

Année 2020

ENJEUX ET AVENIR DE LA VACCINATION ESSENTIELLE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE CHEZ LE CHIEN

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 17 décembre 2020

par

Marie Annie Maury LECLERC

née le 11 Juillet 1994 à Cannes (Alpes Maritimes)

sous la direction de

Sophie LE PODER

et avec la participation en tant qu'invité de

Bernard KLONJKOWSKI

Président du jury : M. Jean-Claude PAIRON

1^{er} Assesseur : Mme Sophie LE PODER

2nd Assesseur : Mme Delphine LE ROUX

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Professeure à l'EnvA

Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement

Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin



Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte,

Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Bernard Paragon

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Morillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - **Adjoint** : Pr Blot Stéphane

Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Pr Verwaerde Patrick* Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Berton Lélia, Maître de conférences - Dr Bouvet Simon, Praticien hospitalier contractuel - Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche-Praticienne hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benckroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Fontbonne Alain - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Manassero Mathieu - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences
--	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - **Adjoint** : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences* - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Dr Guétin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel - Dr Ravary-Plumioën Béangère, Maître de conférences	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe - Dr De Paula Reis Aline, Maître de conférences* - Dr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew Rattachée DPASP - Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle
--	--

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - **Adjoint** : Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Jouvin Grégory, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée	Unité de parasitologie, mycologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle (rattachée DEPEC) - Pr Guillot Jacques - Dr Polack Bruno, Maître de conférences* - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tirez Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle Rattachée DSBP - Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)
--	---

* responsable d'unité pédagogique

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury.

Hommage respectueux.

A Mme Sophie LEPODER, Professeure en virologie à l'EnvA,
Pour m'avoir proposé ce sujet et accepté d'en être ma directrice de thèse, pour sa grande disponibilité et ses conseils.

Mes sincères remerciements.

A Mme Delphine LE ROUX, Maître de conférences en immunologie à l'EnvA,
Pour avoir accepté d'étudier ce travail en tant qu'assesseur.

Sincères remerciements.

A M Bernard KLONJKOWSKI, Ingénieur de recherche à l'EnvA,

Sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations	13
Introduction.....	15
Première partie : Rappel des objectifs et des principes de la vaccination contre les valences essentielles.....	17
1. Objectifs de la vaccination	17
A. Échelle individuelle	17
B. Échelle des populations	18
2. Principe de la vaccination	20
3. Durée de l'immunité (DDI).....	21
A. Du point de vue réglementaire	21
B. Du point de vue scientifique	21
4. Présentation des différents types de vaccins	23
5. Définition de la vaccination essentielle.....	24
A. Maladie de Carré	25
a. Généralités.....	25
b. Types de vaccins.....	26
c. Actualité et émergence de nouvelles souches.....	26
B. Hépatite de Rubarth.....	29
a. Généralités.....	29
b. Types de vaccins.....	29
c. Actualité et émergence de nouvelles souches.....	30
C. Parvovirus Canin.....	31
a. Généralités.....	31
b. Types de vaccins.....	31
c. Actualité et émergence de nouvelles souches.....	32
Deuxième partie : Effets indésirables suite à la vaccination	35
1. Prévalence des effets indésirables.....	35
2. Facteurs favorisant les réactions vaccinales	36
A. Poids de l'animal.....	36
B. Type de vaccin utilisé.....	36
C. Nombre de vaccination par visite.....	37
D. Sexe.....	38
E. Race.....	38
F. Age.....	39
G. Antécédents allergiques.....	39
H. Contamination d'un vaccin	40
3. Réactions vaccinales systémiques.....	41
A. Réactions vaccinales systémiques non-spécifiques.....	41
B. Réactions d'hypersensibilité (Type I, II, III et IV)	42
a. Hypersensibilité type I.....	42
b. Hypersensibilité type II	44
c. Hypersensibilité type III	44
d. Hypersensibilité type IV.....	45
C. Maladies auto immunes	45
D. Ostéodystrophie hypertrophique (ostéodystrophie métaphysaire)	46
E. Immunosuppression.....	47
F. Virulence et exacerbation de la maladie	47
a. Complications neurologiques.....	47
b. Exacerbation de la maladie	48
4. Réactions vaccinales locales	49
A. Douleur.....	49
B. Gonflements bénins, nodules, masses.....	49
C. Alopecie au site d'injection, vascularites cutanées ou réactions granulomateuses	49
D. Abcès	50

<i>E. Maladie d'Arthus</i>	50
Troisième partie : Échecs vaccinaux	53
1. Contre-indications à la vaccination	53
2. Facteurs favorisant l'échec vaccinal	53
<i>A. Facteurs favorisants liés à l'individu</i>	53
a. Age	53
b. Alimentation	56
c. Stress	56
d. Influences hormonales	56
e. Médicaments	57
f. Immunodépression	57
g. Poids	57
<i>B. Facteurs favorisants liés au vaccin</i>	58
<i>C. Facteurs favorisants liés aux pratiques vaccinales</i>	58
<i>D. Facteurs favorisant liés à la conservation et à la production du vaccin</i>	59
a. Bonnes pratiques de conservation des vaccins	59
b. Problématiques liées à la production des vaccins	59
3. Calendriers vaccinaux recommandés par la WSAVA chez les chiens	60
Quatrième partie : Enjeux, limites et avenir de la vaccination personnalisée	63
1. Pratiques vaccinale alternatives	63
<i>A. Titrages : mesure de l'immunité individuelle</i>	63
a. Sérologie : corrélation qualitative entre les tests sérologiques, l'immunité et la protection	63
b. Tests rapides disponibles	65
<i>B. Sites d'injection</i>	67
<i>C. Nouveaux types de vaccins</i>	69
a. Types de vaccin	69
b. Souche utilisée	69
c. Voie d'administration	69
<i>D. Adapter la dose vaccinale à la taille / race de l'animal</i>	70
<i>E. Essais pour anticiper une éventuelle réaction anormale à la vaccination</i>	71
<i>F. Rattrapages vaccinaux</i>	71
a. Statut vaccinal connu	71
b. Statut vaccinal inconnu	72
<i>G. Association de vaccins : intérêt, avantages risques</i>	72
<i>H. Stratégies vaccinales pour couvrir les immunodéprimés</i>	73
<i>I. Minimiser le nombre d'injection de vaccins par visite</i>	73
2. Limites de la vaccination personnalisée	73
<i>A. Prescription de protocoles hors AMM</i>	73
<i>B. Pertes économiques</i>	74
<i>C. Pertes au niveau du bilan de santé annuel</i>	75
<i>D. Place des assurances</i>	77
Conclusion	79
Références bibliographiques	81
Annexe 1 : Liste des vaccins essentiels du chien disponibles en France	89

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des mécanismes de la vaccination à l'échelle de la population (adapté de (Santé Publique France, 2020b)).....	18
Figure 2 : Évolution du taux d'anticorps en fonction du temps lors de diverses stimulations antigéniques (Richard, 2019).....	21
Figure 3 : Titres d'anticorps contre le CPV, le CDV et le CAV chez 143 ou 144 chiens adultes trois ans ou plus après leur dernière vaccination (Bohm et al., 2004).	22
Figure 4 : Symptomatologie associée à l'infection par le CDV chez le chien (Sykes, 2014)..	25
Figure 5 : Le phénomène de l'oeil bleu décrit par Curtis R et Barnett KC en 1983 (Decaro et al., 2008).....	30
Figure 6 : Titres d'anticorps moyens contre les antigènes du CPV suite à la vaccination (J0 et 21) de chiens sans d'Ac maternels. Epreuve avec une souche CPV-2b J56 (Wilson et al., 2014)	33
Figure 7 : Taux d'EIAV apparus dans les trois jours après vaccination en fonction du nombre de vaccin administré par visite. (Moore et al., 2005).....	37
Figure 8 : Micrographie électronique du virus isolé du placenta d'une chienne ayant avorté et décédée après avoir reçu un VVA pendant une grossesse tardive (A) et d'un virus isolé à partir d'un échantillon du vaccin que le chien a reçu (B) (Wilbur et al., 1994).....	41
Figure 9 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I. (Gershwin, 2018).....	43
Figure 10: Hypersensibilité de type I chez un chiot de 12 semaines suite à l'administration d'un vaccin CHPPIL. (Davis-Wurzler, 2006).....	44
Figure 11 : Schéma de la réaction d'Arthus. (Gershwin, 2018).....	50
Figure 12 : Divers effets indésirables possibles, secondaires à la vaccination	51
Figure 13 : Période critique pour la vaccination chez le jeune animal	54
Figure 14 : Effet de l'âge sur la réponse des anticorps aux vaccins chez les chiens. Le sérum a été prélevé 2 semaines avant et après vaccination (HogenEsch et al., 2004).....	55
Figure 15 : Titre moyen d'anticorps anti-CPV-2/CDV/CAV-1 en fonction des groupes de poids (Taguchi et al., 2012).....	58
Figure 16 : Calendrier vaccinal recommandé par la WSAVA chez les chiots (Day et al., 2016)	61
Figure 17 : Calendrier vaccinal recommandé par la WSAVA chez l'adulte (Day et al., 2016)	61
Figure 18 : Pourcentage de répondeurs sérologiques pour chaque virus depuis la dernière vaccination (Mitchell et al., 2012).....	64
Figure 19 : Nombre de chiens séropositifs ou séronégatifs suite à une vaccination contre la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et la parvovirose (Killey et al., 2018).....	67
Figure 20 : Sites d'injection des vaccins chez le rat et chez le chiot (Jin et al., 2019).....	68
Figure 21 : Titres moyens d'anticorps contre le CDV, le CAV et le CPV. Le vaccin DAPPi-Lmulti a été administré à J0 et J28, et le vaccin antirabique à J28 (Bouvet et al., 2018).	72

Liste des tableaux

Tableau 1: Avantages et inconvénients des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés (Evermann, 2008)	24
Tableau 2 : Répartition des effets secondaires post-vaccinaux observés chez les chiens ayant présenté des EIAV dans les trois jours. (Moore et al., 2005).....	35
Tableau 3 : Odds ratio et Intervalles de confiance pour le poids en tant que facteur de risque d'EIAV chez 1 226 159 chiens (Moore et al., 2005).	36
Tableau 4 : Taux d'incidence des EIAV pour 10 000 chiens dans les trois jours après vaccination, classification par race. (Moore et al., 2005)	39
Tableau 5 : Vaccins contaminés par d'autres agents pathogènes en médecine vétérinaire.	41
Tableau 6 : Classification de l'hypersensibilité (Gell et Coombs, 1963).	42
Tableau 7 : Comparatif des tests rapides disponibles en France.	65
Tableau 8 Spécificité et sensibilité des tests rapides TiterCheck™ pour le titrage des anticorps contre le CPV et le CDV chez le chien.....	66
Tableau 9 : Spécificité et sensibilité des tests rapides VacciCheck™ pour le titrage des anticorps contre les maladies virales essentielles chez le chien (selon le fabricant)	66
Tableau 10 : Pourcentage des ventes d'autres produits inclus dans la transaction de vaccination.....	75

Liste des abréviations

AgNC = Antigène non cible

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BSA = albumine sérique bovine

CAV-1 : Canine Adenovirus de type 1 (Virus de la maladie de Rubarth)

CAV-2 : Canine Adenovirus de type 2

CDV : Canine Distemper Virus (Virus de la maladie de Carré)

CPV : Canine Parvovirus (Parvovirus Canin)

DDI : Durée de l'Immunité

EIAV = Effet Indésirable Associé à la Vaccination

Ig (G, A, M) : Immunoglobuline (G, A, M)

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

PVS : Sérologie post-vaccinale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIMC : Réponse Immunitaire à Médiation Cellulaire

RIMH : Réponse Immunitaire à Médiation Humorale

VVA : Vaccin vivant atténué

WSAVA : World Small Animal Veterinary Association

Introduction

La vaccination a démontré à de nombreuses reprises sa capacité à contrôler voire éradiquer certaines maladies infectieuses, que ce soit en médecine vétérinaire ou en médecine humaine. Malgré cette efficacité des vaccins à lutter contre la propagation de maladies et à protéger les populations, ce procédé est de plus en plus remis en question.

En effet, la population canine mondiale bénéficie d'une très bonne couverture vaccinale, surtout dans les pays développés, ce qui rend les maladies infectieuses moins menaçantes et laisse place à une peur croissante des effets secondaires. Dans ce contexte où l'inquiétude vis à vis des effets secondaires de la vaccination prévaut sur la menace des maladies, il est nécessaire de pouvoir justifier chaque acte vaccinal. Le monde vétérinaire est d'autant plus questionné, que la vaccination est un acte beaucoup plus fréquent qu'en médecine humaine et doit être justifié à chaque rappel vaccinal.

Dans ce contexte d'émergence de réticences à la vaccination, de nombreuses études se sont donc penchées sur l'incidence des effets secondaires, la durée d'efficacité des vaccins ainsi que sur l'innocuité de ces derniers. Ce travail bibliographique a pour objectif de faire un état des lieux des enjeux et des connaissances actuelles sur la vaccination en médecine vétérinaire en termes d'efficacité et d'innocuité.

La vaccination dite essentielle en médecine vétérinaire canine comprend les vaccins contre la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et la parvovirose canine. Nous présenterons donc dans un premier temps la vaccination contre les valences essentielles chez le chien, ainsi que les objectifs de cette dernière. Dans un second temps nous nous attacherons aux effets indésirables pouvant être associés à la vaccination. Seront ensuite exposées les causes d'échecs vaccinaux et les moyens que possèdent le vétérinaire traitant pour limiter leur survenue. Enfin, nous discuterons des alternatives aux protocoles vaccinaux actuels et des limites aux protocoles dits allégés.

Première partie : Rappel des objectifs et des principes de la vaccination contre les valences essentielles

1. Objectifs de la vaccination

La vaccination consiste à immuniser un animal contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un antigène. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent l'animal d'une infection ou d'une maladie.

Il est établi que la vaccination permet de combattre et d'éliminer des maladies infectieuses potentiellement mortelles et on estime qu'ainsi, plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités chez l'Homme. Il s'agit de l'un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé (OMS, 2020).

La vaccination a donc pour but de protéger les individus mais également de procurer une immunité collective, afin de minimiser le risque d'épidémie et le risque d'apparition de certaines maladies graves.

Depuis quelques années, une nouvelle problématique s'est ajoutée : la notion de risque individuel. La survenue d'effets secondaires, les échecs vaccinaux et la charge financière que cela représente pour les propriétaires ont menés à une réelle remise en question du bien-fondé de la vaccination. En effet, dans de nombreux pays développés, les maladies contre lesquelles la vaccination est fortement recommandée, sont devenues rares et donc moins menaçantes alors que les effets secondaires bien qu'eux aussi rares, inquiètent de plus en plus l'opinion publique.

A. Échelle individuelle

Vacciner un individu n'étant pas un acte anodin, la justification de cet acte est donc nécessaire à sa mise en place. La vaccination procure une immunité à l'individu lui permettant de se défendre lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène. Cette immunité acquise empêche donc le développement de la maladie chez l'hôte ou du moins minimise l'expression des signes cliniques.

Cependant, cette stimulation iatrogène du système immunitaire peut provoquer des effets indésirables, responsables de la réticence croissante de la population à se faire vacciner. Malgré l'efficacité indiscutable de la vaccination, l'opinion publique ne lui accorde plus une adhésion universelle. Bien que plus de trois quarts de la population française soit favorable à la vaccination en général et que cette tendance soit à la hausse (75,1% en 2016 et 77,7% en 2020), ces chiffres restent très inférieurs à ce qu'on observait au début des années 2000 (Santé Publique France, 2020a).

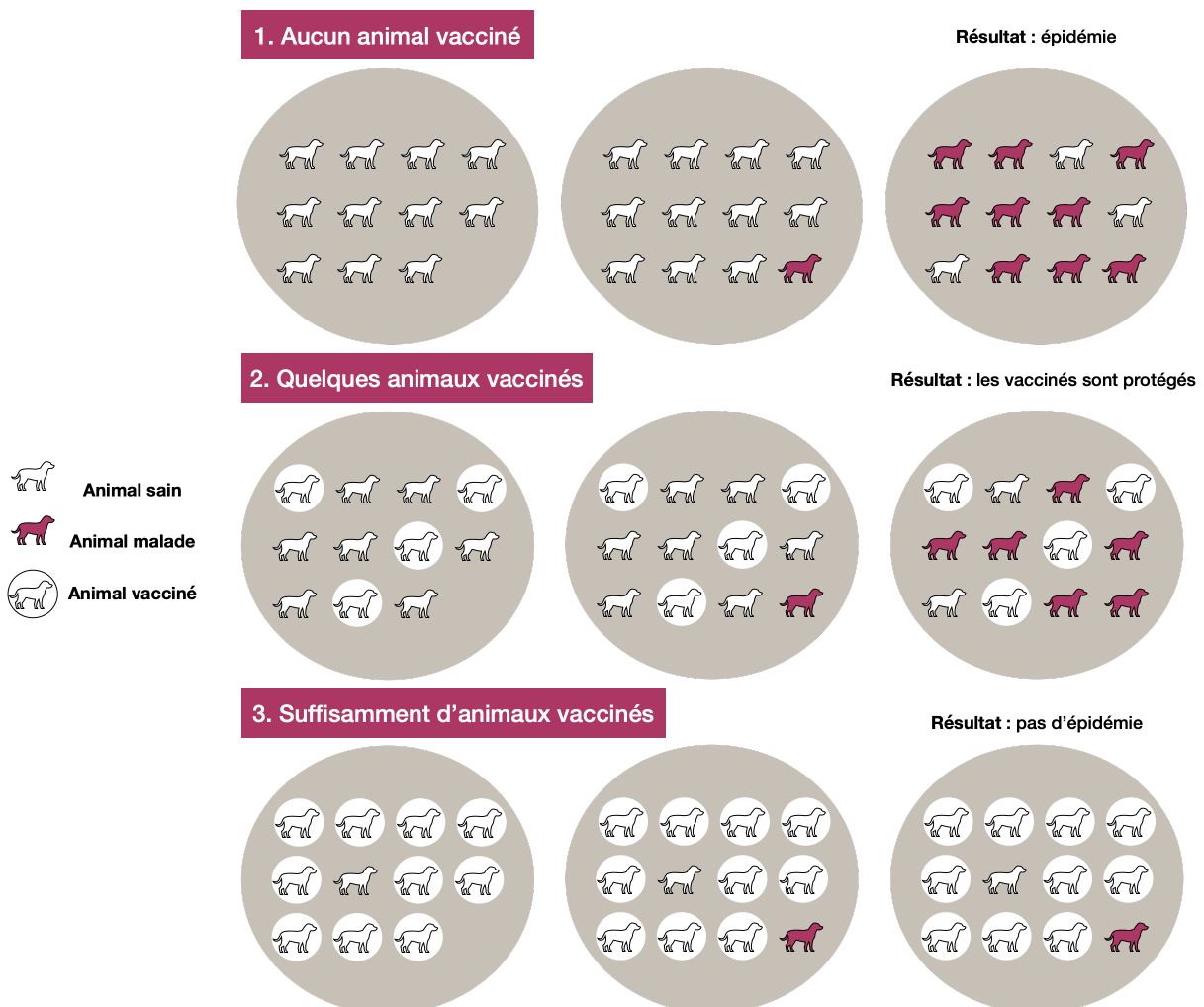
Le réel enjeu de la vaccination individuelle aujourd'hui, semble donc être la diminution de la quantité de vaccin pour chaque individu. Cela dans le but de diminuer les effets secondaires et la charge financière tout en conservant voire en améliorant l'efficacité vaccinale.

B. Échelle des populations

Comme énoncé précédemment la vaccination permet à l'individu de se défendre contre certains agents pathogènes. A plus grande échelle, celle-ci protège non seulement l'animal, mais procure également une « immunité collective » optimale, qui minimise le risque d'apparition d'épidémies de maladies infectieuses (Day et al., 2016). En effet, en augmentant l'immunité individuelle contre une maladie, la vaccination va diminuer la capacité de l'agent pathogène à trouver des hôtes potentiels et à se répandre dans une population donnée (Figure 1).

L'immunité collective étant fonction du taux d'animaux vaccinés et de la maladie contre laquelle le vaccin est dirigé, il est indispensable de continuer à vacciner chaque individu sensible pour protéger les populations, et réduire la prévalence des maladies infectieuses ciblées.

Figure 1 : Schéma des mécanismes de la vaccination à l'échelle de la population (adapté de (Santé Publique France, 2020b))



En médecine des petits animaux, nous avons tardé à adopter le concept d'immunité collective. Or cette dernière, concernant les vaccins essentiels à longue durée de l'immunité, dépend fortement du taux d'animaux vaccinés dans une population. C'est pour cela que tous les efforts

devraient être faits afin de vacciner un plus grand nombre de chien avec les vaccins essentiels. La re-vaccination d'un même individu n'induit pas nécessairement une meilleure immunité pour cet individu. Par exemple, pour certains vaccins comme la maladie de Carré, un chien qui reçoit un vaccin vivant atténué (VVA) tous les 3 ans sera aussi bien protégé qu'un chien qui est vacciné annuellement (Bohm *et al.*, 2004) (Mouzin *et al.*, 2004) (Mitchell *et al.*, 2012).

Ainsi, concernant la vaccination essentielle, la plupart des animaux devraient être vaccinés - plutôt que de revacciner le même chien à plusieurs reprises, ce qui n'améliore pas son propre statut immunitaire ni ne contribue à l'immunité collective. Pour éviter de graves pertes dues aux épidémies (comme lors de l'épidémie de maladie de Carré en Finlande de 1994 à 1995, où plus de 5000 chiens ont été infectés, dont ~30 % ont succombé (Ek-Kommonen *et al.*, 1997), une campagne active de vaccination doit viser à atteindre une couverture immunitaire d'environ 70 % pour cette maladie. Ce chiffre a été obtenu par modélisation mathématique des épidémies et confirmé par des observations d'épidémies naturelles (comme l'épizootie finlandaise), mais peut ne pas être universel, c'est-à-dire valable pour tous les agents infectieux. Dans une telle situation, le taux de reproduction effectif R serait réduit à <1 , ce qui signifie qu'il y aura moins d'un nouveau cas par individu infecté, l'infection s'éteindra localement. Par exemple, la maladie de Carré ne peut pas être éradiquée en raison des infections des carnivores sauvages et de la réintroduction de l'agent dans les populations domestiques à partir de ces animaux réservoirs, mais la propagation de l'infection peut être contenue.

Il est difficile d'obtenir des chiffres exacts, mais la population des animaux domestiques vaccinés est estimée à seulement 30-50 % dans les pays développés, et à beaucoup moins dans les pays en cours de développement. Ces chiffres largement insuffisants, sont évocateurs d'une couverture vaccinale insuffisante, ne permettant de protéger correctement la population des carnivores domestiques et parfois même la population humaine lorsqu'il s'agit de zoonoses majeures telles que la rage ou la leishmaniose (Day *et al.*, 2016).

Le potentiel épidémique d'une maladie transmissible est défini par le ratio de reproduction de base noté R_0 . Ce ratio correspond au nombre de cas secondaires produits par un individu infectieux typique placé dans une population initialement entièrement susceptible à l'infection. L'introduction d'un cas infectieux pourra mener à une épidémie lorsque cette valeur est supérieure à 1 ; un R_0 inférieur à 1 correspondra en revanche à un défaut de transmission, menant à la disparition de la maladie. R_0 permet de classer les maladies selon leur potentiel épidémique : plus il est grand, plus ce potentiel est élevé.

Il est possible de mesurer l'efficacité d'une vaccination pour prévenir une épidémie par l'effet qu'elle aura sur le ratio de reproduction, et définir un « ratio de reproduction efficace » R_E , qui correspond au nombre de cas secondaires autour d'un individu infectieux initial, dans une population où les effets de la vaccination seraient présents.

Pour une fraction f de la population vaccinée avec un vaccin d'efficacité totale, on a alors $R_E = R_0 (1 - f)$. L'objectif vaccinal est d'obtenir un ratio de reproduction efficace inférieur à 1, correspondant à un défaut de transmission menant à la disparition de la maladie. On appelle f_c la couverture vaccinale critique qui correspond à ce seuil et pour laquelle le potentiel épidémique disparaît : $f_c = 1 - 1/R_0$ (Boëlle, 2007).

Une conséquence est l'immunité collective ou immunité de troupeau : une couverture vaccinale supérieure au seuil critique offre l'immunité à tous les individus, parce que la création de longues chaînes de transmission n'est plus possible. Plus la valeur du ratio de reproduction de base d'une maladie infectieuse est élevée, plus la fraction de la population vaccinée devra être importante pour atteindre cette immunité collective (Boëlle, 2007).

Si nous voulons obtenir une immunité de troupeau (population), nous devons assurer la vaccination des animaux qui ne voient jamais un vétérinaire. Lorsque le pourcentage de chiens ou de chats vaccinés atteint ou dépasse au moins 50 %, l'immunité du troupeau aidera à protéger bon nombre des animaux non vaccinés (domestiques et sauvages) qui sont sensibles aux maladies principales (Schultz *et al.*, 2010).

2. Principe de la vaccination

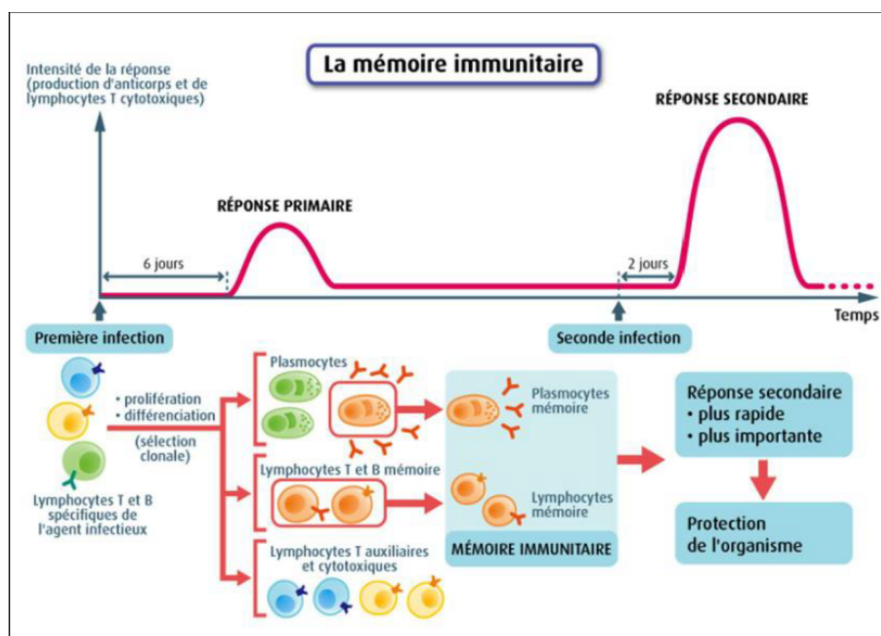
Afin, de comprendre les différents mécanismes qui entrent en jeu lors de la vaccination, nous allons faire quelques rappels sur leur mode d'action. Le fait de vacciner stimule l'immunité dite adaptative en opposition à l'immunité innée (non spécifique). Il existe deux types d'immunité adaptative :

- A médiation cellulaire (RIMC) : agit via la sécrétion de cytokines qui déclenchent une inflammation et via la stimulation de lymphocytes T, aboutissant à la lyse des cellules infectées. Il y a mise en place d'une immunité mémoire de lymphocytes T.
- A médiation humorale (RIMH) : agit grâce aux anticorps. On considère deux cas :
 - L'antigène est thymo-dépendant alors la production d'anticorps se fait avec l'intervention des LTCD4 et il y a mise en place d'une mémoire.
 - L'antigène est thymo-indépendant alors la réponse se fait via les lymphocytes B uniquement et il n'y a pas de mise en place de mémoire, les lymphocytes B n'induisant qu'une mémoire médiocre (Tizard, 2008).

Lors de l'introduction d'un antigène dans l'organisme, il peut s'agir d'une primo-sollicitation où l'organisme rencontre l'antigène pour la première fois. Il y a alors une réponse primaire, lors du premier contact avec un antigène thymo-dépendant et à chaque contact répété avec un antigène thymo-indépendant. La réponse primaire est caractérisée par : un temps de latence, l'apparition d'une faible quantité d'IgM avec une décroissance rapide (30 jours).

Sinon il s'agit d'une re-sollicitation, lors d'un second contact avec un antigène thymo-dépendant, il y a une réponse secondaire. Cette réaction est caractérisée par : une absence de temps de latence, l'apparition en grande quantité d'IgG à forte affinité (Figure 2).

Figure 2 : Évolution du taux d'anticorps en fonction du temps lors de diverses stimulations antigéniques (Richard, 2019)



Lors de la vaccination, on provoque cette primo-sollicitation artificiellement. Le vaccin idéal est non toxique et dure longtemps. De nombreux facteurs influencent l'efficacité du vaccin : la voie de vaccination, l'adjuvant, le type d'organisme utilisé...

3. Durée de l'immunité (DDI)

A. Du point de vue réglementaire

Lors de sa mise sur le marché, un vaccin a été étudié avec des critères d'efficacité. Parmi ces critères, la durée d'immunité (DDI) est décrite par le producteur, et résulte d'expérimentation prouvant le temps indiqué. Seules les informations démontrées dans le cadre de la procédure d'AMM peuvent figurer et être approuvées par les autorités réglementaires et définir la durée légale de réponse immunitaire induite.

B. Du point de vue scientifique

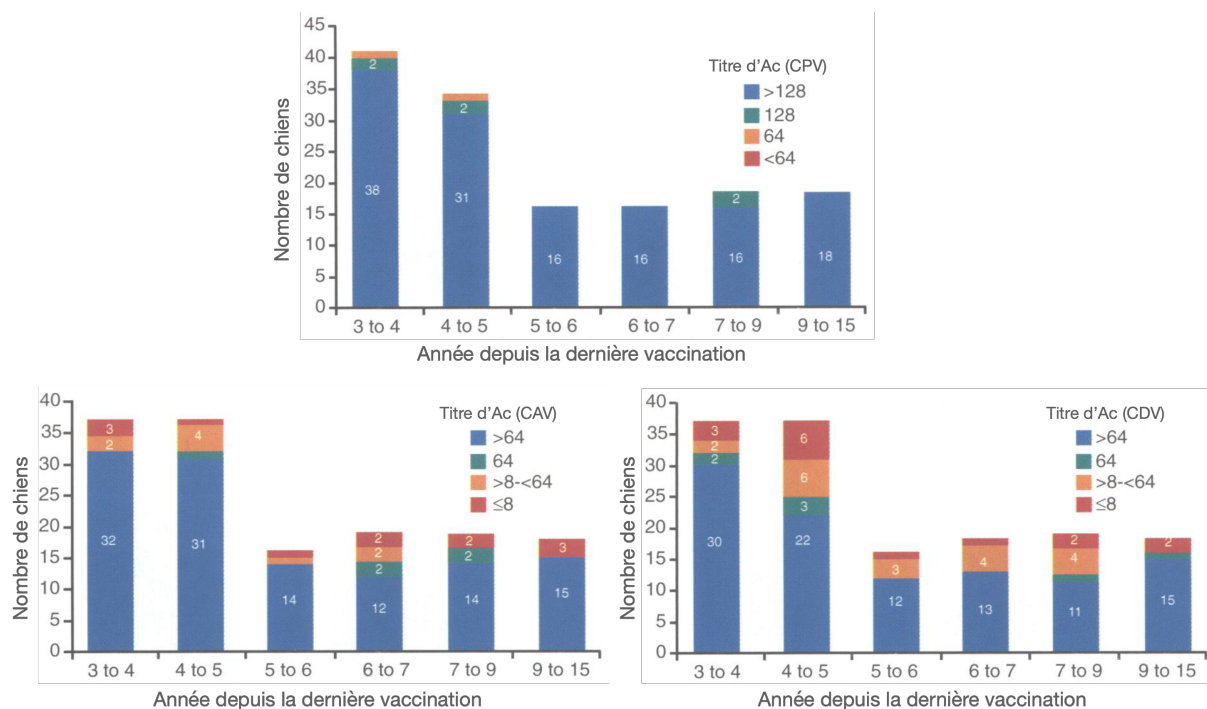
La vaccination peut fournir une réponse immunitaire de durée similaire à celle qui suit une infection naturelle. En général, l'immunité adaptative aux virus se développe tôt et est très efficace. De telles réponses immunitaires antivirales entraînent souvent le développement d'une immunité stérilisante et la durée de l'immunité (DDI) est souvent à vie. En revanche, l'immunité adaptative aux bactéries, aux champignons ou aux parasites se développe plus lentement et la DDI est généralement courte par rapport à la plupart des infections virales systémiques. L'immunité stérile à ces agents infectieux est moins souvent engendrée. D'autre part, nous savons actuellement que la DDI après la vaccination avec des vaccins tués est probablement plus courte que pour les vaccins VVA ou recombinants (Day *et al.*, 2016).

La maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et la parvovirose canine étant des maladies graves à mortelles, nous avons peu de données sur la DDI après infection / maladie naturelle. Cependant nous avons tendance à penser qu'elle dure toute la vie chez une majorité de chiens (Day *et al.*, 2016).

Une étude de Sultz *et al.* examine la DDI pour les principaux vaccins viraux chez les chiens qui n'avaient pas été revaccinés depuis 9 ans. Ces animaux avaient des anticorps sériques dirigés contre le virus de la maladie de Carré (CDV), le parvovirus canin de type 2 (CPV-2) et l'adénovirus canin de type 1 (CAV-1) à des niveaux considérés comme protecteurs et lorsqu'ils ont été confrontés à ces virus, les chiens ont résisté à l'infection et / ou maladie. Ainsi, même une seule dose de VVA, lorsqu'il est administré à 16 semaines ou plus, pourrait fournir une immunité à long terme à un pourcentage très élevé d'animaux, tout en augmentant l'immunité collective (Schultz *et al.*, 2010).

En 2004 Bohm s'intéresse aux titres d'anticorps dirigés contre la maladie de Carré, le parvovirus canin et l'adénovirus canin chez 144 chiens adultes qui n'avaient pas été vaccinés depuis 3 à 15 ans. Des anticorps protecteurs contre le CPV étaient présents dans 95 % de la population, contre le CDV dans 71,5 % et contre le CAV dans 82 %. La prévalence des titres protecteurs n'a pas diminué avec l'augmentation de l'intervalle de temps depuis la dernière vaccination pour aucune des trois maladies étudiées. La vaccination de rappel a augmenté les titres d'anticorps anti-CAV des chiens. À des fins de comparaison, 199 chiots ont été échantillonnés au moment de leur première et deuxième vaccination. Dans le cas du CPV et du CAV, une proportion significativement plus élevée de chiens adultes était protégée par rapport aux chiots (Bohm *et al.*, 2004) (Figure 3).

Figure 3 : Titres d'anticorps contre le CPV, le CDV et le CAV chez 143 ou 144 chiens adultes trois ans ou plus après leur dernière vaccination (Bohm *et al.*, 2004).



Sur la base d'études menées par Schultz depuis les années 1970, il peut être conclu qu'une seule dose d'un vaccin essentiel canin vivant modifié lorsqu'il est administré à 16 semaines ou plus, procurera une immunité de longue durée (de plusieurs années à toute une vie) à un pourcentage très élevé d'animaux (Schultz, 1998) (Schultz, 2000) (Schultz, 2006).

De nombreuses études montrent que l'immunité vaccinale est souvent plus longue que celle décrite dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins. Des groupes d'experts ont d'ailleurs édicté des recommandations concernant les rappels vaccinaux s'appuyant sur les études scientifiques. Selon les recommandations de la World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) (Day *et al.*, 2016), la durée d'immunité pour les valences essentielles du chien et du chat, reposant essentiellement sur des vaccins réplicatifs vivants atténués, est de minimum 3 ans. En revanche la durée d'immunité pour les vaccins inactivés est généralement de 1 an à l'exception de quelques vaccins qui le spécifient dans les RCP. Pour les vaccins antibactériens et antiparasitaires, la durée d'immunité est actuellement d'un an.

Les termes de « durée d'immunité » et de « durée de protection » sont souvent utilisés à tort de manière interchangeable pour exprimer la durée d'efficacité vaccinale. La durée d'immunité se réfère généralement à la durée pendant laquelle les immunités humorale et cellulaire sont détectables et la durée de protection est la période pendant laquelle les animaux vaccinés sont protégés contre une épreuve virulente. Ces deux durées peuvent être identiques ou au contraire, et c'est le cas le plus fréquent, différer. Ainsi, et c'est le cas le plus courant, la durée d'immunité est plus longue que la durée de protection car les tests sérologiques actuels sont en général suffisamment sensibles pour détecter une immunité sans que celle-ci soit pour autant suffisamment forte pour protéger l'animal. Inversement, il arrive que la durée de protection soit plus longue que la durée d'immunité. Les tests disponibles pour détecter une immunité, pourtant présente et même protectrice, sont aujourd'hui encore insuffisamment sensibles. Dans le cas où ces deux durées seraient par chance identiques, il existerait une parfaite corrélation entre la détection de l'immunité et la protection. Cependant, cela est rarement le cas. C'est pourquoi les épreuves virulentes sont nécessaires pour déterminer l'immunité protectrice (Day *et al.*, 2016).

4. Présentation des différents types de vaccins

Les vaccins sont divisés en deux catégories, en fonction de la nature de l'immunogène, les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés. Les vaccins vivants sont généralement atténués afin de supprimer leur pouvoir pathogène lors de leur introduction dans un organisme immunocompétent. Le processus peut comprendre le passage du virus dans des cultures cellulaires, une sélection par la température des mutants et des technologies recombinantes utilisant des vecteurs (Evermann, 2008). Les vaccins viraux inactivés le sont par des méthodes qui détruisent le pouvoir pathogène du virus tout en conservant l'immunogénicité de ce dernier.

Les avantages et inconvénients des deux types de vaccins sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1: Avantages et inconvénients des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés
(Evermann, 2008)

	Avantages	Inconvénients
Vaccins vivants atténués	Mode d'action plutôt similaire à une infection naturelle. Multiplication dans l'hôte qui induit les réponses immunitaires Durée de l'immunité est généralement longue Pas d'effets secondaires indésirables aux protéines étrangères	Retour possible à la virulence Virus contaminants possibles Inférence avec d'autres agents et anticorps passifs possible Problèmes de stockage (chaîne du froid à maintenir) Possible avortement (cas particulier du vaccin contre le typhus chez le chat) Excrétion possible dans une cohorte sensible Suppression immunitaire temporaire, jusqu'à 2 semaines pour certains vaccins
Vaccins inactivés	Relativement stables Faciles à produire Aucun potentiel de retour à la virulence Indiqué chez les animaux immunodéprimés	Nécessite de grandes quantités d'antigènes et d'adjuvants pour la plupart Réactions possibles sur des protéines ou adjuvants étrangers Immunité généralement de courte durée (rappels) Ne produit pas d'immunité locale Possibilité de ne pas inactiver tous les agents infectieux D'autres agents résistants à l'agent inactivant peuvent être présents (par exemple, prions)

5. Définition de la vaccination essentielle

Le Comité de Directives de la Vaccination de la WSAVA recommande fortement la vaccination des animaux de compagnie. Ainsi, il a défini des vaccins dits essentiels ou « core vaccines » dans la littérature anglo-saxonne, que tous les chiens devraient recevoir, quelques soient leurs conditions de vie ou leur localisation géographique. Les maladies pour lesquelles la vaccination est essentielle sont des maladies graves à mortelles, dont la répartition est mondiale, et qui sont donc une réelle menace pour nos animaux de compagnie.

Ce même Comité a également établi une liste de vaccins non-essentiels correspondant aux vaccins requis uniquement par les animaux qui, par leur situation géographique, leur environnement local ou par leur style de vie, pourraient développer une infection spécifique.

Enfin, une troisième catégorie a été recensée : les vaccins non recommandés, là où les preuves scientifiques sont insuffisantes et ne justifient pas leur utilisation. Ce manuscrit ne fera l'objet que des vaccins dits essentiels chez le chien en France, qui sont donc ceux contre

le virus de la maladie de Carré, le virus de la maladie de Rubarth et les différentes souches de Parvovirus canin type 2 (Day *et al.*, 2016).

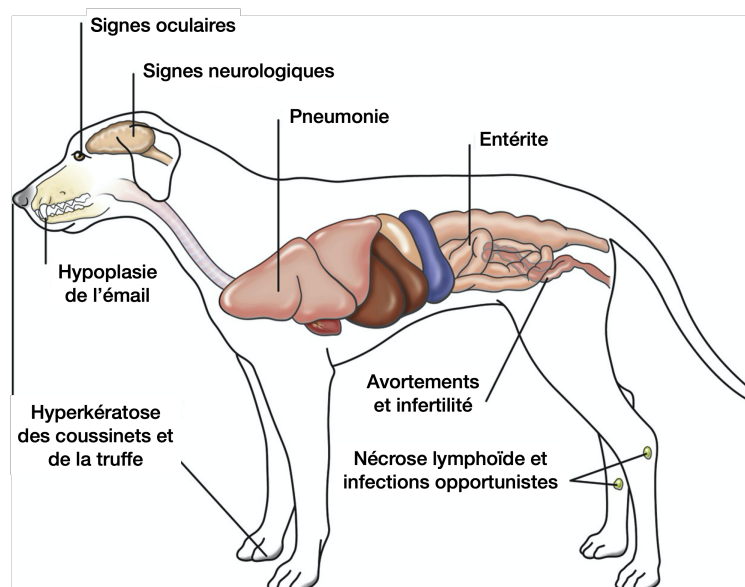
Ainsi, les maladies qui entrent dans cette catégorie sont porteuses de taux élevés de morbidité et / ou de mortalité, sont un problème de santé publique, ou sont facilement transmissibles ou peuvent être omniprésentes dans l'environnement. De plus, des vaccins sûrs et efficaces sont disponibles et offrent soit une immunité stérile (préviennent les infections), soit confèrent un degré élevé de protection (n'empêchent pas l'infection, mais peuvent conférer une protection telle que l'animal ne développera pas de signes cliniques de maladie).

A. Maladie de Carré

a. Généralités

Le virus de la maladie de Carré (CDV pour Canine Distemper virus dans la littérature anglo-saxonne) est un virus à ARN simple brin, enveloppé appartenant au genre *Morbillivirus*, de la famille *Paramyxoviridae*. Il s'agit d'une maladie systémique sévère du chien, caractérisée par une variété de symptômes, dont de la fièvre, des signes respiratoires et entériques, et troubles neurologiques. Elle est associée à un tropisme cellulaire multiple (épithélial, lymphoïde et neurologique), qui conduit à une infection systémique comprenant des maladies respiratoires, digestives, urinaires, lymphatiques, cutanées, squelettiques et du système nerveux central (Martella *et al.*, 2008) (Appel et Summers, 1999) (Sykes, 2014) (Figure 4).

Figure 4 : Symptomatologie associée à l'infection par le CDV chez le chien (Sykes, 2014)



Les infections à la maladie de Carré sont souvent graves à mortelles, avec un taux de mortalité à 50 % (Appel et Summers, 1999). Le traitement étant principalement symptomatique et de soutien, le pronostic de cette dernière est réservé à sombre. D'autre part, l'apparition de signes neurologiques assombrit le pronostic et les séquelles sont à craindre. Ainsi, la seule mesure efficace de lutte contre la maladie de Carré est donc la prophylaxie.

Au début du 20^{ème} siècle, la maladie de Carré a été la maladie mortelle la plus fréquemment retrouvée chez les chiens à l'échelle mondiale. Les vaccins inactivés contre ce virus n'ont pas permis de prévenir correctement cette maladie. Puis l'apparition dans les années 1960 de

vaccins vivants modifiés contre le CDV ont complètement révolutionné la prise en charge prophylactique de la maladie de Carré, permettant une forte diminution de son incidence (Appel et Summers, 1999) (Appel, 1995). Cependant, depuis plusieurs années, l'incidence de la maladie de Carré chez les chiens semble augmenter, ce qui peut être le résultat d'une vaccination insuffisante, d'échecs vaccinaux ou de l'apparition de nouvelles souches (Appel et Summers, 1999) (Blixenkrone-Möller *et al.*, 1992) (Decaro *et al.*, 2004).

Une étude de Costa *et al.* de 2019 s'est intéressée à la fréquence et les facteurs de risques potentiels associés à l'infection à CDV. L'ARN CDV a été détecté chez 34 % des chiens soupçonnés d'avoir une maladie de Carré. À la suite d'une méta-analyse, 53 études ont été sélectionnées pour un total de 11 527 chiens. Dans l'ensemble, la fréquence regroupée de positivité CDV basée sur les résultats moléculaires et sérologiques était de 33 % et 46 %, respectivement. Les chiens en liberté, les chiens de plus de 24 mois et les chiens non vaccinés se sont révélés être positivement associés à une infection par le CDV. En revanche, les chiens de moins de 12 mois et les chiens avec une vaccination anti-CDV complète avaient une association négative.

Par conséquent, compte tenu de la fréquence élevée de positivité au CDV trouvée dans presque toutes les variables analysées, une surveillance épidémiologique constante, un contrôle des populations de chiens de rue, ainsi qu'une meilleure connaissance et l'accès des propriétaires de chiens au programme complet de vaccination contre le CDV sont essentiels (Da Costa *et al.*, 2019).

b. Types de vaccins

Divers vaccins sont disponibles sur le marché : les vaccins à virus vivant atténué, les vectorisés recombinants et les inactivés.

Les vaccins à virus vivant atténués sont les produits les plus courants. Ils contiennent généralement les souches de CDV Rockborn, Snyder Hill, Onderstepoort, Lederle ou autres à divers titres. Il existe de nombreux pathotypes de CDV (Kapil *et al.*, 2008) (Espinal *et al.*, 2014), qui peuvent provoquer des signes cliniques variés chez une grande variété d'espèces. Cependant, les différences sérologiques entre les nombreux isolats sont insignifiantes et la vaccination avec l'un quelconque des vaccins actuels devrait fournir une immunité protectrice contre tout pathotype. Les vaccins VVA ne doivent pas être utilisés chez les espèces sauvages à moins qu'il n'y ait des preuves spécifiques démontrant leur sécurité.

Un vaccin vectorisé recombinant fait à partir du vecteur canarypox est disponible aux États-Unis et dans quelques autres pays

Enfin, les vaccins inactivés ne sont pas aussi efficaces et ne devraient donc pas être utilisés pour l'immunisation contre la maladie de Carré (à l'exception peut-être de la vaccination des espèces sauvages) (Day *et al.*, 2016).

La liste des vaccins pour le CDV disponibles en France est présentée dans l'annexe 1.

c. Actualité et émergence de nouvelles souches

De nouvelles souches de CDV ont été documentées : Arctic en Europe et de souches similaires ont pu être observées en Amérique du Nord (Martella *et al.*, 2006) (Pardo *et al.*, 2005) (Demeter *et al.*, 2007). La surveillance est donc essentielle afin d'identifier et de

comprendre l'apparition de nouvelles souches du CDV. Un autre point clé est d'évaluer si l'efficacité des vaccins actuellement disponibles contre les nouvelles souches est altérée (Martella *et al.*, 2008).

La plupart des souches de CDV détectées chez les chiens lors d'une enquête en Italie présentaient une homogénéité génétique élevée au sein de la lignée européenne, l'identité de séquence en acides aminés la plus élevée (99,0 %) étant celle de la souche canine 5804, détectée en Allemagne en 1990. Cependant, de manière inattendue, le gène H (qui présente la plus grande étendue de variation génétique qui permet la distinction de diverses lignées) de deux souches de CDV, 179/04 et 48/05, étaient plus étroitement liées (jusqu'à 98,4 % aa) à la souche Arctic (Martella *et al.*, 2006).

Une explication possible est qu'une souche de type Arctic a été introduite par d'autres chiens importés en Italie d'Europe de l'Est ou d'Asie du Nord et que la souche s'est répandue dans la population canine. Cela met en évidence la menace constante pour les chiens, du commerce incontrôlé d'animaux de compagnie et du risque d'importation de nouvelles maladies infectieuses.

En raison du peu d'enquêtes épidémiologiques et des différents gènes ciblés dans les différentes études, la distribution des principales lignées de CDV à travers le monde n'est pas bien comprise. Par exemple, le fait que les anciennes souches de CDV, encore utilisées dans les vaccins, et éloignées des nouveaux CDV, aient apparemment disparu au cours des cinq dernières décennies, a conduit à la proposition que de telles souches n'existent plus sur le terrain.

On ne sait pas si l'efficacité des vaccins actuellement utilisés, peut être partiellement compromise par l'ampleur de la variation génétique / antigénique observée. Il a été montré que les sérums produits contre des isolats de CDV de type sauvage ont des titres neutralisants jusqu'à 10 fois plus élevés contre le virus homologue que contre des souches vaccinales de CDV (Harder *et al.*, 1996). En conséquence, la dérive génétique / antigénique observée dans les CDV actuellement en circulation doit être considérée comme un facteur possible conduisant à la résurgence des cas de maladie de Carré dans les populations de chiens vaccinés (Martella *et al.*, 2006).

Le virus de la rougeole (VR) est le seul virus humain du genre *morbillivirus*. D'autres virus au sein de ce genre viral sont aussi des pathogènes d'importance en médecine vétérinaire. Il existe des preuves substantielles provenant d'infections naturelles et expérimentales que le CDV a un haut potentiel de franchissement de barrière d'espèces, lui permettant d'infecter un grand nombre de carnivores sauvages et domestiques. Ceci limite donc fortement l'éradication de la maladie, et souligne l'importance de la recherche orientée vers la vaccination de la faune sauvage qui jusqu'à récemment, n'était que très peu développée (Loots *et al.*, 2017).

Une revue systématique de 2016 démontre que le CDV est capable d'infecter un très large éventail d'espèces hôtes de nombreux d'ordres différents et souligne la menace potentielle d'infection pour les espèces sauvages en voie de disparition ainsi que susciter des inquiétudes quant aux menaces zoonotiques potentielles suite à l'arrêt des grandes campagnes de vaccination contre la rougeole à grande échelle dans la population humaine (Martinez-Gutierrez et Ruiz-Saenz, 2016).

La préoccupation zoonotique est d'autant plus importante, qu'une infection mortelle a été signalée récemment chez les primates au Japon et en Chine avec des souches de CDV qui se sont adaptées à cet hôte. La similitude des récepteurs des morbillivirus et la capacité de ces virus à s'adapter pour utiliser d'autres cellules d'espèces hôtes en culture, fournissent une base pour évaluer le risque de transmission des animaux aux humains des morbillivirus vétérinaires lorsque le virus de la rougeole sera finalement éradiqué. Actuellement, le risque d'infection humaine est minime en raison de la caractéristique monosérotypique des morbillivirus, ce qui signifie que les personnes ayant reçu une vaccination contre la rougeole ont une protection immunitaire contre les autres membres viraux de ce genre. Cependant, l'adaptation récente du CDV à des primates non humains et les mutations associées dans la protéine H du virus augmentent le risque de zoonose dû à un morbillivirus, en particulier une adaptation supplémentaire des souches de singe CDV à l'Homme. Ainsi, il serait intéressant de développer de nouveaux vaccins sûrs pour l'Homme qui protégeraient plus pleinement contre les morbillivirus vétérinaires en fournissant une immunité stérilisante (Cosby et Weir, 2018).

B. Hépatite de Rubarth

a. Généralités

Le virus de l'hépatite de Rubarth (CAV-1 pour Canine Adenovirus type 1 dans la littérature anglo-saxonne), est un virus à ADN double brin, non-enveloppé. Il est phylogénétiquement proche de l'adénovirus canin de type 2 responsable de la laryngotrachéite infectieuse canine (faisant partie du syndrome toux de chenil). Ces deux virus appartiennent au genre *Mastadenovirus* de la famille des *Adenoviridae* (Decaro *et al.*, 2008). L'adénovirus canin de type 1 est à l'origine de l'hépatite canine infectieuse (HCI) potentiellement mortelle. Les signes cliniques comprennent de l'hyperthermie, une dépression, des vomissements et de la diarrhée, des pétéchies et des hémorragies potentielles secondaires à une dysfonction hépatique. Peuvent aussi être associées à ce tableau clinique, une uvéite et une maladie rénale (Davis-Wurzler, 2014). Après une infection expérimentale par CAV-1, il faut 5 jours ou plus pour que les signes d'HCI apparaissent (Day *et al.*, 2016).

La transmission se fait par voie oronasale et par exposition à des sécrétions infectées. CAV-1 et CAV-2 sont assez stables dans l'environnement, survivant pendant plusieurs jours à plusieurs semaines (Decaro *et al.*, 2008).

L'infection par le CAV-2 entraîne généralement une maladie bénigne et est donc considérée comme une infection peu virulente. Cependant, le vaccin vivant modifié conçu pour la prévention du CAV-1 a été associé à des effets indésirables tels que l'uvéite et l'œdème cornéen (une réaction d'Arthus, semblable aux effets causés par une infection naturelle). La recommandation actuelle est d'utiliser le vaccin viral vivant modifié CAV-2, car il stimule le système immunitaire et permet une protection croisée (CAV-1 et CAV-2), sans la réaction indésirable associée causée par le vaccin de type 1 (Davis-Wurzler, 2014).

Les adénovirus sont généralement spécifiques d'une espèce hôte. Ils infectent généralement une seule espèce, ou parfois plusieurs espèces animales mais qui sont étroitement apparentées. En revanche, les CAV ont été détectés chez un large éventail d'autres carnivores comme les loups, les rats laveurs, les otaries et les ours (Wong *et al.*, 2017).

b. Types de vaccins

Divers vaccins sont disponibles sur le marché : les vaccins à virus vivant atténué et les inactivés.

Les virus vivants atténués CAV-2 sont les produits les plus couramment disponibles et les seuls disponibles en France. Ce sont les seuls vaccins recommandés pour la prévention de l'hépatite canine infectieuse (HCI) causée par le CAV-1 et pour réduire les signes de maladie respiratoire associés à l'infection par le CAV-2. Ils sont très efficaces et ne provoquent pas l'effet indésirable couramment observé avec les vaccins CAV-1 comme l'uvéite allergique ou « œil bleu » (Figure 5) (Curtis et Barnett, 1983). En plus des préparations vaccinales parentérales VVA CAV-2, il existe des produits combinés ou multivalents pour protéger contre le complexe des maladies respiratoires infectieuses canines (CIRDC), qui comprend *Bordetella bronchiseptica* ainsi que le virus parainfluenza canin (CPiV) et le CAV-2. Le vaccin intranasal contenant du CPiV et de *Bordetella* peut être utilisé pour diminuer la gravité du CIRDC, mais ne doit pas être utilisé comme seul vaccin pour prévenir l'HCI, à cette fin, le VVA-CAV-2 parentéral doit également être administré.

Les vaccins inactivés CAV-1 et CAV-2 sont vendus dans certains pays, mais ils ne sont pas recommandés lorsque les produits VVA sont disponibles, car ils sont moins efficaces.

La liste des vaccins pour le CAV-1 disponibles en France est présentée dans l'annexe 1.

Figure 5 : Le phénomène de l'oeil bleu décrit par Curtis R et Barnett KC en 1983 (Decaro et al., 2008)



c. Actualité et émergence de nouvelles souches

Une étude de Dowgier et al. rapporte l'apparition consécutive d'infections à CAV-1 et CAV-2 chez des carnivores sauvages d'un parc zoologique français. Le CAV-1 a été isolé d'un cas d'infection mortelle chez un loup eurasien maintenu dans un grand enclos naturel du parc animalier de Sainte-Croix, Lorraine (57). Par séquençage du génome entier et analyse de séquence ultérieure, l'isolat de loup CAV-1 s'est avéré génétiquement lié à une souche récemment extraite d'un loup en liberté en Italie, avec une identité de 99,8 %. Une parenté génétique élevée (~99%) était également évidente pour les souches de CAV-1 récupérées chez d'autres carnivores sauvages et domestiques, confirmant que le virus est génétiquement stable même parmi différentes espèces hôtes (Dowgier et al., 2018).

Une étude (Wong et al., 2017) se consacre à deux cas mortels aigus d'hépatite canine infectieuse chez deux jeunes chiens préalablement vaccinés. Elle compare des séquences génomiques partielles et a révélé que bien que ces virus nouvellement détectés aient principalement des caractéristiques génomiques du CAV-1, leur gène pVIII était plus similaire à celui du CAV-2. Cela suggère probablement qu'une recombinaison s'est produite entre le CAV-1 et le CAV-2, ce qui explique peut-être la cause de l'échec du vaccin ou peut-être de l'augmentation de la virulence du virus dans ces cas d'ICH observés. La présence d'une maladie clinique chez ces chiens ayant des antécédents de vaccination documentés pourrait être due à une vaccination incorrecte ou à la recombinaison des virus, ou à l'émergence d'un nouveau virus.

L'utilisation actuelle de souches de CAV-2 comme source de vaccins et l'exposition des animaux aux virus CAV-1 fournissent une condition plausible pour la co-infection virale et une éventuelle recombinaison virale *in vivo*.

C. Parvovirus Canin

a. Généralités

Depuis son apparition en 1978, l'entérite parvovirale canine était et demeure une cause courante et importante de morbidité et de mortalité chez les jeunes chiens. L'incidence continue de cette dernière est en partie due à la capacité du virus à évoluer vers de nouvelles espèces virales.

Le virus de la parvovirose canine (CPV pour Canine Parvovirus dans la littérature anglo-saxonne) est un petit virus à ADN simple brin non enveloppé appartenant au genre *Protoparvovirus* de la famille des *Parvoviridae*. Ils sont connus pour provoquer des maladies chez diverses espèces de mammifères, mais chaque parvovirus est généralement spécifique d'une espèce animale. La réplication virale du parvovirus canin se produit dans les cellules à division rapide telles que les cellules épithéliales de la crypte intestinale, cellules précurseurs de la moelle osseuse et myocardiocytes chez le jeune chiot. Le CPV-2 se propage rapidement chez les chiens par voie oro-fécale essentiellement.

Il existe trois sous-types viraux du parvovirus canin : CPV-2, CPV-2a, CPV-2b, et CPV-2c. Le sous-type originel CPV-2, est devenu très rare. Le sous-type viral le plus récent qui a émergé est le CPV-2c et ce génotype est reconnu en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, en Afrique et en Asie.

Les vaccins atténués d'origine canine contenant du CPV-2 à titre élevé et à passage bas sont actuellement les vaccins de choix. Le terme titre élevé fait référence à la quantité de virus dans la dose de vaccin, et le terme passage faible fait référence au nombre de fois où le virus a été cultivé dans diverses cultures de tissus. Le virus cultivé par moins de passages conserve une partie de sa capacité à infecter les cellules mais ne provoque pas de maladie.

Malgré l'efficacité de la vaccination, les bonnes pratiques d'hygiène dans les chenils, y compris la désinfection vigilante de toutes les surfaces exposées et du personnel, sont extrêmement importantes dans la prévention de la propagation de la maladie. Comme tous les parvovirus, le CPV-2 est extrêmement stable et résistant dans le milieu extérieur et peut persister sur les objets inanimés pendant 5 mois ou plus (Goddard et Leisewitz, 2010).

b. Types de vaccins

Divers vaccins sont disponibles sur le marché : les vaccins à virus vivant atténué et les inactivés. Les vaccins à virus vivant atténué, comprennent soit une souche CPV-2, soit CPV-2a, ou CPV-2b. La variante originale du CPV-2 est rarement isolée de nos jours, bien qu'elle soit toujours présente dans certains vaccins vivants modifiés et puisse être excrétée par les animaux vaccinés. Une protection croisée complète a été signalée entre le CPV-2, le CPV-2a et le CPV-2b (Goddard et Leisewitz, 2010).

Pour les vaccins inactivés seuls quelques vaccins de ce type sont disponibles. Ils sont moins efficaces et mettent beaucoup plus de temps à induire une réponse immunitaire par rapport aux vaccins VVA. Ils ne sont pas recommandés pour une utilisation de routine. Les vaccins tués peuvent être bénéfiques pour les espèces sauvages et exotiques ou les chiennes gravides, pour lesquelles certains vaccins VVA ne sont pas recommandés. Cependant, ils n'ont pas été testés pour leur innocuité ou leur efficacité dans ces situations (Day *et al.*, 2016).

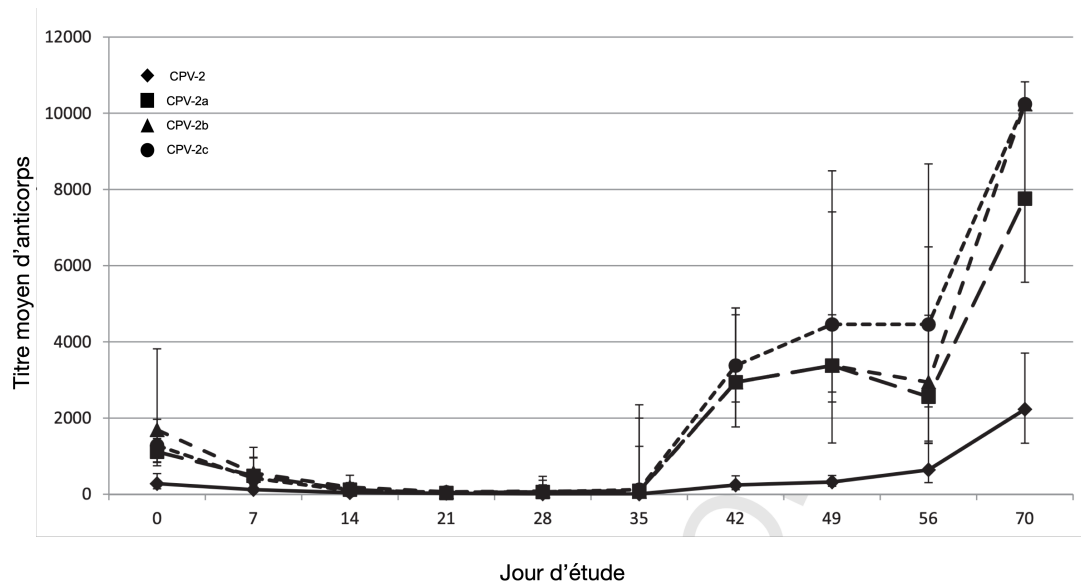
La liste des vaccins pour le CPV disponibles en France est présentée dans l'annexe 1. Ce ne sont que des vaccins vivants atténués.

c. Actualité et émergence de nouvelles souches

Peu de temps après son émergence, le CPV-2 a subi une évolution génétique donnant lieu à deux variants antigéniques, le CPV-2a et le CPV-2b qui ont progressivement remplacé le type d'origine. En 2000, le CPV-2c a été détecté. Par rapport au CPV-2 de type original, les variants antigéniques 2a, 2b et 2c infectent une gamme d'hôtes plus étendue, notamment les chats chez qui ils peuvent provoquer des maladies graves. Une enquête épidémiologique indique que le type le plus récent de CPV-2c est de plus en plus répandu et est souvent associé à une maladie grave chez les chiens adultes et même chez les chiens ayant été correctement vaccinés (Decaro et Buonavoglia, 2012). Une étude de 2019 a mis en évidence une relation entre la phylogénie virale et la gravité de la maladie, observée pour la première fois, suggérant que la virulence du CPV pourrait être liée à des séquences génétiques particulières du virus (Franzo *et al.*, 2019). Cependant, la principale cause d'échec de la vaccination contre le CPV est l'interférence par l'immunité d'origine maternelle.

Alors que le FPV n'a pas subi de changements significatifs, le CPV a progressivement évolué et a conduit à l'émergence de variants antigéniques. En revanche, malgré certains rapports anecdotiques affirmant une pathogénicité plus élevée du CPV-2c, il n'y a aucune preuve d'une virulence différente entre les variants. Dans le même temps, les inquiétudes quant à l'efficacité réelle des vaccins CPV-2 contre les variants antigéniques reposent principalement sur des essais de neutralisation croisée *in vitro*. Des études ont montré que la vaccination de chiens avec des vaccins CPV actuels contenant soit du CPV-2 soit du CPV-2b fournissent une immunité protectrice contre tous les autres variants, y compris le CPV-2c (Decaro et Buonavoglia, 2012) (Wilson *et al.*, 2014) (Spibey *et al.*, 2008). La figure 6 présente les résultats de l'étude de Wilson *et al.*, où les vaccins CPV utilisés fournissent des taux en anticorps satisfaisant contre les autres souches étudiées. Cependant, il y a un rapport faisant état d'une épidémie d'infection par le CPV-2c chez des chiens adultes vaccinés (Day *et al.*, 2016).

Figure 6 : Titres d'anticorps moyens contre les antigènes du CPV suite à la vaccination (J0 et 21) de chiens sans d'Ac maternels. Epreuve avec une souche CPV-2b J56 (Wilson et al., 2014)



Les données expérimentales et les observations sur le terrain semblent suggérer que la grande majorité des infections surviennent encore chez les chiots à peu près au moment où la concentration en anticorps maternels diminue et les animaux deviennent sensibles à toute souche de virus (Decaro et Buonavoglia, 2012). Dans une étude australienne (Altman *et al.*, 2017), ont été analysés les données de 594 cas d'échec apparent de la vaccination contre le CPV. La souche de CPV utilisée dans la fabrication des vaccins n'était pas significativement associée à l'échec de la vaccination dans la pratique clinique. Il y avait également une forte corrélation négative entre l'âge à la dernière vaccination avant la maladie et l'échec de la vaccination : plus un chiot a reçu cette dernière vaccination tardivement, plus le risque d'échec de la vaccination est faible. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de la vaccination finale chez les chiots âgés de moins de 16 semaines prédispose à l'échec de la vaccination et justifie un âge final d'au moins 16 semaines pour tous les vaccins contre le parvovirus canin.

Ainsi, si les vétérinaires peuvent s'assurer que tous les chiots reçoivent une vaccination finale à l'âge de seize semaines ou après, et que ces chiots ne sont pas exposés au CPV-2 jusqu'à deux semaines après cette vaccination finale, alors le nombre de cas d'échec de la vaccination contre le CPV-2 devrait être considérablement réduit (Altman *et al.*, 2017).

Deuxième partie : Effets indésirables suite à la vaccination

La prévention des maladies infectieuses par la vaccination est un des procédés les plus répandu en santé animale. Cependant, comme nous l'avons énoncé précédemment, la vaccination peut être à l'origine d'effets secondaires en partie responsables de la réticence croissante de la population à se faire vacciner.

Nous allons donc exposer ici les effets indésirables de ces vaccins et leurs contre-indications, afin d'éclairer ce sujet qui inquiète tant.

1. Prévalence des effets indésirables

Une analyse américaine d'une importante base de données a permis une publication sur les effets indésirables des vaccins sur un très grand nombre de chiens vaccinés. Lors de cette étude 3 439 576 doses de vaccins ont été administrées à 1 226 159 chiens. 4 678 chiens ont présenté des effets secondaires (y compris des réactions mineures) dans les trois premiers jours suivant la vaccination. Ceci correspond à une incidence de 38,2/10 000 chiens vaccinés soit 0,38 % (Moore *et al.*, 2005).

La majorité (72,8 %) des effets indésirables associés à la vaccination (EIAV) sont apparus le jour même. Voici un tableau récapitulatif des principaux effets indésirables retrouvés :

Tableau 2 : Répartition des effets secondaires post-vaccinaux observés chez les chiens ayant présenté des EIAV dans les trois jours. (Moore et al., 2005)

Signes cliniques	Fréquence
Œdème facial ou périorbitaire	30,8 %
Papules ou urticaire	20,8 %
Prurit généralisé	15,3 %
Vomissements	10,3 %
Réactions localisées au site de vaccination	8,0 %
Signes systémiques non spécifiques (fièvre, léthargie ou anorexie)	5,5 %
Syncope	1,0 %

Les risques d'effets indésirables après la vaccination sont donc relativement faibles et la grande majorité d'entre eux sont des réactions mineures (pyrexie, léthargie transitoire, réactions allergiques localisées).

2. Facteurs favorisant les réactions vaccinales

A. Poids de l'animal

Moore et ses collègues ont aussi étudié divers facteurs qui pourraient favoriser l'apparition de réactions vaccinales chez les chiens. Tout d'abord, ils se sont rendus compte que les taux d'EIAV ont diminué de manière significative à mesure que le poids corporel augmentait (Tableau 3). En effet, le taux d'EIAV pour les chiens pesant de 0 à 10 kg était environ deux fois supérieur au taux pour les chiens pesant de 10,1 à 45 kg. De plus, le risque pour les chiens pesant moins de 5 kg était de quatre fois supérieur que le risque pour les chiens pesant plus de 45 kg.

Tableau 3 : Odds ratio et Intervalles de confiance pour le poids en tant que facteur de risque d'EIAV chez 1 226 159 chiens (Moore et al., 2005).

Poids	Odds ratio	95% CL	Valeur de P
0 à 5 kg	4,46	2,67 - 7,46	< 0,001
>5 à 10kg	4,21	2,51 - 7,05	< 0,001
>10 à 15kg	3,00	1,77 - 5,06	< 0,001
>15 à 20kg	2,52	1,48 - 4,29	0,001
>20 à 25kg	1,93	1,13 - 3,32	0,017
>25 à 30kg	1,93	1,12 - 3,33	0,018
>30 à 35kg	1,91	1,10 - 3,32	0,022
>35 à 40kg	1,68	0,94 - 3,00	0,081
>40 à 45kg	1,54	0,81 - 2,92	0,183
>45kg	1,00	Non applicable	Non applicable

Les résultats de cette étude suggèrent que les essais cliniques chez les chiens pesant plus de 10 kg sous-estiment le taux d'EIAV attendu chez les petits chiens. Les essais cliniques préalables à la licence étudient également l'innocuité des vaccins chez plusieurs centaines de chiens, mais certaines races peuvent être sous ou surreprésentées. Par conséquent, une dose de vaccin de 1 ml donne un rapport du volume de vaccin reçu par kilogramme de poids corporel qui peut varier considérablement. Lorsque plusieurs vaccins sont administrés simultanément à un chien, le rapport du volume reçu par kilogramme de poids corporel par patient varie également. L'importance de ce rapport volume / poids a été mise en évidence par l'augmentation des taux d'EIAV lorsque le nombre de doses de vaccin administrées simultanément augmentait, même après ajustement en fonction du poids.

B. Type de vaccin utilisé

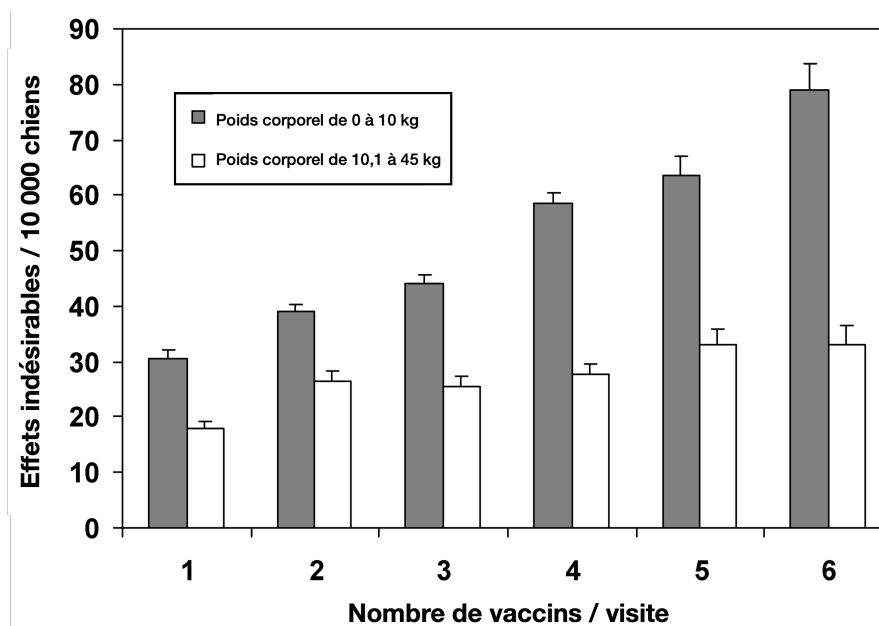
Les taux d'EIAV associés à l'administration d'une dose unique de différents vaccins différaient significativement selon les valences vaccinales. Le taux le plus bas a été observé avec l'administration parentérale du vaccin contre *Bordetella* et le taux le plus élevé a été observé avec le vaccin contre *Borrelia*. Les taux d'EIAV pour le vaccin Giardia, le vaccin contre la rage, le vaccin contre le coronavirus, la maladie de Carré, l'adénovirus canin, le parainfluenza, le parvovirus et la leptospirose n'étaient pas significativement différents (Moore et al., 2005).

De plus, les vaccins multivalents n'induisaient pas un plus haut taux d'EIAV que les vaccins monovalents dans cette étude.

C. Nombre de vaccination par visite

Lors de cette étude, une forte relation linéaire a été détectée entre les taux d'EIAV ajustés et le nombre de vaccins administrés. Chez tous les chiens, chaque vaccin supplémentaire administré par visite a augmenté le taux d'EIAV de 24,2 %. L'augmentation du taux était significativement ($P < 0,001$) plus élevée chez les chiens pesant de 0 à 10,0 kg, par rapport aux chiens pesant de 10,1 à 45,0 kg (27,3 % contre 11,5 %, respectivement) (Figure 7) (Moore *et al.*, 2005).

Figure 7 : Taux d'EIAV apparus dans les trois jours après vaccination en fonction du nombre de vaccin administré par visite. (Moore et al., 2005)



La relation dose-réponse presque linéaire entre le nombre de vaccins administrés simultanément et le taux d'EIAV suggère que des composants du vaccin autres que l'antigène primaire peuvent contribuer aux événements indésirables. Dans une étude, Ohmori *et al.*, 2005 ont trouvé que 8/10 chiens avaient des niveaux élevés d'IgE sériques spécifiques aux vaccins injectés, ce qui indique une sensibilisation à certaines protéines des vaccins. Sept des huit chiens avaient des IgE sériques spécifiques au sérum de veau fœtal (SVF). D'après ces résultats, la plupart des réactions allergiques après vaccination chez les chiens pourraient être causées par le SVF dérivé des milieux de culture utilisés pour la production de vaccins. Le SVF est le sérum le plus largement utilisé en culture cellulaire. L'albumine de sérum bovin (BSA) est le composant majeur du sérum de veau fœtal. Les SVF dans les vaccins peuvent être dérivés des milieux de culture pour la croissance de souches vaccinales de virus.

Par rapport au risque d'EIAV associé à une seule vaccination, l'administration simultanée de trois vaccins augmentait le risque d'environ 50 %, et de 100 % avec cinq vaccinations simultanées (Moore *et al.*, 2005).

D. Sexe

D'après cette même étude, il semblerait que la stérilisation augmente le risque d'EIAV plus que le sexe. Le sexe de l'animal ne paraît pas responsable d'un risque d'EIAV significativement plus élevé, bien que femelles développent des réponses immunitaires plus fortes que les mâles après une vaccination ou une infection, en raison de l'effet dimorphe des oestrogènes et de l'effet protecteur des androgènes.

Le risque d'EIAV était significativement augmenté (27 à 38 % plus élevé) pour les chiens castrés, par rapport aux chiens sexuellement intacts, tous sexes confondus (Moore *et al.*, 2005).

La stérilisation réduit les concentrations sériques d'oestrogènes et de testostérone et supprime également leur rétroaction négative sur l'hypophyse, ce qui entraîne une augmentation significative des concentrations d'hormones folliculo-stimulantes et d'hormones lutéinisantes chez les chiens femelles et mâles. Ces hormones hypophysaires peuvent, indépendamment ou par interaction avec les hormones sexuelles primaires, influencer la réponse immunitaire à la vaccination.

E. Race

Il y a vingt ans, Dodds a commencé à étudier les familles de chiens avec une fréquence apparemment accrue de maladie hématologique à médiation immunitaire. Les races prédisposées les plus reconnues étaient : Akita, Cocker américain, Berger allemand, Golden retriever, Setter irlandais, Dogue allemand, et toutes les variétés de Teckel et de Caniche. Cependant, une prédisposition a été trouvée en particulier chez le Caniche standard, Teckel à poil long, Bobtail, Scottish terrier, Berger des shetland, Shih tzu, Braque hongrois et Braque de weimar, ainsi que des races de couleur de pelage blanche ou à prédominance blanche ou de couleur de pelage diluée (Dodds, 2001).

Une proportion importante de ces animaux avait été vaccinée avec des vaccins monovalents ou multivalents dans les 30 à 45 jours avant le début de leur maladie auto-immune. En outre, les mêmes races énumérées ci-dessus apparaissent être plus sensibles à d'autres réactions indésirables au vaccin, en particulier les crises d'épilepsie post-vaccinales, les fièvres élevées, les douleurs et des épisodes d'ostéodystrophie hypertrophique (Dodds, 2001).

Parmi les races avec 5000 chiens ou plus vaccinés, les races Teckel, Carlin, Boston terrier, Pinscher nain et Chihuahua avaient les taux les plus élevés d'EIAV (Tableau 4). Le taux d'EIAV pour les chiens de race mixte se situait dans le quintile inférieur de tous les taux. Ce faible taux d'EIAV chez ces races mixtes peut expliquer que les essais de sécurité en laboratoire utilisant de tels chiens peuvent sous-estimer les taux d'EIAV qui se produiraient chez les chiens de pure race (Moore *et al.*, 2005).

Tableau 4 : Taux d'incidence des EIAV pour 10 000 chiens dans les trois jours après vaccination, classification par race. (Moore et al., 2005)

Race	Taux d'EIAV / 10 000 chiens
Teckel	121,7
Carlin	93,0
Boston terrier	83,8
Pinscher nain	76,4
Chihuahua	76,1
Croisé	20,1

On remarque ici que le risque accru d'EIAV chez les petites races dans cette étude est cohérent avec les résultats liés au poids. Cependant, une prédisposition génétique de certaines races ne peut être exclue.

Les praticiens doivent être encouragés lors de la visite initiale avec un nouveau propriétaire ou éleveur de chiot à examiner les informations actuelles sur les traits congénitaux et héréditaires connus de la race. Pour ces races à risque accru, le potentiel de réactions indésirables aux vaccinations de routine devrait être discuté dans le cadre de ce programme de mieux-être. Parce que les éleveurs de races à risque ont probablement alerté le nouvel acheteur de chiot de cette possibilité, nous devons être conscients et respectueux de leur point de vue, qui peut être plus informé que le nôtre sur une race ou un problème familial spécifique. Ignorer ou écarter ces problèmes peut mettre en péril la relation client-patient et amener le client à chercher d'autres services vétérinaires ou même à se détourner de la recherche de soins professionnels pour ces mesures de santé préventives (Dodds, 2001).

F. Age

Chez 586 817 chiens âgés de moins de 9 mois, le taux d'EIAV était de 38,6 / 10 000 chiens vaccinés, et le taux d'EIAV augmentait significativement avec l'âge jusqu'à 1,5 à 2,5 ans. Les taux d'EIAV ont diminué progressivement par la suite dans les catégories plus âgées (Moore et al., 2005).

Le risque d'EIAV était le plus élevé chez les chiens âgés d'environ 1 à 3 ans et le moins élevé chez les chiens de plus de 6 ans (Moore et al., 2005).

G. Antécédents allergiques

En 1983, Frick et Brooks (Frick et Brooks, 1983) ont émis l'hypothèse que l'immunisation pour le CDV et CPV des chiens atopiques modifierait l'immunorégulation de la réponse IgE. Une colonie de chiens atopiques consanguins a été utilisée pour tester cette hypothèse. La vaccination des chiots avant la sensibilisation avec des extraits de pollen de graminées et de mauvaises herbes a semblé augmenter la production d'anticorps IgE dirigés contre les

allergènes polliniques. Un animal présentant un terrain allergique serait donc plus susceptible de développer des effets indésirables suite à une vaccination.

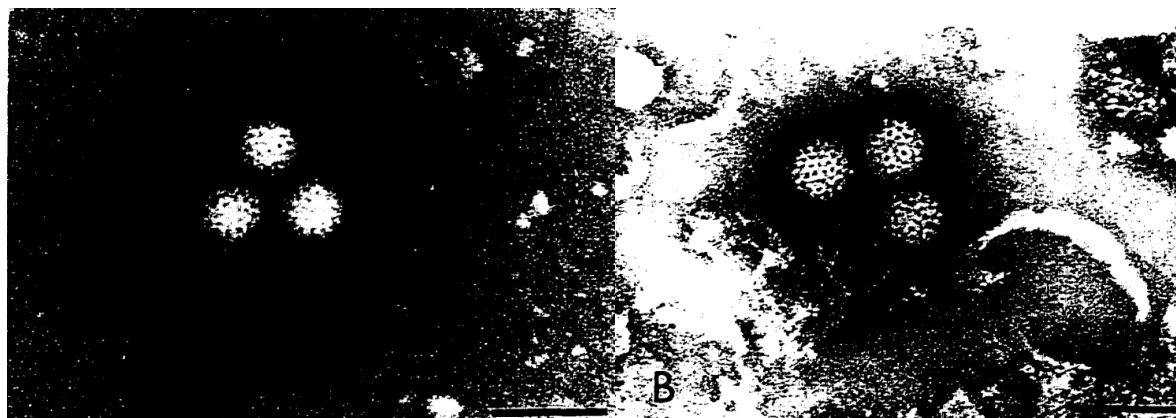
Plusieurs années plus tard, HogenEsch et ses collègues (HogenEsch *et al.*, 2002) ont étudié un groupe de Beagles pour évaluer l'effet de la vaccination sur les concentrations sériques d'IgE totales et spécifiques à l'antigène. Un vaccin multivalent (sans adjuvant) n'a pas réussi à modifier les niveaux d'IgE mais l'ajout du vaccin antirabique ou du vaccin antirabique seul (contenant de l'adjuvant d'aluminium) a provoqué une augmentation des IgE réactives avec les antigènes vaccinaux. Cela suggère que la présence d'adjuvants (notamment d'adjuvant d'aluminium) pourrait être responsable d'une augmentation du taux d'IgE.

Ainsi, Tater et ses collègues ont examiné la possibilité que l'immunisation avec des vaccins contenant des adjuvants d'aluminium augmenterait les niveaux d'anticorps IgE réactifs avec les allergènes auxquels le patient avait déjà été sensibilisé. Les auteurs ont surveillé les niveaux d'IgE spécifiques à ces allergènes avant et après l'immunisation avec des vaccins couramment utilisés (CDV, CAV, CPV, Parainfluenza and Rage). Dans une deuxième expérience, l'effet de l'adjuvant d'hydroxyde d'aluminium seul sur ces mêmes paramètres a été examiné. L'étude a conclu que bien qu'aucune augmentation des IgE totales n'ait été observée, la vaccination des chiens avec ces vaccins standards a entraîné une augmentation significative des niveaux d'IgE spécifiques des allergènes de maïs et de soja auxquels les chiens avaient été précédemment sensibilisés. L'inoculation avec de l'adjuvant d'aluminium seul n'a pas stimulé la réponse IgE spécifique. De cette étude, on peut conclure que la vaccination des chiens souffrant d'allergies concomitantes peut entraîner une aggravation de l'état allergique (Tater *et al.*, 2005).

H. Contamination d'un vaccin

Les événements indésirables systémiques peuvent être associés à la contamination des vaccins par des virus, des champignons, des mycoplasmes ou des bactéries. La contamination peut survenir pendant la production du vaccin (contamination du stock de semences virales, des cultures cellulaires ou des réactifs utilisés) ainsi que dans les mains de la personne qui administre le produit. Bien que la contamination par le vaccin ait été rarement signalée, elle peut être associée à des conséquences graves. Les cas de contamination les plus dramatiques sont souvent observés avec des virus. Un exemple connu de contamination de vaccin, fut celui d'un vaccin contre le parvovirus canin par le virus de la fièvre catarrhale du mouton, provoquant des décès et des avortements chez les chiennes gestantes (Akita *et al.*, 1994) (Wilbur *et al.*, 1994) (Figure 8). Dans un effort pour minimiser la libération de produits contaminés, chaque lot de vaccins animaux est testé pour la pureté par le fabricant, et les résultats des tests sont examinés avant la libération des lots (Meyer, 2001).

Figure 8 : Micrographie électronique du virus isolé du placenta d'une chienne ayant avorté et décédée après avoir reçu un VVA pendant une grossesse tardive (A) et d'un virus isolé à partir d'un échantillon du vaccin que le chien a reçu (B) (Wilbur et al., 1994).



Il existe d'autres exemples d'agents étrangers contaminant des vaccins vétérinaires. Une liste de ces exemples est donnée dans le Tableau 5 (Roth, 1999).

Tableau 5 : Vaccins contaminés par d'autres agents pathogènes en médecine vétérinaire.

Vaccin contre ...	Contaminé par ...
Pseudorage	Virus inactivé du choléra du porc (Jensen, 1981)
Divers vaccins vétérinaires (Maladie de Carré, hépatite de Rubarth, New Castle, Leucose féline...)	Mycoplasmes vivants (Thornton, 1986)
Babésiose et anaplasmose	Virus vivant de la leucémie bovine (Rogers <i>et al.</i> , 1988)
Pseudorage	Virus vivant de la Border disease (Vannier <i>et al.</i> , 1988)

3. Réactions vaccinales systémiques

A. Réactions vaccinales systémiques non-spécifiques

Des signes cliniques tels que l'anorexie, la léthargie, la fièvre et la douleur débutant quelques heures après la vaccination et persistant pendant 24 à 36 heures sont rapportés en association avec la vaccination. Les causes de ces réactions non spécifiques peuvent être la réplication de l'agent vaccinal (vaccins vivants atténués), de l'exposition aux endotoxines, de la toxicité adjuvante ou de la réactivité du système immunitaire. La plupart des réactions sont bénignes, mais dans certains cas, les animaux sont si gravement atteints que des soins de soutien peuvent être nécessaires. Étant donné que les vaccins sont conçus pour stimuler une réponse immunitaire, ces types de réactions sont à prévoir et ont même été appelés «toxicité normale» associée à la vaccination (Meyer, 2001). Ces réactions vaccinales systémiques non spécifiques sont rapportées dans 5,5 % des cas de réactions vaccinales (Moore *et al.*, 2005).

B. Réactions d'hypersensibilité (Type I, II, III et IV)

La réaction immunitaire met en jeu un ensemble de mécanismes dont certains peuvent se révéler néfastes. Une réaction d'hypersensibilité se définit comme une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée. L'hypersensibilité n'apparaît qu'après deux contacts au moins avec l'antigène. Le premier contact est qualifié de « sensibilisant » tandis que les seconds (ou plus) sont qualifiés de « déclenchants ». La période entre les deux est appelée « période de latence » et varie de 2 à 3 semaines minimum. Gell et Coombs les ont classées en fonction de la durée d'apparition des signes cliniques et des éléments impliqués dans cette réponse (Tableau 6) (Gell, Coombs, *et al.*, 1975).

Tableau 6 : Classification de l'hypersensibilité (Gell, Coombs, et al., 1975).

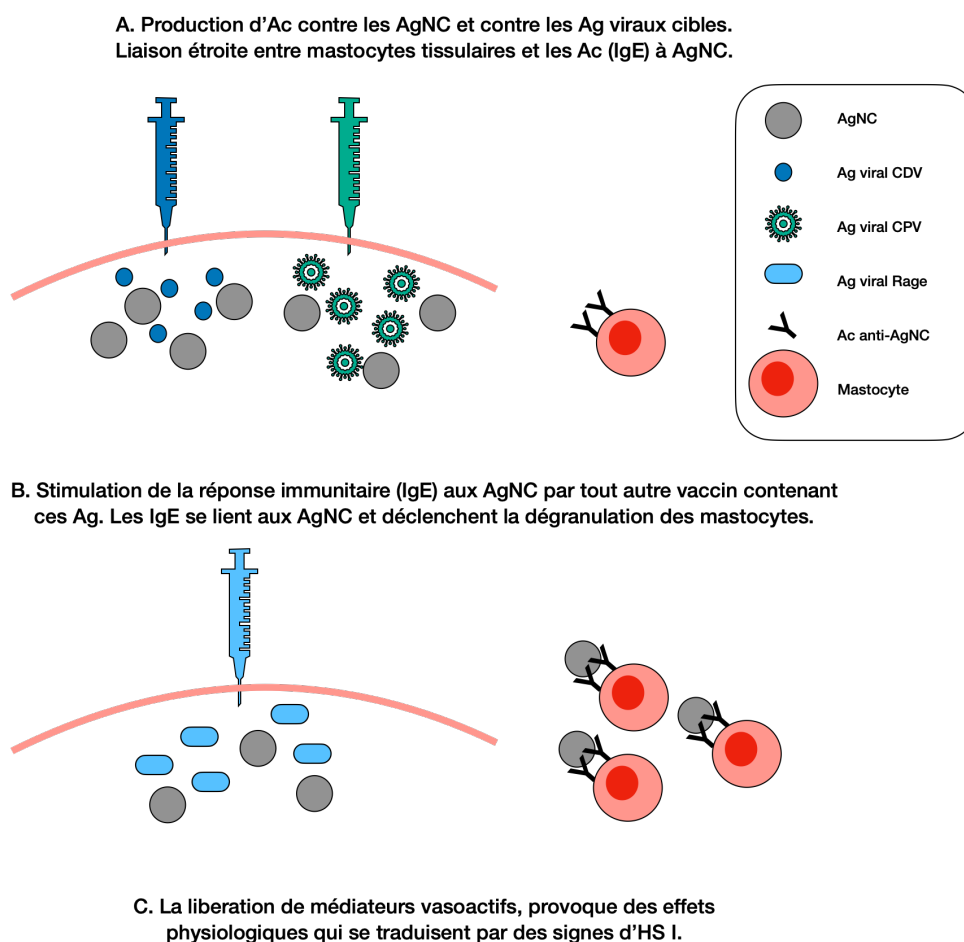
Classification de Gell et Coombs			
Type	Caractéristiques temporelles		Eléments impliqués
HSI	Immédiate	10min	IgE
HSII	Semi-retardée	3-4 heures	IgM/IgG
HSIII	Semi-retardée	3-4 heures	IgG
HSIV	Retardée	12-24 heures	LT

a. Hypersensibilité type I

L'administration d'un vaccin viral, en particulier d'un vaccin viral inactivé et adjuvé, peut provoquer une réponse IgE contre les protéines présentes dans le vaccin qui sont des antigènes non cibles. Ce sont des protéines présentes dans le milieu de culture cellulaire utilisé pour faire croître le virus à utiliser dans la préparation du vaccin. Le virus réel qui est l'immunogène cible est rarement la source de la réponse immunitaire mal dirigée. Le processus de production du vaccin varie selon le fabricant et le type d'adjuvant utilisé, mais en général, il est impossible de purifier complètement les antigènes viraux pour que les produits de culture cellulaire soient complètement éliminés du produit final. En effet, il est fréquent d'utiliser du sérum de veau fœtal en culture cellulaire, car il est riche en facteur de croissance (en protéines) afin de permettre une bonne croissance des lignées cellulaires *in vitro*. Pour la plupart des animaux vaccinés, ce n'est pas un problème. Même si une petite quantité d'IgG est fabriquée contre les protéines sériques bovines fœtales, elle est généralement inoffensive.

Cependant, dans la population de chiens atteints d'atopie (ceux qui réagissent facilement aux IgE et sont souvent allergiques), le déclenchement d'une réponse IgE par ces antigènes non-cibles (AgNC) présente un problème potentiel. Les chiens atteints d'atopie répondent aux AgNC en fabriquant non seulement des IgG mais aussi IgE. Ces IgE ont une affinité élevée pour les récepteurs des mastocytes de la peau et des muqueuses à proximité du tractus intestinal et des voies respiratoires. Les IgE restent sur ces mastocytes pendant des mois, même après la baisse des taux d'IgE sériques (Figure 9).

Figure 9 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I. (Gershwin, 2018)



Lorsque le chien reçoit un vaccin contenant plus d'antigènes non cibles, ils se lient aux IgE sur les mastocytes et provoquent une dégranulation. Il s'agit d'une réponse typique d'hypersensibilité de type I, avec libération de médiateurs, provoquant des réponses vasoactives, une perméabilité capillaire accrue et même une contraction des muscles lisses.

Une étude d'Ohmori et ses collègues (Ohmori *et al.*, 2005) a examiné le sérum de chiens qui avaient réagi aux vaccins en présentant des signes cliniques liés à l'anaphylaxie. Ils ont comparé ces sérums avec des sérums de chiens n'ayant pas développé de réactions vaccinales. Les résultats ont montré des niveaux d'IgE significativement plus élevés chez les chiens qui avaient réagi négativement. De plus, la réactivité des IgE était dirigée vers les protéines du sérum bovin fœtal et vers la gélatine et la caséine utilisées comme stabilisants. (HogenEsch *et al.*, 2002) (Tater *et al.*, 2005) (Frick et Brooks, 1983).

Chez le chien, les signes les plus courants sont l'œdème de Quincke (Figure 10), l'urticaire et le prurit, mais les symptômes peuvent évoluer vers une détresse respiratoire et un collapsus vasculaire fulminant (anaphylaxie). En cas de réaction anaphylactique aiguë chez le chien, les signes cliniques le plus souvent rapportés sont au niveau de la peau (51 %), du tractus digestif : vomissements, diarrhée (40 %) et plus rarement de l'appareil respiratoire (6 %) (Meyer, 2001).

Tous les animaux n'auront pas les mêmes réactions car ils n'ont pas les mêmes médiateurs ni la même sensibilité aux différents médiateurs.

L'administration de corticostéroïdes en même temps que la vaccination pour prévenir une réaction d'hypersensibilité, n'est ni appropriée ni recommandée en raison de l'immunosuppression potentielle et des interférences vaccinales (Davis-Wurzler, 2006) (Meyer, 2001) (Davis-Wurzler, 2014).

Figure 10: Hypersensibilité de type I chez un chiot de 12 semaines suite à l'administration d'un vaccin CHPPIL. (Davis-Wurzler, 2006)



b. Hypersensibilité type II

L'hypersensibilité de type II est une hypersensibilité semi-retardée (6h après le déclenchement) qui comprend plusieurs phases de sensibilisation. Elle est médiée par des anticorps cytotoxiques et/ou par le complément. Ce type d'hypersensibilité peut toucher n'importe quelle cellule (Davis-Wurzler, 2014).

Des réactions d'hypersensibilité de type II sont suspectées de se produire chez les chiens après l'administration du vaccin. Bien qu'il n'y ait pas de preuve, il existe des rapports de chiens développant une thrombocytopénie à médiation immune et une anémie hémolytique à médiation immune temporellement associée à une vaccination récente (Davis-Wurzler, 2006) (Meyer, 2001). Des exemples de ce type de réaction comprennent l'élimination phagocytaire de l'antigène lié aux plaquettes lorsqu'il est opsonisé par un anticorps. Cela peut expliquer la thrombocytopénie transitoire trouvée dans certaines études après une vaccination de chiens contre le virus de la maladie de Carré vivant modifié (Meyer, 2001).

Si un vaccin contient des antigènes cellulaires tels que des antigènes érythrocytaires, il peut induire des anticorps anti-érythrocytes, ce qui peut entraîner des anémies hémolytiques (Meyer, 2001).

c. Hypersensibilité type III

L'hypersensibilité de type III est une hypersensibilité semi-retardée médiée par des anticorps IgG. Elle peut être une réponse exacerbée mais aussi une réponse physiologique issue d'un processus de vieillissement dû à l'accumulation de débris de la réponse immunitaire.

L'hypersensibilité de type III est caractérisée par la formation d'immunocomplexes capables de fixer le complément. Ces réactions sont à l'origine de différents effets indésirables connus : la maladie de l'œil bleu associée à l'utilisation du vaccin CAV-I (Curtis et Barnett, 1983) et la dermatite de vascularite induite par le vaccin contre la rage observée chez les chiens. D'autres exemples incluent la glomérulonéphrite et la polyarthrite (Davis-Wurzler, 2006) (Davis-Wurzler, 2014).

Il existe deux grandes manifestations de l'hypersensibilité de type III :

- ➔ Localisée : la maladie d'Arthus (qui sera développée dans le II.4.E.)
- ➔ Systémique : la maladie sérique. Cette maladie peut se produire en cas d'injection d'un antigène de manière répétée, ou quand les antigènes sont persistants.

d. Hypersensibilité type IV

L'hypersensibilité de type IV est liée à la réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC). L'apparition des premiers symptômes se fait de façon retardée : à partir de 12h après la vaccination. Il existe trois types différents d'hypersensibilité de type IV : l'hypersensibilité de contact (apparition entre 48 et 72h), l'hypersensibilité de type tuberculinique (apparition entre 48 et 72h) et l'hypersensibilité granulomateuse (apparition entre 21 et 28 jours).

Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont des réponses à médiation cellulaire se produisant localement ou systémiquement. Les exemples incluent les granulomes stériles aux sites d'administration du vaccin ou la polyradiculonévrite. De nombreux granulomes stériles se résolvent sans aucune intervention; cependant, pour les réactions plus sévères, il existe des textes médicaux dans lesquels le vétérinaire praticien peut trouver des recommandations (Davis-Wurzler, 2006) (Davis-Wurzler, 2014).

C. Maladies auto immunes

Ces dernières années, il y a eu beaucoup d'hypothèses suggérant un lien possible entre la surstimulation de la réponse immunitaire avec une vaccination excessive et le développement de maladies auto-immunes, telles que l'anémie à médiation immune. Les preuves sont rares mais quelques études justifient un lien.

Dans une étude rétrospective contrôlée (Duval et Giger, 1996), une anémie hémolytique à médiation immune (AHMI) idiopathique a été identifiée chez 58 chiens sur une période de 27 mois. Le groupe témoin a été sélectionné au hasard parmi 70 chiens (présentés pour des raisons autres qu'une AHMI). L'étude a révélé que 26 % des chiens avaient développé une AHMI dans le mois suivant la vaccination. Le nombre moyen de jours après la vaccination était de 13 jours. Alors que dans le groupe de contrôle, aucune augmentation marquée de la fréquence du développement d'une AHMI n'a été observée au cours du premier mois suivant la vaccination. Les chiens atteints d'AHMI ont ensuite été divisés en deux groupes en fonction du temps écoulé depuis la vaccination : le groupe AHMI vacciné comprenait les chiens vaccinés dans le mois suivant l'apparition de l'AHMI ; le groupe AHMI non vacciné comprenait les chiens qui avaient développé l'AHMI plus d'un mois après la vaccination. Les chiens récemment vaccinés avec une AHMI avaient un nombre de plaquettes significativement plus faible et une tendance à une augmentation de la prévalence de l'hémolyse intravasculaire et

de l'auto-agglutination par rapport au groupe avec une AHMI non vacciné. Une mortalité similaire a été observée dans les deux groupes, avec la majorité des décès (>75%) survenant dans les 3 premières semaines après la présentation.

Les vaccins utilisés dans cette étude étaient : CDV, CHV, CPV, leptospirose et *Bordetella bronchiseptica*, provenant d'une variété de fournisseurs pharmaceutiques. Les auteurs concluent que leur étude définit une association temporelle entre vaccination des chiens avec les vaccins couramment utilisés et le développement de l'AHMI (Duval et Giger, 1996) (Gershwin, 2018).

En revanche, plusieurs autres études publiées ne parviennent pas à associer la vaccination au développement de l'AHMI chez les chiens. Il s'agit notamment d'une étude réalisée par Carr et ses collègues (Carr *et al.*, 2002) dans laquelle un groupe de 72 chiens atteints d'AHMI a été comparé à 29 chiens dans un groupe témoin vaccinal. Aucune différence significative n'a été trouvée lorsque la relation temporelle entre la vaccination et le début de la maladie a été examinée.

Pour certaines maladies auto-immunes, il existe un lien direct avec une infection particulière ou un autre facteur déclencheur, mais dans la plupart des cas, les facteurs qui contribuent au développement d'une réponse auto-immune sont probablement multiples et pour la plupart inconnus. L'idée que la vaccination provoque une maladie auto-immune est pour le moment non-prouvée. Il reste cependant probable qu'une combinaison de la génétique, de facteurs environnementaux et d'une surstimulation du système immunitaire (qui peuvent survenir à la suite d'une sur-vaccination) contribuent au développement de maladies auto-immunes (Moore et HogenEsch, 2010) (Gershwin, 2018).

D. Ostéodystrophie hypertrophique (ostéodystrophie métaphysaire)

Un gonflement douloureux du radius distal / du cubitus avec les changements radiographiques compatibles avec l'ostéodystrophie hypertrophique ont été observés chez les jeunes chiens une semaine ou deux après la vaccination. En raison de l'emplacement des changements radiographiques, cette maladie a également été appelée ostéopathie métaphysaire. Les chiens en croissance de grandes races ou de races géantes semblent plus fréquemment touchés : Grands danois, Setter irlandais, Bergers allemands et Braque de weimar. Bien qu'une vaccination récente soit souvent rapportée chez des chiots symptomatiques, la maladie survient aussi chez les chiens non vaccinés, ce qui n'est pas surprenant puisqu'il s'agit de la maladie la plus courante chez les jeunes chiens (Grøndalen, 1976). La vaccination chez un chien génétiquement sensible fournit peut-être le stimulus immunologique qui déclenche la maladie clinique (Moore et HogenEsch, 2010)

Bien que les vaccins contre la maladie de Carré semblent être associés à cette maladie, le rôle exact de la vaccination restera difficile à déterminer (Moore et HogenEsch, 2010) (Greene, 2007).

Les animaux présentant de multiples manifestations d'immunodéficience, par exemple, stomatite et fièvre récurrente, auront probablement des problèmes de maladie indépendamment de la vaccination. Il n'y a pas d'étude à long terme chez les chiens avec seulement de l'ostéodystrophie hypertrophique après vaccination. La récurrence de l'ostéodystrophie hypertrophique semble peu probable après la phase de croissance du chien.

Néanmoins, restreindre le nombre et le type de vaccins administrés à ces chiens semble plus prudent (Greene, 2007).

E. Immunosuppression

La question de savoir si la vaccination peut provoquer une immunosuppression cliniquement significative chez les animaux (et dans quelles circonstances) n'a pas été clairement établie. Le parvovirus canin et le virus de la maladie de Carré se multiplient dans les tissus lymphopoïétiques et certaines souches sauvages (et non les souches vaccinales) peuvent éventuellement provoquer la destruction du tissu lymphopoïétique conduisant à une immunosuppression (Phillips *et al.*, 1989). D'autre part, des études impliquant des chiots recevant une série de vaccins de routine n'ont pas démontré de lymphopénie ou de diminution de la lymphoblastogénèse. En outre, la signification clinique d'une diminution du nombre de lymphocytes et d'une diminution de la blastogénèse lymphocytaire n'est pas entièrement claire. Il a été suggéré que ces changements pourraient refléter des changements dans le trafic de lymphocytes entre le sang et les lymphatiques plutôt qu'une véritable immunosuppression (Meyer, 2001) (Roth, 1999).

Cet effet supposé de la vaccination sur l'immunité, pourrait être important si un chien est vacciné alors qu'il est en phase d'incubation d'une maladie infectieuse, en particulier pour le parvovirus qui est un virus qui circule encore beaucoup en France (Brooks, 1991).

F. Virulence et exacerbation de la maladie

La virulence résiduelle des vaccins vivants atténués peut provoquer des événements indésirables chez les animaux vaccinés.

L'état physiologique de l'animal vacciné peut affecter la manifestation de la virulence résiduelle. Par exemple, les micro-organismes atténués qui sont considérés comme sûrs à utiliser chez les animaux adultes en bonne santé peuvent provoquer des maladies lorsque les nouveau-nés y sont exposés (McCandlish *et al.*, 1992).

La vaccination d'une espèce inappropriée ou une mauvaise voie d'administration avec des vaccins vivants atténués ont également été signalés comme entraînant une virulence (Meyer, 2001).

Une inactivation inadéquate des vaccins inactivés ou une réversion de la virulence des vaccins vivants atténués peut entraîner une maladie grave induite par le vaccin. Il a été rapporté que des vaccins antirabiques vivants modifiés pouvaient provoquer une rage clinique chez les chiens vaccinés (Whetstone *et al.*, 1984).

a. Complications neurologiques

- *Polyneuropathie*

La maladie neurologique induite par un vaccin est typiquement provoquée par l'utilisation d'un vaccin à virus vivant modifié et la recrudescence d'un agent neurotrope, par exemple, la rage ou le virus de la maladie de Carré, produisant des signes cliniques de cette maladie virale spécifique.

La polyneuropathie post-vaccinale est une entité reconnue associée occasionnellement à l'utilisation d'un vaccin à virus vivant modifié et la virulence d'un agent neurotrope (maladie de Carré et rage), comme par exemple la vaccination à parvovirus canin avec un VVA qui potentialise l'encéphalite canine de la maladie de Carré (Dodds, 2001) (Dodds, 1999). Elle peut entraîner divers signes cliniques, tels qu'une atrophie musculaire, une inhibition ou une interruption du contrôle neuronal des tissus et des organes, une incoordination et une faiblesse (Dodds, 1999).

Le virus vaccinal responsable de la maladie peut souvent être isolé du chien malade. Des vaccins multiples, ou une exposition naturelle simultanée à d'autres agents pathogènes, peuvent exercer un effet immunomodulateur et augmenter la sensibilité à ce phénomène rare (Krakowka *et al.*, 1982) (Moore et HogenEsch, 2010).

- *Encéphalite post-vaccinale*

Une encéphalite post-vaccinale a été reconnue suite à l'administration de certaines souches de vaccin atténué contre le virus de la maladie de Carré, mais les cas publiés sont rares (McCandlish *et al.*, 1992) (Hartley, 1974) (Bestetti *et al.*, 1978). Une réversion à la virulence par le virus vaccinal a été proposée pour certains de ces cas et Appel (Appel, 1978) a démontré une réversion à la virulence en laboratoire bien que la réversion chez ces chiens n'ait pas été fatale et n'ait pas conduit à une encéphalite.

Une encéphalite post-vaccinale de la maladie de Carré a été produite expérimentalement chez des chiens ayant reçu un vaccin vivant modifié contenant le virus de la maladie de Carré, suivie d'une provocation avec un parvovirus virulent trois jours plus tard (Krakowka *et al.*, 1982). Le mécanisme de développement de l'encéphalite chez ces chiens pourrait être dû au déficit immunitaire suite à l'infection du parvovirus canin (Fairley *et al.*, 2015).

b. Exacerbation de la maladie

Lorsque des chiens qui ont été vaccinés contre un pathogène particulier sont exposés à ce pathogène, si le vaccin est efficace, le chien ne doit pas développer la maladie ou peut-être développer seulement une forme bénigne de la maladie. Il y a des cas où un vaccin a non seulement échoué à protéger, mais a en fait provoqué une maladie plus grave que ce à quoi on pourrait s'attendre chez un chien non vacciné. La cause de l'aggravation de la maladie induite par le vaccin est l'induction d'une réponse immunitaire qui est pathogène plutôt que protectrice. Ce type de réponse a été documenté d'abord chez des enfants inoculés avec un vaccin contre le virus respiratoire syncytial inactivé au formol, puis chez des veaux vaccinés contre le virus respiratoire syncytial bovin (Gershwin *et al.*, 1998) (Gershwin, 2018). Ce phénomène a aussi été décrit lors d'essais de développement d'un vaccin contre le coronavirus félin.

4. Réactions vaccinales locales

A. Douleur

Il n'est pas rare que les animaux ressentent de la douleur pendant ou après la vaccination. Une douleur immédiate peut être causée par l'administration du vaccin près d'un nerf, l'osmolarité, le pH ou la température du vaccin lorsqu'il est administré. La douleur localisée après la vaccination est souvent liée à la réponse inflammatoire de l'organisme au site d'administration du vaccin (Brooks, 1991).

B. Gonflements bénins, nodules, masses

Un gonflement immédiat au site d'injection peut être causé par le volume réel du vaccin qui est déposé par voie sous-cutanée ou intramusculaire chez les petits animaux. Plus tard, le gonflement peut être lié à l'afflux de liquide interstitiel et de cellules inflammatoires. Une réaction locale est le résultat attendu de la stimulation immunologique de l'animal vacciné et n'est pas considérée comme un événement indésirable par certains auteurs (Roth, 1999) (Meyer, 2001).

Des nodules ou masses palpables peuvent apparaître sur les sites de vaccination. Les causes peuvent être liées à des réactions d'hypersensibilité ou à des réactions inflammatoires générales. Les granulomes sont souvent stériles et indolores, et ils disparaissent en quelques semaines, voire plusieurs mois. Les vaccins les plus fréquemment associés aux réactions locales sont soit les vaccins antirabiques, soit les vaccins combinés contre la maladie de Carré (Meyer, 2001).

C. Alopécie au site d'injection, vascularites cutanées ou réactions granulomateuses

Une alopécie localisée post-vaccinale avec un vaccin antirabique inactivé est parfois signalée et serait le résultat d'une vascularite causée par une complexation antigène-anticorps (Wilcock et Yager, 1986). Une étude sur 13 chiens a donc réalisé des biopsies cutanées de 3 chiens et présentaient une fluorescence spécifique des antigènes de la rage avec une intensité faible à modérée dans les parois des vaisseaux sanguins dermiques.

Un rapport de pathologie de panniculite granulomateuse focale chez huit chats et deux chiens a documenté des agrégats dermiques profonds de macrophages, de lymphocytes, de plasmocytes et d'éosinophiles sur les sites sous-cutanés de vaccination antirabique (Hendrick et Dunagan, 1991). Quatre des 10 cas avaient également des matières étrangères discernables dans le cytoplasme des macrophages, interprété comme du matériel lié au vaccin.

Trois chiens adultes de races différentes atteintes d'alopecie au site de vaccination contre la rage ont développé par la suite une maladie cutanée multifocale (Vitale *et al.*, 1999), ainsi qu'une vasculopathie folliculocentrique (Moore et HogenEsch, 2010).

D. Abscès

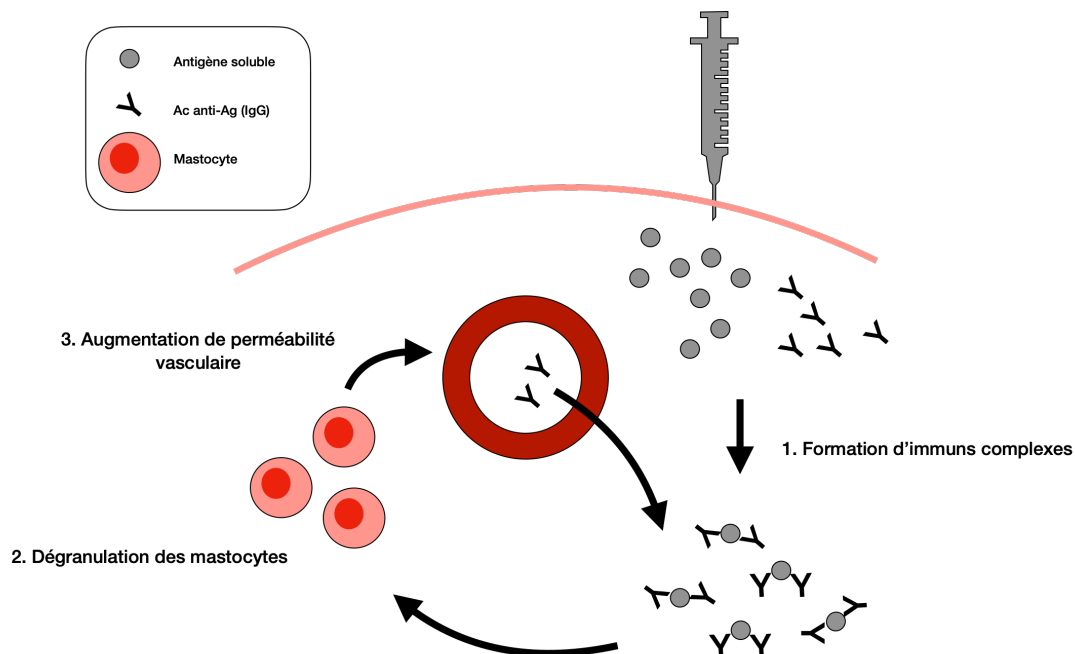
Des abcès au site vaccinal peuvent survenir à la suite d'une contamination bactérienne ou fongique du produit ou d'une contamination introduite au moment de l'administration (Meyer, 2001).

E. Maladie d'Arthus

Bien que les réponses immédiates à médiation IgE de type I aux allergènes non ciblés associés au vaccin puissent être graves, une réponse moins grave, mais gênante, à la vaccination peut également se produire : la réaction d'Arthus, médiée par des complexes immuns, se produisant dans les 24 heures suivant l'administration du vaccin et localisée au site d'injection, est une réponse typique d'hypersensibilité de type III.

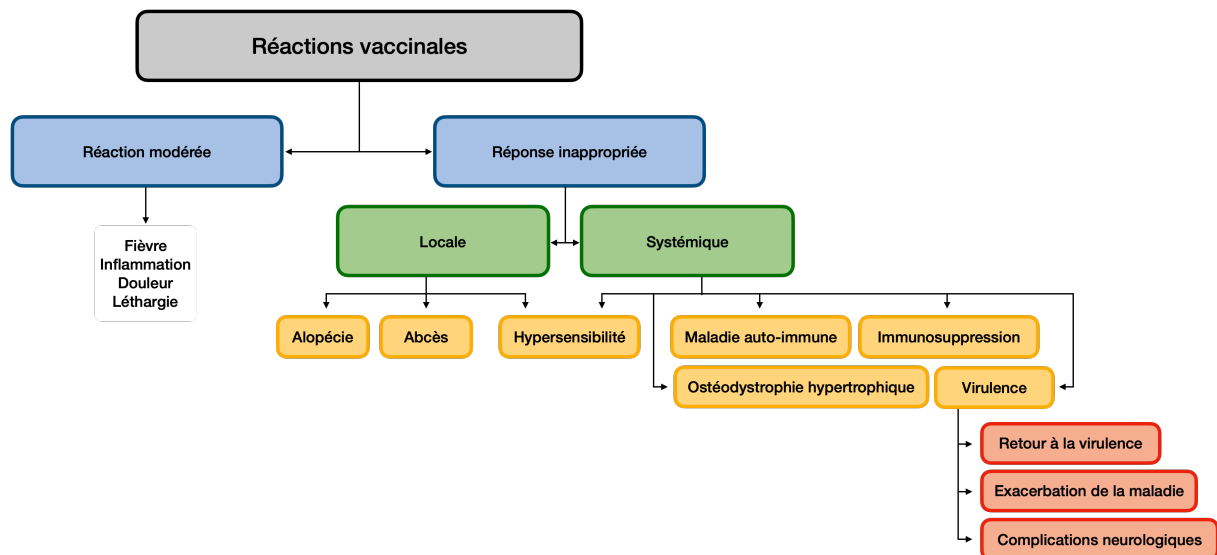
La réaction d'Arthus est généralement observée chez les animaux qui ont été vaccinés plusieurs fois. Ces réponses se produisent parce qu'il existe chez ces animaux des IgG circulantes spécifiques aux antigènes cibles ou non cibles. Lorsque davantage d'antigène est injecté dans les tissus, des complexes immuns se forment à l'intérieur et autour des vaisseaux sanguins dermiques. La fixation du complément par ces complexes amène les mastocytes à se dégranuler et à libérer l'histamine, ce qui augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins locaux, permettant à plus d'IgG de quitter les vaisseaux sanguins et permettant aux complexes immuns de pénétrer les parois des vaisseaux. L'inflammation qui en résulte entraîne un gonflement et des douleurs dans la région (Figure 11).

Figure 11 : Schéma de la réaction d'Arthus. (Gershwin, 2018)



Les réactions vaccinales possibles sont donc variées en allant des réactions modérées, les plus fréquentes aux réactions inappropriées provoquant une symptomatologie surprenante bien que rare. La Figure 12 schématise l'ensemble des effets indésirables que l'on peut retrouver suite à une vaccination.

Figure 12 : Divers effets indésirables possibles, secondaires à la vaccination



Troisième partie : Échecs vaccinaux

1. Contre-indications à la vaccination

Les VVA ne doivent pas être utilisés chez les espèces sauvages et sont indiqués uniquement pour certaines espèces cibles. Ainsi le vaccin vivant atténué contre la maladie de Carré est parfaitement indiqué pour protéger le chien mais chez le furet (espèce sensible aussi à la maladie de Carré), des cas de maladie de Carré post-vaccinales sont rapportés avec l'utilisation de ces vaccins.

Certains vaccins peuvent être contre-indiqués pendant la gestation (vaccin contre le typhus par exemple chez la chatte gestante) mais ce n'est pas le cas des vaccins essentiels du chien (vaccin contre l'hépatite de Rubarth, la maladie de Carré et la parvovirose canine)

Il y a souvent un âge minimal de vaccination qu'il convient de respecter. Ainsi, chez les chiots, les vaccinations essentielles sont conseillées à partir de l'âge de 4 ou 6 semaines, selon les vaccins.

Enfin, seuls les animaux en bonne santé doivent être vaccinés.

2. Facteurs favorisant l'échec vaccinal

La vaccination peut échouer si l'animal n'est pas capable de répondre correctement à la vaccination. En effet, la réaction immunitaire est influencée par des facteurs environnementaux et génétiques. Ainsi, la réaction immunitaire est moyenne pour la majorité des animaux, excellente pour une faible part de la population et enfin, elle s'avère insuffisante pour quelques sujets. Il est donc impossible de protéger efficacement l'ensemble d'une population animale par la vaccination, même si la part d'animaux dont la réponse immunitaire est insuffisante varie en fonction du vaccin et de la maladie.

Par ailleurs, la réaction immunitaire normale peut être compromise par divers facteurs. Nous allons détailler ici les facteurs favorisant les échecs vaccinaux.

A. Facteurs favorisant liés à l'individu

a. Âge

- *Jeune*

Les carnivores domestiques ont une placentation endothéliochoriale, avec un placenta zonaire. Ce placenta est plutôt imperméable aux anticorps maternels. Seuls 10 à 15 % des IgG maternels du jeune seraient issus du passage via le placenta avant la naissance. Après la naissance, ce sont les anticorps colostraux qui vont assurer une protection du jeune pendant les premières semaines de vie. L'efficacité du passage des anticorps maternels d'origine colostrale diminue progressivement au cours des premières heures de la vie du chiot pour devenir quasi nulle au-delà de 24 heures (Chastant-Maillard, 2013)(Chastant-Maillard, 2013).

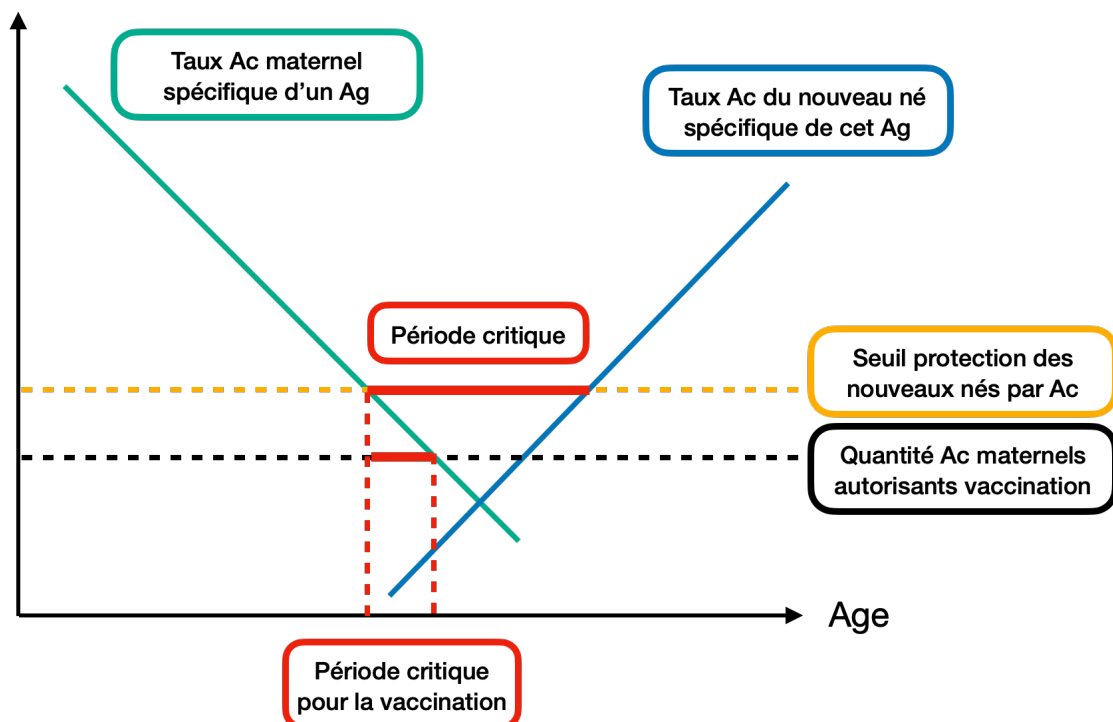
Le taux d'anticorps maternels présents chez un chiot est très difficile à anticiper. En effet, le statut immunitaire de la mère, la taille de la portée, le moment de la tétée après la naissance, etc. sont divers facteurs qui peuvent être à l'origine de variations entre les chiots.

En parallèle, ces anticorps maternels ont également la capacité d'interagir avec les antigènes vaccinaux et de neutraliser le vaccin, empêchant ainsi la mise en place de la réponse immunitaire vaccinale protectrice et de la mémoire. On définit donc la période critique comme la période où le jeune n'est plus protégé par les anticorps maternels, jusqu'au moment où ses propres anticorps sont en quantité suffisante pour pouvoir le protéger.

Il découle de cette période critique, une période critique vaccinale, plus restreinte, qui correspond à la période pendant laquelle les anticorps spécifiques d'un agent pathogène donné sont encore présents chez le jeune, en quantité insuffisante pour le protéger, mais en quantité suffisante pour inhiber l'antigène vaccinal. Durant cette période critique, toute injection de vaccin se révèle potentiellement inefficace pour stimuler activement la réponse immunitaire du jeune. Cette période peut être à l'origine d'un échec vaccinal (Figure 13).

Cette période critique est donc propre à chaque individu et à chaque maladie contre laquelle il est possible de vacciner, et dépend de nombreux facteurs difficilement prévisibles. Une solution pour éviter de vacciner pendant la période critique vaccinale consisterait à déterminer la présence ou non des anticorps maternels avant la vaccination en relation avec le seuil d'inhibition vaccinale. Bien que ces tests rapides de dépistage des anticorps maternels soient concevables pour les valences essentielles du chien (CDV, CPV, CAV1-2), la fiabilité de leur utilisation est encore à démontrer (Greene, 2007) (M.J. Day, 2011).

Figure 13 : Période critique pour la vaccination chez le jeune animal



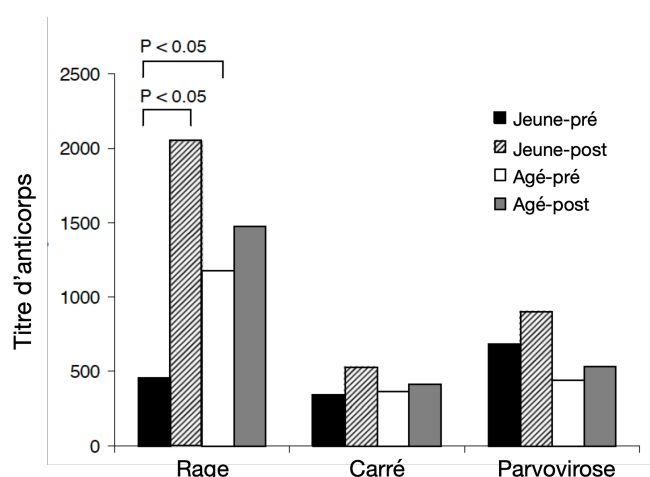
Ayant un système immunitaire en cours de maturation, le nouveau-né est plus sensible à une éventuelle virulence résiduelle de vaccins vivants modifiés. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de telles préparations sur des animaux âgés de moins de quatre à six semaines selon les recommandations des différents vaccins (Pastoret, Blancou, *et al.*, 1997).

La vaccination pour le CPV étant la plus à risque d'échec chez les chiots. Une étude australienne a montré que le risque d'échec de vaccination des chiots pour la dernière vaccination avant l'exposition au CPV, diminue considérablement entre dix semaines et 14 à 16 semaines. Une vaccination finale à l'âge de seize semaines ou après, et une diminution de l'exposition aux zones à risque de CPV jusqu'à deux semaines après cette dernière vaccination, devrait alors réduire de manière importante le nombre de cas d'échec de vaccination par le CPV (Altman *et al.*, 2017).

- *Animal âgé*

L'animal âgé présente, quant à lui, une baisse de la prolifération lymphocytaire associée à des changements au niveau de la composition de la population des lymphocytes T (baisse du ratio CD4/CD8, baisse du pourcentage CD45R+/CD4+) et à une augmentation de la sécrétion d'IgA. Cependant, cette évolution du système immunitaire n'affecte pas les titres en anticorps avant et après vaccination qui restent suffisants pour assurer une protection efficace (Figure 14) (HogenEsch *et al.*, 2004).

Figure 14 : Effet de l'âge sur la réponse des anticorps aux vaccins chez les chiens. Le sérum a été prélevé 2 semaines avant et après vaccination (HogenEsch *et al.*, 2004).



L'immunosénescence est le terme habituellement utilisé pour décrire une immunité dysfonctionnelle acquise avec le vieillissement de l'individu. Elle se caractérise non seulement par une simple détérioration du fonctionnement du système immunitaire, mais aussi par des modifications complexes de plusieurs composants. En conséquence, certains paramètres de l'immunité tendent à diminuer avec le vieillissement tandis que d'autres restent constant ou augmentent (Lang *et al.*, 2010). Ainsi, l'immunosénescence conduit à une diminution de la réponse immune, que celle-ci fasse suite à une stimulation vaccinale ou à un agent infectieux (Lang et Michel, 2010).

Bien que les vieux chiens ne soient pas victimes de maladies infectieuses évitables par la vaccination (il est rare de voir un vieux chien mourir de la maladie de Carré, du parvovirus canin ou de l'hépatite canine infectieuse, à moins qu'il n'ait jamais été vacciné), le rythme de vaccination chez l'animal âgé doit être inchangé par rapport à celui de l'animal adulte (Schultz, 1998) (Schultz, 2000) (Schultz, 2006).

b. Alimentation

Des apports insuffisants d'un point de vue protéique et calorique diminuent les capacités de phagocytose, de production d'anticorps mais aussi la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Une restriction protéique (recommandée en cas d'insuffisance rénale, de shunt porto-systémique et apparaissant lors d'anorexie ou de déséquilibres alimentaires) est donc responsable d'une dégradation de la réponse immunitaire suite à la vaccination (Dhein et Gorham, 1986).

Par ailleurs, les apports en vitamines et minéraux conditionnent aussi la réponse de l'animal à la vaccination. De fait, des études ont montré que des déficits sévères en acide pantothénique, en acide folique et en pyridoxine diminuent les capacités de production d'anticorps suite à certaines injections vaccinales. De plus, des apports insuffisants en vitamine E et sélénium créent une immunodépression et sont donc responsables d'une baisse de la réponse immunitaire en cas de vaccination (Dhein et Gorham, 1986).

En pratique, on constate que les déséquilibres alimentaires sont souvent multiples et les effets observés sur la réponse immunitaire sont donc surement multifactoriels. Une alimentation équilibrée et apportée en quantité suffisante est ainsi indispensable à l'efficacité de la vaccination (Dhein et Gorham, 1986).

c. Stress

La manipulation excessive de l'animal, l'exposition à des températures extrêmes, une anesthésie, une intervention chirurgicale ou un traumatisme peuvent engendrer un stress responsable d'une dégradation de la réponse immunitaire (Dhein et Gorham, 1986).

d. Influences hormonales

Des déficits en hormone de croissance et en hormone thyroïdiennes sont responsables d'une diminution des réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire (Dhein et Gorham, 1986).

Par ailleurs, les effets respectifs de l'œstrus, de la gestation, de la lactation, de la production ou de l'utilisation excessive d'hormones sexuelles (hyperoestrogénisme lié à une tumeur des cellules de Sertoli, apport d'androgènes, de progestérone ou d'oestrogènes exogènes) ne sont actuellement pas clairement définis. La gestation serait associée à une baisse de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, nécessaire pour éviter un rejet du fœtus (Dhein et Gorham, 1986).

e. Médicaments

De nombreuses molécules ont un effet sur le système immunitaire et il est donc recommandé d'éviter de vacciner un animal ayant un traitement en cours, et plus particulièrement s'il s'agit de corticoïdes, de cyclophosphamide ou de cyclosporine A. La vaccination au moyen d'un vaccin antibactérien vivant est aussi à éviter en cas de traitement antibiotique en cours (Pastoret, Blancou, *et al.*, 1997).

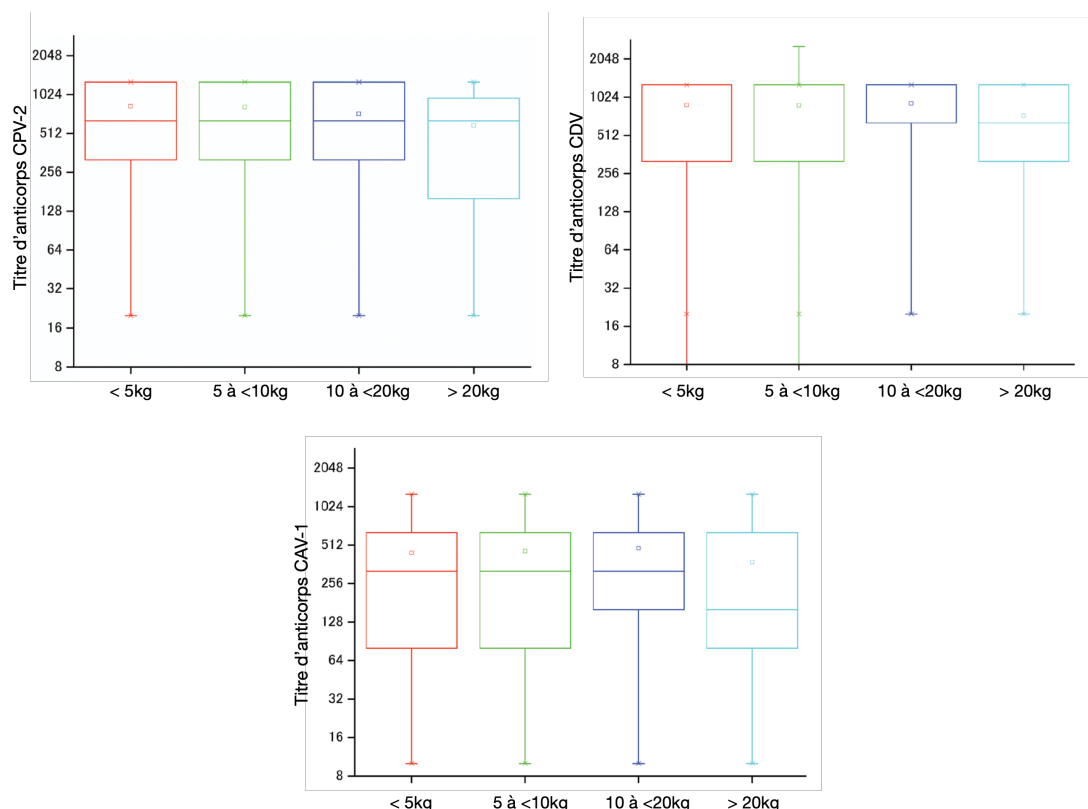
f. Immunodépression

Enfin, l'efficacité de la vaccination peut être diminuée si l'animal est immunodéprimé. Ainsi, liée à une maladie intercurrente (maladie infectieuse, parasitisme important, métabolique, endocrinienne) à une immunodéficiences héréditaire ou à un médicament (cité ci-dessus), l'immunodépression constitue une contre-indication à la vaccination (Dhein et Gorham, 1986).

g. Poids

Pour vérifier que les taux d'anticorps chez des chiens vaccinés changeaient en fonction de leur poids après la vaccination par un vaccin commercial multivalent, une étude a mesuré les anticorps anti-CPV-2, anti-CDV et anti-CAV-1 chez 978 chiens de compagnie âgés de 2 à 6 ans, un an après leur vaccination. L'étude a conclu que tous les groupes avaient un taux satisfaisant d'immunisation. Mais en comparant les groupes de poids (Figure 15), il apparaissait pour la parvovirose canine, que le groupe des super-légers (<5 kg) présente un titre en anticorps significativement plus élevé que les groupes de poids moyen (de 10 à 19,9 kg) et de poids le plus lourd (> 20 kg). De même les poids légers (de 5 à 9,9 kg) présentent des titres en anticorps significativement plus élevés que les poids lourds. Pour la maladie de Carré, les super-légers, légers et moyen ont un taux d'anticorps significativement plus élevé que les plus lourds. Par contre pour l'hépatite de Rubarth aucune différence dans les groupes de poids n'a été observée (Taguchi *et al.*, 2012).

Figure 15 : Titre moyen d'anticorps anti-CPV-2/CDV/CAV-1 en fonction des groupes de poids (Taguchi et al., 2012)



B. Facteurs favorisants liés au vaccin

Nous avons déjà vu précédemment que les vaccins réalisés à partir de virus inactivés étaient moins efficaces que ceux réalisés à partir de virus vivant atténués, pour les valences maladie de Carré, hépatite de Rubarth et parvovirose canine.

Nous avons également soulevé la question de l'importance de la souche vaccinale utilisée en fonction des souches circulantes et des souches récemment apparues.

Enfin, en fonction de chaque valence une immunité plus ou moins permanente apparaît suite à la vaccination. Il apparaît que pour les vaccins essentiels, chez un individu de plus de 16 semaines, il n'est pas nécessaire de faire des rappels plus fréquents que tous les trois ans.

C. Facteurs favorisants liés aux pratiques vaccinales

Plusieurs précautions sont à prendre avant l'administration d'un vaccin si l'on veut s'assurer de son efficacité :

- Une fois reconstitué, le vaccin doit être administré dans l'heure qui suit.
- Les vaccins ne devraient être mélangés dans la même seringue sauf si cela est prévu et spécifié par le fabricant.
- La voie d'administration prévue du vaccin ne doit pas être changée (Day et al., 2016) (Welborn et al., 2011)

- Les seringues et aiguilles utilisées pour vacciner doivent être à usage unique et ne devraient pas être réutilisées.

Il est également déconseillé de stériliser le point d'injection du vaccin avec de l'alcool ou un autre désinfectant, étant donné que cela peut rendre inactif les vaccins à virus vivant atténué (Day *et al.*, 2016) (Welborn *et al.*, 2011).

D. Facteurs favorisant liés à la conservation et à la production du vaccin

a. Bonnes pratiques de conservation des vaccins

Tout d'abord il est important de bien respecter la chaîne du froid. Les vaccins doivent être conservés à des températures comprises en général entre deux et huit degrés Celsius. Pour cela, les réfrigérateurs dans lesquels ils sont conservés doivent être entretenus et surveillés régulièrement, la température doit y être maintenue autour de quatre degrés Celsius. Il faut aussi faire attention à ce que les vaccins ne soient pas trop proches du compartiment congélateur. Il faut aussi veiller à ce qu'il n'y ait pas de rupture de cette chaîne du froid lorsque les vaccins sont déplacés pour une administration sur le terrain (Day *et al.*, 2016).

b. Problématiques liées à la production des vaccins

La vaccination correspond à l'inoculation d'un matériel infectieux vivant atténué ou inactivé au sein d'un organisme vivant. Cette inoculation n'est donc pas sans conséquence et plusieurs niveaux de vigilance doivent être établis afin de garantir la sécurité d'emploi des produits vaccinaux.

Des tests de détection de virus contaminants devraient être effectués à deux niveaux au moins : sur des produits biologiques pour garantir leur pureté avant l'inoculation aux animaux et en laboratoire de diagnostic sur les animaux malades. La détection spécifique des virus peut impliquer : la culture de virus dans des lignées cellulaires non contaminées sensibles, la détection d'antigènes viraux à l'aide de réactifs d'immunofluorescence, la détection d'antigènes viraux par ELISA ou la détection d'acides nucléiques viraux par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) (Evermann, 2008).

En 1992, un vétérinaire a constaté que des chiennes enceintes avortaient et décédaient dans certains cas. Une caractéristique commune était l'historique de la vaccination 3 à 4 semaines avant la mise-bas avec un VVA. Le virus a finalement été identifié comme étant le virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) de type 11, une souche du virus commune aux États-Unis. Le fabricant a rappelé tous les flacons de vaccin portant les mêmes numéros de série que ceux associés aux cas. Le FCO n'avait jamais été associé à une maladie chez les chiens. On sait maintenant que le virus est présent dans les produits sériques dérivés de ces ruminants, tels que le sérum fœtal de bovins. Des études ultérieures ont démontré que les cellules canines sont capables d'être infectées par différents sérotypes de FCO sans que les cultures cellulaires ne présentent de modification cytopathologique. Les rapports susmentionnés ont souligné l'importance d'ajouter des méthodes de détection du FCO aux cellules et aux stocks de semences de virus utilisés pour produire des vaccins pour animaux de compagnie (Evermann, 2008).

Les effets à long terme d'un vaccin contaminé sont plus difficiles à documenter, et nécessitent la disponibilité de tests de diagnostic spécifiques du virus contaminant. Une fois qu'un virus a pu se propager à une autre espèce, comme avec un parvovirus félin chez le chien, le danger à long terme est que le virus établisse le chien comme hôte, avec une réplication, maladie et excrétion chez les chiens sensibles. On suppose que cela s'est produit lorsque le virus de la panleucopénie féline a muté à la fin des années 1970, entraînant le CPV-2. Ce virus continue de circuler dans la population canine, de présenter des dérives antigéniques mineures (CPV 2a / 2b / 2c) et a acquis une double gamme d'hôtes entre chiens et chats (Evermann, 2008).

Ces exemples d'événements indésirables survenus dans le passé et la manière dont une vigilance accrue au niveau du vétérinaire et du laboratoire de diagnostic vétérinaire aident à réduire ces événements ont été discutés. L'accent est mis sur la compréhension de l'écologie des infections virales chez les chiens et les chats, ainsi que sur les concepts du rôle potentiel des vaccins dans la propagation interspécifique des virus.

3. Calendriers vaccinaux recommandés par la WSAVA chez les chiens

Les dernières recommandations vaccinales sont celles publiées par le WSAVA en 2016 (Day *et al.*, 2016), ce sont les recommandations internationales établies en fonction des données actuelles sur la vaccination. L'objectif est de minimiser au maximum les échecs vaccinaux.

Les figures 16 et 17 ci-dessous synthétisent les protocoles recommandés, applicables en France chez les chiens en bonne santé.

La vaccination des chiots à l'aide de VVA ne doit pas commencer avant l'âge de 6 semaines à moins que le produit ne dispose d'une licence spécifique (certains produits peuvent être utilisés à partir de 4 semaines). Après avoir terminé la série à 16 semaines ou plus et vacciné à nouveau à 26 ou 52 semaines, la revaccination ne doit pas être effectuée plus souvent que tous les 3 ans.

Figure 16 : Calendrier vaccinal recommandé par la WSAVA chez les chiots (Day et al., 2016)

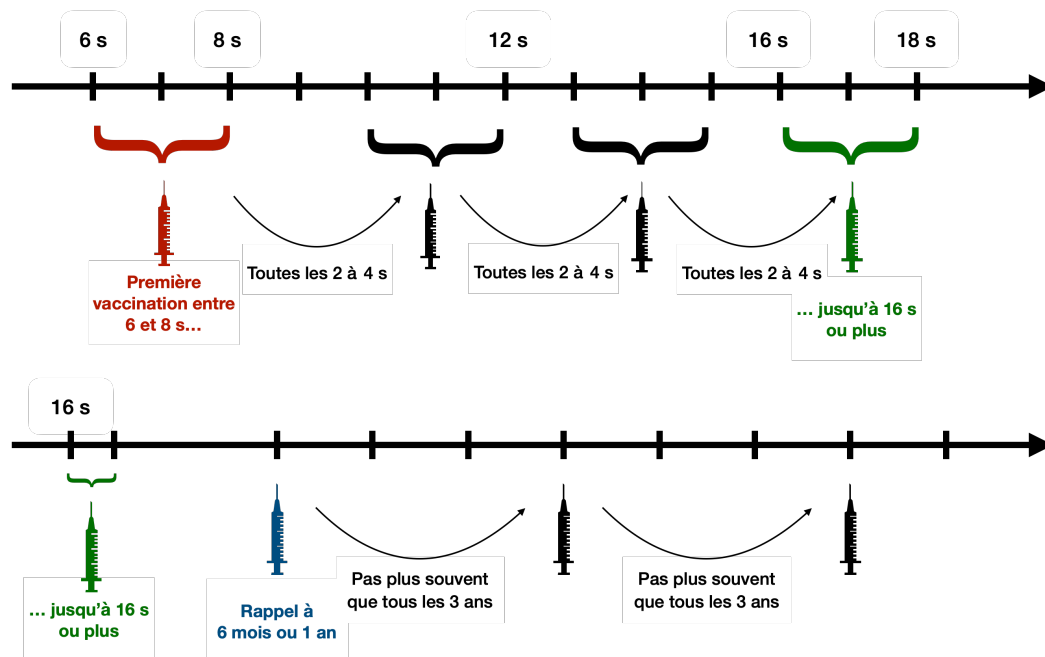
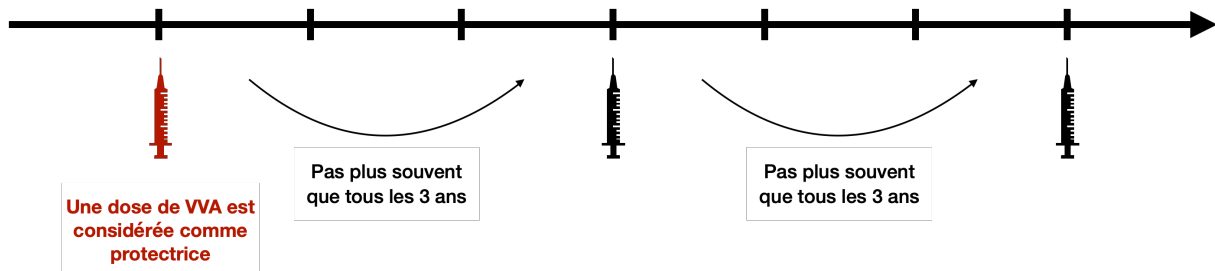


Figure 17 : Calendrier vaccinal recommandé par la WSAVA chez l'adulte (Day et al., 2016)



Ainsi, ces recommandations mettent bien en évidence la volonté d'éviter une sur-vaccination des animaux en conseillant des rappels espacés d'au moins 3 ans.

Le vétérinaire est donc l'acteur principal, nécessaire au bon déroulement de la vaccination. Nous avons pu mettre en évidence diverses sources d'échec vaccinal (âge, médication concomitante, immunodépression, conservation...), qui, si elles sont correctement identifiées, peuvent être évitées. Une pratique minutieuse d'une vaccination raisonnée pourrait donc permettre une diminution des échecs vaccinaux, sans pour autant les faire totalement disparaître.

Nous allons nous intéresser à comment faire évoluer ces protocoles vaccinaux, quelles sont les limites et risques à changer encore plus nos pratiques vaccinales.

Quatrième partie : Enjeux, limites et avenir de la vaccination personnalisée

1. Pratiques vaccinale alternatives

A. Titrages : mesure de l'immunité individuelle

La vaccination est un des seuls actes vétérinaires dont le résultat n'est pas systématiquement évalué. Cependant, la sérologie post-vaccinale n'est pas nouvelle pour la médecine des animaux de compagnie : la présence d'anticorps contre le virus de la rage détermine si un chien peut voyager. Une évaluation du statut immunitaire de l'animal fournirait au vétérinaire des informations sur le taux de réussite et rassurerait la clientèle.

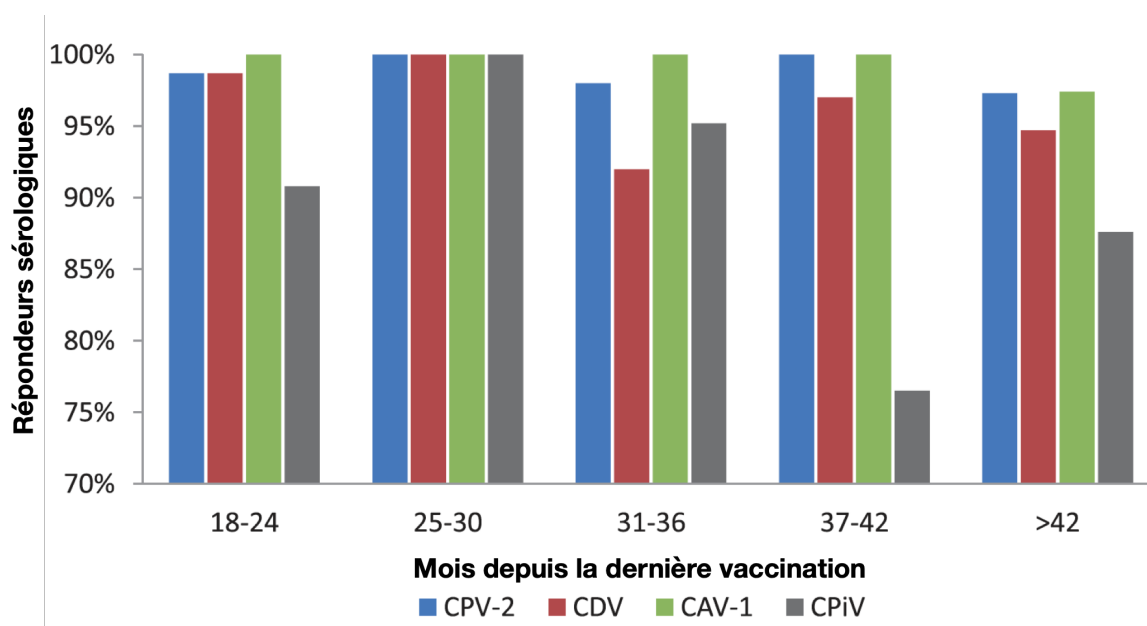
a. Sérologie : corrélation qualitative entre les tests sérologiques, l'immunité et la protection

L'immunité en général et par conséquent celle induite par les vaccins, a deux composantes, une humorale et une cellulaire. L'évaluation de ces deux composantes de l'immunité est essentielle pour savoir comment un vaccin protège et ainsi mesurer son efficacité. Si l'on sait actuellement bien évaluer l'immunité humorale par des tests sérologiques (mesure du titre en anticorps spécifiques), il est encore impossible d'apprécier l'immunité cellulaire seule en routine, car les tests sont coûteux, en temps et en investissement financier, et difficiles à réaliser (Burr, 2006) (Saalmüller, 2006). Pour cette raison, la démonstration de l'efficacité vaccinale consiste encore aujourd'hui à mesurer un taux élevé de séroconversion sur des animaux vaccinés et à vérifier que ces individus vaccinés résisteront significativement mieux à une épreuve virulente que des individus témoins. L'épreuve virulente permet ici d'objectiver le lien entre un certain niveau d'anticorps et la protection vaccinale.

Nous pouvons nous interroger sur la validité de ces épreuves d'inoculation par rapport à une infection naturelle, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas de surexpositions par rapport aux infections naturelles, du fait des doses infectantes et des voies d'administration employées (Schultz, 2006). En effet, par exemple, un titre donné en anticorps pourrait être protecteur contre une exposition relativement faible comme dans une infection naturelle alors qu'il ne pourrait ne pas l'être pour une exposition excessivement forte d'une épreuve virulente (Tizard et Ni, 1998).

Une étude réalisée en Australie sur des chiens de propriétaires a montré que la vaccination avec un vaccin vivant atténué contre la parvovirose canine, la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et le virus parainfluenza permettait aux chiens de maintenir une solide immunité, pendant plusieurs années, et que cette immunité pouvait être évaluée par la présence d'anticorps. Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les différents vaccins (Figure 18).

Figure 18 : Pourcentage de répondeurs sérologiques pour chaque virus depuis la dernière vaccination (Mitchell et al., 2012)



Un résultat négatif à un test sérologique indiquerait que le chien a peu ou pas d'anticorps et que par conséquent un rappel est recommandé. Il ne faut cependant pas oublier que la vaccination fait aussi intervenir une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Le test sérologique ne permettant d'appréhender que la partie humorale de l'immunité, il est possible d'obtenir un résultat négatif chez un animal qui est quand même protégé (Burr, 2006) (Day et al., 2016) (Mouzin et al., 2004) (Larson et Schultz, 2007).

Un résultat positif au test sérologique (pour CDV, CAV et CPV-2) serait témoin de l'existence d'une immunité protectrice, par conséquent le rappel vaccinal n'est pas nécessaire (Day et al., 2016) (Gray et al., 2012) (Litster et al., 2012a).

Ainsi l'utilisation de tests sérologiques en pratique courante vis-à-vis des virus CDV, CAV et CPV-2 permettrait d'évaluer l'immunité présente chez le chien et donc d'éviter des injections inutiles, ce qui diminuerait encore le risque d'effets secondaires.

L'interprétation des tests sérologiques est à l'heure actuelle difficile du fait de l'absence de standard international définissant un seuil d'immunité protectrice détectée par les tests sérologiques pour les vaccins courants autre que la rage et du fait de la grande variation des résultats existants entre les laboratoires.

Ces études sur des décennies ont donc montré qu'il existe de fortes corrélations de protection dans les études avec épreuve vaccinale. Pour les CDV, CPV et CAV, la présence d'anticorps sériques capables de neutraliser les virus infectieux et prévenir les infections et les maladies fournit un corrélat de protection extrêmement fort. Cette corrélation est si forte qu'il est possible d'affirmer que la présence d'anticorps sériques contre l'un de ces virus équivaut définitivement à une immunité protectrice (Day, 2012).

Les titres d'anticorps pour le CPV ont été déterminés par le test d'inhibition de l'hémagglutination. Les titres d'anticorps pour le CDV et le CAV-2 ont été déterminés par neutralisation du sérum. Les résultats sérologiques sont classés en trois catégories :

Pour le CDV et le CAV, les animaux ayant un résultat de séroneutralisation avec un titre inférieur à 16 étaient considérés sensibles ; ceux avec des titres limites entre 16 et 64 étaient considérés comme potentiellement protégés et ceux avec des titres de plus de 64 étaient considérés comme presque certainement protégés. Dans le cas du CPV, ces catégories étaient définies par des titres de moins de 64, 64 à 128 et plus de 128 (Bohm *et al.*, 2004).

La corrélation entre le titre en anticorps, qui reflète l'existence de lymphocytes B mémoires effecteurs, et l'immunité protectrice est donc reconnue par le WSAVA comme excellente pour les vaccins essentiels chez le chien (Mouzin *et al.*, 2004) (Coyne *et al.*, 2001) (Gore *et al.*, 2005). D'après certaines études, les tests sérologiques des valences canines CHP auraient une bonne corrélation avec l'immunité protectrice (Bohm *et al.*, 2004) (Abdelmagid *et al.*, 2004) (Kruth et Ellis, 1998) (Gill *et al.*, 2004). Cependant, cette corrélation n'existerait pas ou peu pour un certain nombre de vaccins non essentiels, comme les vaccins pour la maladie respiratoire du Parainfluenza et la leptospirose (Day *et al.*, 2016) (Gaskell *et al.*, 2002) (Greene, 2007).

Greene justifie que la corrélation entre titre d'anticorps et immunité pour les valences essentielles est possible dans le cadre de maladies systémiques ; donc pour les vaccins essentiels, en non dans le cadre de maladies touchant les muqueuses (Greene, 2007).

Si les animaux qui possèdent des anticorps sont protégés et ceux qui n'en possèdent pas sont sensibles à l'infection, des suivis sérologiques individuels peuvent permettre d'objectiver cette protection et dans l'avenir, justifier le rappel vaccinal d'un animal par l'utilisation de tests sérologiques de routine dans les cabinets vétérinaires (Bohm *et al.*, 2004).

b. Tests rapides disponibles

Les seuls kits disponibles en France pour les trois valences ciblées sont les tests VacciCheck™. D'autres tests existent sur le marché, à l'exemple du TiterCheck™ de Zoetis™, mais seulement pour la maladie de Carré et la parvovirose. Ces tests rapides ont tous été étalonnés avec les techniques sérologiques de référence pour chaque maladie virale concernée, l'inhibition de l'hémagglutination (HI) et la séroneutralisation (VN). Le Tableau 7 présente les deux tests rapides disponibles en France.

Tableau 7 : Comparatif des tests rapides disponibles en France.

	TiterCheck™	VacciCheck™
Fabricant	Synbiotics Corporation	Biogal Galed Laboratories
Anticorps détectés	CDV et CPV	CAV, CDV et CPV
Échantillon (peut être hémolysé)	Sérum ou plasma	Sérum, plasma ou sang total
Temps nécessaire	15-20 minutes	21 minutes minimum
Résultats	Qualitatif : positif ou négatif	Semi-quantitatif (couleur) : négatif, faiblement positif, positif, très positif

Pour les tests TiterCheck™, la sensibilité et la spécificité excèdent 90 % à l'exception de la sensibilité pour le CDV (76 %) en comparaison avec les techniques de référence (Litster *et al.*, 2012b). Une autre étude sur un nombre très limité de chiens donne des chiffres de spécificité (les plus importants pour ce type de tests) de 100 % pour les deux maladies virales avec le kit TiterCheck™ (Tableau 8) (Kim *et al.*, 2017).

Tableau 8 Spécificité et sensibilité des tests rapides TiterCheck™ pour le titrage des anticorps contre le CPV et le CDV chez le chien

Maladie (virus)	Sensibilité	Spécificité
Parvovirose canine (CPV)	92,3 %	93,5 % (Litster <i>et al.</i> , 2012b) (100 %) (Kim <i>et al.</i> , 2017)
Maladie de Carré (CDV)	75,7 %	91,8 % (Litster <i>et al.</i> , 2012b) (100 %) (Kim <i>et al.</i> , 2017)

L'emploi des kits VacciCheck™, assez fortement encouragé par la WSAVA (Day *et al.*, 2016) (Day, 2017), est préconisé avant la revaccination des chiens adultes, mais aussi pour suivre la présence ou non des anticorps maternels chez le chiot. Les performances des kits VacciCheck™, mesurées par le laboratoire producteur, montrent des valeurs de spécificité et de sensibilité supérieures à 90 % (Tableau 9).

Tableau 9 : Spécificité et sensibilité des tests rapides VacciCheck™ pour le titrage des anticorps contre les maladies virales essentielles chez le chien (selon le fabricant)

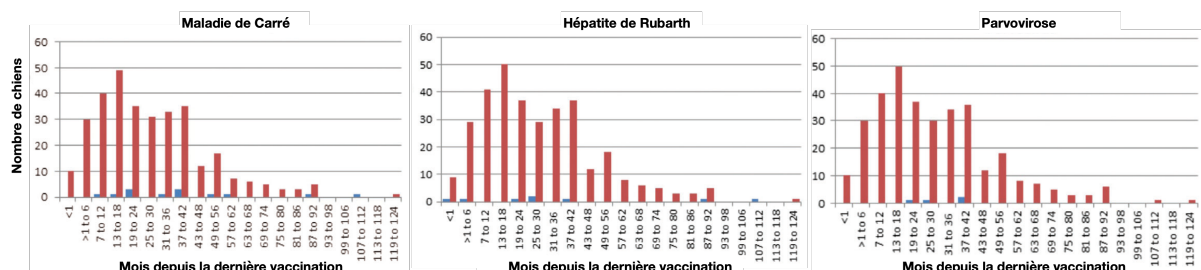
Maladie (virus)	Sensibilité	Spécificité	Corrélation avec le gold standard
Hépatite infectieuse canine / Hépatite de Rubarth (CAV-1)	93 %	94 %	Bonne (Séroneutralisation)
Parvovirose canine (CPV)	100 %	88 %	Bonne (Hémagglutination)
Maladie de Carré (CDV)	92 %	100 %	Bonne (Hémagglutination)

Le plus important pour ces tests est de posséder une excellente spécificité afin d'éviter les faux positifs, ce qui reviendrait à croire que l'animal est protégé alors qu'en réalité il ne l'est pas. La sensibilité est moins importante dans ce cas car un faux négatif conduira à revacciner l'animal, ce qui revient à la situation antérieure aux tests.

Une étude récente, avec le kit VacciCheck™ chez le chien, a montré qu'une très grande majorité (93 %) des chiens reçus en consultation avec un délai supérieur ou égal à 3 ans pour

le rappel CHP était protégée (positifs), ce qui vient conforter les recommandations internationales sur une vaccination trisannuelle pour les valences CHP. Cette même étude a aussi montré que certains chiens faiblement ou non répondeurs, très peu nombreux certes, étaient non protégés, y compris dans les 1 à 2 ans suivant le rappel (Figure 19) (Killey *et al.*, 2018).

Figure 19 : Nombre de chiens séropositifs ou séronégatifs suite à une vaccination contre la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et la parvovirose (Killey *et al.*, 2018)



Bien que les tests aient un coût souvent plus élevé que la simple vaccination, ils constituent un outil important au cours du bilan annuel de santé, et sont appréciés par les propriétaires qui comprennent le bénéfice de ne pas revacciner systématiquement les chiens adultes lorsque ce n'est pas nécessaire. Il faut donc garder à l'esprit deux points importants (Ford, 2013) : un résultat positif est synonyme de protection dans la plupart des cas; un résultat négatif n'est pas forcément synonyme de non-protection, mais en l'absence d'investigations complémentaires, la règle dans ce cas est de revacciner. Une enquête réalisée en Grande-Bretagne en 2011 avait montré que la majorité des vétérinaires (61 %) était plutôt prête à introduire les tests sérologiques avant vaccination, et ce d'autant plus que les propriétaires sont demandeurs (Heayns et Baugh, 2012).

Ces tests rapides sont donc recommandés pour : les chiots, les animaux à risque concernant les effets indésirables, les animaux dont le statut vaccinal n'est pas connu et les animaux âgés pour décider d'une éventuelle re-vaccination (Ford, 2013).

B. Sites d'injection

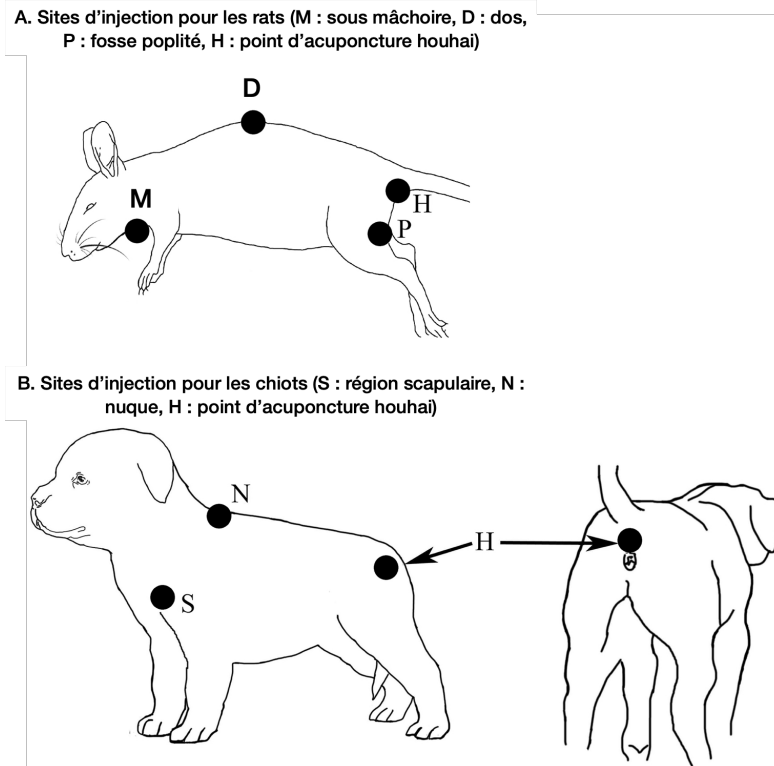
Une étude a visé à évaluer les effets des sites anatomiques de vaccination sur les réponses immunitaires.

Dans l'expérience A, des rats ont été immunisés par voie sous-cutanée avec un vaccin avec cinq valences, deux fois au point d'acupuncture houhai, à la mâchoire inférieure, à la fosse poplitée ou au dos avec un intervalle de deux semaines (Figure 20). Les taux d'anticorps spécifiques sériques ont été mesurés à 2, 4 et 6 semaines après la seconde immunisation.

Dans l'expérience B, 10 chiots femelles Rottweiler à l'âge de 34 ± 2 jours ont reçu une injection sous-cutanée d'un vaccin bivalent CDV et CPV vivant pour la primovaccination, et un vaccin avec quatre valences contenant les virus vivants atténués : CDV, CAV-2, CPV et le virus parainfluenza (CPIV) pour une vaccination ultérieure, au point d'acupuncture de Houhai (4 chiens), à l'épaule (3 chiens) ou à la région de la nuque (3 chiens). Des échantillons de sang

ont été prélevés à 0, 2, 4 et 6 semaines après la vaccination pour la détermination des réponses d'anticorps spécifiques du sérum par ELISA.

Figure 20 : Sites d'injection des vaccins chez le rat et chez le chiot (Jin et al., 2019)



Les différents niveaux de réponse immunitaire induits par l'injection d'un vaccin dans différents sites peuvent être attribués à une distribution inégale des cellules immunitaires dans le corps. Une fois qu'un vaccin a été introduit, des immunocytes ont été recrutés dans le site d'injection à partir d'autres endroits. Ensuite, les cellules présentatrices d'antigène ont été activées et drainées vers les ganglions lymphatiques où un processus immunitaire habituel s'est mis en place. Les tissus adipeux du site d'injection peuvent entraver la migration des cellules immunitaires (Shaw *et al.*, 1989). Comme la nuque chez le chien et la région du dos chez le rat ont une couche de graisse plus épaisse et une peau plus lâche, l'antigène injecté dans ces zones était censé avoir moins de chances de rencontrer des lymphocytes et d'induire une réponse immunitaire plus faible. Par rapport aux régions de la nuque et du dos, l'épaule chez le chien et les régions de la fente sous-mâchoire et poplitée chez le rat sont les endroits où les ganglions lymphatiques drainants sont situés à proximité, et ont une peau compacte et un mouvement plus musculaire. Ces facteurs pourraient faciliter le recrutement d'immunocytes dans les ganglions lymphatiques drainants et provoquer des réponses immunitaires plus élevées lorsqu'un vaccin a été introduit dans ces sites. Fait intéressant, un vaccin injecté dans le point d'acupuncture de houhai a induit les réponses immunitaires les plus élevées chez les rats et les chiens, bien que le mécanisme exact soit inconnu. Cela peut être lié à son emplacement anatomique où les ganglions lymphatiques mésentériques, iliosacraux, ilio-fémoraux, fémoraux et inguinaux sont à proximité. Les auteurs ont également récemment découvert, qu'un colorant bleu pouvait être rapidement transporté dans les fosses inguinale, poplitée, sciatique, para-aortique et iliaque lorsque le colorant était injecté dans un point

d'acupuncture houhai chez le rat (données non publiées). Le test de prolifération des lymphocytes a révélé la capacité de susciter une immunité cellulaire efficace en vaccinant sur différents sites (Jin *et al.*, 2019).

Par conséquent, la présente étude a démontré que l'administration d'un vaccin dans des sites anatomiquement différents induisait différents niveaux de production d'anticorps et que le point d'acupuncture de houhai induisait la production d'anticorps la plus élevée. L'immunisation au point d'acupuncture de houhai a fourni une amélioration de l'équilibre sur les réponses immunitaires. Pour ces raisons, le point d'acupuncture houhai peut être suggéré comme site d'injection de vaccin afin d'améliorer la réponse immunitaire chez les chiens, ce site d'injection reste cependant très peu applicable à la pratique courante. D'autres études s'intéressant au stress occasionné chez l'animal, à la douleur engendrée et au bien-être animal permettraient de mieux évaluer le bénéfice de cette pratique (Jin *et al.*, 2019).

C. Nouveaux types de vaccins

a. Types de vaccin

Comme déjà évoqué précédemment, les vaccins utilisés pour la vaccination essentielle ont beaucoup évolué. Les vaccins inactivés semblent beaucoup moins efficaces et ne sont donc pas recommandés pour ces valences, alors que les souches vivantes atténuées procurent une immunité de longue durée.

b. Souche utilisée

Nous avons vu dans la première partie que la vaccination avec n'importe quel vaccin vivant atténué actuel contre le CDV, permet de fournir une immunité protectrice contre tous les pathotypes circulants du fait de leur faible différence sérologique. Pour les VVA contre l'hépatite de Rubarth des souches CAV-2 sont utilisées car elles ne provoquent pas les effets indésirables obtenus avec les souches CAV-1 et sont très efficaces aussi. Enfin, pour les vaccins contre la parvovirose canine il existe une protection croisée complète entre les souches CPV-2, CPV-2a et CPV-2b. La variante la plus récente est la souche CPV-2c.

Ainsi, les souches actuellement utilisées dans les processus de fabrication sont efficaces et permettent de lutter contre les maladies ciblées. Cependant, l'histoire de ces virus nous a montré que ces derniers mutent sans cesse et nous ne pouvons pas prédire dans quelle mesure les nouvelles souches permettront une protection croisée.

Il est donc primordial de maintenir l'épidémiologie-surveillance sur ces maladies et de vacciner avec de nouvelles souches dès qu'une baisse de l'efficacité vaccinale est constatée.

c. Voie d'administration

La vaccination de masse des chiens est un outil éprouvé pour la prévention de la rage. Outre l'administration parentérale de vaccins inactivés, au cours des dernières décennies, plusieurs produits biologiques dont les virus vivants modifiés, atténués et recombinants, ont été évalués pour la vaccination orale des chiens contre la rage. Les vaccins sont inclus dans un appât attrayant pour la consommation orale des chiens en liberté. Les appâts devraient être

préférentiellement attractifs pour les chiens et non pour les espèces non ciblées. Bien que de nombreux types différents aient été évalués avec succès, aucun appât universel n'a été identifié à ce jour. De plus, une acceptation élevée des appâts ne signifie pas nécessairement que l'efficacité du vaccin et le succès de la campagne de vaccination soit prévisible. L'utilisation de vaccins oraux en laboratoire et sur le terrain a démontré l'innocuité et l'utilité de cette technologie (Cliquet *et al.*, 2018). Ce mode de vaccination peut aussi être réfléchi dans les zones endémiques de CDV, CAV ou CPV.

D'autre part, il existe d'autres voies d'administration telles que la vaccination intra-nasale qui met en jeu une immunité locale avec une majorité d'IgA. Le développement de ce type de vaccination pourrait être une alternative à la vaccination parentérale pour les animaux présentant des effets secondaires importants ou n'ayant pas bien répondu à la vaccination classique. Cependant, les vaccins dits essentiels sont dirigés contre des maladies systémiques graves aux tropismes multiples, une immunité locale ne serait possiblement pas suffisante.

D. Adapter la dose vaccinale à la taille / race de l'animal

Dans la pratique des petits animaux, les agents thérapeutiques sont administrés à des doses basées sur le poids corporel et la surface corporelle, mais les vaccins sont administrés à des doses constantes quel que soit le poids corporel car ils sont destinés à stimuler le système immunitaire. Même si une bonne immunité pouvait être obtenue pour des beagles d'une certaine taille utilisés dans les tests d'efficacité des vaccins, il est possible que le niveau d'antigène soit déficient ou excessif selon la taille du chien.

L'objectif de l'étude de Taguchi *et al.* était de déterminer si les titres d'anticorps post-vaccination varient en fonction du poids corporel chez les chiens adultes. Il a été constaté que les titres moyens d'anticorps dans tous les groupes de poids étaient suffisants pour prévenir l'infection. La comparaison intergroupe a cependant révélé que les titres d'anticorps CPV-2 et CDV étaient significativement plus élevés dans les groupes d'animaux considérés comme légers que dans les groupes d'animaux lourds. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes pour les titres d'anticorps CAV-1 (Taguchi *et al.*, 2012).

Plusieurs études sur les effets indésirables post-vaccination (Moore *et al.*, 2005), ont attribué ces effets à des facteurs liés au vaccin, notamment les antigènes, les adjuvants et les diluants (Ohmori *et al.*, 2005) (Roth, 1999) (Georgitis et Fasano, 2001). Des doses vaccinales trop importantes pourraient ainsi augmenter le risque d'EIAV.

Une autre étude souligne le facteur d'incidence élevé d'effet indésirable lié au chien chez les chiens de faible poids corporel tels que les teckels, les carlins, les terriers de Boston, les pinschers miniatures, les chihuahuas, les maltais, les schnauzers miniatures, les terriers Jack Russell, les caniches jouets et les terriers du Yorkshire (Moore *et al.*, 2005). Cette dernière découverte est cohérente avec le résultat de l'étude montrant des titres plus élevés d'anticorps CPV-2 et CDV chez les petits chiens. Ces données obtenues devraient donc s'avérer utiles dans la création des futurs protocoles de vaccination.

E. Essais pour anticiper une éventuelle réaction anormale à la vaccination

L'exigence de vaccination est problématique pour les propriétaires de chiens qui ont montré une réactivité allergique aux vaccins. Une méthode possible pour déterminer si un vaccin est susceptible de provoquer une réponse indésirable (médiée par les IgE) consiste à effectuer un test cutané intradermique à l'aide du vaccin. Ce test simple peut permettre au vétérinaire de sélectionner un produit qui est moins susceptible de provoquer une réactivité allergique chez un patient sensible. Pour réaliser le test, 0,1 mL du vaccin est injecté par voie intradermique dans la peau rasée du thorax latéral. Des injections similaires sont effectuées avec le diluant (ou une solution saline stérile) comme contrôle négatif et l'histamine comme contrôle positif. Les sites d'injection sont observés et le développement de la papule est mesuré après 15 à 20 minutes. La présence d'une papule au site vaccinal indique une réponse positive au vaccin, c'est-à-dire que le vaccin contient un ou plusieurs antigènes capables de stimuler les IgE présentes sur les mastocytes tissulaires du patient (Gershwin, 2018).

F. Rattrapages vaccinaux

a. Statut vaccinal connu

- Primovaccination en cours :

En cas de dépassement des délais lors d'une primovaccination, les recommandations actuelles conseillent de poursuivre le protocole en cours.

- Délai de vaccination dépassé :

La notion de dépassement de délais d'immunité dépend des valences concernées, et des vaccins utilisés. D'une manière générale, l'immunité contre les valences essentielles dépassant théoriquement largement les trois ans recommandés, en fonction du contexte épidémiologique, un dépassement de la date de rappel ne posera pas de problème notable, d'autant plus que les vaccins utilisés seront répliatifs vivants atténués. L'injection sera donc unique et permettra d'induire la réponse immunitaire vaccinale attendue.

Dans le cadre des valences pour lesquelles les durées d'immunité sont plus courtes, ou la réponse immunitaire vaccinale plus variable, une nouvelle primovaccination sera nécessaire notamment pour les vaccins inertes.

Si l'intervalle entre la dernière vaccination et la visite actuelle est supérieur à 1 an, une primovaccination doit être mise en place pour les valences suivantes : leptospirose, parainfluenza, et vaccins contre les maladies vectorielles. Une tolérance est acceptable en fonction du développement du passé vaccinal de l'animal (processus de primovaccination pour lequel le respect des dates est plus important que pour les injections de rappel annuel ou pluriannuel).

Dans le cas de la vaccination antirabique, réglementée, bien qu'elle repose sur l'utilisation d'un vaccin inerte, la primovaccination ne nécessite qu'une injection. Cependant, aucune tolérance ne peut être admise, dans la mesure où la législation fixe le cadre d'application des délais (dans le respect strict des indications portées dans les RCP des dossiers d'AMM).

b. Statut vaccinal inconnu

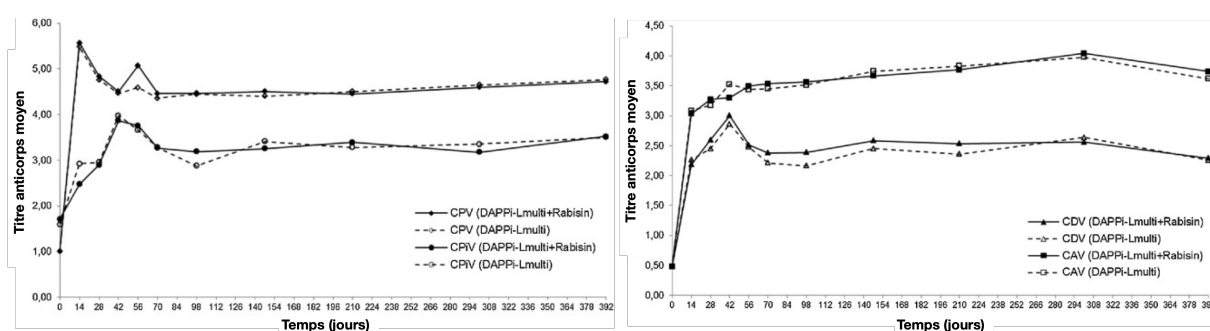
Un chien adulte adopté (ou un chiot de plus de 16 semaines) dont les antécédents de vaccination sont inconnus n'a besoin que d'une seule dose du vaccin de base VVA pour engendrer une réponse immunitaire protectrice. Certaines fiches vaccinales indiqueront dans ces circonstances que le chien a besoin de deux vaccinations (comme pour un chiot), mais cette pratique est injustifiée et contraire aux principes immunologiques fondamentaux. Cela ne s'applique pas aux vaccins non essentiels, dont beaucoup nécessiteront deux doses chez un chien adulte.

La longue durée d'immunité des vaccins essentiels chez les chiens adultes a pour conséquence de ne pas refaire de protocole de primo-vaccination lors de dépassement de la date théorique du rappel, sauf si le contexte épidémiologique local l'impose. Dans tous ces cas, la possibilité de recourir au dosage des anticorps chez les chiens adultes ouvre la perspective de proposer une véritable vaccination « à la carte » puisque seuls les animaux avec un taux d'anticorps reconnu en deçà d'un seuil de protection défini pour chaque maladie ciblée devront être revaccinés. Cette option offerte aux praticiens via la disponibilité de tests rapides sous la forme de kits pour les maladies essentielles du chien suppose la réalisation d'un prélèvement de sang et du test sérologique correspondant avant de prendre la décision de revacciner ou non (Day *et al.*, 2016) (Horzinek et Thiry, 2009) (Welborn *et al.*, 2011) (Schultz, 2006) (Moore *et al.*, 2005).

G. Association de vaccins : intérêt, avantages risques

Une étude s'est intéressée à la compatibilité entre un vaccin multivalent (CHPPi) et un vaccin contre la rage lorsqu'ils sont injectés sur deux sites distincts. L'absence d'interférence a été établie, en comparant la réponse sérologique aux composants viraux pendant un an après la primovaccination aux vaccins administrés seuls ou en concomitance. La réponse des anticorps à tous les composants testés était comparable, que les vaccins aient été administrés individuellement ou simultanément (Figure 21) (Bouvet *et al.*, 2018).

Figure 21 : Titres moyens d'anticorps contre le CDV, le CAV et le CPV. Le vaccin DAPPi-Lmulti a été administré à J0 et J28, et le vaccin antirabique à J28 (Bouvet *et al.*, 2018).



Chaque injection vaccinale est à l'origine d'un stress, éventuellement d'effets secondaires et d'un coût. Il est donc nécessaire de diminuer le nombre d'administration. Cependant, il existe des risques d'interactions entre antigènes à prendre en compte. En effet, dans le cas d'une administration simultanée de plusieurs vaccins, les différents antigènes peuvent interagir en

augmentant ou en diminuant l'immunogénicité de certains antigènes (synergie ou compétition antigénique) (Pastoret *et al.*, 1997) (Oirschot *et al.*, 1997).

De la même manière, la sûreté et l'efficacité de chaque combinaison d'antigènes constituant un vaccin multivalent doivent être évaluées. Il est aussi nécessaire de rechercher l'adjuvant optimal en termes d'immunogénicité et de sûreté (Pastoret *et al.*, 1997) (Oirschot *et al.*, 1997).

Enfin, la possibilité d'une synergie des effets pathogènes dans le cadre de combinaison d'agents vivants atténués doit être considérée. De fait, certains agents ou sous-unités sont immunodépresseurs et peuvent être à l'origine d'une augmentation de virulence d'autres agents vivants. De même, certaines combinaisons peuvent induire une immunodépression, absente lors de l'injection séparée des différents agents (Pastoret, Blancou, *et al.*, 1997).

Il est donc indispensable de toujours se conformer à l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin et de n'associer que des vaccins d'un même producteur disposant de l'AMM pour le vaccin multivalent.

H. Stratégies vaccinales pour couvrir les immunodéprimés

La médecine humaine propose des stratégies vaccinales telles que des antigènes à doses plus élevées, de nouveaux vaccins avec adjuvant, l'évitement des vaccins vivants peuvent fournir des solutions pour des vaccins plus efficaces dans les populations immunodéprimées (Whitaker, 2020).

De plus, le cas des immunodéprimés souligne l'importance particulière de l'immunité dite de groupe. Il est donc primordial, que l'entourage des animaux immunodéprimés qui sont éligibles à la vaccination soit bien vacciné afin de garantir cette immunité de groupe et de protéger les plus vulnérables (Whitaker, 2020).

I. Minimiser le nombre d'injection de vaccins par visite

Une étude citée précédemment a montré que chez tous les chiens, chaque vaccin supplémentaire administré par visite augmente le taux d'EIAV de 24,2 % (Moore *et al.*, 2005). Par rapport au risque d'EIAV associé à une seule vaccination, l'administration simultanée de trois vaccins augmentait le risque d'environ 50 %, et de 100 % avec cinq vaccinations simultanées.

Dans cette étude les vaccins multivalents n'avaient pas un plus haut taux d'EIAV que les vaccins monovalents dans cette étude.

Il convient donc de minimiser au maximum le nombre d'injections de vaccin (monovalent ou multivalent) par visite vaccinale afin de limiter le risque d'EIAV.

2. Limites de la vaccination personnalisée

A. Prescription de protocoles hors AMM

Les recommandations présentées dans les parties précédentes peuvent parfois rentrer en contradictions avec les RCP des vaccins.

Le RCP est un document légal qui définit comment un produit devrait être employé. L'étude de l'efficacité des vaccins qui y est présentée correspond généralement à la détermination d'une durée d'efficacité minimale, souvent annuelle. La production de vaccins possédant une RCP avec une durée de protection vaccinale de plus d'un an se développent cependant peu à peu (M. J. Day, 2011) (Day et al., 2016).

A cause du coût des études, la démonstration d'activité du vaccin n'est souvent apportée qu'à minima pour pouvoir accéder au marché. C'est pourquoi le RCP ne présente généralement pas une durée de protection supérieure à un an ; alors même que des études scientifiques réalisées en laboratoire et sur le terrain ont mis en évidence des durées de protection bien plus importantes (M. J. Day, 2011).

Puisque le vétérinaire est libre de ses prescriptions, il a la possibilité d'administrer un vaccin hors RCP, notamment s'il se réfère aux acquis de la science. Ce faisant, il engage quand même sa responsabilité civile professionnelle. C'est pourquoi, il est recommandé au vétérinaire voulant instaurer un protocole vaccinal « allégé » de s'assurer de l'obtention d'un consentement éclairé du propriétaire (M. J. Day, 2011) (Day et al., 2016).

Les praticiens sont parfois inquiétés que les recommandations des directives semblent être contraire à la fiche produit, et craignent qu'ils puissent devenir répréhensibles eux-mêmes s'ils adoptent les recommandations des directives. Les protocoles vaccinaux présentés par les groupes d'experts sont évidemment à prendre comme des recommandations et ne présentent aucun caractère obligatoire. C'est au vétérinaire par la suite d'évaluer le risque/bénéfice des vaccins par rapport au mode de vie du chien et de mettre en place un protocole vaccinal personnalisé selon les spécificités de cet animal.

B. Pertes économiques

D'un point de vue strictement financier, les rappels vaccinaux bisannuels ou trisannuels pourraient représenter, pour les vétérinaires, un manque à gagner conséquent. En France, pour l'année 2004, les cliniques vétérinaires ont acheté pour trente-cinq millions d'euros de vaccins canins aux fabricants.

Il a été estimé que pour chaque euro de vaccin acheté, la prestation de service associée est d'environ dix euros. En 2004, la vaccination canine seule aurait donc rapporté environ trois cent trente-six millions d'euros de chiffre d'affaire aux cliniques vétérinaires françaises. Rapporté au chiffre d'affaire global, la vaccination représenterait près de 33 % des revenus des cliniques vétérinaires (Poubanne, 2006).

A ce premier chiffre, il est nécessaire d'ajouter les revenus issus de la vente de produits annexes à l'occasion des consultations vaccinales (vermifuges, alimentation...). Le tableau 10 illustre la part représentée par les produits non vaccinaux sur la somme dépensée à l'occasion de la consultation vaccinale dans une clinique vétérinaire (Poubanne, 2006).

Tableau 10 : Pourcentage des ventes d'autres produits inclus dans la transaction de vaccination

Vaccination du chien	Honoraires liés à la vaccination (vaccins compris) %	Produits vendus (vaccins exclus) %	Ratio de revenu associé
CHP-L	64	36	1,56
CHP-LR	71	29	1,41

Les chiffres présentés dans le tableau ci-dessus proviennent d'une seule clinique et ne sont donc pas généralisables ; ils sont pourtant évocateurs de l'importance globale de la vaccination dans le chiffre d'affaires des structures vétérinaires françaises.

A la lumière de ces chiffres, il semble évident qu'une modification des pratiques vaccinales ira de pair avec une modification du fonctionnement même des cliniques vétérinaires qui devront savoir s'adapter en trouvant des sources de revenu annexes. Cependant la consultation vaccinale est aussi l'occasion d'un bilan de santé annuel de l'animal. Il est donc nécessaire de valoriser ces bilans de santé sans qu'ils soient associés à un rappel de vaccination systématique. Les vétérinaires devront être à même de créer de nouvelles offres de soins, plus réfléchies et plus adaptées aux besoins particuliers des animaux. La valorisation de l'acte vaccinal est donc à la fois l'un des intérêts principaux de la pratique d'une vaccination raisonnée et le moyen d'assurer cette pratique sans perdre de vue les animaux de sa clientèle (Poubanne, 2006).

C. Pertes au niveau du bilan de santé annuel

Les effets secondaires rapportés, bien que certains aient atteint une place prépondérante dans la littérature scientifique - comme le fibrosarcome au site d'injection chez le chat, sont relativement rares. Statistiquement, ce sont des problèmes mineurs, lorsque l'on compare l'importance des cas sporadiques de pathologie à médiation immunitaire avec celle d'épizooties généralisées. Il paraît donc que l'application des protocoles allégés semble inévitable afin de préserver la crédibilité de cet acte (Horzinek, 2006).

Certaines infections sont également devenues rares et il faut s'attendre à ce que la vaccination soit interrompue lorsque la maladie à protéger ne sera plus présente. Le scénario est similaire à celui de la phase finale de la vaccination antivariolique, lorsque les effets secondaires rares (moins de 1 sur un million de vaccinés) dépassaient le nombre de cas de maladie naturelle.

La vaccination est un acte qui fait partie de la routine du vétérinaire. Ainsi, le succès de cet acte est peu souligné tandis que les échecs et les effets secondaires suscitent une véritable remise en question par les propriétaires.

Un bilan de santé annuel, non forcément suivi d'une injection devrait devenir une norme dans le suivi de santé de chaque animal. Les différentes questions que cela soulève sont : Pourquoi un bilan de santé annuel ? Y a-t-il un fondement médical à vacciner cet animal en fin de bilan annuel ?

Tout d'abord de nombreux propriétaires sont habitués à cette routine, à contacter leur vétérinaire pour le vaccin annuel. Les décisions concernant les voyages de vacances sont prises annuellement, avec d'éventuelles conséquences vaccino-logiques (séjour en pension, chatterie, visite de pays étrangers avec de nouveaux pathogènes). Le vétérinaire peut programmer ces visites, pour entretenir la relation avec le client.

Cette entrevue fournit au praticien les informations nécessaires pour prendre des décisions vaccino-logiques et les expliquer au client. De plus, une conversation n'informe pas seulement sur les mesures à prendre, elle prépare, encourage, prévient, rassure et réconforte également. Son premier objectif est de construire une relation de confiance vétérinaire-client, qui doit être établie et développée. Cette relation doit être améliorée - seulement environ 70 % de la clientèle revient pour des vaccinations de suivi (Horzinek, 2006). Ce n'est guère inattendu : une injection faite rapidement, pour minimiser l'investissement en temps, ne peut pas fidéliser la clientèle. Le client lors de sa visite à la clinique vétérinaire, a des attentes, des opinions et des préjugés, qui doivent être pris au sérieux. Le vétérinaire est la source faisant autorité des informations relatives à la santé et vend ses connaissances au client (Horzinek, 2006).

Il est à noter que les protocoles de vaccination pratiqués actuellement permettent de réaliser des examens cliniques annuels et de dresser un bilan de santé des animaux présentés. Les consultations vaccinales sont souvent l'occasion de diagnostiquer précocement des maladies, à un stade débutant, qui peuvent encore passer inaperçues aux yeux des propriétaires. Plus qu'une simple mise à jour des vaccinations, cette consultation permet de faire le point sur la prise en charge de l'animal, en ce qui concerne : son état général, son environnement et ses congénères, qui peuvent modifier les risques à prendre en compte pour déterminer les vaccinations à effectuer, son alimentation (contrôle de l'embonpoint, alimentation adapté à sa physiologie), sa prise en charge antiparasitaire.

C'est également un temps mis à la disposition des propriétaires pour exprimer leurs interrogations par rapport à des faits qui ne justifient pas en elles-mêmes une consultation particulière.

L'augmentation de la durée entre deux visites chez le vétérinaire, jusqu'à trois ans pour un certain nombre d'animaux, peut donc être préjudiciable, il peut en résulter un allongement du délai de diagnostic de certaines maladies et donc une baisse de l'état de santé global de la population canine. C'est pourquoi il semble important que le vétérinaire puisse proposer de réaliser des bilans de santé sur un rythme annuel, selon un format qui puisse satisfaire sa clientèle tout en assurant un suivi régulier de ses patients.

De même, dans la mise en place de protocoles de vaccination allégés, il est primordial que le propriétaire comprenne qu'un changement de l'environnement de son animal, nécessite une adaptation du protocole vaccinal. Il serait donc souhaitable que le propriétaire envisage de lui-même de contacter son vétérinaire pour revoir l'analyse de risque et le calendrier vaccinal de son animal si cet environnement vient à changer (déménagement, arrivée d'un nouvel animal, voyage). Réussir à faire prendre conscience de cette nécessité à sa clientèle peut paraître difficile. Bien qu'attentif aux recommandations, on peut facilement imaginer qu'au fil du temps, le propriétaire pourrait oublier le calendrier vaccinal de son animal. Les rappels postaux mis en place par les vétérinaires au sein de leur clientèle, ont permis d'améliorer de façon conséquente l'observance des rappels annuels de vaccination. Les propriétaires ayant

naturellement tendance à oublier d'effectuer les rappels vaccinaux de leurs animaux, on peut émettre l'hypothèse qu'ils ne seront pas plus conscients de la nécessité de consulter leur vétérinaire en cas de changement de mode de vie de leurs animaux. Là encore, une visite annuelle pourrait permettre de garder le contact et d'assurer une bonne couverture vaccinale des animaux de compagnie (Horzinek, 2006).

D. Place des assurances

L'assurance pour animaux de compagnie est l'un des principaux moteurs commerciaux potentiels qui fait défaut en France. En comparaison avec le Royaume-Uni (et la Suède), le marché français, bien qu'en progression, est malheureusement peu développé. En effet, 20,0 % des chiens sont assurés au Royaume Unis en 2004, contre 2,0 % en France. Ce manque de ressources crée un fossé dangereux entre ce que les vétérinaires pourraient et devraient faire pour les soins des animaux et ce qu'ils peuvent réellement faire en raison des ressources financières limitées au niveau des propriétaires d'animaux. Les vétérinaires pourraient contribuer plus fortement au développement des assurances médicales pour animaux de compagnie (Surugue, 2004).

Conclusion

La vaccination est un des actes les plus courants en médecine vétérinaire alors qu'il est de plus en plus fréquemment remis en question. Ces interrogations constantes sur le bien-fondé de la vaccination, ont poussé le monde vétérinaire à évoluer d'un vaccin « à taille unique » vers une vaccination sur mesure.

Chaque acte vaccinal doit être l'aboutissement d'une analyse adaptée à chaque animal (en fonction de son âge, son état de santé, son historique vaccinal, ses antécédents médicaux, son mode de vie). Des recommandations internationales ont donc été rédigées par différents groupes d'experts, afin d'évaluer au mieux les risques infectieux, les bénéfices apportés par la vaccination, les effets secondaires pouvant en découler et la mise à jour des connaissances concernant la durée d'efficacité et la protection apportée par un vaccin. La principale nouveauté de ces recommandations réside en l'espacement des rappels de vaccins essentiels à tous les trois ans minimum.

Les tests sérologiques disponibles sur le marché sont une solution mise en avant par ces comités d'experts, car ils permettent d'éviter des vaccinations inutiles chez les animaux à risque, de déceler les éventuels non-répondeurs à la vaccination et d'éviter la sur-vaccination.

La mise en place de ces protocoles vaccinaux sur mesure n'est pas synonyme de mauvais suivi médical par disparition de la visite annuelle, contrairement à ce que de nombreux professionnels du secteur craignent. En effet, le simple concept de « sur mesure » établit une relation de confiance avec le client qui serait alors plus sensible à l'intérêt d'un bilan annuel. Ces bilans annuels sont importants pour le propriétaire pour qui cette visite est l'occasion de poser de nombreuses questions ne motivant pas nécessairement une consultation chez le vétérinaire. D'autre part, de nombreux vaccins dits « non-essentiels » ont des rappels annuels et les prescriptions d'antiparasitaires permettent de perpétuer l'habitude du client à se rendre chez son vétérinaire de manière annuelle.

Afin de faire évoluer notre façon de vacciner, il est nécessaire que les vétérinaires prennent conscience du rôle qu'ils ont à jouer dans cet acte qui peut sembler anodin mais qui reste cependant une des plus grandes forces de lutte contre les maladies infectieuses. Une bonne sensibilisation de la clientèle permettrait une augmentation du nombre d'animaux vaccinés et donc une amélioration de l'immunité collective.

Références bibliographiques

- ABDELMAGID O.Y., LARSON L., PAYNE L., *et al.* (2004) Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 5(3), 173-186
- AKITA G.Y., IANCONESCU M., MACLACHLAN N.J., OSBURN B.I. (1994) Bluetongue disease in dogs associated with contaminated vaccine. *The Veterinary Record* 134(11), 283-284
- 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
- APPEL M.J.G. (1978) Reversion to Virulence of Attenuated Canine Distemper Virus In Vivo and In Vitro. *Journal of General Virology* 41(2), 385-393
- APPEL M.J.G. (1995) Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Veterinary Microbiology* 44(2-4), 187-191
- APPEL M.J.G., SUMMERS B.A. (1999) Canine Distemper : Current Status. In *Recent Advances in Canine Infectious Diseases* . Ed. L.E. Carmichael. Ithaca, N.Y. : International Veterinary Information Service
- BESTETTI G., FATZER R., FANKHAUSER R. (1978) Encephalitis following vaccination against distemper and infectious hepatitis in the dog: An optical and ultrastructural study. *Acta Neuropathologica* 43(1-2), 69-75
- BLIXENKRONE-MÖLLER M., SVANSSON V., APPEL M., *et al.* (1992) Antigenic relationships between field isolates of morbilliviruses from different carnivores. *Archives of Virology* 123(3-4), 279-294
- BOËLLE P.-Y. (2007) Épidémiologie théorique et vaccination. *La Revue de Médecine Interne* 28(3), 161-165
- BOHM M., HERRTAGE M.E., THOMPSON H., *et al.* (2004) Serum antibody titres to canine parvovirus, adenovirus and distemper virus in dogs in the UK which had not been vaccinated for at least three years. *Veterinary Record* 154(15), 457-463
- BOUVET J., CARIOU C., POULARD A., *et al.* (2018) Compatibility between a rabies vaccine and a combined vaccine against canine distemper, adenovirus, parvovirus, parainfluenza virus and leptospirosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 205, 93-96
- BROOKS R. (1991) Adverse reactions to canine and feline vaccines. *Australian Veterinary Journal* 68(10), 342-344
- BURR P. (2006) Serological testing—An alternative to boosters? *Veterinary Microbiology* 117(1), 39-42
- CARR A.P., PANCIERA D.L., KIDD L. (2002) Prognostic Factors for Mortality and Thromboembolism in Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: A Retrospective Study of 72 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16(5), 504-509
- CHASTANT-MAILLARD S. (2013) Fermeture de la barrière intestinale chez le chiot. *Le Point Vétérinaire expert canin* n°336, 58-62
- CLIQUET F., GUIOT A.-L., AUBERT M., *et al.* (2018) Oral vaccination of dogs: a well-studied and undervalued tool for achieving human and dog rabies elimination. *Veterinary Research* 49(1), 61
- COSBY S.L., WEIR L. (2018) Measles vaccination: Threat from related veterinary viruses and need for continued vaccination post measles eradication. *Human Vaccines &*

Immunotherapeutics 14(1), 229-233

COYNE M.J., BURR J.H.H., YULE T.D., *et al.* (2001) Duration of immunity in dogs after vaccination or naturally acquired infection. *Veterinary Record* 149(17), 509-515

CURTIS R., BARNETT K.C. (1983) The « blue eye » phenomenon. *The Veterinary Record* 112, 347-353

DA COSTA V.G., SAIIVISH M.V., RODRIGUES R.L., *et al.* (2019) Molecular and serological surveys of canine distemper virus: A meta-analysis of cross-sectional studies. *PLoS One* 14(5)

DAVIS-WURZLER G.M. (2006) Current Vaccination Strategies in Puppies and Kittens. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36(3), 607-640

DAVIS-WURZLER G.M. (2014) Update on Current Vaccination Strategies in Puppies and Kittens. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 44(2), 235-263

DAY M.J. (2011) Vaccination. In *Clinical Immunology of the dog and cat*, 2nd ed. pp 413-431

DAY M. J. (2011) Vaccination of dogs and cats: no longer so controversial? *Veterinary Record* 168(18), 480-482

DAY M.J. (2012) What we need to know about vaccination and titre testing. In *vaccicheck.org* [<https://vaccicheck.com/wp-content/uploads/2014/02/Michael-Day.pdf>] (consulté le 07/12/2020)

DAY M.J., HORZINEK M.C., SCHULTZ R.D., SQUIRES R.A. (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats: WSAVA Vaccination Guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 57(1), E1-E45

DAY M.J. (2017) Small animal vaccination: a practical guide for vets in the UK. *In Practice* 39(3), 110-118

DECARO N., CAMERO M., GRECO G., *et al.* (2004) Canine distemper and related diseases: report of a severe outbreak in a kennel. *The New Microbiologica* 27(2), 177-181

DECARO N., MARTELLA V., BUONAVOGLIA C. (2008) Canine Adenoviruses and Herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38(4), 799-814

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

DEMETER Z., LAKATOS B., PALADE E.A., *et al.* (2007) Genetic diversity of Hungarian canine distemper virus strains. *Veterinary Microbiology* 122(3), 258-269

DHEIN C.R., GORHAM J.R. (1986) Host Response to Vaccination. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 16(6), 1227-1245

DODDS W.J. (1999) More Bumps on the Vaccine Road. *Advances in Veterinary Medicine* 41, 715-732

DODDS W. (2001) Vaccination protocols for dogs predisposed to vaccine reactions. *Journal of the American Animal Hospital Association* 37(3), 211-214

DOWGIER G., LAHOREAU J., LANAVE G., *et al.* (2018) Sequential circulation of canine adenoviruses 1 and 2 in captive wild carnivores, France. *Veterinary Microbiology* 221, 67-73

DUVAL D., GIGER U. (1996) Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10(5), 290-295

EK-KOMMONEN C., SIHVONEN L., PEKKANEN K., RIKULA U., NUOTIO L. (1997) Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Veterinary Record* 141(15), 380-383

ESPINAL M.A., DÍAZ F.J., RUIZ-SAENZ J. (2014) Phylogenetic evidence of a new canine distemper virus lineage among domestic dogs in Colombia, South America. *Veterinary Microbiology* 172(1-2), 168-176

EVERMANN J.F. (2008) Accidental Introduction of Viruses into Companion Animals by Commercial Vaccines. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38(4),

- FAIRLEY R., KNESL O., PESAVENTO P., ELIAS B. (2015) Post-vaccinal distemper encephalitis in two Border Collie cross littermates. *New Zealand Veterinary Journal* 63(2), 117-120
- FORD R.B. (2013) Vital vaccination series : antibody titers versus vaccination. *Today's Veterinary Practice*. n°Mai-Juin 2013, 35-38
- FRANZO G., TUCCIARONE C.M., CASAGRANDE S., *et al.* (2019) Canine parvovirus (CPV) phylogeny is associated with disease severity. *Scientific Reports* n°11266, 1-8
- FRICK O.L., BROOKS D.L. (1983) Immunoglobulin E antibodies to pollens augmented in dogs by virus vaccines. *American Journal of Veterinary Research* 44(3), 440-445
- GASKELL R.M., GETTINBY G., GRAHAM S.J., SKILTON D. (2002) Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *The Veterinary Record* 150(5), 126-134
- GELL P.G.H., COOMBS R.R.A., LACHMAN P.J. (1975) Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clinical Aspect of Immunology* , 575-596
- GEORGITIS J.W., FASANO M.B. (2001) Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Current Allergy Reports* 1(1), 11-17
- GERSHWIN L.J., SCHELEGLE E.S., GUNTHER R.A., *et al.* (1998) A bovine model of vaccine enhanced respiratory syncytial virus pathophysiology. *Vaccine* 16(11-12), 1225-1236
- GERSHWIN L.J. (2018) Adverse Reactions to Vaccination. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 48(2), 279-290
- GILL M., SRINIVAS J., MOROZOV I., *et al.* (2004) Three-Year Duration of Immunity for Canine Distemper, Adenovirus, and Parvovirus After Vaccination with a Multivalent Canine Vaccine. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 2(4), 8
- GODDARD A., LEISEWITZ A.L. (2010) Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40(6), 1041-1053
- GORE T.C., LAKSHMANAN N., DUNCAN K.L., *et al.* (2005) Three-year duration of immunity in dogs following vaccination against canine adenovirus type-1, canine parvovirus, and canine distemper virus. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 6(1), 5-14
- GRAY L.K., CRAWFORD P.C., LEVY J.K., DUBOVI E.J. (2012) Comparison of two assays for detection of antibodies against canine parvovirus and canine distemper virus in dogs admitted to a Florida animal shelter. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240(9), 1084-1087
- GREENE J.S. (2007) Infectious Diseases of the Dog and Cat, 3rd ed. *The Canadian Veterinary Journal* 48(1), 75
- GRÖNDALEN J. (1976) Metaphyseal osteopathy (hypertrophic osteodystrophy) in growing dogs. A clinical study. *Journal of Small Animal Practice* 17(11), 721-735
- HARTLEY W.J. (1974) A Post-Vaccinal Inclusion Body Encephalitis in Dogs. *Veterinary Pathology* 11(4), 301-312
- HEAYNS B.J., BAUGH S. (2012) Survey of veterinary surgeons on the introduction of serological testing to assess revaccination requirements. *The Veterinary Record* 170(3), 74
- HENDRICK M.J., DUNAGAN C.A. (1991) Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198(2), 304-305
- 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(4), 611-616
- HOGENESCH H., THOMPSON S., DUNHAM A., CEDDIA M., HAYEK M. (2004) Effect of age on immune parameters and the immune response of dogs to vaccines: a cross-sectional

study. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 97(1-2), 77-85

HORZINEK M.C. (2006) Vaccine use and disease prevalence in dogs and cats. *Veterinary Microbiology* 117(1), 2-8

HORZINEK M.C., THIRY E. (2009) Vaccines and vaccination: the principles and the polemics. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11(7), 530-537

JENSEN M.H. (1981) Hog cholera antibodies in pigs vaccinated with an Aujeszky-vaccine based on antigen produced in IB-RS-2 cells. *Acta Veterinaria Scandinavica* 22(3-4), 517-523

JIN H., XU Y., SHI F., HU S. (2019) Vaccination at different anatomic sites induces different levels of the immune responses. *Research in Veterinary Science* 122, 50-55

KAPIL S., ALLISON R.W., JOHNSTON L., *et al.* (2008) Canine Distemper Virus Strains Circulating among North American Dogs. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI* 15(4), 707-712

KILLEY R., MYNORS C., PEARCE R., *et al.* (2018) Long-lived immunity to canine core vaccine antigens in UK dogs as assessed by an in-practice test kit. *Journal of Small Animal Practice* 59(1), 27-31

KIM S.-G., KANG M.-H., PARK H.-M. (2017) Comparative Study of Two Point-of-Care Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for the Detection of Antibodies against Canine Parvovirus and Canine Distemper Virus. *Pakistan Veterinary Journal* , 6

KRAKOWKA S., OLSEN R.G., AXTHELM M.K., RICE J., WINTERS K. (1982) Canine parvovirus infection potentiates canine distemper encephalitis attributable to modified live-virus vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180(2), 137-139

KRUTH S.A., ELLIS J.A. (1998) Vaccination of dogs and cats: general principles and duration of immunity. *The Canadian Veterinary Journal* 39(7), 423-426

LANG P.O., MITCHELL W.A., LAPENNA A., PITTS D., ASPINALL R. (2010) Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty : Role of immunosenescence. *European Geriatric Medicine* 1(2), 112-121

LANG P.O., MICHEL J.P. (2010) La vaccination : le programme de toute une vie. *Revue Médicale Suisse* , 2128-2124

LARSON L.J., SCHULTZ R.D. (2007) Three-Year Serologic Immunity against Canine Parvovirus Type 2 and Canine Adenovirus Type 2 in Dogs Vaccinated with a Canine Combination Vaccine. *Veterinary Therapeutics* 8(4), 6

LITSTER A.L., NICHOLS J., VOLPE A. (2012a) Prevalence of positive antibody test results for canine parvovirus (CPV) and canine distemper virus (CDV) and response to modified live vaccination against CPV and CDV in dogs entering animal shelters. *Veterinary Microbiology* 157(1-2), 86-90

LITSTER A.L., PRESSLER B., VOLPE A., DUBOVI E. (2012b) Accuracy of a point-of-care ELISA test kit for predicting the presence of protective canine parvovirus and canine distemper virus antibody concentrations in dogs. *Veterinary Journal* 193(2), 363-366

LOOTS A.K., MITCHELL E., DALTON D.L., KOTZÉ A., VENTER E.H. (2017) Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of General Virology* 98(3), 311-321

MARTELLA V., CIRONE F., ELIA G., *et al.* (2006) Heterogeneity within the hemagglutinin genes of canine distemper virus (CDV) strains detected in Italy. *Veterinary Microbiology* 116(4), 301-309

MARTELLA V., ELIA G., BUONAVOGLIA C. (2008) Canine Distemper Virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38(4), 787-797

MARTINEZ-GUTIERREZ M., RUIZ-SAENZ J. (2016) Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research* 12(1), 78

MCCANDLISH I.A., CORNWELL H.J., THOMPSON H., NASH A.S., LOWE C.M. (1992)

Distemper encephalitis in pups after vaccination of the dam. *The Veterinary Record* 130(2), 27-30

MEYER K. (2001) Vaccine-Associated Adverse Events. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31(3), 493-514

MITCHELL S., ZWIJNENBERG R., HUANG J., HODGE A., DAY M. (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(12), 468-473

MOORE G.E., GUPTILL L.F., WARD M.P., *et al.* (2005) Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227(7), 1102-1108

MOORE G.E., HOGENESCH H. (2010) Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40(3), 393-407

MOUZIN D.E., LORENZEN M.J., HAWORTH J.D., KING V.L. (2004) Duration of serologic response to five viral antigens in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224(1), 55-60

OHMORI K., MASUDA K., MAEDA S., *et al.* (2005) IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 104(3), 249-256

OIRSCHOT J.T., STRUBE W., BABIUK L.A., MELOEN R.H. (1997) Categories of products (mechanisms of action, advantages/disadvantages). In *Veterinary vaccinology*. Amsterdam: Elsevier science B.V.

OMS (2020) Thèmes de santé: vaccination. In *Organisation Mondiale de la Santé*. [<http://www.who.int/topics/immunization/fr/>] (consulté le 27/04/2020).

PARDO I.D.R., JOHNSON G.C., KLEIBOEKER S.B. (2005) Phylogenetic Characterization of Canine Distemper Viruses Detected in Naturally Infected Dogs in North America. *Journal of Clinical Microbiology* 43(10), 5009-5017

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P., VERSCHUEREN C. (1997) Technical basis of vaccination. In *Veterinary vaccinology*, Amsterdam: Elsevier science B.V. pp 519-580

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P., VERSCHUEREN C. (1997) General description of vaccines. In *Veterinary vaccinology*. Amsterdam: Elsevier science B.V. pp 131-158

PHILLIPS T.R., JENSEN J.L., RUBINO M.J., YANG W.C., SCHULTZ R.D. (1989) Effects of vaccines on the canine immune system. *Canadian Journal of Veterinary Research* 53(2), 154-160

POUBANNE Y. (2006) DOI and booster vaccination—Dealing with the issue at practice level in France. *Veterinary Microbiology* 117(1), 86-92

RICHARD V. (2019) Vaccins : Les points essentiels. In *Site du Collège National de Pharmacologie médicale*. [<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels>] (consulté le 12/08/2020).

ROGERS R.J., DIMMOCK C.K., DE VOS A.J., RODWELL B.J. (1988) Bovine leucosis virus contamination of a vaccine produced in vivo against bovine babesiosis and anaplasmosis. *Australian Veterinary Journal* 65(9), 285-287

ROTH J.A. (1999) Mechanistic Bases for Adverse Vaccine Reactions and Vaccine Failures. *Advances in Veterinary Medicine* 41, 681-700

SAALMÜLLER A. (2006) New understanding of immunological mechanisms. *Veterinary Microbiology* 117(1), 32-38

Santé Publique France (2020a) Vaccination : les enjeux de santé. In *Santé Publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>] (consulté le 30/04/2020).

Santé Publique France (2020b) Vaccination Info Service.fr. In *Santé Publique France*. [https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Objectifs-de-la-vaccination/Se-proteger-et-proteger-les-autres-grace-a-la-vaccination]

SCHULTZ R.D. (1998) Current and future canine and feline vaccination programs. *Veterinary Medicine* 9(3), 233-254

SCHULTZ R.D. (2000) Considerations in Designing Effective and Safe Vaccination Programs for Dogs. *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, 9

SCHULTZ R.D. (2006) Duration of immunity for canine and feline vaccines: A review. *Veterinary Microbiology* 117(1), 75-79

SCHULTZ R.D., THIEL B., MUKHTAR E., SHARP P., LARSON L.J. (2010) Age and Long-term Protective Immunity in Dogs and Cats. *Journal of Comparative Pathology* 142, S102-S108

SHAW F.E., GUESS H.A., ROETS J.M., *et al.* (1989) Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 7(5), 425-430

SPIBEY N., GREENWOOD N.M., SUTTON D., CHALMERS W.S.K., TARPEY I. (2008) Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. *Veterinary Microbiology* 128(1), 48-55

SURUGUE P. (2004) L'assurance médico-chirurgicale pour animaux de compagnie en France et au Royaume-uni : étude comparative et recommandations pour le développement du marché français. Thèse Med. Vet. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse

SYKES J.E. (2014) Canine Distemper Virus Infection. In *Canine and Feline Infectious Diseases*. St Louis, Elsevier, pp 152-165

TAGUCHI M., NAMIKAWA K., MARUO T., *et al.* (2012) Effects of body weight on antibody titers against canine parvovirus type 2, canine distemper virus, and canine adenovirus type 1 in vaccinated domestic adult dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 76(4), 317-319

TATER K.C., JACKSON H.A., PAPS J., HAMMERBERG B. (2005) Effects of routine prophylactic vaccination or administration of aluminum adjuvant alone on allergen-specific serum IgE and IgG responses in allergic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66(9), 1572-1577

THORNTON D.H. (1986) A survey of mycoplasma detection in veterinary vaccines. *Vaccine* 4(4), 237-240

TIZARD I.R. (2008) The use of vaccines. In *Veterinary immunology : an introduction*. 8th edition. Philadelphia, Saunders

TIZARD I., NI Y. (1998) Use of serologic testing to assess immune status of companion animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(1), 54-60

VANNIER P., LEFORBAN Y., CARNERO R., CARIOLET R. (1988) Contamination of a live virus vaccine against pseudorabies (Aujeszky's disease) by an ovine pestivirus pathogen for the pig. *Annals of Veterinary Research* 19(4), 283-290

VITALE, GROSS, MAGRO (1999) Vaccine-induced ischemic dermatopathy in the dog. *Veterinary Dermatology* 10(2), 131-142

WELBORN L.V., DEVRIES J.G., FORD R., *et al.* (2011) 2011 AAHA canine vaccination guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47(5), 1-42

WHETSTONE C., BUNN T., EMMONS R., WIKTOR T. (1984) Use of monoclonal antibodies to confirm vaccine-induced rabies in ten dogs, two cats, and one fox. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185(3), 285-288

WHITAKER J. A. (2020) Immunization Strategies to Span the Spectrum of Immunocompromised Adults. *Mayo Clinic Proceedings* n°95, 1530-1548

WILBUR L.A., EVERMANN J.F., LEVINGS R.L., *et al.* (1994) Abortion and death in pregnant bitches associated with a canine vaccine contaminated with bluetongue virus.

Journal of the American Veterinary Medical Association 204(11), 1762-1765

WILCOCK B.P., YAGER J.A. (1986) Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188(10), 1174-1177

WILSON S., ILLAMBAS J., SIEDEK E., *et al.* (2014) Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c. *Vaccine* 32(42), 5420-5424

WONG M., WOOLFORD L., HASAN N.H., HEMMATZADEH F. (2017) A Novel Recombinant Canine Adenovirus Type 1 Detected from Acute Lethal Cases of Infectious Canine Hepatitis. *Viral Immunology* 30(4), 258-263

Annexe 1 : Liste des vaccins essentiels du chien disponibles en France

Nom depose	Laboratoire	Type vacc in	Souche CDV	Souche CAV-2	Souche CPV
CANIGEN® CH	VIRBAC	VVA	Lederle	Manhattan	
CANIGEN® CHPPi	VIRBAC	VVA	Lederle	Manhattan	CPV-780916
CANIGEN® CHPPi/L	VIRBAC	VVA	Lederle	Manhattan	CPV-780916
EURICAN® DAP	MERIAL	VVA	BA5	DK13	CAG2
EURICAN® DAP-L	MERIAL	VVA	BA5	DK13	CAG2
EURICAN® DAP-L MULTI	MERIAL	VVA	BA5	DK13	CAG2
EURICAN® DAPPi	MERIAL	VVA	BA5	DK13	CAG2
EURICAN® DAPPi-L	MERIAL	VVA	?	?	?
EURICAN® DAPPi-L MULTI	MERIAL	VVA	BA5	DK13	CAG2
EURICAN® P	MERIAL	VVA			CAG
NOBIVAC® CHP	MSD Santé Animale	VVA	Onderstepoort	Manhattan	INT 154
NOBIVAC® CHPPi	MSD Santé Animale	VVA	Onderstepoort	Manhattan	INT 154
NOBIVAC® PARVO	MSD Santé Animale	VVA			INT 154
NOBIVAC® PUPPY CP	MSD Santé Animale	VVA	Onderstepoort		INT 154
PARVIGEN®	VIRBAC	VVA			CPV-780916
PRIMODOG®	MERIAL	VVA			CPV-780916
VANGUARD® 7	ZOETIS	VVA	N-CDV	Manhattan	NL-35D
VANGUARD® CPV	ZOETIS	VVA			NL-35D
VERSICAN® PLUS DHPPi	ZOETIS	VVA	CDV Bio 11/A	CAV2-Bio 13	CPV-2b Bio 12/B
VERSICAN® PLUS DHPPi/L4	ZOETIS	VVA	CDV Bio 11/A	CAV2-Bio 13	CPV-2b Bio 12/B
VERSICAN® PLUS DHPPi/L4R	ZOETIS	VVA	CDV Bio 11/A	CAV2-Bio 13	CPV-2b Bio 12/B
VERSICAN® PLUS P	ZOETIS	VVA			CPV-2b Bio 12/B

ENJEUX ET AVENIR DE LA VACCINATION ESSENTIELLE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE CHEZ LE CHIEN

AUTEUR : Marie LECLERC

RÉSUMÉ :

La vaccination reste le meilleur moyen de prophylaxie contre un grand nombre de maladies infectieuses du chien comme la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth et la parvovirose canine. Ces vaccinations sont d'ailleurs considérées comme essentielles par la WSAVA (World Small Animal Veterinary Association). Face à la montée du scepticisme vaccinal, le modèle du vaccin unique ne répond plus aux demandes des propriétaires. Source principale des inquiétudes, un intérêt particulier a été porté dans ce manuscrit aux effets indésirables associés à la vaccination et sur les facteurs favorisant leur apparition. Moins anxiogènes, les facteurs favorisant les échecs vaccinaux ont aussi attiré notre attention : il faut éviter toute vaccination qui n'aboutirait pas à la mise en place d'une immunité durable et éviter d'avoir des animaux que l'on pense immunisés alors qu'ils ne le sont pas.

La mise en place de protocoles personnalisés et allégés permet une avancée majeure en terme de vaccination raisonnée. Cependant, de nombreux vétérinaires ont fait part de leur inquiétude, car la vaccination annuelle permettait de réaliser un bilan annuel. En effet, un passage d'une visite annuelle à une visite triennale pourrait avoir des conséquences importantes sur la prise en charge et le dépistage de nombreuses maladies. Il est donc recommandé à chaque vétérinaire de maintenir les visites annuelles en les valorisant en fonction des demandes du propriétaire : vaccinations, traitements antiparasitaires, conseils en nutrition / éducation, réponse aux questionnements des propriétaires, et bilan de santé.

MOTS CLÉS :

VACCIN, VACCINATION, PROTOCOLE VACCINAL, SUIVI MEDICAL, CHIEN, CARNIVORE DOMESTIQUE

JURY :

Président : Pr Jean-Claude Pairon

1^{er} Assesseur : Pr Sophie Le Poder

2nd Assesseur : Dr Delphine Le Roux

CHALLENGE AND FUTURE OF CORE VACCINES IN DOGS

AUTHOR : Marie LECLERC

SUMMARY:

Vaccination remains the best prophylaxis against many infectious dog diseases such as distemper, Rubarth's hepatitis and canine parvovirus. Vaccines are considered essential by the WSAVA (World Small Animal Veterinary Association). With the increase in vaccine skepticism, the single vaccine model no longer meets the owner's request. A particular interest has been paid in this manuscript to the adverse effects associated with vaccination and to the factors that promote their occurrence. Less alarming, the factors favoring vaccine failures also caught our attention: we must avoid any vaccination that would not lead to the establishment of lasting immunity, and avoid having animals that are thought to be immune when they are not.

The implementation of personalized and lighter protocols allows a major breakthrough in terms of reasoned vaccination. However, many veterinarians have expressed their concern because annual vaccination allows for an annual check-up. Indeed, a change from an annual visit to a triennial visit could have important consequences on the management and detection of many diseases. It is therefore recommended to each veterinarian to maintain the annual visits by valuing them accordingly to the owner's requests : vaccinations, pest control treatments, nutrition/education advice, answering the owners' questions, health check-up.

KEYWORDS:

VACCINE, VACCINATION, VACCINATION PROTOCOL, MEDICAL FOLLOW-UP, DOG, DOMESTIC CARNIVORE

JURY:

Chairperson: Pr Jean-Claude Pairon

1st Assessor: Pr Sophie Le Poder

2nd Assessor: Dr Delphine Le Roux