d. Les tissus lymphoïdes	28
i. Les tissus lymphoïdes primaires	28
ii. Les tissus lymphoïdes secondaires	29
3) Principe de la vaccination.....	30

4)	Les vaccins canins disponibles en France	31
a.	Vaccins vivants atténués	31
i.	Principe.....	31
ii.	Particularité des vaccins à instillation nasale.....	32
iii.	Particularité des vaccins vectorisés.....	32
iv.	Les maladies concernées.....	32
(1)	La maladie de Carré.....	32
(2)	L'Hépatite de Rubarth	33
(3)	La parvovirose	34
(4)	La toux du chenil.....	35
b.	Vaccins inactivés.....	37
i.	Principe.....	37
ii.	Maladies concernées.....	37
(1)	La leptospirose	37
(2)	La rage	39
(3)	La piroplasmose.....	40
(4)	La leishmaniose	41
(5)	La maladie de Lyme	43
(6)	L'herpès-virose	43
(7)	La toux du chenil (cf 4.a.iii).....	44
iii.	Les différents adjuvants	44
(1)	Les sels d'aluminium.....	44
(2)	Les saponines.....	45
(3)	Les émulsions huileuses	45
5)	Guide de vaccination	45
a.	Vaccination des jeunes animaux de moins d'1 an.....	45
i.	Les anticorps d'origine maternelle.....	45
ii.	Protocole de vaccination.....	46
b.	Vaccination des adultes.....	48
c.	Vaccination des reproducteurs	49
d.	Vaccination des animaux âgés	49
e.	Utilisation simultanée de plusieurs valences vaccinales.....	50
6)	Effets indésirables	50
a.	Réactions au point d'injection.....	50

b.	Réactions d'hypersensibilité.....	51
i.	Hypersensibilité de type I.....	51
ii.	Hypersensibilité de type II.....	53
iii.	Hypersensibilité de type III.....	53
iv.	Hypersensibilité de type IV.....	53
c.	Manque d'efficacité	54
d.	Virulence.....	54
e.	Contamination des vaccins.....	54
B.	Données de pharmacovigilance	55
1)	Réglementation des médicaments vétérinaires	55
a.	Définition du médicament vétérinaire	55
b.	Autorisation de mise sur le marché	55
i.	La procédure nationale	55
ii.	La procédure de reconnaissance mutuelle	55
iii.	La procédure décentralisée.....	56
iv.	La procédure centralisée.....	56
c.	Surveillance post AMM	56
2)	Objectifs de la pharmacovigilance	56
3)	Evénements indésirables.....	57
a.	Analyse de la causalité	57
b.	Evénements indésirables inattendus	57
c.	Evénements indésirables graves	58
4)	Fonctionnement du système de pharmacovigilance français.....	58
a.	Les acteurs.....	58
i.	Les déclarants.....	58
ii.	L'agence nationale du médicament vétérinaire.....	59
iii.	Le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon	59
iv.	Les titulaires d'AMM	60
v.	Le comité de suivi du médicament vétérinaire	60
b.	Les voies de déclaration	60
c.	Système d'imputation ABON.....	61
d.	La base de données	62
5)	Données des rapports annuels de pharmacovigilance	62

2 ^{ème} Partie : Etude rétrospective des déclarations d'effets indésirables graves concomitants à l'utilisation de vaccins	64
A. Matériel et méthodes.....	64
B. Résultats.....	66
1) Taux de vaccination.....	66
2) Vaccins disponibles sur le marché durant la période d'étude	66
3) Déclarations pour lesquelles le vaccin est imputé A ou B.....	68
a. Les vaccins cités dans l'étude.....	69
b. Caractéristiques des chiens touchés	71
c. Les présentations cliniques rapportées.....	73
i. Cas de mortalité	73
(1) Les vaccins concernés.....	73
(2) Manifestations cliniques	75
(3) Les caractéristiques des chiens concernés.....	75
ii. Les réactions d'hypersensibilité de type I	76
(1) Les vaccins concernés.....	76
(2) Manifestations cliniques	77
(3) Caractéristiques des chiens touchés	79
iii. Les autres réactions d'hypersensibilité	81
iv. Les manques d'efficacité	82
(1) Les vaccins concernés.....	83
(2) Caractéristiques des chiens touchés	84
v. Les autres types de réactions	86
(1) Choc vagal.....	86
(2) Les Lésions au point d'injection.....	87
(3) Troubles de la reproduction.....	89
(4) Autres effets indésirables rapportés	89
d. Les vaccins intra nasaux	91
4) Déclarations pour lesquelles le vaccin est imputé O1.....	92
C. Discussion.....	95
1) Taux de vaccination et déclarations de pharmacovigilance.....	95
2) Les vaccins les plus cités dans l'étude	95
3) Les événements indésirables rapportés.....	96
a. Mortalité.....	97

b. Réactions d'hypersensibilité.....	97
c. Manques d'efficacité.....	98
4) Les caractéristiques des chiens de l'étude.....	99
a. L'âge	99
b. Le poids.....	99
c. La race	100
Conclusion	101
Bibliographie	103
Annexe 1 : Les vaccins canins disponibles en France en 2018 et les effets secondaires mentionnés dans leur RCP.....	111
Annexe 2 : Les vaccins canins disponibles entre 2012 et 2016 mais indisponibles en 2018 et les effets secondaires mentionnés dans leur RCP	125

Liste des abréviations

A : Adénovirus canin de type 2

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide ribonucléique

BALT : Tissu lymphoïde associé aux bronches

Bb : Bordetella bronchiseptica

C : Virus de la maladie de Carré

CALT : Tissu lymphoïde associé aux tissus conjonctifs

D : Virus de la maladie de Carré

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

EMR : Etat Membre de Référence

FACCO : Fédération des Fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux de compagnie

GALT : Tissu lymphoïde associé au tube digestif

H : Adénovirus canin de type 2

HS I : Hypersensibilité de type I

HS II : Hypersensibilité de type II

HS III : Hypersensibilité de type III

HS IV : Hypersensibilité de type IV

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

L : *Leptospira interrogans* Canicola et *Icterhaemorrhagiae*

L4 : *Leptospira interrogans* Canicola, *Icterhaemorrhagiae*, *Australis* et *Leptospira kirschneri* grippotyphosa

LCR : liquide céphalo-rachidien

L-multi : *Leptospira interrogans* Canicola et *Icterhaemorrhagiae* et *Leptospira kirschneri* grippotyphosa

LOF : Livre des Origines Française

MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

MAT : Microscopic Agglutination Test

MHC : Major Histocompatibility Complexe

NALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses nasales

NK : Natural Killer

P : Parvovirus canin

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR : Polymerase Chain Reaction

Pi : Virus parainfluenza canin

Piro : Piroplasmose

PP : Plaques de Peyer

PRR : Pattern Recognition Receptors

PSUR : Periodic Safety Update Report

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCC : Société Centrale Canine

TCR : Récepteurs d'antigène des lymphocytes T

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Table des tableaux

Tableau 1 : Nomenclature des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	30
Tableau 2 : Protocoles de primo vaccination chez chien de moins d'1 an	47
Tableau 3 : Protocole de vaccination pour les chiens adultes ayant reçu une primovaccination adéquate et le rappel vaccinal à 1 an.	48
Tableau 4 : La classification ABON.....	61
Tableau 5 : Vaccins disponibles sur le marché français entre 2012 et 2016.....	66
Tableau 6 : Nombre de déclarations d'événements indésirables graves suite à l'administration d'un vaccin canin	68
Tableau 7 : Termes utilisés dans la description de cas d'hypersensibilité de type I suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que les termes relevés plus de 10 fois).....	78
Tableau 8 : Termes utilisés dans la description de cas suspectés d'hypersensibilité de type II suite à l'administration d'un vaccin canin	82
Tableau 9 : Termes utilisés dans la description de choc vagal suite à l'administration d'un vaccin canin	86
Tableau 10 : Termes utilisés dans la description de lésions graves au point d'injection d'un vaccin canin	87
Tableau 11 : Termes utilisés dans la description d'événement indésirables non attendus suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que ceux cités plus de deux fois).....	90
Tableau 12 : Termes utilisés dans la description d'événement indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que les plus spécifiques cités au moins trois fois).....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Distribution de 256 cas de leptospirose par trimestre dans les principaux cantons suisses affectés (2003–2012) et les courbes de températures et précipitations correspondantes (Major <i>et al.</i> , 2014)	38
Figure 2 : Probabilité d'infection par <i>Leishmania infantum</i> chez le chien. Les zones permettant la transmission du parasite par les phlébotomes <i>P. ariasi</i> et <i>P. perniciosus</i> sont respectivement représentées en vert et en violet (Chamaillé <i>et al.</i> , 2010).	42
Figure 3 : Le système de pharmacovigilance (ANSES, 2017)	61
Figure 4 : Répartition des différents types d'événements indésirables déclarés suite à l'administration d'un vaccin canin	69
Figure 5 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin	70
Figure 6: Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché	70
Figure 7 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration d'une seule dose vaccinale	71
Figure 8 : Comparaison de la répartition des tranches d'âges entre la population de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016)	71
Figure 9 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population totale de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016).	72
Figure 10 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population adulte de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016).	72
Figure 11 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus de 10 fois)	73
Figure 12 : Incidence pour 10 000 doses vendues de décès imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin	74
Figure 13 : Incidence pour 10 000 doses vendues de décès imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché	74
Figure 14 : Délai d'apparition des signes cliniques associés à des cas mortels suite à l'administration d'un vaccin canin	75
Figure 15 : Comparaison de la répartition des tranches d'âges entre les chiens décédés de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016)	75
Figure 16 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre les chiens décédés de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus d'une fois)	76

Figure 17 : Incidence d’hypersensibilité de type I suite à l’administration de chaque vaccin canin.	77
Figure 18 : Délai d'apparition des signes cliniques associés à une réaction d’hypersensibilité de type I suite à l'administration d'un vaccin canin	78
Figure 19 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population totale de l'étude ayant présenté une réaction d’hypersensibilité de type I et la population française (FACCO 2012-2016)	79
Figure 20 : Comparaison de la répartition des tranches d’âge entre la population de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016)	80
Figure 21 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population adulte de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016)	80
Figure 22 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus de 5 fois)	81
Figure 23 : Délai d'apparition des signes cliniques lors d'une suspicion d'hypersensibilité de type III suite à l'administration d'un vaccin canin.	82
Figure 24 : Répartition des valences impliquées dans des cas de manque d'efficacité (%)	83
Figure 25: Incidence pour 10 000 doses vendues de manque d’efficacité suite à l'administration de chaque vaccin et par maladie concernée	83
Figure 26 : Incidence pour 10 000 doses vendues de manque d’efficacité suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché et par maladie	84
Figure 27 : Comparaison de la répartition des tranches d’âge entre la population de l'étude concernée par un manque d’efficacité et la population française (FACCO 2012-2016)	85
Figure 28 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population de l'étude concernée par un manque d’efficacité et la population française (FACCO 2012-2016)	85
Figure 29 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude concernée par un manque d’efficacité et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus d’1 fois)	85
Figure 30 : Délai d'apparition des signes cliniques lors d'un choc vagal suite à l'administration d'un vaccin canin	86
Figure 31 : Incidence pour 10 000 doses vendues de réaction au point d’injection suite à l'administration de chaque vaccin	88
Figure 32 : Incidence pour 10 000 doses vendues de réaction au point d’injection suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché	88

Figure 33 : Délai d'apparition d'effets indésirables non attendus suite à l'administration d'un vaccin canin	89
Figure 34 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables non attendus suite à l'administration de chaque vaccin	91
Figure 35 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables non attendus suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché	91
Figure 36 : Délai d'apparition d'effets indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin	92
Figure 37 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables imputés O1 suite à l'administration de chaque vaccin	93
Figure 38 : Répartition des différentes fonctions touchées lors d'événements indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin.	93

Introduction

Les vaccins sont largement utilisés chez le chien pour prévenir ou diminuer la gravité des signes cliniques de certaines maladies graves. La vaccination constitue ainsi l'un des principaux piliers de la médecine préventive vétérinaire. En France, il existe 11 valences vaccinales chez le chien qui peuvent être associées de manières différentes afin d'apporter à l'animal une protection adaptée à son âge et son milieu de vie.

Bien que couramment utilisés et parfois banalisés, ils restent des médicaments et peuvent provoquer des effets indésirables, qui ne sont pas toujours bénins. La plupart des effets indésirables liés aux vaccins sont bien connus et mentionnés dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). Mais l'apparition de ces signes chez un animal auparavant sain provoque souvent des inquiétudes voire une aversion des propriétaires face aux vaccins.

De plus, certains signes cliniques inattendus sont parfois observés suite à une vaccination, pouvant mener le vétérinaire à se demander si le vaccin pourrait être mis en cause. De même, pour certains vaccins, certains lots, ou certains groupes d'individus, la fréquence des effets indésirables observés peut être plus élevée.

La pharmacovigilance sert notamment à amener des éléments de réponse face à ces signes inhabituels liés à l'administration de médicaments. En effet, l'analyse de l'ensemble des déclarations d'effets secondaires suspectés et de leur imputabilité aux médicaments permet de constamment réévaluer l'efficacité et l'innocuité de ces produits.

L'objectif de cette étude est de réévaluer la balance bénéfique/risque des vaccins utilisés en France. Pour ce faire, les déclarations d'effets secondaires imputables aux vaccins ont été analysées, en se basant uniquement sur les cas graves.

Dans un premier temps, nous allons étudier le système immunitaire et le mécanisme de la vaccination. Puis, nous allons faire l'inventaire des différents vaccins présents sur le marché en France et des maladies contre lesquels ils sont dirigés, tout en rappelant les recommandations actuelles pour obtenir une protection vaccinale optimale. Ensuite, nous présenterons le système de pharmacovigilance français avant d'étudier les effets indésirables graves liés aux vaccins canins rapportés en France.

Première partie : Etude bibliographique

A. Pharmacologie des vaccins

1) Aperçu de l'histoire des vaccins en médecine vétérinaire

Depuis le XIIème siècle, en Chine, l'inoculation de matière virulente sous forme de croûtes prélevées sur des hommes atteints de variole a été utilisée dans le but de protéger les sujets sains de la maladie. Au XVIIIème siècle, alors que de nombreuses épidémies de peste bovine causaient de nombreuses pertes parmi les troupeaux d'Europe, l'idée a été émise de pratiquer un protocole similaire à celui utilisé pour la variole humaine. Des écoulements nasaux de bovins atteints étaient alors récoltés et inoculés à des bovins sains, qui développaient une forme atténuée de la maladie à laquelle ils survivaient le plus souvent. Ces animaux étaient ensuite résistants à la maladie.

Puis, peu de temps après, Edward Jenner a remarqué que les fermiers, fortement exposés au virus bovin de la variole, ne développaient pas la maladie lors d'épidémie. Il a alors essayé d'inoculer le contenu d'une vésicule de variole prélevée sur un bovin à des humains. Ceux-ci présentaient quelques lésions mais jamais de forme grave, rendant la méthode d'inoculation moins risquée qu'avec du matériel prélevé sur un humain. Ils étaient par la suite résistants à la variole. Jenner a donné à cette méthode le nom de vaccination, du latin *vacca*, la vache.

Des essais de cette technique pour d'autres maladies se sont montrés efficaces, comme pour la variole ovine et la péripneumonie bovine, bien qu'avec moins de réussite que pour les exemples précédents.

Au XIXème siècle, c'est Louis Pasteur qui permet le développement de la technique du vaccin. Il commence par identifier des agents microscopiques, responsables de différentes maladies, et notamment la bactérie responsable du choléra des poules. C'est en retrouvant une culture de ces bactéries, vieille de quelques années, et en l'inoculant à des poules saines, qu'il se rend compte que celles-ci ne développent qu'une forme peu virulente de la maladie, sans mortalité, même après inoculation de bactéries provenant d'une culture récente. C'est ainsi que le premier vaccin artificiel a été découvert et que le principe d'atténuation des germes par culture in vitro a été validé.

Pasteur a par la suite appliqué ce principe d'atténuation pour mettre au point un vaccin pour la maladie du charbon en 1881, en cultivant cette fois les bactéries concernées avec des températures plus élevées que la normale. Ces formes atténuées étaient ensuite

utilisées pour vacciner des moutons. Enfin, il produisit un vaccin contre la rage en 1885 en faisant sécher la moelle épinière de lapins infectés.

Les vaccins de Pasteur contenaient toujours des organismes vivants. Peu de temps après, des chercheurs américains, Daniel Salmon et Théobald Smith, ont montré que des organismes tués pouvaient aussi être utilisés comme vaccins en travaillant sur une bactérie appelée *Salmonella choleraesuis*, qui touchait notamment les pigeons. Les cultures tuées par l'utilisation de fortes chaleurs entraînaient une protection contre la maladie des pigeons inoculés.

Enfin, en Allemagne, Von Behring et Kitasato ont découvert que l'inoculation d'un filtrat de cultures de *Clostridium tetani*, responsable du tétanos, protégeait les animaux inoculés contre la maladie, alors qu'aucune bactérie n'était présente dans le filtrat. Un prix Nobel a été décerné à Von Behring en 1901 pour cette découverte. (Day *et al.*, 2014).

La vaccination a ainsi permis de contrôler et même d'éradiquer certaines maladies. En effet, la variole a été déclarée officiellement éradiquée en 1980 et la peste bovine en 2011, toutes deux suite à des campagnes massives de vaccination.

La recherche sur le système immunitaire et la vaccination a par la suite permis de comprendre les mécanismes impliqués et de mettre au point des vaccins plus efficaces en ciblant les parties immunogènes des pathogènes et en stimulant la réponse appropriée du système immunitaire (Tizard, 2013).

2) Le système immunitaire

Le système immunitaire assure deux fonctions essentielles de l'organisme : protéger de façon efficace et non délétère l'organisme face aux antigènes étrangers à l'organisme et éviter les réponses dirigées contre les antigènes du «soi» grâce à une régulation stricte des cellules actrices de la réponse immunitaire.

Pour être efficace, cette réaction doit être adaptée aux différents types d'antigènes que peut rencontrer le système immunitaire : les infectieux et les non infectieux.

a. Les interfaces entre l'extérieur et l'organisme : de véritables barrières

La peau et les muqueuses des appareils digestif, reproducteur, respiratoire et urinaire correspondent aux différents points d'entrée possibles pour les pathogènes. Des moyens de défense locaux sont présents dans ces structures pour empêcher la fixation, la pénétration et la multiplication des différents antigènes étrangers.

i. La peau

La peau comprend plusieurs moyens de défense intrinsèques qui permettent d'empêcher les pathogènes de se fixer, de proliférer ou de pénétrer dans l'organisme (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

Elle est recouverte du sébum qu'elle sécrète et qui maintient un pH bas à sa surface, peu propice au développement des pathogènes. De plus, elle sécrète de nombreuses enzymes aux propriétés anti-microbiennes comme les lysozymes, les phospholipases A, les alpha-défensines et les cathélicidines (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

Sa structure en strates permet, grâce à une desquamation fréquente, d'éliminer régulièrement les pathogènes présents à sa surface (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

De plus, une population bactérienne commensale assure une pression de sélection contre les éventuels pathogènes puisqu'elle utilise d'une part l'espace et d'autre part les nutriments présents à la surface cutanée (Klein, 2013 ; Day, 2014).

Dans le cas où les pathogènes parviendraient à passer ces premières lignes de défense, des cellules immunitaires, telles que les cellules de Langerhans, les lymphocytes T et des phagocytes, sont présentes dans les couches plus profondes de la peau (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

ii. La muqueuse respiratoire

La muqueuse de l'appareil respiratoire est elle aussi recouverte de substances aux propriétés anti-microbiennes. Le mucus recouvre toute la muqueuse respiratoire. Il maintient un pH bas et contient les mêmes enzymes et protéines que le sébum. Il permet aussi de piéger les pathogènes, les débris et les poussières potentiellement inspirés. A l'intérieur des alvéoles, c'est un fluide particulier, le surfactant, qui recouvre les cellules. Celui-ci contient des protéines spécifiques, les protéines A et D, qui facilitent la reconnaissance des antigènes par les macrophages locaux en se fixant à leur surface (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

L'anatomie même de l'arbre respiratoire en fait une zone inhospitalière pour les pathogènes. En effet, ses nombreuses bifurcations entraînent un flux turbulent de l'air lors de l'inspiration et de l'expiration qui projette les micro-organismes contre les parois, où ils se retrouvent piégés par le mucus (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

De plus, l'épithélium est en grande partie composé de cellules ciliées qui permettent, grâce aux mouvements de leurs cils, d'évacuer le mucus et tous les éléments qui y sont piégés vers le pharynx où ils seront déglutis (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

iii. La muqueuse digestive

L'épithélium de la muqueuse du tube digestif est en partie composé de cellules produisant du mucus, les cellules caliciformes. Ce mucus contient lui aussi des agents antimicrobiens ainsi que des enzymes produites par le foie (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

Les mouvements de péristaltismes provoquent un flux continu du contenu intestinal qui limite la fixation des pathogènes (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

La muqueuse digestive porte à sa surface une grande quantité de germes commensaux qui occupe à la fois l'espace et les ressources disponibles. Les pathogènes ont donc plus de mal à s'implanter dans ce milieu compétitif. De plus, ces bactéries commensales sécrètent des substances qui maintiennent un pH bas et ont un effet bactériostatique, comme l'acide butyrique ou lactique (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

iv. La muqueuse uro-génitale

L'écoulement fréquent d'urine à travers le tractus urinaire permet de limiter l'adhésion de bactéries emportées par le flux (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

Au niveau de la muqueuse vaginale, la flore commensale exerce elle aussi une pression de sélection et sécrète de l'acide lactique qui limite la prolifération des pathogènes (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014).

b. L'immunité cellulaire non spécifique ou innée

Les barrières physiologiques n'étant pas infaillibles, d'autres systèmes de défense sont présents.

i. Les neutrophiles et les macrophages

Les neutrophiles sont les premiers à être mobilisés lors de l'entrée d'antigènes dans l'organisme. Ils représentent environ 60 à 65 % des leucocytes chez le chien (Klein, 2013). Ils contiennent deux types de granulation dans leur cytoplasme. Les granules primaires contiennent des enzymes bactéricides comme des myéloperoxidases, des lysosymes, des hydrolases et des protéases détruisant les élastases hydrolases. Dans les parois de ces granulations, entre les deux couches lipidiques, se trouvent des protéines qui perturbent les interactions entre les membranes lipidiques. Les granulations secondaires contiennent des lysozymes, des lactoferrines et des collagénases. Ils sont capables de détruire les antigènes grâce à deux mécanismes : la phagocytose et le « burst oxydatif ». (Klein, 2013 ; Day *et al.*, 2014)

Les macrophages sont présents dans différents tissus qui représentent des points d'entrées possibles pour les pathogènes comme la peau, les poumons ou la muqueuse du tube digestif par exemple. Ils ont un délai de réponse plus long que les neutrophiles, mais leur durée de vie est supérieure, ce qui leur permet de phagocyter plus d'antigènes. De plus, ils permettent de faire le lien avec l'immunité acquise en présentant les antigènes qu'ils phagocytent.

Ils participent également à d'autres fonctions que la réponse immunitaire. En effet, ils accélèrent le processus de cicatrisation en phagocytant les cellules endommagées, en stimulant la sécrétion de collagène par les fibroblastes et en augmentant le flux sanguin vers les tissus endommagés. (Klein, 2013)

ii. Les lymphocytes natural killer

Les lymphocytes natural killer (NK) sont présents dans le sang ainsi que dans la rate, les nœuds lymphatiques et la moelle osseuse. Contrairement aux autres cellules de la lignée lymphoïdes, ils utilisent des systèmes de reconnaissance non spécifique des cellules du non-soi, leur conférant un rôle important dans l'immunité innée. Le premier processus de reconnaissance est basé sur la présence à la surface de leur membrane de récepteurs de molécules spécifiques, les complexes d'histocompatibilité majeurs (MHC) classe I, présentes sur toutes les cellules intègres de l'organisme. La reconnaissance de ces molécules entraîne l'inhibition de la destruction de la cellule. En l'absence d'une seule de ces molécules, la cellule cible est détruite (Klein, 2013).

L'autre méthode implique la reconnaissance par le NK de molécules exprimées à leur surface par les cellules subissant un stress. La fixation à ces molécules entraîne la destruction de la cellule cible (Klein, 2013).

Suite à la fixation sur une cellule à détruire, le NK entraîne la formation d'une synapse dans la membrane de la cellule cible grâce à des perforines. Les contenus de ses granulations, à savoir des granulysines et des NK-lysines, sont ensuite sécrétés dans la cellule cible par le biais de la synapse, entraînant son apoptose par cytotoxicité (Tizard, 2013).

S'ils sont capables de reconnaître des cellules infectées, et notamment par des agents pathogènes intracellulaires, ils sont surtout utiles dans la reconnaissance et la destruction de cellules tumorales (Tizard, 2013).

iii. Les cellules dendritiques

Ces cellules de l'immunité innée sont présentes dans le sang et les muqueuses ainsi que les organes lymphoïdes. Elles sont facilement reconnaissables à leur structure particulière, avec de nombreuses expansions cytoplasmiques appelées dendrites. Ce sont

des cellules sentinelles, capables de reconnaître des éléments du non soi, de les détruire et d'activer alors les autres cellules de l'immunité. Elles ont également un rôle important dans la liaison entre la réponse immunitaire innée et la réponse acquise en tant que présentatrices d'antigènes. Ce rôle de présentation est bien plus efficace chez les cellules dendritiques que chez les macrophages. De plus, elles influencent également le type de réponse acquise mise en place pour un antigène donné (Tizard, 2013).

iv. Mise en place de la réponse immunitaire innée

Lors d'entrée dans l'organisme d'antigènes, le système immunitaire inné peut être activé de différentes manières.

Les cellules immunitaires proches du point d'entrée comme les macrophages, les cellules dendritiques ou les mastocytes peuvent reconnaître, grâce à des récepteurs spécifiques appelés « pattern recognition receptors » (PRR), un ensemble de molécules exprimées par un grand nombre de pathogènes, appelés les « pathogen associated molecular patterns » (PAMP). Ces cellules sont aussi capables de reconnaître des cytokines libérées lors de la destruction de cellules par les pathogènes, comme les « Tumor necrosis factors » (TNF) TNF- α et les interleukines (IL) IL-1 et IL-6. (Tizard, 2013).

Enfin, un ensemble de protéines présentes dans le sang, appelées système du complément, peuvent se lier à un agent pathogène soit seul, soit déjà lié à des anticorps, et provoquer la lyse du complexe obtenu. De plus, une fois qu'elles ont reconnu l'entrée de pathogènes dans l'organisme, elles entraînent la sécrétion des chémokines qui vont servir de signal pour mobiliser d'autres leucocytes vers les tissus infectés. S'en suit ensuite la libération de nombreuses chémokines, comme l'interleukine IL-8, et de cytokines (Tizard, 2013 ; Abbas *et al.*, 2014).

Ces molécules vont également provoquer des modifications dans les tissus infectés, facilitant la migration des leucocytes du sang vers les tissus infectés en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant l'expression par les cellules endothéliales de molécules d'adhésion permettant la diapédèse (Saalmüller, 2006 ; Tizard, 2013 ; Abbas *et al.*, 2014).

Une fois toutes ces cellules recrutées sur place, elles se stimulent les unes les autres, les macrophages sécrétant des IL-12 stimulant la libération par les cellules NK d'interféron gamma, activateur de macrophages (Tizard, 2013 ; Abbas *et al.*, 2014).

Enfin, les cellules présentatrices d'antigène telles que les monocytes, les macrophages ou les cellules dendritiques vont, une fois l'agent pathogène phagocyté, migrer vers les tissus lymphoïdes. La phagocytose d'antigènes entraîne une maturation, avec l'expression à leur surface de molécules d'adhésion, de co-stimulation ainsi que des molécules du MHC.

Ceci permet leur liaison aux lymphocytes T, cellules de l'immunité acquise, et la présentation d'antigènes (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

Le système du complément, une fois lié à un antigène permet également de faire le lien avec la réponse immunitaire acquise en activant les lymphocytes B présents dans les tissus lymphoïdes (Tizard, 2013).

c. L'immunité adaptative ou acquise

La réaction immunitaire acquise est une réponse adaptée au type d'antigène qui est reconnu. Pour qu'une telle reconnaissance soit possible, une mémoire immunitaire doit être mise en place. Cette mise en place est plus longue que la réponse innée mais elle va perdurer plus longtemps et permettre une réponse rapide et plus intense à la prochaine rencontre avec l'antigène. Il pourra alors être détruit plus rapidement que lors de la première infection (Saalmüller, 2006).

La vaccination permet de mettre en place puis de stimuler cette mémoire immunitaire en réduisant fortement le risque lié à la première infection en inoculant des parties ou l'ensemble d'un organisme ayant perdu son pouvoir pathogène. Ainsi, lors de la première rencontre avec le pathogène, une réaction rapide et efficace est directement déclenchée (Tizard, 2013).

i. *Immunité à médiation cellulaire*

Ce sont les lymphocytes T qui sont impliqués dans la réponse immunitaire acquise à médiation cellulaire. Ils se trouvent dans les tissus lymphoïdes secondaires après avoir subi une maturation dans le thymus (Saalmüller, 2006 ; Klein, 2013).

La phase de maturation leur permet d'acquérir les marqueurs de surface nécessaires à leur fonctionnement, à savoir les récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR) et les marqueurs CD4 pour les lymphocytes T-helper ou CD8 pour les lymphocytes T cytotoxiques.

Des tests y sont également réalisés pour éliminer les lymphocytes T défectueux, à savoir ceux qui ne répondent pas aux antigènes étrangers et ceux qui répondent aux antigènes du soi. Ainsi seuls les lymphocytes compétents et non dangereux pour l'organisme sont libérés dans l'organisme (Klein, 2013).

(1) Les lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T sont activés grâce aux protéines de la classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces protéines peuvent se fixer à l'intérieur de cellules infectées à des antigènes de type peptides. Le complexe migre ensuite vers la surface de la cellule où il peut se lier aux molécules CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

L'antigène va alors être reconnu par les TCR, ce qui va déclencher l'action cytotoxique du lymphocyte. Des perforines sont libérées pour créer un passage de la cellule cible au lymphocyte. Des enzymes, des toxines et des peptides antibactériens passent ensuite vers le cytosol de la cellule cible et déclenchent l'apoptose.

De plus, les lymphocytes T cytotoxiques expriment à leur surface le ligand CD95 qui, une fois reconnu par le récepteur correspondant sur la cellule cible, déclenche l'apoptose. Les lymphocytes T cytotoxiques sont ainsi capables de détruire les cellules infectées (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

(2) Les lymphocytes T helper

Les lymphocytes T helper sont activés par les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces protéines ne sont exprimées que par les cellules présentatrices d'antigène, à savoir les cellules dendritiques et certains macrophages, les cellules B et les kératinocytes (Klein, 2013).

Lorsqu'une cellule dendritique rentre en contact avec un antigène et le phagocyte, celui-ci est divisé en plusieurs peptides qui vont se fixer aux antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. L'ensemble migre ensuite jusqu'à la surface de la membrane plasmique et peut être reconnu par les récepteurs TCR et les molécules CD4 à la surface des lymphocytes T helper (Klein, 2013).

Cette reconnaissance seule n'entraîne pas l'activation des lymphocytes. Une co-stimulation par la fixation de plusieurs ligands présents sur les cellules présentatrices d'antigène aux récepteurs correspondant à la surface des lymphocytes, doit également avoir lieu pour assurer une adhésion durable des deux cellules. Une fois activés, les lymphocytes T helper se multiplient et se différencient en fonction de la nature de l'antigène présenté. Ce sont les cytokines sécrétées par la cellule présentatrice d'antigène ainsi que le type de co-stimulation qui vont déterminer en quoi va se différencier le lymphocyte T helper. Il existe trois sous-populations, les lymphocytes T helper 1, T helper 2 et T helper 17 (Tizard, 2013).

Les lymphocytes se différencient en T helper 1 sous l'action des IL-2 et IL-12 et sécrètent ensuite plusieurs autres cytokines comme les IL-2, les interférons (IFN) IFN- γ , les TNF- α , et des lymphotoxines. Ils stimulent ainsi la réponse immunitaire à médiation cellulaire en stimulant la phagocytose et la sécrétion par les macrophages d'IL-12. Ce type de réponse est plus utile lors d'infection par des agents intracellulaires comme les virus ou les mycobactéries (Tizard, 2013 ; Saalmüller, 2006).

Lorsque les cellules dendritiques ne sécrètent pas d'interleukines IL-12, les lymphocytes T se différencient plutôt en helper 2, surtout s'ils sont stimulés par des interleukines IL-2. Ils sécrètent ensuite des interleukines IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13.

La production d'IL-4 inhibe celle d'IFN- γ . Ceci favorise la multiplication des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines. Aucun effet n'est noté sur la réponse à médiation cellulaire. Cette réponse est adaptée aux infestations parasitaires par les helminthes mais moins efficace contre les organismes intra cellulaires (Tizard, 2013).

Enfin, les lymphocytes T helper se différencient en helper 17 lorsque les cellules présentatrices d'antigènes sécrètent les cytokines IL-6, IL-23 et IL-21 et le facteur de croissance transformant (TGF) TGF- β . Ils sécrètent ensuite les interleukines IL-17, IL-21 et IL-22. Ceci permet de stimuler le phénomène inflammatoire en provoquant la libération de cytokines pro-inflammatoires et de recruter des granulocytes et des macrophages. La libération de molécules antibactériennes est également stimulée. Ce type de réponse permet de lutter contre les bactéries et les myces extracellulaires (Tizard, 2013).

(3) Les lymphocytes T mémoires

Lors de la première division des lymphocytes T activés, deux cellules filles différentes sont créées. L'une d'elle est le précurseur des lymphocytes T actifs qui vont participer à la réponse immunitaire immédiate dans les tissus inflammés, l'autre est le précurseur de lymphocytes T mémoires. Ces derniers ont une durée de vie bien plus longue et sont destinés à rester dans les tissus lymphoïdes secondaires où ils vont se multiplier lentement et pouvoir reconnaître l'antigène pour lequel ils ont été activés lors d'une prochaine infection. Ces cellules peuvent ainsi persister entre 8 et 15 ans dans les tissus lymphoïdes (Tizard, 2013).

ii. Immunité à médiation humorale

Lorsque l'organisme est exposé à un nouvel antigène extracellulaire, la réponse immunitaire implique en général une production massive d'anticorps dirigés contre cet antigène. Le temps d'apparition de ces anticorps dans le sang peut être long, d'une semaine en moyenne. La concentration va ensuite augmenter pendant 2 à 3 semaines, se stabiliser puis diminuer jusqu'à disparaître. En revanche, si le même antigène est de nouveau rencontré, l'apparition d'anticorps dans le sang est beaucoup plus rapide et le taux devient rapidement plus important que lors de l'immunisation primaire. De plus, les anticorps vont perdurer plus longtemps dans le sang. Ceci est dû à la mise en place d'une mémoire immunitaire au cours de l'immunisation primaire (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

(1) Les lymphocytes B

Ce sont les lymphocytes B qui sont impliqués dans la réponse immunitaire acquise à médiation humorale. Ils se trouvent dans les nœuds lymphatiques, la rate, la moelle osseuse et les plaques de Peyer. Chaque lymphocyte B possède un grand nombre de récepteurs BCR identiques, avec la même structure que les immunoglobulines. Ces récepteurs permettent

de fixer des antigènes qui leur sont compatibles. Au cours de leur maturation, les sites de reconnaissances sont formés aléatoirement et chaque lymphocyte en possède un qui lui est propre (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

Lorsqu'un antigène s'est fixé sur un récepteur, une co-stimulation, le plus souvent réalisée par des interleukines sécrétées par des lymphocytes T helper activés par l'antigène, est nécessaire pour activer le lymphocyte B. Une fois activé, le lymphocyte se réplique à l'identique et les cellules filles sécrètent des immunoglobulines avec le même site de reconnaissance que les récepteurs qu'elles portent. Cette réaction est spécifique du fait que les immunoglobulines ne peuvent fixer que l'antigène initialement reconnu ou un de structure similaire. On parle alors de réaction croisée (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

Le délai entre l'entrée de l'antigène dans l'organisme et la détection d'anticorps dans le compartiment sanguin est du au fait que lors d'une première rencontre, seulement quelques lymphocytes B possèdent des récepteurs capables de fixer l'antigène. Il faut donc le temps à ces lymphocytes de se multiplier de façon suffisante pour que la quantité d'anticorps libérée soit décelable (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

Une fois que l'antigène est éliminé, les lymphocytes B ne sont plus stimulés et la production d'anticorps s'arrête. Cependant, des lymphocytes B persistent en tant que lymphocytes B mémoires, capables de synthétiser rapidement des anticorps en grande quantité en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène (Klein, 2013 ; Tizard, 2013).

(2) Les immunoglobulines

Ce sont des glycoprotéines, composées de 4 chaînes liées entre elles par des ponts disulfures, deux courtes et deux longues, respectivement appelées chaînes L et H. Une des extrémités est constante chez toutes les immunoglobulines et est nommée la portion Fc. Ceci leur permet d'être reconnues par les récepteurs Fc présents sur certaines cellules immunitaires ainsi que de se fixer sur les lymphocytes B. L'autre extrémité est variable d'une immunoglobuline à l'autre, ce qui leur permet à chacune de reconnaître un antigène différent. Chaque immunoglobuline possède deux sites de reconnaissance d'antigène identiques.

Elles sont capables de neutraliser les antigènes auxquels elles se fixent et de faciliter leur destruction. Les immunoglobulines (Ig) peuvent être réparties en 5 isotypes (Klein, 2013).

Les IgM sont un ensemble de 5 molécules d'immunoglobuline, possédant donc 10 sites de reconnaissance d'antigène identiques. Ce sont elles qui sont synthétisées en plus grand nombre lors de la réaction immunitaire primaire contre un antigène se trouvant en parentéral. Elles ne se trouvent que dans le sang du fait de leur grande taille (Klein, 2013).

Les IgG sont des monomères d'immunoglobuline et ont donc deux sites de reconnaissance d'antigène. Ce sont elles qui sont les plus nombreuses lors de la réponse immunitaire secondaire contre un antigène se trouvant en parentéral. Ils se trouvent dans le sang mais peuvent également passer dans d'autres fluides corporels (Klein, 2013).

Les IgA sont également des monomères lorsqu'elles sont dans le compartiment sanguin. En revanche, on les retrouve en bien plus grand nombre dans les sécrétions, où elles sont majoritaires, sous forme de dimères. On les trouve surtout au niveau des muqueuses, et elles sont fixées à des molécules qui les protègent des enzymes qui y sont présentes. Elles permettent de limiter la fixation et la pénétration des antigènes par les muqueuses (Klein, 2013).

Les IgE sont des monomères qui ont la particularité d'avoir 4 domaines constants sur leurs chaînes H. Elles sont le plus souvent liées à des basophiles ou des mastocytes par leur portion Fc. Elles jouent un rôle important dans les réactions allergiques (Klein, 2013).

Les IgD sont des monomères qui ne contiennent que deux domaines constants sur leurs chaînes H. Elles sont surtout liées aux lymphocytes B et sécrétés en quantité très faibles dans le sang (Klein, 2013).

d. Les tissus lymphoïdes

Les tissus lymphoïdes ont pour rôle de synthétiser et stocker les cellules lymphoïdes. Il en existe deux types : les tissus primaires où sont formées ces cellules et où s'effectuent les premières étapes de leur maturation, et les tissus secondaires qui contiennent des cellules lymphoïdes matures et aptes à participer aux défenses immunitaires (Day *et al.*, 2014).

i. Les tissus lymphoïdes primaires

Le tissu où est produite la majorité des cellules lymphoïdes est la moelle épinière. Elle contient des cellules souches qui vont par la suite se différencier en une des trois lignées hématopoïétiques, l'érythroïde, la myéloïde ou la plaquettaire. Les cellules sont peu différenciées quand elles quittent la moelle osseuse et seuls les lymphocytes B, précurseurs des cellules impliquées dans la réponse humorale, et T, précurseurs des cellules impliquées dans la réponse à médiation cellulaire, peuvent être reconnus sous leur forme immature.

La suite de la maturation a lieu dans d'autres tissus lymphoïdes primaires. Les tissus concernés ne sont pas les mêmes pour les lymphocytes B et les T (Day *et al.*, 2014).

Les lymphocytes T effectuent en grande partie leur maturation dans le thymus. Cet organe est situé en ventro-caudal du cœur et involue au cours de la croissance pour devenir invisible chez l'adulte. Son rôle est pourtant important dans la mise en place de l'immunité à

médiation cellulaire, puisque celle-ci est inexistante chez les sujets qui ne présentaient pas de thymus à la naissance, ou auxquels il a été retiré dans les premiers jours de vie. De plus, du tissu lymphoïde actif est toujours présent dans le thymus vestigial de l'adulte. Ainsi, s'il est retiré chez un sujet adulte, la quantité de lymphocytes présents dans le sang et l'efficacité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire diminuent (Day *et al.*, 2014).

La maturation dans le thymus consiste tout d'abord en une multiplication rapide des lymphocytes T. Ceux-ci sont ensuite testés pour éliminer par apoptose ceux qui possèdent des récepteurs avec une trop forte affinité pour les antigènes du soi et ceux qui ne possèdent pas les récepteurs nécessaires pour fixer efficacement les molécules des complexes d'histocompatibilité. En effet, les premières risquent de provoquer des phénomènes auto-immuns tandis que les secondes ne seront pas en mesure de participer efficacement à la réponse immunitaire. Le thymus exprime plus de 400 antigènes du soi différents ce qui permet d'exposer les cellules testées à une grande variété d'antigènes produits par les différents tissus de l'organisme et limiter le risque de troubles auto-immuns (Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

Une fois les lymphocytes T compétents sélectionnés, leur croissance est stimulée puis ils sont libérés dans la circulation sanguine. Ils rejoignent alors les tissus lymphoïdes secondaires pour poursuivre leur maturation et être stockés (Day *et al.*, 2104).

Les plaques de Peyer (PP) sont situées dans la muqueuse de l'intestin grêle. Chez le chien, une PP située dans l'iléon représente le site de maturation des lymphocytes B en particulier. Celles situées dans le jéjunum sont plutôt le site de maturation des lymphocytes T. La PP de l'iléon involue rapidement avec l'âge. Au contraire, les PP présentes dans le jéjunum persistent toute la vie de l'animal. La maturation dans ces tissus est similaire à celle du thymus (Day *et al.*, 2014).

ii. Les tissus lymphoïdes secondaires

Les tissus lymphoïdes secondaires permettent de stocker les cellules de l'immunité. Les nœuds lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme. Ils sont irrigués à la fois par les systèmes vasculaires sanguins et lymphatiques. Ils permettent de drainer les tissus environnants. Ils sont composés d'un cortex et d'une médula. Dans le cortex se trouvent de nombreux follicules contenant des lymphocytes B ainsi qu'une zone périphérique appelée paracortex qui contient des lymphocytes T. Dans la médula se trouvent des leucocytes (Day *et al.*, 2014).

La rate est un organe qui est irrigué par le système vasculaire sanguin mais pas par le système lymphatique. Elle contient deux types de tissus : la pulpe rouge qui contient des hématies et la pulpe blanche qui correspond aux tissus lymphoïdes. Les lymphocytes T ont

tendance à se regrouper autour des vaisseaux sanguins tandis que les lymphocytes B se regroupent dans des follicules. A l'interface entre les deux populations se trouve une population mixte (Day *et al.*, 2014).

Les autres tissus lymphoïdes ne sont pas encapsulés et se trouvent dans certaines muqueuses de l'organisme : ce sont les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Ainsi, chaque tissu est nommé en fonction de la muqueuse dans laquelle il se trouve (Tableau 1).

Tableau 1 : Nomenclature des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Muqueuse concernée	Nom du tissu lymphoïde associé
Digestive	GALT
Bronchique	BALT
Nasale	NALT
Conjonctive	CALT

Le GALT est en partie composé des plaques de Peyer (PP) qui contiennent des follicules remplis de lymphocytes B entourés de lymphocytes T. L'épithélium digestif présent au niveau des PP inclut des cellules spécialisées appelées cellules M. Elles sont capables de phagocytter des antigènes présents dans la lumière digestive et de les transporter vers les cellules des PP. Des vaisseaux lymphatiques permettent de relier ces tissus aux nœuds lymphatiques mésentériques. Les autres MALT suivent la même organisation (Day *et al.*, 2014).

3) Principe de la vaccination

La vaccination correspond à une immunisation active de l'animal. Elle consiste à introduire un antigène dans l'organisme afin d'induire une réponse immunitaire. Le principal bénéfice de cette procédure est la mise en place consécutive d'une mémoire immunitaire à long terme : lorsque l'organisme rencontrera à nouveau cet antigène, la réponse sera plus rapide et spécifique que lors de la première rencontre. L'individu sera ainsi protégé en cas d'infection par cet antigène. De plus il est possible de restimuler le système immunitaire avec des rappels vaccinaux afin de prolonger la protection (Day *et al.*, 2014).

Il y a tout de même un temps de latence entre la première mise en contact avec l'antigène et la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative compétente contre cet antigène. L'animal n'est donc pas protégé immédiatement après le premier vaccin (Day *et al.*, 2014).

Un vaccin idéal devrait remplir plusieurs conditions (Day *et al.*, 2014) :

- Etre reproductible avec des lots similaires
- Etre stable sans conditions de maintenance particulière
- Ne pas périmer trop vite
- Induire la réponse immunitaire appropriée pour protéger l'individu contre la maladie
- Induire une immunité au long terme
- Ne pas avoir d'effets secondaires
- Pouvoir être reproduit à grande échelle à moindre coût

4) Les vaccins canins disponibles en France

a. Vaccins vivants atténués

i. Principe

Les vaccins vivants atténués contiennent des organismes dont la virulence a été diminuée ou supprimée. Ils sont tout de même capables d'infecter l'organisme et s'y répliquer à bas bruit, sans provoquer de signes cliniques (Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

Plusieurs méthodes d'atténuation existent. Les pathogènes peuvent être transférés sur plusieurs culture cellulaires successivement, être cultivé dans un milieu qui ne leur est pas adapté ou subir un traitement thermique (Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

Dans certains cas, c'est un variant non pathogène qui est utilisé. Sa structure doit être assez proche pour provoquer une réaction croisée lors de l'infection par l'agent pathogène. Notamment, le passage de virus par une autre espèce que celle pour laquelle il est pathogène peut diminuer sa virulence (Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

L'utilisation de pathogènes vivants présente plusieurs avantages : la quantité d'antigène et le nombre de rappels nécessaires pour établir une réponse est plus faible, et la réponse induite dure longtemps. Les adjuvants ne sont pas nécessaires ce qui limite le risque de réaction d'hypersensibilité de l'hôte. Enfin, ces vaccins provoquent à la fois une réponse humorale et une réponse cellulaire (Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

L'utilisation d'organismes vivants peut tout de même être risquée. En effet, les organismes atténués ou modifiés mis au contact de ceux présents chez l'animal pourraient assimiler des gènes de virulence et devenir pathogènes.

ii. Particularité des vaccins à instillation nasale

Pour certains pathogènes, l'administration locale sur les muqueuses qui constituent le point d'entrée lors d'infection permet la mise en place d'une immunité locale efficace. Les organismes utilisés dans les vaccins muqueux doivent donc pouvoir rester en contact avec les surfaces concernées suffisamment longtemps pour être reconnus par le système immunitaire. C'est pourquoi ces vaccins contiennent des organismes vivants qui ont la capacité de se fixer et/ou pénétrer cette barrière. Ce type de vaccination provoque une réponse de type IgA au niveau de la muqueuse (Day *et al.*, 2014).

iii. Particularité des vaccins vectorisés

Grâce aux techniques de génie génétique, de nouvelles générations de vaccins, comme les vaccins vectorisés recombinants, ont vu le jour. La mise au point de ces vaccins vectorisés consiste à identifier le gène codant pour une protéine d'intérêt immunologique et de l'insérer dans le génome d'un virus ou d'une bactérie ne présentant pas de risque pathogène pour l'espèce cible du vaccin. Une fois inoculé, ce micro-organisme se multiplie et exprime la protéine sélectionnée et insérée dans son génome en grande quantité, induisant une réaction immunitaire de la part de l'hôte. Si la protéine a bien été choisie, une protection contre le pathogène initial est conférée. Ces vaccins ont l'avantage d'être efficaces et faciles et peu cher à produire. (Bertagnoli *et al.*, 2008 ; Day *et al.*, 2014 ; Tizard, 2013).

iv. Les maladies concernées

(1) La maladie de Carré

C'est une maladie provoquée par un morbilivirus de la famille des paramyxoviridae qui affecte principalement le chien chez les animaux de compagnie mais peut aussi toucher le furet. C'est un virus enveloppé à acide ribonucléique (ARN), peu résistant dans l'environnement (Ettinger *et al.*, 2016).

L'entrée du virus se fait par les muqueuses des voies respiratoires, lors de contact avec des sécrétions, des urines ou des fèces d'un chien malade. Il peut aussi être transmis par aérosols. Il contamine ensuite les macrophages présents sur place puis atteint les nœuds lymphatiques loco-régionaux où il se réplique. Il diffuse ensuite dans le sang jusqu'aux épithéliums digestifs, respiratoires, uro-génitaux et nerveux. Très rarement, la contamination peut se faire par voie trans-placentaire. Le temps d'incubation est de 1 à 3 semaines mais l'excrétion peut débuter 7 à 10 jours après l'infection (Sherding, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Une fois infectés, les chiens dont la réponse immunitaire n'est pas suffisante déclarent des signes cliniques. C'est pourquoi les jeunes chiens non vaccinés sont les plus touchés par

cette maladie. L'issue est la plus souvent fatale dans les 2 à 4 semaines. Les chiens dont la protection immunitaire est suffisante présentent une forme sub clinique sans séquelles par la suite. La mortalité est estimée à 50% (Hebert, 2014 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Les chiens atteints présentent de l'hyperthermie, puis du jetage nasal et oculaire, de la toux, de l'abattement et de l'anorexie. Les signes cliniques peuvent ensuite être très variés, avec des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), des troubles neurologiques (crises convulsives, ataxie, parésie, paralysie), des troubles oculaires (chorio-rétinite) et cutanés (hyperkératose des coussinets) (Hebert, 2014 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Certains chiens développent une immunité partielle qui limite les signes systémiques mais permet au virus d'atteindre le système nerveux central et d'entraîner une encéphalomyélite chronique (Sherding, 2006).

Le diagnostic de certitude est obtenu par la mise en évidence du virus sur un frottis conjonctival ou vaginal, amplification en chaîne par polymérase (PCR) sur sang, liquide céphalo-rachidien (LCR) ou organes cibles (poumons, cerveau, rein). En post mortem, des examens histologiques ou d'immunofluorescence peuvent être réalisés sur ces mêmes tissus ainsi que l'estomac, la vessie et les nœuds lymphatiques (Hebert, 2014 ; Ettinger *et al.*, 2016).

La prise en charge est uniquement symptomatique et les séquelles neurologiques sont possibles (Hebert, 2014 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins disponibles en France actuellement sont des vaccins à virus vivants atténués, plusieurs souches différentes étant utilisées en fonction de la firme pharmaceutique. De plus, des vaccins dits à « haut titre antigénique » sont commercialisés, ce qui permettrait de limiter les interférences des anticorps d'origine maternelle en dépassant leur capacité de fixation sur l'antigène. Les effets secondaires spécifiques à ce type de vaccins sont rares mais des cas d'encéphalomyélites chez des chiots de moins de 4 semaines ou des sujets très immunodéprimés ont été rapportés (Sherding, 2006).

(2) L'Hépatite de Rubarth

L'hépatite de Rubarth est provoquée par l'adénovirus canin de type 1, un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) nu très résistant dans l'environnement (Ettinger *et al.*, 2016).

La contamination se fait par les muqueuses oro-nasales de manière directe ou indirecte suite au contact avec des sécrétions, des urines ou des fèces contaminées. Le virus se propage ensuite par voie sanguine à l'ensemble de l'organisme et plus particulièrement au foie, aux endothéliums et aux épithéliums. La durée d'incubation est de 4 à 9 jours (Ettinger *et al.*, 2016).

L'infection des hépatocytes entraîne une hépatite nécrosante chronique. Les cellules endothéliales oculaires, rénales et vasculaires sont également souvent touchées, provoquant des œdèmes cornéens, des uvéites antérieures, des glomérulonéphrites ou des coagulations intra vasculaires disséminées (Ettinger *et al.*, 2016).

La maladie peut être suraigüe, entraînant la mort en quelques heures, ou aigüe, avec de l'hyperthermie, des signes digestifs comme des vomissements ou des diarrhées, une douleur abdominale importante, des hémorragies et une lymphadénopathie cervicale possiblement associés à des symptômes nerveux. Par ailleurs, des dépôts d'immuns complexes dans la chambre antérieure et dans les reins peuvent apparaître jusqu'à 1 mois après résolution des symptômes. De plus, l'excrétion dans les urines peut perdurer entre 6 et 9 mois après guérison (Ettinger *et al.*, 2016).

Le diagnostic de certitude se fait par PCR effectuée sur des excréta ou des écouvillons oculaires, nasaux ou pharyngés. Les sérologies ne permettent pas de distinguer l'adénovirus de type 1 de l'adénovirus de type 2 (H ou A), un des agents responsables de la toux du chenil. (Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins disponibles sont des vaccins vivants atténués contenant l'adénovirus canin de type 2, qui permet également une protection croisée avec l'adénovirus canin de type 1. En effet, ce dernier n'est plus utilisé dans les vaccins car plusieurs cas d'œdèmes cornéens ont été rapportés suite à son utilisation (Ettinger *et al.*, 2016).

(3) La parvovirose

La parvovirose est provoquée par le parvovirus canin (P), de type 2a, 2b ou 2c (Ettinger *et al.*, 2016 ; Altman *et al.*, 2017). C'est un virus à ADN non enveloppé, très résistant et pouvant persister 5 à 7 mois dans l'environnement (Prittie, 2004).

La transmission peut se faire soit directement soit indirectement par voie oro-fécale, et l'excrétion fécale peut se poursuivre jusqu'à deux semaines après guérison. Le virus migre ensuite jusqu'aux nœuds lymphatiques loco-régionaux où il se réplique avant de disséminer par voie sanguine à tout l'organisme. Il touche principalement les cellules en répliation et notamment la moelle osseuse, les tissus lymphopoïétiques et les entérocytes des cryptes de Lieberkühn (Prittie, 2004 ; Ettinger *et al.*, 2016).

L'incubation dure en moyenne 4 jours avant l'apparition de signes d'entérite aigüe. Les chiens touchés présentent alors de l'hyperthermie, de l'abattement marqué, de l'anorexie, ainsi que des vomissements et des diarrhées liquides parfois hémorragiques. Ces derniers peuvent rapidement provoquer une forte déshydratation. La fragilisation de la muqueuse digestive facilite la prolifération bactérienne et le passage des bactéries dans le sang, pouvant entraîner une septicémie ou une endotoxémie. Sans traitement, la mortalité peut

atteindre les 91% (Prittie, 2004 ; Goddard *et al.*, 2010 ; Ettinger *et al.*, 2016). Au contraire, le pronostic est bien meilleur en cas de prise en charge avec une mortalité de 10 à 20 % (Hebert, 2014).

Certaines races de chiens seraient plus sensibles à cette maladie, notamment les Rottweilers, Bouviers bernois, Pinschers, Cockers, Beaucerons, Retrievers, et Pitt bull terriers. Ceci semble être soit d'origine héréditaire soit dû à une réponse vaccinale particulière chez ces races (Prittie, 2004 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Le diagnostic s'effectue souvent par test ELISA sur fèces, même si la sensibilité n'est pas optimale. La PCR sur écouvillon rectal est plus fiable mais rarement utilisée en routine (Ettinger *et al.*, 2016 ; Herbert, 2014).

Il n'y a pas de traitement spécifique contre le parvovirus, la prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique. Des antibiotiques sont également recommandés pour limiter les risques de septicémie (Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins disponibles actuellement en France contiennent du parvovirus canin de type 2 vivant atténué, permettant une protection efficace contre l'infection par les parvovirus canins de type 2, 2a et 2b (Cavalli *et al.*, 2008). Des doutes sont encore présents quant à la durée et l'efficacité de la protection conférée contre le type 2c, ce dernier étant plus fréquemment isolé chez des chiens vaccinés déclarant la maladie (Miranda *et al.*, 2016 ; Decaro *et al.*, 2012). De même que pour les vaccins contre la maladie de Carré, des vaccins dits à « haut titre antigénique » existent contre la parvovirose.

(4) La toux du chenuil

La toux de chenuil est une maladie pouvant être causée par plusieurs agents différents, les infections par plusieurs agents simultanément étant courantes (Buonavoglia *et al.*, 2007). Ces agents peuvent être viraux comme l'adénovirus canin de type 2, le virus parainfluenza canin (Pi), ou plus rarement le réovirus canin de type 1, 2 ou 3 et l'adénovirus canin de type 1. La bactérie *Bordetella bronchiseptica* (Bb) est également souvent impliquée, ainsi que certains mycoplasmes et uréoplasmes (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

C'est une maladie très contagieuse et la transmission peut se faire aussi bien de manière directe, par les aérosols émis par les chiens infectés, que de manière indirecte (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Dans la majorité des cas, les chiens atteints présentent de la toux d'abord sèche puis productive, sans atteinte de l'état général. Le pronostic est généralement bon, avec une guérison spontanée en 1 à 2 semaines (Ettinger *et al.*, 2016).

En revanche, chez des individus très jeunes ou immunodéprimés, des surinfections bactériennes du tissu pulmonaire peuvent se développer, provoquant des cas graves voire mortels de bronchopneumonie (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

La prise en charge est principalement symptomatique, un traitement antibiotique étant conseillé pour éviter les surinfections bactériennes (Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins actuellement disponibles en France contre la toux du chenil sont dirigés contre le virus Parainfluenza canin, l'adénovirus canin de type 2 et *Bordetella bronchiseptica*. La vaccination n'empêche pas toujours la maladie mais en limite la gravité le cas échéant (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

L'Adénovirus canin de type 2:

Le virus pénètre dans l'organisme par voie oro-nasale, puis se réplique dans les cellules épithéliales de la muqueuse nasale, du pharynx, des amygdales, de la trachée, des bronches, des glandes péri-bronchiques, et des cellules épithéliales alvéolaires de type deux. Le virus peut parfois atteindre les nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens et bronchiques ou le tube digestif (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016) .

Les vaccins actuellement disponibles en France contiennent l'adénovirus canin de type 2 atténué, et sont les mêmes que ceux utilisés contre l'hépatite de Rubarth. (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Le Virus parainfluenza canin :

Le virus pénètre dans l'organisme par voie oro-nasale puis se réplique dans les cellules de la muqueuse nasale, pharyngée, trachéale, bronchique et les nœuds lymphatiques locaux (Buonavoglia *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins actuellement disponibles en France contiennent pour la plupart des virus parainfluenza canins vivants atténués, sauf un qui contient des virus parainfluenza canins inactivés. La plupart sont des vaccins à administration parentérale, mais un vaccin à instillation intra-nasale est également disponible.

Bordetella bronchiseptica :

La transmission s'effectue directement par les aérosols d'animaux infectés et provoque une trachéobronchite (Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins actuellement disponibles en France contiennent des bactéries vivantes atténuées et sont administrés par voie parentérale ou intra-nasale.

b. Vaccins inactivés

i. Principe

Il n'est pas possible d'atténuer la virulence de certains pathogènes tout en gardant leur pouvoir infectieux. Les vaccins contre ces pathogènes peuvent alors être des vaccins sous-unités, contenant des parties inertes de cet organisme, ou contenir l'organisme entier inactivé et donc incapable de se répliquer (Day *et al.*, 2014).

L'inactivation doit tout de même permettre de garder l'intégrité structurelle de l'antigène ou de ses épitopes immunogènes principaux afin que ceux-ci soient bien reconnus par le système immunitaire. Elle peut être obtenue par des traitements chimiques tels que le formaldéhyde ou les agents alkylants, qui stabilisent les structures protéiques avec la formation de liaisons stables entre elles, ou l'acétone et les alcools, qui ne dénaturent que très peu les protéines (Day *et al.*, 2014).

Ces vaccins sont plus stables et se conservent donc plus facilement. Le retour de virulence n'est pas possible avec ces vaccins qui sont donc sans danger même chez les sujets immunodéprimés. En revanche, la réponse immunitaire induite est souvent plus faible. Ces vaccins nécessitent plusieurs injections et induisent une immunité de courte durée, rarement supérieure à 1 an. C'est pourquoi l'utilisation de vaccins vectorisés est intéressante, puisqu'ils peuvent permettre l'inoculation d'organismes vivants ou non, génétiquement modifiés pour exprimer des épitopes d'intérêt immunologique en grande quantité sans présenter de dangers de développer la maladie concernée pour l'hôte (Day *et al.*, 2014).

ii. Maladies concernées

(1) La leptospirose

La leptospirose est une zoonose provoquée par l'agent *Leptospira interrogans* (L), dont il existe un grand nombre de sérovars différents. En France, les sérovars les plus fréquemment responsables de maladie chez le chien sont Icterohaemorrhagiae puis Australis et Canicola (Hazart *et al.*, 2010), mais il en existe d'autres comme Autumnalis, Grippotyphosa, Pyrogenes, Sejroe et Pomona (Schuller *et al.*, 2015 ; Kodjo, 2017 ; Spiri *et al.*, 2017).

La transmission se fait principalement par contact avec de l'urine contaminée au niveau des muqueuses ou d'une plaie. Les spirochètes pouvant survivre quelques jours dans l'eau, des points d'eau contaminés peuvent également être à l'origine de l'infection. Un réservoir important est maintenu au sein de la faune sauvage, et principalement chez les rongeurs. De plus, l'excrétion urinaire perdure plusieurs mois après la guérison clinique. La

leptospirose a un caractère saisonnier et est plus fréquente pendant les périodes chaudes et les fortes précipitations (Figure 1) (Major *et al.*, 2014 ; Schuller *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016 ; Kodjo, 2017).

La période d'incubation est très variable, de 2 à 20 jours, mais dure le plus souvent 1 semaine (Kodjo, 2017). Une fois entrées dans l'organisme, les leptospires se multiplient et se propagent rapidement dans la circulation sanguine. Elles se concentrent ensuite principalement dans le foie et les reins (Schuller *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016).

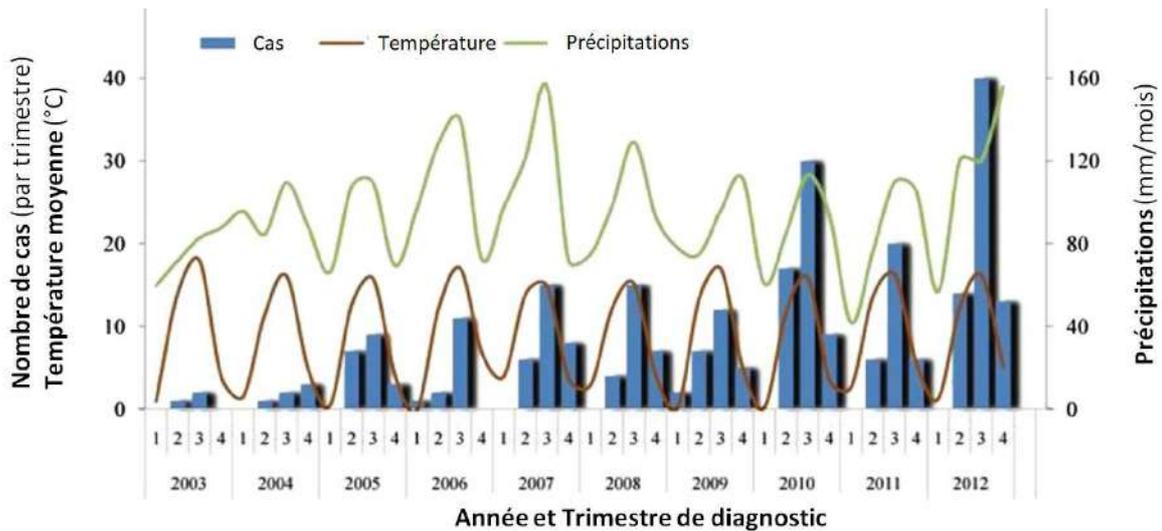


Figure 1 : Distribution de 256 cas de leptospirose par trimestre dans les principaux cantons suisses affectés (2003–2012) et les courbes de températures et précipitations correspondantes (Major *et al.*, 2014)

Cliniquement, la leptospirose provoque le plus souvent des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, des insuffisances hépatiques et des troubles respiratoires. Cependant, les bactéries peuvent aussi atteindre d'autres tissus comme la rétine, la rate et les muscles squelettiques. De plus, l'évolution peut être de suraiguë à chronique, la présentation clinique peut donc être très différente d'un cas à l'autre (Schuller *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Pour obtenir un diagnostic de certitude, la recherche des leptospires par PCR peut être réalisée sur du sang ou de l'urine. La recherche d'anticorps dirigés contre les différents sérovars de leptospires peut être réalisée avec les techniques de Microscopic Agglutination Test (MAT) ou Enzyme-Linked Immuno Assay (ELISA), mais la sensibilité et la spécificité sont plus faibles. En effet, en début de phase clinique, les chiens peuvent être séronégatifs, et la vaccination peut entraîner des résultats positifs. Pour le MAT, il est donc préférable de réaliser deux fois le test à 1 à 2 semaines d'intervalle, une augmentation marquée des anticorps entre ces deux tests étant fortement en faveur d'une leptospirose (Schuller *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Le traitement consiste en une antibiothérapie en deux phases. En effet, il a été démontré que la doxycycline permet d'éliminer la bactérie dans tous les tissus dont les reins. En revanche, celle-ci n'étant disponible que par voie orale, il est conseillé d'utiliser en premier lieu de la pénicilline G, de l'ampicilline ou de l'amoxicilline par voie intraveineuse tant que les chiens sont nauséux. Ce premier traitement permet l'élimination des leptospires du sang et une amélioration clinique, permettant ensuite l'administration de doxycycline par voie orale. Ce traitement antibiotique doit être associé à un traitement symptomatique de soutien (Schuller *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Les vaccins actuellement disponibles sur le marché contiennent 2, 3 ou 4 sérovars différents. L'utilisation des vaccins bivalents contenant les sérovars *Canicola* et *Icterhaemorrhagiae* (L2), qui étaient les plus fréquents, a permis de diminuer leurs prévalences. En revanche, d'autres sérovars ont pris leur place (Sessions *et al.*, 2004). C'est pourquoi des vaccins trivalents, contenant *Leptospira kirschneri* grippotyphosa en plus (L3 ou L-multi), et tétravalents, avec l'addition de *Leptospira interrogans* Australis (L4), ont été mis sur le marché.

Les vaccins induisent une immunité contre les sérovars qu'ils contiennent et peuvent aussi provoquer une séroconversion pour d'autres sérovars, sans qu'une immunité efficace contre ces derniers ne soit assurée (Schuller *et al.*, 2015 ; Spiri *et al.*, 2017). En revanche, ils ne garantissent pas de protection contre l'infection, le portage chronique ou l'apparition de signes cliniques si la souche infectieuse est très virulente. Dans ce cas, ils réduisent tout de même la gravité des signes cliniques et empêchent l'excrétion urinaire (André Fontaine, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2016 ; Schreiber *et al.*, 2005).

(2) La rage

La rage (R) est une maladie provoquée par un *Lyssavirus*, capable d'infecter tous les mammifères, et est donc une zoonose. Elle est considérée comme un danger sanitaire important, étant toujours mortelle une fois les symptômes déclarés. La France est indemne de cas de rage autochtone depuis 2001 grâce à une large campagne de vaccination des animaux domestiques ainsi que des animaux sauvages grâce à des appâts contenant des vaccins par voie orale (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2015).

La rage est transmise le plus souvent par le biais de la salive lorsque celle-ci entre en contact avec une plaie. La morsure est donc la voie de transmission principale, d'autant plus que le virus provoque un comportement agressif (Ettinger *et al.*, 2016 ; Dacheux *et al.*, 2011).

La période d'incubation est très variable et peut durer d'une semaine à 6 mois, même si elle dure en général quelques semaines. Le virus migre alors de la plaie vers les nerfs environnants puis remonte jusqu'au système nerveux central. La phase clinique dure

quelques jours et finit toujours par la mort de l'animal. L'excrétion salivaire débute quelques jours avant les signes cliniques (Ettinger *et al.*, 2016).

Le vaccin antirabique protège contre l'apparition de la maladie (Nokireki *et al.*, 2017). C'est le seul moyen de protection disponible pour les animaux, car aucun traitement n'existe une fois les symptômes déclenchés, et l'administration de vaccin ou de sérothérapie post-infection est interdite chez les animaux non vaccinés. En effet, un animal suspect d'avoir été infecté par le virus rabique et non vacciné doit être mis sous surveillance jusqu'à ce qu'il déclenche des signes cliniques, ou que la période d'incubation maximale de 6 mois soit passée. En cas de mort de l'animal lors de cette période de 6 mois, des prélèvements doivent être réalisés sur l'animal afin d'établir un diagnostic de certitude. (Code rural et de la pêche maritime, Article R223-32 à Article R223-36).

Le diagnostic doit être réalisé dans un centre de référence habilité. Il y en a deux en France, à savoir le Centre national de référence pour la rage (CNRR) de l'Institut Pasteur à Paris, réservé au testage de patients suspects humains ou d'animaux suspects ayant pu transmettre la maladie à un homme, et le Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages de l'ANSES à Nancy, réservé aux autres cas concernant des animaux (Dacheux *et al.*, 2011). Les prélèvements se font uniquement suite à la mort de l'animal et peuvent être effectués dans le cerveau, en prenant du bulbe rachidien, de l'hippocampe, du cortex cérébral ou du cervelet. Le plus souvent, pour les petits animaux de compagnie, c'est la tête entière qui est envoyée. Pour établir le diagnostic de certitude, le virus peut être détecté par isolement ou RT-PCR (Dacheux *et al.*, 2011).

(3) La piroplasmose

La piroplasmose est provoquée par un protozoaire de type *Babesia*, *Babesia canis* ou plus rarement *Babesia vogeli* (René-Martellet *et al.*, 2012), qui touche uniquement le chien. Ce protozoaire est transmis par deux espèces de tiques, *Rhipicephalus sanguineus* et *Dermacentor reticulatus*, lors d'un repas de sang. La répartition de la maladie suit donc la répartition de ces populations de tiques et le nombre de cas est plus élevé pendant les périodes d'activité des tiques en automne et au printemps (Bourdoiseau, 2006 ; René-Martellet *et al.*, 2012).

Une fois inoculé, *Babesia canis* entre dans les hématies où il se multiplie avant de provoquer une hémolyse. Les signes cliniques comprennent donc un syndrome hémolytique caractérisé par une anémie marquée et une bilirubinémie, ainsi que de l'hyperthermie, de l'abattement et de l'anorexie (Bourdoiseau, 2006 ; René-Martellet *et al.*, 2015 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Du fait de l'hémolyse importante provoquée, une insuffisance rénale aigüe potentiellement mortelle peut se déclarer. Mais la clinique peut prendre d'autres formes,

avec une évolution parfois chronique ou des signes locomoteurs, nerveux, oculaires, digestifs ou vasculaires (Bourdoiseau, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2016).

La prise en charge consiste en l'administration d'imidocarbe, qui empêche la multiplication des parasites. Un traitement symptomatique peut y être associé en fonction de l'état clinique du chien (Bourdoiseau, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2016).

Le vaccin actuellement disponible en France contient des antigènes solubles dérivés de *Babesia canis* et limite uniquement l'apparition de signes cliniques graves. L'utilisation d'antiparasitaires externes est donc recommandée en complément du vaccin (Bourdoiseau, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2016).

(4) La leishmaniose

La leishmaniose est une maladie provoquée par un protozoaire de type *Leishmania*, et plus précisément *Leishmania infantum* en France. Ce parasite est transmis par les phlébotomes femelles lors d'un repas de sang (Hebert *et al.*, 2014). La maladie est donc présente dans les régions endémiques de ces insectes, à savoir les zones de bioclimat méditerranéen pour le vecteur *Phlebotomus perniciosus* et plutôt les zones boisées mixtes de moyenne montagne, comme les Cévennes, pour le vecteur *Phlebotomus ariasi*. Ces zones ont tendance à s'étendre de plus en plus vers l'intérieur et le Nord du pays (Figure 2) (Chamaillé *et al.*, 2010).

Les chiens les plus susceptibles d'être infectés sont ceux vivant dans les zones rurales (Muniesa, 2016).

Le parasite est inoculé sous forme promastigote. Il est ensuite phagocyté par des macrophages, à l'intérieur desquels il change de forme et devient amastigote, ayant alors la capacité de se multiplier jusqu'à provoquer l'éclatement de la cellule hôte. Il peut alors être phagocyté par d'autres macrophages et continuer à se multiplier ou être ingéré par un phlébotome lors d'un repas de sang (Hosein *et al.*, 2017 ; Hebert, 2014). Via les macrophages, les leishmanies atteignent les différents tissus lymphoïdes et notamment la moelle osseuse, puis d'autres tissus comme la peau, le foie, les reins, le tube digestif, les yeux ou les articulations. Il faut entre 3 mois et plusieurs années avant que ne se déclarent les signes cliniques (Hebert, 2014).

La clinique est très variable et d'évolution plutôt chronique. Des lésions cutanées comme de l'alopecie, des pustules et des ulcérations sont fréquentes, ainsi qu'un amaigrissement progressif dû à la fois à une baisse d'appétit et à une amyotrophie. Une adénomégalie et une anémie sont souvent présentes. Les parasites peuvent également provoquer des insuffisances rénales et hépatiques, des lésions oculaires et des boiteries (Hebert, 2014).

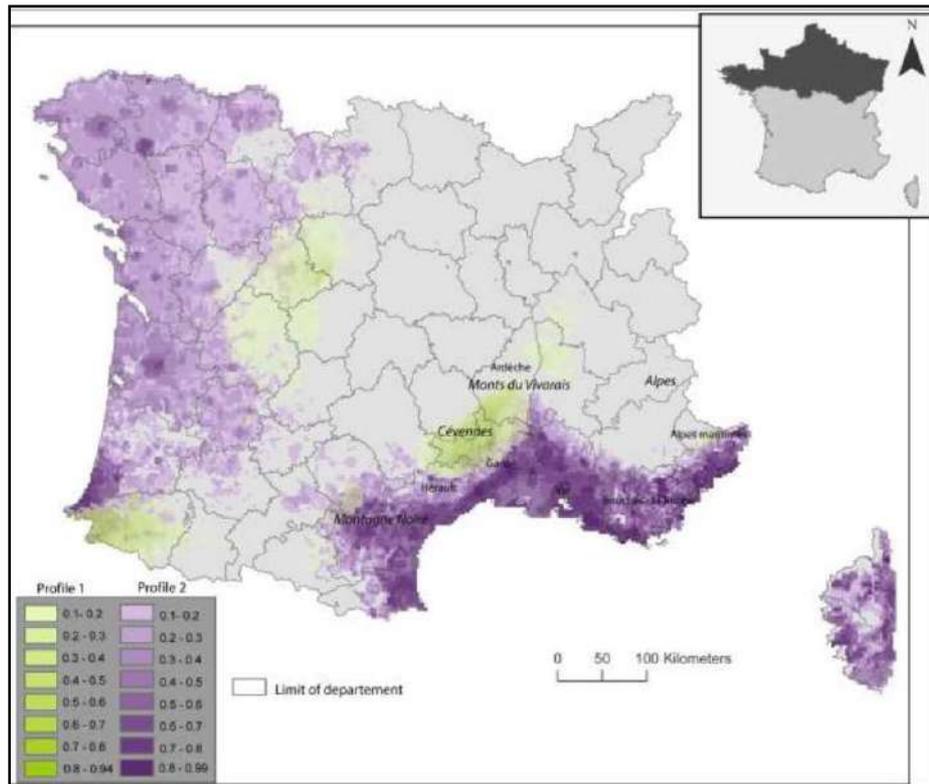


Figure 2 : Probabilité d'infection par *Leishmania infantum* chez le chien. Les zones permettant la transmission du parasite par les phlébotomes *P. ariasi* et *P. perniciosus* sont respectivement représentées en vert et en violet (Chamaillé *et al.*, 2010).

Le diagnostic de certitude se fait soit par visualisation du parasite sur prélèvement de moelle osseuse, ponction de nœuds lymphatiques ou biopsie cutanée au niveau de lésions évocatrices. Une PCR peut également être réalisée sur sang, moelle osseuse, liquide synovial, LCR ou ponction de nœud lymphatique. Une sérologie positive ne signifie pas que l'animal est atteint de leishmaniose en l'absence de signes cliniques évocateurs associés (Hebert, 2014).

Le traitement consiste en une association de deux molécules : l'antimoniote de méglumine ainsi que l'allopurinol. Ce traitement ne permet que rarement la guérison totale, mais une rémission est possible si les lésions organiques ne sont pas trop importantes.

Il existe actuellement deux vaccins sur le marché. Le CaniLeish®, disponible depuis 2011, contient des protéines excrétées sécrétées de *Leishmania infantum*. Le LetiFend®, disponible depuis 2018, contient des protéines recombinantes Q de *Leishmania infantum* MON-1, qui correspondent à la fusion de 5 antigènes immunogènes exprimés par le parasite. Ce dernier entraîne une réponse immunitaire efficace dès la première injection, avec un délai de 14 jours, tandis que le CaniLeish® nécessite trois injections de primo vaccination. De plus, le LetiFend® semble mieux toléré (Fernández Cotrina *et al.*, 2018). Son efficacité est évaluée à 72% (Fernández Cotrina *et al.*, 2018) pour la prévention des cas cliniques de

Leishmaniose avérés, ce qui est proche du CaniLeish® avec 68,4% (Olivia *et al.*, 2014). En revanche, le manque de recul avec le LetiFend® ne permet pas de conclure quant à une éventuelle différence d'innocuité et d'efficacité entre les deux vaccins (Fernández Cotrina *et al.*, 2018).

(5) La maladie de Lyme

La maladie de Lyme, ou borréliose, est provoquée par un spirochète, *Borrelia burgdorferi*. Cette bactérie est transmise par la tique *Ixodes ricinus* lors d'un repas de sang. Les petits mammifères sauvages, et en particulier les rongeurs, constituent un réservoir. Les chiens, même s'ils peuvent être infectés, présentent rarement des signes cliniques. Les jeunes chiots sont les plus sensibles (Ettinger *et al.*, 2016).

Les signes cliniques sont souvent intermittents, avec des boiteries dues à une polyarthrite, ainsi que des symptômes systémiques peu spécifiques comme de l'anorexie, de l'abattement, de l'hyperthermie. Des insuffisances rénales, des arthrites rhumatoïdes, des méningites ou des myocardites ont également été rapportées (Ettinger *et al.*, 2016).

La prise en charge est basée sur une antibiothérapie de longue durée, de minimum 1 mois, pour éliminer le portage rénal, avec de la doxycycline, de l'amoxiciline ou de la céfalexine. Une amélioration clinique est habituellement observée après 2 jours de traitement. (Ettinger *et al.*, 2016 ; Littman *et al.*, 2018).

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France et contiennent soit des bactéries de type *Borrelia burgdorferi* inactivées seules, soit une combinaison de *Borrelia burgdorferi*, *afzeli* et *gariini* inactivées. Le taux d'efficacité de ce vaccin est mal connu, d'autant plus que la durée de la protection conférée semble très variable et plutôt courte par rapport à celle des autres vaccins. L'utilisation d'antiparasitaires externes reste donc fortement recommandée malgré la vaccination (Littman *et al.*, 2018).

(6) L'herpès-virose

L'herpès-virose est provoquée par un α -herpesvirus enveloppé à ADN. Les chiots de moins d'un mois sont les principaux touchés. La transmission se fait soit par voie transplacentaire lors des deux derniers tiers de la gestation, ou par voie oro-nasale après la naissance. La transmission peut également se faire par voie vénérienne. Le virus étant peu résistant dans l'environnement, la transmission indirecte est rare (Ettinger *et al.*, 2016 ; Thebault, 2004).

Le virus se réplique dans les amygdales et la muqueuse oro-pharyngée puis migre par voie sanguine au reste de l'organisme. Il peut également entrer en latence et se réactiver lors d'un stress, de la mise bas, ou d'une immunodépression (Ettinger *et al.*, 2016 ; Thebault, 2004 ; Chabchoub *et al.*, 2006).

En cas d'infection in utéro, le virus peut provoquer des résorptions fœtales ou des avortements. Si les chiots arrivent à terme, ils naissent porteurs du virus (Thebault, 2004). Une infection dans les deux premières semaines de vie provoque une mort en vingt-quatre à quarante-huit heures suite à un abattement marqué, une hyperthermie, des troubles digestifs, du jetage, des signes nerveux, des pétéchies et des papules. En cas de survie, des séquelles neurologiques importantes perdurent. Chez les chiens de plus de deux semaines, l'infection se manifeste de façon subclinique ou par des troubles respiratoires, oculaires ou génitaux modérés, comme par exemple une vaginite ou une balanopostite. Ces signes disparaissent spontanément en deux semaines (Ettinger *et al.*, 2016 ; Thebault, 2004).

Il n'y a pas de traitement, le rôle du vaccin est donc primordial pour limiter la mortalité dans les portées.

Un seul vaccin est actuellement disponible en France et contient des protéines d'enveloppe purifiées du virus. Il n'est utile que pour les femelles gestantes et permet à la fois d'empêcher la virémie et d'assurer la transmission d'un fort taux d'anticorps d'origine maternelle aux chiots afin de les protéger lors des premières semaines de vie. (Ettinger *et al.*, 2016 ; Thebault, 2004). Il permet alors une forte diminution de la mortalité chez les jeunes chiots d'élevages contaminés (Chabchoub *et al.*, 2006).

(7) La toux du chenil (cf 4.a.iii)

Contrairement aux autres vaccins mentionnés précédemment (cf 4.a.iii), le Pneumodog®, dirigé contre la toux du chenil, contient des formes inactivées du virus parainfluenza canin ainsi que de *Bordetella bronchiseptica*.

iii. Les différents adjuvants

Les organismes inactivés ou les parties inertes d'organismes ne possèdent qu'un faible pouvoir immunogène. Pour que les vaccins les contenant soient efficaces, des adjuvants sont rajoutés pour stimuler voire orienter la réponse immunitaire (Tizard, 2013). En effet, un adjuvant immunologique est une substance qui augmente, active ou rend plus rapide la réaction immunitaire recherchée par la vaccination. En fonction du type d'adjuvant, la réaction peut également être dirigée soit vers une réaction à médiation cellulaire ou humorale (Gerds, 2015).

(1) Les sels d'aluminium

Dans les vaccins canins, le type d'adjuvant le plus utilisé correspond aux sels d'aluminium, comme les hydroxydes d'aluminium ou les phosphates d'aluminium. Ils retardent la destruction des antigènes, qui sont donc présents plus longtemps dans l'organisme ce qui augmente le temps de stimulation du système immunitaire. L'inflammation qu'ils provoquent entraîne le recrutement d'un grand nombre de

macrophages. Les antigènes passent ensuite progressivement vers les autres tissus, stimulant de manière prolongée le système immunitaire.

Ces adjuvants ont tendance à stimuler une réponse Th2 contre les antigènes inoculés en attirant les macrophages et les cellules dendritiques. Ils sont donc intéressants dans le cas de pathogènes extracellulaires (Gerdt, 2015). Ils sont utilisés dans tous les vaccins antirabiques, les vaccins contre la maladie de Lyme, certains vaccins leptospirose tétravalents ainsi qu'un des vaccins injectables contre la toux du chenil.

(2) Les saponines

Un autre type d'adjuvant est également utilisé pour le chien, à savoir les saponines. Ce sont des glycosides extraits de plantes et purifiés afin de ne conserver que leurs propriétés immunologiques. Ils sont capables d'induire une réaction immunitaire cellulaire T ainsi qu'une réponse humorale (Gerdt, 2015). Ils sont présents dans un des vaccins contre la Leishmaniose, le CaniLeish®, ainsi que dans le vaccin contre la piroplasmose, le Pirodog®.

(3) Les émulsions huileuses

Enfin, des adjuvants huileux peuvent également être trouvés. Ils permettent la formation d'émulsions de gouttelettes microscopiques stables. Une fois injectés, ces adjuvants forment un dépôt et libèrent progressivement les antigènes (Gerdt, 2015). Le vaccin contre l'herpès-virose est le seul à contenir un de ces adjuvants, de type eau dans huile, à savoir l'huile de paraffine.

5) Guide de vaccination

a. Vaccination des jeunes animaux de moins d'1 an

i. *Les anticorps d'origine maternelle*

A la naissance, le système immunitaire est encore immature et ne permet pas une protection efficace de l'organisme. Dans les premières semaines de vie, ce sont des anticorps reçus de la mère qui permettent la reconnaissance et la destruction des antigènes étrangers. Un nouveau né n'est donc protégé que contre les maladies auxquelles la mère a été exposée, que ce soit par infection naturelle ou vaccination (Chastant Maillard *et al.*, 2013).

Les anticorps d'origine maternelle peuvent être obtenus de plusieurs façons. Un passage transplacentaire est possible chez la chienne mais se limite à quelques IgG, ce qui leur confère au maximum 5% du taux sérique de leur mère. La majorité de cette immunisation passive provient donc des anticorps présents dans le colostrum. C'est

pourquoi l'ingestion du colostrum est primordiale. De plus, elle doit être réalisée dans les 6 à 15h après la naissance, tant que la muqueuse digestive est suffisamment perméable pour permettre le passage des différentes immunoglobulines. La fermeture de cette barrière se termine entre 16 et 24h après la mise bas (Chastant Maillard *et al.*, 2013).

Cependant, ces anticorps interfèrent avec la vaccination. En effet, ils se fixent sur les antigènes vaccinaux qui sont détruits avant d'avoir pu être présentés au système immunitaire de l'animal. Ceci pose surtout un problème dans le cas des vaccins vivants atténués, puisque leur efficacité dépend de leur capacité à se multiplier dans l'organisme. Les anticorps d'origine maternelle doivent donc être dégradés avant que le jeune puisse mettre en place une réponse humorale endogène lors d'une telle vaccination (Day *et al.*, 2014).

Mais, avec la décroissance du taux maternel, l'efficacité de la protection apportée au jeune diminue. Il existe donc une fenêtre de susceptibilité au cours de laquelle le taux d'anticorps maternelle devient trop faible pour protéger l'animal alors que celui n'a pas pu mettre en place de réponse immunitaire suite aux vaccinations (Day *et al.*, 2014).

Il est impossible de prévoir quand ce trou immunitaire sera présent chez un individu donné car la variation interindividuelle est très importante, même au sein d'une même portée, et dépend de la quantité d'immunoglobulines ingérée et absorbée par l'animal. On estime que la fenêtre de susceptibilité peut arriver entre 6 et 12 semaines d'âge (Day *et al.*, 2014).

Cependant, cette immunisation passive par la mère peut ne pas avoir lieu. Le colostrum peut ne pas être synthétisé au bon moment, lors de mise bas ou de lactation précoces. Il peut être de mauvaise qualité si la mère présente des carences ou n'a pas été immunisée contre les maladies d'importance. Enfin, le nouveau-né peut présenter un défaut d'absorption soit parce qu'il n'a pas pu boire suffisamment de colostrum, ou parce qu'il ne possède pas les enzymes nécessaires à l'absorption des immunoglobulines (Day *et al.*, 2014).

ii. Protocole de vaccination

L'efficacité des anticorps d'origine maternelle pouvant décliner dès l'âge de 6 semaines, la vaccination peut avoir un intérêt dès cet âge (Day *et al.*, 2016). Cependant, la plupart des RCP conseillent une primo vaccination à partir de 8 semaines.

Le World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) recommande de réaliser la première injection de primo vaccination pour les valences essentielles entre 6 et 8 à 9 semaines d'âge. Puis, une injection toutes les 3 à 4 semaines est à réaliser jusqu'à l'âge de 16 semaines, à partir duquel les risques d'interférences des anticorps d'origine maternelle sont très faibles (Tableau 2) (Day *et al.*, 2016). Pourtant, la plupart des RCP de vaccin préconisent

uniquement deux injections de primo-vaccination chez le chiot, quel que soit l'âge lors de la première injection. Ainsi, les chiens vaccinés selon un tel protocole peuvent ne pas développer d'immunité vaccinale lors de la primo vaccination, surtout si la dernière injection est réalisée à 12 semaines ou moins. Dans ce cas, il est recommandé d'avancer le premier rappel vaccinal habituellement effectué autour d'1 an, aux 6 mois du chien. Passé 16 semaines, une seule injection de primo vaccination suffit (Day *et al.*, 2016).

Pour ce qui est des valences non essentielles, le choix des vaccins utilisés doit être en fonction du mode de vie et des données épidémiologiques locales, le but étant de ne vacciner que contre des pathogènes avec lesquels le chien pourrait être en contact (Tableau 2).

Tableau 2 : Protocoles de primo vaccination chez chien de moins d'1 an

	Age requis	Nombre d'injections	Intervalle entre les injections	Indications
Maladie de Carré (C/D)		1 à 4	3 à 5 semaines	Pour tous les chiens
Parvovirose (P)	6 semaines	1 à 4	3 à 5 semaines	Pour tous les chiens
Hépatite de Rubarth (H/A)		1 à 4	3 à 5 semaines	Pour tous les chiens
Leptospirose (L)	6 à 8 semaines	2	3 à 5 semaines	Contacts avec des points d'eau, lieux fréquentés par la faune sauvage
Toux du chenil (Pi/Bb)				Chiens en collectivités
- Intranasal	3 semaines	1		
- Sous cutané	4 à 6 semaines	2 à 3	3 à 5 semaines	
Rage (R)	12 semaines	1		Obligatoire pour traverser les frontières Recommandé pour tous dans un souci de santé publique
Piroplasmose (Piro)	5 mois	2	3 à 4 semaines	Zones infestées par <i>Rhipicephalus sanguineus</i> et <i>Dermacentor reticulatus</i>
Maladie de Lyme	12 semaines	2	3 semaines	Zones infestées par <i>Ixodes ricinus</i>
Leishmaniose	6 mois			Zones infestées par les phlébotomes
- CaniLeish®		3	3 semaines	
- LetiFend®		1		

Ensuite, l'âge approprié et le protocole pour la primo vaccination varie en fonction de la valence concernée (Tableau 2). Dans le cas du vaccin contre la rage, un passeport, dans lequel les vignettes des vaccins administrés sont collées, doit être délivré pour que le vaccin soit valable légalement. La protection est alors prise en compte légalement 21 jours après la primo-vaccination.

b. Vaccination des adultes

Tableau 3 : Protocole de vaccination pour les chiens adultes ayant reçu une primovaccination adéquate et le rappel vaccinal à 1 an.

	Intervalle entre les rappels	Remarque
Valences essentielles (CHP/DAP)	3 ans	La protection pouvant durer plus longtemps, les rappels peuvent être plus espacés.
Leptospirose (L)	1 an	
Toux du chenil (Pi/Bb)	1an pour les collectivités, avant la mise en collectivité pour les autres	
- Intranasal		Minimum 3 jours avant la mise en collectivité
- Sous cutané		Minimum 1 à 2 semaines avant la mise en collectivité
Rage (R)	1 à 3 ans selon le fabricant	Toute vaccination dépassant le délai prévu équivaut à une primo-vaccination
Piroplasmose (Piro)	1 an	Diminution de l'intervalle à 6 mois pour les animaux à risque élevé. Ne pas vacciner en même temps que les valences CHPPi, utiliser un point d'injection différent des autres valences.
Maladie de Lyme	1 an	
Leishmaniose	1 an	A séparer de minimum 2 semaines des autres vaccins

Pour toutes les valences, un rappel 1 an après la dernière injection de primo vaccination est recommandé. Par la suite, la fréquence de vaccination dépend de la valence concernée et du risque d'exposition encouru par le chien (Tableau 3).

En effet, la protection suite à l'administration des vaccins essentiels s'étend à 3 ans minimum, permettant d'espacer d'autant les rappels (Mitchell *et al.*, 2012 ; Day *et al.*, 2016). De plus, des études ont montré que la protection pouvait largement dépasser 3 ans et être encore efficace 10 ans après le dernier rappel. Il est donc possible d'espacer encore plus les rappels vaccinaux. Il est tout de même recommandé de réaliser des titrages d'anticorps tous les 2 à 3 ans après la dernière vaccination pour vérifier la protection immunitaire contre ces valences et réaliser une injection vaccinale de rappel si besoin (Stockdale, 2017).

En revanche, pour les autres valences, un rappel annuel est préconisé pour garantir une protection efficace (Day *et al.*, 2016).

c. Vaccination des reproducteurs

Afin de garantir la transmission d'anticorps en quantité suffisante pour protéger les chiots lors de leurs premières semaines de vie contre les pathogènes d'intérêt, les femelles reproductrices doivent être correctement vaccinées. En revanche, il est conseillé d'éviter les injections au cours de la gestation. Le statut vaccinal de la chienne doit donc être vérifié avant la mise à la reproduction afin de réaliser si besoin les vaccins nécessaires (Greene, 2003).

Un seul vaccin, celui immunisant contre l'herpèsvirose, est destiné aux femelles gestantes et susceptibles d'être porteuses ou exposées à ce virus. Deux injections sont conseillées, la première une semaine après l'œstrus, l'autre une semaine avant la date de mise bas estimée (Chabchoub *et al.*, 2006).

d. Vaccination des animaux âgés

Avec l'âge, le système immunitaire devient moins efficace dans la défense de l'organisme contre les pathogènes. En revanche, la mémoire immunitaire n'est pas affectée par ce vieillissement. Ainsi, un chien âgé qui a correctement été vacciné auparavant produira une réponse au moins aussi importante qu'un chien plus jeune lors des rappels vaccinaux. Il n'est donc pas nécessaire de diminuer l'intervalle entre les injections vaccinales chez l'animal âgé (HogenEsch *et al.*, 2010 ; Ellis *et al.*, 2016 ; Pepin *et al.*, 2016).

Cependant, le système immunitaire de l'animal âgé est tout de même moins réactif face aux nouveaux antigènes rencontrés. Ainsi, l'efficacité d'une primo vaccination chez le chien âgé n'est pas assurée (HogenEsch *et al.*, 2010 ; Ellis *et al.*, 2016 ; Pepin *et al.*, 2016).

e. Utilisation simultanée de plusieurs valences vaccinales

La plupart des fabricants de vaccins proposent des vaccins multivalents, permettant d'immuniser efficacement les chiens contre plusieurs pathogènes avec une seule dose vaccinale. Ils peuvent également proposer des gammes composées de plusieurs vaccins pouvant être mélangés ou injectés séparément afin d'adapter plus facilement les protocoles vaccinaux aux besoins de chaque animal.

En revanche, il est conseillé de vacciner contre certaines valences séparément, avec au minimum une injection en un point différent voire à une date différente. C'est le cas des valences leishmaniose et piroplasmose.

6) Effets indésirables

Lors d'utilisation de médicaments, des effets indésirables peuvent survenir. Ils surviennent avec la posologie recommandée et sont dus aux propriétés pharmacologiques du principe actif. Cependant, ces effets ne sont pas forcément délétères.

Ce terme a tout de même plutôt pris la signification d'une anomalie survenant après l'administration d'un médicament, sans que les signes cliniques observés ne soient considérés en fonction de la pharmacocinétique du principe actif incriminé.

Pour ce qui est des effets secondaires liés aux vaccins, leur pharmacocinétique consiste en une stimulation du système immunitaire. Les effets indésirables qui leur sont attribués correspondent donc à une réponse non désirée du système immunitaire suite au contact avec les antigènes ou les adjuvants présents dans les spécialités commercialisées.

De plus, en ce qui concerne les vaccins contenant des antigènes vivants atténués, il existe un risque théorique de virulence résiduelle.

a. Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont les plus fréquentes rapportées dans les RCP. Elles correspondent à une inflammation locale et peuvent se manifester par de la douleur, de l'érythème, un gonflement voire la formation d'un abcès. Elles peuvent apparaître en seulement quelques minutes mais également après plusieurs jours. La présence d'adjuvant dans le vaccin augmente le risque d'avoir une telle réaction (Greene, 2003).

b. Réactions d'hypersensibilité

i. Hypersensibilité de type I

Une réaction d'hypersensibilité de type I (HS I) est une réaction allergique systémique qui peut être sévère et potentiellement mortelle. Ce type de réaction est dû majoritairement aux IgE. En effet, lors d'une première exposition à l'allergène, des IgE spécifiques sont produits et inclus dans la membrane plasmique de mastocytes et de basophiles grâce aux récepteurs Fc. Par la suite, une nouvelle rencontre avec l'allergène entraîne sa reconnaissance par les IgE membranaires et la libération par les mastocytes et les basophiles de médiateurs de l'inflammation, comme l'histamine, les leucotriènes, les facteurs d'activation plaquettaires ou les cytokines.

Cependant, des réactions similaires sont parfois déclenchées par une autre voie impliquant les IgG. Une plus grande quantité d'allergène est nécessaire pour la déclencher et elle n'aboutit à la libération que de facteurs d'activation plaquettaires.

Enfin, la libération de médiateurs par les basophiles et les mastocytes peut aussi être déclenchée directement par la cause de la réaction d'hypersensibilité sans qu'aucune immunoglobuline ne soit impliquée. (Moore *et al.*, 2010 ; Schmuël *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

L'histamine et les leucotriènes entraînent une vasodilatation importante ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les histamines vont également avoir une action sur la fonction vasculaire, qui va dépendre du type de récepteurs activés. L'activation des récepteurs H1 entraîne une diminution du rythme et de la force des contractions cardiaques et une bronchostriction. Les récepteurs H2 entraînent une augmentation du rythme et de la contractibilité cardiaque ainsi qu'une augmentation de la production d'acide gastrique. L'activation des récepteurs H3 bloque la libération de norépinephrine à action cardio-stimulatrice par le système nerveux sympathique, empêchant la mise en place de mécanismes compensateurs en cas de défaillance du système cardio-vasculaire (Moore *et al.*, 2010 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Les signes cliniques apparaissent dans les minutes suivant la rencontre avec l'allergène. On observe le plus souvent chez le chien de l'urticaire au niveau de la face et des oreilles et des signes digestifs tels que des vomissements ou de la diarrhée. Des troubles respiratoires peuvent également être observés. Ceux-ci sont dus à une obstruction des voies respiratoires hautes par de l'œdème ou à une broncho-contraction importante (Moore *et al.*, 2010 ; Schmuël *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Les chiens peuvent également présenter un choc anaphylactique, avec une défaillance cardio-vasculaire hypovolémique due à une vasodilatation massive. On observe alors

cliniquement un temps de remplissage capillaire allongé, un pouls faible et un décubitus. Ceci peut être accompagné d'une tachycardie compensatrice ou d'une bradycardie. Les troubles cardiaques peuvent aller jusqu'à l'arythmie voire l'arrêt cardiaque (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Parfois, la réaction HS I présente deux phases espacées de quelques heures, on parle de réaction biphasique (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Le traitement repose tout d'abord sur l'administration d'épinéphrine pour éviter ou traiter l'état de choc. L'administration d'une dose de 0.01 mg/kg en intra musculaire est surtout efficace en prévention du choc. Une fois le chien en état de choc, l'administration en continu par perfusion intra veineuse en titration est plus indiquée. La dose moyenne à utiliser pour cette perfusion est de 0.05 µg/kg/min (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Des traitements complémentaires peuvent ensuite être administrés. Les antihistaminiques H1, comme la chlorpheniramine maleate, et H2, comme la ranitidine, sont peu efficaces en cas de réaction grave mais peuvent tout de même limiter les signes cutanés et digestifs. (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

De même, les glucocorticoïdes ont une efficacité limitée, leurs effets bénéfiques sur ce type de réaction mettant quelques heures à se mettre en place et ne concernant pas les premiers mécanismes impliqués dans la réaction anaphylactique. De plus, leur utilisation en prévention d'un choc peut entraîner la diminution de l'efficacité des mécanismes intrinsèques de régulation de la réponse immunitaire de l'organisme. En revanche, les glucocorticoïdes pourraient limiter l'apparition d'une seconde phase lors de réaction anaphylactique (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

En cas de choc cardio-vasculaire, une fluidothérapie intensive est à mettre en place pour traiter l'hypotension. L'intubation est recommandée en cas d'œdème de la cavité buccale ou de la langue et si les voies aériennes supérieures sont obstruées. De plus, des bronchodilatateurs peuvent être utilisés, notamment le salbutamol ou l'ipratropium bromide, tous deux administrables par inhalation (Schmuel *et al.*, 2013 ; Silverstein *et al.*, 2015).

Dans le cas des vaccins, les réactions allergiques peuvent parfois arriver lors de la première vaccination. Ceci laisse penser que des anticorps d'origine maternelle pourraient alors être à l'origine de cette sensibilisation. Notamment, des anticorps dirigés contre les protéines présentes dans le sérum bovin utilisé pour la fabrication de certains vaccins ont été identifiés dans plusieurs études (HogenEsch *et al.*, 2002 ; Ohmori *et al.*, 2005).

ii. Hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II (HS II) correspond à une anémie ou une thrombocytopénie hémolytique à médiation immune. Elle consiste en la fixation d'IgG et d'IgM sur la membrane cellulaire des hématies ou des plaquettes, entraînant l'activation de la cascade du complément et la destruction des cellules ciblées. Les vaccins sont suspectés de pouvoir déclencher ce type de réaction suite à une réponse humorale inappropriée, que ce soit chez l'homme ou le chien (Balch, 2007 ; Huang et al., 2012 ; Shizuma, 2014). Ce type de troubles sanguins apparaîtrait dans les 1 à 2 semaines après la vaccination. En revanche, aucune étude n'a pour l'instant montré de lien statistique entre les deux événements. (Naleway et al., 2009 ; Huang et al., 2012)

iii. Hypersensibilité de type III

L'hypersensibilité de type III (HS III) correspond à la formation et à la précipitation de complexes antigène-anticorps dans les vaisseaux sanguins. La vascularite engendrée provoque alors des lésions dans les tissus environnants. Ce phénomène apparaît lors d'un déséquilibre entre la quantité d'antigène et celle d'anticorps. Lors d'un premier contact, il faut 2 à 3 semaines pour que les premiers signes cliniques associés se manifestent. En revanche, lors des contacts suivants, quelques heures suffisent (Day *et al.*, 2014).

Suite à l'utilisation de vaccins ont été décrits des cas de paniculite, notamment après la vaccination antirabique, des cas d'uvéite après l'utilisation de vaccins contenant l'adénovirus 1, ainsi que des cas de glomérulonéphrite ou de polyarthrite. Cependant, le lien de cause à effet n'est pas encore établi (Newman *et al.*, 2002 ; Greene, 2003 ; Day, 2006 ; Kohn *et al.*, 2008 ; Stull *et al.*, 2008 ; Moore *et al.*, 2010 ; Ortloff *et al.*, 2010 ; Dodds, 2017; Idowu *et al.*, 2017).

iv. Hypersensibilité de type IV

Une réaction d'hypersensibilité de type IV (HS IV) est une réaction à médiation cellulaire, contrairement aux trois autres types. De ce fait, elle met entre 1 et 3 jours à se manifester suite à la rencontre avec l'allergène. Elle aboutit à l'attaque des cellules du soi par les lymphocytes T cytotoxiques (Moore *et al.*, 2010 ; Day *et al.*, 2014). Dans le cas des vaccins, des cas de polyradiculonévrites pouvant être dus à ce type d'hypersensibilité ont été décrits. Il n'y a encore aucune certitude quant à la relation entre les deux (Gehring *et al.*, 2001 ; Greene, 2003).

c. Manque d'efficacité

Hormis le vaccin anti-rabique, les vaccins commercialisés ne garantissent pas d'éviter l'infection. En revanche, leur RCP mentionne pour la plupart une absence de signes cliniques suite à l'infection, ou une atténuation de ces signes pour les autres. Le RCP mentionne également les souches contre lesquelles le vaccin est efficace, ainsi que le protocole de vaccination permettant cette efficacité.

Cependant, il arrive qu'un animal correctement vacciné ne soit pas protégé contre la maladie comme l'entend le RCP du vaccin. Ces échecs vaccinaux résultent soit d'un défaut du vaccin, soit d'une réponse immunitaire insuffisante ou absente de l'hôte (Day, 2006). Chez le jeune, ce sont les interactions avec les anticorps d'origine maternelle qui sont le plus souvent en cause. C'est pourquoi chez les individus de moins de 3 mois, les protocoles sont souvent renforcés et une dernière injection de primo-vaccination est conseillée autour de 16 semaines. Les échecs vaccinaux peuvent aussi être dus à une pathologie intercurrente, qui empêche le système immunitaire d'être disponible. C'est pourquoi seuls les animaux en bonne santé doivent être vaccinés (Greene, 2003).

d. Virulence

Dans le cas des vaccins vivants atténués, une persistance de virulence peut être rarement observée. L'animal vacciné peut alors présenter des signes cliniques atténués de la maladie. Ce phénomène est un peu plus fréquent pour les vaccins intra-nasaux (Greene, 2003).

e. Contamination des vaccins

Il est possible que des lots de vaccins soient contaminés par d'autres agents infectieux lors de la fabrication. La présence de ces pathogènes peut alors entraîner des effets indésirables reliés à leur pathogénicité propre (Greene, 2003). C'est pourquoi les fabricants de vaccins sont tenus d'effectuer des contrôles qualité sur leurs lots avant la mise en vente, ce qui limite fortement ce risque.

B. Données de pharmacovigilance

1) Réglementation des médicaments vétérinaires

a. Définition du médicament vétérinaire

Dans le code de la santé publique, l'article L.5111-1 définit un médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Les vaccins sont donc des médicaments vétérinaires et sont donc soumis à des réglementations pour leur commercialisation.

b. Autorisation de mise sur le marché

D'après le code de la santé publique, article L.5141-5, exception faite des aliments médicamenteux, des autovaccins et des préparations extemporanées vétérinaires, tout médicament vétérinaire qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'autorité compétente de la communauté européenne [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (ANSES, 2012).

En Europe, les AMM peuvent être nationales, c'est-à-dire valables uniquement dans le pays où elle a été demandée, ou centralisées, et ainsi valables dans tous les pays européens (ANSES, 2012). Il existe différentes procédures pour obtenir une AMM.

i. La procédure nationale

Elle permet d'obtenir une AMM nationale et le produit ne sera commercialisable que dans le ou les pays ayant accepté la demande. En France, c'est l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), au sein de l'ANSES, qui décide d'accepter ou non une demande. Cette procédure n'est plus autorisée pour les produits biotechnologiques dont font partie les vaccins (ANSES, 2012).

ii. La procédure de reconnaissance mutuelle

Elle permet en cas d'AMM nationale une extension à d'autres États. C'est alors à l'État ayant l'autorisation, ou État Membre de Référence (EMR), de soumettre le dossier d'AMM accepté et son évaluation du dossier aux autres États. Ceux qui acceptent l'évaluation de

l'EMR délivrent alors à leur tour des AMM nationales. En cas de désaccord, la Commission européenne peut jouer un rôle d'arbitrage (ANSES, 2012).

iii. La procédure décentralisée

Elle permet de demander plusieurs AMM nationales à différents pays en même temps sans AMM préalable. Le demandeur choisit un EMR parmi les États dans lesquels il a choisi de demander une AMM. Tous les pays font l'évaluation et délivrent par la suite une AMM s'ils trouvent le dossier satisfaisant. En cas de modifications ou d'extensions d'AMM, une procédure européenne commune doit être mise en place (ANSES, 2012).

iv. La procédure centralisée

Elle permet d'obtenir une AMM adoptée d'emblée par tous les pays de l'Union Européenne. Deux membres du Comité du Médicament Vétérinaire, constitué de représentants de chaque État membre de l'Union Européenne, sont désignés pour évaluer le dossier d'AMM. Si celui-ci est considéré satisfaisant, l'AMM sera valable directement dans tous les pays membres. Pour les produits biotechnologiques, dont les vaccins, cette procédure est obligatoire (ANSES, 2012).

c. Surveillance post AMM

Une fois mis sur le marché, un médicament fait l'objet d'une surveillance permanente afin de garantir son efficacité, son innocuité et sa qualité. Celle-ci repose sur les déclarations d'anomalies observées lors de sa production ou de son utilisation par les fabricants, les médecins, les pharmaciens et les patients concernés. De plus, des inspections sont régulièrement effectuées chez les fabricants pour vérifier le respect des règles de fabrication ainsi que la qualité des médicaments produits. En cas de doute sur un produit, l'ANMV peut décider de modifier, suspendre ou retirer l'AMM, ainsi que de rappeler un lot et ce jusqu'au consommateur si nécessaire (ANSES, 2012).

2) Objectifs de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour but de surveiller les effets des médicaments une fois mis sur le marché et de réactualiser les informations disponibles sur un produit, notamment sur les risques et les circonstances d'apparition d'effets indésirables, afin de permettre une utilisation pertinente et sûre du médicament. Si la balance bénéfice-risque d'un médicament est jugée déficitaire *a posteriori*, le produit peut être retiré du marché (ANSES, 2012).

Ceci repose sur l'étude de publications scientifiques ainsi que sur l'analyse des déclarations d'effets indésirables observés sur le terrain suite à l'utilisation d'un

médicament. La pharmacovigilance des médicaments vétérinaires s'intéresse ainsi surtout aux points suivants (ANSES, 2012) :

- Le signalement des événements indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cas échéant de la cascade de prescription, d'un médicament à usage humain.
- Le signalement des événements indésirables sur les êtres humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal.
- Les suspicions de manque d'efficacité.
- Les problèmes de temps d'attente et de résidus.
- Les risques environnementaux.

3) Événements indésirables

a. Analyse de la causalité

Pour évaluer le lien de causalité entre le médicament administré et les effets cliniques observés par la suite, plusieurs points sont à prendre en compte (EudraLex, 2011) :

- Lien temporel entre l'administration et les manifestations cliniques (à adapter au nombre de doses reçues et à l'anamnèse).
- Sites anatomiques d'administrations et de manifestations des signes cliniques.
- Connaissances pharmacologiques et des effets indésirables de la substance active.
- Signes cliniques ou lésions pathognomoniques.
- Exclusion d'autres causes.
- Niveau d'information et fiabilité de la déclaration.
- Relation dose-effet entre le médicament et l'événement indésirable suspecté.

b. Événements indésirables inattendus

L'article R5141-92 du Code de la Santé Publique définit les événements indésirables inattendus comme « un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du résumé des caractéristiques du produit défini à l'article R5141-15 ».

L'enregistrement et l'étude de l'imputabilité de ce type de cas au médicament impliqué permettent la détection éventuelle d'effets secondaires qui n'avaient pas été observés lors des études expérimentales réalisées avant la mise sur le marché. En effet, ces

études étant effectuées sur un nombre réduit d'animaux et souvent standardisées (peu de races ou de classes d'âge différentes, conditions de maintenance identiques...), certains individus peuvent présenter des réactions différentes aux médicaments utilisés.

c. Événements indésirables graves

D'après l'article R5141-92 du Code de la Santé Publique, un cas grave chez l'animal est «un effet indésirable qui entraîne la mort, qui est susceptible de mettre la vie en danger, qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importants chez l'animal traité».

En 2007 puis en 2013, cette définition a été étendue par la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire pour uniformiser les textes avec ceux de l'EudraLex (EudraLex, 2011). Sont donc considérés comme cas graves :

- les cas susceptibles de mettre la vie en danger : les signes cliniques observés sont compatibles avec un risque vital comme dans les cas d'états de choc, de coma ou de réactions anaphylactiques.
- les symptômes permanents, prolongés ou invalidants comme par exemple des insuffisances rénales ou hépatiques chroniques, des néoplasies ou la perte de certaines fonctions comme la vue.
- les anomalies ou malformations congénitales, les avortements et les morts-nés.

4) Fonctionnement du système de pharmacovigilance français

a. Les acteurs

i. Les déclarants

D'après le code de la santé publique, Article R5141-103, les vétérinaires et les professionnels de la santé ont l'obligation de déclarer le plus rapidement possible tout effet indésirable grave et/ou inattendu survenu chez l'animal suite à la prise d'un médicament, quel qu'il soit. Tout autre événement indésirable peut aussi être déclaré, ce qui est d'ailleurs fortement encouragé. La sous-déclaration est en effet un des inconvénients de ce système et représente un des biais les plus importants lors d'analyses statistiques sur les cas déclarés (ANSES, 2012 ; Fresney *et al.*, 2016).

Les propriétaires et les éleveurs ont aussi la possibilité de déclarer eux-mêmes les effets indésirables qu'ils ont pu observer sur leurs animaux. Ces déclarations sont traitées

par le service de pharmacovigilance de la même façon que les déclarations réalisées par les professionnels de santé, même si elles sont souvent moins bien renseignées (ANSES, 2012).

Ce sont les vétérinaires qui effectuent la grande majorité des déclarations avec plus de 90% en 2016, tandis que les déclarations faites par les propriétaires et les éleveurs représentent près de 8 %. Le reste des déclarations provient des pharmaciens ou des écoles vétérinaires (ANSES, 2017).

ii. L'agence nationale du médicament vétérinaire

L'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a été créée en 1994 et est située à Fougères en région Bretagne (35). Ses missions sont multiples et visent à surveiller la fabrication et l'utilisation des médicaments pour garantir leur qualité, leur efficacité et leur innocuité pour l'animal, l'environnement et l'utilisateur ou le consommateur.

L'ANMV est entrée dans l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), par le décret n° 99-242 du 26 mars 1999. L'AFSSA a par la suite fusionné avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) pour devenir l'ANSES en 2010. C'est l'ANMV qui a organisé le système de pharmacovigilance français. Elle s'implique également au niveau européen en échangeant des données avec les organismes homologues.

Le service de pharmacovigilance de l'ANMV emploie actuellement 7 personnes, dont 3 vétérinaires, chargées de réceptionner les déclarations, de les enregistrer dans la base de données et d'évaluer les cas afin d'émettre un avis sur le rôle éventuel du (ou des) médicament(s) cité(s) dans les déclarations. Des analyses sur la base de données sont régulièrement effectuées afin de constamment réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments autorisés en France.

De plus en plus de déclarations sont effectuées directement auprès de l'ANMV, qui a enregistré une augmentation de 24% du nombre de cas d'effets indésirables rapportés (ANSES, 2017).

iii. Le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon

Afin d'aider l'ANMV dans sa mission de pharmacovigilance, des centres de recueil de déclarations d'effets indésirables des médicaments vétérinaires ont été créés dans les écoles vétérinaires de Lyon et de Nantes. Aujourd'hui, seul celui de Lyon est encore en fonction. Ce centre enregistre environ 40% des déclarations totales (ANSES, 2017).

Une permanence téléphonique y est assurée pour recueillir les déclarations. Elles sont ensuite évaluées par un des vétérinaires présents sur place puis transmises à l'ANMV pour être enregistrés dans sa base (ANSES, 2012).

iv. Les titulaires d'AMM

Chaque titulaire d'AMM a pour obligation de surveiller la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ses médicaments. Ils doivent donc chacun avoir leur système de pharmacovigilance géré par un responsable désigné, pouvant réceptionner des déclarations de pharmacovigilance (ANSES, 2012). Le nombre de déclarations recueillies par ces titulaires est en hausse, avec une augmentation de 35% de cas rapportés (ANSES, 2017).

v. Le comité de suivi du médicament vétérinaire

Ce comité est composé de personnes ayant de l'expérience dans l'utilisation des médicaments vétérinaires sur le terrain. Ils peuvent être vétérinaires, écotoxicologues, scientifiques, éleveurs ou toute autre profession concernée.

Ils sont chargés d'émettre des recommandations au directeur de l'ANMV pour guider ses décisions administratives avec un point de vue terrain de l'utilisation des médicaments. Ils peuvent aussi aider à la communication avec les acteurs présents sur le terrain sous forme d'élaboration de recommandations d'usage par exemple (ANSES, 2012).

b. Les voies de déclaration

Les déclarations de pharmacovigilance peuvent être envoyées à un ou plusieurs des organismes cités plus haut, à savoir l'ANMV, le centre de pharmacovigilance de Lyon ou les titulaires de l'AMM du médicament concerné. Dans tous les cas, les déclarations sont au final centralisées à l'ANMV (Figure 3). En effet, les autres institutions ont l'obligation de leur transmettre tous les cas graves dans un délai de 15 jours après la réception de la déclaration. Ces cas graves sont tous enregistrés dans la base de données de l'ANMV (ANSES, 2012).

Pour ce qui est des cas non graves, ils sont eux aussi retransmis à l'ANMV. Si c'est le CPVL qui les reçoit, ils sont transmis de la même manière que les cas graves. En revanche, les titulaires d'AMM, n'étant pas tenus au délai de 15 jours pour ces cas, ils en informent plutôt l'ANMV à l'occasion de la transmission des rapports périodiques de sécurité, tous les 6 mois à 3 ans selon l'ancienneté du produit. Ces cas non graves ne sont alors pas ajoutés à la base de données de l'ANMV (ANSES, 2012).

La déclaration d'un effet indésirable peut être réalisée de plusieurs façons : par courrier, par téléphone ou par télé-déclaration. C'est cette dernière qui est maintenant la plus utilisée, représentant 81% des déclarations transmises en 2016 (ANSES, 2017).



Figure 3 : Le système de pharmacovigilance (ANSES, 2017)

c. Système d'imputation ABON

Le système d'imputation ABON a été mis en place par l'Agence européenne du médicament. Il est ainsi utilisé pour la pharmacovigilance dans tous les pays européens ce qui facilite la mise en commun des bases de données. La note d'imputation reflète à un temps « t » l'intensité estimée du lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable (Tableau 4) (ANSES, 2012).

Tableau 4 : La classification ABON.

Note ABON	Signification
A	Probable
B	Possible
O	Non classable
O1	Non concluant
N	Improbable

Le choix de cette note s'effectue en fonction de l'ensemble des informations fournies dans la déclaration, et des connaissances disponibles sur le(s) médicament(s) impliqué(s) et ses principes actifs. Ces données sont collectées à partir du RCP, des connaissances en pharmaco-toxicologie, des données bibliographiques et des cas de pharmacovigilance similaires déjà enregistrés dans la base de données.

Cette note peut être amenée à être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances sur le produit ou sur le cas (ANSES, 2012).

d. La base de données

Actuellement, la plupart des données récoltées par le système de déclaration sont gérées grâce aux outils informatiques. Ces outils permettent par la suite une analyse facilitée de ces données. Le but est de pouvoir détecter des éventuels problèmes une fois le médicament mis sur le marché, que ce soit un défaut, des effets secondaires qui n'avaient pas été observés lors des études, ou des manques d'efficacité. C'est la technique de détection de signal qui est alors utilisée (Meyboom *et al.*, 2002).

Pour que cette détection soit efficace, il faut que les cas déclarés soient suffisamment renseignés, avec notamment les symptômes observés, les circonstances et la chronologie d'apparition, les caractéristiques des animaux touchés et les résultats des examens complémentaires. Plus la déclaration est complète, plus il est aisé de déterminer l'imputation au médicament de l'incident rapporté.

Ainsi, une évaluation constante de la balance bénéfique/risque permet de justifier la présence du médicament sur le marché ou son retrait. Un logiciel, SentinelVet ND, est utilisé pour centraliser et analyser les déclarations au niveau national et un autre, EudraVigilanceVeterinary ND, est utilisé au niveau européen. Pour faciliter le partage des données entre ces deux bases et celles des autres pays européens, une classification commune, la classification VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) a été mise en place pour décrire les symptômes rapportés. Ces symptômes sont alors classés par organes touchés (ANSES, 2012 ; European Medicines Agency, 2015).

5) Données des rapports annuels de pharmacovigilance

Chaque année, l'ANSES publie un rapport concernant les données enregistrées sur l'année précédente. Le rapport publié en 2017 mentionne que l'ANMV a enregistré 4113 cas d'événements indésirables chez des animaux toutes espèces confondues en 2016, dont la moitié ont été jugés graves. Le nombre de cas déclarés est en constante augmentation. En effet, entre 2015 et 2016, c'est 5% de cas en plus qui ont été enregistrés et comparé à 2011, c'est 46% de déclarations en plus qui ont été transmises. 80% de ces déclarations concernent les carnivores domestiques (ANSES, 2017).

Les classes thérapeutiques les plus citées sont les vaccins canins et bovins ainsi que les anti-parasitaires utilisés chez le chat (ANSES, 2017).

Les évènements indésirables les plus rapportés sont les effets indésirables stricts (89%), par la suite désignés comme effets secondaires ou effets indésirables. Sont aussi rapportés des manques d'efficacité (11%) ainsi que des problèmes de résidu (0,4%) (ANSES, 2017).

2^{ème} Partie : Etude rétrospective des déclarations d'effets indésirables graves concomitants à l'utilisation de vaccins

A. Matériel et méthodes

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016, 2083 déclarations d'événements indésirables chez le chien suite à l'administration d'au moins un vaccin canin ont été enregistrées dans la base de données de l'ANMV.

Il a par la suite été décidé d'écarter les déclarations correspondant aux cas considérés comme non-graves, aux cas considérés comme graves mais pour lesquels une autre cause a été identifiée (imputation N-improbable selon la classification ABON) ou pour lesquels les données présentes dans la déclaration étaient insuffisantes pour conclure (imputation O inclassable). Enfin, les déclarations concernant plusieurs chiens dont les signes cliniques rapportés étaient différents ont également été éliminées.

Au final, 707 déclarations concernant 789 chiens et pour lesquelles l'imputation a été déclarée A probable ou B possible ont été retenues pour l'analyse.

Dans un second temps, les cas pour lesquels le vaccin a été imputé O1 (non concluant) ont aussi été pris en compte. Ils correspondent à des cas pour lesquels le rôle du vaccin n'a pas pu être écarté malgré le fait que les signes observés ne correspondent pas à ce qu'on pourrait s'attendre suite à l'administration d'un vaccin, ou pour lesquels la chronologie ne correspond pas aux phénomènes physiopathologiques suspectés. Le but de cette analyse étant de détecter une éventuelle récurrence d'effets indésirables non connus, les cas pouvant être assimilés à des effets indésirables connus des vaccins n'ont pas été pris en compte. 154 cas ont alors été sélectionnés pour cette analyse.

Les chiffres de ventes des différents vaccins sur la période de l'étude ont été fournis par les titulaires respectifs des AMM. Pour les vaccins dont la primo-vaccination ne nécessite qu'une injection, une dose de vaccin correspond à un chien vacciné. Pour les vaccins pour lesquels deux injections de primo-vaccination sont nécessaires, il a été estimé par les fabricants de vaccins que 40% des doses étaient utilisées pour les primo-vaccinations et 60% pour le rappel annuel : une dose correspond alors à 0,8 chien vacciné. Pour les vaccins monovalents contre la rage pouvant être utilisés chez plusieurs espèces, les fabricants ont estimé que 70% des doses vendues étaient administrées à des chiens.

Compte tenu de la diversité des vaccins et des valences, l'estimation du nombre total de chiens vaccinés chaque année sur la période de l'étude a été faite en considérant qu'un chien vacciné était *a minima* vacciné avec les valences essentielles CHP.

Les données relatives à la population canine (effectif, âge, poids, race) en France pendant cette même période sont issues des enquêtes de la Fédération des Fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux de compagnie (FACCO) réalisées par KANTAR TNS, organisme spécialisé dans les études marketing. Ces enquêtes sont réalisées chaque année et les résultats de celles réalisées entre 2012 et 2016 nous ont été gracieusement fournis. Des données supplémentaires sur la répartition des races de chiens en France ont été obtenues grâce aux chiffres des inscriptions au Livre des Origines Françaises (LOF), publiés chaque année par la Société Centrale Canine (SCC). Afin de comparer ces données aux données de l'étude, tous les effectifs relatifs aux caractéristiques des chiens ont été exprimés en pourcentages.

L'incidence des effets indésirables et des manques d'efficacité a été calculée en divisant le nombre total de chiens ayant réagi au cours de la période par l'estimation du nombre de chiens vaccinés durant la même période.

La fréquence des effets indésirables observés lors de l'étude est définie en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent : effet indésirable chez plus d'un animal sur 10 traités avec le médicament.
- Fréquent : effet indésirable chez 1 à 10 animaux sur 100 traités.
- Peu fréquent : effet indésirable chez 1 à 10 animaux sur 1 000 traités.
- Rare : effet indésirable chez 1 à 10 animaux sur 10 000 traités.
- Très rare : effet indésirable chez moins d'un animal sur 10 000 traités.

L'analyse statistique des différences observées entre la population de l'étude et la population canine générale ne concerne que les vaccins responsables d'hypersensibilité de type I, l'âge et le poids des chiens affectés. En effet, les autres groupes analysés dans l'étude ne présentaient pas d'effectifs assez importants une fois séparés dans les différentes classes étudiées pour obtenir des résultats interprétables. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du test du Chi². Les résultats sont considérés significatifs si la valeur p est inférieure à 0,05.

B. Résultats

1) Taux de vaccination

Une estimation du nombre de chiens vaccinés avec chaque vaccin a été réalisée sur la période d'étude grâce aux chiffres de ventes fournis par les titulaires d'AMM.

En tout, 48 009 792 doses de vaccins ont été vendues sur la période, dont 26 628 950 contenant a minima les valences essentielles CHP. Or, les fabricants de vaccins ont estimé qu'une dose vaccinale correspondait à 0,8 chiens vaccinés, ce qui permet d'estimer que 21 303 160 chiens ont été vaccinés sur les cinq années d'étude, soit en moyenne 4 260 632 chiens par an. 58% des chiens seraient ainsi vaccinés en France chaque année, la population française étant estimée à 7 340 000 individus (FACCO-KANTAR TNS 2012-2016).

2) Vaccins disponibles sur le marché durant la période d'étude

Sur la période d'étude, 62 vaccins différents ont été commercialisés. Le nombre de valences contenues par chaque vaccin varie de une à neuf. De plus, les vaccins d'une même gamme peuvent souvent être administrés en même temps en gardant leur efficacité.

Tous les vaccins n'ont pas forcément été disponibles tout au long de la période d'étude, ce qui entraîne un biais lors de leur comparaison (Tableau 5). C'est pourquoi toutes les données chiffrées relatives aux vaccins sont rapportées à leur nombre de doses vendues.

Tableau 5 : Vaccins disponibles sur le marché français entre 2012 et 2016.

 Vaccin disponible  Vaccin non disponible

Vaccins disponibles en France entre 2012 et 2016	2012	2013	2014	2015	2016
CANIGEN CH®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN CH(A2) LR®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN CH/L®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Non disponible
CANIGEN CHPPI®/CANIGEN DHPPi®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN CHPPI/L®/CANIGEN DHPPi/L®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN CHPPI/LR®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN L®/ CANIXIN L®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANIGEN LR®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
CANILEISH®	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible	Disponible
DURAMUNE CHP®	Disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible

Vaccins disponibles en France entre 2012 et 2016 (suite)	2012	2013	2014	2015	2016
ENDURACELL 7®					
ENDURACELL 7Rmono®					
ENDURACELL 8®					
ENDURACELL DA2PParvo®					
ENDURACELL LR®					
ENDURACELL R MONO®					
EURICAN DAL®/EURICAN CHL®					
EURICAN DAP®/EURICAN CHP®					
EURICAN DAP L-MULTI®/EURICAN CHP L-multi®					
EURICAN DAP-L®/EURICAN CHPL®/Tétradog®					
EURICAN DAP-LR®/EURICAN CHPLR®/Héxadog®					
EURICAN DAPPI®/EURICANCHPPI2®					
EURICAN DAPPI-L MULTI®					
EURICAN DAPPI-L®/EURICAN CHPPI®					
EURICAN DAPPI-LR®/EURICAN CHPPILR®					
EURICAN HERPES 205®					
EURICAN L®					
EURICAN L-MULTI®					
EURICAN LR®					
EURICAN P®					
LEPTO CI®					
MERILYM®					
MERILYM 3®					
NOBI VAC LEPTO®					
NOBIVAC CHP®					
NOBIVAC CHPPI®					
NOBIVAC KC®					
NOBIVAC L4®					
NOBIVAC PARVO®					
NOBIVAC PIRO®					
NOBIVAC PUPPY CP®					
NOBIVAC RAGE®					
PARVIGEN®					

Vaccins disponibles en France entre 2012 et 2016 (suite)	2012	2013	2014	2015	2016
PIRODOG®					
PNEUMODOG®					
PRIMODOG®/PARVODOG®					
RABIGEN MONO®					
RABISIN®					
RABISIN MULTI®					
VANGUARD 7®					
VANGUARD CPV®					
VANGUARD R®/VERSIGUARD RABIES®					
VERSICAN DHPPi®					
VERSICAN DHPPi/L3R®					
VERSICAN DHPPiL3®					
VERSICAN L3®					
VERSICAN L3R®					
VERSICAN PLUS BB IN®/BRONCHI SHIELD®					
VERSICAN PLUS DHPPi®					
VERSICAN PLUS DHPPi/L4®					
VERSICAN PLUS DHPPiL4R®					
VERSICAN PLUS L4®					

3) Déclarations pour lesquelles le vaccin est imputé A ou B

Les déclarations concernant les vaccins correspondent à 45% des cas rapportés considérés comme graves chez le chien. Sur la période de l'étude, 1313 déclarations de cas graves suite à une vaccination ont été recueillies à l'ANMV (Tableau 6). Seulement 707 de ces déclarations, concernant 789 chiens, ont pu être inclus dans l'étude.

Tableau 6 : Nombre de déclarations d'événements indésirables graves suite à l'administration d'un vaccin canin

	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Total	177	207	233	332	364	1313
Etude	92	119	122	170	204	707

Parmi les 789 chiens inclus dans l'étude, 506 ont présenté des réactions d'hypersensibilité de type I, 38 d'autres types de réactions d'hypersensibilité, 141 des manques d'efficacité et 104 d'autres types de réactions (Figure 4). Tous vaccins confondus,

un effet secondaire grave suite à l'administration d'un vaccin est observé pour 32 875 chiens vaccinés, soit 0,37 cas pour 10 000 chiens vaccinés ou 0,16 cas pour 10 000 doses vaccinales. Les effets secondaires des vaccins restent donc très rares.

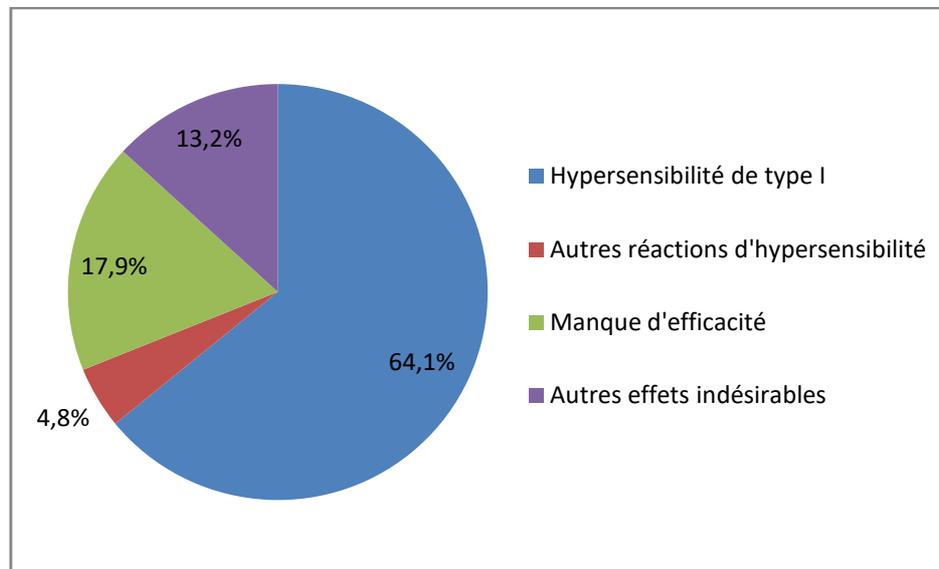


Figure 4 : Répartition des différents types d'événements indésirables déclarés suite à l'administration d'un vaccin canin

a. Les vaccins cités dans l'étude

Les chiffres bruts de déclaration ne tenant pas compte du nombre de chiens vaccinés en tout avec chaque vaccin, l'incidence d'apparition d'événements indésirables grave pour chaque vaccin a été calculée grâce aux chiffres de vente des fabricants de vaccins et donc du nombre de doses administrées. Ainsi, la fréquence des événements indésirables tous vaccins confondus est d'un toutes les 60 926 doses injectées.

L'étude de l'incidence permet d'identifier certains vaccins plus souvent cités dans les déclarations de pharmacovigilance, et semblant donc provoquer plus d'événements indésirables. Ainsi, certaines spécialités comme Canileish® et Nobivac Piro® provoquent significativement plus d'effets indésirables que les autres vaccins ($p < 0,01$) (Figure 5). Pour ces vaccins, les événements indésirables graves sont alors considérés comme rares contre très rares pour les autres.

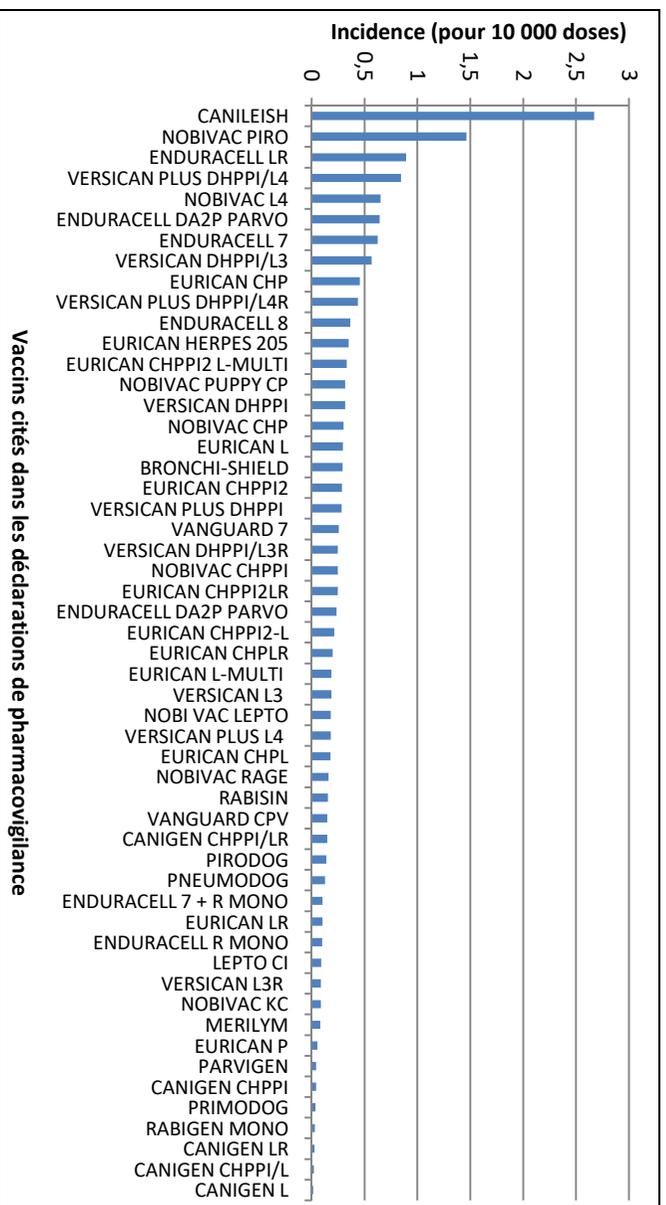


Figure 5 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin

Comme mentionné précédemment, certains vaccins n'ont pas été disponibles sur toute la période d'étude et ne sont plus disponibles à présent. Le graphique suivant ne présente donc que les vaccins encore disponibles actuellement (Figure 6).

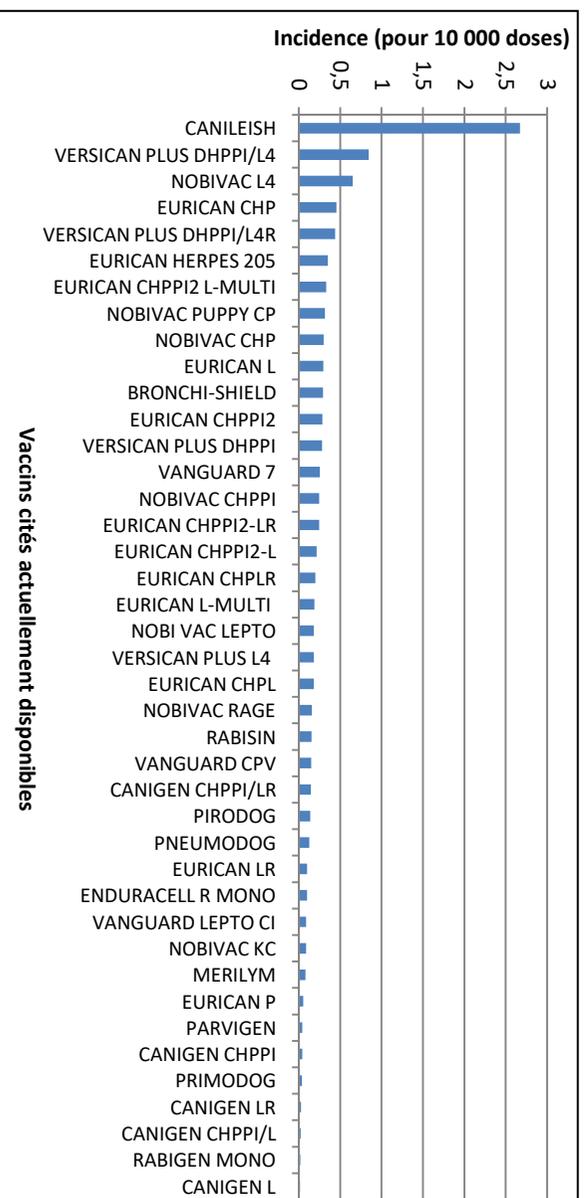


Figure 6 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché

Si on s'intéresse aux valences contenues dans les doses injectées seules lors d'une vaccination, la valence leishmaniose est toujours celle associée au plus grand nombre d'événements indésirables (Figure 7). Le nombre de valences dans une dose ne semble pas avoir d'influence sur l'incidence d'apparition des événements indésirables.

Il est intéressant de noter que les vaccins contenant les valences L4 et L3 présentent une plus forte incidence d'effets secondaires que ceux contenant la valence L. L'incidence d'effets secondaires pour tous les vaccins contenant la valence L est de 0,17 pour 10 000 doses vendues, celles des vaccins contenant la valence L3 est de 0,37 pour 10 000 doses et celle des vaccins contenant la valence L4 de 0,58 pour 10 000 doses.

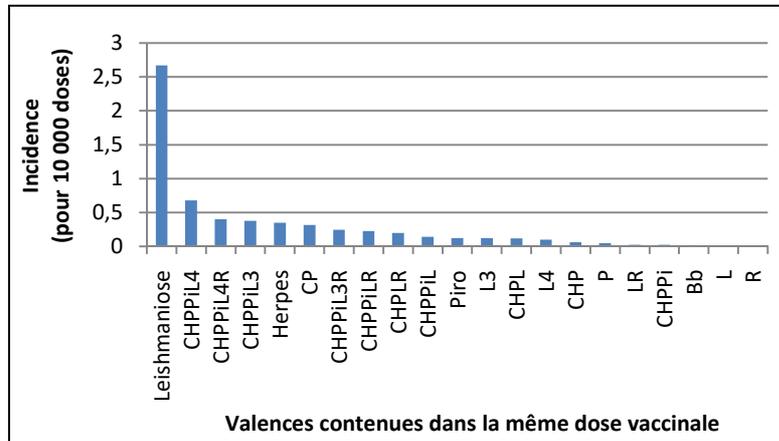


Figure 7 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'événements indésirables graves imputés A ou B suite à l'administration d'une seule dose vaccinale

b. Caractéristiques des chiens touchés

Dans cette étude, plusieurs caractéristiques ont été prises en compte lorsqu'elles étaient mentionnées dans les déclarations. Ainsi, sur les 789 chiens, l'âge était renseigné pour 724 cas (92%), la race pour 660 cas (84%) et le poids pour 521 cas (66%).

Les jeunes chiens sont significativement surreprésentés dans la population étudiée ($p < 0,001$). En effet, 45% des cas concernent des chiens de moins de 6 mois. De plus, le nombre de cas baisse lorsque l'âge des chiens considérés augmente. On a ainsi 55% des cas chez les chiens de moins de 1 an, 26% chez les 1-3ans, 12% chez les 4-7 ans, 6 % chez les 8-11 ans et 1% chez les chiens plus âgés (Figure 8).

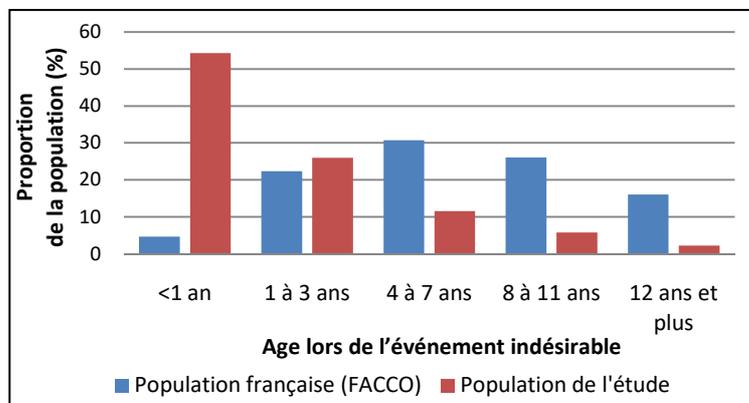


Figure 8 : Comparaison de la répartition des tranches d'âges entre la population de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016)

Lorsque l'on s'intéresse à la pyramide des poids, les chiens de 5kg et moins correspondent à 34 % des cas et sont significativement surreprésentés par rapport à la pyramide des poids estimée par la FACCO lors de ses enquêtes entre 2012 et 2016 ($p < 0,001$). Les autres tranches d'âge, à savoir les chiens de 5 à 10 kg, ceux de 11 à 25 kg, ceux de 26 à 45 kg et ceux de plus de 45 kg correspondent respectivement à 27%, 26%, 11% et 2% des cas (Figure 9).

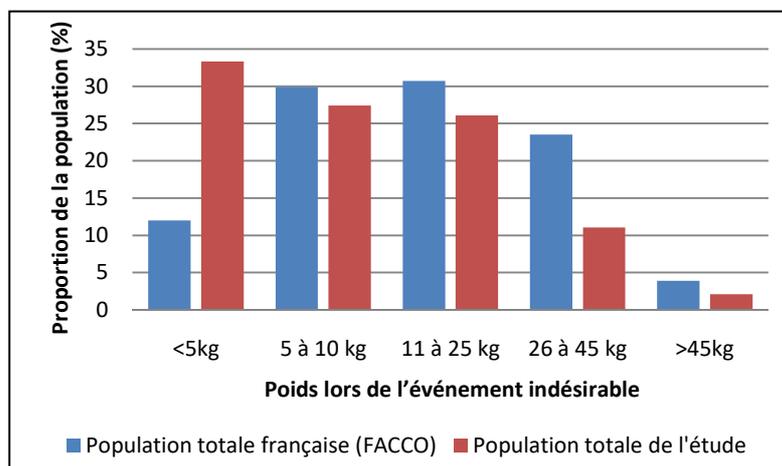


Figure 9 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population totale de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016).

Ce déséquilibre de la pyramide des âges est conservé bien que moins marqué quand on ne prend pas en compte les chiens de moins de 1 an qui ne présentent alors pas leur poids définitif (Figure 10).

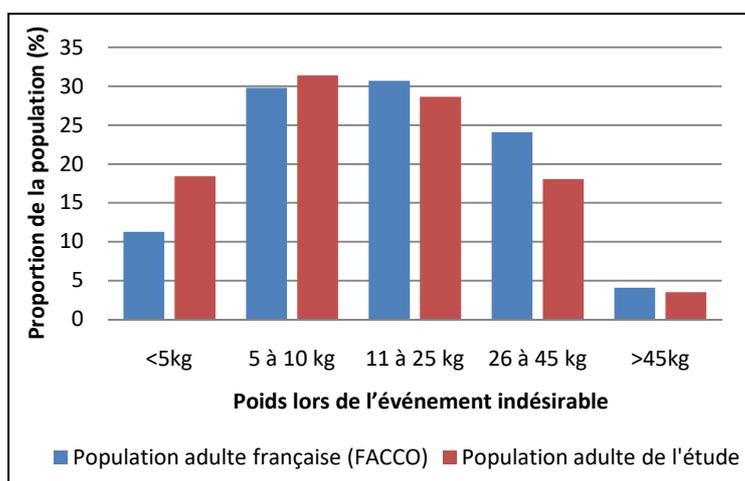


Figure 10 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population adulte de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016).

De plus, ce sont des races correspondant à ces tranches de poids qui sont le plus souvent citées comme entre autres le Chihuahua (6% des cas), le Yorkshire Terrier (6% des cas), le Bichon (4% des cas) ou le Shih Tzu (3,5% des cas). Le Carlin (6% des cas), le Jack

Russel Terrier (5% des cas) et le Bouledogue Français (4% des cas) sont aussi souvent cités (Figure 11).

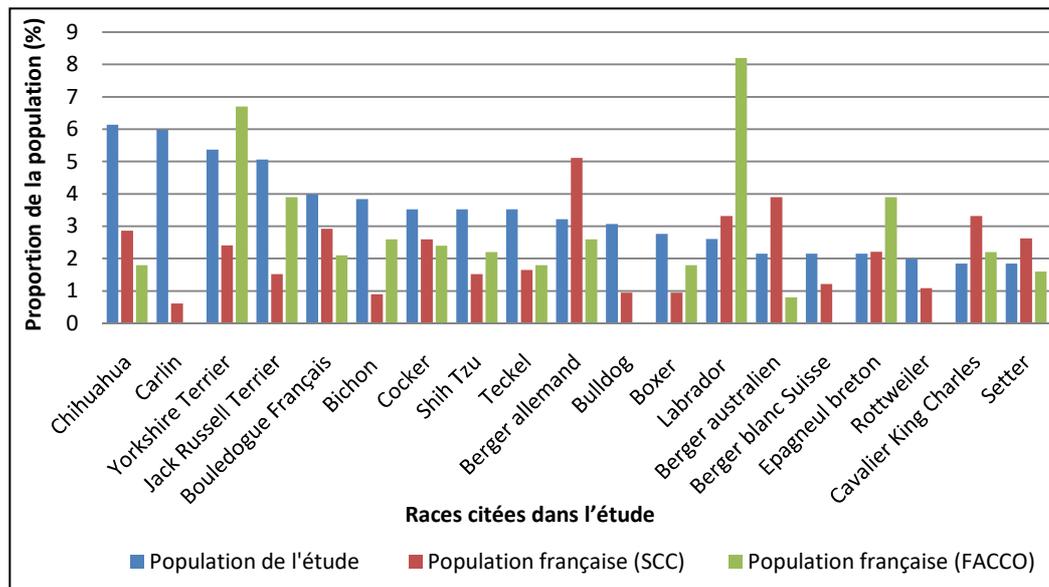


Figure 11 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus de 10 fois)

c. Les présentations cliniques rapportées

i. Cas de mortalité

194 cas mortels ont été déclarés suite à une vaccination, ce qui représente 25% des cas de l'étude. Rapportés au nombre total de doses, l'incidence est d'un mort toutes les 247 473 doses manques d'efficacité inclus.

76 de ces cas sont dus à des manques d'efficacité. La mort est donc consécutive à la déclaration de la maladie contre laquelle devait protéger le vaccin et ce malgré une vaccination bien menée. Ces cas sont exclus de l'analyse qui va suivre sur les décès en tant qu'effets indésirables provoqués directement par les vaccins.

(1) Les vaccins concernés

Dans notre étude, 118 décès ont été déclarés en tant qu'effets indésirables liés à la vaccination, soit une incidence de 0.025 morts toutes les 10 000 doses ou un mort toutes les 406 862 doses vaccinales utilisées. Ramené au nombre de chiens vaccinés sur la période, le taux de mortalité est d'un décès tous les 180 535 chiens vaccinés, soit 0,56 pour 100 000 chien vaccinés. Les décès sont donc très rares suite à l'administration d'un vaccin canin.

Les vaccins provoquant les incidences de cas mortels les plus élevées sont le Nobivac Piro®, le Canileish®, Le Bronchi-Shield® et le Nobivac Puppy CP® avec des incidences

respectives par 10 000 doses de 0,73 cas, 0,23 cas, 0,22 cas et 0,21 cas (Figure 12 et 13). La mort est donc un effet indésirable très rare quel que soit le vaccin concerné. Il est intéressant de noter qu'une seule déclaration a concerné le Bronchi-Shield® pour 3 chiots décédés suite à la vaccination, et ils avaient été vaccinés en même temps avec le Versican DHPPI/L3®.

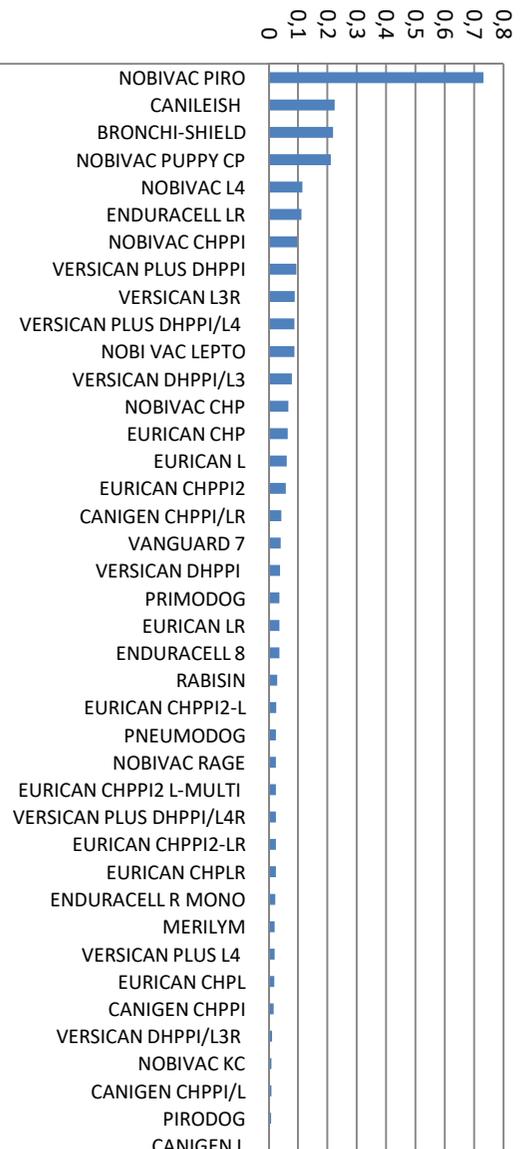


Figure 12 : Incidence pour 10 000 doses vendues de décès imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin

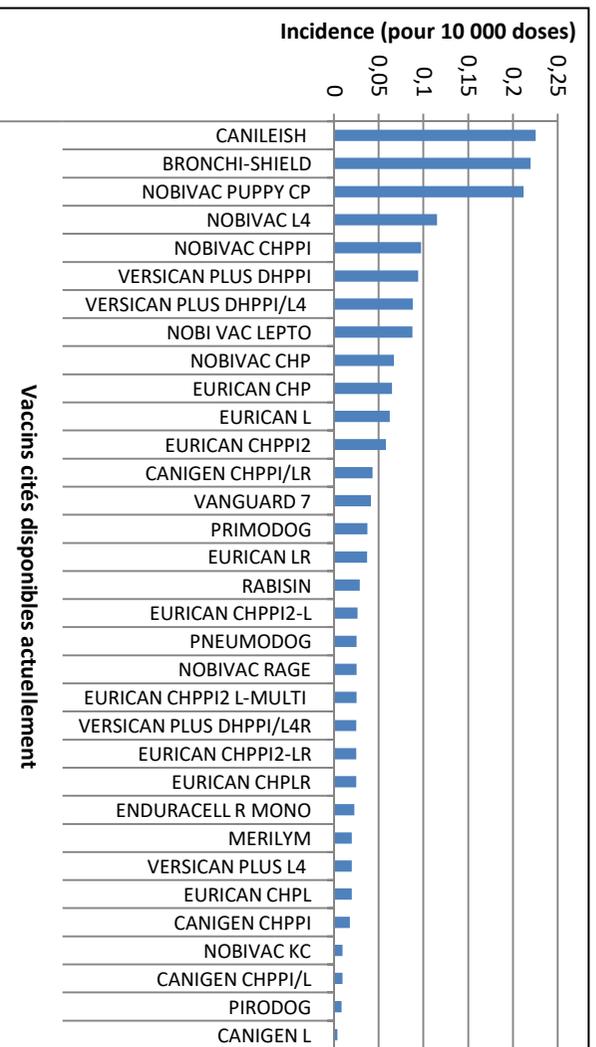


Figure 13 : Incidence pour 10 000 doses vendues de décès imputés A ou B suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché

(2) Manifestations cliniques

Pour environ 80% des 118 cas de mortalité, l'apparition des premiers effets indésirables menant par la suite au décès de l'animal se fait dans les 24 heures suivant l'injection (Figure 14).

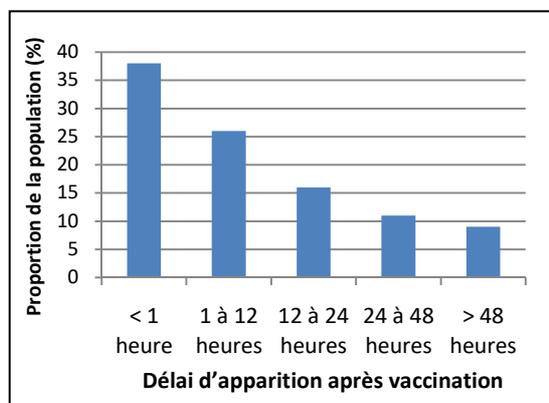


Figure 14 : Délai d'apparition des signes cliniques associés à des cas mortels suite à l'administration d'un vaccin canin

80 des 118 cas de décès sont dus à des réactions anaphylactiques post vaccinales, 11 à d'autres troubles d'ordre immunitaire, et les 27 cas résiduels sont la conséquence d'effets indésirables non attendus ou n'ont pas été déclarés avec suffisamment d'informations pour pouvoir déterminer la cause exacte.

(3) Les caractéristiques des chiens concernés

Lorsque que l'ont compare la répartition des tranches d'âges de la population canine française (FACCO 2012-2016) à celle des chiens morts suite à l'administration d'un vaccin, les jeunes chiens, et particulièrement ceux de moins d'1 an, sont surreprésentés parmi l'effectif de l'étude ($p < 0,001$) (Figure 15). Ils seraient donc plus susceptibles de développer des effets secondaires fatals que les plus âgés.

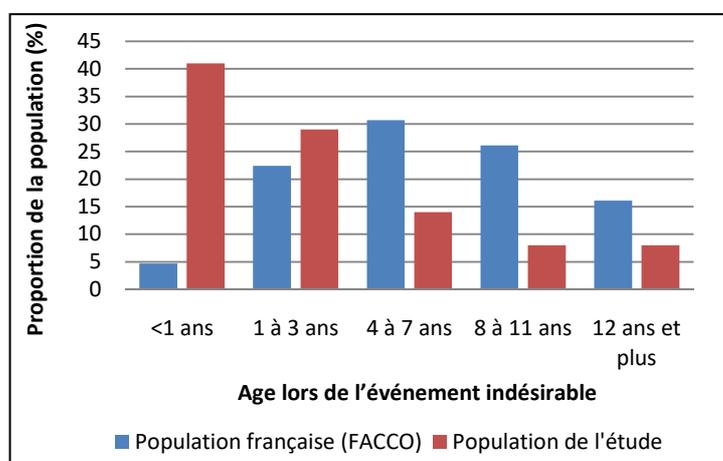


Figure 15 : Comparaison de la répartition des tranches d'âges entre les chiens décédés de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016)

De même, les chiens de petite race, notamment les Carlin, Chihuahua, Yorkshire terrier, Cavalier King Charles, Jack Russel Terrier et Bichons, présentent une proportion plus importante de cas mortels suite à l'administration de vaccin. Le Bulldog semble lui aussi souvent cité dans les déclarations de cas mortels (Figure 16).

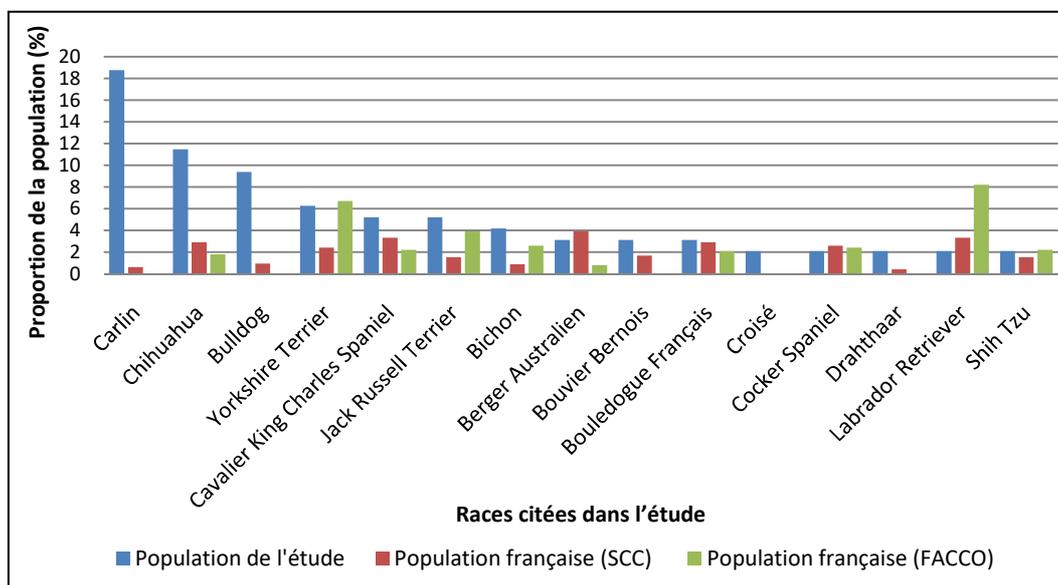


Figure 16 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre les chiens décédés de l'étude et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus d'une fois)

ii. Les réactions d'hypersensibilité de type I

465 déclarations de cas graves portent sur une réaction HS I et concernent 506 des 789 chiens de l'étude. Ceci correspond à une incidence totale de 0,24 réactions tous les 10 000 chiens vaccinés. Dans 367 cas, une seule dose de vaccin a été injectée à la fois, dans 112 cas, deux doses ont été injectées en même temps, dans 26 cas trois doses et dans 1 cas quatre doses.

(1) Les vaccins concernés

Le Canileish® présente la plus grande incidence de réactions anaphylactiques avec plus de 2 fois plus de réactions que les autres vaccins soit 2,2 réactions toutes les 10 000 doses contre 0,89 pour le second vaccin le plus souvent impliqué (Figure 17). Le Canileish® est significativement moins bien toléré ($p < 0,01$) que les autres vaccins, même si l'apparition d'hypersensibilité de type I reste rare avec 1 réaction toutes les 4 500 doses environ.

Pour les autres vaccins, cet effet secondaire est considéré comme très rare avec en moyenne 1 réaction d'hypersensibilité toutes les 58 800 doses, l'incidence pouvant aller de 1 réaction toutes les 11 235 doses à 1 toutes les 1 250 000 doses en fonction du vaccin concerné. Tous vaccins confondus, l'incidence est de 0,1 réaction d'hypersensibilité de type I pour 10 000 doses vendues.

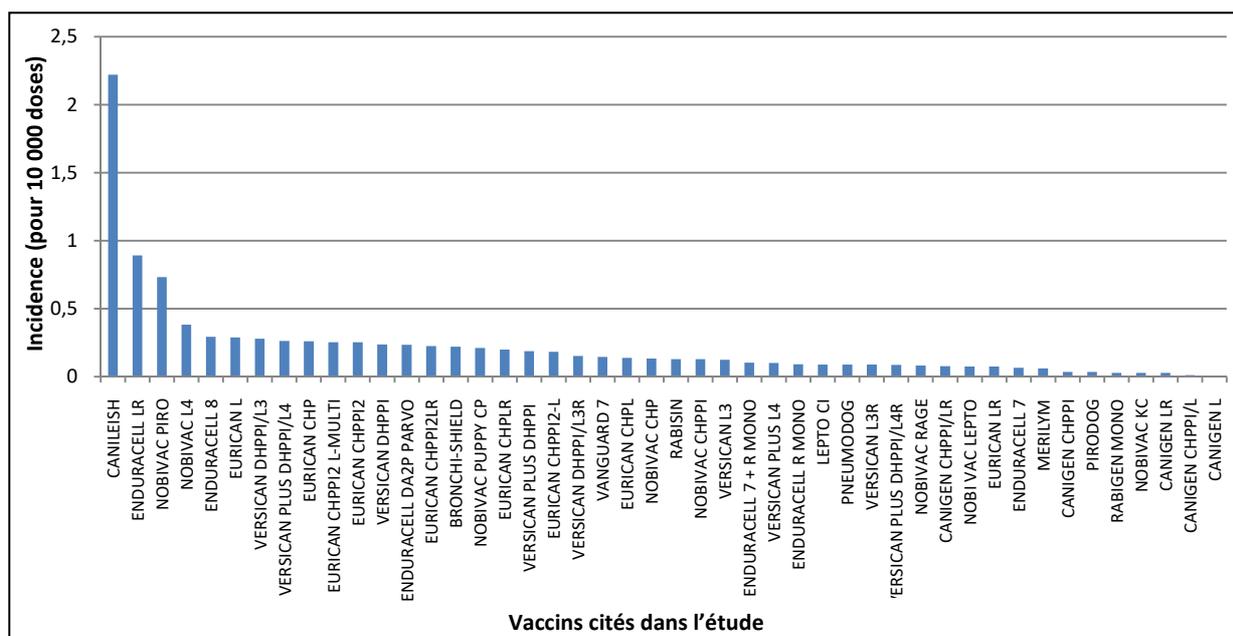


Figure 17 : Incidence d'hypersensibilité de type I suite à l'administration de chaque vaccin canin.

(2) Manifestations cliniques

Les déclarations sont retranscrites dans la base de données grâce à des mots clés. Dans 398 des 506 cas d'hypersensibilité de type I, le terme d'anaphylaxie est cité. Pour le reste des cas, c'est l'association de plusieurs signes tels que des œdèmes cutanés ou de la face, des troubles digestifs comme des vomissements ou des diarrhées et des troubles respiratoires comme de la toux, de la dyspnée, une congestion nasale ou des œdèmes aigus du poumon qui amène l'autorité compétente à suspecter une réaction anaphylactique (Tableau 7).

Ce type de réaction est un effet rare mais connu des vaccins, souvent cité dans leur RCP. La mort survient dans 17% des cas d'hypersensibilité de type I enregistrés sur la période. Les réactions d'hypersensibilité de type I sont toutes apparues dans les 48h suivant l'injection vaccinale. 70% des cas se déclarent dans l'heure suivant l'injection et 90% dans les 12 heures (Figure 18).

Tableau 7 : Termes utilisés dans la description de cas d'hypersensibilité de type I suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que les termes relevés plus de 10 fois)

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage des cas d'HS I	Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage des cas d'HS I
Anaphylaxie	398	85,6	Cyanose	24	5,2
Vomissements	167	35,9	Blépharite	22	4,7
Œdème allergique	157	33,8	Prurit	21	4,5
Léthargie	152	32,7	Tachycardie	21	4,5
Muqueuses pâles	137	29,5	Convulsion	20	4,3
Décubitus	91	19,6	Diarrhée hémorragique	20	4,3
Choc	88	18,9	Anorexie	19	4,1
Mort	80	17,2	Dermatite et eczéma	18	3,9
Dyspnée	72	15,5	Œdème	18	3,9
Ataxie	65	14	Hypothermie	17	3,7
Bradycardie	65	14	Hypersalivation	15	3,2
Hypotension	54	11,6	Œdème pulmonaire	15	3,2
Diarrhée	43	9,2	Vocalisation	15	3,2
Hyperthermie	40	8,6	Apnée	14	3
Perte de conscience	40	8,6	Trouble de la circulation	14	3
Incontinence urinaire	33	7,1	Tremblements musculaires	14	3
Tachypnée	32	6,9	Hyperactivité	13	2,8
Malaise	28	6	Réaction au point d'injection	13	2,8
Défécation involontaire	26	5,6	Arrêt cardiaque	10	2,2
Urticaire	25	5,4			

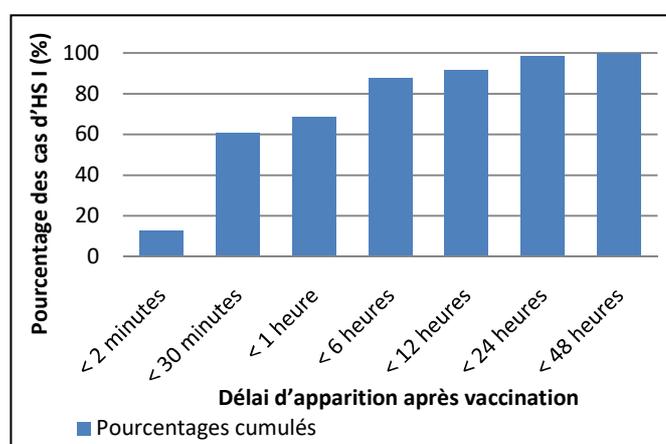


Figure 18 : Délai d'apparition des signes cliniques associés à une réaction d'hypersensibilité de type I suite à l'administration d'un vaccin canin

(3) Caractéristiques des chiens touchés

Parmi les 506 cas de réactions d'hypersensibilité de type I dans le périmètre de l'étude, le poids était mentionné pour 373 chiens (74%) et l'âge pour 435 chiens (86%). 342 cas (68%) contenaient les deux informations. La race était précisée pour 450 chiens (89%).

Si on s'intéresse au profil des chiens déclenchant ce type de réaction suite à la vaccination, on peut voir que les chiens, entre 1 et 10 kg, sont les plus représentés (Figure 19). Si on compare la répartition des poids des chiens indiqués dans les déclarations à celle des chiens de la population française (FACCO 2012-201), la tranche des chiens de moins de 5 kg est significativement surreprésentée dans les déclarations ($p < 0,001$).

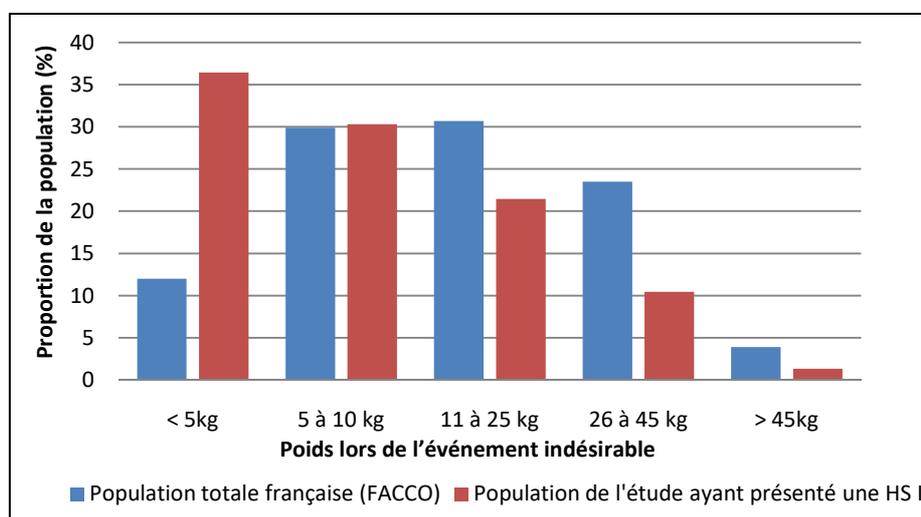


Figure 19 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population totale de l'étude ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de type I et la population française (FACCO 2012-2016)

Mais si on s'intéresse à l'âge des chiens, les jeunes chiens de moins d'un an sont également significativement surreprésentés puisqu'ils correspondent à 48% des chiens de l'étude ayant déclaré une réaction d'hypersensibilité de type I alors qu'ils ne représentent que 5% de la population canine française (FACCO 2012-2016, $p < 0,001$) (Figure 20). 60% des réactions dans cette tranche d'âge sont observées chez des animaux entre 3 et 6 mois. De plus, 34 réactions allergiques ont été déclarées chez des chiens de moins de 3 mois.

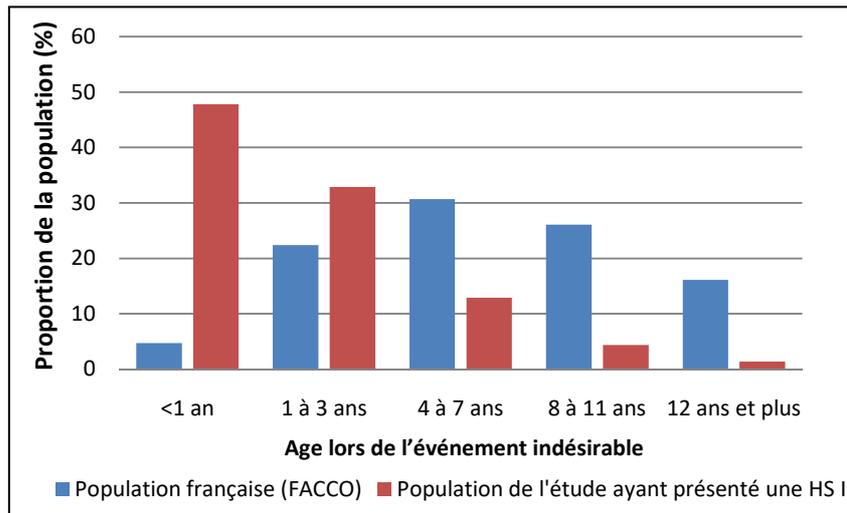


Figure 20 : Comparaison de la répartition des tranches d'âge entre la population de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016)

Cette surreprésentation des chiens en croissance fausse la courbe de poids de la population de l'étude. Si on ne considère cette fois que les chiens adultes, la répartition obtenue est plus proche de celle observée dans la population canine française, bien que les chiens de moins de 10 kg semblent plus à risque de présenter une réaction d'hypersensibilité de type I suite à la vaccination (Figure 21).

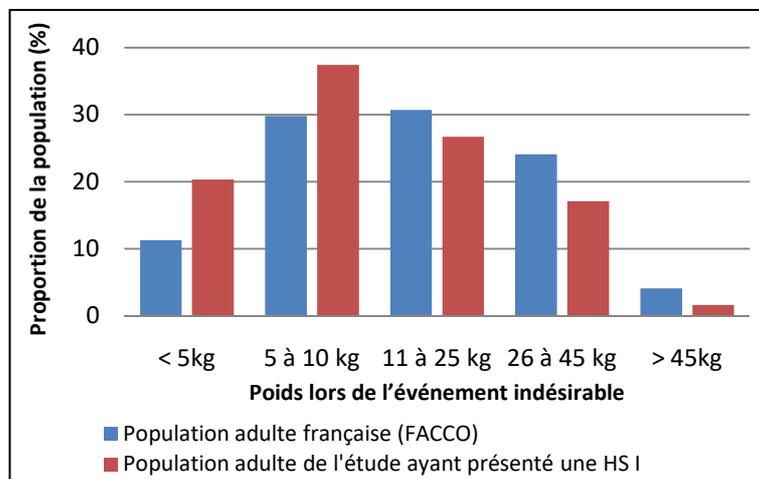


Figure 21 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population adulte de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016)

Pour ce qui est des races, c'est le même constat : les petites races semblent plus concernées par ces réactions anaphylactiques post vaccinales. Quelques races en particulier semblent plus à risque comme les Carlin, Chihuahua, Jack russel terrier, Bouledogue français, Bichon, Teckel et Shih Tzu. Cependant quelques plus grandes races présentent aussi une

incidence élevée par rapport à leur proportion enregistrée dans la population canine française, comme le Berger blanc suisse ou le Basset Hound (Figure 22).

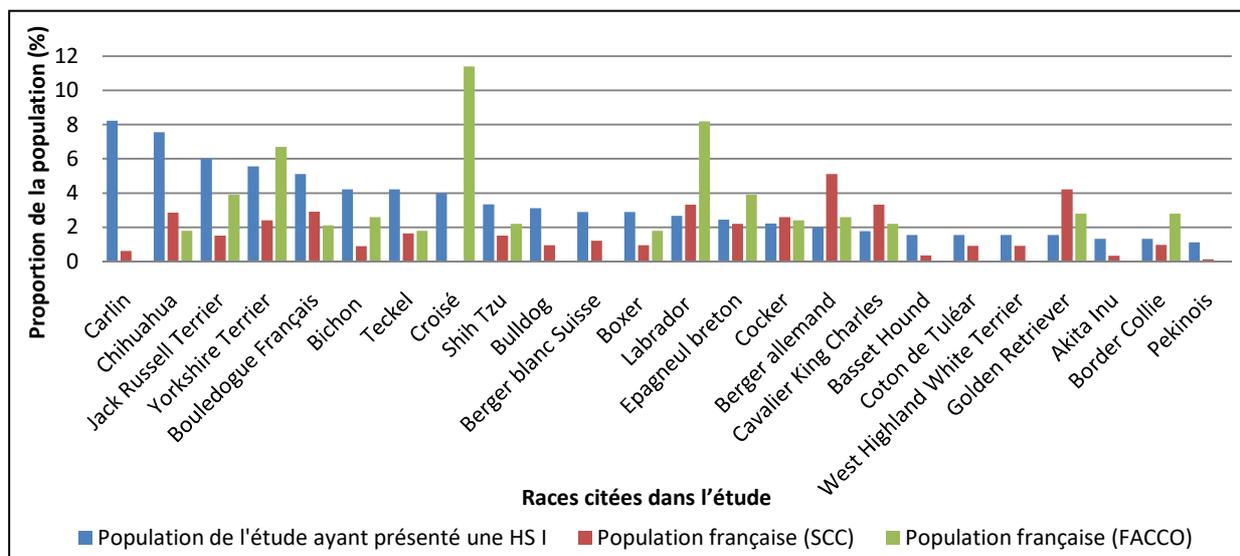


Figure 22 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude ayant présenté une réaction anaphylactique et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus de 5 fois)

iii. Les autres réactions d'hypersensibilité

D'autres cas se sont manifestés par des signes cliniques pouvant indiquer un désordre immunitaire. En revanche, le faible nombre de ces cas rend difficile l'analyse statistique des différents paramètres pouvant influencer l'apparition de telles réactions.

8 cas décrits pouvaient être assimilés à des réactions HS II, ce qui correspond à 0,004 cas pour 10 000 chiens vaccinés ou 0,002 cas pour 10 000 doses vaccinales. Trois cas se sont manifestés sous forme de thrombopénie et cinq sous forme d'anémie hémolytique. 5 de ces cas se sont soldés par un décès (Tableau 8).

Enfin, 30 cas pouvant être dus à une hypersensibilité de type III ont été rapportés, avec 9 insuffisances rénales, 7 polyarthrites, 6 méningites, 5 polyradiculonévrites, 2 myosites, une chorio-rétinite et une vascularite ayant entraîné des ulcérations superficielles sur tout le corps de l'animal. L'incidence de ce type d'effet indésirable est donc très rare avec 0,014 cas pour 10 000 chiens vaccinés ou 0,006 cas pour 10 000 doses vaccinales. Parmi ces cas, 6 chiens sont décédés suite aux effets indésirables associés au vaccin.

Tableau 8 : Termes utilisés dans la description de cas suspectés d'hypersensibilité de type II suite à l'administration d'un vaccin canin

Signe clinique observé	Nombre de cas	Pourcentage de cas HS II suspectée
Léthargie	6	75
Mort	5	62,5
Anorexie	4	50
Anémie hémolytique à médiation immune	4	50
Hyperthermie	3	37,5
Thrombocytopénie	3	37,5
Anémie	2	25
Diarrhée	2	25
Anomalies des globules rouges	2	25
Vomissements	2	25
Leucocytose	2	25
Muqueuses pâles	2	25
Décubitus	2	25
Anomalie des urines	2	25

Ce type de réaction est plus long à mettre en place. Cependant, le délai d'apparition enregistré dans la base de données étant toujours celui des premiers signes cliniques, il peut ne pas correspondre à l'apparition des signes cliniques pouvant être liés à une hypersensibilité de type III (Figure 23).

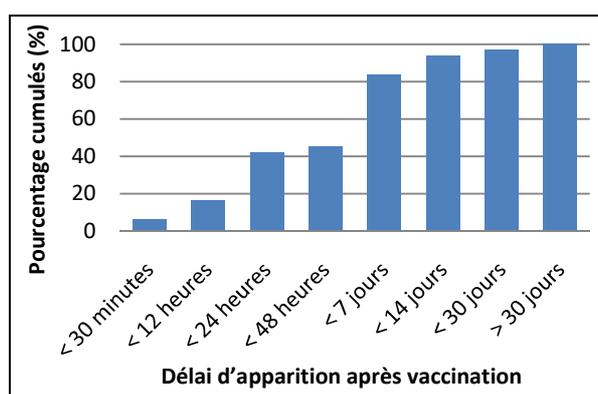


Figure 23 : Délai d'apparition des signes cliniques lors d'une suspicion d'hypersensibilité de type III suite à l'administration d'un vaccin canin.

iv. Les manques d'efficacité

Les manques d'efficacité sont des événements indésirables très rares des vaccins, et il est difficile de prouver la responsabilité du vaccin dans ce genre de cas. Il faut pour cela que le protocole vaccinal soit bien respecté, que la date d'apparition de la maladie et surtout son

temps d'incubation soient compris dans la période d'efficacité du vaccin et enfin que la maladie soit diagnostiquée de manière fiable. C'est pourquoi l'imputabilité du vaccin est le plus souvent déclarée B possible dans ce genre de cas.

141 cas de manque d'efficacité probables ont ainsi été identifiés sur la période d'étude. C'est la parvovirose qui est la plus souvent contractée après vaccination avec 104 cas déclarés à l'ANMV, suivie de la leptospirose avec 21 cas (Figure 24).

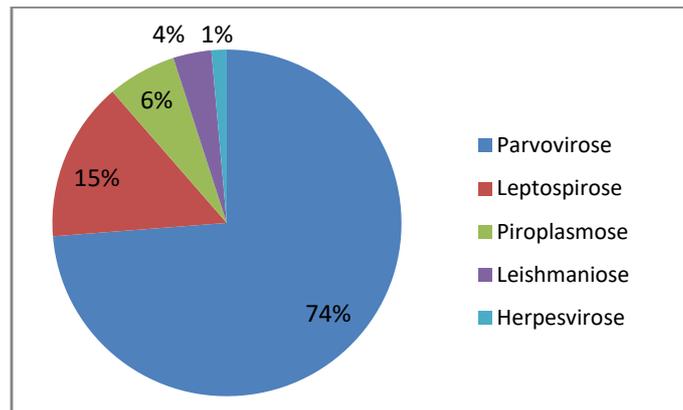


Figure 24 : Répartition des valences impliquées dans des cas de manque d'efficacité (%)

(4) Les vaccins concernés

Les vaccins Enduracell DA2PI Parvo®, Enduracell 7® et Versican Plus DHPPi/L4® sont ceux présentant la plus forte incidence de manque d'efficacité contre la parvovirose. Les vaccins contenant plus de deux valences de *Leptospira* spp sont eux aussi plus fréquemment impliqués dans les manques d'efficacité contre la leptospirose (Figures 25 et 26).

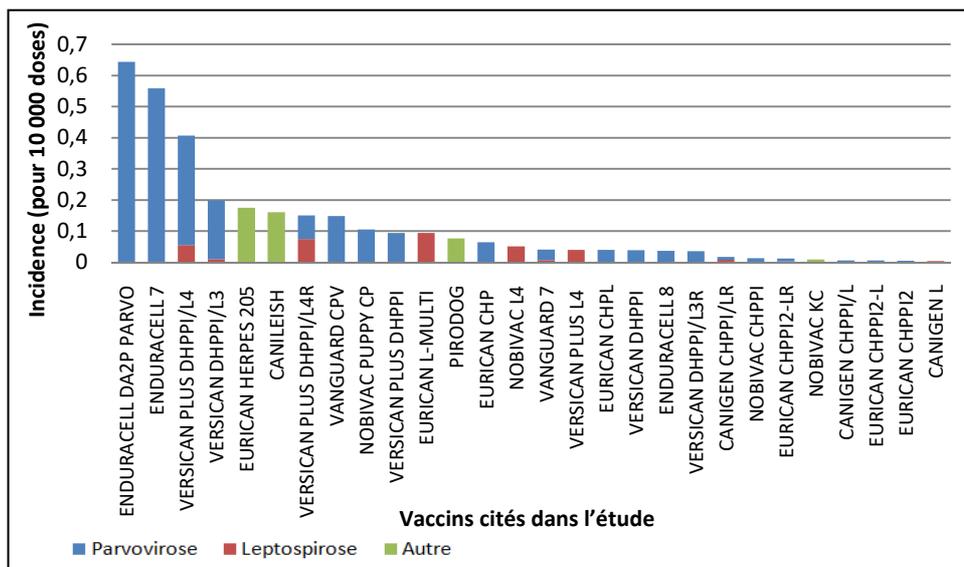


Figure 25: Incidence pour 10 000 doses vendues de manque d'efficacité suite à l'administration de chaque vaccin et par maladie concernée

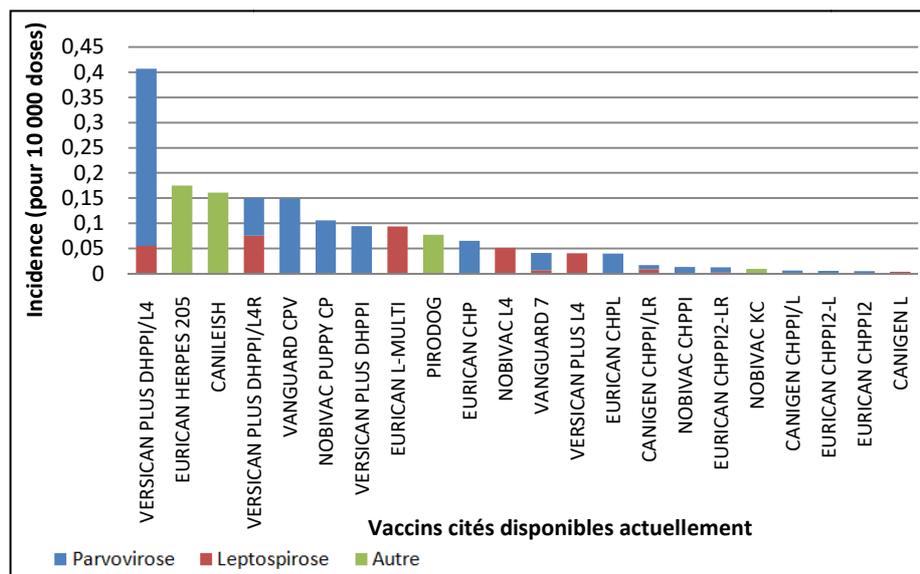


Figure 26 : Incidence pour 10 000 doses vendues de manque d'efficacité suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché et par maladie

Il convient de noter que les manques d'efficacité sont très rares, quelle que soit la valence ou le vaccin concerné avec moins d'un échec vaccinal pour 10 000 doses utilisées, la plus haute incidence enregistrée étant de 0,6 cas toutes les 10 000 doses.

(5) Caractéristiques des chiens touchés

Parmi les 141 déclarations de manque d'efficacité dans le périmètre de l'étude, le poids était mentionné pour 72 chiens (51%) et l'âge pour 129 chiens (92%). 72 cas (51%) contenaient les deux informations. La race était précisée pour 113 chiens (81%).

Les chiens de moins de 1 an sont de nouveau significativement surreprésentés ($p < 0,001$). En particulier, ils représentent 85 % des chiens atteints d'un manque d'efficacité contre la parvovirose (Figure 27).

Mais cette fois la répartition des poids dans la population semble montrer que ce sont les chiens de taille moyenne, de 11 à 25 kg, qui sont les plus touchés et ce même en incluant les chiens de moins d'1 an (Figure 28).

Certaines races, notamment les Rottweiler, mais aussi les Setter, les Cocker, les Terre Neuve et les Bergers Australiens semblent plus touchés par les manques d'efficacité (Figure 29).

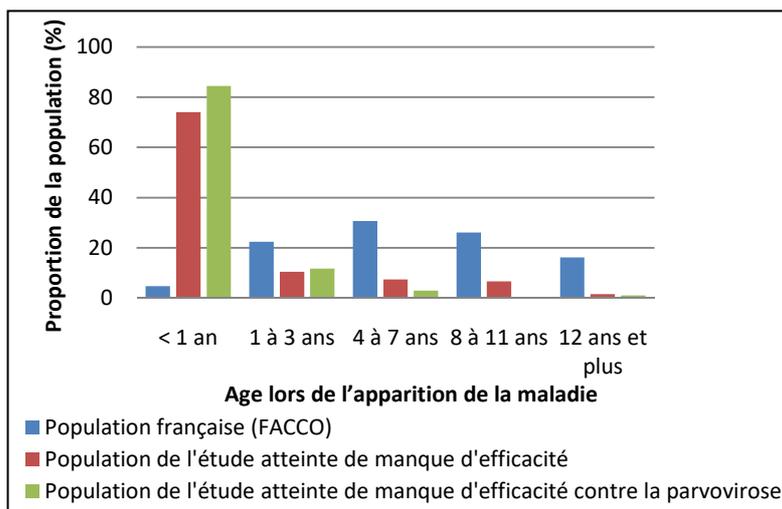


Figure 27 : Comparaison de la répartition des tranches d'âge entre la population de l'étude concernée par un manque d'efficacité et la population française (FACCO 2012-2016)

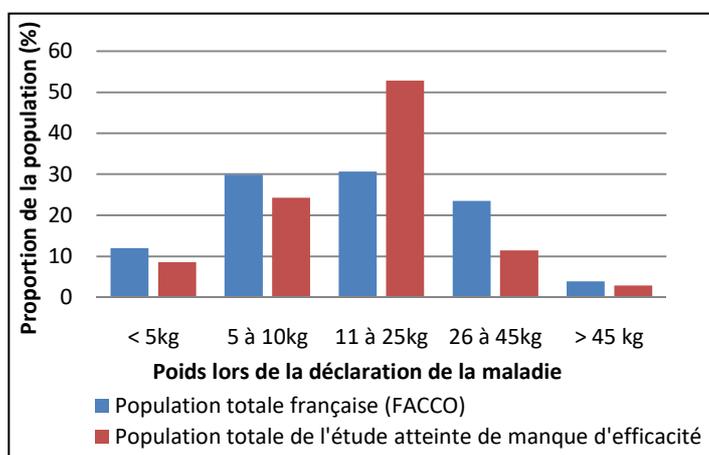


Figure 28 : Comparaison de la répartition des tranches de poids entre la population de l'étude concernée par un manque d'efficacité et la population française (FACCO 2012-2016)

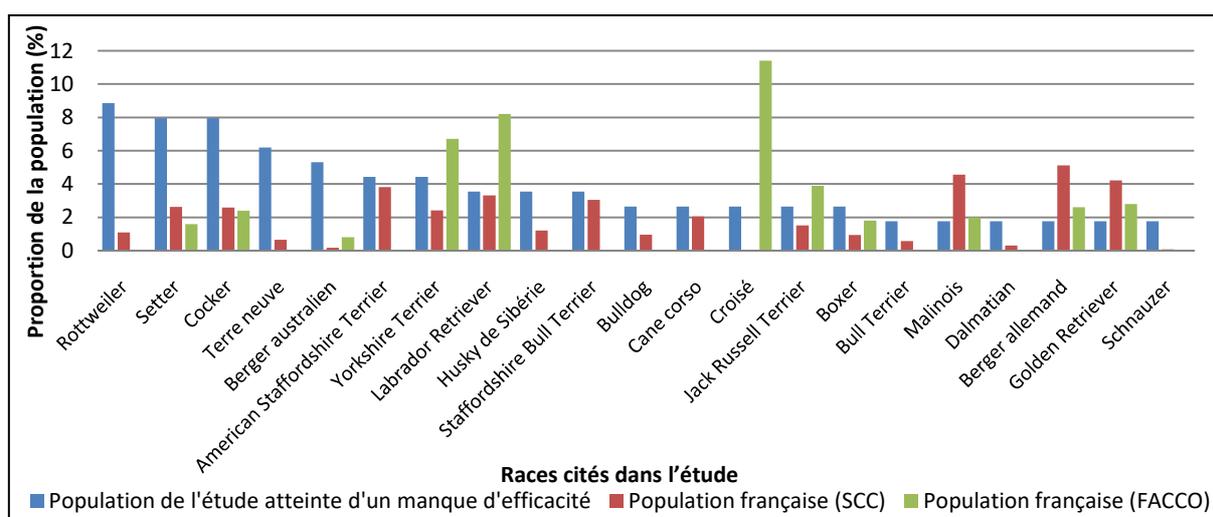


Figure 29 : Comparaison de la proportion des différentes races canines entre la population de l'étude concernée par un manque d'efficacité et la population française (FACCO 2012-2016 et SCC 2012-2016, races citées plus d'1 fois)

v. Les autres types de réactions

D'autres types de réactions graves et connues peuvent apparaître suite à la vaccination. Dans notre étude, toutes ces réactions sont considérées comme très rares avec moins d'un cas toutes les 10 000 doses utilisées.

(1) Choc vagal

37 cas de chocs vagues ont été rapportés sur la période, ce qui correspond à une incidence de 0,017 pour 10 000 chiens vaccinés. Cet effet secondaire est donc très rare. La présentation clinique pouvant être très similaire à celle d'une réaction anaphylactique, il est parfois difficile de faire la différence entre les deux si la déclaration n'est pas suffisamment détaillée. Tous les cas pour lesquels le délai d'apparition du choc a été renseigné se sont déclarés dans l'heure suivant la vaccination (Figure30). Les cas suspectés de chocs vagues ont été décrits grâce aux mots clés présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

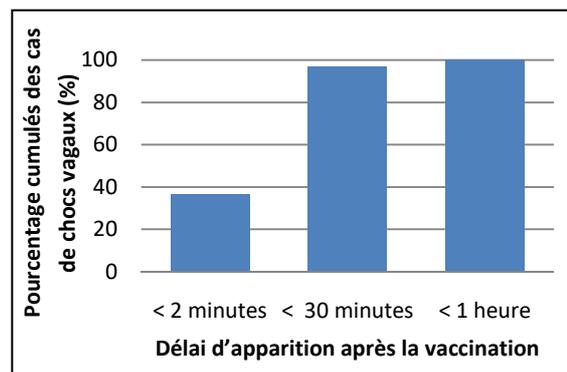


Figure 30 : Délai d'apparition des signes cliniques lors d'un choc vagal suite à l'administration d'un vaccin canin

Tableau 9 : Termes utilisés dans la description de choc vagal suite à l'administration d'un vaccin canin

Signe clinique observé	Nombre de cas	Signe clinique observé	Nombre de cas
Choc	28	Trouble de la circulation	4
Léthargie	19	Perte de connaissance	4
Muqueuses pâles	17	Cyanose	3
Bradycardie	10	Douleur au point d'injection	3
Ataxie	8	Vomissement	3
Décubitus	6	Diarrhée	2
Hypotension	6	Malaise	2
Incontinence urinaire	5	Tachypnée	2

(2) Les Lésions au point d'injection

Les lésions au point d'injection sont fréquentes et le plus souvent bénignes. En revanche, elles sont considérées comme grave si elles entraînent une gêne importante de l'animal, comme une douleur forte ou une gêne mécanique, ou si elles ont nécessité une prise en charge chirurgicale (Tableau 10). 12 cas de lésions graves au point d'injection ont été relevés sur la période d'étude. Un cas a entraîné la décision par les propriétaires d'euthanasier le chien.

Tableau 10 : Termes utilisés dans la description de lésions graves au point d'injection d'un vaccin canin

Signe clinique observé	Nombre de cas
Nécrose au point d'injection	8
Hyperthermie	5
Œdème au point d'injection	5
Réaction au point d'injection	5
Infection au point d'injection	4
Anorexie	3
Douleur générale	3
Léthargie	3
Œdème	3
Douleur au point d'injection	2
Panniculite au point d'injection	2
Ulcère au point d'injection	2
Thrombocytopénie	2
Erythème au point d'injection	1
Hémorragie au point d'injection	1
Inflammation au point d'injection	1
Ecoulement muco-purulent au point d'injection	1
Prurit au point d'injection	1
Pyodermite au point d'injection	1
Ecoulement séro sanguinolent au point d'injection	1
Mort	1

Les lésions au point d'injection étant un des effets secondaires les plus observés sur le terrain, une analyse des cas non graves rapportés disponibles a été effectuée. La collecte de l'ensemble de ces cas est plus compliquée, les titulaires d'AMM n'étant pas obligés de les transmettre à l'ANMV rapidement après leur réception. L'ANMV est tout de même informée de ces cas à l'occasion des PSUR (Periodic Safety Update Reports), envoyés par les titulaires tous les 6 mois à 3 ans en fonction de l'ancienneté du médicament. Ces PSUR regroupent la totalité des cas rapportés au titulaire d'AMM sur la période concernée. En revanche, si le cas

a été déclaré au titulaire d'AMM mais pas à l'ANMV, il ne sera pas rentré dans la base de données de cette dernière à la réception du PSUR.

230 déclarations concernant 332 chiens ayant présenté des lésions au point d'injection d'un vaccin ont été reçues à l'ANMV et imputées A ou B. 492 autres cas ont pu être collectés à l'aide des PSUR disponibles sur la période. Avec tous les cas rapportés sur la période, l'incidence obtenue est de 0,4 réactions locales tous les 10 000 chiens vaccinés. Seules les données relatives aux vaccins administrés concernés par ces réactions locales ont été analysées.

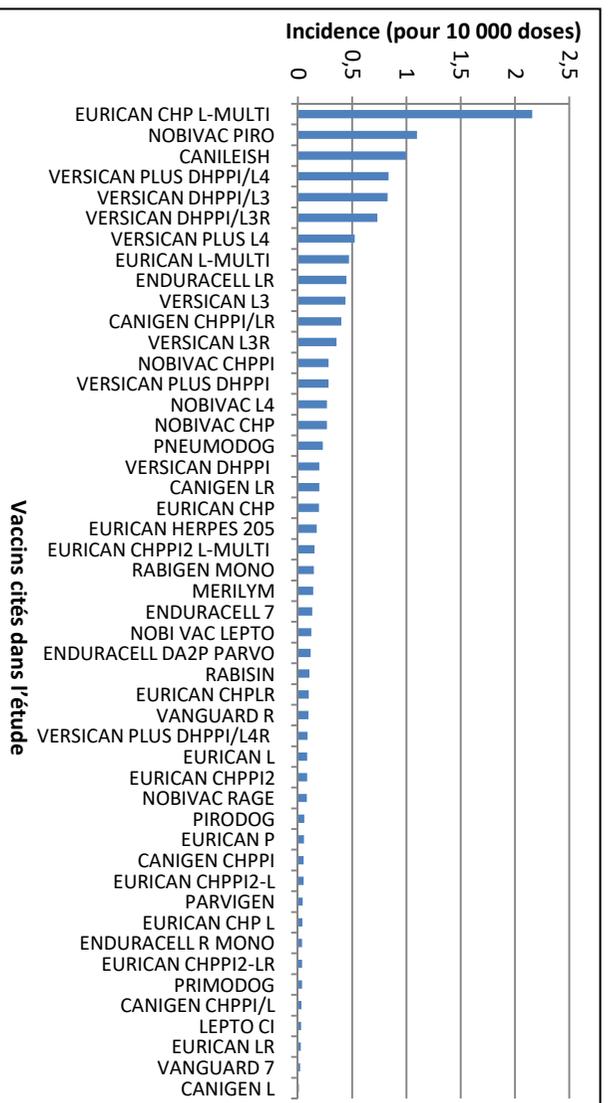


Figure 31 : Incidence pour 10 000 doses vendues de réaction au point d'injection suite à l'administration de chaque vaccin

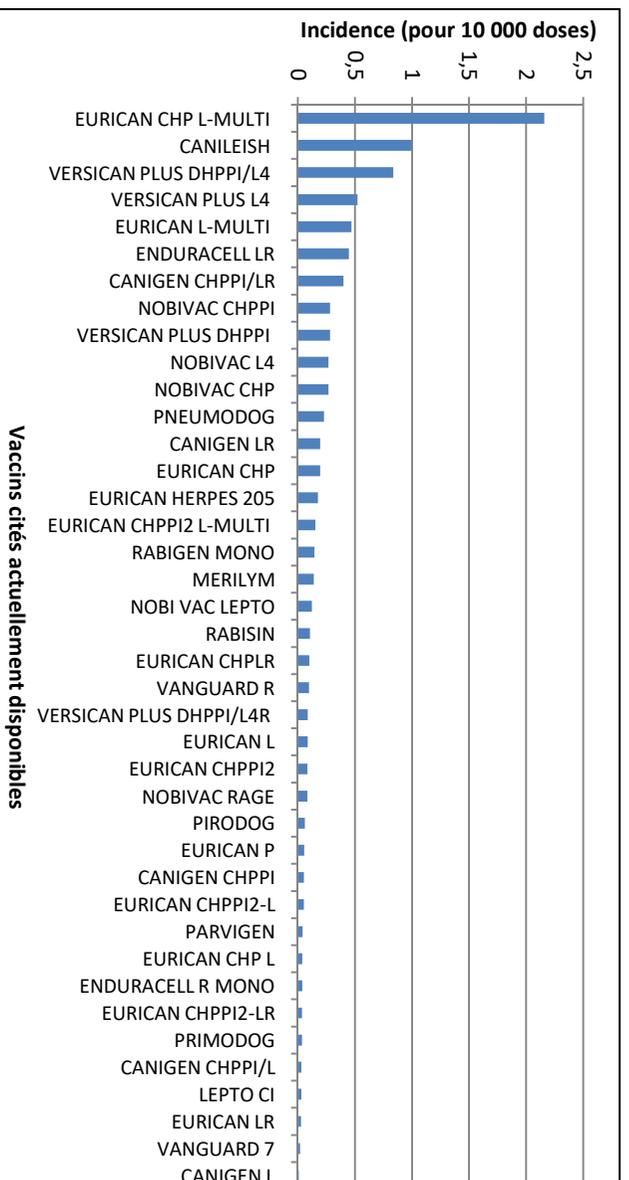


Figure 32 : Incidence pour 10 000 doses vendues de réaction au point d'injection suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché

Les vaccins qui semblent provoquer le plus fréquemment ce genre de lésions sont les vaccins multivalents contenant les valences L3 ou L4 ainsi que le Canileish® et le Nobivac Piro®. Même pour ces vaccins, l'incidence reste considérée comme rare avec moins de 10 cas toutes les 10 000 doses (Figures 31 et 32).

(3) Troubles de la reproduction

Un seul cas rapporté concerne des troubles de la reproduction suite à l'administration d'EURICAN Herpes® chez une chienne gestante. Celle-ci a présenté une mise bas prématurée avec des chiots morts nés.

(4) Autres effets indésirables rapportés

77 animaux ont présenté des signes cliniques qui ne correspondaient pas à un effet indésirable attendu des vaccins, comme des crises d'épilepsie ou des hyperglycémies par exemple, ou pour lesquels la description des événements indésirables était trop vague pour pouvoir expliquer la physiopathologie des troubles observés. Mais la relation temporelle entre l'injection et la durée de mise en place de tels phénomènes cliniques rend le rôle du vaccin possible (Figure 33). Ainsi, ces cas se sont tous déclarés dans les deux semaines suivant la vaccination. 26 de ces cas ont entraîné la mort.

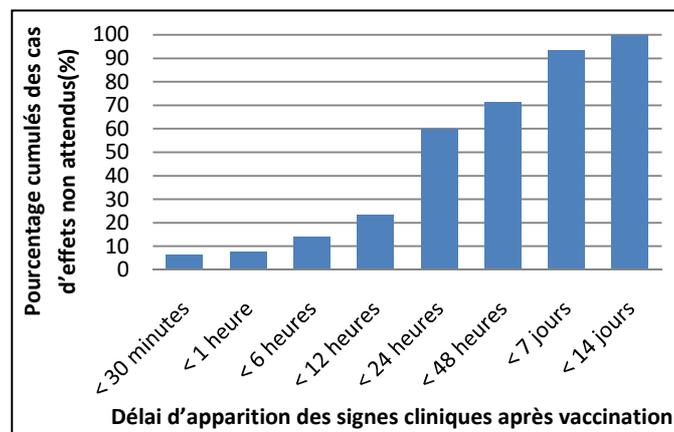


Figure 33 : Délai d'apparition d'effets indésirables non attendus suite à l'administration d'un vaccin canin

Les signes cliniques observés lors de ces cas sont très variés et la plupart ne sont cités que dans une ou deux déclarations, les rendant peu pertinents. Cependant, certains cas d'insuffisance rénale, de troubles neuro-musculaires, sanguins ou digestifs pourraient être reliés à des réactions d'hypersensibilité (Tableau 11). Le manque d'information lors de la déclaration ou un délai *a priori* incompatible avec de tels phénomènes physiopathologiques empêche de conclure quant à la cause exacte de ces troubles.

Tableau 11 : Termes utilisés dans la description d'événement indésirables non attendus suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que ceux cités plus de deux fois)

Signe clinique observé	Nombre de cas	Pourcentage de cas
Léthargie	27	35,1
Mort	26	33,8
Anorexie	24	31,2
Hyperthermie	20	26
Vomissements	19	24,7
Diarrhée	17	22,1
Insuffisance rénale	14	18,2
Tremblements musculaires	11	14,3
Leucocytose	9	11,7
Parésie	8	10,4
Ataxie	7	9,1
Arthrite	7	9,1
Gastroentérite	7	9,1
Réaction au point d'injection	6	7,8
Trouble musculo-squelettique	6	7,8
Décubitus	6	7,8
Déshydratation	5	6,5
Douleur générale	5	6,5
Boiterie	5	6,5
Douleur articulaire	4	5,2
Résultats d'examens anormaux	4	5,2
Anémie	4	5,2
Hépatopathie	4	5,2
Méningite	4	5,2
Myosite	4	5,2
Trouble neurologique	4	5,2
Neuropathie périphérique	4	5,2
Douleur abdominale	3	3,9
Modification des protéines sanguines	3	3,9
Crise d'épilepsie	3	3,9
Hyperglycémie	3	3,9
Hypersalivation	3	3,9
Œdème au point d'injection	3	3,9

Le vaccin qui montre la plus grande incidence d'effets indésirables non attendus est le Nobivac Piro®. Les autres vaccins présentent tous une incidence inférieure à 0,1 pour 10 000 doses vendues. Ce type de réaction est donc très rare (Figures 34 et 35).

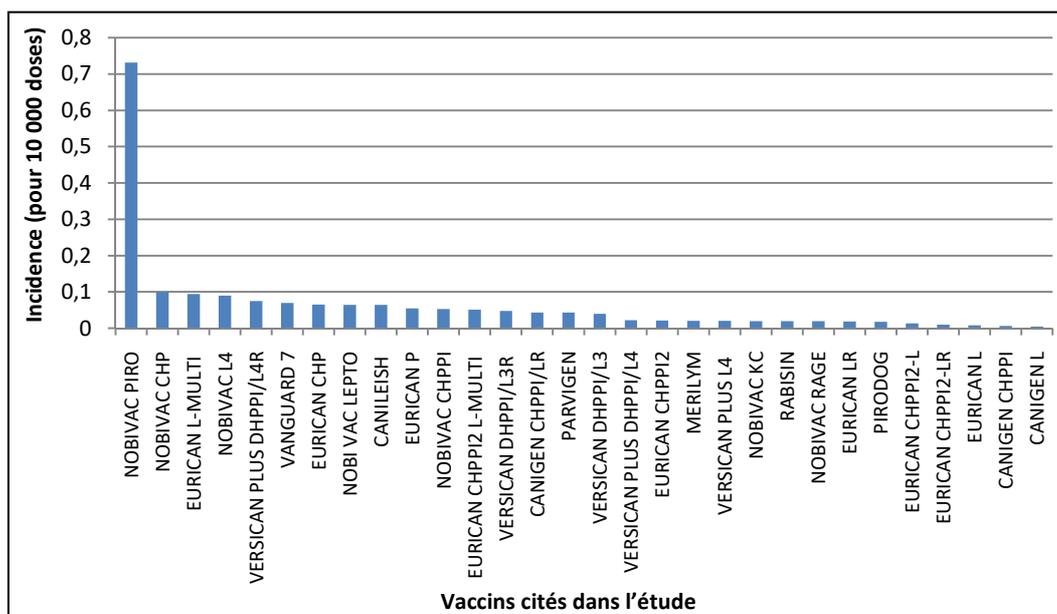


Figure 34 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables non attendus suite à l'administration de chaque vaccin

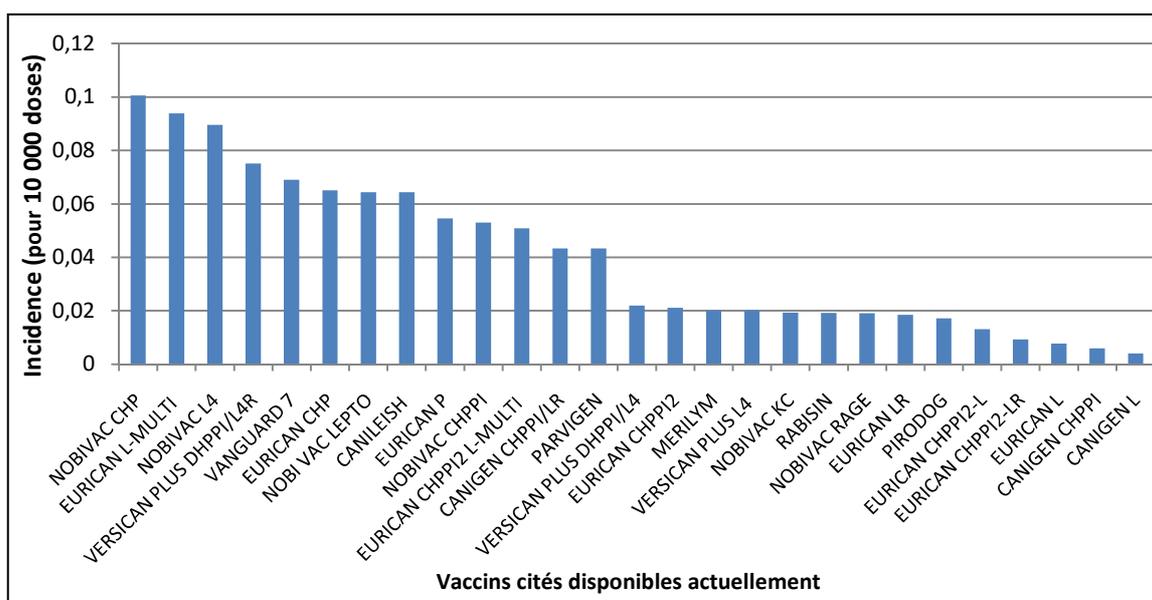


Figure 35 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables non attendus suite à l'administration de chaque vaccin encore disponible sur le marché

d. Les vaccins intra nasaux

Les vaccins intra nasaux ont la particularité d'être appliqués directement sur la muqueuse qui constitue un point d'entrée pour les pathogènes concernés et de mimer au plus près une infection naturelle. Les deux valences pouvant être administrées de cette façon sont *Bordetella bronchispetica* et le virus para influenza canin, tous deux impliqués dans le syndrome toux du chenil. Seulement 11 déclarations dans cette étude concernent ces vaccins particuliers et parmi eux, le vaccin intra nasal a été administré seul dans

seulement 2 cas. L'incidence pour ce type de vaccin est de 1 évènement indésirable toutes les 100 000 doses.

Encore une fois, les désordres d'origine immunitaires prédominent, avec 8 cas dont 7 réactions d'hypersensibilité de type I. Une de ces réactions a été provoquée par l'administration du vaccin intra nasal seul.

Deux autres cas ont concerné des troubles respiratoires dus à des réactions inflammatoires locales qui ont été déclarées telles qu'une bronchite et/ou une trachéite. Un seul manque d'efficacité a été rapporté sur la période.

Les événements indésirables sont donc très rares avec les vaccins intra nasaux, avec moins d'un cas toutes les 10 000 doses administrées.

4) Déclarations pour lesquelles le vaccin est imputé O1

Les cas imputés O1 sont des cas incomplets ou avec des présentations cliniques qui n'ont pas encore été reliées au médicament mis en cause. Ils ne permettent pas une évaluation certaine de la relation avec le vaccin mais laissent quand même penser que le rôle du vaccin est possible. C'est en étudiant régulièrement ce genre de cas que des effets secondaires encore inconnus peuvent être suspectés.

154 cas imputés O1 et n'évoquant pas une réaction d'hypersensibilité (23 cas) ou un manque d'efficacité (27 cas) ont ainsi été étudiés.

Les délais d'apparition des signes clinique sont plus long en moyenne, ce qui explique en partie que l'imputabilité du vaccin soit plus difficile à déterminer (Figure 36). Pour ce qui est des vaccins impliqués, seul le Nobivac Puppy CP® présente une incidence plus élevée d'effets indésirables suspectés que les autres (Figure 37).

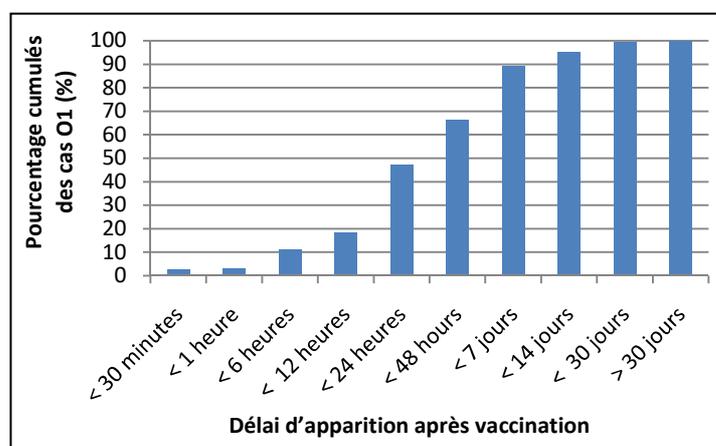


Figure 36 : Délai d'apparition d'effets indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin

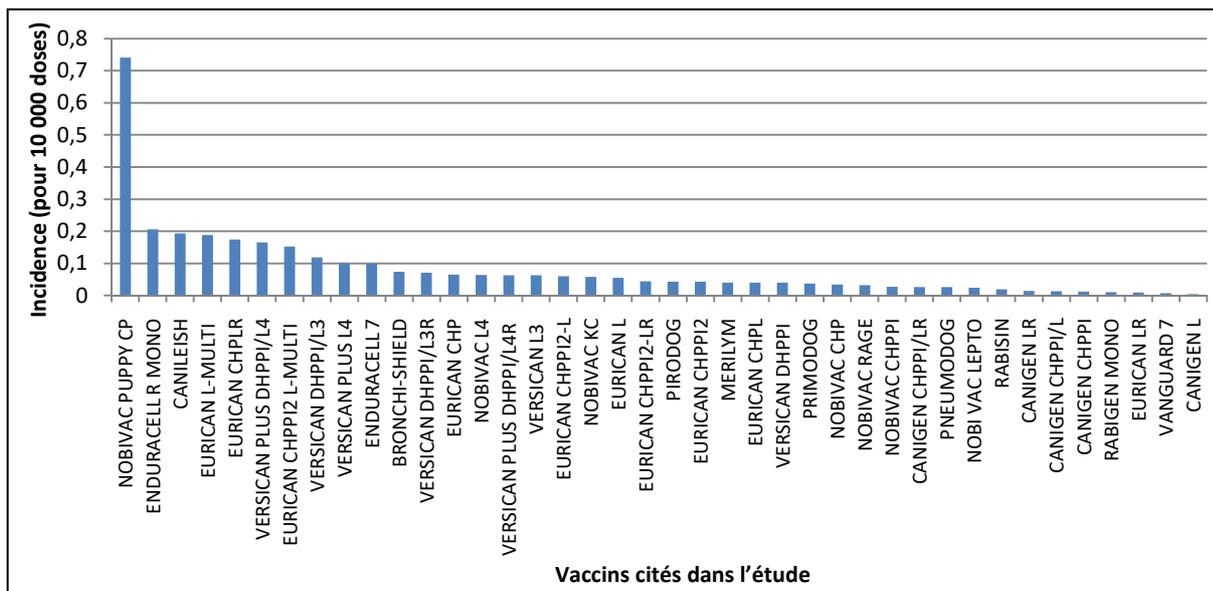


Figure 37 : Incidence pour 10 000 doses vendues d'effets indésirables imputés O1 suite à l'administration de chaque vaccin

Les signes cliniques observés sont plus variés que pour les cas imputés A ou B mais la majorité reste des signes systémiques ou digestifs. La part importante de troubles neurologiques est tout de même à noter. Les troubles sanguins, urinaires, musculo-squelettiques et respiratoires pourraient tous avoir un lien avec des troubles immunitaires, même si le lien n'a pas pu être déterminé ici (Figure 38).

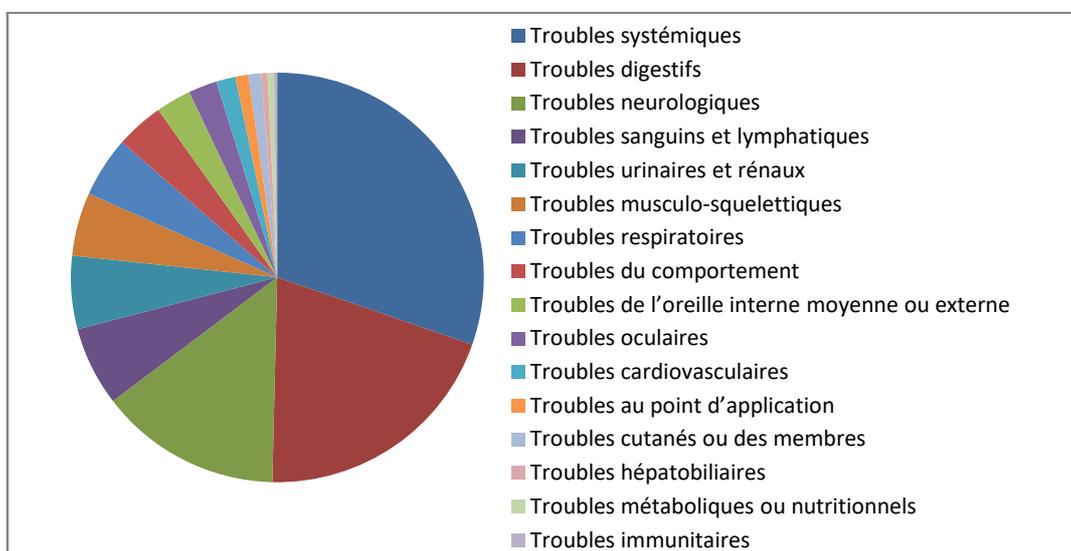


Figure 38 : Répartition des différentes fonctions touchées lors d'événements indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin.

Seule une partie des signes cliniques déclarés sont cités ici, la plupart n'étant cités qu'une ou deux fois ou étant des signes très peu spécifiques (Tableau 12).

Tableau 12 : Termes utilisés dans la description d'événement indésirables imputés O1 suite à l'administration d'un vaccin canin (ne sont indiqués que les plus spécifiques cités au moins trois fois)

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage des cas	Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage des cas
Ataxie	27	17,5	Trouble des nerfs crâniens	5	3,2
Convulsion	17	11	Troubles de la conscience	5	3,2
Insuffisance rénale	16	10,4	Méningite	5	3,2
Paralyse	10	6,5	Spasmes musculaires	5	3,2
Troubles de l'oreille interne	8	5,2	Troubles musculo-squelettiques	5	3,2
Trouble neurologique	8	5,2	Anomalies de proprioception	5	3,2
Crise d'épilepsie	7	4,5	Anurie	5	3,2
Parésie	7	4,5	Anomalie de la mâchoire	4	2,6
Anomalies urinaires	7	4,5	Pancréatite	4	2,6
Jaunisse	6	3,9	Mouvements anormaux	3	1,9
Amaurose	5	3,2	Arthrite	3	1,9
Troubles du comportement	5	3,2	Troubles osseux et articulaires	3	1,9
Troubles du système nerveux central	5	3,2	Œdème cornéen	3	1,9

C. Discussion

1) Taux de vaccination et déclarations de pharmacovigilance

Cette étude a permis une estimation du taux de chiens vaccinés en France. Celui-ci est de 58%, ce qui est encore loin du taux visé de 70% nécessaire pour atteindre une bonne protection de la population contre la maladie de Carré par exemple (Rikula *et al.*, 2007). Ces 58% correspondent à plus de 4 260 000 chiens vaccinés. Bien que les déclarations concernant les vaccins canins soient les plus nombreuses enregistrées à l'ANMV, ce nombre important de déclaration doit être relativisé au vu du très grand nombre de chiens vaccinés. En effet, l'incidence des effets indésirables graves reste très faible avec moins d'un cas toutes les 10 000 doses vendues.

D'après les estimations des fabricants de vaccins, 40% des doses utilisées sont destinées aux primo vaccinations, qui concernent plutôt les jeunes chiens de moins d'1 an. Or, d'après les données des enquêtes de la FACCO, cette tranche d'âge ne représente que 5% des chiens en France (FACCO 2012-2016). Il est donc probable que le taux de vaccination parmi les jeunes chiens soit plus élevé que ces 58% mais que la proportion de chiens vaccinés parmi les adultes soit plus faible.

Avec les nouvelles recommandations de la WSAVA, le délai entre chaque rappel chez le chien adulte devrait être augmenté depuis 2016 et risque d'être plus aléatoire, ce qui va compliquer les études statistiques sur les prochaines années.

2) Les vaccins les plus cités dans l'étude

L'étude a été menée sur 5 ans afin de recueillir suffisamment de cas et de comparer les derniers vaccins mis sur le marché aux anciens utilisés depuis plusieurs années. En effet, l'innocuité de certains de ces nouveaux vaccins, notamment des vaccins tétravalents contre la leptospirose, est controversée. Au niveau européen, la pharmacovigilance a révélé que l'incidence des effets indésirables, cas non graves inclus, des vaccins tétravalents est estimée à 0,069% contre 0,015% pour les bivalents (Robbins *et al.*, 2017). Dans notre étude, les résultats montrent également des différences similaires entre ces vaccins avec 0,0017% pour les bivalents, 0,0037% pour les trivalents et 0,0058% pour les tétravalents. Pourtant, une étude a montré que les vaccins tétravalents ne provoquent pas plus d'effets indésirables que les bivalents (Spiri *et al.*, 2017).

Il faut aussi prendre en compte le fait que de façon générale, les effets secondaires sur les produits récents sont plus déclarés que ceux concernant des produits utilisés depuis longtemps (Fresnay *et al.*, 2016). De plus, le nombre de déclarations ne cesse d'augmenter

d'année en année (ANSES, 2017). Ainsi, il faut être prudent lorsque l'on compare différents vaccins sur une même période.

Le vaccin Canileish® contre la leishmaniose semble tout de même provoquer plus de réactions anaphylactiques que les autres vaccins avec 2,2 réactions toutes les 10 000 doses. L'incidence totale d'effets indésirables graves pour ce vaccin est de 2,5 cas toutes les 10 000 doses et celle de réactions au point d'injection de 1 toutes les 10 000 doses. De plus, le fabricant du vaccin a publié les résultats de pharmacovigilance sur ce vaccin entre 2011 et 2014 et annonce un total de 7,9 effets indésirables pour 10 000 doses vendues en Europe, effets non graves inclus (Breton *et al.*, 2015). Le fait qu'il soit adjuvé et que la primo-vaccination nécessite 3 injections rapprochées pourrait être mis en cause.

Un nouveau vaccin contre la leishmaniose sans adjuvant et ne nécessitant qu'une injection de primo vaccination, le LetiFend®, a été mis sur le marché en mars 2018. Il pourrait donc se révéler être une bonne alternative au Canileish®, bien qu'il n'y ait pas encore assez de recul pour évaluer son efficacité et son innocuité.

Enfin, le Nobivac Piro®, qui semblait provoquer plus d'effets secondaires que les autres vaccins, a été retiré du marché. Une étude a d'ailleurs montré que l'innocuité de ce vaccin était moins bonne que celle du Pirodog®, également dirigé contre *Babesia* spp, provoquant notamment plus de réactions locales et de l'hyperthermie dans les jours suivant une deuxième immunisation (Freyburger *et al.*, 2011). Ce problème d'innocuité a pu avoir un rôle dans la décision de retirer ce produit du marché.

Tous les chiffres de références n'étant que des estimations et les pratiques vaccinales courantes (utilisation de plusieurs doses combinées dans la même seringue ou utilisation de multivalents, plusieurs injections en des points différents...) ne pouvant pas être prises en compte faute de données, il reste très difficile de tirer des conclusions quant aux pratiques vaccinales les plus à risques. Notre étude ne semble pas montrer une quelconque influence du nombre de valences injectées simultanément dans l'apparition d'événements indésirables. Cependant, l'étude de Moore *et al* a montré que le risque d'apparition d'effets secondaires augmente avec le nombre de doses utilisées en même temps (Moore *et al.*, 2005).

3) Les événements indésirables rapportés

D'autres études similaires ont déjà été réalisées à l'étranger mais ont pris en compte tous les effets indésirables liés aux vaccins, cas non graves inclus, et ont exclu les manques d'efficacité. Les études réalisées aux Etats-Unis (Moore *et al.*, 2005) et au Japon (Miyaji *et al.*, 2012) ont analysé les données concernant respectivement 1 226 159 et 57 300 chiens

vaccinés dans des hôpitaux vétérinaires. Une étude rétrospective de pharmacovigilance sur les événements indésirables liés aux vaccins a également été réalisée au Canada entre 2011 et 2014 sur les cas pour lesquels le vaccin a été imputé A, B ou O (Valli, 2015).

Dans notre étude, seuls les cas considérés comme graves ont été pris en compte dans un souci de diminuer les biais. Tout d'abord, la sous-déclaration est moins marquée si l'on ne considère que les cas où les signes cliniques observés engagent le pronostic vital de l'animal. En effet, l'apparition d'effets indésirables graves après une vaccination, qui reste un acte de médecine préventive sur un animal sain, est particulièrement choquante pour le propriétaire. De plus, un cas non grave déclaré au titulaire d'AMM ne sera pas directement transmis à l'ANMV, ce qui entraîne un biais sur le nombre de cas supplémentaires pris en compte.

Les effets indésirables graves des vaccins sont très rares et ne concernent que 1 animal sur environ 60 000 doses utilisées dans notre étude ou 0,37 pour 10 000 chiens vaccinés. Les autres études prenant en compte tous les événements indésirables, les résultats ne sont pas comparables.

a. Mortalité

Dans notre étude, l'incidence de mortalité suite à la vaccination est d'1 animal sur 250 000 doses. Ceci correspond à un taux de mortalité d'environ 0,56 pour 100 000 chiens vaccinés, ce qui est du même ordre que les chiffres obtenus aux Etats-Unis, à savoir 0,18 pour 100 000 chiens vaccinés (Moore *et al.*, 2005). Au Canada, les taux de mortalité observés correspondent à 1 cas de décès toutes les 100 000 doses de vaccins utilisés (Valli, 2015), ce qui reste du même ordre que les résultats obtenus dans notre étude. Les écarts observés peuvent être dus à des différences dans la population de chiens concernée ou dans les délais et les modalités de prise en charge des effets secondaires.

b. Réactions d'hypersensibilité

La majorité des effets secondaires rapportés en France sur la période d'étude sont des réactions d'hypersensibilité de type I. Ceci rejoint les constats des études précédentes réalisées à l'étranger avec 13 cas pour 10 000 chiens vaccinés aux Etats-Unis (Moore *et al.*, 2005) et 2,7 cas pour 10 000 doses de vaccin au Canada (Valli, 2015). L'incidence calculée dans notre étude est bien plus faible, avec 0,24 réactions tous les 10 000 chiens vaccinés, car toutes les réactions allergiques ne sont pas considérées comme graves. Il est tout de même important de noter la forte incidence d'anaphylaxie au Japon avec 7,3 cas pour 10 000 chiens vaccinés (Miyaji *et al.*, 2012).

Les cas pouvant être assimilés à des hypersensibilités de type II sont très rares avec 0,004 cas pour 10 000 chiens vaccinés ou 0,002 cas pour 10 000 doses vaccinales dans notre étude, ce qui a aussi été rapporté dans l'étude canadienne avec 0,027 cas suspectés pour 10 000 doses de vaccin (Valli, 2015). L'incidence indiquée par l'étude canadienne est tout de même plus élevée mais cette étude a également pris en compte les cas imputés O. L'incidence dans les populations de chiens vaccinés ne semble pas supérieure à celle d'un échantillon aléatoire. En effet, une étude réalisée sur 1 036 428 chiens suivis en centres hospitaliers vétérinaires aux Etats-Unis a estimé une incidence de 0,36% parmi leurs patients canins (Keller, 1992).

De même, les cas d'hypersensibilité de type III suspectés sont très rares dans cette étude rétrospective avec 0,014 cas pour 10 000 chiens vaccinés ou 0,006 cas pour 10 000 doses vaccinales. A nouveau, ces chiffres sont plus faibles que ceux de l'étude canadienne avec 0,013 cas pour 10 000 doses (Valli, 2015).

Le lien du vaccin avec ces types de réactions d'hypersensibilité n'apparaît donc pas clairement, comme constaté dans plusieurs études (Naleway, 2009 ; Huang, 2012 ; Idowu, 2017).

c. Manques d'efficacité

Les manques d'efficacité dans notre étude concernent surtout la parvovirose et touchent particulièrement les jeunes chiens. La pression infectieuse de cette maladie étant importante, les chiots ont plus de risques d'y être exposés qu'aux autres maladies vaccinales. Les échecs vaccinaux à cet âge sont majoritairement dus aux interférences des anticorps d'origine maternelle avec la vaccination. C'est pourquoi les anciens protocoles de primo-vaccination ne comprenant que deux injections à 8 et 12 semaines de vie sont maintenant considérés comme insuffisants pour garantir une protection efficace (Day, 2016 ; Altman, 2017).

Cependant, des doutes persistent quant à l'efficacité des souches vaccinales dans l'immunisation contre la nouvelle souche sauvage CPV-2c (Altman, 2017).

Pour ce qui est de la leptospirose, il est intéressant de noter que ce sont les vaccins L3 ou L4 qui sont les plus souvent cités comme responsables de manque d'efficacité alors qu'ils contiennent eux aussi les valences *Leptospira interrogans* Canicola et Icterhaemorrhagiae. Les vaccins bivalents sont bien connus pour ne pas provoquer de réactions croisées efficaces et donc ne protéger que contre les valences qu'ils contiennent. Il est donc sûrement mieux accepté que des chiens puissent déclarer une leptospirose malgré une vaccination bien réalisée avec ces vaccins. En revanche, les vaccins trivalents et tétravalents ont été conçus dans le but de limiter ces manques d'efficacité en ciblant plus de sérovars de *Leptospira*. La

communication associée a donc pu faire espérer aux utilisateurs une bien meilleure efficacité. Les cas de manque d'efficacité avec ces vaccins sont donc probablement plus souvent déclarés. De plus, ces produits sont récents, ce qui entraîne aussi un phénomène moins marqué de sous-déclaration (Fresnay *et al.*, 2016).

4) Les caractéristiques des chiens de l'étude

a. L'âge

L'étude statistique des résultats tend à montrer que les chiens de moins d'1 an semblent particulièrement sensibles aux réactions d'hypersensibilité de type I. Ceci est en contradiction avec les études réalisées aux Etats Unis et au Japon où les chiens âgés de 1 à 3 ans semblaient les plus touchés (Moore *et al.*, 2005 ; Miyaji *et al.*, 2012).

Le facteur âge doit toutefois être nuancé dans notre étude par le fait que les jeunes chiens sont souvent plus vaccinés que les autres. En effet, un chien reçoit souvent sa primo vaccination mais les rappels suivants ne sont pas toujours réalisés. Il est ainsi estimé par les fabricants de vaccins qu'environ 40 % des doses vaccinales des valences les plus courantes (CHPPiL) sont utilisées pour les chiens de moins d'1 an qui ne représentent pourtant que 5% des chiens en France. Les jeunes chiens sont donc surement plus représentés dans la population canine vaccinée que dans la population canine globale.

Les protocoles de primo vaccination nécessitent au moins deux injections espacées de quelques semaines seulement, ce qui augmente le risque de voir apparaître une réaction dans cette tranche d'âge lors de la 2^{ème} exposition au vaccin. En effet, 60% des jeunes chiens touchés ont au moment de la réaction entre 3 et 6 mois, ce qui correspond plutôt à la période habituelle pour une 2^{ème} injection de primo vaccination. Cependant, des réactions allergiques ont aussi été déclarées chez 34 chiens de moins de 3 mois, ce qui correspond plutôt à une première injection vaccinale. L'hypothèse selon laquelle les chiots peuvent déjà posséder des IgE dirigés contre certains composants des vaccins pourrait expliquer ce phénomène (HogenEsch *et al.*, 2002 ; Ohmori *et al.*, 2005 ; Day, 2007).

Les chiens de moins d'1 an sont également plus sensibles aux manques d'efficacité, comme expliqué dans la partie précédente (cf. 3c)).

b. Le poids

Le facteur poids mis en évidence dans cette étude comme critère pouvant prédisposer aux événements indésirables a déjà été relevé dans les autres études rétrospectives réalisées à l'étranger (Moore *et al.*, 2005 ; Miyaji *et al.*, 2012). En particulier, les chiens de moins de 10 kg sont plus susceptibles aux hypersensibilités de type I suite à la vaccination.

C'est pourquoi l'incidence des réactions anaphylactiques est particulièrement élevée au Japon ou presque la moitié des chiens sont de petite race (Miyaji *et al.*, 2012).

c. La race

Les données utilisées pour caractériser la population française globale sont issues des études de la FACCO, dans lesquelles seules les races les plus fréquentes en France sont citées. Des données supplémentaires sur la répartition des races de chiens en France ont été obtenues grâce aux chiffres des inscriptions au Livre des Origines Françaises (LOF), publiés chaque année par la Société Centrale Canine (SCC). Ces données permettent d'avoir des informations sur toutes les races de chien mais ne concernent que les chiens confirmés, reconnus comme appartenant à une race, et inscrits au livre des origines entre 2011 et 2016. Ces deux populations de références ne sont donc pas optimales pour notre étude, comme le montre la comparaison pour une même race des chiffres issus de chacune de ces populations. Par exemple, d'après les chiffres de la SCC, le Yorkshire terrier, le Berger allemand et le Labrador retriever correspondent respectivement à 2,4, 2,6 et 3,3 % des chiens français alors que les études de la FACCO montrent des pourcentages respectifs de 6,7, 5,1 et 8,2. Les comparaisons réalisées avec ces données ne sont donc que des indications et n'ont pas pu être utilisées pour une analyse statistique.

Certaines races plus sensibles détectées dans notre étude ont déjà été mises en évidence dans les autres études rétrospectives comme le Teckel, le Chihuahua, le Carlin et le Pinscher par exemple (Moore *et al.*, 2005 ; Miyaji *et al.*, 2012). Il faut cependant noter que les propriétaires de chiens de petites races les surveillent souvent plus, ce qui peut expliquer en partie le nombre plus important de cas exploitables concernant des chiens de petite taille dans cette étude.

Enfin, le Rottweiler, déjà identifiées comme plus susceptible de ne pas développer d'immunité protectrice suite à une vaccination et notamment contre la parvovirose (Day, 2006 ; Day, 2016), ressort parmi les cas d'échecs vaccinaux suspectés dans notre étude. D'autres races semblent également surreprésentées comme le Setter, le Cocker, le Terre Neuve et le Berger australien mais aucune autre étude ne confirme une telle tendance.

Conclusion

La vaccination est utilisée à grande échelle depuis longtemps pour protéger les individus ainsi que la population contre certaines maladies graves. L'utilisation courante des vaccins a tendance à les banaliser mais ils restent des médicaments à part entière, susceptibles de provoquer des effets indésirables. Ceux-ci sont d'autant plus mal perçus par le propriétaire puisque la vaccination est un outil prophylactique destiné aux animaux en bonne santé. Ces effets indésirables, bien que rares, font de la vaccination un sujet controversé.

Il est donc important pour le vétérinaire de savoir adapter les protocoles vaccinaux et les valences utilisées à chaque animal. Le but est de lui apporter la protection nécessaire avec le moins de risque possible en évitant toute injection inutile. Des études et des recommandations sont régulièrement publiées sur le sujet et peuvent guider le vétérinaire dans ses choix de protocoles vaccinaux.

Plusieurs études ont montré que certains chiens sont plus à risque de présenter des effets indésirables, ce qui a été retrouvé dans cette étude rétrospective. Notamment, les jeunes chiens ainsi que les chiens de petite taille sont plus susceptibles de souffrir d'un événement indésirable lié au vaccin. Une surveillance particulière de ces animaux est alors recommandée. Dans le cas d'antécédents allergiques connus, un traitement de première intention de l'hypersensibilité de type I peut même être délivré à leurs propriétaires après la vaccination afin qu'ils puissent l'administrer aux premiers signes de réaction. De plus, il est conseillé de bien sensibiliser tous les propriétaires sur les risques et la nature des réactions pouvant survenir suite à une vaccination car la prise en charge précoce permet d'améliorer le pronostic.

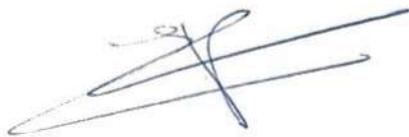
Bien que les effets indésirables soient possibles, ils restent très rares pour la plupart des vaccins et en particulier pour les vaccins contenant les valences essentielles. Les maladies vaccinales étant souvent mortelles et encore fréquemment rencontrées, la balance bénéfice risque reste largement en faveur de l'utilisation raisonnée des vaccins chez le chien.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussignée, **Séverine BOULLIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Justine LOHEZIC** intitulée « **Etude rétrospective des déclarations d'événements indésirables graves suite à l'utilisation de vaccin chez le chien** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 12 novembre 2018
Professeur Séverine BOULLIER
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Peggy GANDIA

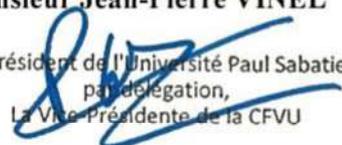


Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine ANDRE-OBRECHT



Bibliographie

ABBAS A K, LICHTMAN A H, PILLAI S (2014) Innate immunity. In : *Cellular and molecular immunology*, 8^e édition, Philadelphia : Elsevier Saunders Company, 2014, 51-86.

ALTMAN K D, KELMAN M, WARD M P (2017). Are vaccine strain, type or administration protocol risk factors for canine parvovirus vaccine failure? *Veterinary Microbiology*, **210**, 8-16.

ANDRÉ-FONTAINE G, 2006. Canine leptospirosis--do we have a problem? *Veterinary Microbiology*, **117**, 19-24.

ANSES (2017), Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM - Rapport annuel 2016.

ANSES (2012), Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables.

BALCH A, MACKIN A (2007). Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, **29**, 217-225.

BERTAGNOLI S, PIGNOLET B, BIACCHESI S, ELOIT M, KLONJKOWSKI B, RICHARDSON J, BREMONT M (2008). Les vecteurs viraux : outils modernes de vaccination. *INRA Productions Animales*, **21**, 127-136.

BOURDOISEAU G (2006). Canine babesiosis in France. *Veterinary Parasitology*, **138**, 118-125.

BRETON C, FRONTZAK N, GARDEY L (2015). Poster : CaniLeish® Vaccine : A review of three and a half years of pharmacovigilance data [en ligne]. In : 9th Southern European Veterinary Conference, 15-17 October, Barcelona. Caros : Virbac. <https://it.virbac.com/files/live/sites/it-public/files/pdf/CaniLeish/Calendari%202018/2015BretonCanileish%20PhVG%20data%20review%2C%20SEVC%20poster.pdf> (Consulté le 06/09/2018).

BUONAVOGLIA C, MARTELLA V (2007). Canine respiratory viruses. *Veterinary Research*, **38**, 355- 373.

CAVALLI A, MARTELLA V, DESARIO C, CAMERO M, BELLACICCO A L, DE PALO P, DECARO N, ELIA G, BUONAVOGLIA C (2008). Evaluation of the antigenic relationships among canine parvovirus type 2 variants. *Clinical and vaccine immunology*, **15**, 534-539.

CHABCHOUB A, KALLEL F, HADDAD S, LANDOLSI F, RMILI M (2006). Evaluation de l'efficacité de la vaccination anti-herpes (vaccin inactivé) chez la chienne reproductrice selon deux protocoles différents : essai de terrain. *Revue de Médecine Vétérinaire*, **157**, 573-578.

CHAMAILLÉ L, TRAN A, MEUNIER A, BOURDOISEAU G, READY P, DEDET J P (2010). Environmental risk mapping of canine leishmaniasis in France. *Parasites & Vectors*, **3**, pp. 31.

CHASTANT MAILLARD S, FREYBURGER L, MARCHETEAU E, THOUMIRE S, RAVIER J F, REYNAUD K (2013). Fermeture de la barrière intestinale chez le chiot. *Le Point Vétérinaire Canin*, **336**, 2-6.

CODE RURAL ET DE LA PECHE MARITIME (2011), Article R223-32, Legifrance [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&idArticle=LEGIARTI000006589491> (Consulté le 05/09/2018).

CODE RURAL ET DE LA PECHE MARITIME (2011), Article R223-33, Legifrance [en ligne], https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=D7A2FFE348C655FE031413F42034E974.tplgfr22s_1?idArticle=LEGIARTI000024047104&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20181101 (Consulté le 05/09/2018).

CODE RURAL ET DE LA PECHE MARITIME (2011), Article R223-34, Legifrance [en ligne], https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=D7A2FFE348C655FE031413F42034E974.tplgfr22s_1?idArticle=LEGIARTI000024047104&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20181101 (Consulté le 05/09/2018).

CODE RURAL ET DE LA PECHE MARITIME (2011), Article R223-35, Legifrance [en ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=D7A2FFE348C655FE031413F42034E974.tplgfr22s_1?idArticle=LEGIARTI000026139491&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20181101 (Consulté le 05/09/2018).

CODE RURAL ET DE LA PECHE MARITIME (2011), Article R223-36, Legifrance [en ligne], https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=D7A2FFE348C655FE031413F42034E974.tplgfr22s_1?idArticle=LEGIARTI000024046685&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20181101 (Consulté le 05/09/2018).

DACHEUX L, BOURHY H (2011). Le diagnostic de la rage. *Revue Francophone des Laboratoires*, **430**, 33-40.

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

DAY M J (2007). Vaccine safety in the neonatal period. *Journal of Comparative Pathology*, **137 Suppl 1**, 51-56.

DAY M J, SCHULTZ R D (2014). *Veterinary Immunology – Principles and Practice*. 2^e édition. Boca Raton : Taylor & Francis Group. 317 p. ISBN 978-1-4822-2462-7.

DAY M J, HORZINEK M C, SCHULTZ R D, SQUIRES R A (2016). Directives de vaccination des chiens et des chats du WSAVA 2016. *Journal of Small Animal Practice*, **57**, 1-16.

DECARO N, BUONAVOGLIA C (2012). Canine parvovirus-A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary microbiology*, **155**, 1-12.

DODDS W J (2017). Case study : Rabies vaccine adverse reaction in a dog. *SL Vaccines and Vaccination Journal* [en ligne], **111**. <http://www.scientificliterature.org/Vaccines/Vaccines-17-111.pdf> (Consulté le 03/11/2017).

ELLIS J, GOW S, RHODES C, LACOSTE S, KONG L, MUSIL K, SNEAD E (2016). Serum antibody responses to vaccinal antigens in lean and obese geriatric dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, **57**, 531-534.

ETTINGER S J, FELDMAN E C, CÔTÉ E (2016). Infectious diseases. In *Textbook Of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the dog and the cat*. 8^e édition. Missouri : Elsevier, p.2210-2600.

EUDRALEX (2011). Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015). Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products.

FERNÁNDEZ COTRINA J, INIESTA V, MONROY I, BAZ V, HUGNET C, MARAÑÓN, F, FABRA M, GÓMEZ-NIETO L C, ALONSO C (2018). A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*, **36**, 1972-1982.

FRESNAY E, LAURENTIE S, ORAND J-P (2016). Etude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bull. GTV*, **80**.

FREYBURGER L, LEMAITRE L, MÉDAILLE C, OBERLI F, FANCHON L, BERGAMO P (2011). Étude comparative de l'innocuité de deux vaccins commerciaux contre la babésiose canine provoquée par *Babesia canis*. *Parasite*, **18**, 311-318.

GEHRING R, EGGARS B (2001). Suspected post-vaccinal acute polyradiculoneuritis in a puppy. *Journal of the South African Veterinary Association*, **72**, 96.

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

GODDARD A, LEISEWITZ A L (2010). Canine parvovirus. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, **40**, 1041-1053.

GREENE C E (2003). Avoiding Vaccine Reactions in Dogs and Cats. In : *28th world congress of the World Small Animal Veterinary Association*, 24-27 octobre 2003, Bangkok. University of Georgia.

HAZART G, HUGONNARD M, KODJO A, GROUD K, GOY-THOLLOT I (2010). La leptospirose canine en France : étude rétrospective de 37 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, **45**, 59-64.

HEBERT F (2014). Guide pratique de médecine interne chien, chat et NAC. 4^e édition. Paris : Med'com. 812 p. ISBN 978-2354031138.

HOGENESCH H, DUNHAM A D, SCOTT-MONCRIEFF C, GLICKMAN L T, DEBOER D J (2002). Effect of vaccination on serum concentrations of total and antigen-specific immunoglobulin E in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **63**, 611-616.

HOGENESCH H, THOMPSON S (2010). Effect of ageing on the immune response of dogs to vaccines. *Journal of Comparative Pathology*, **142 Supplément 1**, 74-77.

HOSEIN S, BLAKE D P, SOLANO-GALLEGO L (2017). Insights on adaptive and innate immunity in canine leishmaniosis. *Parasitology*, **144**, 95-115.

HUANG A A, MOORE G E, SCOTT-MONCRIEFF J C (2012). Idiopathic immune-mediated thrombocytopenia and recent vaccination in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26**, 142-148.

IDOWU O A, HEADING K L (2017). Type 1 immune-mediated polyarthritis in dogs and lack of a temporal relationship to vaccination. *The Journal of Small Animal Practice*, **59**, 183-187.

KELLER E T (1992). Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer*, **70**, 2334-2337.

KLEIN BG (2013). The immune system. In : *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 5^e édition. Missouri : Elsevier Saunders, p.569-586.

KODJO A (2017). Prérequis pour le diagnostic biologique de la leptospirose canine, *Pratique Vet*, **52**, 146-149.

KOHN B, GARNER M, LUBKE S, SCHMIDT M F G, BENNETT D, BRUNNBERG L (2008). Polyarthritis following vaccination in four dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, **16**, 6-10.

- LITTMAN M P, GERBER B, GOLDSTEIN R E, LABATO M A, LAPPIN M R, MOORE G E, (2018). ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **32**, 887-903.
- MAJOR A, SCHWEIGHAUSER A, FRANCEY T (2014). Increasing Incidence of Canine Leptospirosis in Switzerland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **11**, 7242-7260.
- MEYBOOM RHB, LINDQUIST M, EGBERTS ACG, EDWARDS IR (2002). Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Safety*, **25**, 459–465.
- MINISTERE DES SOLIDARITE ET DE LA SANTE (2015). Rage. Ministère des Solidarité et de la Santé [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/_rage (Consulté le 24/08/2018).
- MIRANDA C, THOMPSON G (2016). Canine parvovirus in vaccinated dogs: a field study. *Veterinary Record*, **178**, 397-397.
- MITCHELL SA, ZWIJNENBERG RJ HUANG J HODGE A DAY MJ (2012). Duration of serological response to canine parvovirus-type 2, canine distemper virus, canine adenovirus type 1 and canine parainfluenza virus in client-owned dogs in Australia. *Australian Veterinary Journal*, **90**, 468-473.
- MIYAJI K, SUZUKI A, SHIMAKURA H TAKASE Y, KIUCHI A, FUJIMURA M, KURITA G, TSUJIMOTO H, SAKAGUCHI M (2012). Large-scale survey of adverse reactions to canine non-rabies combined vaccines in Japan. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **145** 447-452.
- MOORE G E, GUPTILL L F, WARD M P, GLICKMAN N W, FAUNT K K, LEWIS H B, GLICKMAN L T (2005). Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **227**, 1102-1108.
- MOORE G E, HOGENESCH H (2010). Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats, *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, **40**, 393-407.
- MUNIESA A, PERIS A, CASTILLO J A, DE BLAS I (2016). Variations in seroprevalences of canine leishmaniasis: Could it be a consequence of the population structure? *Veterinary Parasitology*, **226**, 5-9.
- NALEWAY A L, BELONGIA E A, DONAHUE J G, KIEKE B A, GLANZ J M (2009). Risk of immune hemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine*, **27**, 7394-7397.

- NEWMAN S J, JOHNSON R, SEARS W, WILCOCK B (2002). Investigation of repeated vaccination as a possible cause of glomerular disease in mink. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, **66**, 158-164.
- NOKIREKI T, JAKAVA-VILJANEN M, VIRTALA A M, SIHVONEN L (2017). Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **59**, 64.
- OHMORI K, MASUDA K, MAEDA S, KABURAGI Y, KURATA K, OHNO K, DEBOER D J, TSUJIMOTO H, SAKAGUCHI M (2005). IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **104**, 249-256.
- OLIVA G, NIETO J, FOGLIA MANZILLO V, CAPIELLO S, FIORENTINO E, DI MUCCIO T, SCALONE A, MORENO J, CHICHARRO C, CARRILLO E, BUTAUD T, GUEGAND L, MARTIN V, CUISINIER A M, MCGAHIE D, GUEGUEN S, CAÑAVATE C, GRADONI L (2014). A Randomised, Double-Blind, Controlled Efficacy Trial of the LiESP/QA-21 Vaccine in Naïve Dogs Exposed to Two *Leishmania infantum* Transmission Seasons. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [en ligne], **8**, 1-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191955/pdf/pntd.0003213.pdf> (Consulté le 02/09/2018).
- ORTLOFF A, MORÁN G, OLAVARRÍA A, FOLCH H (2010). Membranoproliferative glomerulonephritis possibly associated with over-vaccination in a cocker spaniel. *The Journal of Small Animal Practice*. **51**, 499-502.
- PEPIN M, MOIGNARD M (2016). Recommandations pour la vaccination du Chien et du Chat en 2016. *PratiqueVet*, **51**, 564-570.
- PRITTIE J (2004). Canine parvoviral enteritis: A review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **14**, 167 - 176.
- RENE-MARTELLET M, CHENE J, CHABANNE L, CHALVET-MONFRAY K, BOURDOISEAU G (2013). Clinical signs, seasonal occurrence and causative agents of canine babesiosis in France: Results of a multiregional study. *Veterinary Parasitology*, **197**, 50–58.
- RENÉ-MARTELLET M, MORO C V, CHÊNE J, BOURDOISEAU G, CHABANNE L, MAVINGUI P (2015). Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France. *BMC veterinary research*, **11**, 223.
- RIKULA U, NUOTIO L, SIHVONEN L (2007). Vaccine coverage, herd immunity and occurrence of canine distemper from 1990-1996 in Finland. *Vaccine*, **25**, 7994-7998.
- ROBBINS H, URSICH E (2017). Adverse events in dogs given *Leptospira* vaccine. *The Veterinary Record*, **180**, 257.

- SAALMÜLLER A (2006). New understanding of immunological mechanisms. *Veterinary Microbiology*, **117**, 32-38.
- SHIZUMA T (2014). Autoimmune Hemolytic Anemia Following Influenza Virus Infection or Administration of Influenza Vaccine. *Journal of Blood Disorders & Transfusion* [en ligne], **05**, <https://www.omicsonline.org/open-access/autoimmune-hemolytic-anemia-following-influenza-virus-infection-or-administration-of-influenza-vaccine-2155-9864.1000200.php?aid=24774> [Consulté le 1 septembre 2018].
- SHMUEL D L, CORTES Y (2013). Anaphylaxis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **23**, 377-394.
- SCHREIBER P, MARTIN V, NAJBAR W, SANQUER A, GUEGUENS, LEBREUX B (2005). Prevention of renal infection and urinary shedding in dogs by a Leptospira vaccination. *Veterinary Microbiology*, **108**, 113-118.
- SCHULLER S, FRANCEY T, HARTMANN K, HUGONNARD M, KOHN B, NALLY J E, SYKES J (2015). European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, **56**, **159-179**.
- SESSIONS J K, GREENE C E (2004). Canine leptospirosis: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, **26**, 606-623.
- SHERDING R G (2006). Canine Distemper. In: *Saunders Manual Of Small Animal Practice*. 3^e édition, St. Louis : Saunders Elsevier, pp. 154–157.
- SILVERSTEIN DC, HOPPER K (2015). Anaphylaxis. In *Small Animal Critical Care Medicine*, 2^e édition. Saint Louis : Elsevier Saunders, p. 807-811.
- SPIRI A M, RODRIGUEZ-CAMPOS S, MATOS J M, GLAUS T M, RIOND B, REUSCH C E, HOFMANN-LEHMANN R, WILLI B (2017). Clinical, serological and echocardiographic examination of healthy field dogs before and after vaccination with a commercial tetravalent leptospirosis vaccine. *BMC veterinary research*, **13**, 138.
- STOCKDALE L (2017). Study of canine vaccine antibody responses. *Innovative Veterinary Care Journal* [en ligne]. <https://ivcjournal.com/vaccine-antibody-responses/> (Consulté le 02/09/2018).
- STULL JW, EVASON M, CARR A P, WALDNER C (2008). Canine immune-mediated polyarthritis: Clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991–2001). *The Canadian Veterinary Journal*, **49**, 1195-1203.
- THEBAULT A (2004). Prophylaxie de l'herpès-virose en élevage canin. *Le Point Vétérinaire*, **245**, 18-23.

TIZARD I R (2013). *Veterinary Immunology*. 9^e édition. Missouri : Elsevier Saunders. 553 p.
ISBN: 978-1-4557-0362-3.

VALLI J L (2015). Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, **56**, 1090-1092.

Annexe 1 : Les vaccins canins disponibles en France en 2018 et les effets secondaires mentionnés dans leur RCP.

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccin	Effets secondaires cités dans le RCP	Adjuvant
CANIGEN CH®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Léger œdème ou tuméfaction (parfois douloureux à la palpation) au point d'injection durant les heures qui suivent la vaccination. Réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
CANIGEN CH(A2) LR®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Léger œdème ou tuméfaction (parfois douloureux à la palpation) au point d'injection durant les heures qui suivent la vaccination. Réactions d'hypersensibilité.	Hydroxide d'aluminium
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
	Virus rabique, souche VP12	Inactivé		
CANIGEN CHPPI®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Réaction locale modérée (tuméfaction œdème local diffus, rarement accompagnée de douleur ou de prurit). Etat léthargique transitoire fréquent. Rarement hyperthermie ou troubles digestifs (anorexie, diarrhée ou vomissements). Réactions d'hypersensibilité rares.	
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	Parvovirus canin (CPV), souche CPV780916	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin (cpiv), souche Manhattan	Vivant atténué		

CANIGEN CHPPI/L®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Réaction locale modérée (tuméfaction œdème local diffus, rarement accompagnée de douleur ou de prurit. Etat léthargique transitoire fréquent. Rarement hyperthermie ou troubles digestifs (anorexie, diarrhée ou vomissements). Réactions d'hypersensibilité rares.	
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	Parvovirus canin (CPV), souche CPV780916	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin (cpiv), souche Manhattan	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche 601903	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche 601895	Inactivé		
CANIGEN CHPPI/LR®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Léger œdème ou tuméfaction (parfois douloureux à la palpation) au point d'injection durant les heures qui suivent la vaccination. Réactions d'hypersensibilité	Hydroxide d'aluminium
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	Parvovirus canin (CPV), souche CPV780916	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin (cpiv), souche Manhattan	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
	Virus rabique, souche VP12	Inactivé		
CANIGEN L®/ CANIXIN L®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche 601903	Inactivé	Réaction locale modérée (tuméfaction œdème local diffus, rarement accompagnée de douleur ou de prurit. Etat léthargique transitoire fréquent. Rarement hyperthermie ou troubles digestifs (anorexie, diarrhée ou vomissements). Réactions d'hypersensibilité rares.	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche 601895	Inactivé		

CANIGEN L4®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola serovar Portland- vere souche Ca-12-000	Inactivé	<p>Augmentation légère et transitoire de la température corporelle très fréquente, baisse de l'activité et/ou réduction de l'appétit.</p> <p>Œdème transitoire au point d'injection très fréquent, occasionnellement être ferme et douloureux à la palpation.</p> <p>Très rares cas d'anémie hémolytique à médiation immunitaire, de thrombopénie à médiation immunitaire, ou de polyarthrite à médiation immunitaire.</p> <p>Très rares cas de réaction d'hypersensibilité aiguë transitoire pouvant évoluer vers un état plus grave (anaphylaxie) potentiellement mortel.</p>	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae serovar Copenhageni souche Ic-02-001	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche As-05-073	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Grippotyphosa serovar Dadas souche Gr-01-005	Inactivé		
CANIGEN LR®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé	<p>Léger œdème ou tuméfaction (parfois douloureux à la palpation) au point d'injection durant les heures qui suivent la vaccination.</p> <p>Réactions d'hypersensibilité.</p>	Hydroxide d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
	Virus rabique, souche VP12	Inactivé		
CANIGEN PI/L®	Virus parainfluenza (cpiv), souche Manhattan	Vivant atténué	<p>Réaction locale modérée (tuméfaction œdème local diffus, rarement accompagnée de douleur ou de prurit.</p> <p>Etat léthargique transitoire fréquent. Rarement hyperthermie ou troubles digestifs (anorexie, diarrhée ou vomissements).</p> <p>Réactions d'hypersensibilité rares.</p>	
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche 601903	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche 601895	Inactivé		
CANILEISH®	Protéines excrétées sécrétées de <i>Leishmania</i> <i>infantum</i>	Inactivé	<p>Réactions locales modérées et transitoires fréquentes (œdème, nodule, douleur à la palpation ou érythème). Très rares réactions plus sévères au site d'injection (nécrose, vascularite).</p> <p>Hyperthermie, apathie et troubles digestifs fréquents, rares anorexie et vomissements.</p> <p>Rares réactions de type allergique, très rares réactions d'hypersensibilité graves, pouvant être fatales.</p>	Extrait purifié de Quillaja saponaria (QA-21)

ENDURACELLR MONO®	Virus rabique : glycoprotéine rabique souche Flury LEP	Inactivé	Réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
EURICAN DAP®	Virus de la maladie de Carré, souche BA5	Vivant atténué	Tuméfaction au point d'injection peu fréquente, parfois léger prurit, chaleur et douleur. Léthargie passagère et des vomissements possibles. Anorexie, polydipsie, hyperthermie, diarrhée, tremblements musculaires, faiblesse musculaire et lésions cutanées peu fréquents. Rares réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
EURICAN DAP-L®	Virus de la maladie Carré, souche BA5	Vivant atténué	Très rares réactions d'hypersensibilité (œdème facial, choc anaphylactique). Très rares symptômes digestifs (vomissements, diarrhée). Très rares systémiques (abattement, hyperthermie). Très rares réactions au site d'injection.	
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		

EURICAN DAP L-MULTI®	Virus de la maladie Carré, souche BA5	Vivant atténué	<p>Tuméfaction au point d'injection peut fréquente, parfois léger prurit, chaleur et douleur. Lésions cutanées peu fréquentes.</p> <p>Léthargie passagère et vomissements possibles. Anorexie, polydipsie, hyperthermie, diarrhée, tremblements musculaires, faiblesse musculaire.</p> <p>Rares réactions d'hypersensibilité</p>	
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Grippotyphosa , souche Mal 1540	Inactivé		
EURICAN DAP-LR®	Virus de la maladie Carré, souche BA5	Vivant atténué	<p>Très rares réactions d'hypersensibilité (œdème facial, choc anaphylactique).</p> <p>Très rares symptômes digestifs (vomissements, diarrhée).</p> <p>Très rares systémiques (abattement, hyperthermie).</p> <p>Très rares réactions au site d'injection.</p>	
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	Virus rabique, souche G52	Inactivé		
EURICAN DAPPI®	Virus de la maladie de Carré, souche BA5	Vivant atténué	<p>Tuméfaction au point d'injection peut fréquente, parfois léger prurit, chaleur et douleur. Lésions cutanées peu fréquentes.</p> <p>Léthargie passagère et des vomissements possibles. Anorexie, polydipsie, hyperthermie, diarrhée, tremblements musculaires, faiblesse musculaire peu fréquents.</p> <p>Rares réactions d'hypersensibilité.</p>	
	Adénovirus canin type 2, souche DK 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin type 2, souche CAG2	Vivant atténué		
	Virus Parainfluenza type 2, souche CGF 2004/75	Vivant atténué		

EURICAN DAPPI-L®	Virus de la maladie de Carré	Vivant atténué	Réaction locale transitoire, hyperthermie. Exceptionnellement, réaction d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin	Vivant atténué		
	Parvovirus canin	Vivant atténué		
	Virus Parainfluenza de type 2	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
EURICAN DAPPI-LR®	Virus de la maladie de Carré, souche BA5	Vivant atténué	Très rares irritation et douleur de faible intensité au point d'injection, légère tuméfaction, petit nodule transitoire. Apathie. Réaction d'hypersensibilité.	Hydroxide d'aluminium
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
	Virus Parainfluenza type 2, souche CGF 2004/75	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	Virus rabique, souche G52	Inactivé		

EURICAN DAPPI-L MULTI®	Virus de la maladie de Carré, souche BA5	Vivant atténué	Tuméfaction au point d'injection peu fréquente, parfois léger prurit, chaleur et douleur. Lésions cutanées peu fréquentes. Léthargie passagère et vomissements possibles. Anorexie, polydipsie, hyperthermie, diarrhée, tremblements musculaires, faiblesse musculaire peu fréquents. Rares réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2, souche DK13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CAG2	Vivant atténué		
	Virus Parainfluenza type 2, souche CGF 2004/75	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Grippotyphosa, souche Mal 1540	Inactivé		
EURICAN HERPES 205®	Herpes virus canin souche F205	Inactivé	Œdème transitoire au point d'injection fréquent. Réactions d'hypersensibilité.	Huile légère de paraffine
EURICAN L®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé	Réaction locale transitoire, hyperthermie.	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé	Exceptionnellement, réaction d'hypersensibilité.	
EURICAN L-MULTI®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé	Tuméfaction au point d'injection peu fréquente, parfois léger prurit, chaleur et douleur. Lésions cutanées peu fréquentes. Léthargie passagère et vomissements possibles. Anorexie, polydipsie, hyperthermie, diarrhée, tremblements musculaires, faiblesse musculaire peu fréquents. Rares réactions d'hypersensibilité..	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Grippotyphosa, souche Mal 1540	Inactivé		

EURICAN LR®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche 16070	Inactivé	Réaction et petit nodule au point d'injection transitoire, hyperthermie. Exceptionnellement, réaction d'hypersensibilité.	Hydroxide d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche 16069	Inactivé		
	Virus rabique, souche G52	Inactivé		
EURICAN P®	Parvovirus canin vivant, souche CAG	Vivant atténué	Exceptionnellement, réaction d'hypersensibilité.	
LEPTO CI®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche C51	Inactivé	Rares réactions d'hypersensibilité (œdème facial, urticaire). Très rares symptômes digestifs (vomissements, diarrhée). Très rares systémiques (abattement, hyperthermie). Très rares réactions au site d'injection (gonflement, douleur).	
	<i>Leptospira interrogans</i> icterohaemorrhagia, souche NADL 11403	Inactivé		
LETIFEND®	Protéine recombinante Q de Leishmania infantum MON-1	Inactivé	Démangeaisons au site d'injection très fréquentes.	
MERILYM®	<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	Inactivé	Très rares réactions systémiques (léthargie, hyperthermie). Très rares réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, œdème allergique). Très rares réactions locales au site d'injection cas.	Hydroxyde d'aluminium
MERILYM 3®	<i>Borrelia garinii</i>	Inactivé	Augmentation transitoire de la température corporelle. Dans de rares cas, gonflement au site d'injection. Dans de très rares cas, réaction d'hypersensibilité.	Hydroxide d'aluminium
	<i>Borrelia afzelii</i>	Inactivé		
	<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	Inactivé		
NOBIVAC CHP®	Virus de la maladie de Carré, souche Onderstepoort	Vivant atténué	Rares réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique modérée (œdème facial limité) et sans gravité. Œdème diffus localisé et transitoire au point d'injection.	
	Adénovirus canin (CAV2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche INT154	Vivant atténué		

NOBIVAC CHPPI®	Virus de la maladie de Carré, souche Onderstepoort	Vivant atténué	<p>Dans de rares cas, réaction d'hypersensibilité de type anaphylactique caractérisée par un œdème facial limité. Réactions anaphylactiques graves pouvant aller jusqu'à la mort.</p> <p>Œdème diffus localisé et transitoire au point d'injection.</p>	
	Adénovirus canin, souche Manhattan LPV3	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche INT154	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin, souche Cornell Hull	Vivant atténué		
NOBIVAC KC® (Intranasal)	<i>Bordetella bronchiseptica</i> , souche B-C2	Vivant atténué	<p>Chez les très jeunes chiots : légers écoulements nasaux et oculaires, éternuements et toux transitoires.</p> <p>Très rares léthargie et vomissements</p>	
	Parainfluenza canin, souche Cornell	Vivant atténué		
NOBIVAC L4®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, sérovar Portlandvere (souche Ca-12-000)	Inactivé	<p>Augmentation légère et transitoire de la température corporelle fréquente, baisse de l'activité et/ou réduction de l'appétit.</p> <p>Petit œdème transitoire au point d'injection fréquent, occasionnellement douloureux à la palpation.</p> <p>Très rares signes cliniques d'anémie hémolytique à médiation immunitaire, de thrombopénie à médiation immunitaire, ou de polyarthrite à médiation immunitaire.</p> <p>Très rares réactions d'hypersensibilité aiguë transitoire pouvant évoluer vers un état plus grave (anaphylaxie), pouvant mettre la vie en danger</p>	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, sérovar Copenhageni (souche Ic-02-001)	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis, sérovar Bratislava (souche As-05-073)	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, sérovar Dadas (souche Gr-01-005)	Inactivé		
NOBI VAC LEPTO®	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche Ca-12-000	Inactivé	<p>Réaction locale douloureuse transitoire.</p> <p>Rares réactions anaphylactique.</p>	
	<i>Leptospira interrogans</i> Ictérohaemorrhagiae, souche 820 K	Inactivé		
NOBIVAC PARVO®	Parvovirus canin, souche INT154	Vivant atténué	<p>Rares réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique (œdème facial limité) modérée et sans gravité.</p> <p>Œdème diffus localisé transitoire au point d'injection.</p>	

NOBIVAC PUPPY CP®	Virus de la maladie de Carré, souche Onderstepoort	Vivant atténué	Rares réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique (œdème facial limité) modérées et sans gravité.	
	Parvovirus canin souche INT154	Vivant atténué		
NOBIVAC RAGE®	Antigène du virus rabique, souche Pasteur	Inactivé	Réaction locale transitoire parfois douloureuse, rares réactions anaphylactiques.	Hydroxide d'aluminium
PARVIGEN®	Parvovirus canin, Souche CPV/780916	Vivant atténué	Réaction locale (douleur à la palpation, tuméfaction ou nodule de faible taille) transitoire. Réactions occasionnelles d'hypersensibilité.	
PIRODOG®	<i>Babesia canis</i>	Inactivée	Très rares réactions systémiques (léthargie, hyperthermie). Très rares réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, oedème allergique). Très rares réactions locales au point d'injection.	Saponine
PNEUMODOG®	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Inactivée	Très rares réactions locales (douleur, œdème voire infection au site d'injection). Très rares réactions systémiques (léthargie). Très rares réactions digestives (vomissements). Très rares réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, œdème).	Hydroxide d'aluminium
	Virus parainfluenza canin	Inactivé		
PRIMODOG®	Parvovirus canin, souche C-780916	Vivant atténué	Exceptionnellement, réactions d'hypersensibilité.	
RABIGEN MONO®	Virus rabique, souche VP12	Inactivé	Occasionnellement, léger œdème ou tuméfaction parfois douloureux à la palpation au point d'injection. Des réactions occasionnelles d'hypersensibilité peuvent être observées chez certains animaux.	Hydroxide d'aluminium
RABISIN®	Virus rabique, souche G52	Inactivé	Exceptionnellement, réactions d'hypersensibilité. Petit nodule transitoire au point d'injection.	Hydroxide d'aluminium
RABISIN MULTI®	Virus rabique, souche G52	Inactivé	Exceptionnellement, réactions d'hypersensibilité. Petit nodule transitoire au point d'injection	Hydroxide d'aluminium

VANGUARD 7®	Virus de la maladie de Carré, souche N-CDV	Vivant atténué	Très rares cas réactions d'hypersensibilité (notamment choc anaphylactique, œdème facial), certaines pouvant être fatales. Très rares cas de symptômes digestifs (vomissements, diarrhée), Très rares cas de symptômes systémiques (abattement, hyperthermie). Très rares réactions au site d'injection (notamment gonflement, douleur).	
	Adénovirus canin type 2, souche Manhattan	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin, souche NL-CPI5	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche NL-35D	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche C-51	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche NADL 11403	Inactivé		
VANGUARD CPV®	Parvovirus canin, souche NL-35D	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité occasionnelles.	
VERSIGUARD RABIES®	Virus rabique, souche SAD Vnukovo-32	Inactivé	Très rares gonflement transitoire au site d'injection, très rares réactions d'hypersensibilité.	Hydroxide d'aluminium
VERSICAN PLUS BB IN® (Intranasal)	<i>Bordetella bronchiseptica</i> , souche 92 B	Vivant atténué	Toux transitoire, rares jetages et larmolements transitoires. Très rares réactions d'hypersensibilité.	
VERSICAN PLUS DHPPI®	Virus de la maladie de Carré souche CDV Bio 11/A	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	
	Adenovirus canin de type 2 souche CAV-2 Bio 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin type 2b souche CPV-2b Bio 12/B	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin de type 2 souche cpiv-2 Bio 15	Vivant atténué		

VERSICAN PLUS DHPPI/L4®	Virus de la maladie de Carré souche CDV Bio 11/A	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	Hydroxide d'aluminium
	Adenovirus canin de type 2 souche CAV-2 Bio 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin type 2b souche CPV-2b Bio 12/B	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin de type 2 souche cpiv-2 Bio 15	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche MSLB 1089	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> serogroupe Canicola, souche MSLB 1090	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, souche MSLB 1091	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche MSLB 1088	Inactivé		

VERSICAN PLUS DHPPIL4R®	Virus de la maladie de Carré souche CDV Bio 11/A	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	Hydroxide d'aluminium
	Adenovirus canin de type 2 souche CAV-2 Bio 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin type 2b souche CPV-2b Bio 12/B	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin de type 2 souche cpiv-2 Bio 15	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche MSLB 1089	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche MSLB 1090	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, souche MSLB 1091	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche MSLB 1088	Inactivé		
	Virus rabique souche SAD Vnukovo-32	Inactivé		
VERSICAN PLUS L4®	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche MSLB 1089	Inactivé	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	Hydroxide d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche MSLB 1090	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, souche MSLB 1091	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche MSLB 1088	Inactivé		

VERSICAN PLUS P®	Parvovirus canin, souche CPV-2b Bio 12/B	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	
VERSICAN PLUS Pi/L4®	Virus parainfluenza canin de type 2 souche CPIV-2 Bio 15	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche MSLB 1089	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche MSLB 1090	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, souche MSLB 1091	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche MSLB 1088	Inactivé		
VERSICAN PLUS Pi/L4R®	Virus parainfluenza canin de type 2 souche CPIV-2 Bio 15	Vivant atténué	Gonflement transitoire fréquent au site d'injection, occasionnellement douloureux, chaud ou associé à une rougeur. Rares cas des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée, vomissements ou anorexie et diminution de l'activité. Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc circulatoire, collapsus) occasionnelle à rare.	Hydroxide d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae, souche MSLB 1089	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola, souche MSLB 1090	Inactivé		
	<i>Leptospira kirschneri</i> Grippotyphosa, souche MSLB 1091	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Australis serovar Bratislava souche MSLB 1088	Inactivé		
	Virus rabique souche SAD Vnukovo-32	Inactivé		

Annexe 2 : Les vaccins canins disponibles entre 2012 et 2016 mais indisponibles en 2018 et les effets secondaires mentionnés dans leur RCP.

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccin	Effets secondaires cités dans le RCP	Adjuvant
CANIGEN CH/L®	Virus de la maladie de carré (CDV), souche Lederle	Vivant atténué	Léger œdème ou tuméfaction au point d'injection, parfois douloureux à la palpation. Réactions d'hypersensibilités.	
	Adénovirus canin de type 2 (CAV-2), souche Manhattan	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
DURAMUNE CHP®	Virus de la maladie de Carré souche Onderstepoort	Vivant atténué	Gonflement au point d'injection, parfois douloureux. Très rares réactions d'hypersensibilité de type I (œdème de la face, urticaire, réaction anaphylactique). Vomissements et diarrhées.	
	Adénovirus canin de type 2 souche V197	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche SAH	Vivant atténué		
ENDURACELL 7®	Virus de la maladie de Carré souche ND-CDV	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2 souche Manhattan	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza type 5	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche NL-35 D	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche C51	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche NADL 11403	Inactivé		

ENDURACELL 7R MONO®	Virus de la maladie de Carré souche ND-CDV	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	Adénovirus canin de type 2 souche Manhattan	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza type 5	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche NL-35 D	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche C51	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche NADL 11403	Inactivé		
	Virus rabique souche Flury LEP	Inactivé		
ENDURACELL 8®	Virus de la maladie de Carré souche ND-CDV	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	Adénovirus canin de type 2 souche Manhattan	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza type 5	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche NL-35 D	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche C51	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche NADL 11403	Inactivé		
	Virus rabique souche Flury LEP	Inactivé		

ENDURACELL DA2PPARVO®	Virus de la maladie de Carré souche ND-CDV	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2 souche Manhattan	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza type 5	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche NL- 35 D	Vivant atténué		
ENDURACELL LR®	Virus rabique souche Flury LEP	Inactivé	Réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae	Inactivé		
EURICAN DAL®/EURICAN CHL®	Virus de la maladie de Carré souche BA5	Vivant atténué	Très rarement, réactions d'hypersensibilité (œdème de la face, vomissements et hypotensions).	
	Adénovirus canin de type 2 souche DK13	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae NADL 11403	Inactivé		
NOBIVAC PIRO®	Antigènes de Babesia canis	Inactivé	Œdème diffus et/ou nodule induré, douloureux, au point d'injection. Léthargie, diminution de l'appétit, fièvre, démarche raide.	Saponine
	Antigènes de Babesia rossi	Inactivé		
RABIGEN MULTI®	Virus rabique inactivé, souche VP12	Inactivé	Léger oedème ou tuméfaction (parfois douloureux à la palpation) au point d'injection. Réaction d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium

VERSICAN DHPPI®	Virus de la maladie de Carré souche CDVU 39	Vivant atténué	Gonflement au site d'injection, pouvant dans de rares cas, être sensibles à la palpation. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité.	
	Adénovirus canin de type 2 souche CAV2-Bio	Vivant atténué		
	Parvovirus canin, souche CPV-Bio 12	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin type 2 souche cpiv-2-Bio 15	Vivant atténué		
VERSICAN DHPPI3®	Virus de la maladie de Carré souche CDVU 39	Vivant atténué	Gonflement au site d'injection, pouvant dans de rares cas, être sensibles à la palpation. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	Adénovirus canin type 2 souche CAV2-Bio 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche CPV-Bio 12	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin type 2 souche cpiv2-Bio 15	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche MSLB 1008	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche MSLB 1010	Inactivé		
	<i>Leptospira kirshneri</i> Grippytyphosa souche MSLB 1009	Inactivé		

VERSICAN DHPPI/L3R®	Virus de la maladie de Carré souche CDVU 39	Vivant atténué	Gonflement au site d'injection, pouvant dans de rares cas, être sensibles à la palpation. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	Adénovirus canin type 2 souche CAV2-Bio 13	Vivant atténué		
	Parvovirus canin souche CPV-Bio 12	Vivant atténué		
	Virus parainfluenza canin type 2 souche cpiv2-Bio 15	Vivant atténué		
	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche MSLB 1008	Inactivé		
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche MSLB 1010	Inactivé		
	<i>Leptospira kirshneri</i> Grippytyphosa souche MSLB 1009	Inactivé		
	Virus rabique souche SAD Vnukovo-32	Inactivé		
VERSICAN L3®	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche MSLB 1008	Inactivé	Gonflement au site d'injection, pouvant dans de rares cas, être sensibles à la palpation. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche MSLB 1010	Inactivé		
	<i>Leptospira kirshneri</i> Grippytyphosa souche MSLB 1009	Inactivé		

VERSICAN L3R®	<i>Leptospira interrogans</i> Icterohaemorrhagiae souche MSLB 1008	Inactivé	Gonflement au site d'injection, pouvant dans de rares cas, être sensibles à la palpation. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité.	Hydroxyde d'aluminium
	<i>Leptospira interrogans</i> Canicola souche MSLB 1010	Inactivé		
	<i>Leptospira kirshneri</i> Grippotyphosa souche MSLB 1009	Inactivé		
	Virus rabique souche SAD Vnukovo-32	Inactivé		

NOM: LOHEZIC

PRENOM : Justine

TITRE : ETUDE RETROSPECTIVE DES DECLARATIONS D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SUITE A L'UTILISATION DE VACCINS CHEZ LE CHIEN.

RESUME :

Les vaccins canins sont des médicaments utilisés pour protéger les chiens de maladies graves. Mais, des événements indésirables graves peuvent être observés suite à leur utilisation. Cette étude rétrospective fait le bilan de ces événements déclarés au département de pharmacovigilance de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire entre 2012 et 2016. Ils se révèlent rares à très rares en fonction des vaccins avec en moyenne 1 effet grave tous les 27 000 chiens vaccinés et 1 mort tous les 180 500 chiens vaccinés. Les réactions d'hypersensibilité de type I prédominent. Les chiens de moins d'un an et les petites races y semblent prédisposés. Le rôle du vétérinaire est d'informer le propriétaire sur ces événements indésirables et d'adapter le choix des valences et du protocole aux modes de vie des chiens. La vaccination doit rester raisonnée et apporter une protection efficace en évitant les injections inutiles. La balance bénéfique/risque reste largement en faveur de la vaccination.

MOTS CLES : PHARMACOVIGILANCE, VACCIN, EFFET INDESIRABLE GRAVE, CHIEN, HYPERSENSIBILITE, MANQUE D'EFFICACITE.

.....

TITLE : RETROSPECTIVE STUDY ON SERIOUS ADVERSE EVENTS REPORTED AFTER DOGS' VACCINATIONS

ABSTRACT :

Dogs' vaccines are drugs used to protect them against serious diseases. However, serious adverse events can occur after vaccination. In this retrospective study, declarations of those serious adverse events reported to the Agence Nationale du Médicament Vétérinaire's pharmacovigilance department between 2012 and 2016 are reviewed. Serious events are considered rare or very rare depending on the vaccine with on average 1 adverse event every 27 000 vaccinated dogs and 1 death every 180 500 vaccinated dogs. Type I hypersensitivity reactions are the most reported. Dogs under 1 year old and small breeds seem predisposed to such reactions. Veterinarians should inform owners of adverse events related to vaccines and adapt valences and protocols to dogs' lifestyles. Vaccination must be well thought out to protect each dog efficiently while avoiding useless injections. The risk-benefice ratio is still very much in favor of vaccination.

KEY WORDS: PHARMACOVIGILANCE, VACCINE, SERIOUS ADVERSE EVENTS, DOG, HYPERSENSITIVITY, LACK OF EFFICACY.