




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 26610

To cite this version:

Monier, Martin . *Les effets indésirables graves des vaccins chez le chat : étude rétrospective des déclarations de pharmacovigilance.* Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 128 p.

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

LES EFFETS INDESIRABLES GRAVES DES VACCINS CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE DES DECLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

MONIER Martin
Né(e), le 13/05/1994 à BRUGES (33)

Directeur de thèse : Mme Séverine BOULLIER

JURY

PRESIDENTE :
Mme Peggy GANDIA

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Séverine BOULLIER
M. Stéphane BERTAGNOLI

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

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

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

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

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
 Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

Remerciements

A Madame la présidente du jury Peggy GANDIA

Cheffe de service du laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie au CHU Toulouse

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Pour votre disponibilité et l'intérêt porté à mon travail.

Mes hommages les plus respectueux

A Madame Séverine BOULLIER

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service d'immunologie

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse et de m'accompagner tout au long de ce travail. Pour votre disponibilité, votre confiance et vos conseils précieux.

Mes plus sincères remerciements.

A Monsieur Stéphane BERTAGNOLI

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Service de virologie et infectiologie

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Sincères remerciements

Table des matières

Remerciements	6
Liste des abréviations	11
Table des tableaux.....	13
Table des figures	14
Introduction	15

Partie 1 : Etude bibliographique

I. Le système immunitaire, mécanisme de défense naturel du corps contre les infections.....	16
1. Les grandes fonctions du système immunitaire.....	16
2. L'immunité innée.....	16
a) La peau et les muqueuses, premières lignes de défense contre l'infection	17
b) La réaction inflammatoire	18
c) Les cellules effectrices de l'immunité innée	19
3. L'immunité acquise.....	21
a) L'immunité à médiation cellulaire.....	22
b) L'immunité à médiation humorale	24
c) Le développement des lymphocytes.....	26
d) La réponse mémoire.....	30
4. La transmission d'immunité.....	31
II. La vaccination.....	32
1. Historique de la vaccination vétérinaire	32
2. Principe et intérêt de la vaccination.....	33
3. Les types de vaccins	34
a) Vaccin viral vivant atténué.....	34
b) Vaccin inactivé	34
c) Vaccin sous unitaire	35
d) Vaccin vectorisé	35
4. Les adjuvants	35

a)	Leur rôle	35
b)	Leurs effets indésirables.....	36
5.	Les recommandations vaccinales.	37
a)	Principes généraux.....	37
b)	Politique vaccinale au sein d'une population	38
6.	Les maladies concernées	38
a)	Parvovirose féline	38
b)	Herpesvirose féline.....	40
c)	Calicivirose féline	42
d)	Leucose féline	44
e)	Rage	46
f)	Chlamydiophilose féline.....	48
II.	Les évènements indésirables post vaccinaux	49
1.	Les phénomènes d'hypersensibilité	49
a)	Type I	49
b)	Type II	51
c)	Type III	52
2.	Le Sarcome Félin au Site d'Injection (<i>Feline injection-site sarcome</i>, FISS)	52
3.	Le syndrome de boiterie du chaton (<i>limping syndrom</i>)	54
4.	Les suspicions de manque d'efficacité	54
III.	Règlementation du médicament vétérinaire	55
1.	Définition	55
2.	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	55
a)	Définition réglementaire.....	55
b)	Les différentes procédures d'obtention d'AMM	56
3.	Surveillance post AMM	57
a)	Principe de la surveillance	57
b)	Méthode d'évaluation de l'imputation des différents produits	58
4.	Fonctionnement du système de pharmacovigilance français	59
a)	L'organisation du système de pharmacovigilance.....	59
b)	Les acteurs du système de pharmacovigilance	60
c)	Rapports annuels de pharmacovigilance	62

Partie 2 : Résultats de l'étude statistique

I. Matériel et méthodes	64
II. Résultats	67
1. Estimation de la couverture vaccinale	67
2. Liste des vaccins commercialisés	67
3. Profil des animaux atteints	69
4. Les effets indésirables au sens strict	71
a) Incidence des effets indésirables graves	71
b) Imputation des différents syndromes	72
c) Aspect clinique des effets indésirables graves.....	73
d) Analyse comparée des délais d'apparition des syndromes.....	76
e) Analyse du taux de mortalité par syndrome	79
f) Impact du traitement sur le taux de survie des chats ayant développés une réaction évoquant une HS I	80
g) Etude comparée des vaccins.....	80
h) Résultats du PRRa comme outil de comparaison des différents vaccins administrés	83
i) Résultats du PRRa comme outil de comparaison du nombre de valences injectées simultanément.	85
5. Les suspicions de manque d'efficacité	85
6. Analyse comparée des cas imputés A et B versus cas imputés A, B et O/O1	88
a) Incidence des différents syndromes	88
b) Aspect clinique des effets indésirables graves.....	89
c) Analyse des délais d'apparition des différents syndromes	91
III. Discussion	94
1. Taux de vaccination et déclarations de pharmacovigilance	94
2. Profil des chats atteints	94
3. Effets indésirables <i>stricto sensu</i>	95
a) Incidence des syndromes post vaccinaux, comparaison avec la littérature	95
b) Imputation des différents syndromes	97
c) Etude comparée des vaccins.....	97
d) Impact du nombre de valences injectées selon le PRRa	99

e)	Impact du traitement sur le taux de survie des individus ayant développé une réaction évoquant une HS I	100
4.	Manque d'efficacité	100
5.	Analyse comparée des cas imputés A et B versus cas imputés A, B et	
O/O1	101	
a)	Proportion des cas imputés AB au sein des différents syndromes.....	101
b)	Comparaison des symptômes les plus cités par syndrome.....	102
c)	Comparaison des délais d'apparition.....	103
d)	Bilan de la comparaison entre les études AB et ABOO1	103
6.	Limites de l'étude	104
	Conclusion	106
	Bibliographie	110
	Annexe 1 : Les vaccins félines commercialisés en France entre 2014 et 2018, et les informations principales contenues dans leurs RCP.....	114
	Annexe 2 : Les recommandations vaccinales de la WSAVA 2015 selon le mode de vie du chat	123
	Annexe 3 : Protocole de primovaccination en fonction de l'âge à la première injection.....	126
	Annexe 4 : Les adjuvants vaccinaux et leurs effets secondaires.....	127

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

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

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

Anses : Agence nationale de sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOM : Anticorps d'origine maternelle

ARN : Acide ribonucléique

BCR : *B Cell Receptor*

C : Coryza

CDV : Comité de Directives de la Vaccination

CFIA : *Canadian Food Inspection Agency*

Ch : Chlamydiose

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNEVA : Centre Nationale d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

CPAF : Cytoponction à l'aiguille fine

CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon

DIVA : *Differentiating Infected from Vaccinated Animal*

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EMA : *European Medicines Agency*

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

FISS : *Feline injection-site sarcoma*

FCV : *Feline Calicivirus*

FeLV : *Feline Leukemia Virus*

FHV : *Feline Herpesvirus*
FPV : *Feline Parvovirus*
HS I/II/III/IV : Hypersensibilité de type 1/2/3/4
IFN- γ : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IRA : Insuffisance Rénale Aigue
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
LT- α : Lymphotoxine alpha
LTc : Lymphocyte T cytotoxique
LTh : Lymphocyte *T helper*
LTreg : Lymphocyte T *regulator*
MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*
NK : *Natural Killer*
PAF : *Platelets Activating Factor*
PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*
PCR : *Polymerase Chain reaction*
PRR : *Pattern Recognition Receptors*
PRRa : *Proportional Reporting Ratio*
PSUR : *Periodic safety update report*
R : Rage
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RT-PCR : *Reverse Transcriptase-PCR*
SARS : *Suspect Adverse Reaction Surveillance Scheme*
SNC : Système nerveux central
T : Typhus
TCR : *T Cell Receptor*
TGF- β : *Transforming Growth Factor beta*
TNF- α : *Tumor Necrosing Factor*
VeDDRA : *Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs*
WSAVA : *World Small Animal Veterinary Association*

Table des tableaux

Tableau 1 : Organisation des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Tableau 2 : La classification ABON

Tableau 3 : Tableau de contingence permettant le calcul du PRRa

Tableau 4 : Liste des vaccins commercialisés chez le chat en France en 2014 et 2018

Tableau 5 : *Preferred terms* associés aux symptômes les plus souvent décrits en fonction du syndrome post vaccinal observé

Tableau 6 : Comparaison par syndrome du nombre de vaccins pour lesquels le PRRa est calculable et significatif / calculable non significatif / non calculable

Tableau 7 : Valeurs de PRRa pour les associations « vaccin-syndrome post vaccinal » dont l'effectif est suffisant pour permettre le calcul

Tableau 8 : Valeurs de PRRa pour les associations syndrome post vaccinal-nombre de valences injectées conjointement dont l'effectif est suffisant pour permettre le calcul

Tableau 9 : *Preferred terms* associés aux symptômes les plus souvent décrits en fonction du syndrome post vaccinal observé en excluant les cas O/O1.

Tableau 10 : Comparaison de l'incidence de différents syndromes post vaccinaux avec les données de la littérature.

Tableau 11 : Souches vaccinales présentes dans les 7 vaccins dont l'association avec un syndrome post vaccinal est significative

Table des figures

Figure 1 : Description du système de pharmacovigilance vétérinaire français

Figure 2 : Comparaison de la répartition par classe d'âge des chats réagissant à la vaccination et de la population féline Française

Figure 3 : Incidence et effectifs associés des syndromes post vaccinaux

Figure 4 : Imputation attribuée à chaque syndrome en pourcentage de notation

Figure 5 : Délai d'apparition des 5 principaux syndromes observés suite à l'injection vaccinale

Figure 6 : Incidence des effets indésirables observés avec chaque vaccin

Figure 7 : Incidence par vaccin des cas de suspicion de manque d'efficacité et valences associées à chaque produit

Figure 8 : Proportion des différentes valences imputées dans les cas de suspicion de manque d'efficacité

Figure 9 : Proportion des notes d'imputation obtenues dans les cas de suspicion de manque d'efficacité

Figure 10 : Incidence et effectifs associés des syndromes post vaccinaux en excluant les cas O/O1

Figure 11 : Délai d'apparition des 4 principaux syndromes observés suite à l'injection vaccinale en excluant les cas O/O1

Introduction

La vaccination est l'un des fondements de la médecine vétérinaire, et assure la lutte contre des maladies infectieuses graves. En prévenant la contraction de la maladie ou en atténuant ses symptômes, elle protège les populations animales, et réduit le risque de transmission à l'homme de maladies zoonotiques.

Motif de consultation vétérinaire fréquent, l'acte vaccinal ne doit cependant pas être banalisé. En effet, les vaccins peuvent provoquer des effets indésirables, parfois graves, dont la plupart sont connus et regroupés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). La vaccination, considérée à tort comme un acte banal par certains propriétaires, se heurt également à de nombreux septiques. L'apparition de ces effets peut alors être source d'inquiétude et d'incompréhension. Il est donc important de réévaluer constamment la balance bénéfique/risque de la vaccination pour sensibiliser et conseiller au mieux le public ciblé.

La pharmacovigilance vétérinaire permet à la fois d'évaluer la fréquence d'apparition des effets connus, leurs facteurs de risques, ainsi que de détecter des effets inattendus/rares, ou n'affectant qu'une certaine partie de la population. Basée sur des déclarations provenant du terrain, elle recueille et analyse des données représentatives de la population.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la pharmacovigilance vétérinaire, et vise à réévaluer la balance bénéfique/risque de la vaccination chez le chat en France. Elle se base sur les déclarations de pharmacovigilance spontanées chez le chat, en se limitant aux cas graves.

La première partie de ce travail rappelle l'organisation du système immunitaire et son rôle dans la vaccination, les principales maladies contre lesquelles un vaccin existe, ainsi que le système de pharmacovigilance français. La seconde partie analyse et interprète les effets indésirables graves observées chez le chat *via* ce système de pharmacovigilance.

Partie 1 : Etude bibliographique

I. Le système immunitaire, mécanisme de défense naturel du corps contre les infections

1. Les grandes fonctions du système immunitaire

Les organismes vivants animaux sont en permanence en contact avec des micro-organismes, certains étant pathogènes, et doivent se défendre en conséquence. Le système de défense mis en place, appelé système immunitaire, possède une composante innée et une acquise, et présente 4 fonctions principales. Le premier rôle est la reconnaissance des agents pathogènes, et met en jeu des cellules des systèmes immunitaires acquis et inné. La deuxième fonction du système immunitaire est de contenir, et si possible d'éliminer l'infection (par le biais de mécanismes et d'effecteurs que nous verrons par la suite plus en détail).

La réponse immunitaire ainsi créée peut-être dévastatrice vis-à-vis du pathogène, mais peut également le devenir contre l'organisme, et doit donc s'autoréguler, ce qui constitue son troisième rôle. Enfin, le système immunitaire doit être capable de reconnaître et éliminer efficacement un pathogène qu'il a déjà rencontré, grâce à la mise en place d'une immunité mémoire. Cette quatrième fonction repose uniquement sur le système immunitaire acquis, et est à la base du principe de vaccination. (MURPHY 2008)

2. L'immunité innée

Apparue il y a près de 800 millions d'années, l'immunité innée (également appelée naturelle ou non adaptative) est la première ligne de défense vis-à-vis de l'infection. Son mode d'action est invariable, et ne s'adapte pas aux micro-organismes au cours de l'évolution. Elle est caractérisée par sa rapidité de mise en place en tout point de l'organisme, en 0 à 96h, et sa capacité à différencier le soi du non soi. (E. Espinosa 2010). Elle permet d'éliminer plus de 99% des micro-organismes pathogènes pénétrant dans l'organisme. (MURPHY 2008)

Cette immunité s'appuie sur la reconnaissance non spécifique de caractères microbiens conservés au cours de l'évolution, les *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Ces motifs sont de nature variée, comme par exemple le lipopolysaccharide des bactéries Gram -, le glycolipide des mycobactéries, ou encore

l'acide ribonucléique (ARN) double brin des virus. La reconnaissance de ces motifs comme protéine du non soi est à la base de l'immunité innée, et est rendue possible par des molécules présentes à la surface des cellules immunitaires, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*). (Hoffmann 1999 ; Takeuchi, Akira 2010)

a) La peau et les muqueuses, premières lignes de défense contre l'infection

La peau et les diverses muqueuses (respiratoire, digestive, génitale...) sont des interfaces entre l'organisme et l'environnement, et sont constituées de surfaces épithéliales douées de propriétés antimicrobiennes physiques, chimiques et microbiologiques.

En effet, les cellules épithéliales sont liées entre elles par des jonctions serrées, formant un rempart contre la pénétration de pathogènes et donc une barrière physique efficace. Les épithélia internes sécrètent du mucus afin de piéger les micro-organismes et prévenir leur invasion, grâce à des glycoprotéines appelées mucines. Dans le cas de la muqueuse respiratoire, ce mucus est produit et éliminé en permanence grâce à l'appareil muco-ciliaire.

Les surfaces épithéliales sécrètent également des substances chimiques, bactéricides ou bactériostatiques. On trouve par exemple dans les larmes et la salive la phospholipase A2 ou le lysozyme, et dans l'estomac des enzymes digestives, des acides biliaires ainsi qu'un milieu au pH acide. On retrouve également dans presque toutes les muqueuses la sécrétion de peptides antimicrobiens, qui enveloppent les agents pathogènes pour faciliter la phagocytose.

Enfin, la peau et certaines muqueuses hébergent une flore non pathogène dite commensale qui permet par compétition de restreindre l'accès aux agents pathogènes. Une partie de cette flore commensale sécrète même des substances anti-microbiennes. En revanche, cette flore peut, dans certaines conditions, devenir pathogène si l'équilibre entre croissance bactérienne et élimination par le système immunitaire est rompu.

Ces surfaces épithéliales hébergent également des structures lymphoïdes particulières appartenant à l'immunité acquise, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (*Mucosa Associated Lymphoid Tissues*, MALT), que nous développerons par la suite. (MURPHY 2008)

b) La réaction inflammatoire

Son rôle dans la réponse immunitaire

La réaction inflammatoire joue 3 rôles dans la lutte contre l'infection. Tout d'abord, elle provoque une vasodilatation périphérique, et l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales afin d'augmenter le nombre de molécules et cellules effectrices (e.g les macrophages) arrivant sur le site et ainsi favoriser la destruction des micro-organismes (phénomène connu sous le nom d'extravasation). Ensuite, elle favorise la coagulation des micro-vaisseaux proches du site infectieux afin de créer une barrière physique à la diffusion des agents pathogènes. Pour finir, elle stimule la réparation des tissus lésés. Macroscopiquement, l'inflammation se caractérise par une rougeur, une douleur, de la chaleur et un gonflement.

Lors d'une réaction inflammatoire, les premières cellules immunitaires arrivant sur le site sont les neutrophiles et les monocytes, ces derniers se différenciant en macrophages ou en cellules dendritiques. Les macrophages sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires, les prostaglandines, les leucotriènes et les facteurs d'activation plaquettaire (*Platelets Activating Factor*, PAF).

Par la suite, la diminution de la perméabilité vasculaire permet à des protéines plasmatiques, à du sérum et aux lymphocytes de rejoindre le site inflammatoire. Cette fuite de fluide plasmatique vers les tissus est à l'origine de la douleur et du gonflement observé macroscopiquement. (MURPHY 2008)

Le système du complément

Il s'agit d'un ensemble de protéines plasmatiques qui interagissent ensemble afin d'induire une réponse inflammatoire et d'opsoniser le pathogène, c'est-à-dire le recouvrir afin de faciliter sa destruction. Certaines de ces protéines sont des protéases qui doivent être clivées afin d'être activées, à l'instar du pepsinogène gastrique. La présence du pathogène au site d'infection permet l'activation de ce système, qui induit une réponse inflammatoire puissante. Ce système peut être activé de 3 façons différentes :

- ➔ Par la voie classique, *via* la fixation de la première protéine du système, C1q, sur la surface du pathogène
- ➔ Par la voie des lectines, *via* la fixation de protéines sur le carbohydrate présent à la surface du pathogène, comme *la Mannan Binding Lectin*

→ Par la voie alterne, *via* la fixation spontanée de la protéine activée C3 sur le pathogène.

Quelle que soit la voie d'activation suivie, le complément permet le recrutement de cellules inflammatoires et immunitaires, l'opsonisation des agents pathogènes, ainsi que la destruction directe des micro-organismes. Très puissant, ce système est soumis à une régulation très fine. Les molécules effectrices sont en effet inactivées si elles ne se fixent pas rapidement à la surface de l'agent pathogène. (MURPHY 2008; Tizard 2008)

c) Les cellules effectrices de l'immunité innée

Les macrophages

Les macrophages résident dans la quasi-totalité des tissus, et dérivent de la lignée myéloïde de l'hématopoïèse, et plus particulièrement des monocytes sanguins. Selon leur localisation, ils peuvent se différencier, en ostéoclastes dans les tissus osseux, en cellules de Küpffer dans le foie, ou encore en microglies dans le système nerveux central (SNC). D'une durée de vie relativement longue (plusieurs mois), ils possèdent différents rôles, dont le principal est la reconnaissance et la phagocytose des agents pathogènes. Les macrophages permettent également d'orchestrer la réponse immunitaire, par induction d'une réponse inflammatoire et par recrutement de nouveaux effecteurs. Enfin, ils jouent un rôle dans l'élimination des débris cellulaires et des cellules sénescents au sein de l'organisme.

Les macrophages, continuellement renouvelés par les monocytes quittant le compartiment sanguin pour se différencier dans les tissus, sont les premières cellules du système immunitaire rencontrées par le micro-organisme suite à son invasion de l'organisme. Après reconnaissance du PAMP (et donc du caractère étranger ou « non soi » du micro-organisme), ce dernier est internalisé dans le macrophage au sein d'une vésicule appelée phagosome, qui fusionne avec des granules cytoplasmiques contenant des peptides, des enzymes et des protéines pour former le phagolysosome ; puis est détruit : c'est la phagocytose.

D'autres voies de destruction du pathogène existent, comme l'explosion respiratoire (*respiratory burst*). Les macrophages permettent donc d'éliminer de façon non spécifique les pathogènes présents dans le milieu extracellulaire.

Lors d'une infection, les macrophages vont également sécréter de petites protéines médiatrices de l'inflammation, les cytokines et les chémokines, qui permettront le recrutement de nouveaux effecteurs, comme les granulocytes neutrophiles, sur le site de l'infection. (MURPHY 2008)

Les cellules *Natural Killer* (NK)

Nous avons vu précédemment que les macrophages jouent un rôle de sentinelle et de défense de l'organisme dans le compartiment extracellulaire. En revanche, certains pathogènes intracellulaires parviennent à pénétrer les cellules avant destruction par les phagocytes. Dans ce cas, le système immunitaire doit être capable de détecter et de détruire les cellules infectées, c'est le rôle des cellules NK.

Ce sont de grandes cellules granuleuses dérivant de la lignée lymphoïde et circulant dans le compartiment sanguin. Elles sont activées par les cytokines produites par les macrophages et éliminent de façon non spécifique les cellules infectées par des agents viraux ou bactériens intracellulaires. La reconnaissance de ces cellules s'appuie sur la présentation de signaux de détresse par les cellules infectées, et notamment une modification ou une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH 1). En effet, la reconnaissance de ce signal inhibe la destruction de la cellule. La cellule NK va ensuite déclencher l'apoptose (mort programmée) de la cellule cible par la voie enzymatique de la perforine-granzyme. (MURPHY 2008)

Les granulocytes

Séparés en trois catégories, les granulocytes regroupent les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles. Ces cellules possèdent une ou plusieurs granulations dans leur cytoplasme. Leur durée de vie est relativement courte comparée aux macrophages, de l'ordre de quelques jours seulement.

Les plus nombreux, les neutrophiles, jouent un rôle dans la lutte contre les infections bactériennes et virales. Les éosinophiles et les basophiles jouent un rôle dans la lutte antiparasitaire, et sont impliqués dans certains phénomènes d'allergies, que nous détaillerons par la suite. (MURPHY 2008)

Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentes dans les tissus, disposant de longs prolongements cytoplasmiques semblables aux dendrites des cellules nerveuses. Ces cellules participent, avec les macrophages et les neutrophiles, à la phagocytose des micro-organismes environnants. Leur principal rôle n'est pas l'élimination des micro-organismes, mais la présentation d'antigènes pathogènes à leur surface afin d'activer les effecteurs de l'immunité adaptative (lymphocytes). Les cellules dendritiques sont donc spécialisées dans la présentation d'antigènes, d'où leur appellation : Cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Du fait de leur caractère motile, elles peuvent migrer à travers les tissus jusqu'au nœud lymphatique le plus proche lorsqu'elles ont rencontré un pathogène, afin de le présenter. Les pathogènes intracellulaires seront présentés *via* le CMH 1, tandis que les pathogènes extracellulaires le seront par le biais du CMH 2. (MURPHY 2008)

3. L'immunité acquise

Apparue il y a près de 400 millions d'années, l'immunité adaptative permet l'élimination des pathogènes ayant échappé à l'immunité innée. En effet, bien qu'efficaces, les mécanismes de reconnaissance des pathogènes de l'immunité innée ne sont pas infaillibles, le nombre de structures microbiennes détectables étant limité. A l'inverse, l'immunité adaptative permet, théoriquement, la reconnaissance d'une infinité de motifs.

Cette immunité présente certaines caractéristiques. Tout d'abord, ses mécanismes effecteurs ne préexistent pas, ils sont acquis de façon spécifique face à une menace donnée et sont par la suite conservés sous la forme d'une immunité mémoire. Le système immunitaire adaptatif se construit donc tout au long de la vie de l'individu en fonction des pathogènes rencontrés.

On définit 2 types d'immunités acquises en fonction de leur fonction et de leurs effecteurs : l'immunité à médiation cellulaire, mettant en jeu les lymphocytes T principalement dans la lutte contre les agents intracellulaires, et l'immunité à médiation humorale, dont les agents sont les lymphocytes B, impliqués dans la lutte contre les pathogènes extracellulaires. (E. Espinosa 2010; Bonilla, Oettgen 2010)

a) L'immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire repose sur un type cellulaire particulier : les lymphocytes T (LT). Ces derniers dérivent de la lignée lymphoïde, sont produits dans la moelle osseuse puis subissent différents processus de sélection dans les organes lymphoïdes primaire et secondaire. Suite à cette sélection, le lymphocyte est capable de reconnaître spécifiquement un antigène, présenté par une CPA par le biais du CMH. Il se déplace constamment dans l'organisme, passant successivement par les compartiments sanguin et lymphatique, la rate et les MALT, ce qui facilite sa rencontre avec les CPAs.

Lorsqu'un LT naïf est mis en contact avec son antigène spécifique par le biais du *T cell receptor* (TCR) ainsi que les facteurs de co-stimulation nécessaires à sa stimulation (B7.1 et B7.2) (le plus souvent dans un nœud lymphatique) il se multiplie activement pendant plusieurs jours, c'est l'expansion monoclonale, puis se différencie en cellules effectrices. Contrairement à son activation, son action sur ses cellules cibles ne nécessite pas de facteurs de co-stimulation. (MURPHY 2008)

Le lymphocyte T CD8

Le LT CD8, capable de reconnaître les peptides microbiens présentés *via* le CMH 1, se différencie en Lymphocyte T cytotoxique (LTc) dont le rôle sera d'éliminer les cellules infectées par des pathogènes intracellulaires (à la manière des cellules NK de l'immunité innée). Le mécanisme de cytotoxicité principal est la libération de granules cytotoxiques, contenant au moins 3 protéines différentes : perforine, granzyme et granulysine. Ce cocktail enzymatique induit l'apoptose de la cellule cible par activation de capsases. Une fois la cellule cible détruite, les débris cellulaires sont rapidement éliminés par les macrophages.

A cause de leur potentiel destructeur, les LT CD8 naïfs nécessitent plus de facteurs de stimulation pour être activés que les LT CD4 naïfs. Ils peuvent être activés de 2 façons différentes. D'une part les cellules dendritiques peuvent favoriser la sécrétion d'interleukine 2 (IL-2) par les LT CD8 afin de stimuler leur propre prolifération et différenciation. Si toutefois la cellule dendritique ne fournit pas un signal suffisant pour activer le LT CD8, un LT CD4 peut stimuler la cellule dendritique pour qu'elle exprime une plus grande quantité d'antigènes à sa surface afin d'atteindre le seuil suffisant pour activer le LT CD8. D'autre part, le LT CD4 peut également produire de l'IL-2 afin de favoriser la différenciation des LT CD8.

Les LT CD8 jouent également un rôle en sécrétant des cytokines, comme le facteur de nécrose tumoral (TNF- α), l'interféron gamma (IFN- γ) ainsi que la lymphotoxine alpha (LT- α). (MURPHY 2008)

Le lymphocyte T CD4

Le LT CD4, capable de reconnaître les peptides microbiens présentés *via* le CMH 2, peut acquérir différents phénotypes, produisant chacun différentes cytokines :

- *Helper 1* (Th1), dont le rôle est de stimuler la phagocytose par sécrétion d'IFN- γ , et notamment d'éliminer des pathogènes ayant acquis la capacité de résister à la dégradation par le phagolysosome. En effet, un macrophage stimulé par un LTh1 fusionnera plus efficacement ses phagosomes et lysosomes, et synthétisera des peptides antimicrobiens, des protéases, de l'oxyde nitrique et des radicaux libres, qui lui confèrent une meilleure efficacité antimicrobienne et antiparasitaire. Le phénotype Th1 permet également de stimuler la production d'anticorps en activant les lymphocytes B, et d'orienter la production de ces anticorps vers un isotype particulier. Parmi les cytokines produites par ce phénotype, on retrouve l'IFN- γ , l'IL-2 et l'IL-12.
- *Helper 2* (Th2) stimule également la production d'anticorps, et est requis pour la production d'immunoglobulines E (IgE), un anticorps dirigé contre les parasites et impliqué dans les phénomènes d'hypersensibilité. Les LTh2 sécrètent notamment l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-13.
- *Helper 17* (Th17) impliqué dans la stimulation des granulocytes neutrophiles et la lutte antibactérienne, il produit l'IL-17. Il permet également de stimuler la réponse inflammatoire aigue en recrutant des granulocytes neutrophiles sur le site infectieux.
- *Tréglulateur* (Treg) permet d'inhiber l'action des autres LT afin de limiter l'intensité de la réponse, et ainsi éviter les atteintes auto-immunes. Ces LT sécrètent de l'IL-10 et le facteur de croissance transformant β (TGF- β), cytokines ayant une action inhibitrice sur les autres phénotypes.

Les phénotypes Th1 et Th2 peuvent cohabiter lors d'une infection, mais l'un des phénotypes est toujours dominant et a un effet inhibiteur sur l'autre. L'orientation vers un phénotype majoritaire survient dès le début de l'infection, et est notamment déterminée par les cytokines produites par les effecteurs de l'immunité innée face

aux pathogènes, ce qui démontre le lien étroit entre immunité innée et adaptative et leur collaboration dans la défense de l'organisme. Il est intéressant de noter que la stimulation des macrophages par les LTh1 est très efficace contre les bactéries et les parasites, mais peut causer des lésions tissulaires, et nécessite donc une fine régulation par les LT.

Enfin, les LTh1 permettent également la destruction des macrophages sénescents, la stimulation de la production de macrophages par la moelle osseuse ainsi que le recrutement de nouveaux macrophages sur le site infectieux. Le LTh1 est donc bien le coordinateur principal de la lutte contre les pathogènes intracellulaires. (MURPHY 2008)

b) L'immunité à médiation humorale

Le lymphocyte B

L'immunité à médiation humorale cible le milieu extracellulaire, grâce à un type cellulaire particulier, le lymphocyte B (LB), sécréteur d'anticorps. L'activation des LB nécessite la présentation de son antigène spécifique *via* le *B cell receptor* (BCR), ainsi que, le plus souvent, l'intervention du LTh spécifique de l'antigène. Ce LTh peut agir par le biais du ligand CD 40, par la sécrétion de cytokines, ou par des ligands de la famille des TNF. Une fois activé, le LB se différencie en cellule sécrétrice d'anticorps : le plasmocyte.

Les anticorps ainsi produits vont se fixer sur le pathogène (ou sur sa toxine), et former le complexe anticorps-antigène, plus couramment appelé complexe immun. De par cette liaison, ils peuvent agir de 3 façons différentes. Tout d'abord, ils peuvent occuper les sites de liaison du pathogène avec ses cellules cibles, l'empêchant ainsi d'y exercer son action, on parle de neutralisation. Ensuite, ils peuvent communiquer avec les macrophages environnants, par le biais du récepteur Fc, pour faciliter la phagocytose du pathogène : on parle d'opsonisation. Pour finir, les anticorps peuvent activer la voie classique du système du complément, et ainsi favoriser la phagocytose ou entraîner directement la destruction du pathogène. Le type de réaction engagée par l'anticorps est prédéterminé par l'isotype de sa chaîne lourde. (MURPHY 2008)

Les immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines constituées de quatre chaînes (deux légères et deux lourdes) reliées entre elles par des ponts disulfures. Au sein des immunoglobulines, on retrouve les anticorps, la forme sécrétée du BCR. D'un point de vue fonctionnel, ce sont des structures constituées d'une partie constante hébergeant les fonctions effectrices de l'anticorps et d'une partie variable responsable de la reconnaissance du pathogène. Cette partie variable peut théoriquement prendre une infinité de formes, et peut donc reconnaître une infinité de pathogènes. Cette diversité est créée par un ensemble de réarrangement de gènes au cours de la maturation du LB.

Par ce mécanisme, une centaine de gènes différents peuvent s'assembler et former plusieurs milliers de récepteurs différents. De plus, lors de l'assemblage des segments de gènes, des nucléotides peuvent être ajoutés ou retirés, ce qui permet de générer une variabilité phénoménale. Ainsi, une centaine de gènes peuvent conduire à 10^6 récepteurs différents.

De la même façon que les agents pathogènes, les anticorps doivent être capables de se distribuer dans l'ensemble de l'organisme. Leur répartition tissulaire est définie par l'isotype de leur chaîne lourde.

Il existe différentes classes d'immunoglobulines. Les premières à être produites lors d'une réponse immunitaire sont les IgM, en tout début d'infection, et sont donc assez peu spécifiques du pathogène. En revanche, leur structure pentamérique leur permet de fixer un grand nombre d'antigènes à la fois, et d'activer efficacement le système du complément. Du fait de leur forme et de leur taille, on les retrouve principalement dans le compartiment sanguin, ce qui permet de contrôler précocément le passage des micro-organismes dans le sang.

Les autres classes d'immunoglobulines comme les IgG, les IgE et les IgA sont plus petites, et sont beaucoup plus affines pour les récepteurs antigéniques. Les IgG et les IgA ont un rôle similaire, mais une distribution dans l'organisme différente.

Les IgG ont une localisation majoritairement tissulaire, tandis que les IgA se retrouvent principalement dans les épithélia. Ces 2 classes d'immunoglobulines neutralisent efficacement les agents pathogènes (virus, bactéries ou toxines), en

occupant leurs sites de fixation, les empêchant ainsi d'interagir avec leurs récepteurs cibles.

Enfin, les IgE, présentes en faible quantité dans le sang et le milieu extracellulaire, sont capables de stimuler la libération de médiateurs chimiques tels que l'histamine par les mastocytes : on parle de dégranulation.

L'action des anticorps permet donc la neutralisation des antigènes et leur élimination par l'activation du système du complément, mais ce n'est parfois pas suffisant. Des cellules effectrices accessoires possédant le récepteur Fc peuvent reconnaître le micro-organisme pathogène, si tant est qu'il soit recouvert par des anticorps. Dans ce cas, ces cellules accessoires peuvent faciliter la phagocytose des agents pathogènes. Elles peuvent également stimuler la destruction de cellules infectées recouvertes d'anticorps par les cellules NK.

Les récepteurs Fc des mastocytes sont spécifiques des IgE et des IgG. Leur activation entraîne la libération de médiateurs chimiques comme l'histamine, de cytokines telles que TNF- α et le recrutement de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Ils jouent un rôle clé dans la l'élimination de parasites trop gros pour être phagocytés, en libérant directement à leur contact des substances toxiques. (MURPHY 2008)

c) Le développement des lymphocytes

On distingue 2 types d'organes lymphoïdes : les primaires (thymus et moelle osseuse) dans lesquels les lymphocytes sont produits et subissent une maturation, et les secondaires (nœuds lymphatiques périphériques, rate et MALT) où ils sont en contact avec les agents pathogènes, et où ils sont sélectionnés.

Les organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse

La moelle osseuse se trouve dans la cavité centrale des os du squelette axial et des os longs. Organe lymphoïde primaire, elle est responsable de la production des cellules du sang, érythrocytes, granulocytes, monocytes, lymphocytes et plaquettes. Ce phénomène, l'hématopoïèse est un processus continu impliquant les cellules souches appelées progéniteur multipotent. Ce progéniteur se différencie ensuite en progéniteur commun myéloïde, à l'origine des granulocytes, des

érythrocytes et des plaquettes, ou en progéniteur commun lymphoïde, à l'origine des lymphocytes et cellules NK. Les lymphocytes B et T sont donc produits dans la moelle osseuse, mais seuls les LB y subissent une maturation. (Travlos 2006)

Le thymus

Chez le chat, le thymus est localisé dans le médiastin péricardique, ventralement au cœur et à l'arc aortique. Anatomiquement, cet organe présente une structure corticomédullaire, et est constitué de 2 lobes reliés par un isthme. Il est le siège de la différenciation/maturation des LT immatures. Les lymphocytes immatures pro-T migrent depuis la moelle osseuse dans vers le thymus *via* la jonction corticomédullaire et suivent 4 stades de maturation en traversant le cortex puis la medulla, jusqu'à rejoindre la circulation comme LT mature. Cette maturation consiste en changement de taille, et de réarrangement de gènes du TCR. (Pearse 2006; Tizard 2008)

Les organes lymphoïdes secondaires

La rate

Localisée chez le chat dans l'abdomen directement derrière le diaphragme, la rate est le plus gros filtre de l'organisme. Elle joue également un rôle dans le stockage des globules rouges et des plaquettes, dans le recyclage du fer, et assure la production de globules rouges chez le fœtus. Anatomiquement, cet organe se compose de sinus sanguins à l'origine de la filtration du sang et de l'élimination des érythrocytes vieillissants (pulpe rouge), d'amas de tissus lymphoïdes (pulpe blanche) et d'une zone de jonction entre ces 2 structures (zone marginale). L'organe est entouré d'une capsule fibreuse de laquelle émanent des trabécules soutenant le système vasculaire. Au sein de la pulpe blanche, les LB et LT sont compartimentés dans des zones différentes. Il est intéressant de noter que la pulpe blanche appartient à l'immunité adaptative, tandis que la zone marginale, de par sa population de macrophages spécifique, joue un rôle à la fois dans l'immunité acquise et innée. (Cesta 2006a; Mebius, Kraal 2005; Tizard 2008)

Lorsqu'une CPA migre dans le sang, elle est filtrée à travers la zone marginale, puis est dirigée vers la pulpe blanche. Elle va ensuite stimuler la survie et la différenciation d'un LB spécifique en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, et en parallèle stimuler l'activation d'un LT spécifique qui va participer au processus de différenciation du LB. Ainsi, grâce à sa compartimentation, la rate permet à la fois la

phagocytose d'érythrocytes, la capture et la destruction des pathogènes, et également l'induction de la réponse immunitaire adaptative. (Mebius, Kraal 2005)

Les nœuds lymphatiques

Alors que la rate filtre le sang, les nœuds lymphatiques ont pour rôle de filtrer la lymphe, dérivant du fluide interstitiel et collectée par le circuit lymphatique. Ce système lymphatique collecte le liquide extracellulaire produit par filtration du sang contenant les pathogènes et les cellules présentatrices d'antigène. Les nœuds lymphatiques, une soixantaine chez le chat, sont des organes lymphoïdes organisés selon un plan corticomédullaire et entourés d'une capsule fibreuse, qui se trouvent aux points de convergence des vaisseaux lymphatiques. (Willard-Mack 2006)

La lymphe pénètre le nœud lymphatique *via* les vaisseaux lymphatiques afférents, traverse un réseau de sinus, qui se rejoint pour former le vaisseau efférent au niveau du hile. Le nœud lymphatique a un double rôle, comme la rate : c'est un lieu d'élimination directe des pathogènes par phagocytose et d'activation de l'immunité acquise. Ils sont également des indicateurs macroscopiques d'une infection : le nœud lymphatique drainant une zone anatomique dans laquelle siège une infection est fréquemment hypertrophié. (Willard-Mack 2006)

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, ou MALT

Comme nous l'avons vu précédemment, les muqueuses constituent une barrière physico-chimique et microbiologique efficace contre beaucoup de pathogènes. Cependant, dans certaines conditions (comme une brèche, ou dans le cas d'un micro-organisme ayant développé des stratégies d'évitement), ces mécanismes de défense peuvent être dépassés. Ces surfaces épithéliales hébergent donc des structures lymphoïdes : les MALT. Cette immunité mucoale est présente dans le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires supérieures et profondes, les glandes lacrymales, salivaires, mammaires...

Ces MALT possèdent une dénomination spécifique selon le type de tissus dans lequel ils résident (**Tableau 1**). Dans le tractus digestif, le GALT est composé des nœuds lymphatiques mésentériques, des plaques de Peyer, de follicules lymphoïdes isolés, des tonsilles (linguales et palatines) et de l'appendice. (MURPHY 2008)

Tableau 1 : Organisation des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Type d'appareil/organes	Sigle	Dénomination
Appareil digestif intestinal	GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
Appareil respiratoire profond	BALT	Bronchus Associated Lymphoid Tissue
Appareil respiratoire superficiel	NALT	Nasal Associated Lymphoid Tissue
Tissu Conjonctif	CALT	Conjunctival Associated Lymphoid Tissue
Peau	SALT	Skin Associated Lymphoid Tissue
Larynx	LALT	Larynx Associated Lymphoid Tissue
Canal lacrymal	LDALT	Lacrymal Duct Associated Lymphoid Tissue
Vulvo-vaginal	VALT	Vulvovaginal Associated Lymphoid Tissue

Regroupant près de 80% des cellules immunitaires de l'organisme, ces MALT possèdent 3 rôles : protection des muqueuses contre la colonisation et l'invasion par des pathogènes, blocage de réactions inflammatoires non désirées suite au franchissement de la barrière épithéliale par certains antigènes, et prévention de l'internalisation de bactéries commensales. (Anjuère, Czerkinsky 2007)

On retrouve dans le GALT des cellules épithéliales particulières, les cellules M, qui capturent les antigènes de la lumière intestinale et les délivrent aux cellules dendritiques. En plus de ces structures lymphoïdes organisées, la muqueuse digestive possède un énorme répertoire de lymphocytes. On retrouve majoritairement des LT CD8 dans l'épithélium, et un mélange de LT CD4, LT CD8, plasmocytes, macrophages et cellules dendritiques dans la *lamina propria*. Lorsqu'un lymphocyte reconnaît un antigène piégé par une cellule M, il va migrer jusqu'au canal thoracique en passant par les nœuds lymphatiques mésentériques, puis circuler dans tout l'organisme et revenir dans la muqueuse infectée, ainsi que dans toutes les autres muqueuses de l'organisme. (MURPHY 2008; Cesta 2006b)

Les processus de sélection des lymphocytes

Les lymphocytes dérivent tous de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes et plus particulièrement de la lignée lymphoïde. La spécialisation en LB ou LT dépend des interactions de la cellule souche avec les cellules stromales environnantes. Ces dernières sécrètent des cytokines et chémokines qui vont orienter la différenciation lymphocytaire vers l'un ou l'autre type. En fonction de leur

nature, ils auront un lieu de différenciation différent : la moelle osseuse pour le lymphocyte B, et le thymus pour le lymphocyte T.

Le LB, unique une fois différencié grâce aux mécanismes évoqués plus haut (réarrangement de gènes) est testé avant de rejoindre un organe lymphoïde secondaire afin d'évaluer sa tolérance vis-à-vis du « soi » : on parle de tolérance centrale. Dans l'éventualité où il échapperait à ce processus de sélection, un LB auto-réactif pourra être identifié et éliminé plus tard : on parle de tolérance périphérique.

De la même façon, le LT est testé dans le thymus avant de rejoindre la circulation lymphatique afin d'évaluer sa réactivité vis à vis des cellules de l'organisme, et son efficacité envers les antigènes. On parle d'une double sélection, positive et négative.

Une fois sélectionné, le lymphocyte est à la fois inoffensif pour l'organisme, et efficace contre les antigènes des micro-organismes pathogènes. Cependant, il doit encore entrer en contact avec son antigène spécifique pour être sélectionné et se multiplier activement. Il va donc rejoindre la circulation lymphatique et rejoindre les nœuds lymphatiques, dans lesquels les CPAs vont également migrer après capture d'un antigène. (MURPHY 2008)

d) La réponse mémoire

La mise en place d'une mémoire immunologique est l'élément le plus important de la réponse immunitaire adaptative. Cette réponse permet de prendre en charge plus rapidement et plus efficacement les antigènes déjà rencontrés par l'organisme.

Lors d'une rencontre avec un antigène, en plus de se différencier en cellules effectrices, une partie des LB et LT se différencie en lymphocytes mémoire. Les LTh mémoire apparaissent très rapidement et atteignent un plateau 5 jours après l'infection environ. En revanche, les LB mémoire apparaissent quelques jours plus tard, puisqu'ils ont besoin de LTh pour être activés, et atteignent un plateau après environ 1 mois.

Lors d'une première rencontre avec un antigène, les LB sécrètent majoritairement des IgM de faible affinité. Lors d'une nouvelle stimulation, les LB

mémoire sécrètent cette fois-ci des immunoglobulines beaucoup plus affines, les IgG et les IgA. Ils expriment également plus efficacement les molécules du CMH II, et peuvent donc plus facilement jouer le rôle de CPA. Enfin, on note une augmentation de leur expression de facteurs de co-stimulation, leur permettant d'interagir avec les LTh avec de plus petites doses d'antigène, et donc commencer la production d'anticorps plus rapidement que lors d'une première rencontre. Les anticorps produits lors de la première infection peuvent également persister dans l'organisme, et dans certains cas éliminer le pathogène sans activation des LB lors d'une ré-infection.

Les lymphocytes T, quant à eux, sont produits en grande quantité lors de la première exposition, puis diminuent par un facteur 100 mais atteignent un niveau basal 100 à 1 000 supérieur à celui précédant l'infection. Après le retour au repos, les LT mémoire continuent d'exprimer des marqueurs propres aux cellules activées, comme le CD44, et la protéine Bcl-2 qui favorisent la survie de la cellule et expliquent la longue durée de vie des LT CD8 mémoire. Les LT CD4 et CD8 peuvent se différencier en 2 types de cellules mémoire. Les premières, appelées cellules mémoire effectrices, peuvent se transformer très rapidement en LT actifs et sécréteurs d'IFN- γ , d'IL-4 et d'IL-5 lors d'une nouvelle exposition. Les secondes, appelées cellules mémoire centrales, peuvent plus facilement circuler dans les zones T des organes lymphoïdes périphériques. (MURPHY 2008)

4. La transmission d'immunité

Lors des premières semaines de vie, le chaton présente une immunité compétente mais naïve. La protection passe par le transfert d'anticorps d'origine maternelle (AOM), *via* le placenta et/ou le *colostrum*. Celui-ci contient des immunoglobulines, des leucocytes, et des facteurs antimicrobiens non spécifiques comme le lysozyme, la lactoferrine, les lymphokines... Ces anticorps persistent dans l'organisme, puis finissent par disparaître, entre 12 et 16 semaines, selon la variabilité interindividuelle.

Cette cinétique de décroissance est à la base du protocole de primovaccination. En effet, les recommandations vaccinales de la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) incluent plusieurs injections de

primovaccination, la dernière étant à 16 semaines de vie, afin de protéger tous les individus.

II. La vaccination

1. Historique de la vaccination vétérinaire

Dès le Ve siècle, il fut remarqué que les individus qui survivaient à la variole étaient immunisés vis-à-vis des infections suivantes par la même maladie. Avant la découverte de la vaccination, la prévention la plus efficace était l'inoculation de matière organique fraîche extraite d'une pustule d'un individu atteint de variole. Le terme de « variolisation » était également utilisé. Cette méthode, utilisée en Chine, présentait cependant des risques de transmission de la maladie.

En Mai 1796, Edward Jenner observa que les fermiers qui contractaient la variole bovine ne développaient pas de variole humaine par la suite, ou seulement une forme atténuée. Il préleva le contenu d'une pustule d'une fermière ayant développé la variole bovine, puis l'injecta dans le bras d'un jeune garçon, qui développa une l'hyperthermie auto-résolutive 8 jours plus tard. Un mois plus tard, il lui inocula de la matière organique fraîche contenant le virus de la variole humaine. Le garçon ne développa qu'une forme atténuée de la maladie. La vaccination venait d'être découverte, et fut nommé ainsi en référence au mot latin *vacca*, la vache. Cette technique mit 3 ans à se démocratiser en Angleterre, puis en Europe. (Riedel 2005) Bien que vérifiée empiriquement, aucune explication ne put être avancée à cette époque.

Un demi-siècle plus tard, en 1879, Louis Pasteur fit avancer les travaux sur la vaccination, notamment sur le choléra aviaire. Il remarqua qu'il était possible de diminuer la virulence d'une souche bactérienne en modifiant les conditions (notamment la durée) de culture. Ces souches bactériennes ainsi modifiées et inoculées permettaient de protéger les individus contre l'infection par une souche sauvage.

Les vaccins découverts n'utilisaient que des virus vivants atténués. Par la suite, des chercheurs Américains, Daniel Salmon et Theobald Smith ont découvert le principe du vaccin à virus inactivé (cf *infra*) en basant leurs recherches sur la bactérie *Salmonella choleraesuis*. (Riedel 2005; Tizard 2008)

Vers la fin du XIXe siècle, Koch poursuit les recherches en immunologie et publie 4 principes établissant la causalité entre un agent pathogène et la maladie :

- Le micro-organisme doit être présent en abondance dans tous les organismes souffrant de la maladie, mais absent des organismes sains.
- Ce micro-organisme doit pouvoir être isolé et croître en milieu de culture pur (ne contenant que ce seul microbe)
- Le micro-organisme cultivé doit déclencher la même maladie chez un animal de laboratoire sensible.
- Le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.

En 1890, Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato ont découvert que l'inoculation à des individus d'un filtrat de cultures de *Clorstridium tetani* (responsable du tétanos) pouvait les protéger de la toxine tétanique, alors qu'aucune bactérie ne se trouvait dans le filtrat. (Greenwood 2014)

L'étude du système immunitaire a par la suite permis de mettre en évidence les mécanismes à l'origine de ces protections, et a permis le développement de vaccins plus efficaces, ciblant directement les structures immunogènes des pathogènes.

A ce jour, 2 maladies ont complètement disparu grâce à la vaccination. La variole humaine fut éradiquée en 1979, et la peste bovine en 2011. (Greenwood 2014)

2. Principe et intérêt de la vaccination

La vaccination consiste à introduire un agent pathogène dans l'organisme, afin de créer puis entretenir une réponse immunitaire à son encontre grâce à l'immunité adaptative. La vaccination a pour vocation la protection de l'individu contre des maladies virales ou bactériennes, mais également la prévention de la dissémination du pathogène au sein d'une population. Il est possible de définir, pour chaque maladie, un seuil, caractérisé par une proportion d'individus protégés à partir duquel cette maladie ne peut que régresser. Dépendante de la contagiosité de la maladie,

cette notion représente l'immunité de groupe (*herd immunity*), et est l'objectif de la vaccination à l'échelle d'une population. (Metcalf *et al.* 2015; Nymark *et al.* 2017)

En effet, il est possible d'associer à chaque virus une valeur R_0 qui détermine son pouvoir de dissémination au sein d'une population. Le seuil ($R_0=1$) traduit le fait qu'un individu infecté contaminera en moyenne un autre individu. Si $R_0>1$, alors un individu pourra en infecter plusieurs, et la cinétique d'infection traduira une épizootie. En revanche, si $R_0<1$, alors la contamination par le virus sera auto-limitante. La valeur de R_0 dépend des caractéristiques de l'agent pathogène, de l'espérance de vie des hôtes et de la couverture vaccinale de la population, ce qui explique le phénomène d'immunité de groupe. (Hethcote 2008)

L'un des challenges de la vaccination est de pouvoir combattre les micro-organismes capables d'entrer en latence dans l'organisme et se réactiver en cas de stress ou immunodépression.

3. Les types de vaccins

a) Vaccin viral vivant atténué

Les vaccins vivants atténués sont obtenus à partir de souches pathogènes sauvages, cultivées dans des conditions de croissance non optimales (température, pH, milieu de culture...) suffisante pour permettre leur survie et multiplication, mais ne leur permettant pas d'exprimer leurs gènes de virulence. La souche ainsi obtenue est capable d'infecter un hôte, mais plus d'exercer un effet délétère. Ce type de vaccin est à ce jour le seul qui présente un risque de réversion de virulence, et celui qui entraîne le plus d'effets secondaires, mais également qui confère l'immunité la plus efficace sur le long terme, grâce à son pouvoir antigénique conservé. Ce type de vaccin ne doit pas être utilisé sur des individus immunodéprimés. De plus, ce type de vaccin ne nécessite pas l'utilisation conjointe d'adjuvants. (Lee *et al.* 2012)

b) Vaccin inactivé

Les vaccins inactivés sont obtenus en éliminant de façon sélective le pouvoir infectieux d'un pathogène, tout en préservant ses protéines immunogènes. Ainsi, ces vaccins ne peuvent pas se répliquer dans l'hôte, et ne présentent aucun risque de réversion de virulence. Les agents inactivant les plus fréquemment utilisés sont le formaldéhyde, le β -propiolactone, et l'éthylèneimine.

Ces vaccins présentent une marge de sécurité très importante, mais possèdent un pouvoir immunogène beaucoup plus faible que les vaccins vivants et par conséquent induisent une réponse immunitaire plus faible. Les protocoles de primovaccination utilisant ce type de vaccin sont généralement constitués de 3 injections afin d'obtenir une stimulation immunitaire suffisante, et des adjuvants leur sont associés. Les vaccins antirabiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire sont toujours de type inactivé. (Lee *et al.* 2012; Tizard 2008)

c) Vaccin sous unitaire

Un vaccin sous unitaire ne contient que la partie d'intérêt du virus, soit ses protéines antigéniques, produites par génie génétique. Se rapprochant des vaccins inactivés, ils sont administrés conjointement à un adjuvant pour stimuler leur pouvoir immunogène. (Lee *et al.* 2012)

d) Vaccin vectorisé

Dans ce cas, les protéines immunogènes du virus d'intérêt sont intégrées dans le génome d'un virus non pathogène afin que celui-ci exprime le gène d'intérêt et stimule la réponse immunitaire. L'avantage de ce type de vaccin est que le virus vecteur est vivant, et peut donc se répliquer dans l'hôte et induire une réponse forte, mais n'est pas pathogène. De plus, ces vaccins permettent de faire la distinction par la suite entre les individus infectés par la souche sauvage et la souche vaccinale, on parle de *Differentiating Infected from Vaccinated Animals* (DIVA). (Lee *et al.* 2012)

4. Les adjuvants

a) Leur rôle

Les adjuvants sont des agents chimiques, microbiologiques, ou des protéines issues d'organismes mammifères dont le rôle est de stimuler la réponse inflammatoire au site d'injection du vaccin pour améliorer l'immunité mise en place. Leurs principaux modes d'action sont la facilitation de la présentation de l'antigène par les CPA, l'amélioration de la stabilité de l'antigène et l'immunomodulation.

Pour être efficaces, les antigènes vaccinaux doivent atteindre les organes lymphoïdes secondaires de l'hôte, en particulier les nœuds lymphatiques, en faisant intervenir les cellules dendritiques et les macrophages (CPAs).

Certains adjuvants emprisonnent l'antigène au site d'injection, ce qui stimule de façon continue les CPAs et empêche la destruction rapide de ces antigènes par le foie. C'est le cas des dérivés de polysaccharide, tels que le dextrane sulfaté et le dextrane diéthylaminoéthylé. D'autres adjuvants, comme les sels d'aluminium, favorisent la formation d'agrégats antigéniques, plus facilement phagocytés. Les polymères de carbohydrates, comme le mannan ou l'acemannan, peuvent grâce aux récepteurs carbohydrates guider les antigènes jusqu'aux CPAs. Enfin, d'autres adjuvants permettent à l'antigène de se fixer spécifiquement à un site des CPAs et induire une réponse LTc.

En règle générale, la plupart des adjuvants induisent efficacement une réponse de type Th2 et stimulent ainsi l'immunité humorale. Cependant, quelques-uns, tels que les liposomes, permettent aux antigènes d'être présentées par le biais du CMH-1 et stimulent ainsi l'immunité à médiation cellulaire. (Spickler, Roth 2003)

b) Leurs effets indésirables

Toute réponse immunitaire à une infection cause des dégâts tissulaires pouvant se traduire par des signes cliniques. Par conséquent, les adjuvants dont le rôle est d'augmenter la réponse immunitaire aggravent ces lésions tissulaires. Les signes cliniques systémiques non spécifiques les plus courants regroupent fièvre, anorexie, léthargie, arthrite, uvéite et douleur. Une production excessive d'IL-2 (utilisée comme adjuvant) peut conduire à des maladies auto-immunes.

Les adjuvants peuvent également entraîner des effets indésirables spécifiques selon leur nature. On peut citer les saponines qui induisent une hémolyse lors d'une injection par voie intraveineuse.

De façon plus fréquente, les adjuvants peuvent induire une réaction locale comme des granulomes et abcès stériles (Spickler, Roth 2003), pouvant notamment conduire à la dépréciation de la carcasse pour les animaux de rente, ou à une atteinte esthétique chez les carnivores domestiques.

Il faut également garder à l'esprit qu'une inflammation sévère peut emprisonner les antigènes au site d'injection et ainsi les empêcher d'être reconnus par le système immunitaire.

5. Les recommandations vaccinales.

a) Principes généraux

Le Comité de Directives de la Vaccination (CDV) de la WSAVA a pour vocation de développer des directives vaccinales des animaux de compagnie, depuis 2007. Ce comité propose des recommandations vaccinales, régulièrement actualisées, et fournit la base factuelle des connaissances scientifiques à partir desquelles ces recommandations sont faites. Les vaccins sur le marché sont regroupés en 3 catégories : essentiel, non essentiel, et non recommandé.

Les vaccins essentiel (*core vaccine*) devraient être administrés à tous les chats, quel que soit leur âge, leur mode de vie, leur statut physiologique... Ils protègent les chats contre des maladies mortelles, à savoir le parvovirus félin (FPV), le calicivirus félin (FCV) et l'herpesvirus félin (HVF-1). Le vaccin antirabique devrait également entrer dans cette catégorie dans les zones géographiques où la rage est endémique, mais la législation n'impose pas de vaccination de routine. (M J Day *et al.* 2016)

Les vaccins non essentiels (*non core vaccine*) sont définis comme étant ceux qui sont requis uniquement pour les animaux qui, par leur situation géographique, leur environnement local ou par leur style de vie, pourraient développer une infection spécifique. Il s'agit chez le chat de la leucose (FeLV) et la chlamydie féline. (M J Day *et al.* 2016)

Enfin, les vaccins non recommandés présentent d'insuffisantes preuves d'efficacité pour justifier leur utilisation, comme celui dirigé contre la péritonite infectieuse féline (PIF).

Les protocoles vaccinaux doivent prendre en compte la protection du jeune par les anticorps maternels, ainsi que leur cinétique de décroissance dans l'organisme, afin de cibler la période la plus propice à la vaccination du chaton. Dans ce but, le CDV recommande un protocole de primovaccination constitué de plusieurs

injections, la dernière étant réalisée après que l'animal ait atteint 16 semaines. Si seule une injection est possible, elle devra être réalisée après 16 semaines de vie. (M J Day *et al.* 2016)

b) Politique vaccinale au sein d'une population

Un programme vaccinal optimal doit tenir compte à la fois des caractéristiques du vaccin et de l'épidémiologie du pathogène ciblé. Les caractéristiques vaccinales regroupent la durée de protection, la proportion d'individus vaccinés au sein de la population, ainsi que le taux d'efficacité du vaccin.

Les questions à se poser pour optimiser un protocole vaccinal sont :

- Est-il possible d'éliminer complètement l'infection ?
- Quel pourcentage de la population doit être vacciné pour atteindre cet objectif ?
- Quel est l'âge optimal pour la vaccination ?
- Quel doit être l'intervalle de temps entre 2 injections vaccinales (primovaccination ou rappel)

Le niveau de protection de population nécessaire pour éliminer le micro-organisme n'est atteint pour aucun des virus chez le chat. De plus, certains d'entre eux ont la capacité d'entrer en latence et d'être ré-excrétés à la suite d'un stress, les hôtes constituent donc des réservoirs de pathogènes. Pour ces raisons, l'éradication des maladies virales du chat n'est pas envisageable pour le moment.

6. Les maladies concernées

a) Parvovirose féline

Présentation

Le parvovirus félin (FPV), responsable de la panleucopénie féline, est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) simple brin très contagieux et souvent mortel pour les félinés.

Transmission

Transmis par voie oro-fécale, par les liquides biologiques ou par les tiques, il est extrêmement résistant dans l'environnement et peut survivre jusqu'à un an dans des conditions favorables. Les propriétaires de chats peuvent également transporter le virus *via* leurs vêtements/chaussures, et ainsi contaminer un chat n'ayant pas d'accès à l'extérieur. Une transmission verticale est également possible, et conduit à des résorptions fœtales lorsque l'infection survient en début de gestation, et à des troubles nerveux chez les chatons si l'infection survient en fin de gestation. (Stuetzer, Hartmann 2014)

Pathogénie

Le virus se réplique d'abord localement au niveau de l'oropharynx pendant 18 à 24h, puis conduit à une phase de virémie avant de s'installer dans ses cellules cibles, à savoir les cellules à haut pouvoir mitotique. Le virus se localise donc dans les tissus lymphoïdes, la moelle osseuse, la muqueuse intestinale... L'infection conduit à une immunodépression et à une destruction des villosités intestinales. (Stuetzer, Hartmann 2014)

Manifestations cliniques

L'infection néonatale entraîne des troubles à dominante nerveuse, comprenant de l'ataxie, de l'hypermétrie, de la cécité, ainsi que des troubles digestifs incluant diarrhée sévère. Des signes d'atteinte cérébelleuse peuvent aussi être présents, avec des troubles de la coordination, des tremblements/convulsions, ou des troubles du comportement. Ces signes cliniques peuvent apparaître avec une intensité variable. (Stuetzer, Hartmann 2014)

Chez l'adulte, la forme aiguë caractérisée par de la fièvre, de l'abattement et de l'anorexie est la plus fréquente, puis apparaissent des vomissements, de la diarrhée plus ou moins hémorragique, associée ou non à de la déshydratation. L'état d'immunodépression associé conduit souvent à des co-infections, responsables de la mortalité, pouvant atteindre plus de 90%. Les 5 jours qui suivent l'apparition des signes cliniques sont critiques. Si le chat survit à cette phase, il récupère généralement en quelques jours à quelques semaines. (Stuetzer, Hartmann 2014)

Diagnostic

Des tests de dépistage sont disponibles, utilisant les techniques ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou d'immuno-chromatographie, et permettent de détecter sur des échantillons fécaux à la fois le parvovirus félin et le parvovirus canin, qui est également responsable d'infections félines. Les tests sérologiques ne sont cependant pas recommandés car ils ne permettent pas de distinguer les anticorps post-infection des anticorps d'origine vaccinale. Le diagnostic peut également être confirmé par Réaction de Polymérase en Chaîne (PCR), sur du sang total, des fèces ou un tissu infecté. (Stuetzer, Hartmann 2014)

Traitement

L'isolement des animaux atteints est la première étape du traitement, associée à la désinfection des locaux, avec de l'hypochlorite de sodium (eau de javel), de l'acide peracétique, du formaldéhyde ou de l'hydroxyde de sodium. Les malades doivent être hospitalisés pour une durée de 2 semaines minimum, être placés sous perfusion de soluté isotonique et recevoir des antibiotiques à large spectre par voie parentérale, pour éviter le sepsis. Une thérapie symptomatique est également réalisée, à base d'antiémétique et de protecteurs gastro-intestinaux. La reprise de l'alimentation doit être la plus rapide possible après l'arrêt des vomissements, avec une alimentation hyperdigestible. En cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une transfusion sanguine peut être envisagée. (Stuetzer, Hartmann 2014)

b) Herpesvirose féline

Présentation

L'herpesvirus félin (FHV), responsable d'une forme de coryza du chat, est un virus à ADN double brin à l'origine de troubles respiratoires parfois très graves.

Transmission

La principale voie de transmission est le contact direct entre un individu sain et un malade, par le biais de sécrétions nasales, orales ou oculaires contaminées. Des individus porteurs sains asymptomatiques constituent un réservoir viral efficace. En chatterie, la contamination indirecte, *via* les gamelles, les ustensiles, le personnel est également possible, bien que le virus soit très peu résistant dans le milieu extérieur (jusqu'à 18h de survie dans des conditions optimales). (Gaskell *et al.* 2007)

Comme tous les herpesvirus, le FHV persiste à l'état latent chez les individus atteints même après guérison clinique et peut être ré-excrété lors des périodes de stress, comme à l'occasion d'un changement d'environnement, d'un séjour en chatterie, d'un traitement à base de glucocorticoïdes ou d'une lactation. Cette ré-excrétion débute 4 à 11 jours après le stress (moyenne 7.2 jours), et dure 1 à 13 jours (moyenne 6.5 jours). Un porteur sain asymptomatique peut présenter de légers signes cliniques lors d'une ré-excrétion, ce qui peut permettre de le détecter. La ré-excrétion du virus pendant la lactation peut, selon le taux de protection accordé par les AOM, infecter les chatons. (Gaskell *et al.* 2007)

Pathogénie

Le virus pénètre d'abord l'organisme par voie nasale, orale ou conjonctivale (la voie cornéenne est également suspectée mais non prouvée). Il se réplique ensuite localement dans la muqueuse du septum nasal, du nasopharynx ou des tonsilles. Chez les individus jeunes ou immunodéprimés, cette réplication locale peut conduire à une phase de virémie. (Gaskell *et al.* 2007)

L'invasion de l'épithélium respiratoire conduit à une nécrose épithéliale multifocale, accompagnée d'infiltration neutrophilique et d'exsudation. Dans les cas extrêmes, une ostéolyse des cornets nasaux peut être observée. Bien que la plupart des lésions puissent guérir en 2 à 3 semaines, l'ostéolyse peut être permanente. (Gaskell *et al.* 2007)

Manifestations cliniques

L'infection par le FHV est à l'origine, chez les animaux sensibles, de troubles de l'appareil respiratoire supérieur. La période d'incubation, de 2 à 6 jours, est suivie de dépression, éternuements, anorexie, fièvre, puis d'importants écoulements séreux nasaux et oculaires, auxquels s'ajoutent de la conjonctivite et de l'hyperhémie conjonctivale. Les écoulements deviennent muco-purulents, et des croûtes apparaissent sous les narines et à l'angle médial de l'œil. (Gaskell *et al.* 2007)

Des symptômes plus rares sont décrits, comme de la toux, de la dyspnée, de l'ulcération buccale (bien que plus fréquente lors d'une infection par le calicivirus félin), ou encore une pneumonie. (Gaskell *et al.* 2007)

Diagnostic

La culture virale sur écouvillon oropharyngé ou l'immunofluorescence permettent d'établir le diagnostic, mais ces méthodes sont aujourd'hui remplacées par la PCR. Le portage latent complique cependant le diagnostic, car dans certains cas, un résultat positif ne permet pas relier les signes cliniques observés au FHV. Il permet néanmoins de savoir que l'animal a un jour été en contact avec le virus, et peut donc potentiellement devenir ré-excréteur à la faveur d'un stress. La PCR en temps réel permet de discriminer les porteurs latents des ré-excréteurs en s'appuyant sur la quantité d'ADN viral. (Gaskell *et al.* 2007)

Traitement

L'administration d'antibiotiques à large spectre permet de contrôler les surinfections bactériennes. Les analogues de nucléoside sont utilisés comme traitements antiviraux, pour réduire les signes de kérato-conjonctivite, tandis que la L-lysine permet de diminuer l'intensité des signes cliniques si administrée en début d'évolution clinique. (Gaskell *et al.* 2007)

Le *nursing* des animaux atteints fait partie intégrante du traitement, l'accès à de la nourriture très appétente doit être facilité. Dans les cas graves, l'hospitalisation et la mise en place d'une fluidothérapie seront nécessaires, éventuellement associées à la pose d'une sonde de réalimentation (naso-oesophagienne ou d'oesophagostomie). Enfin, des inhalations de décongestionnants nasaux, comme la phényléphrine, peuvent améliorer l'état clinique du chat. (Gaskell *et al.* 2007)

c) Calicivirose féline

Présentation

Le calicivirus félin (FCV) est un virus à ARN simple brin responsable d'affection respiratoire à intensité modérée et souvent auto-résolutive.

Transmission

Le virus se transmet par contact direct, par sécrétions contaminées ou par aérosol. En chatterie, la transmission indirecte est possible, par le biais du matériel ou du personnel, d'autant que le virus peut résister plusieurs jours à plusieurs semaines dans l'environnement si les conditions lui sont favorables. (Radford *et al.* 2007)

Pathogénie

Le chat est infecté par voie nasale, orale ou conjonctivale. Le virus se réplique localement, en majorité dans les muqueuses orales et respiratoires. Ensuite, l'infection peut prendre plusieurs formes :

- Atteinte du tractus respiratoire supérieur, apparition de vésicules sur les marges de la langue, évoluant en ulcères, nécrose épithéliale et infiltration neutrophilique, très rares lésions pulmonaires
- Syndrome de boiterie (*limping syndrom*), synovite aiguë, augmentation de la quantité de liquide synovial
- Atteinte systémique grave, œdème sous cutané, ulcérations buccale et cutanée, pneumonie broncho-interstitielle, nécrose hépatique, splénique et pancréatique. Ces cas ont principalement été observés lors d'introduction d'un chat provenant d'un autre groupe félin dans une communauté. Il est possible que le haut taux de réplication d'une souche non systémique soit à l'origine de la création de ces souches très virulentes. (Radford *et al.* 2007)

Signes cliniques

Les signes cliniques sont très variés en fonction de la souche incriminée. Les lésions caractéristiques sont des ulcérations buccales et des écoulements nasaux et oculaires. L'atteinte du tractus respiratoire peut, dans les cas les plus graves, être mortelle chez les chatons. Une atteinte de la démarche est également décrite : le syndrome de boiterie (*limping syndrom*). L'atteinte systémique grave est également à l'origine de mortalité, allant jusqu'à 50% (mort naturelle ou euthanasie). Enfin, le FCV a également été associé au complexe gingivo-stomatite lymphoplasmocytaire. (Radford *et al.* 2007)

Diagnostic

La suspicion clinique est difficile du fait de de la pluralité et de la non spécificité des manifestations cliniques. Une RT-PCR réalisée sur écouvillon oropharyngé permet d'affiner le diagnostic. (Radford *et al.* 2007)

Traitement

Le traitement de la calicivirose féline est d'ordre symptomatique. En cas d'atteinte respiratoire sévère, un antibiotique à large spectre doit être administré afin de limiter les éventuelles surinfections bactériennes. Un aliment appétent, solide ou liquide doit être proposée afin d'assurer une reprise rapide de l'alimentation

spontanée. Il est également possible de mettre en place une sonde de réalimentation pendant quelques jours. Enfin, en cas de déshydratation, une fluidothérapie par voie parentérale peut être initiée. (Radford *et al.* 2007)

d) Leucose féline

Présentation

Le virus leucémogène félin (FeLV) est un virus à ARN simple brin responsable d'une immunodépression favorisant les infections opportunistes et à l'origine de tumeurs viro-induites ou de pathologies dégénératives, parfois mortelles.

Transmission

Présent dans les sécrétions nasales, oculaires et le sang, la transmission de FeLV est essentiellement horizontale, par contact direct entre un individu infecté et un individu sain. Bien que peu résistant dans le milieu extérieur, une contamination indirecte est possible *via* du matériel souillé. Enfin, le virus peut être transmis verticalement, *via* le placenta ou le lait. (Hartmann 2012)

Appartenant à la famille des rétrovirus, il est capable d'entrer en latence, et se réactiver à la suite d'un stress. Sa prévalence est évaluée à 2% chez les chats en bonne santé, et jusqu'à 30% chez les animaux malades ou à risque. (Hartmann 2011)

Pathogénie

Le virus se multiplie d'abord localement dans les tissus lymphoïdes de la région oro-pharyngée. Ensuite, l'infection peut prendre 3 profils.

- Abortive, lorsque le chat contaminé est immunocompétent et déclenche une réponse immunitaire forte et protectrice, à composantes humorale et cellulaire. Dans ce cas de figure, le virus n'atteint jamais le compartiment sanguin, et n'est détectable par aucune méthode de mesure dont nous disposons. Par conséquent, la proportion d'infection abortive est difficile à estimer au sein de la population.
- Régressive, lorsque l'hôte dispose d'un système immunitaire compétent, mais ne parvient pas à éliminer le virus avant la phase de virémie. Après la phase locale de réplication, le virus infecte les lymphocytes et les monocytes et

atteint donc le compartiment sanguin. A ce stade, le virus est excrété dans les fluides biologiques, et est détectable par les méthodes courantes de dépistage. Le système immunitaire parvient à stopper la virémie en plusieurs semaines à quelques mois. Cependant, si la moelle osseuse a été infectée, il va persister une infection latente, par présence d'ADN pro-viral dans ses cellules souches. Pendant cette phase de latence, le virus n'est pas excrété, et l'antigène viral ne pourra pas être détecté. En revanche, la PCR peut mettre en évidence la présence sanguine de provirus.

- Progressive, lorsque l'infection n'est pas contenue précocement. Le virus se réplique rapidement dans les tissus lymphoïdes, puis dans la moelle osseuse, les muqueuses et les épithélia glandulaires. La virémie qui en découle est forte et durable. L'immunodépression associée aboutit à l'apparition de maladies opportunistes, et l'issue est souvent fatale pour l'hôte en quelques années. (Hartmann 2012)

Lors d'infection progressive, les tests reposant sur la détection de l'antigène viral resteront toujours positifs, tandis que dans le cas d'infection régressive, ceux-ci deviendront négatifs au bout de plusieurs mois (au moins 16 semaines), ce qui permet de différencier les 2 profils infectieux. L'intensité de la charge virale détectée par PCR permet également de les différencier. (Hartmann 2011) (Hartmann 2012)

Signes cliniques

Du fait de sa pathogénie, la leucose féline présente des manifestations cliniques hétéroclites. Elle est associée à des syndromes généraux, tels que des phénomènes cancéreux, immunosuppresseurs, des troubles hématologiques, des neuropathies, des troubles de la reproduction, ou encore des maladies auto-immunes.

Le sous-groupe viral semble néanmoins avoir un impact sur la présentation clinique, le FeLV-B étant plutôt associé aux phénomènes tumoraux, tandis que le FeLV-C étant principalement associé aux anémies non régénératives. (Hartmann 2012)

L'âge de l'hôte au moment de l'infection est également un facteur déterminant. Chez le chaton, on observe une atrophie thymique, liée à une immunosuppression marquée et une mort précoce (syndrome de dépérissement du chaton, ou *fading kitten syndrom*). Les chats adultes, en revanche, ont un système immunitaire mature

et sont plus à même d'éliminer le virus (infection abortive ou régressive). (Hartmann 2012)

Diagnostic

Comme abordé précédemment, le diagnostic de la leucose féline passe par la détection d'antigènes viraux, ou d'ADN proviral, dans le sang. La mise en évidence d'ADN proviral, par PCR, permet de distinguer l'infection régressive de l'infection progressive. (Hartmann 2012)

Traitement

Le traitement, à visée symptomatique et préventive, a pour objectif de prolonger la durée de vie de l'hôte tout en lui assurant les meilleures conditions de vie possibles. Médicalement, un traitement antibiotique à large spectre permet de réduire l'occurrence de pathologies bactériennes opportunistes. Le mode de vie de l'animal doit également être adapté, la castration/stérilisation permet de limiter les risques de bagarres susceptibles d'être sources d'infections. L'hôte doit, par ailleurs, disposer des meilleures conditions de vie possibles (alimentation de bonne qualité, environnement propre...). (Hartmann 2011 ; Hartmann 2012)

e) Rage

Présentation

Le virus rabique est un virus zoonotique à ARN monobrin capable d'infecter tous les mammifères à sang chaud. Responsable de troubles neurologiques il est mortel dans 100% de cas lorsque les signes cliniques se développent. Il s'agit d'une maladie réglementée de première catégorie en France, et son contrôle dans la population animale est la principale stratégie de défense de l'être humain.

Transmission

Suite aux nombreuses campagnes de vaccination de masse des chiens contre la rage, l'importance du chat dans la transmission de la maladie est grandissante. Cependant le principal vecteur du virus est la faune sauvage, par le biais des rats laveurs, des chauves-souris, ou encore des renards. Le virus n'étant pas résistant dans le milieu extérieur, les animaux infectés sont la seule source de contamination. Le virus est transmis par la salive quelques jours avant l'apparition des signes

cliniques, *via* une morsure, ou le léchage d'une plaie cutanée. La période d'incubation chez le chat varie de 2 semaines à une voire plusieurs années.

Pathogénie

Le virus est inoculé à la faveur d'une brèche cutanée (ou mucoale). Il se réplique ensuite localement, dans les muscles striés, puis rejoint le nerf périphérique. S'ensuit alors une progression rétrograde le long de l'axone, jusqu'au système nerveux central : on parle de neuroprobasie. Enfin il colonise l'ensemble de l'organisme, dont les glandes salivaires. L'hôte est alors excréteur et une source pérenne de contamination. Les signes cliniques apparaissent de 3 à 15 jours plus tard.

Signes cliniques

Dans les premières 12 à 48h, le chat présente de la fièvre, de l'anorexie, des vomissements et/ou de la diarrhée. Ces symptômes non spécifiques peuvent s'accompagner de signes neurologiques, dont le premier à apparaître est le changement de comportement. L'hôte devient plus agressif et peut présenter des vocalises inhabituelles.

Ensuite se développent des symptômes plus spécifiques. Si l'inoculation a lieu près de la face, la clinique sera liée à l'atteinte des nerfs crâniens. On retrouvera de la dysphagie, une paralysie laryngée accompagnée de modification de voix, des trémulations musculaires, ainsi que de l'hyperréactivité. La perte de l'inhibition du réflexe de morsure subcortical pourrait expliquer la tendance à mordre des animaux infectés, ce qui facilite la transmission du virus.

Si la morsure a lieu au niveau des membres, l'atteinte sera principalement spinale, d'où les signes cliniques qui en découlent, tels qu'une paralysie ascendante, de l'ataxie, un *status epilepticus*, suivis d'un coma et de la mort par arrêt respiratoire.

Diagnostic

Il n'est pas possible de diagnostiquer la rage uniquement sur la base de la clinique, le recours à des examens de laboratoire *post mortem* est indispensable. Le test de première intention est un test d'immunofluorescence (sensibilité et spécificité de 95 à 99%). En cas de résultat douteux, ou en cas de résultat négatif si un humain a été exposé, la confirmation passe par une culture suivie d'une inoculation intracérébrale sur souris, puis une nouvelle immunohistochimie 2 à 4 jours plus tard.

Les méthodes sérologiques sont utilisées pour vérifier la protection vaccinale, mais ne peuvent pas servir de méthode diagnostique pour les sujets douteux.

Traitement

Aucun traitement n'a montré de résultats chez le chat, seule la prévention est efficace. La prophylaxie vaccinale est fortement recommandée dans les régions endémiques lorsque le chat a accès à l'extérieur. Dans les régions indemnes, elle est indiquée et obligatoire pour les animaux devant voyager hors du territoire.

f) Chlamydiophilose féline

Présentation

Chlamydiophila felis est une bactérie Gram – responsable d'affection oculaire et d'une atteinte de l'appareil respiratoire supérieur.

Transmission

Incapable de survivre dans l'environnement, *Chlamydiophila felis* se transmet par contact rapproché entre chats, par le biais des sécrétions oculaires. Les facteurs de risques regroupent une densité élevée et le jeune âge. Une transmission par aérosol est possible mais beaucoup moins efficace. (Ramsey 2000)

Pathogénie

Après pénétration dans l'organisme, *C. felis* cible les muqueuses, et plus particulièrement la conjonctive oculaire, après une période d'incubation de 2 à 5 jours.

Signes cliniques

Au niveau de la sphère oculaire, on observe une conjonctivite modérée à sévère, accompagnée de douleur oculaire, de blépharospasme, et d'hyperhémie de la troisième paupière. Selon l'intensité de la conjonctivite, un chemosis peut se former. L'infection s'accompagne également d'écoulements oculaires séromuqueux à mucopurulents. Bien qu'un seul œil puisse être initialement atteint, l'autre l'est généralement sous 5 à 21 jours. (Ramsey 2000)

Les individus atteints de signes oculaires présentent rarement de signes respiratoires. Les chats de 5 semaines à 9 mois sont néanmoins plus concernés, et peuvent présenter des éternuements.

Des signes non spécifiques peuvent aussi apparaître, comme de l'hyperthermie, de l'anorexie et une perte de poids. Des avortements ont également été décrits. (Ramsey 2000)

Diagnostic

La méthode de détection de choix est la PCR sur écouvillon oculaire (au niveau du cul-de-sac conjonctival). D'autres matrices peuvent néanmoins être utilisées, comme un avorton ou un écouvillon rectal ou vaginal. D'autres méthodes sont également décrites, comme la cytologie, la culture ou la sérologie. (Ramsey 2000)

Traitement

Les antibiotiques systémiques, comme la tétracycline, pendant 4 semaines constituent le traitement de choix. L'utilisation de tétracycline sous forme topique est également recommandée. En termes de prévention au sein des collectivités, il est très important de séparer les animaux sains des malades, de prévoir une quarantaine pour tout nouvel animal entrant, et de vacciner les animaux immunodéprimés. (Ramsey 2000)

II. Les événements indésirables post vaccinaux

1. Les phénomènes d'hypersensibilité

Bien que très efficace dans la défense de l'organisme, le système immunitaire adaptatif peut parfois s'activer contre des antigènes non pathogènes, et entraîner de lourds dégâts dans l'organisme. Ces réactions ont lieu lorsque l'individu est sensibilisé contre un antigène particulier après un premier contact, c'est-à-dire qu'il produit des IgE contre lui. Lors de réexposition à cet allergène, l'activation des mastocytes et des basophiles par les IgE conduit à une série de réponses que l'on regroupe sous l'appellation de réaction allergique.

a) Type I

Décrite pour la première fois en 1902 par Portier et Richet, l'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique de type 1 (HS I), immédiate, potentiellement fatale et qui apparaît juste après le contact avec un allergène connu. Cette réaction est causée par la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles sous l'action des IgE. Un grand nombre de substances atteignant

l'organisme par n'importe quelle voie peut jouer le rôle d'allergène, et l'incidence de ces réactions est en constante augmentation depuis plusieurs années. (Shmuel, Cortes 2013)

Ces allergènes sont des protéines, d'un poids moléculaire compris entre 10 et 40 kDa, qui induisent une réponse immunitaire de type Th2, associée à la production d'IL-4 et d'IL-5. (Moore *et al.* 2010)

Il existe 3 catégories de réactions anaphylactiques, les réactions immunologiques IgE dépendantes, les réactions immunologiques IgE indépendantes, et les réactions non immunologiques.

Dans le cas des réactions immunologiques à médiation IgE, l'organisme produit des IgE à haute affinité pour un récepteur (FcεRI) situé sur la membrane plasmique des mastocytes tissulaires et des granulocytes basophiles sanguins suite à une rencontre avec un allergène donné. Suite à la reconnaissance des allergènes par les anticorps, ceux-ci vont activer les mastocytes et les basophiles afin qu'ils prennent part à la réponse immunitaire. Lors de cette première rencontre, l'expression clinique est silencieuse : il s'agit de la phase de sensibilisation. (Shmuel *et al.* 2013) Lors d'une nouvelle exposition, l'antigène forme un pont entre 2 cellules liées à des IgE, ce qui déclenche une série de réactions à l'origine du relargage rapide et intense de médiateurs de l'inflammation, comme l'histamine, initialement stockée dans les mastocytes. L'interaction de ces médiateurs préformés avec les organes cibles de l'hôte est à l'origine des signes cliniques observés.

La voie des réactions immunologiques indépendantes des IgE est médiée par les IgG, à faible affinité pour les récepteurs FcγRIII situés sur les macrophages. Cette réaction est moins puissante que celle à médiation IgE, et nécessite donc plus d'antigènes et d'anticorps pour aboutir à des manifestations cliniques similaires. Lorsque les 2 voies ont lieu simultanément, c'est la réaction médiée par les IgE qui prédomine, sauf conditions particulières. (Shmuel *et al.* 2013)

Pour sa part, la voie non immunologique a lieu lorsque les antigènes entraînent la dégranulation des mastocytes et des granulocytes basophiles sans l'aide d'anticorps, par exemple sous l'action de médicaments ou de facteurs physiques (température, exercice...). (Shmuel *et al.* 2013)

A noter que l'histamine est le plus important médiateur de l'inflammation, mais n'est pas le seul. On retrouve également l'héparine, des protéases comme la tryptase, la chymase, la carboxypeptidase A3, les prostaglandines D2, ainsi que des cytokines (IL-4, IL-5, IL-6...)

Chacune des 3 voies décrites ci-dessus peut se produire en quelques secondes à quelques minutes après contact avec l'antigène, et peut conduire à un choc cardiovasculaire, circulatoire et respiratoire (par bronchoconstriction, vasoconstriction, dépression cardiaque).

Le type de réaction et les organes atteints préférentiellement sont dépendants de l'espèce. Chez le chat, l'atteinte est majoritairement respiratoire et digestive, et se caractérise par des désordres pulmonaires et gastro-intestinaux, incluant détresse respiratoire, hypersalivation, prurit intense, incoordination, vomissements, diarrhée hémorragique et choc hypovolémique. Dans certains cas, les symptômes peuvent s'estomper au bout de quelques minutes, puis réapparaître dans les heures qui suivent, on parle de réaction anaphylactique biphasique. (Shmuel *et al.* 2013)

Le diagnostic passe par la présentation clinique et la prise des commémoratifs, notamment le contact avec un potentiel allergène dans les minutes qui précèdent la crise et la rapidité d'apparition des signes cliniques. Le traitement, essentiellement symptomatique, consiste en l'administration d'épinephrine, en combinaison avec des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. (Shmuel *et al.* 2013)

b) Type II

L'hypersensibilité de type II se manifeste par l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), caractérisée par la destruction des globules rouges recouverts d'immunoglobulines. Cette destruction peut avoir une origine primaire (idiopathique) ou secondaire (immune) et fait intervenir le système du complément ou des anticorps (IgG et IgM). Ces derniers peuvent être dirigés contre des érythrocytes normaux ou altérés par des antigènes pathogènes ou vaccinaux. Cette hémolyse peut survenir dans les compartiments intra ou extracellulaires. (McCullough 2003)

Les IgG possèdent 2 sites de fixation antigéniques, et ne peuvent agglutiner les globules rouges qu'en grand nombre. Une fois recouvert d'IgG, le globule rouge

est phagocyté par les macrophages possédant de nombreux récepteurs pour la portion constante des IgG.

Une fois que l'IgM est accroché au globule rouge, la protéine C1 peut s'y fixer et ainsi activer la cascade du complément. Une fois coiffé par les molécules du complément, le globule rouge est détruit par phagocytose.

Les symptômes observés lors d'HS II sont dominés par l'anémie et l'hypoxie tissulaire qui en découle, et incluent anorexie, léthargie, fièvre, tachypnée, ictère, douleur abdominale et dysurie. Le traitement inclut l'administration de glucocorticoïdes, d'immunosuppresseurs, et des soins palliatifs, à base d'anticoagulants, de protecteurs gastriques, de fluidothérapie et d'oxygénothérapie. (McCullough 2003)

c) Type III

L'hypersensibilité de type III implique la formation et le dépôt de complexes immuns composés d'anticorps et d'antigènes solubles. Chez les individus sensibilisés, un grand nombre de ces complexes immuns se forment et se retrouvent dans les tissus ou dans la circulation sanguine, activant ainsi le système du complément, et la libération d'amines vasoactives par les granulocytes basophiles. Ces amines vasoactives augmentent la perméabilité vasculaire, et permettent aux complexes immuns de se déposer sur les parois vasculaires. Ces complexes immuns peuvent également se déposer sur les glomérules, et entraîner une glomérulonéphrite, ou encore au niveau des poumons, entraînant une pneumonie. (Tizard 2008)

Ainsi, une HS III peut se manifester par de l'hyperthermie, de la léthargie, de l'anorexie, une pneumonie ou par des signes d'insuffisance rénale aiguë (IRA). (Gershwin 2018; Vigano *et al.* 2019)

2. Le Sarcome Félin au Site d'Injection (*Feline injection-site sarcome, FISS*)

Découverts en 1991 par Hendrick et Goldsmith, les FISS ont une répartition mondiale. Ces sarcomes ont d'abord été attribués à la vaccination (on parlait alors

de *Vaccine Associated Sarcoma*) mais, plus récemment, des études ont montré que n'importe quel matériel inflammatoire injecté chez le chat pouvait conduire à l'apparition d'un sarcome, d'où son nom actuel. Le rôle d'antibiotiques longue action a notamment été démontré. (Srivastav *et al.* 2012)

Ces sarcomes peuvent présenter un délai d'apparition long, de l'ordre de plusieurs années, mais une croissance rapide. Cependant, ils présentent un pouvoir métastatique faible. On retrouve un pic d'incidence dans la population féline autour de 6/7 ans et un autre autour de 10/11 ans. (Ladlow 2013)

Leur lien avec la vaccination a été particulièrement étudié. L'incidence du FISS est corrélé au nombre d'injections vaccinales réalisées au même site d'injection. Par rapport à un chat non vacciné, le risque augmenterait de 50% en cas d'une injection vaccinale, de 127% si 2 injections, et 175% si 3 injections. Le délai d'apparition varie de 3 mois à 10 ans, ce qui est un réel obstacle à l'évaluation de son incidence. (Srivastav *et al.* 2012)

Mais les FISS ne sont pas uniquement décrits après administration vaccinale : ils ont également été observés après injection d'antibiotiques, de glucocorticoïdes, de lufénuron, ou après utilisation de matériel de suture non résorbable. L'hypothèse la plus probable est que l'inflammation chronique stimule la prolifération de fibroblastes et de myofibroblastes, ainsi que la surexpression de substances oncogènes, sur un fond de prédisposition génétique. Le système immunitaire jouerait également un rôle dans l'apparition de ce phénomène néoplasique. De plus l'administration d'un vaccin froid est associée à un risque d'apparition de FISS supérieur.

Aucune différence significative dans l'apparition du FISS n'a été mise en évidence entre une injection réalisée en sous cutané et une injection réalisée en intramusculaire; Il est toutefois recommandé d'utiliser la voie sous cutané car le sarcome serait observable plus précocement.

Le diagnostic du FISS passe par la corrélation entre le lieu d'apparition de la masse et le site d'injection fréquemment utilisé. Le délai d'apparition peut atteindre plusieurs années, mais la croissance rapide (plusieurs centimètres de diamètre en quelques semaines) mène à l'apparition d'un centre nécrotique, duquel peut s'écouler un liquide transparent. La cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) suivie d'une

cytologie permet le diagnostic dans 50% des cas ; le diagnostic de certitude passe par la biopsie. A l'histologie, on retrouve une infiltration périphérique par des cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages), un tissu de granulation, ainsi que des cellules tumorales pluri-nucléées. (Srivastav *et al.* 2012)

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le FISS : il s'agit d'une prise en charge globale, dont la première étape est l'excision chirurgicale associée à un parage large, comprenant des marges saines de 3 à 5 cm lorsque cela est possible ainsi qu'un plan tissulaire sous la tumeur. Dans le cas le plus fréquent où le sarcome apparaît au niveau de l'épaule, une scapulectomie, voire une amputation du membre antérieur peut être indiquée. A cette excision chirurgicale peut s'ajouter une radiothérapie ou une chimiothérapie.

En terme de prévention, les recommandations vaccinales publiées en 2015 par la WSAVA proposent d'injecter les valences supposées les plus à risque (leucose et rage) au niveau des membres pelviens, afin de faciliter l'exérèse du sarcome en cas d'occurrence. Il est conseillé d'injecter la valence Leucose à gauche (Leucose = *Left*), et la valence rage à droite (Rabies = *Right*). (Ladlow 2013)

3. Le syndrome de boiterie du chaton (*limping syndrom*)

Ce syndrome est causé par les souches virales ou vaccinales du calicivirus félin (FCV). Les lésions sont celles d'une polysynovite aiguë, avec augmentation de la quantité du liquide synovial et amincissement de la membrane synoviale, et se manifestent par des douleurs articulaires et une boiterie. Ces signes apparaissent quelques jours à semaines après les symptômes respiratoires. (Dawson *et al.* 1994; TerWee *et al.* 1997)

4. Les suspicions de manque d'efficacité

L'incapacité d'un vaccin à protéger l'individu contre une maladie infectieuse est un problème grave. Il faut garder à l'esprit qu'aucun vaccin ne peut prétendre à une protection de 100%. Les autorités Européennes exigent une protection d'au moins 80% des individus vaccinés lors des essais cliniques. C'est la raison pour laquelle, lors d'un voyage à l'étranger avec son animal, il convient de réaliser des tests

sérologiques pour le vaccin antirabique, même si la vaccination est à jour. (Day 2006)

Les échecs de vaccination peuvent provenir d'une erreur humaine ou d'une incapacité de l'animal à répondre.

Les erreurs humaines peuvent concerner les conditions de stockage du vaccin, l'administration par une voie inappropriée, l'administration du vaccin à un animal en mauvais état général ou immunodéprimé...

Certains facteurs de non réponse vaccinale sont liés à l'animal, le principal étant le jeune âge, associé à la persistance d'AOM qui interfèrent avec les antigènes vaccinaux. L'animal vacciné peut également être infecté avant l'acte vaccinal, auquel cas la couverture accordée peut être non protectrice, la vaccination féline ayant une action préventive et non curative.

III. Règlementation du médicament vétérinaire

1. Définition

Selon l'article L5111-1 du Code de la santé publique, on entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

A visée préventive, le vaccin entre donc bien dans la catégorie du médicament, et est donc soumis à sa réglementation.

2. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

a) Définition réglementaire

Selon l'article L5141-5 du Code de la santé publique, « Tout médicament vétérinaire fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation préalable de mise sur le

marché délivrée par l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. »

Cet article précise également que « l'autorisation de mise sur le marché est initialement délivrée pour une durée de cinq ans. Elle peut être renouvelée, le cas échéant sans limitation de durée, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat, sauf si l'agence décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire, sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques du médicament vétérinaire au regard des risques tels que définis au 1° de l'article L5141-6. »

Pour obtenir une AMM, un médicament doit faire la preuve de son rapport bénéfique/risque positif. Il doit ainsi avoir passé des tests précliniques, des essais cliniques et de développement, assurant à la fois sa qualité, son efficacité et son innocuité, ainsi que des essais relatifs au développement industriel et au mode de conditionnement et d'administration. Cette AMM est accompagnée d'une notice pour le patient, et du RCP.

b) Les différentes procédures d'obtention d'AMM

Procédure nationale

La procédure nationale permet d'obtenir une AMM nationale, autorisant la commercialisation uniquement dans le pays ayant accepté la demande. En France, c'est l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) au sein de l'Anses qui est chargé d'évaluer ces demandes. (Orand *et al.* 2011)

Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de Reconnaissance Mutuelle permet l'extension d'une AMM nationale à d'autres Etats Membres de l'Union Européenne. Pour ce faire, les Etats Membres reconnaissent la validité d'une AMM d'un Etat Membre dit « de Référence ». Les pays acceptant l'évaluation de l'état membre de référence délivrent à leur tour des AMM nationales. En cas de désaccord, il revient à la commission Européenne de jouer le rôle d'arbitrage. Cette procédure peut concerner tous les médicaments sauf les médicaments homéopathiques et les médicaments issus de procédés biotechnologiques. (Orand *et al.* 2011)

Procédure centralisée

La procédure centralisée permet l'obtention d'une AMM européenne, délivrée par la Commission Européenne, et valable d'emblée dans tous les Etats membres. Deux Etats membres sont désignés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) afin de réaliser l'évaluation du dossier, en s'appuyant sur des structures nationales. Cette procédure est obligatoire pour les produits issus de procédés biotechnologiques. (Orand *et al.* 2011)

Procédure décentralisée

La procédure décentralisée aboutit à des AMM nationales dans plusieurs Etats Membres européens en même temps. Un des Etats Membres est choisi par le demandeur pour agir en tant qu'Etat Membre de Référence. Le champ d'application de la Procédure Décentralisée est identique à celui de la procédure de Reconnaissance Mutuelle. L'évaluation est faite par l'Etat Membre de Référence choisi par le demandeur et les Etats Membres Concernés en même temps. (Orand *et al.* 2011)

3. Surveillance post AMM

a) Principe de la surveillance

Une fois autorisé, le médicament est sous surveillance continue, et voit son rapport bénéfice/risque réévalué en permanence : c'est le rôle de la pharmacovigilance. Cette surveillance se base principalement sur les déclarations d'évènements indésirables (effets indésirables au sens strict, ainsi que manques d'efficacité), et peut aboutir à la modification voire, en cas de rapport bénéfice/risque devenu défavorable, au retrait de l'AMM. (Orand *et al.* 2011) De plus, de nouvelles indications thérapeutiques peuvent être explorées par les laboratoires, et conduire à des modifications d'AMM.

Selon l'article R. 5141-92 1 du Code de la santé publique, un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament vétérinaire, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique. »

Selon l'article R. 5141-92 3 du Code de la santé publique, un cas grave se définit comme « un effet indésirable susceptible de provoquer des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité permanente chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort. »

b) Méthode d'évaluation de l'imputation des différents produits

La majorité des déclarations reçues par l'Anses comporte plusieurs médicaments, et il convient d'évaluer l'impact de chaque produit dans les effets indésirables observés. Cette évaluation est résumée par la note d'imputabilité attribuée à chaque médicament. La méthode de référence au niveau Européen concernant la pharmacovigilance vétérinaire est le système de notation ABON, défini dans des lignes directrices (Orand *et al.* 2011) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : La classification ABON

Note	Signification
A	Probable
B	Possible
O	Inclassable
O1	Non conclusif
N	Improbable

Les facteurs à considérer pour noter chaque produit sont :

- Les associations temporelles et anatomiques entre l'administration du produit et l'apparition/l'évolution de l'effet
- Le profil pharmacologique/toxicologique du produit administré (ou biologique pour les produits immunologiques)
- Les manifestations cliniques caractéristiques
- L'exclusion d'autres causes possibles
- La fiabilité des données fournies par le déclarant

Les imputations A-probable et B-possible représentent 59% des imputations relatives aux déclarations concernant l'utilisation de vaccins félins, et correspondent à des effets connus et indiqués dans le RCP. Les imputations O-inclassable et O1-inconclusif représentent 34% des cas et ne permettent pas de conclure quant à un lien de causalité entre le produit et le médicament. Cette incertitude peut provenir d'un manque de précision dans la déclaration, ou d'un effet inattendu. Les imputations N-improbable représentent 7% des déclarations, et dans leur cas, le lien de causalité entre l'effet observé et le produit a pu être écarté, une cause alternative étant plus probable. (Orand *et al.* 2011)

4. Fonctionnement du système de pharmacovigilance français

a) L'organisation du système de pharmacovigilance

La commercialisation d'un médicament vétérinaire est soumise à la réalisation d'essais cliniques évaluant son efficacité, son innocuité, et sa qualité, avant de démontrer que son rapport bénéfice/risque est favorable. Ces tests permettant l'obtention de l'AMM sont réalisés sur un nombre limité d'animaux, et dans des conditions standardisées. Une fois le produit commercialisé et utilisé à grande échelle sur une grande variété d'animaux, les remontées de terrain, par le biais de la pharmacovigilance, permettent de réévaluer constamment le profil et la fréquence des effets indésirables et donc le rapport bénéfice/risque de chaque médicament, ainsi que les potentielles populations à risque et interactions médicamenteuses (Orand *et al.* 2011).

Cette surveillance est réalisée par l'Anses-ANMV, autorité compétente française pour le médicament vétérinaire, en charge notamment de l'animation du système national de pharmacovigilance. (Orand *et al.* 2011)

Mis en place en 1999 et pleinement opérationnel depuis 2002, le système national de pharmacovigilance vétérinaire permet à l'Anses-ANMV de centraliser toutes les déclarations d'évènements indésirables survenus en France (**Figure 1**). Le champ de la pharmacovigilance vétérinaire est large puisqu'il englobe la santé humaine, animale, ainsi que l'impact environnemental :

- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables sur les animaux lors d'administration d'un médicament (vétérinaire ou humain selon la cascade de prescription)
- Surveillance de l'apparition d'effets indésirables sur la personne administrant le traitement
- Surveillance des suspicions de manque d'efficacité médicamenteuse
- Prise en compte des cas de résidus dans des denrées alimentaires d'origine animale ou de violation des temps d'attente
- Surveillance de l'impact environnemental du médicament vétérinaire

En tant qu'autorité compétente, l'Anses-ANMV à pouvoir de police administrative et sanitaire en cas de danger pour la santé publique, et peut modifier ou retirer l'AMM d'un médicament vétérinaire. (Orand *et al.* 2011)

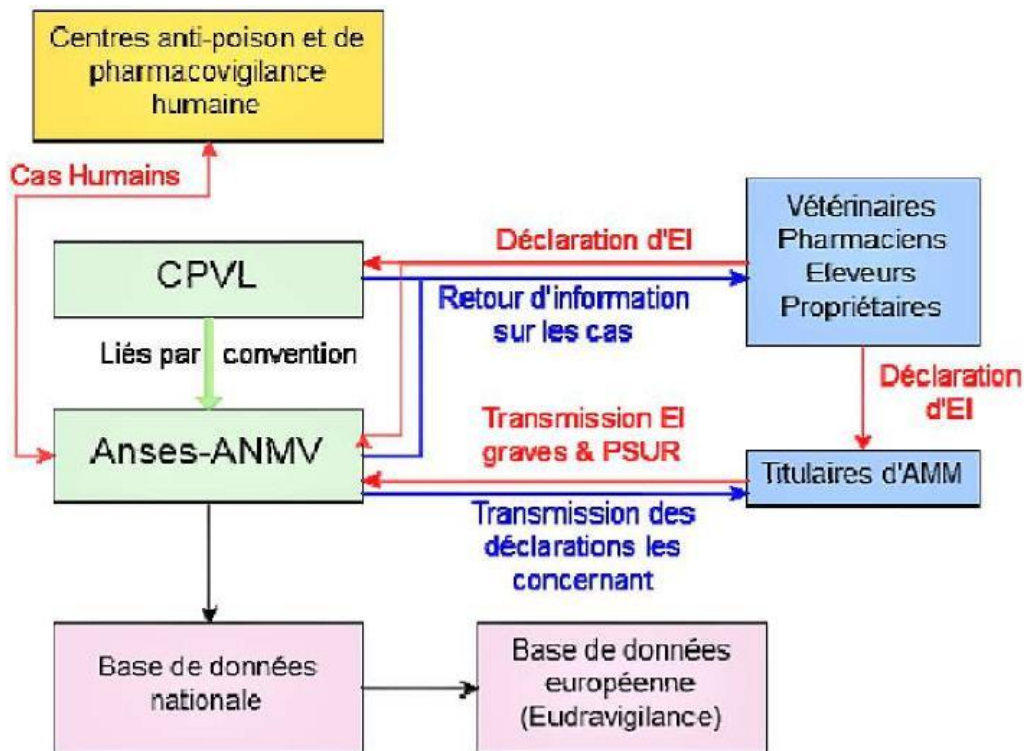


Figure 1 : Description du système de pharmacovigilance vétérinaire français (source : Anses.fr)

b) Les acteurs du système de pharmacovigilance

Les déclarants

Selon l'article R5141-103 du Code de la santé publique, « Un vétérinaire ayant constaté, ou à qui a été signalé, un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire, qu'il l'ait ou non prescrit ou

d'un médicament à usage humain administré à un animal [...] en fait la déclaration immédiate à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ou au centre de pharmacovigilance vétérinaire. »

En plus des vétérinaires, qui représentent plus de 90% des déclarants, tout individu au fait d'un cas d'effet indésirable est en mesure de le déclarer auprès d'un acteur compétent. Les propriétaires et éleveurs représentent près de 9%, tandis que les écoles vétérinaires et les pharmaciens cumulés atteignent 1% des déclarants. (Orand *et al.* 2011)

Bien que souvent moins bien documentés, les déclarations provenant de non professionnels sont traitées au même titre que celles transmises par les vétérinaires.

Les acteurs institutionnels

Les acteurs institutionnels en France sont au nombre de deux : l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses-ANMV) et le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL).

L'Anses-ANMV

Fondée en Février 1994, l'ANMV a été implantée à Fougères (35300), en Bretagne, sur le site du Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA), devenu l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), qui a par la suite fusionné avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) pour devenir l'Anses en 2010. Le département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV emploie aujourd'hui 7 personnes, dont 3 vétérinaires chargés d'évaluer les déclarations reçues, et notamment l'imputation des médicaments présentés. Ces déclarations sont ensuite enregistrées dans la base de données nationale.

Le département pharmacovigilance de l'Anses-ANMV, autorité compétente, a pour mission d'assurer la mise à disposition des prescripteurs et propriétaires d'animaux des médicaments vétérinaires dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité sont assurées. En effet, il est chargé de coordonner le système national de pharmacovigilance, en collectant, centralisant et exploitant ces informations. Il est également chargé de transmettre ces données à la base européenne des effets indésirables (EUDRAVIGILANCE), aux titulaires d'AMM concernés, et à l'Agence

Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les cas humains. (Orand *et al.* 2011)

Le CPVL

Fondé en 2001, le CPVL est chargé de recevoir et traiter les déclarations transmises par les professionnels de santé, les centres anti poisons, ainsi que par les centres de pharmacovigilance humaine. Ces déclarations, reçues pour la plupart par téléphone, sont transmises à l'Anses-ANMV, dans les délais prévus par la réglementation, en fonction de la gravité du cas. (Orand *et al.* 2011)

Les autres acteurs

Les titulaires d'AMM

Une fois leurs médicaments commercialisés, les titulaires ont l'obligation de surveiller leurs médicaments. Ils sont tenus de disposer de leur propre système de pharmacovigilance et reçoivent, au même titre que l'Anses ou le CPVL, des déclarations d'effets indésirables concernant leurs produits. Les déclarations relatant des cas graves doivent être transmises à l'Anses-ANMV sous 15 jours. En revanche, les cas non graves sont transmis à l'Anses-ANMV par le biais de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs). Ces rapports sont à transmettre tous les 6 mois pendant les 2 premières années de commercialisation, puis tous les ans pendant les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans. (Orand *et al.* 2011)

Le comité de suivi des médicaments vétérinaires

Ce comité, composé d'enseignants chercheurs, de vétérinaires praticiens, de toxicologues, d'immunologues... permet d'apporter une vision externe et éclairée à l'Anses-ANMV. Ce comité peut être sollicité quant au renouvellement ou à la modification d'une AMM. Ses membres peuvent également proposer des sujets d'étude. (Orand *et al.* 2011)

c) Rapports annuels de pharmacovigilance

Tous les ans, l'Anses publie sur son site internet un rapport sur la pharmacovigilance vétérinaire offrant une vision actualisée du marché du médicament vétérinaire, et notamment du nombre d'effets indésirables observés, de la typologie des déclarants, des signaux d'alertes observés...

En 2018, l'Anses-ANMV a reçu 4750 déclarations, impliquant 5599 médicaments, soit une augmentation de plus de 50% par rapport à 2011. Plus de 80% de ces déclarations concernent les carnivores domestiques. Toutes espèces confondues, les médicaments les plus cités dans les déclarations sont les vaccins (32%), et les antiparasitaires externes (21%) et internes (13%).

Partie 2 : Résultats de l'étude statistique

I. Matériel et méthodes

Les cas étudiés proviennent de la base de données nationale de pharmacovigilance, gérée par l'Anses-ANMV. Ont été retenues pour l'étude : les déclarations spontanées d'évènements indésirables jugés graves survenus chez des chats, en France, suite à une injection vaccinale ; et reçues entre le 01 Janvier 2014 et le 31 Décembre 2018. Un effet indésirable grave est un effet indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importante, se traduit par une anomalie ou malformation congénitale, ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité (EUDRALEX 2011). En fonction du lien de causalité entre le produit administré et l'effet observé, les experts de l'Anses-ANMV ou du CPVL attribuent à chaque cas une note d'imputabilité selon le système ABON. Dans cette étude, seules les déclarations notées A, B, et O/O1, pour lesquels aucun autre médicament non vaccin n'a présenté une imputation plus forte ont été conservées.

Ainsi, parmi les 6 588 déclarations reçues sur la période d'étude et concernant les chats, 847 impliquent des vaccins (1 200 chats), dont seules 409 déclarations ont été conservées car remplissant les critères d'inclusion dans l'étude. Cette population se divise en deux groupes, 340 déclarations (476 chats) sont concernées par des effets indésirables au sens strict, tandis que 69 déclarations (97 individus) sont concernées par une suspicion de manque d'efficacité vaccinale. Ces deux groupes seront étudiés séparément.

Afin de pouvoir réaliser les calculs d'incidence, les chiffres de ventes de chaque vaccin commercialisé sur la période d'étude ont été fournis par les titulaires d'AMM. Il a été considéré qu'une dose vaccinale vendue correspond à un animal vacciné, ainsi un individu présentant plusieurs effets indésirables suite à différentes injections de primovaccination sera considéré comme plusieurs cas distincts. Concernant les vaccins multi espèces relatifs à la vaccination antirabique, il a été demandé aux titulaires d'AMM d'estimer la proportion de vaccins utilisés chez le chat. Ces proportions varient de 15% (Nobivac® rage) à 35% (Enduracell® R mono).

Le nombre de chats vaccinés en France a été estimé en ne considérant que les vaccins essentiels typhus (T) et coryza (C). (Day *et al.* 2016) Il a été considéré que tout chat vacciné recevait nécessairement ces injections, et qu'aucune vaccination non essentielle n'était réalisée chez un chat ne recevant pas les vaccins essentiels. Ainsi, 16 123 580 doses de vaccins essentiels ont été vendues en 5 ans, soit 3 224 716 annuellement en France.

Afin de comparer le profil des animaux réagissant à la vaccination à celui de la population féline française, les données de répartition par classe d'âge de la population féline, ainsi que la proportion de chats de race en France proviennent d'une enquête réalisée par la TNS-Sofres pour l'I-CAD en 2016 (TNS Sofres 2016). Cette enquête a été réalisée par téléphone, auprès d'un échantillon représentatif de 1 012 propriétaires d'animaux domestiques, *via* le système CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*). En revanche, aucune information exploitable concernant les poids de la population féline n'est disponible.

Les calculs d'incidence ont été réalisés en divisant le nombre d'animaux atteints par le nombre total de chats vaccinés (estimé à partir des volumes de vente). Le résultat est exprimé en nombre de cas pour 10 000 chats vaccinés, ou alternativement en nombre de chats vaccinés pour un cas.

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

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

Les tests statistiques utilisés sont le khi deux (χ^2) et le *Proportional Reporting Ratio* (PRRa). La réalisation de ces tests nécessite un effectif minimum, et ne peut donc pas être appliquée à tous les vaccins entrant dans l'étude.

Le PRRa est un test statistique utilisé dans les bases de données de pharmacovigilance pour détecter les disproportions de déclaration pour un couple médicament/entité clinique. Autrement dit, il permet de comparer la proportion de cas où un effet indésirable est associé à un vaccin donné, à la proportion de cas où ce même effet est rapporté avec tous les autres vaccins de l'étude (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Tableau de contingence permettant le calcul du PRRa

	Evènement étudié	Tous les autres évènements	
Vaccin étudié	A	B	A+B
Tous les autres vaccins	C	D	C+D
	A+C	B+D	A+B+C+D

$$PRRa = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Les cases A, B, C et D représentent les effectifs correspondent aux associations présence/absence du vaccin et de l'effet étudié. (A : le vaccin ET l'évènement, B : le vaccin SANS l'évènement, C : l'évènement SANS le vaccin, D : ni le vaccin ni l'évènement).

Le PRRa s'interprète grâce aux bornes inférieure PRRa (-) et supérieure PRRa (+) de son intervalle de confiance :

$$PRR(-) = e^{\frac{\ln(PRR) - 1.96 \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}}{1}} \quad PRR(+) = e^{\frac{\ln(PRR) + 1.96 \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}}{1}}$$

A la valeur du PRRa peut s'associer un χ^2 , qui ne peut être calculé que si A, B, C et D sont tous supérieurs ou égaux à 5.

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot (a + b + c + d - 1)}{(a + b) \cdot (c + d) \cdot (a + c) \cdot (b + d)}$$

- Si PRRa (-) > 1 alors l'évènement étudié est significativement plus déclaré avec le vaccin étudié qu'avec les autres.

- Si $PRRa (+) < 1$ alors l'évènement étudié est significativement moins déclaré avec le vaccin étudié qu'avec les autres.

Trois cas de figure peuvent se présenter pour les associations vaccin-effet indésirable testé. Soit l'association est significativement sous ou surreprésentée, soit aucune différence significative n'est mise en évidence, soit les effectifs de l'association ne permettent pas la réalisation du calcul. Dans ce troisième cas de figure, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la représentation de l'association.

II. Résultats

Pendant la période d'étude, l'Anses-ANMV a reçu 6 588 déclarations de pharmacovigilance concernant l'espèce féline, dont 847 relatives à des vaccins, soit 1 200 chats concernés par des événements indésirables post vaccinaux. En ne retenant que les cas jugés graves, et en leur appliquant les critères d'imputabilité retenus, il reste 340 déclarations d'effets indésirables graves au sens strict (concernant 476 chats) et 69 déclarations relatives à des suspicions de manque d'efficacité (97 chats).

1. Estimation de la couverture vaccinale


Entre 2014 et 2018, 16 123 580 doses de vaccins considérés essentiels ont été vendues, soit 3 224 716 annuellement. La Fédération des Fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers (FACCO) a publié une étude en 2016 estimant à 13.48 millions le nombre de chats en France (FACCO Kantar TNS 2016). La couverture vaccinale féline est donc évaluée à 24%.

2. Liste des vaccins commercialisés

Entre 2014 et 2018, 33 vaccins avaient une AMM chez le chat, 30 ont été commercialisés pendant au moins une année (**Tableau 4**) et 25 ont été à l'origine d'effets indésirables déclarés. Ces vaccins possèdent entre une et quatre valences, la valence coryza étant considérée comme une valence unique et non comme l'association des valences Herpesvirus et Calicivirus. Les disparités entre le nombre de doses vendues sont énormes entre certains produits, c'est pourquoi les résultats

seront pondérés par le chiffre de vente du vaccin étudié, grâce aux calculs d'incidence.

Tableau 4 : Liste des vaccins commercialisés chez le chat en France en 2014 et 2018

 Vaccin vendu sur l'année

 Vaccin non vendu sur l'année

Titulaire	Produit	Valence	2014	2015	2016	2017	2018
MERIAL	Purevax ® CHP FeLV	CHP FeLV					
	Purevax ® CHP	CHP					
	Purevax ® CHPCh FeLV	CHPCh FeLV					
	Purevax ® FeLV	FeLV					
	Rabisin ®	R					
	Purevax ® CHPCh	CHPCh					
	Purevax ® P	P					
	Purevax ® RC	CH					
	Purevax ® rabies	R					
	Quadricat ®	CRP R					
	Rabisin ® multi	R					
ZOETIS France	Versifel ® CVR	CHP					
	Versifel ® feLV	FeLV					
	Versifel ® CVR-C	CHPCh					
	Enduracell R mono ®	R					
	Leukocell 2 ®	FeLV					
	Versiguard ® rabies	R					
VIRBAC	Leucofeligen ® FeLV CHP	CHP FeLV					
	Feligen ® CRP	CHP					
	Leucogen ®	FeLV					
	Rabigen ® mono	R					
	Feligen ® CR	CH					
	Feligen ® CRP-R	CHP R					
	Nobivac ® leufell	FeLV					
	Rabigen ® multi	R					
INTERVET	Nobivac ® tricat trio	CHP					

INTERNATIONAL	Nobivac ® Bb	Bb	
	Nobivac ® forcat	CHPCh	
INTERVET	Nobivac ® rage	R	
	Nobivac ® ducat	CH	
LILLY France	Felocell ® CVR	CHP	
	Felocell ® CVR-C	CHPCh	
ZOETIS BELGIUM	Fevaxyn ® pentofel	CHPCh FeLV	

3. Profil des animaux atteints

Parmi les 575 chats entrant dans l'étude, l'âge était précisé dans la déclaration pour 430 individus (soit 75%) et la race pour 332 chats (soit 56%). Les jeunes chats sont significativement surreprésentés ($p < 0.001$) par rapport à la population féline, à la fois en terme d'effets indésirables et de suspicions de manque d'efficacité (**Figure 2**). En effet, les chatons de moins d'un an représentent 11% de la population féline en France mais 46.4% des animaux atteints par des effets indésirables et 67.1% des cas de suspicion de manque d'efficacité. ($p < 0.001$).

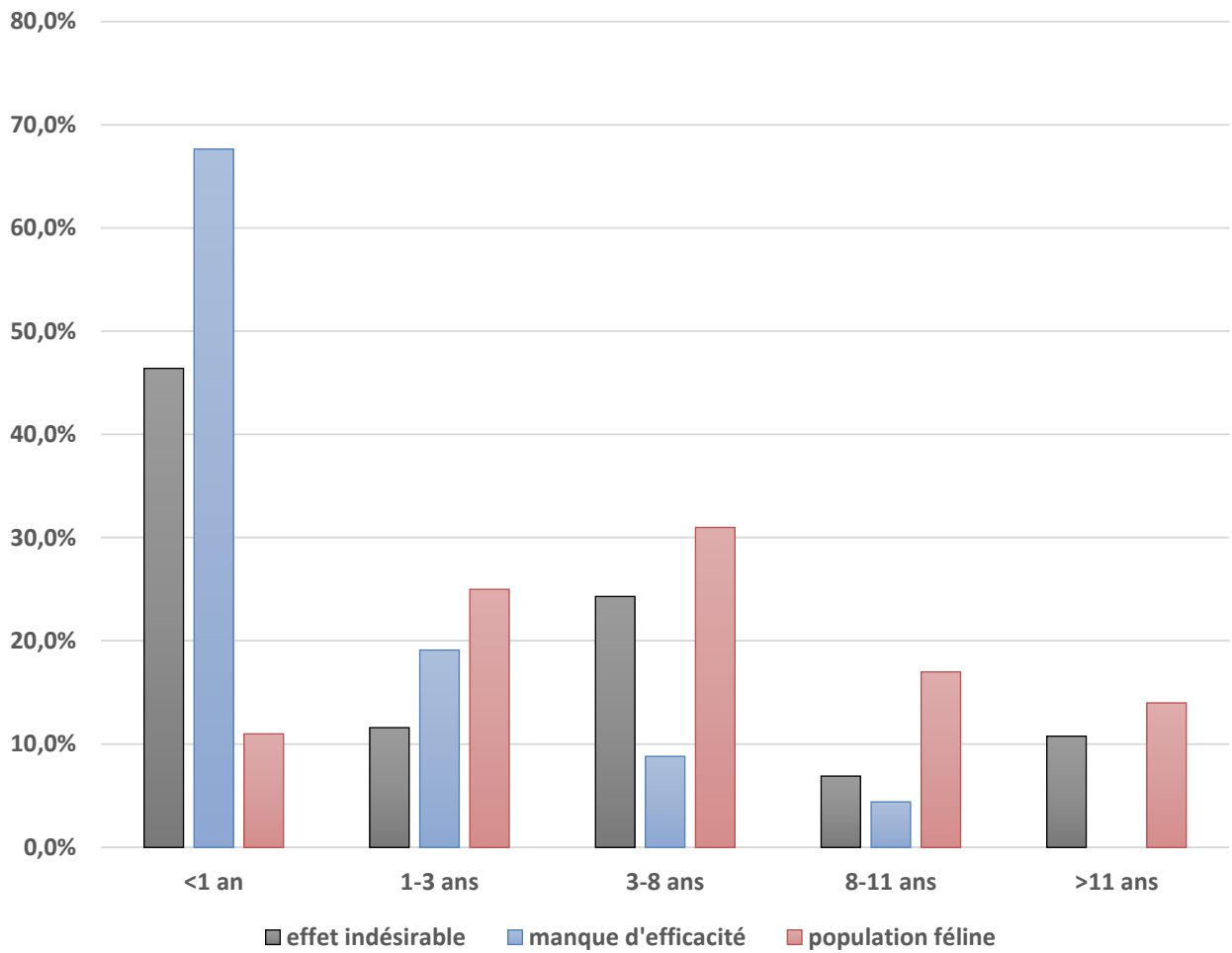


Figure 2 : Comparaison de la répartition par classe d'âge des chats réagissant à la vaccination et de la population féline Française

En ce qui concerne la répartition raciale des chats de l'étude, une dichotomie a été réalisée entre les chats de race (toutes races confondues), et les autres chats (cités comme « Européen » dans les déclarations). La proportion de chats de race en France est estimée à 29 %, tandis qu'ils représentent 40 % des chats atteints d'effets indésirables, et 62 % des cas de suspicion de manque d'efficacité. Les chats de race sont significativement surreprésentés, à la fois pour le manque d'efficacité et les effets indésirables ($p < 0,001$).

Concernant les poids, 225 chats parmi les 478 ayant présenté des effets indésirables ont un poids non précisé dans la déclaration. La tranche de poids la plus représentée est 3-4kg (27%), puis 4-5kg et moins de 1 kg (16%) suivis des tranches 1-2kg, 2-3kg et 5-6kg (11%).

4. Les effets indésirables au sens strict

a) Incidence des effets indésirables graves

Les 340 déclarations relatives à l'apparition d'effets indésirables ont été regroupées selon leur tableau clinique (symptômes et délai d'apparition) et réparties en huit syndromes différents, dont les incidences sont présentées **Figure 3**. Trois d'entre eux regroupent 83% des cas : les réactions non spécifiques, les réactions évoquant une HS I et le groupe « autres », ce dernier regroupant les cas ne pouvant être rattachés à aucun autre syndrome. Dans le cas des réactions évoquant une HS I, les IgE n'ont pas été dosées, l'implication pathologique d'une hypersensibilité est supposée au regard du tableau clinique ; il en va de même pour les HS II et HS III. Les 5 autres syndromes, à savoir les troubles neurologiques, les réactions au site d'injection, les réactions évoquant une HS II et III, et le *limping syndrom*, présentent des incidences inférieures à 1/1 000 000 chats vaccinés.

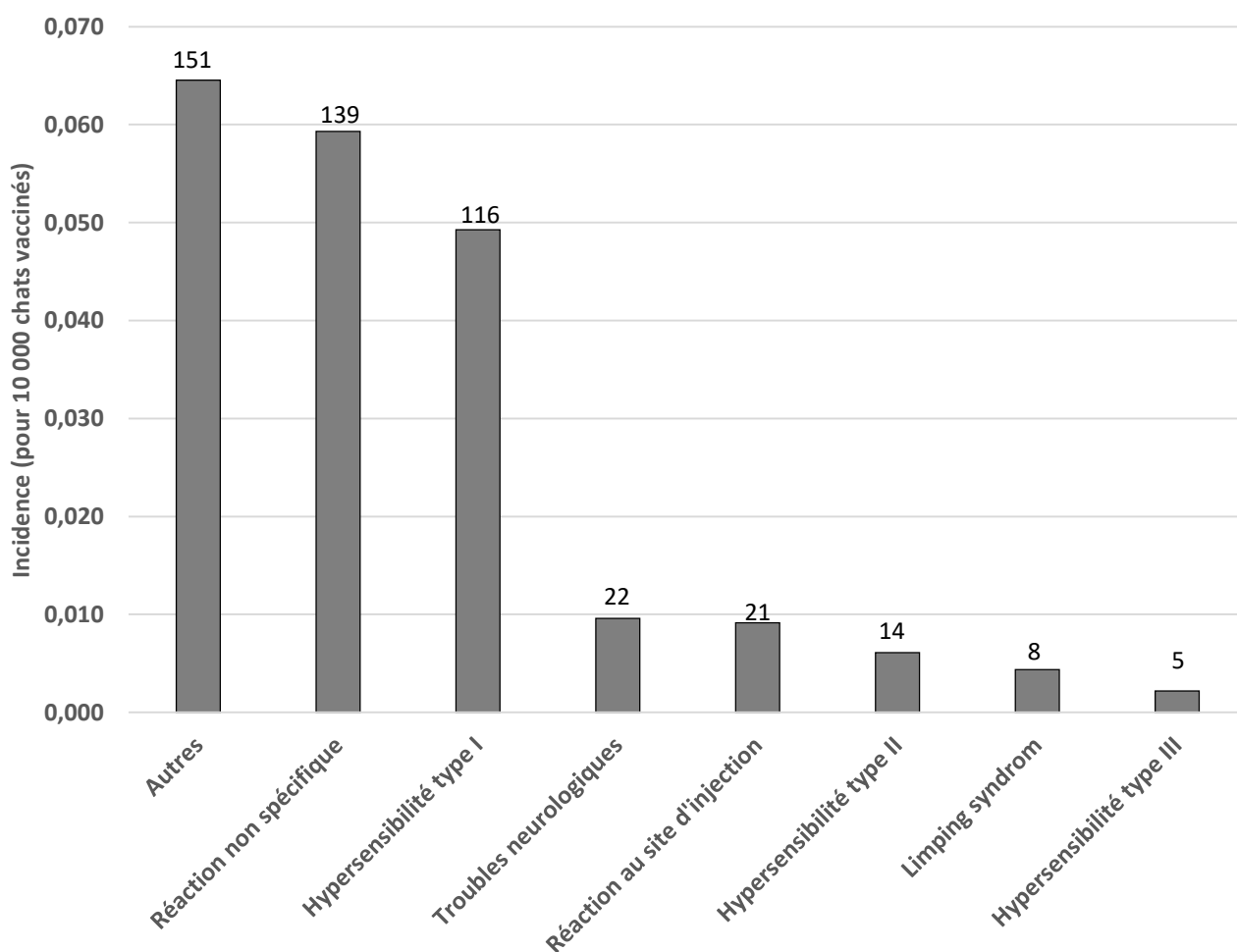


Figure 3 : Incidence et effectifs associés des syndromes post vaccinaux

Tous types d'effet indésirables confondus, on observe 0.208 cas pour 10 000 chats vaccinés, soit une incidence d'1/48 173 chats vaccinés. Les effets indésirables graves chez le chat restent donc très rares.

b) Imputation des différents syndromes

La note d'imputation accordée à chaque médicament dans chaque déclaration évalue le lien de causalité entre le produit administré et l'ensemble des effets observés. Les réactions d'HS I présentent les notes d'imputation les plus élevées, avec A ou B dans plus de 90% des cas. Les réactions au site d'injection présentent une note d'imputation B dans 86% des cas. A l'inverse, les troubles neurologiques et la catégorie « autres » sont notés O/O1 dans 90 à 100% des cas (**Figure 4**)

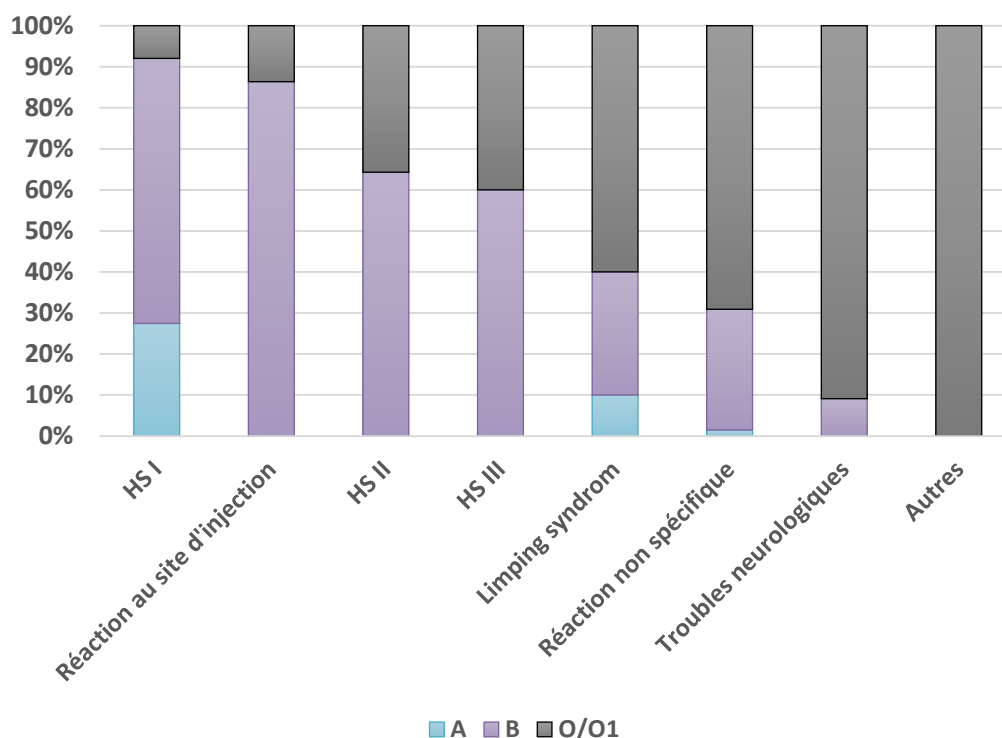


Figure 4 : Imputation attribuée à chaque syndrome en pourcentage de notation

c) Aspect clinique des effets indésirables graves

Dans chaque déclaration de pharmacovigilance, le déclarant est invité à décrire le cas (effets observés, chronologie...) avec ses propres mots. L'expert en pharmacovigilance doit ensuite coder les symptômes décrits en s'appuyant sur une liste standardisée de termes cliniques définie au niveau mondial, appelés termes VeDDRA (*Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs*). Ces termes VeDDRA suivent une structure hiérarchique à 4 niveaux :

- SOC - *System Organ Class*
- HLT – *High Level Term*
- PT – *Preferred Term*
- LLT – *Low Level Term*

La relation entre les différents niveaux est mono axiale, ce qui veut dire qu'un LLT n'appartient qu'à un seul PT, qui n'appartient qu'à un seul HLT, qui lui-même n'appartient qu'à un seul SOC.

La sélection du terme VeDDRA pour décrire un effet indésirable se fait au niveau du LLT. Celui-ci doit retranscrire le plus fidèlement les symptômes précisés par le déclarant. Les analyses sont ensuite réalisées selon le PT, comme décrits dans le **Tableau 5**.

Les réactions non spécifiques se manifestent cliniquement par de la léthargie chez 67% des individus, de l'anorexie et de l'hyperthermie (52%). Bien que ces symptômes ne semblent pas graves en eux-mêmes, ces cas ont été considérés comme graves car ils ont nécessité une prise en charge médicale, voire une hospitalisation.

Les réactions évoquant une HS I comprennent les chocs anaphylactiques (15%), mais ne s'y limitent pas. Sont également déclarés des troubles respiratoires (dyspnée 35%, œdème pulmonaire 27%), et digestifs (vomissements 34%).

Le groupe « Autres » réunit les cas ne pouvant être rattachés à aucune catégorie du fait de leur tableau clinique inattendu et/ou de leur délai d'apparition retardé. Ils se manifestent par des troubles digestifs, et des atteintes non spécifiques, puisque les signes cliniques les plus couramment cités sont la léthargie (36%), l'hyperthermie (27%), l'anorexie (22%), les vomissements (19%), et la diarrhée (16%).

Les troubles neurologiques se manifestent par des symptômes purement nerveux, comme de l'ataxie (45%), et des convulsions (23%), pouvant être associés à une atteinte systémique, caractérisée par de l'hyperthermie chez 27% des individus affectés.

De la même façon, les réactions au site d'injection regroupent les Sarcomes Félines au Site d'Injection (FISS), mais aussi d'autres réactions locales jugées graves du fait de leur extension, leurs répercussions systémiques et/ou de la lourdeur du traitement mis en place. On retrouve ainsi des symptômes purement locaux, tels que l'infection (33%), la douleur (24%), le sarcome au site d'injection (24%), la nécrose au site d'injection (19%), parfois associés à des troubles généraux tels que la léthargie (29%), ou l'hyperthermie (24%).

Parmi les réactions au site d'injection, le FISS a été rapporté chez 8 chats pendant la période d'étude correspondant à une incidence d'un cas pour 2 866 342 chats vaccinés. Ces FISS ont été observés à différents sites d'injection, à savoir la scapula gauche/droite, le flanc gauche/droit, et la région interscapulaire. Ils sont rapportés après l'utilisation de vaccins inactivés, recombinants ou d'association de ces différents types de vaccins.

On peut noter que pour le groupe « autres », les troubles neurologiques et les réactions au site d'injection, aucun symptôme n'est cité dans 50% des déclarations. Leur tableau clinique est donc diversifié, et il est plus difficile de définir un signe caractéristique de ces atteintes.

Tableau 5 : Preferred terms associés aux symptômes les plus souvent décrits en fonction du syndrome post vaccinal observé

Syndrome	Symptômes observés (pourcentage)
Réactions non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Léthargie (67%) • Anorexie (52%) • Hyperthermie (52%) • Vomissements (45%) • Déshydratation (17%)
HS I	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée (35%) • Vomissements (34%) • Œdème pulmonaire (27%)

	<ul style="list-style-type: none"> • Léthargie (22%) • Hypersalivation (20%) • Choc circulatoire (16%)
« Autres »	<ul style="list-style-type: none"> • Léthargie (36%) • Hyperthermie (33%) • Anorexie (27%) • Vomissements (23%) • Diarrhée (20%)
Troubles neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie (45%) • Hyperthermie (27%) • Convulsions (23%) • Anorexie (18%) • Léthargie (18%)
Réactions au site d'injection	<ul style="list-style-type: none"> • Infection (33%) • Léthargie (29%) • Hyperthermie (24%) • Douleur locale (24%) • Sarcome au site d'injection (24%)
HS II	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (100%) • Hyperthermie (50%) • Léthargie (29%) • Anorexie (21%) • Thrombocytopénie (21%)
HS III	<ul style="list-style-type: none"> • Léthargie (80%) • Anorexie (40%) • Hyperthermie (40%) • Boiterie (40%) • Insuffisance rénale (40%)
<i>Limping syndrom</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Boiterie (57%) • Hyperthermie (57%) • Douleur articulaire (43%) • Léthargie (43%) • Arthrite (29%)

Des réactions évoquant une HS II et III ont également été observées, respectivement chez 14 et 5 animaux. Les réactions évoquant une HS II sont des cas d'anémies dont le caractère hémolytique a été confirmé dans 9 cas, suspecté dans 5 cas, tandis que celles évoquant une HS III ont des profils variés : IRA (2 cas), hépatopathie avec ictère (1 cas), vascularite (1 cas) et pancréatite aiguë (1 cas).

Enfin, le *limping syndrom*, ou syndrome de boiterie, une affection associée au calicivirus (à la fois aux souches sauvage et vaccinale) est rapporté dans 5 déclarations, regroupant 8 chats. Les signes cliniques les plus cités sont une boiterie (43%), l'hyperthermie (43%) et la douleur articulaire (43%). L'âge de 7 des 8 chats concernés était précisé et 6 avaient moins de un an. Ces réactions ont été classées graves en raison des symptômes locomoteurs associés à une atteinte de l'état général, parfois à l'origine d'une hospitalisation.

d) Analyse comparée des délais d'apparition des syndromes

Les réactions évoquant une HS I sont les réactions apparaissant le plus précocement suite à la vaccination (**Figure 5**). En effet, 71% des cas se sont déclarés dans l'heure suivant l'injection, et les manifestations cliniques les plus tardives sont observées 48h après l'injection.

Ensuite apparaissent les réactions non spécifiques dont les premiers signes se déclarent dans l'heure suivant la vaccination (2%), tandis que 80% apparaissent dans les premières 48h. Au bout de 7 jours après l'administration du vaccin, 85% des symptômes se sont déclarés.

Les troubles neurologiques se manifestent dans les 48 premières heures dans 57% des cas, et 86% sont apparus dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin.

Les manifestations cliniques du groupe « autres » apparaissent plus tardivement puisque les premiers signes cliniques n'apparaissent que 24h après l'injection vaccinale (6%). 59% des manifestations cliniques sont apparues au bout de 7 jours, et les plus tardives sont rapportées 30 jours après l'acte vaccinal.

Enfin, les réactions au site d'injection surviennent plus tardivement, puisque seuls 21% des symptômes se déclarent dans les 48h, et 26% d'entre eux surviennent plus d'un mois après la vaccination.

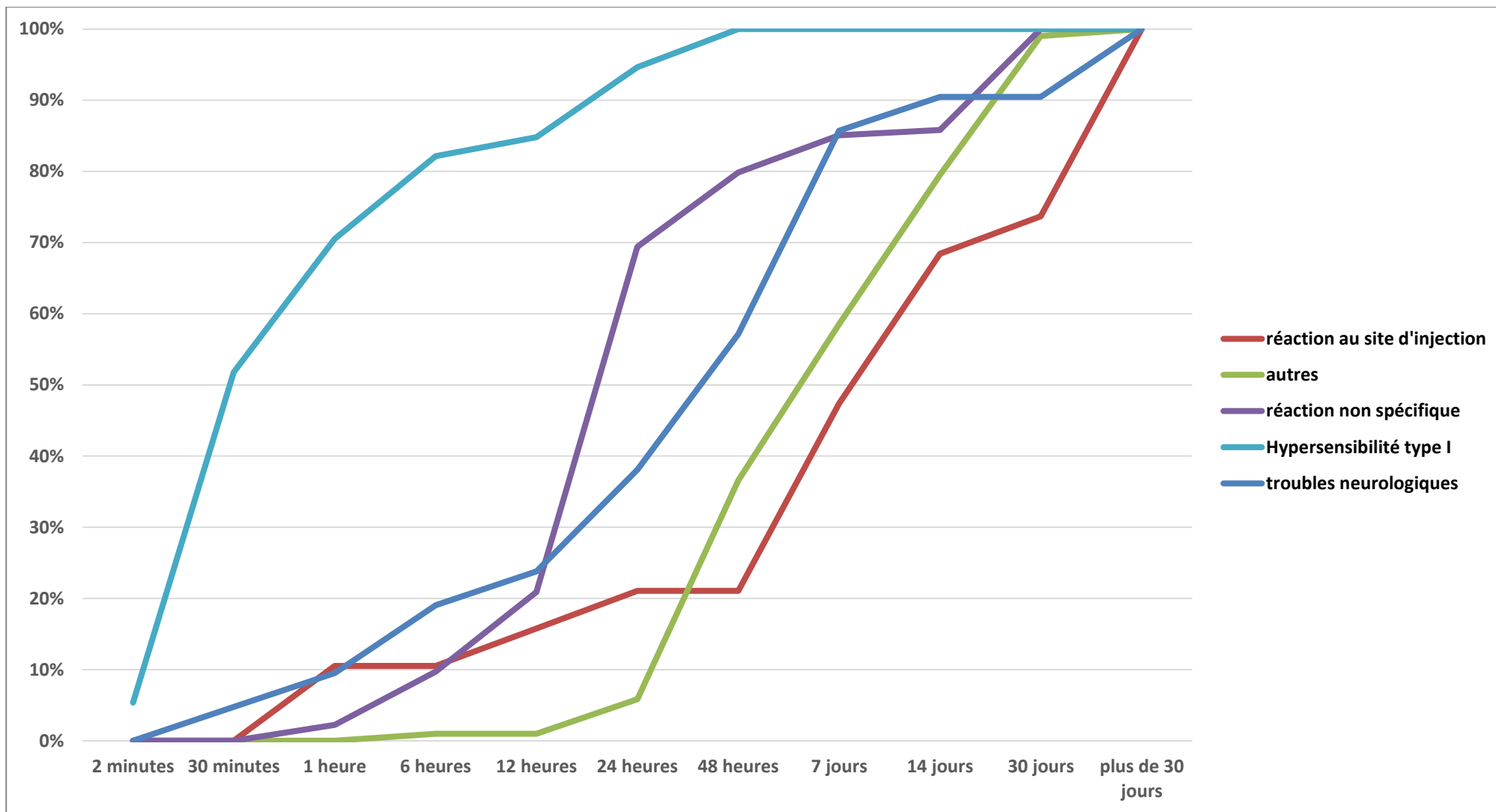


Figure 5 : Délai d'apparition des 5 principaux syndromes observés suite à l'injection vaccinale

Un cas de réaction au site d'injection a néanmoins été observé dans l'heure suivant la vaccination. Il s'agissait d'un chat de 9 ans, recevant sa vaccination annuelle, au niveau de la scapula gauche. Une masse est apparue au niveau du site d'injection une heure après administration, et a grossi pour atteindre 7cm de diamètre 4 jours plus tard. Une corticothérapie a été mise en place sans résultats. Un mois plus tard, la masse a encore gagnée en volume, et le chat souffrait alors de douleur et de boiterie. La radiographie a montré une infiltration de l'épaule, et une biopsie a été réalisée. L'examen histologique a révélé un fibrosarcome à cellules fusiformes. Dix semaines après l'injection vaccinale, l'exérèse de la masse a été réalisée chirurgicalement, par amputation du membre antérieur gauche. Aucune récurrence n'a été rapportée par la suite.

Ce cas est intéressant car le délai d'apparition du fibrosarcome félin selon la littérature est entre 3 mois et 10 ans. (Srivastav *et al.* 2012) Or ici il a été diagnostiqué 6 semaines après l'injection vaccinale. Il convient de se demander s'il s'agit d'une apparition très précoce du fibrosarcome, ou si une injection antérieure en est à l'origine. Dans ce cas, l'injection vaccinale aura pu exacerber un phénomène inflammatoire sous-jacent, et accélérer l'apparition de la tumeur.

e) Analyse du taux de mortalité par syndrome

Seuls les 3 syndromes les plus déclarés entraînent une mortalité supérieure à 5 cas : les réactions évoquant une HS I, les réactions non spécifiques, et le groupe « autres ». Seuls ces 3 syndromes seront donc étudiés ici.

Les réactions évoquant une HS I sont associées au plus haut taux de mortalité, près de 44%, dont 2% par décision d'euthanasie. L'évolution est souvent trop rapide pour laisser le temps de la décision d'euthanasie. Ensuite, les réactions non spécifiques présentent 37% de mortalité, dont 5 % par décision d'euthanasie. Enfin, le groupe « autres » est associé à un taux de mortalité de 34%, dont près de 10% par euthanasie. Tous syndromes confondus, on note 0.072 mortalité pour 10 000 chats vaccinés, soit une incidence d'environ 1/140 000 individus.

f) Impact du traitement sur le taux de survie des chats ayant développés une réaction évoquant une HS I

Parmi les 113 chats ayant présenté une réaction évoquant une HS I, on note 15% de chocs cardiovasculaires, et 65% d'anaphylaxie. 64 chats parmi les 113 ont reçu un traitement, 49 n'ont pas été traités, ou ont reçu un traitement inconnu.

La mise en place d'un traitement précoce dans le cadre de ce syndrome augmente significativement le taux de survie ($p < 0.001$), respectivement 79% avec traitement *versus* 10% sans traitement. Les traitements couramment utilisés sont

- Les corticoïdes (80%)
- La fluidothérapie (32%)
- Les antiémétiques (25%)
- L'oxygénothérapie (14%)
- Les diurétiques (8%)

Parmi les autres produits, administrés dans moins de 5 cas, on retrouve des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques, des anticonvulsivants ou encore de l'adrénaline.

g) Etude comparée des vaccins

25 vaccins parmi les 33 commercialisés sont à l'origine d'effets indésirables déclarés. Tous syndromes confondus, trois vaccins présentent une fréquence d'apparition d'effets indésirables rare selon la convention européenne (entre 1 et 10 cas pour 10 000 animaux exposés), tandis que les autres présentent une fréquence très rare (**Figure 6**).

Ces trois vaccins possèdent respectivement les valences CHP (Nobivac® tricat trio : 2.37 cas/ 10 000 chats vaccinés), CH (Purevax® RC : 1.29/10 000) et FeLV (Leukocell 2® : 1.02/10 000).

Parmi les 64 chats ayant développé des effets indésirables graves suite à l'administration de Nobivac® tricat trio, 37 proviennent de refuges et sont regroupés dans 2 déclarations.

Une seule déclaration fait état d'effets indésirables suite à l'administration de Purevax® RC, chez 5 chats. , dont le nombre de doses vendues est faible.

Des effets indésirables observés suite à l'administration de Leukocell® 2 sont également rapportés pour cinq chats, mais cette fois-ci les cas sont séparés en cinq déclarations différentes.

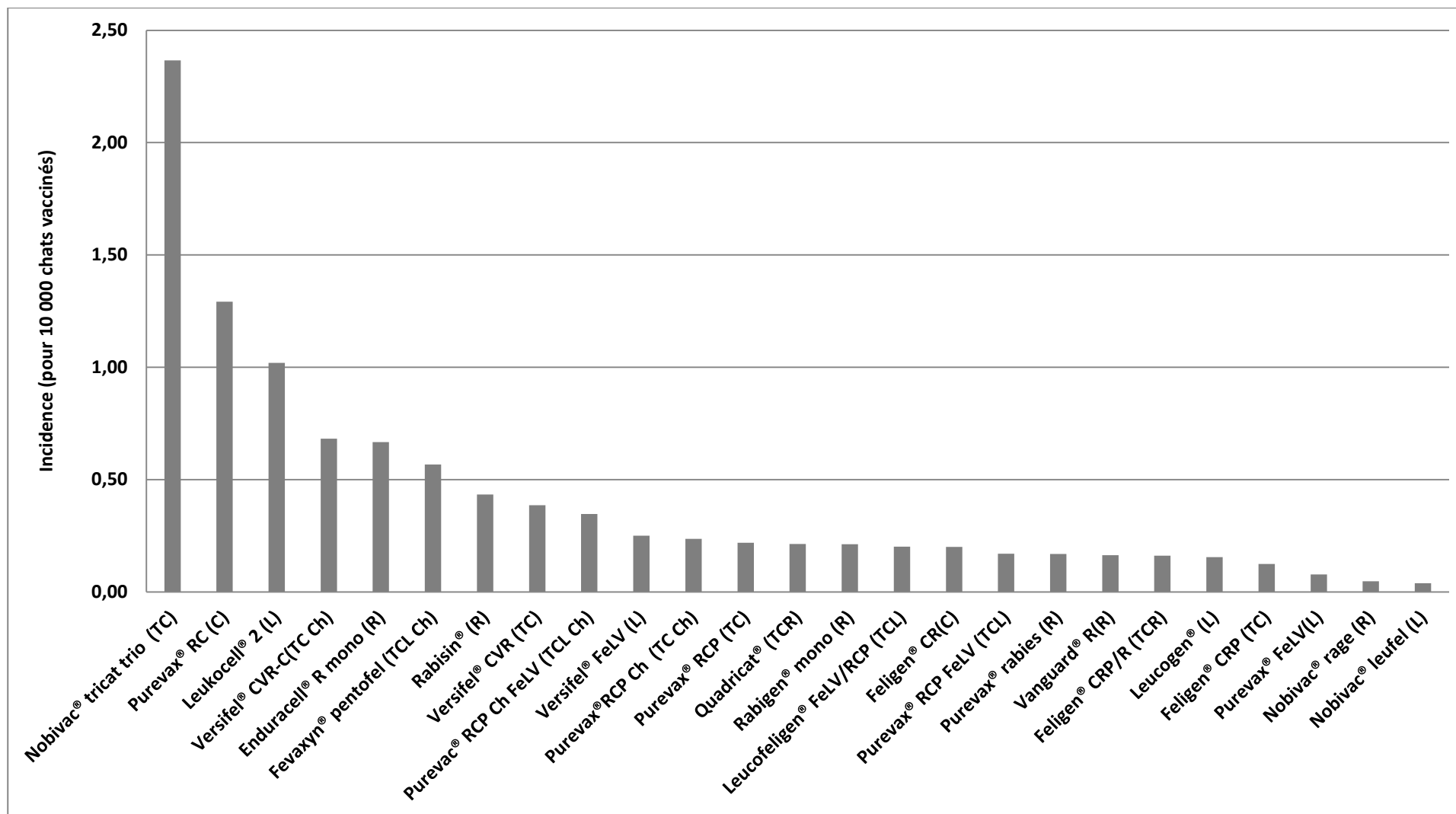


Figure 6 : Incidence des effets indésirables observés avec chaque vaccin (tous types d'effets confondus), valences entre parenthèse

(T : Typhus, C : Coryza, R : Rage, L : Leucose, Ch : chlamydirose)

h) Résultats du PRRa comme outil de comparaison des différents vaccins administrés

Le calcul du PRRa pour évaluer l'association avec les différents vaccins n'a pu être réalisé que pour 4 syndromes. Pour les 4 autres, les effectifs étaient trop faibles pour permettre le calcul de PRRa (**Tableau 6**). Les résultats présentés par la suite correspondent aux 2 premières lignes de ce tableau, aucune conclusion ne pouvant être tirée quant aux associations représentées par la troisième ligne.

Tableau 6 : Comparaison par syndrome du nombre de vaccins pour lesquels le PRRa est calculable et significatif / calculable non significatif / non calculable

	Réactions non spécifiques	HS I	Troubles neurologiques	Réactions au site d'injection	HS II HS III <i>Limping syndrom</i> autres
PRR calculable et significatif	3	2	1	1	0
PRR calculable non significatif	9	7	2	2	0
PRR non calculable	13	16	22	22	25

Le PRRa a été calculé pour toutes les associations vaccin-syndrome post vaccinal. Le **tableau 7** présente les résultats pour lesquels le calcul a été possible grâce à des effectifs suffisants. Ainsi, les résultats en rouge montrent une disproportion de déclaration en faveur d'une surreprésentation de l'association en question, tandis qu'un résultat vert démontre une sous-représentation de l'association. En ce qui concerne les résultats non significatifs, les effectifs ont permis le calcul du PRRa mais le χ^2 n'a mis en évidence aucune différence significative.

Tableau 7 : Valeurs de PRRa pour les associations « vaccin-syndrome post vaccinal » dont l'effectif est suffisant pour permettre le calcul.

+ (...)	L'association vaccin-effet est surreprésentée
- (...)	L'association vaccin-effet est sous-représentée
NS	Effectif suffisant pour permettre le calcul, mais aucun résultat significatif mis en évidence
	Effectif insuffisant pour permettre le calcul

	HS I	Réactions non spécifiques	Troubles neurologiques	Réactions au site d'injection
Fevaxyn® pentofel	+ (3.21)	NS	NS	NS
Purevax® RCP FeLV	NS	NS	NS	NS
Versifel® CVR	NS	+ (1.43)		
Purevax® FeLV	NS			
Purevax® RCP Ch FeLV	NS	NS		
Purevax® RCP	NS	NS		
Rabigen® mono	+ (2.36)			
Versifel® FeLV	NS		+ (3.12)	
Nobivac® tricat trio	NS	- (0.25)		
Rabisin®		NS		
Versifel® CVR/C		+ (2.97)		
Leucogen®		NS		
Leucofeligen®		NS		+ (4.63)
Feligen® CRP		NS		

Il faut garder à l'esprit lors de l'interprétation de ce tableau que même si tous les vaccins et tous les syndromes ont été testés, il ne présente que les associations pour lesquelles les effectifs permettaient le calcul. Ainsi, 7 couples produit-effet indésirable ont été mis en évidence à l'aide de ce calcul, dont 6 traduisent une surreprésentation de l'association.

Selon les données reçues par l'Anses-ANMV durant la période d'étude, Fevaxyn® Pentofel et Rabigen® Mono sont significativement surreprésentés dans les réactions évoquant une HS I, avec un PRR respectivement égal à 3,19 et 2,35 ($p < 0,01$). De la même façon, les vaccins Versifel® CVR et CVR-C sont surreprésentés dans les cas de réactions non spécifiques (PRR de 1,43 et 2,95 respectivement, $p < 0,05$), tandis que Nobivac® Tricat Trio est sous-représenté pour ce type de réaction (PRR de 0,25, $p < 0,001$). Versifel® FeLV est significativement surreprésenté lors de

“troubles neurologiques” (PRR de 3,12, $p < 0,02$) et Leucofeligen® dans les réactions au site d’injection (PRR de 4,61, $p < 0,001$).

i) Résultats du PRRa comme outil de comparaison du nombre de valences injectées simultanément.

Le calcul du PRRa a également permis d’évaluer l’impact du nombre de valences injectées conjointement sur le risque d’apparition d’effets indésirables. Ainsi, chaque couple nombre de valences injectées - syndrome post vaccinal a été testé, les effets de l’injection d’un nombre précis de valence étant comparé aux effets des injections contenant strictement moins de valences. Seules deux syndromes ont donné des résultats calculables et significatifs : les réactions évoquant une HS I et les réactions non spécifiques (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Valeurs de PRRa pour les associations syndrome post vaccinal-nombre de valences injectées conjointement dont l’effectif est suffisant pour permettre le calcul

	HS I	Réaction non spécifique
4 valences	+ (2.10)	NS
5 valences		+ (1.93)

Ainsi, l’injection conjointe d’exactly 4 valences est 2.10 fois plus associée à des réactions évoquant une HS I que les injections contenant 1, 2 ou 3 valences ($p < 0.001$).

Concernant les réactions non spécifiques, le calcul du PRRa était possible à la fois pour 4 et 5 valences. Aucune différence significative de réactions n’a été mise en évidence entre l’administration de 4 valences et l’administration d’un nombre inférieur de valences. En revanche, une différence significative de réactions est obtenue entre l’injection de 5 valences par rapport aux injections contenant moins de valences, avec une valeur de PRRa égale à 1.93 ($p < 0.05$)

5. Les suspicions de manque d’efficacité

Entre 2014 et 2018, 69 suspicions de manque d’efficacité concernant des vaccins félins ont fait l’objet d’une déclaration, correspondant à 97 chats. L’incidence

des cas de suspicion de manques d'efficacité pour chaque vaccin incriminé est présenté **Figure 7**.

Deux vaccins présentent un nombre de doses vendues sur la période d'étude inférieur à 100 000, et n'apparaissent pas sur le graphique. Il s'agit du Felocell® CVR et du Purevax® rabies qui, malgré un faible nombre de déclarations, obtiennent des incidences aberrantes (respectivement 2.06 et 0.84/ 10 000 chats vaccinés). Ces 2 produits ont donc été retirés de la Figure 7 afin de faciliter la lisibilité des résultats.

Les vaccins qui présentent les incidences d'apparition de manque d'efficacité les plus élevées sont le Purevax RCP®, le Purevax RCPCh FeLV® et le Leucofeligen FeLV/RCP®, avec des incidences respectives de 0.11, 0.08 et 0.06 pour 10 000 chats vaccinés. Même pour ces vaccins, la fréquence d'apparition de cas de suspicion de manque d'efficacité reste considérée comme très rare, puisqu'inférieure à 1/10 000.

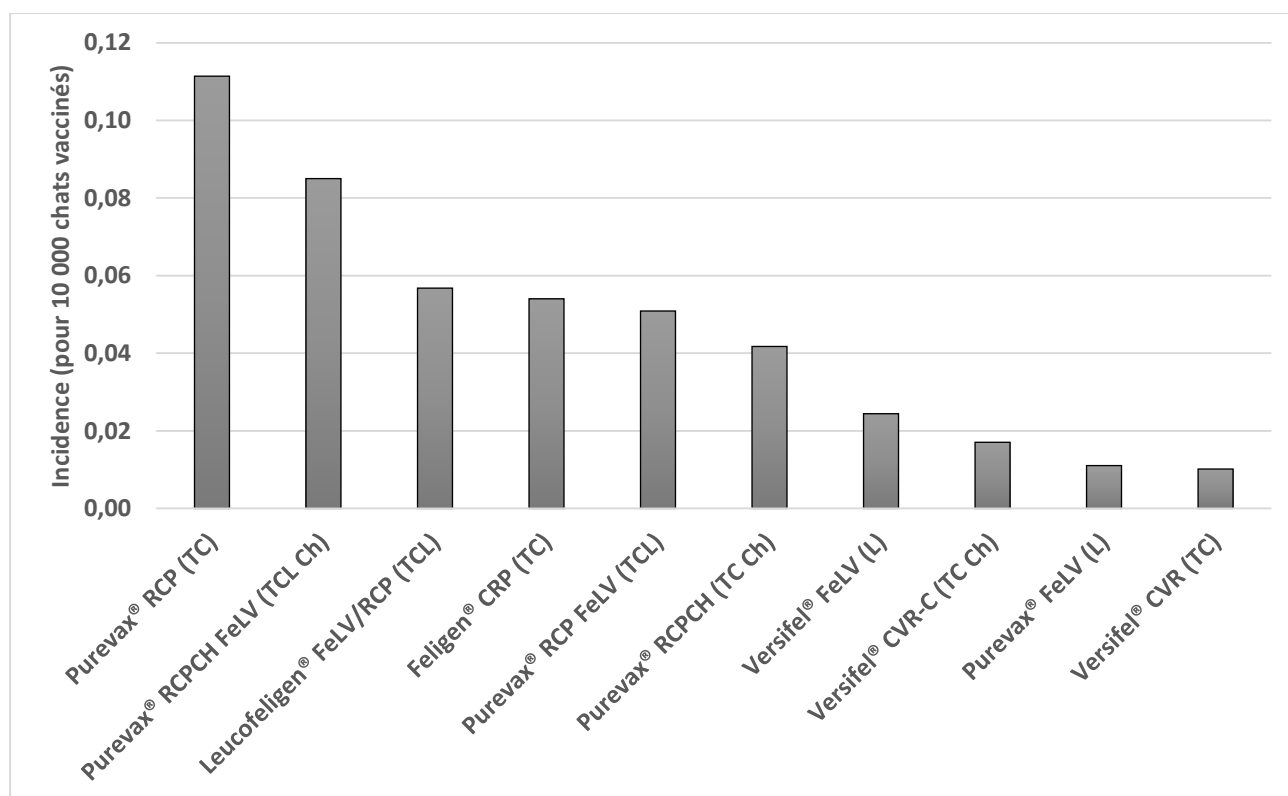


Figure 7 : Incidence par vaccin des cas de suspicion de manque d'efficacité et valences associées à chaque produit (T : Typhus, C : Coryza, R : Rage, L : Leucose, Ch : chlamydirose)

Ces suspicions de manque d'efficacité concernent la valence typhus (T) dans 61% des cas, puis la valence Leucose (FeLV) dans 20% des cas, et la valence coryza (C) dans seulement 14% des cas (**Figure 8**). Une fois pondérée par le nombre de doses vendues, la valence typhus reste la plus représentée, avec une incidence de 1/270 000 chats vaccinés, suivie de la rage avec 1/ 335 000, puis de la leucose féline (1/679 000) et enfin du coryza (1/1 343 000).

Les suspicions de manque d'efficacité suite à une vaccination antirabique correspondent à une déclaration regroupant 5 chats faisant état d'un défaut de séroconversion un mois post vaccination, dont l'imputation a été évaluée O-inclassable par les experts de l'Anses-ANMV.

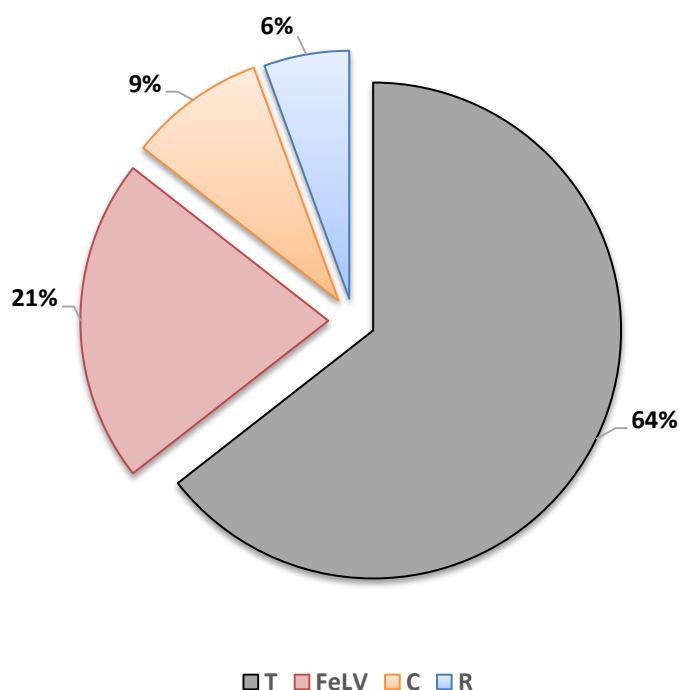


Figure 8 : Proportion des différentes valences imputées dans les cas de suspicion de manque d'efficacité

L'imputation est O/O1 pour plus de la moitié des individus présentant des suspicions de manque d'efficacité (62%). Les experts de l'Anses-ANMV ont jugés A-probable l'association entre le vaccin et le manque d'efficacité dans seulement 8% des cas (**Figure 9**).

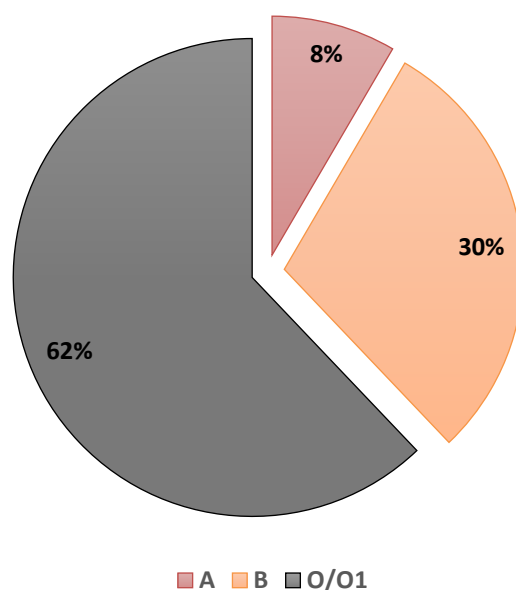


Figure 9 : Proportion des notes d'imputation obtenues dans les cas de suspicion de manque d'efficacité.

6. Analyse comparée des cas imputés A et B versus cas imputés A, B et O/O1

Cette comparaison « avec ou sans » les cas pour lesquels le lien entre l'effet observé et le vaccin administré est faible mais non exclu (imputé O-inclassable/O1-inconclusif par les experts de l'Anses-ANMV) nous permet d'explorer des réactions dont la nature, la gravité, l'évolution ou la chronologie sont inattendues.

a) Incidence des différents syndromes

En soustrayant à l'étude statistique les déclarations d'imputation O/O1, les réactions évoquant une HSI représentent le syndrome post vaccinal grave le plus fréquent avec une incidence de 0.045 cas tous les 10 000 individus vaccinés (**Figure 10**). Les réactions non spécifiques et les réactions au site d'injection sont légèrement plus rares, avec des incidences respectives de 0.018 et 0.008 /10 000. L'ensemble des réactions du groupe « autres » étant imputées O/O1 par les experts de l'Anses-ANMV, seuls les cas AB+OO1 sont représentés sur ce graphique.

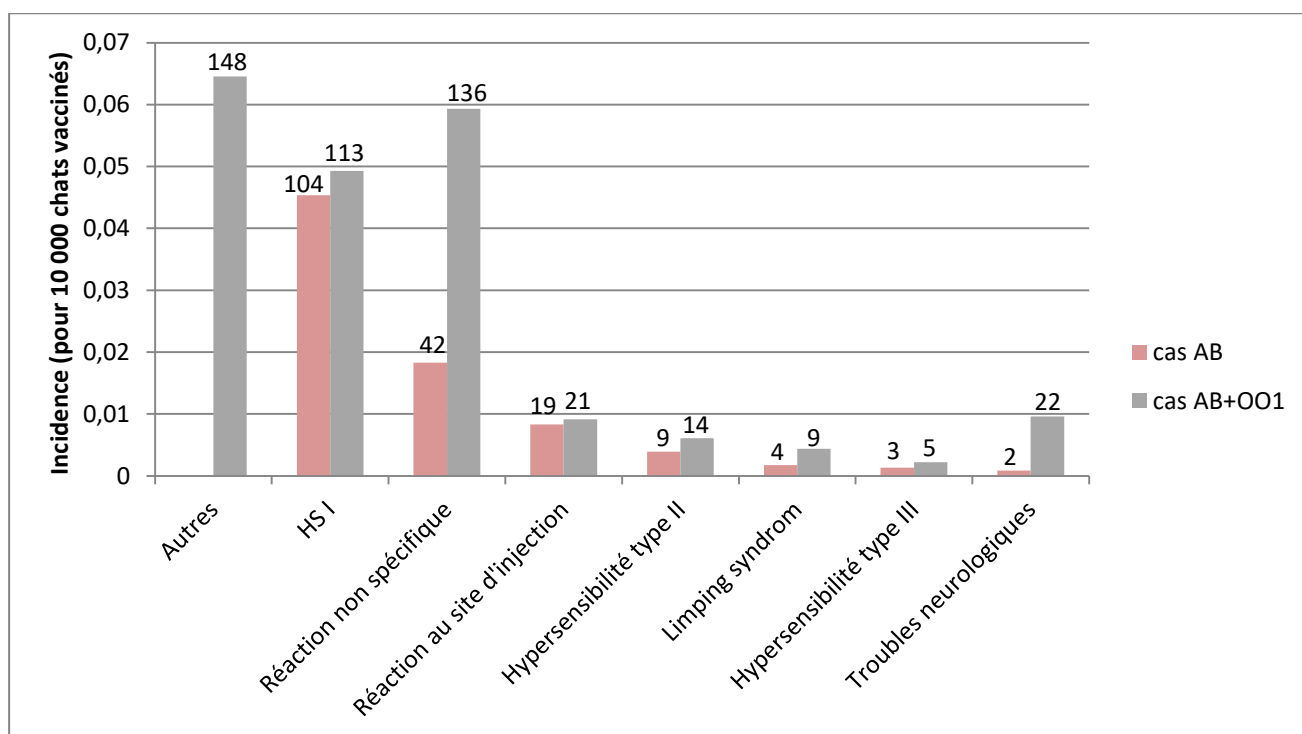


Figure 10 : Comparaison des incidences et effectifs associés des syndromes post vaccinaux entre les cas AB et les cas ABOO1

b) Aspect clinique des effets indésirables graves

Par souci de représentativité, seuls les résultats concernant les syndromes ayant présenté au moins 5 déclarations imputées A ou B seront détaillés ici, soient les réactions évoquant une HSI, les réactions non spécifiques, les réactions au site d'injection et les réactions évoquant une HS II. (**Tableau 9**).

Les manifestations cliniques des réactions évoquant une HS I sont principalement d'ordre digestif (vomissements 46%, diarrhée 26%) et respiratoire (dyspnée 34%).

Les réactions non spécifiques se manifestent chez plus de la moitié des individus atteints par de l'hyperthermie et de la léthargie. Sont ensuite rapportés des vomissements et de l'anorexie.

Près d'un tiers des réactions au site d'injection se caractérisent par de la douleur ou de l'infection. Les fibrosarcomes sont rapportés dans 26% des cas, tandis que des symptômes moins spécifiques tels que léthargie et hyperthermie sont rapportés chez 26 et 21% des individus présentant une réaction locale.

Enfin, l'ensemble des déclarations de réactions évoquant une HS II fait état d'anémie, hémolytique ou non. Une atteinte générale est souvent associée à cette anémie, avec de l'hyperthermie rapportée dans 56% des cas, de l'anorexie et de la léthargie chez 33% des individus.

Tableau 9 : Preferred terms associés aux symptômes les plus souvent décrits en fonction du syndrome post vaccinal observé en excluant les cas O/O1.

Syndrome	Symptômes observés (pourcentage)
HS I	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements (46%) • Dyspnée (34%) • Diarrhée (26%) • Léthargie (23%) • Hypersalivation (22%)
Réactions non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthermie (63%) • Léthargie (63%) • Anorexie (50%) • Vomissements (50%) • Œdème (21%)
Réactions au site d'injection	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur locale (32%) • Infection locale (32%) • Léthargie (26%) • Fibrosacome (26%) • Hyperthermie (21%)
HS II	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (100%) • Hyperthermie (56%) • Anorexie (33%) • Léthargie (33%) • Thrombocytopénie (22%)

c) Analyse des délais d'apparition des différents syndromes

Les réactions évoquant une HS I sont les réactions apparaissant le plus précocement suite à la vaccination (**Figure 11**). En effet, 77% des cas se sont déclarés dans l'heure suivant la vaccination, et les manifestations cliniques les plus tardives sont observées 48h après l'injection.

Concernant les réactions non spécifiques, les signes apparaissent entre 1h et 30 jours après l'injection. 50% des manifestations cliniques sont apparues dans les 48 premières heures.

Les réactions évoquant une HS II présentent un délai d'apparition proche de celui des réactions non spécifiques, c'est-à-dire entre 1h et 30 jours suivant la vaccination. 50% des réactions sont également observées dans les 48 premières heures.

Enfin, les réactions au site d'injection sont les plus tardives, puisque seules 24% des réactions sont observées dans les 48 premières heures. De plus, 24 % des effets sont observés plus de 30 jours après l'acte vaccinal.

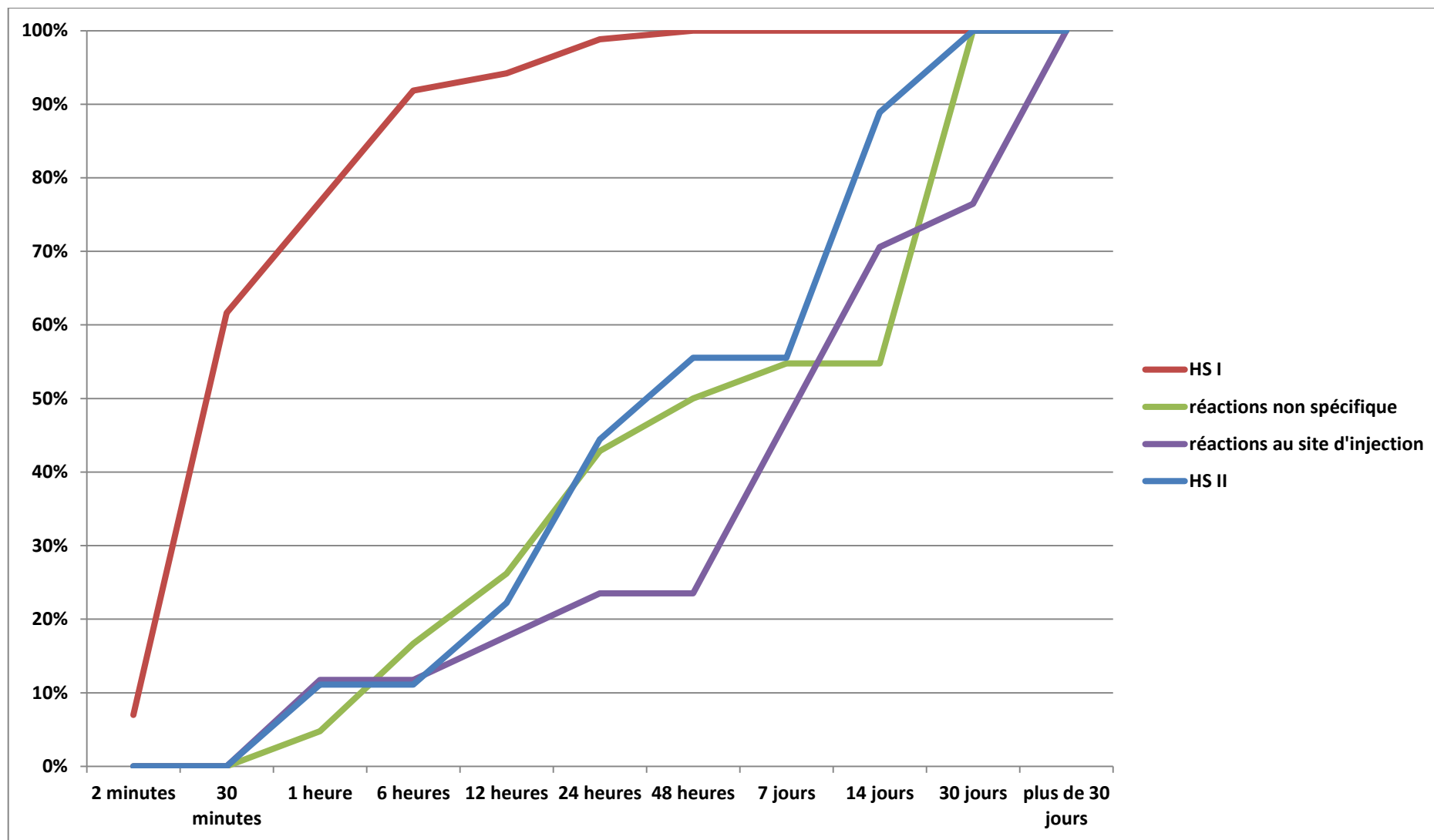


Figure 11 : Délai d'apparition des 4 principaux syndromes observés suite à l'injection vaccinale en excluant les cas O/O1

III. Discussion

1. Taux de vaccination et déclarations de pharmacovigilance

Le taux de vaccination de la population féline en France, estimé à 24% dans cette étude, est proche de celui estimé récemment dans d'autres pays, comme une étude réalisée en 2010 aux USA mettant en évidence une couverture vaccinale de 25%. (Schultz *et al.* 2010) La protection immunologique conférée par la vaccination peut, dans une population telle que la population féline en France, conduire à une immunité de groupe (*herd immunity*). Or, le seuil estimé pour les maladies félines ciblées par la vaccination est de 50%. (Schultz *et al.* 2010) La protection accordée par la vaccination en France actuellement protège donc efficacement l'individu, mais pas la population non vaccinée.

2. Profil des chats atteints

Cette étude tend à montrer que les jeunes chats, de moins d'un an, sont plus à risque de développer des effets indésirables, ou de présenter un manque d'efficacité vaccinal, résultat déjà mis en évidence chez le chien. (Lohezic 2016) Différentes hypothèses permettent d'expliquer ce résultat.

Tout d'abord, le jeune est soumis à un plus grand nombre d'injections vaccinales. La valence coryza nécessite au minimum deux injections de primovaccination, ainsi que les vaccins inactivés contenant la valence typhus. De plus, lorsque le protocole débute avant 16 semaines (le cas le plus fréquent), le chaton peut recevoir jusqu'à 4 injections vaccinales conformément aux recommandations concernant le protocole de primovaccination. L'adulte, en revanche, reçoit généralement un seul rappel annuel.

Concernant la proportion de chats de moins d'un an atteints de manque d'efficacité vaccinale, l'hypothèse la plus probable est l'interférence des anticorps d'origine maternelle, transmis *via* le colostrum, qui peuvent interagir voire inactiver les antigènes vaccinaux avant qu'ils aient été présentés au système immunitaire du jeune. C'est pour cette raison que les protocoles de primovaccination comportent plusieurs injections jusqu'à 16 semaines, âge auquel les AOM ont disparu.

Enfin, on peut également émettre l'hypothèse que l'observance vaccinale serait supérieure chez les jeunes animaux, et que l'apparition d'un effet indésirable suite aux premières injections vaccinales pourrait conduire le propriétaire à ne plus faire vacciner son animal, conduisant ainsi à une surreprésentation des jeunes chats parmi les individus réagissant à la vaccination.

L'analyse statistique montre également que les chats de race sont plus représentés que les "européens", à la fois en termes d'effets indésirables et de manque d'efficacité. Cela peut signifier que les chats de race présentent une plus grande sensibilité aux effets indésirables et une moins bonne réponse à la vaccination. Selon une autre explication, surveillés de plus près par leur propriétaire après la vaccination, ce dernier serait davantage motivé à consulter, le cas échéant, pour les effets indésirables ou le manque d'efficacité observés chez son chat de race, et le vétérinaire à réaliser une déclaration de pharmacovigilance. Enfin, le taux de vaccination est sans doute supérieur chez les chats de race, probablement déjà surreprésentés parmi la population de chats régulièrement vaccinés en France. Ainsi, prendre comme base de comparaison la proportion de chats de race dans la population féline totale (et non dans la population féline régulièrement vaccinée) accentue cette surreprésentation.

3. Effets indésirables *stricto sensu*

a) Incidence des syndromes post vaccinaux, comparaison avec la littérature

Il existe un certain nombre d'études de pharmacovigilance rapportant l'incidence de différents syndromes post vaccination à travers le monde, mais toutes n'utilisent pas le système de déclaration spontanée. Les résultats obtenus dans cette étude ne seront comparés qu'aux données issues d'études similaires, c'est-à-dire à caractère rétrospectif et s'appuyant sur des déclarations spontanées. Ainsi, seront utilisées dans la comparaison une étude réalisée au Canada entre 2010 et 2014 (Valli 2015), une étude réalisée au Royaume-Uni entre 1995 et 1999 (Day 2006). Une étude réalisée en 2007 aux Etats-Unis portant sur des données recueillies entre 2002 et 2005 sera également utilisée comme outil comparaison, bien que les cas utilisés ne proviennent pas de déclarations spontanées mais de l'exploitation de fichiers clients des cliniques participantes. Cette étude s'affranchit ainsi du biais de

sous déclaration (Moore 2007) (**Tableau 10**). En revanche, ces 3 études ne se limitent pas aux cas graves, et prennent donc en compte un plus grand nombre de déclarations de pharmacovigilance.

La surveillance des effets indésirables au Canada est régie par la *Canadian Food Inspection Agency* (CFIA), tandis qu’au Royaume-Uni, cette surveillance s’inscrit dans le *Suspect Adverse Reaction Surveillance Scheme* (SARSS), mené par le *Veterinary Medicines Directorate*.

Tableau 10 : Comparaison de l’incidence de différents syndromes post vaccinaux avec les données de la littérature.

Pays d’étude	Date	Incidence pour 10 000 chats vaccinés			
		Effets indésirables	Mortalité	FISS	HS I
France	2019	0.201	0.072	0.003	0.049
Canada	2015		0.161	0.148	0.029
Royaume-Uni	2006	0.610	0.081	0.210	0.018
USA	2007			0	0.34

Seule l’étude anglaise rapporte une incidence d’effets indésirables tous type d’effets confondus, de 0.61/10 000 chats vaccinés, tandis que cette incidence est de 0.201 selon la base de données de l’Anses-ANMV. L’Anses évalue à 24% la proportion de déclarations concernant des cas graves, ce facteur 4 explique donc les disparités observées. (Orand *et al.* 2011)

Les résultats obtenus sont globalement en accord avec ceux trouvés dans la littérature, les principaux syndromes observés étant les réactions évoquant une HS I et les réactions non spécifiques. Les réactions évoquant une HS I ont été rapportées dans cette étude avec une incidence de 0.049/10 000 chats vaccinés, soit le même ordre de grandeur qu’au Canada (0.029) et au Royaume-Uni (0.018). L’incidence de ces réactions est 10 fois plus élevée dans l’étude américaine. Cet écart peut s’expliquer par la méthodologie employée pour recruter les chats présentant un effet indésirable, puisque l’étude réalisée aux USA s’affranchit du biais de déclaration, or il est estimé qu’un effet indésirable sur 9 est effectivement déclaré (Fresnay *et al.* 2015).

Il n'est en revanche pas possible de comparer l'incidence des réactions non spécifiques entre cette étude et celles réalisées à l'étranger, car contrairement aux réactions évoquant une HS I, les réactions non spécifiques ne sont pas toujours considérées comme graves.

En revanche, il est possible de comparer l'incidence des FISS, effet indésirable toujours considéré comme grave. On observe d'importantes disparités entre cette étude (0.003/10 000) et celles réalisées au Canada (0.148) et au Royaume-Uni (0.210). L'étude anglaise, réalisée entre 1995 et 1999, présente une incidence 70 fois plus élevée. Cependant, les premières recommandations portant sur la prévention des FISS remontent à 1996, et ont été actualisées depuis. (Morrison, Starr 2001) Le délai de mise en place de ces recommandations par les acteurs sur le terrain peut expliquer la baisse de l'incidence observée des FISS depuis 1999. En revanche, l'étude menée aux Etats-Unis n'a mis en évidence aucun cas de FISS lors du suivi des animaux deux ans après la vaccination parmi les 2 560 chats ayant réagi à la vaccination. De plus, sur la base de son faible effectif, notre étude n'a mis en évidence aucune association entre les sarcomes post injection et le type de vaccin utilisé.

b) Imputation des différents syndromes

Les liens chronologiques et anatomiques sont des critères majeurs pour imputer la rôle de chaque médicament dans une réaction observée. Ainsi, le syndrome évoquant une HS I est celui qui a reçu l'imputation la plus forte, avec 27% de notes A, 65% de B, car les manifestations cliniques apparaissent très rapidement après la vaccination. Ensuite, en se basant cette fois sur le lien anatomique, les réactions au site d'injection ont également reçu une forte imputation, avec 86% de B.

A l'inverse, l'ensemble des vaccins des déclarations classées dans la catégorie « autres » ont été imputés O/O1, principalement car ces liens chronologiques et anatomiques n'étaient pas observés. Concernant les troubles neurologiques, l'imputation a été notée O/O1 dans 91% des cas, soit 20 cas sur 22. L'association temporelle était présente dans la plupart des déclarations, mais les signes observés étaient inattendus.

c) Etude comparée des vaccins

Parmi les 25 vaccins de l'étude, 22 présentent une incidence "très rare" (moins d'un cas sur 10 000 chats exposés). Les trois autres affichent une incidence

“rare” (entre un cas pour 1 000 et un cas pour 10 000 individus exposés). Il convient cependant de prendre en compte les limites liées au calcul de l’incidence telles que le faible nombre d’individus atteints/exposés pour un produit, ou encore un grand nombre de cas regroupés dans une seule déclaration.

Concernant l’interprétation du PRRa, il faut garder à l’esprit que seules les associations pour lesquelles le calcul était réalisable et le résultat significatif ont été présentées ci-dessus, et qu’association statistique n’est pas synonyme de causalité biologique. Lorsque le PRRa pour un couple vaccin/syndrome n’est pas significatif, cela signifie soit qu’il n’existe pas d’association statistique entre ce syndrome et ce vaccin, soit qu’une telle association existe mais que notre étude n’a pas permis de la révéler (manque d’effectifs conduisant à une puissance insuffisante du test statistique).

Tous les vaccins de l’étude présentent la même voie d’administration (sous cutané), le même volume injecté (1mL), et pour la plupart des fréquences d’injection similaires (rappel annuel). En revanche, les procédés de fabrication varient en fonction des vaccins et des laboratoires pharmaceutiques, mais leur impact sur les résultats n’est pas évaluable, de même que celui des différents biais de déclaration. Ainsi, les hypothèses quant aux résultats obtenus *via* le PRRa porteront principalement sur la composition, en termes de souches vaccinales, d’excipients et d’adjuvants (**Tableau 11**). Ces informations relatives à la composition des vaccins proviennent de leurs RCP.

Tableau 11 : Souches vaccinales présentes dans les 7 vaccins dont l’association avec un syndrome post vaccinal est significative.

Souche x Souche présente dans aucun autre vaccin de l’étude.

		HS I		Troubles non spécifiques		Troubles neurologiques	réactions au site d'injection
		Fevaxyn® pentofel	Rabigen® mono	Versifel® CVR/CVR-C	Nobivac® tricat trio	Versifel® FeLV	Leucofeligen®
T		CU4		snow leopard	MW-1		LR 72
C	herpes V	605		FVRm	G2620A		F2
	caliciV	255		F9	F9		F9
L		61E				Kawakami- Theilen	p45
Ch		Cello		Baker			
R			VP 12				

Parmi les sept associations significatives, quatre vaccins contiennent une souche ou un excipient qu'ils ne partagent avec aucun autre vaccin de l'étude. Concernant les réactions évoquant une HSI, il s'agit de la souche associée à la valence Chlamydiae du Fevaxyn® pentofel. De la même façon, les souches associées aux valences typhus et herpesvirus des vaccins Versifel® CVR et Versifel® CVR-C, vaccins surreprésentés dans les réactions non spécifiques, ne se retrouvent dans aucun autre vaccin, ainsi qu'un de leur excipient : le milieu HAL-MEM. Enfin, le Nobivac tricat trio®, vaccin sous-représenté dans les réactions non spécifiques, ne partage ses souches relatives aux valences typhus et herpesvirus avec aucun autre vaccin. Il est donc possible de présumer que ces souches et excipients ont un impact sur les résultats obtenus.

En revanche, la composition vaccinale ne permet pas d'expliquer les résultats pour les 3 autres associations. En effet, les souches et les excipients contenus dans Rabigen mono®, Versifel FeLV® et Leucofeligen® se retrouvent tous dans au moins un autre vaccin de l'étude.

d) Impact du nombre de valences injectées selon le PRRa

Des études ont mis en évidence le lien entre le nombre d'injections réalisées et l'apparition d'effets indésirables, dont les FISS. (Martano *et al.* 2011) Notre étude met en évidence l'impact du nombre de valences administrées conjointement. Ainsi, le nombre de valences injectées simultanément présente un impact significatif sur l'occurrence des réactions évoquant une HS I (PRR : 2.10, $p < 0.001$) et des réactions non spécifiques (PRR : 1.93, $p < 0.05$) chez le chat.

Deux leviers sont à disposition du vétérinaire praticien afin de réduire le nombre de valences injectées par consultation vaccinale, ainsi que le nombre d'injections tout au long de la vie du chat :

- ➔ L'adaptation du protocole vaccinal à chaque individu selon son état de santé et la situation épidémiologique. Il s'agit par exemple de discuter de l'intérêt de vacciner avec la valence leucose un animal FeLV positif, ou n'ayant aucun accès à l'extérieur.

→ Privilégier l'usage de vaccins dont le RCP revendique une durée d'immunité de deux à trois ans.

e) Impact du traitement sur le taux de survie des individus ayant développé une réaction évoquant une HS I

Au total 113 individus ont développé une réaction évoquant une HS I. Parmi eux, 64 ont reçu un traitement, et 49 n'en ont pas reçu, ou ont reçu un traitement non spécifié dans la déclaration. Cette étude met en évidence l'impact significatif de la mise en place d'un traitement précoce sur le taux de survie : 79% avec traitement *versus* 10% sans traitement ($p < 0.001$). Les plus utilisés sont les glucocorticoïdes (80%), la fluidothérapie (32%) et les antiémétiques (25%). Les symptômes associés aux réactions évoquant une HS I apparaissent en une heure dans 71% des cas, et 85% sont apparus dans les 12h. Une surveillance du chat dans les heures suivant l'injection est donc indispensable pour observer précocement la majorité des manifestations cliniques et pour débiter rapidement le traitement afin d'améliorer le pronostic.

4. Manque d'efficacité

Parmi les 97 chats ayant présenté une suspicion de manque d'efficacité vaccinale, la valence typhus a été en cause dans 61% des cas (59 chats), la valence leucose dans 20% (19 chats), la valence coryza dans 14% (14 chats) et enfin la valence rage dans 5% (5 cas), ces 5 cas étant regroupés dans une seule déclaration faisant état d'un défaut de séroconversion à 1 mois post injection. Il est surprenant que le coryza (vaccin essentiel donc administré à tous les chats) soit à l'origine de moins de cas que la leucose (vaccin non essentiel). Sans doute certains cas de coryza, considérés comme non graves contrairement au typhus ou à la leucose, n'ont-ils pas été comptabilisés dans l'étude. En outre, les signes du coryza peuvent être frustes, et ne pas motiver une visite chez le vétérinaire, ni une déclaration de pharmacovigilance, contrairement à la leucose.

Rappelons qu'aucun vaccin ne peut revendiquer une efficacité de 100% et que l'efficacité vaccinale résulte de l'interaction entre le vaccin et le système immunitaire de l'individu vacciné. Elle dépend ainsi de plusieurs facteurs, certains sont liés au vaccin lui-même et à celui qui l'administre, comme une mauvaise

conservation, une injection par une voie inappropriée, ou encore le non-respect d'une contre-indication (par exemple chez un animal immunodéprimé ou en mauvais état général), d'autres sont intrinsèques à l'animal, comme le jeune âge associé à la persistance d'anticorps maternels, la génétique, ou une infection pré-existante. (Roth 1999) Ainsi, malgré la réalisation d'un protocole vaccinal correct, certains individus ne répondent pas à la vaccination.

5. Analyse comparée des cas imputés A et B versus cas imputés A, B et O/O1

Le choix de la population d'étude dans le cadre de la pharmacovigilance donne toujours matière à réflexion, et particulièrement l'inclusion des cas jugés inclassables (O) ou non conclusifs (O1). En effet, pour ces cas, par définition la corrélation entre le produit administré et l'effet observé est douteuse, faute d'informations suffisantes fournies par le déclarant, ou lorsque l'effet observé ne correspond pas aux effets secondaires attendus et/ou couramment rapportés (en termes de profil clinique, de gravité, d'évolution), ou encore lorsque la chronologie des évènements est peu compatible avec un effet du médicament. On est alors en mesure de se demander si l'inclusion de ces cas dans l'étude fausse les résultats, ou si au contraire cet ajout permet de documenter des effets réellement liés au produit, mais qui ont revêtu une forme inhabituelle ou qui étaient jusqu'ici inconnus.

a) Proportion des cas imputés AB au sein des différents syndromes

L'ensemble des déclarations classées dans le groupe « autres » ont été imputées O/O1 du fait de leur caractère inattendu. Aussi, bien que ce soit le syndrome post vaccinal à l'incidence la plus élevée lorsqu'on n'exclut aucun cas (148 individus concernés sur la période d'étude), son incidence est nulle dans l'étude n'incluant que les cas A et B. Cela peut signifier que la catégorie « autres » relate des évènements inattendus suite à la vaccination. Or, le groupe « autres » se manifeste principalement par des signes non spécifiques apparaissant tardivement après l'acte vaccinal. Ce syndrome ne nous apporte donc pas d'informations sur de potentiels effets inattendus de la vaccination, puisqu'il rapporte des effets bien connus, mais peu liés temporellement à l'acte vaccinal.

Les réactions évoquant une HS I sont un effet indésirable bien connu et leur apparition après la vaccination est souvent suffisamment précoce pour les imputer à l'acte vaccinal. Ainsi, 92% des réactions évoquant une HS I sont classées A ou B (104 sur 113) et se retrouvent donc dans les deux études.

De la même façon, les réactions au site d'injection et les réactions évoquant une HS II sont bien connues en pharmacovigilance, et respectivement 86% (19 sur 21) et 64% (9 sur 14) sont notés A ou B.

A l'inverse, seules 31% des réactions non spécifiques sont notées A ou B. Ainsi, bien que les réactions non spécifiques de faible intensité soient un effet indésirable bien connu de la vaccination, les réactions non spécifiques graves peuvent être inattendues, ou leur manifestation clinique peut être trop tardive pour la rapprocher de l'acte vaccinal. Enfin, il faut garder à l'esprit qu'une affection concomitante inconnue du propriétaire et du vétérinaire peut également être à l'origine de symptômes généraux sévères n'ayant aucun lien avec l'acte vaccinal.

b) Comparaison des symptômes les plus cités par syndrome

Considérant les réactions d'HS I, l'exclusion des cas O/O1 ne modifie que très peu le panel d'effets indésirables décrits dans les déclarations. La dyspnée et les vomissements restent les deux signes les plus couramment observés, bien que ce dernier voie sa proportion passer de 34% (tous les cas) à 46% (cas A et B). Egalement parmi les symptômes les plus cités, hypersalivation et léthargie présentent des incidences similaires entre les deux études statistiques.

Les principaux symptômes cités concernant les réactions non spécifiques sont également similaires entre les deux études (hyperthermie, léthargie, anorexie, vomissements).

De la même façon, les manifestations cliniques des réactions au site d'injection se retrouvent avec des proportions proches dans les deux études (infection, douleur, léthargie, hyperthermie, fibrosarcome).

Concernant les HS II, les anémies sont rapportées chez 100% des individus, que l'on considère l'ensemble des cas ou seulement ceux imputés AB. Les autres symptômes se retrouvent également dans les deux études (hyperthermie, léthargie, anorexie, thrombocytopenie), avec des proportions similaires.

Ainsi, l'exclusion des cas O/O1 ne modifie que très peu la présentation clinique des effets indésirables observés, et ce pour tous les syndromes.

c) Comparaison des délais d'apparition

L'exclusion des cas O/O1 ne modifie quasiment pas l'aspect des courbes représentant les délais d'apparition des différents syndromes. En effet, considérant les réactions évoquant une HS I et quelle que soit la population d'étude, plus de 70% des effets apparaissent dans l'heure suivant l'injection, et les plus tardifs sont observés 48h après l'injection.

De la même façon, quelle que soit la population d'étude, les réactions au site d'injection apparaissent tardivement. En effet, moins de 30% de symptômes apparaissent dans les 24 premières heures.

Considérant les réactions non spécifiques, au bout de 48h, 80% des manifestations sont apparues chez l'ensemble des cas, contre 50% en excluant les cas O/O1. Ce résultat est surprenant puisqu'il met en doute l'imputation des symptômes précoces suite à la vaccination. L'explication est que pour ce syndrome, l'effectif de la population regroupant l'ensemble des cas (O/O1 inclus) est beaucoup plus important que celui des A et B uniquement (134 contre 42). Or, une déclaration fait état de 19 individus concernés par l'apparition de réactions non spécifiques 30 jours après vaccination, déclaration imputée B par l'Anses-ANMV, ce qui conduit à décaler vers la droite la courbe d'apparition relative à ce syndrome.

d) Bilan de la comparaison entre les études AB et ABOO1

Sur la base des données analysées, aucun effet indésirable inattendu n'a été mis en évidence par cette étude. L'exclusion des cas imputés O/O1 n'entraîne pas de modification majeure concernant l'incidence des différents syndromes, leur présentation clinique ou leur délai d'apparition. La principale différence est la disparition des cas classés « autres », qui se manifestent par des symptômes non spécifiques apparaissant tardivement après l'acte vaccinal. Il convient, pour ces cas, de se demander si l'acte vaccinal est bien à l'origine des effets observés ou si une cause concomitante non décelée par le propriétaire et le vétérinaire existe.

6. Limites de l'étude

Bien que réalisée sur 5 ans et incluant un nombre conséquent de chats, cette étude présente un certain nombre de limites qu'il convient de prendre en compte lors de l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, comme toute étude se basant sur des déclarations spontanées (système de remontée passive d'information) la sous déclaration et les biais de déclaration sont à considérer.

En ce qui concerne la sous déclaration, elle est impossible à quantifier précisément mais on estime ainsi que seul un effet indésirable sur 9 est effectivement déclaré. (Fresnay *et al.* 2015) De plus, le chat est un animal qui cache souvent son mal-être, contrairement au chien, et à tendance à s'isoler plutôt qu'à se rapprocher de son maître lorsqu'il va mal. Ainsi un certain nombre d'effets indésirables sont probablement passés inaperçus, ou ont été observés trop tardivement pour faire le lien avec l'acte vaccinal.

Des biais de déclaration peuvent conduire un vétérinaire voire un propriétaire à déclarer plus volontiers certains types d'effets indésirables. Par exemple lorsque l'innocuité d'un médicament a fait l'objet d'une attention particulière dans les médias, la presse professionnelle ou encore les réseaux sociaux, il en découle une augmentation du nombre de déclarations pour ce médicament. Ces biais de déclaration ne sont pas toujours identifiables mais il est important de se rappeler de leur existence dans le cadre d'une comparaison entre plusieurs médicaments.

Afin de ne pas écarter les cas inattendus, les déclarations d'imputabilité O et O1 ont été conservées dans cette étude, mais il est probable que, pour un certain nombre d'entre elles, l'effet observé ne soit pas réellement lié au vaccin.

De plus, les recommandations vaccinales concernant les chats ont été modifiées en 2015 par la WSAVA, donc pendant la période d'étude. (M J Day *et al.* 2016) Les recommandations modifiées pouvant avoir un impact sur les résultats de l'étude sont :

- Extension de la dernière injection de primovaccination à 16 semaines (au lieu de 14-16 semaines)
- Possibilité de réaliser le premier rappel après la primovaccination à 26 ou 52 semaines (au lieu de 52 semaines)

- Extension de la dernière injection de primovaccination à 20 semaines au lieu de 16 semaines, en refuge, si les fonds le permettent.

Enfin, la réalisation des calculs d'incidence exacts nécessiterait de connaître les effectifs réels de chats ayant réagi et de chats ayant été vaccinés, or on ne connaît que les effectifs de chats ayant réagi pour lesquels une déclaration a été faite, et le nombre de chats vaccinés est une estimation s'appuyant sur les volumes de vente des vaccins. Cependant, même avec ces limites, ce calcul permet de comparer entre elles les incidences de différents vaccins, ainsi que leur évolution au cours du temps.

Pour finir, il a été considéré qu'une dose vendue correspond à un chat vacciné, donc un chaton recevant 3 injections de primovaccination, pouvant conduire à 3 déclarations d'effets indésirables, serait considéré comme 3 cas différents.

Conclusion

Cette étude permet de confirmer que les vaccins félines disposent d'un très bon profil de sécurité d'utilisation, et que l'incidence des effets indésirables graves suite à la vaccination reste très faible. La connaissance de ces effets, de leurs manifestations cliniques, et de leur délai d'apparition permet d'améliorer la surveillance, la prise en charge, et donc le pronostic des individus concernés.

Le vétérinaire doit jouer un rôle prépondérant dans la prévention de ces effets indésirables. En effet, il est libre de conseiller le propriétaire sur le choix des valences à administrer, ainsi que la fréquence d'injection. Il doit également informer le propriétaire des risques éventuels, et des signaux d'appels des effets indésirables.

La consultation vétérinaire annuelle permet de détecter précocement certaines maladies, ainsi que de prodiguer des conseils à visée préventive au propriétaire, concernant notamment l'alimentation et le comportement. Cependant, la vaccination sans justification immunologique ne doit pas être le motif de cette consultation. Il s'agit désormais de convaincre le propriétaire de l'intérêt de ce bilan de santé sans injection vaccinale systématique.

Au vu des très faibles fréquences d'apparition des effets indésirables graves et des suspicions de manque d'efficacité observés dans cette étude, et du caractère mortel de certaines maladies contre lesquelles un vaccin existe, le rapport bénéfice/risque de la vaccination chez le chat reste largement en faveur de la vaccination.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussigné(e), Séverine BOULLIER, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Martin MONIER** intitulée « **Les effets indésirables graves des vaccins chez le chat : étude rétrospective des déclarations de pharmacovigilance** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

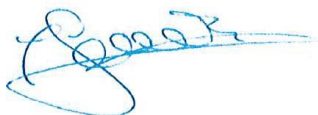
Fait à Toulouse, le 08 Juin 2020
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeure Séverine BOULLIER



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu :
La Présidente du jury
Professeure Peggy GANDIA



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul Sabatier
M. Jean-Marc BROTO



M. Martin MONIER
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 28/03/2019
a validé son année d'approfondissement le : 04/06/2020
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Bibliographie

- ANJUÈRE F, CZERKINSKY C, 2007. Immunité muqueuse et vaccination. *médecine/sciences*. 1 avril 2007. Vol. 23, n° 4, pp. 371-378.
- BONILLA FA, OETTGEN HC, 2010. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. février 2010. Vol. 125, n° 2, pp. S33-S40.
- CESTA, Mark F., 2006a. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicologic Pathology*. août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 455-465.
- CESTA, Mark F., 2006b. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology*. août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 599-608.
- DAWSON, S., BENNETT, D., CARTER, S.D., BENNETT, M., MEANGER, J., TURNER, P.C., CARTER, M.J., MILTON, I. et GASKELL, R.M., 1994. Acute arthritis of cats associated with feline calicivirus infection. *Research in Veterinary Science*. mars 1994. Vol. 56, n° 2, pp. 133-143.
- DAY, HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A., 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats: WSAVA Vaccination Guidelines. *Journal of Small Animal Practice*. janvier 2016. Vol. 57, n° 1, pp. E1-E45.
- DAY, M J, HORZINEK, M C, SCHULTZ, R D et SQUIRES, R A, 2016. DIRECTIVES DE VACCINATION DES CHIENS ET DES CHATS. *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57, pp. 16.
- DAY, M.J., 2006. Vaccine side effects: Fact and fiction. *Veterinary Microbiology*. octobre 2006. Vol. 117, n° 1, pp. 51-58.
- E. ESPINOSA, P. Chillet, 2010. *Immunologie*. Ellipses.
- EUDRALEX, 2011. Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. . 2011. pp. 52-53.
- FACCO KANTAR TNS, 2016. Les chiffres de la possession animale en France (2016). Disponible sur <https://www.facco.fr/les-chiffres> (Consulté le 14/06/2019).
- FRESNAY, E, LAURENTIE, S et ORAND, JP, 2015. Etude de cas d'évènements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bulletin des GTV*. 2015. N° 80, pp. 95-102.
- GASKELL R, DAWSON S, RADFORD A, THIRY E, 2007. Feline herpesvirus. . 2007. pp. 19.
- GERSHWIN LJ, 2018. Adverse Reactions to Vaccination. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 2018. Vol. 48, n° 2, pp. 279-290.
- GREENWOOD, B., 2014. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 12 mai 2014. Vol. 369, n° 1645, pp. 20130433-20130433.
- HARTMANN K, 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. octobre 2011. Vol. 143, n° 3-4, pp. 190-201.
- HARTMANN K, 2012. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*. 31 octobre 2012. Vol. 4, n° 11, pp. 2684-2710.

HETHCOTE H, 2008. THE BASIC EPIDEMIOLOGY MODELS: MODELS, EXPRESSIONS FOR R_0 , PARAMETER ESTIMATION, AND APPLICATIONS. In : MA, Stefan et XIA, Yingcun, *Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, National University of Singapore*. WORLD SCIENTIFIC. pp. 1-61. Disponible à l'adresse : <http://www.worldscientific.com> (Consulté le 3 novembre 2019)

HOFFMANN, J. A., 1999. Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity. *Science*. 21 mai 1999. Vol. 284, n° 5418, pp. 1313-1318.

LADLOW J, 2013. Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat: Treatment recommendations and results to date. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. mai 2013. Vol. 15, n° 5, pp. 409-418.

LEE NH, LEE JA, PARK SY, SONG CS, CHOI IS, LEE JB, 2012. A review of vaccine development and research for industry animals in Korea. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2012. Vol. 1, n° 1, pp. 18.

LOHEZIC, J., 2016. Les effets indésirables graves chez le chien, Etude rétrospective. *Le point vétérinaire*. 2016. N° 390, pp. 28-35.

MARTANO M, MORELLO E, BURACCO P, 2011. Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *The Veterinary Journal*. mai 2011. Vol. 188, n° 2, pp. 136-141.

MCCULLOUGH S, 2003. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 2003. Vol. 33, n° 6, pp. 1295-1315.

MEBIUS RE, KRAAL G, 2005. Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology*. août 2005. Vol. 5, n° 8, pp. 606-616.

METCALF, C.J.E., FERRARI, M., GRAHAM, A.L, GRENFELL, B.T., 2015. Understanding Herd Immunity. *Trends in Immunology*. décembre 2015. Vol. 36, n° 12, pp. 753-755.

MOORE GE, HOGENESCH H, 2010. Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2010. Vol. 40, n° 3, pp. 393-407.

MOORE GE, 2007. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 2007. Vol. 231, n° 1, pp. 94-100.

MORRISON, Wallace B. et STARR, Robin M., 2001. Vaccine-associated feline sarcomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. mars 2001. Vol. 218, n° 5, pp. 697-702.

MURPHY K, 2008. *Janeway's immunobiology seventh edition*. Taylor & Francis Group. Garland science. 7.

NYMARK LS., SHARMA T, MILLER A, ENEMARK U, GRIFFITHS UK, 2017. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine*. décembre 2017. Vol. 35, n° 49, pp. 6828-6841.

ORAND JP, LAURENTIE S, BEGON E, COLMAR C, 2011. Rédaction : Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire. . 2011. pp. 70.

PEARSE G, 2006. Normal Structure, Function and Histology of the Thymus. *Toxicologic Pathology*. août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 504-514.

- RADFORD A, COYNE K, DAWSON S, PORTER C, GASKELL R, 2007. Feline calicivirus. . 2007. pp. 18.
- RAMSEY DT, 2000. Feline Chlamydia and Calicivirus Infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2000. Vol. 30, n° 5, pp. 1015-1028.
- RIEDEL S, 2005. Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*. janvier 2005. Vol. 18, n° 1, pp. 21-25.
- ROTH JA, 1999. Mechanistic Bases for Adverse Vaccine Reactions and Vaccine Failures. In: *Advances in Veterinary Medicine* [en ligne]. Elsevier. pp. 681-700. [Consulté le 9 octobre 2019]. ISBN 978-0-12-039242-1. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065351999800536>
- SCHULTZ, R.D., THIEL, B., MUKHTAR, E., SHARP, P. et LARSON, L.J., 2010. Age and Long-term Protective Immunity in Dogs and Cats. *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2010. Vol. 142, pp. S102-S108.
- SHMUEL DL, CORTES Y, 2013. Anaphylaxis in dogs and cats: Anaphylaxis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. juillet 2013. Vol. 23, n° 4, pp. 377-394.
- SPICKLER AR, ROTH JA, 2003. Adjuvants in Veterinary Vaccines: Modes of Action and Adverse Effects. . 2003. pp. 9.
- SRIVASTAV A, KASS PH, MCGILL LD, FARVER TB, KENT MS, 2012. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. septembre 2012. Vol. 241, n° 5, pp. 595-602.
- STUETZER B, HARTMANN K, 2014. Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Veterinary Journal*. août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 150-155.
- TAKEUCHI O, AKIRA S, 2010. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. mars 2010. Vol. 140, n° 6, pp. 805-820.
- TERWEE J, LAURITZEN AY, SABARA M, DREIER K, KOKJOHN K, 1997. Comparison of the primary signs induced by experimental exposure to either a pneumotrophic or a 'limping' strain of feline calicivirus. *Veterinary Microbiology*. mai 1997. Vol. 56, n° 1-2, pp. 33-45.
- TIZARD IR, 2008. *Veterinary immunology*. Saunders elsevier. 8.
- TNS SOFRES, 2016. TNS SOFRES pour l'I-CAD : Etat des lieux de l'identification des chiens et des chats (Septembre 2016), Disponible sur https://www.i-cad.fr/uploads/I-CAD_Presentation_Etude_TNS_VF.PPTX (Consulté le 14/06/2019). . 2016.
- TRAVLOS GS, 2006. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology*. août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 548-565.
- VALLI JL, 2015. Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. . 2015. Vol. 56, pp. 3.
- VIGANO F, BLASI C, CARMINATI N, GIUDICE E, 2019. Prospective Review of Clinical Hypersensitivity Reactions After Administration of 5% Human Serum Albumin in 40 Critically Ill Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*. juin 2019. Vol. 35, pp. 38-41.

WILLARD-MACK CL, 2006. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes.
Toxicologic Pathology. août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 409-424.

Annexe 1 : Les vaccins félines commercialisés en France entre 2014 et 2018, et les informations principales contenues dans leurs RCP.

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
Purevax® RCP FeLV lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>souche FHV F2</i>	Vivant atténué	Apathie transitoire, anorexie, hyperthermie, réaction locale au site d'injection, réaction d'hypersensibilité	
	calicivirus félin <i>souches FCV 431 et G1</i>	Inactivé		
	Virus de la panleucopénie infectieuse du chat <i>souche PLI IV</i>	Vivant atténué		
	Virus canarypox FeLV <i>Souche vCP97</i>	Recombiné		
VERSIFEL® CVR	Virus de la panleucopénie féline <i>souche snow leopard</i>	Vivant atténué	Hyperthermie, léthargie, boiteries, réactions d'hypersensibilité, petit gonflement sous cutané transitoire au site d'injection	
	Herpès virus félin <i>souche FVRm</i>	Vivant atténué		
	Calicivirus félin <i>souche F9</i>	Vivant atténué		
VERSIFEL® FeLV	Virus de la Leucose Féline <i>souche Kawakami-Theilen</i>	Inactivé	Petits gonflements sous cutanés au site d'injection, hyperthermie transitoire, dépression légère ou modérée, malaise de courte durée, vomissements, diarrhées, anorexie, réaction d'hypersensibilité	

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
Purevax® RCP lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>souche FHV F2</i>	Vivant atténué	Apathie transitoire, anorexie, hyperthermie, réaction locale au site d'injection, réaction d'hypersensibilité	
	Calicivirus félin <i>souches FCV 431 et G1</i>	Antigènes inactivés		
	Virus de la panleucopénie infectieuse du chat <i>Souche PLI IV</i>	Vivant atténué		
Purevax® RCPCh FeLV lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>souche FHV F2</i>	Vivant atténué	Apathie transitoire, anorexie, hyperthermie, réaction locale au site d'injection, réaction d'hypersensibilité, boiteries	
	Calicivirus félin <i>souches FCV 431 et G1</i>	Antigènes inactivés		
	<i>Chlamydomphila felis</i> <i>souche 905</i>	Vivant atténué		
	Virus de la panleucopénie infectieuse du chat <i>Souche PLI IV</i>	Vivant atténué		
	Virus canarypox FeLV <i>Souche vCP97</i>	Recombiné		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
LEUCOFELIGEN® FeLV/RCP lyophilisat et suspension pour suspension injectable pour chats	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué	Réaction locale transitoire et modérée, hyperthermie, apathie, troubles digestifs modérés, douleur à la palpation, conjonctivite, éternuements, réaction anaphylactique	Hydroxyde d'aluminium Saponine
	Virus de la Rhinotrachéite Virale féline <i>Souche F2</i>	Vivant atténué		
	Virus de la Panleucopénie féline <i>Souche LR 72</i>	Vivant atténué		
	Virus de la leucose féline FeLV	antigène purifié p45		
FELIGEN® CRP	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué	Désordres digestifs transitoires, léger œdème transitoire au site d'injection, hyperthermie, léthargie, réactions d'hypersensibilités, syndrome de boiterie fébrile chez les chatons	
	Herpèsvirus félin <i>Souche F2</i>	Vivant atténué		
	Parvovirus félin <i>Souche LR 72</i>	Vivant atténué		
VERSIFEL® CVR-C	Virus de la panleucopénie féline <i>souche snow leopard</i>	Vivant atténué	Hyperthermie, boiterie, léthargie, anorexie, réaction d'hypersensibilité	
	Herpès virus félin <i>souche FVRm</i>	Vivant atténué		
	Calicivirus félin <i>souche F9</i>	Vivant atténué		
	<i>Chlamydophila felis</i> <i>Souche Baker</i>	Vivant atténué		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
Purevax® FeLV suspension injectable	Virus canarypox FeLV <i>Souche vCP97</i>	Recombiné	Apparition transitoire d'un nodule de petite taille au site d'injection, léthargie, hyperthermie, réaction d'hypersensibilité	
Fevaxyn® Pentofel, suspension injectable, pour chats	Virus de la panleucopénie féline <i>Souche CU4</i>	Inactivé	Etat fébrile passager, vomissements, anorexie, dépression, réaction locale au site d'injection, réactions d'hypersensibilités	
	Calicivirus félin <i>Souche 255</i>	Inactivé		
	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>Souche 605</i>	Inactivé		
	Chlamydomphila felis <i>Souche Cello</i>	Inactivé		
	Virus de la leucémie féline <i>Souche 61 E</i>	Inactivé		
Purevax® RCPCh lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>souche FHV F2</i>	Vivant atténué	Apathie transitoire, anorexie, hyperthermie, réaction locale au site d'injection, boiterie, léthargie, réactions d'hypersensibilité	
	Calicivirus félin <i>souches FCV 431 et G1</i>	Antigènes inactivés		
	<i>Chlamydomphila felis</i> <i>souche 905</i>	Vivant atténué		
	Virus de la panleucopénie infectieuse du chat <i>Souche PLI IV</i>	Vivant atténué		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
LEUCOGEN® suspension injectable pour chats	Virus de la leucose féline FeLV	antigène purifié p45	Réaction locale transitoire au site d'injection, hyperthermie, apathie, troubles digestifs, éternuements, conjonctivite, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium Saponine
RABISIN®	Virus rabique Souche G52	Inactivé	Nodule transitoire au point d'injection, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
NOBIVAC® TRICAT TRIO	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué	Œdème transitoire au site d'injection, hyperthermie, éternuements, toux, écoulements nasaux, léthargie transitoire, baisse de l'appétit, réactions d'hypersensibilités	
	Herpesvirus de type 1 <i>Souche G2620A</i>	Vivant atténué		
	Virus de la panleucopénie féline <i>Souche MW-A</i>	Vivant atténué		
RABIGEN® MONO	Virus rabique <i>Souche VP12</i>	Inactivé	Œdème ou tuméfaction transitoire au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
ENDURACELL® R MONO	Virus rabique <i>Souche Flury LEP</i>	Inactivé	Réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
LEUKOCELL 2®	Virus de la leucose féline	Antigène gp70	Hyperthermie transitoire, léthargie, réactions d'hypersensibilité	

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
FELIGEN® CR	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué	Hyperthermie, apathie, réaction locale au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	
	Herpèsvirus félin <i>Souche F2</i>	Vivant atténué		
FELIGEN® CRP/R	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué	Désordres digestifs transitoires, œdème/nodule au site d'injection, hyperthermie, léthargie, réactions d'hypersensibilité, syndrome de boiterie fébrile chez le chaton	Hydroxyde d'aluminium
	Herpèsvirus félin <i>Souche F2</i>	Vivant atténué		
	Parvovirus félin <i>Souche LR 72</i>	Vivant atténué		
	Virus rabique <i>Souche VP12</i>	Inactivé		
Nobivac® Bb pour chats, lyophilisat et solvant pour suspension	<i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Souche B-C2</i>	Souche vivante	Eternuements, toux, écoulements oculaires ou nasaux transitoires	
NOBIVAC® DUCAT	Virus de la Rhinotrachéite Virale Féline <i>Souche G2620A</i>	Vivant atténué	Œdème transitoire au site d'injection, hyperthermie, léthargie, réactions d'hypersensibilité	
	Calicivirus Félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
Nobivac® LeuFel, suspension injectable pour chats	Virus de la leucose féline FeLV	Antigène purifié p45	Œdème ou nodule transitoire au site d'injection, hyperthermie, apathie, troubles digestifs, éternuements, conjonctivite, douleur à la palpation, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium saponine
NOBIVAC® RAGE	Virus de la rage <i>Souche pasteur</i>	Antigènes inactivés	Réaction locale transitoire, réactions d'hypersensibilité	Phosphate d'aluminium
PUREVAX® P	Virus de la panleucopénie infectieuse féline <i>Souche PLI-IV2 IRC5 51</i>	Vivant atténué	Réactions d'hypersensibilité	
Purevax® Rabies, suspension injectable	Virus canarypox de la rage <i>Souche vCP65</i>	Recombinant	Apathie, anorexie, hyperthermies transitoires, réaction locale au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	
Purevax® RC lyophilisat et solvant pour suspension injectable	Herpèsvirus de la rhinotrachéite féline <i>Souche FHV F2</i>	Vivant atténué	Apathie transitoire, anorexie, hyperthermie, réaction locale au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	
	Calicivirus félin <i>Souches FCV 431 et G1</i>	Antigènes inactivés		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
QUADRICAT®	Virus de la panleucopénie infectieuse	Vivant atténué	Nodule transitoire au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	
	Virus rabique	Glycoprotéines		
	Herpesvirus félin de type 1	Glycoprotéines		
	Calicivirus félin	Protéine		
RABIGEN® MULTI®	Virus rabique <i>Souche VP12</i>	Inactivé	Œdème/tuméfaction transitoires au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
RABISIN MULTI	Virus rabique <i>Souche G52</i>	Inactivé	Nodule transitoire au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
VERSIGUARD® RABIES	Virus rabique <i>Souche SAD Vnukovo-32</i>	Inactivé	Gonflement transitoire et douleur au site d'injection, réactions d'hypersensibilité	Hydroxyde d'aluminium
Felocell® CVR	Virus de la panleucopénie féline <i>Souche Snow Leopard</i>	Vivant atténué	Leucopénie modérée, hyperthermie transitoire, dépression, boiterie, gonflement transitoire au site d'injection, réactions d'hypersensibilités	
	Virus de la rhinotrachéite infectieuse <i>Souche FVRm</i>	Vivant atténué		
	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué		

Nom déposé	Souches vaccinales	Type de vaccins	Effets indésirables indiqués dans le RCP	Adjuvants
Felocell® CVR-C	Virus de la panleucopénie feline <i>Souche Snow Leopard</i>	Vivant atténué	Leucopénie modérée, hyperthermie transitoire, dépression, boiterie, gonflement transitoire au site d'injection, réactions d'hypersensibilités	
	Virus de la rhinotrachéite infectieuse <i>Souche FVRm</i>	Vivant atténué		
	Calicivirus félin <i>Souche F9</i>	Vivant atténué		
	<i>Chlamydia</i> <i>Souche Baker</i>	Vivant atténué		
Nobivac® forcat	RCP introuvable.			

Annexe 2 : Les recommandations vaccinales de la WSAVA 2015 selon le mode de vie du chat

Vaccin	Vaccination initiale		Rappel	Commentaires
	Chatons (<16 semaines)	Adultes (>16 semaines)		
Parvovirus félin (FPV)	Début du protocole à 6-8 semaines Nouvelles injections de primovaccination toutes les 2-4 semaines jusqu'à 16 semaines ou plus	Deux injections de primovaccination espacées de 2-4 semaines recommandées par le RCP Une injection de vaccin vivant est considérée suffisante	Premier rappel 6 mois ou 1 an après la dernière injection de primovaccination Ensuite rappels tous les 3 ans	Vaccination des mères avant et non pendant la gestation. Si la vaccination pendant la gestation est indispensable, utiliser un vaccin inactivé. Ne pas utiliser de vaccin vivant chez un animal FIV/FelV positif
Herpesvirus félin (FHV)	Début du protocole à 6-8 semaines Nouvelles injections de primovaccination toutes les 2-4 semaines jusqu'à 16 semaines ou plus	Deux injections de primovaccination espacées de 2-4 semaines	Premier rappel 6 mois ou 1 an après la dernière injection de primovaccination Ensuite rappel tous les 3 ans Rappel annuel possible pour les animaux à risque élevé	Association systématique entre les vaccins FHV et FCV. Quelques signes respiratoires peuvent faire suite à la vaccination intranasale.
Calicivirus félin (FCV)	Début du protocole à 6-8 semaines Nouvelles injections de primovaccination toutes les 2-4 semaines jusqu'à 16 semaines ou plus	Deux injections de primovaccination espacées de 2-4 semaines	Premier rappel 6 mois ou 1 an après la dernière injection de primovaccination Ensuite rappel tous les 3 ans Rappel annuel possible pour les animaux à risque élevé	Association systématique entre les vaccins FHV et FCV. Quelques signes respiratoires peuvent faire suite à la vaccination intranasale. Une polyarthrite transitoire peut occasionnellement suivre la vaccination.

Vaccin	Vaccination initiale		Rappels	Commentaires
	Chatons (<16 semaines)	Adultes (>16 semaines)		
Virus Leucémogène félin (FeLV)	Début du protocole à partir de 8 semaines, puis seconde injection 3-4 semaines plus tard	Deux injections, à 3-4 semaines d'intervalle	Premier rappel 1 an après la dernière injection de primovaccination. Ensuite, rappel tous les 2-3 ans	Ne vacciner que les chats indemnes. Un test de dépistage FeLV doit être réalisé avant la vaccination.
Chlamydiae féline	Début du protocole à partir de 8 semaines, puis seconde injection 2-4 semaines plus tard	Deux injections, à 2-4 semaines d'intervalle	Rappel annuel pour les animaux à risque	La vaccination doit être couplée avec des mesures sanitaires dans les chatteries. Une inoculation conjonctivale accidentelle peut causer des signes cliniques d'infection.
Virus rabique	Une seule injection à partir de 12 semaines	Une seule injection	Une seule injection au plus tard 1 an après la dernière injection de primovaccination	Vaccin essentiel dans les régions endémiques.

Vaccination pour chats de refuge

Vaccin	Vaccination initiale		Commentaires
	Chatons (<16 semaines)	Adultes (>16 semaines)	
FPV FHV FCV	Première injection lors de l'admission de l'animal dès 4-6 semaines, puis toutes les 2 semaines jusqu'à 20 semaines.	Première injection lors de l'admission de l'animal, puis 2 semaines plus tard	Utiliser en priorité des vaccins vivants atténués L'utilisation de vaccin intranasal FCV/FHV est préférable pour obtenir une immunité précoce (48h) Des éternuements post vaccination peuvent apparaître, et ne peuvent être différenciés d'une infection véritable.
Virus rabique	Une seule injection lors de la sortie de l'animal	Une seule injection lors de la sortie de l'animal	L'utilisation du vaccin en refuge dépend du statut réglementaire du pays vis-à-vis de la rage.

Annexe 3 : Protocole de primovaccination en fonction de l'âge à la première injection

Age à la première injection	Programme de vaccination
6 semaines	6 – 9 – 12 – 16 – 26 ou 52 semaines Ou 6 – 10 – 14 – 18 – 26 ou 52 semaines
7 semaines	7 – 10 – 14 – 18 – 26 ou 52 semaines Ou 7 – 11 – 15 – 17 – 26 ou 52 semaines
8 semaines	8 – 11 – 14 – 17 – 26 ou 52 semaines Ou 8 – 12 – 16 – 26 ou 52 semaines
9 semaines	9 – 12 – 15 – 18 – 26 ou 52 semaines Ou 9 – 13 – 17 – 26 ou 52 semaines

Annexe 4 : Les adjuvants vaccinaux et leurs effets secondaires

Type d'adjuvant	Mode d'action	Type de réponse induite	Efficacité	Fréquence d'utilisation (CR domestique)	Sécurité d'utilisation	Types d'effets secondaires rencontrés
Sels d'aluminium	Favorise la formation d'agrégats antigéniques, facilement phagocytés	Th2	Moyenne (plusieurs injections nécessaires)	Elevée	excellente	Réactions allergiques, granulomes
Emulsion huileuse	WO (FIA) Relargage lent des antigènes, favorise l'immunité à long terme	Th2 principalement (Th1 possible)	Elevée	Nulle	Moyenne	Réactions locales, viscosité élevée, difficultés à l'injection
	OW (MF59) Relargage rapide des antigènes, favorise l'immunité à court terme					Viscosité plus faible
	WOW Relargage intermédiaire, favorise l'immunité à court et long terme					Viscosité plus faible
Liposomes / archeosomes	Imitation d'une membrane cellulaire contenant l'antigène	Th2 principalement (Th1 possible)	Bonne	Nulle	Bonne	Aucun connu
Micro nanoparticules /	Formation d'un dépôt d'antigène pouvant relarguer des antigènes pendant plusieurs mois	Th1 ou Th2	Bonne à excellente	Nulle (stade expérimental)	Bonne	Aucun connu
Saponines (Quillaja saponaria)	Immunomodulateurs	Th1 ou Th2	Bonne	Moyenne	Bonne	Toxicité observable sur des chats, inflammation locale,

Type d'adjuvant	Mode d'action	Type de réponse induite	Efficacité	Fréquence d'utilisation (carnivores domestique)	Sécurité d'utilisation	Types d'effets secondaires rencontrés
Copolymères à blocs	Immunomodulateurs, favorisent la présentation d'antigènes	Th2		Nulle (utilisation en cosmétique)	A déterminer	Réactions locales
Protéines porteuses	Liaison aux antigènes pour augmenter leur immunogénicité		Bonne	Faible	A déterminer	A déterminer
Produits bactériens et dérivés	Immunomodulateurs, Favorisent la libération de cytokines ...	Th1 ou Th2		Nulle (stade expérimental)	A déterminer	A déterminer
Cytokines (INF-γ, IL-1, IL-12 ...)	Favorisent l'activité d'un ou plusieurs types cellulaires immunitaires définis	Th1 ou Th2	Bonne	Nulle (stade expérimental)		Maladies auto immunes, toxicité, mortalité en cas de surdosage
Complexes immuns stimulant	Immunomodulateurs	Th1 (Th2 possible)	Bonne	Faible	Bonne	Toxicité sur rongeurs, pas d'EI observé sur carnivores domestiques

Les effets indésirables graves de la vaccination chez le chat

MONIER Martin

Résumé

La vaccination permet la prévention de maladies infectieuses graves chez le chat, et concerne en France la panleucopénie féline, la leucose féline (calicivirus et herpesvirus), la chlamydie féline et la rage.

La déclaration des événements indésirables observés, par le biais de la pharmacovigilance, permet d'établir leur nature et leur fréquence, et donne des outils aux praticiens pour optimiser la surveillance post-vaccinale et informer les propriétaires des risques éventuels.

Ce travail vise à décrire les événements indésirables post-vaccinaux graves survenus chez le chat entre 2014 et 2018 en France, regroupant des suspicions de manque d'efficacité, ainsi que des effets indésirables *sensu stricto* :

- Hypersensibilité de type I, II et III
- Réactions non spécifiques
- Réactions au site d'injection
- Troubles neurologiques
- *Limping syndrom*
- Autres

Les événements indésirables graves post-vaccinaux chez le chat sont très rares et ne remettent pas en cause l'intérêt de la vaccination.

Mots-clefs

Chat, vaccination, immunité, pharmacovigilance, effets indésirables, manque d'efficacité

Abstract

Vaccination allows the prevention of serious infectious diseases in cats, and covers in France panleukopenia, leukemia (calicivirus and herpesvirus), chlamydia and rabies.

Adverse events reporting, through pharmacovigilance, leads to the establishment of their nature and frequency, and gives the practitioner some tools to optimize post-vaccination monitoring and inform owners about potential risks.

This work aims to describe serious post-vaccination adverse events in cats between 2014 and 2018 in France, regarding suspicions of lack of efficacy and adverse effects *sensu stricto*:

- Type I, II and III hypersensitivity
- Non-specific reactions
- Injection-site reactions
- Neurologic disorders
- Limping syndrom
- Others

Post-vaccine serious adverse events in cats are very rare, and don't question vaccination interests.

Keywords

Cats, vaccination, immunity, pharmacovigilance, adverse effects, lack of efficacy

Jury

Président : Dr Peggy GANDIA

Premier assesseur : Pr Séverine BOULLIER

Second assesseur : Pr Stéphane BERTAGNOLI