VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2020 - Thèse n° 070

ÉVALUATION DES STRATÉGIES MISES EN ŒUVRE EN CLIENTÈLE LORS DES RAPPELS DE VACCINATION CHEZ DES CHIENS AVEC ANTÉCÉDENTS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ POST-VACCINALES : ÉTUDES RÉTROSPECTIVES À PARTIR DE DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE AU CPVL ET AUPRÈS DE VÉTÉRINAIRES FRANÇAIS

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 29 octobre 2020
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ANTRAIGUE Sophie

VetAgro Sup

UNIVERSITÉ DE LYON

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2020 - Thèse n° 070

ÉVALUATION DES STRATÉGIES MISES EN ŒUVRE EN CLIENTÈLE LORS DES RAPPELS DE VACCINATION CHEZ DES CHIENS AVEC ANTÉCÉDENTS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ POST-VACCINALES : ÉTUDES RÉTROSPECTIVES À PARTIR DE DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE AU CPVL ET AUPRÈS DE VÉTÉRINAIRES FRANÇAIS

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 29 octobre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ANTRAIGUE Sophie

VetAgro Sup

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon *(01-09-2019)*

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Alexandre BELOT

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon Sud

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse

Pour votre intérêt et votre disponibilité

Mes hommages respectueux

À Monsieur le Professeur Michel PEPIN

De VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon

Pour l'encadrement rigoureux de mon travail de thèse

Pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre confiance

Sincères remerciements

À Monsieur le Docteur Vétérinaire Vincent LEGROS

De VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le deuxième assesseur de mon jury

Pour votre enthousiasme pour mon travail et votre disponibilité

Sincères remerciements

À Monsieur le Docteur Vétérinaire Xavier PINEAU

Du Centre de Pharmacologie Vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Pour avoir été présent et disponible de l'élaboration de ma thèse à son aboutissement

Pour le partage des données de pharmacovigilance pour mon travail

Sincères remerciements

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES 13

TABLE DES FIGURES 15

TABLE DES TABLEAUX 17

LISTE DES ABREVIATIONS 19

INTRODUCTION 21

PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 23

I. L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE 23
A. Les principaux acteurs 23
1. Les allergènes 23
2. Les immunoglobulines 23
3. Les différentes cellules impliquées 24
a. Les mastocytes 24
b. Les polynucleaires basophiles 24
c. Les polynucleaires éosinophiles 25
B. Le mécanisme 26
1. Phase de sensibilisation 26
2. Phase effectrice 26
a. Les médiateurs préformés 27
b. Les médiateurs néoformés 27
3. La régulation du processus de dégranulation 28
C. Les manifestations cliniques 29
1. Le choc anaphylactique 29
2. Les réactions locales 30
D. Les traitements 31
1. Les traitements symptomatiques d'urgence 31
a. L'adrénaline et le salbutamol 31
b. Les antihistaminiques 32
c. Les glucocorticoïdes 33
d. Les traitements de soutien 33
2. Les traitements spécifiques 33
II. LA VACCINATION DANS L'ESPECE CANINE 35
A. Les objectifs de la vaccination 35
1. La protection collective 35
2. Les différentes protections apportées par la vaccination 36
B. Les différents types de vaccins 37
1. Les vaccins vivants atténués 37
2. Les vaccins inactivés 38
3. Les vaccins sous-unités 38
4. Les vaccins à ADN 39
5. Les adjuvants 39
C. Les différents modes d'administration 40
1. Administration par la voie parentérale 40
2. Administration par les muqueuses 41

D. Les principales valences utilisées chez le chien en France ... 41
1. Les valences essentielles ... 41
a. La maladie de Carré (C ou D) ... 42
b. L'hépatite de Rubarth (H ou A_2) ... 42
c. La parvovirose canine (P) ... 43
d. La Leptospirose (L) ... 43
2. Les valences circonstancielles ... 44
a. La rage (R) ... 44
b. Le complexe de maladies infectieuses respiratoires canines (Pi, Bb, CAV-2) ... 45
3. Les valences peu courantes ... 46
a. La borréliose (Borr) ... 46
b. La leishmaniose (Lsh) ... 47
c. La piroplasmose ... 48
d. L'herpesvirose canine ... 48
e. La toxine tétanique ... 49
4. Les vaccins mono ou multivalents utilisés en France ... 50
E. Les préalables à la vaccination ... 53
F. Les principaux protocoles utilisés chez le chien ... 54
1. Les protocoles vaccinaux des vaccins essentiels ... 54
a. La vaccination des chiots ... 54
b. La vaccination des chiens adultes ... 57
c. Les tests sérologiques ... 58
2. Les protocoles vaccinaux des vaccins circonstanciels ... 59
3. Les protocoles vaccinaux des vaccins moins courants ... 60
G. Les effets indésirables de la vaccination ... 61
1. Epidémiologie ... 61
2. Les réactions indésirables locales ... 61
3. Les réactions indésirables systémiques ... 62
4. Les réactions allergiques ou hypersensibilité immédiate ... 62
5. Les échecs vaccinaux ... 63
6. Etiologie ... 63
a. Les facteurs de risques ... 63
b. Les agents incriminés ... 64

PARTIE 2 : ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR LES STRATEGIES MISES EN PLACE PAR LES VETERINAIRES FRANÇAIS ... 67

I. MATERIEL ET METHODES : QUESTIONNAIRE GLOBAL ... 67
A. Objectifs ... 67
B. Le questionnaire ... 67
C. Sélection des destinataires ... 68
D. Analyses des données ... 69
II. RESULTATS ... 71
A. Réponses ... 71
B. Répartition des réponses ... 71
C. Fréquences des cas de réactions ... 72
D. Arrêt de la vaccination ... 72
E. Les stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens français ... 73

1. Utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale 75
a. Les molécules 76
b. Les doses 77
c. Les voies et le nombre d'administrations 78
d. L'intervalle de temps avant l'injection vaccinale 79
2. Séparation des valences 80
3. Espacement dans le temps des valences 81
4. Dilution et/ou injections multiples d'une même dose vaccinale 83
5. Autres stratégies évoquées 84
F. Estimation des récidives 85
G. Estimation d'une stratégie idéale 87
III. DISCUSSION 89
A. Les réponses et la population ciblée 89
B. L'estimation de la fréquence d'apparition 89
C. La non-revaccination 90
D. Les stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens français 91
1. Utilisation de molécules ante-vaccinale 91
a. Les corticoïdes 91
b. Les antihistaminiques 92
2. Changement de marque et/ou de valence du vaccin 93
a. Changement de la marque du vaccin 93
b. Séparation des valences 93
c. Espacement dans le temps des valences 94
3. Dilution ou injection en plusieurs fois de la dose vaccinale 95
4. Aucune stratégie 95
5. Autres stratégies 96
a. Surveillance 96
b. Homéopathie 96
c. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens 97
d. Administration d'une dose vaccinale non complète 97
e. Remplacement de L4 par L2 98
f. Sérologie 98
g. Tests dermatologiques intradermiques 98
E. Récidives et stratégie idéale 99
IV. BILAN 101

PARTIE 3 : ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR L'EFFICACITE DES STRATEGIES CITEES A PARTIR DES CAS DU CPVL 103

I. MATERIEL ET METHODES : QUESTIONNAIRE DES CAS DECLARES 103
A. Objectifs 103
B. Le questionnaire 103
C. Sélection des destinataires 104
D. Analyses des données 105
II. RESULTATS 107
A. Réponses 107
B. Revaccination 107
C. L'absence de récidive 109

1. Sur l'ensemble des individus 109
2. Sur les adultes et les juvéniles 110
3. Les stratégies utilisées 111
D. Les cas de récidives 113
1. Le type de réaction 113
2. Les stratégies mises en place pour la revaccination 113
III. DISCUSSION 115
A. Réponses 115
B. La revaccination 115
C. L'absence de récidive 116
1. Sur l'ensemble des individus 116
2. Adultes ou juvéniles 117
3. Les stratégies utilisées 118
a. Comparaison globale avec le premier questionnaire 118
b. Comparaison des détails protocolaires par stratégie 118
c. Efficacité 119
D. Les cas de récidives 119
E. La fréquence des cas 120
IV. BILAN 121
CONCLUSION 123
BIBLIOGRAPHIE 125
ANNEXES 129

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE I: Questionnaire global _____ *129*
ANNEXE II: Script R à partir des données du questionnaire global _____ *135*
ANNEXE III: Questionnaire concernant les chiens déclarés au CPVL _____ *141*
ANNEXE IV: Script R à partir des données du questionnaire concernant les chiens déclarés au CPVL _____ *151*

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Schéma simplifié de l'action de divers médiateurs sur la synthèse, le recrutement et l'activation des polynuclaires éosinophiles lors d'une réaction d'hypersensibilité Flèche verte : activation ; flèche bleue : chimiotactisme _____ *25*
Figure 2: La libération des différents médiateurs des mastocytes après reconnaissance d'un allergène par deux immunoglobulines de classe E _____ *28*
Figure 3: Les différentes catégories d'adjuvants _____ *40*
Figure 4: Illustration de la période critique d'un chiot _____ *55*
Figure 5: Proportion des réponses par région sur le territoire français _____ *71*
Figure 6: Part des chiens revaccinés et non-revaccinés après avoir eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale _____ *72*
Figure 7: Part de l'utilisation de chaque stratégie lorsque la revaccination d'un chien sensibilisé à un vaccin est entreprise _____ *73*
Figure 8: Répartition du nombre minimum de stratégies utilisées par les répondants pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *74*
Figure 9: Proportion de l'utilisation de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques lorsque cette stratégie est entreprise pour revacciner un animal sensibilisé à un vaccin _____ *76*
Figure 10: Part des différentes molécules utilisées parmi les corticoïdes et les antihistaminiques lorsqu'ils sont utilisés pour revacciner un chien sensibilisé à un vaccin _ *76*
Figure 11: Proportions des types de doses utilisées lors de l'administration de corticoïdes ante-vaccinale chez des chiens sensibilisés à un vaccin _____ *77*
Figure 12: Proportion des différentes voies d'administration empruntées pour chaque molécule administrée en ante-vaccinale pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *78*
Figure 13: Nombre d'administrations selon les molécules utilisées avant la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *78*
Figure 14: Proportions de chaque intervalle de temps entre l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale et l'injection du vaccin lors de la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *79*
Figure 15: Part de chaque intervalle de temps pour chaque molécule utilisée comme stratégie ante-vaccinale lors de la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *79*
Figure 16: Proportions des principales valences séparées pour la revaccination des chiens sensibilisés à un vaccin _____ *81*
Figure 17: Proportions des vétérinaires espaçant ou non les valences vaccinales lorsqu'ils décident de les séparer pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *82*
Figure 18: Proportions de chaque intervalle de temps utilisé par les vétérinaires espaçant les valences pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *82*
Figure 19: Parts des répondants concernant la stratégie consistant en des injections multiples d'une même dose vaccinale pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *83*
Figure 20: Proportions des différentes stratégies non suggérées dans l'étude mais utilisées par 13,3% des vétérinaires répondants pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *84*

Figure 21: Parts des fréquences de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate estimées après la revaccination de chiens sensibilisé à un vaccin _____ *85*
Figure 22: Proportions du nombre de stratégies utilisées par les vétérinaires estimant n'avoir pas ou peu de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate après la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *86*
Figure 23: Part des répondants estimant qu'une stratégie est plus efficace que les autres pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *87*
Figure 24: Parts des stratégies considérées comme idéale par les vétérinaires estimant qu'une stratégie est plus efficace que les autres pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _____ *87*
Figure 25: Part de la revaccination parmi les chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale _____ *107*
Figure 26: Proportions des différentes raisons de la non-revaccination des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale _____ *108*
Figure 27: Part des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate, ayant reçu une stratégie particulière lors de leur revaccination _____ *108*
Figure 28: Proportions de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate suite à la revaccination des chiens déclarés au CPVL _____ *109*
Figure 29: Parts des récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate suivant si les chiens déclarés au CPVL ont reçu ou non une stratégie particulière pour leur revaccination ____ *109*
Figure 30: Proportions des rappels concernant un animal juvénile ou adulte au sein des chiens revaccinés qui ont eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale déclarée au CPVL _____ *110*
Figure 31: Parts des récidives de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale lors de la revaccination suivant si le rappel concernait un animal juvénile ou adulte _____ *111*
Figure 32: Répartition du nombre minimum de stratégies utilisées pour la revaccination des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale qui n'ont pas présenté de récidive _____ *111*
Figure 33: Parts d'utilisation des différentes stratégies entreprises lors de la revaccination des chiens déclarés au CPVL qui n'ont pas présenté de récidive _____ *112*

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I: Les vaccins monovalents autorisés sur le marché vétérinaire français en 2020) _ 51
Tableau II: Les vaccins multivalents autorisés sur le marché vétérinaire français en 2020 _ 52
Tableau III: Planification des rappels vaccinaux du chiot en fonction de son âge lors de sa première visite _ 56
Tableau IV: Récapitulatif des recommandations vaccinales chez le chien en 2019 _ 58
Tableau V: Les protocoles utilisables pour les vaccins considérés comme moins courants en France en 2020 _ 60
Tableau VI: Proportion en pourcentage des stratégies lorsqu'elles sont utilisées couplées pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _ 74
Tableau VII: Classement des doses de corticoïdes en quatre catégories _ 75
Tableau VIII: Tableau récapitulatif à propos des doses des différents corticoïdes utilisés par les vétérinaires revaccinant des chiens sensibilisés à un vaccin _ 77
Tableau IX: Catégories utilisées pour l'analyse des différents protocoles de séparation des valences pour la revaccination des chiens sensibilisés à un vaccin _ 80
Tableau X: Corrections apportées aux réponses concernant l'espacement temporel des valences _ 81
Tableau XI: Tableau récapitulatif des fréquences de récidives pour les catégories "Aucune" et "Peu fréquentes" obtenues pour chaque grande stratégie mise en place pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin _ 86
Tableau XII: Estimation de l'efficacité de chacune des stratégies utilisées pour la revaccination des chiens ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale, déclarée au CPVL _ 112
Tableau XIII: Détails des réactions post-vaccinales et leur évolution, sur les chiens déclarés au CPVL qui ont développé une nouvelle hypersensibilité immédiate après leur revaccination _ 113
Tableau XIV: Détails sur l'utilisation de corticoïdes ante-vaccinale, stratégies reçues par deux chiens sensibilisés qui ont eu une récidive de réactions d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale après leur revaccination _ 114
Tableau XV: Détails sur la séparation et l'espacement temporel des valences utilisées sur un chien sensibilisé qui a eu une récidive de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale après sa revaccination _ 114

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alamine Amino-Transférase
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Bb : *Bordetella bronchiseptica*
CAV : Canine Adeno Virus
CDV : Canine Distemper Virus
CHV : Canine Herpès Virus
CIRDC : Canine Infectious Respiratory Disease Complex
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
CPV : Canine Parvo Virus
CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
DAMPs : Danger-Associated Molecular Patterns
DAPP : Dermatite par Allergie aux Piqures de Puces
Fc : Fragment constant
FeLV : Feline Leucose Virus
GM-CSF : Granulocytes Macrophages – Colony Stimulating Factor
IFNγ : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IRA : Insuffisance Rénale Aigue
ISCOMs : Immune Stimulating Complexes
MAMPs : Microbe Associated Molecular Patterns
MPLA : Monophosphoryl Lipid A
OIE : World Organisation for Animal Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAF : Platelet Activating Factor
PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns
PiV : Parainfluenza Virus
PNB : Polynucléaire Basophile
PNE : Polynucléaire Éosinophile
PRRs : Pathogen Recognition Receptors
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SPA : Société Protectrice des Animaux
TCR : T-Cell Receptor
TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
Treg : Lymphocyte T régulateur
WSAVA : World Small Animal Veterinary Association

INTRODUCTION

La vaccination est un concept connu depuis quelques siècles qui a permis de sauver de nombreuses vies humaines et animales. Son principe repose sur l'élaboration d'une réponse immunitaire secondaire précoce, rapide et efficace après une première stimulation antigénique via l'activation des voies humorales et/ou cellulaires et surtout par l'élaboration et l'entretien de la mémoire immunitaire.

La vaccination est la meilleure méthode pour protéger un individu des maladies infectieuses. En médecine vétérinaire, elle a pour objectif de défendre l'animal lui-même face à des agents infectieux mortels, mais également de protéger l'ensemble d'une population qu'elle soit animale ou humaine. Ainsi, la vaccination canine rentre dans le concept « One Health » en participant à la protection de l'Homme contre certaines zoonoses.

Les bénéfices retirés de cette mesure préventive sont nombreux, et la vaccination a notamment fait ses preuves ces cinquante dernières années, avec un recul considérable des maladies infectieuses les plus graves chez nos carnivores domestiques (1).

Au fil des années et grâce à la recherche en immunologie et médecine préventive animale, les protocoles vaccinaux ont évolué et prônent désormais une vaccination raisonnée, adaptée à chaque individu en tenant compte de son âge, son état de santé, son mode de vie, l'environnement géographique et épidémiologique auquel il est confronté, *etc*. L'intérêt principal de ces nouveaux protocoles est de diminuer la charge vaccinale totale reçue par un individu au cours de sa vie, et par conséquent, de diminuer les effets indésirables graves qui, bien que rares, peuvent survenir après une injection vaccinale (1).

L'hypersensibilité de type I, ou hypersensibilité immédiate, est un des rares effets non désirés de la vaccination. Elle se manifeste par des signes cutanés tels qu'un œdème facial, de l'urticaire ou un prurit, associés ou non à une atteinte systémique plus sévère : le choc anaphylactique. En France, un chien sur 42 101 chiens vaccinés serait concerné par une manifestation d'hypersensibilité (2).

Dans un contexte sociétal où la vaccination semble ne plus être une priorité, l'interrogation sur la nécessité de revacciner les chiens ayant eu au moins une réaction d'hypersensibilité de type I à la suite de l'administration d'un vaccin, doit être considérée. Le rapport bénéfice/risque tend souvent en faveur d'une revaccination contre, *a minima*, les valences dites essentielles à savoir la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth, la parvovirose et éventuellement contre la leptospirose. De même, la réglementation concernant la rage impose une revaccination de ces animaux lors de leur sortie hors du territoire français.

Peu d'études ont abordé les moyens et précautions à mettre en œuvre pour la nouvelle vaccination de ces individus hypersensibles. L'objet de cette thèse est de lister les stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens français afin de déterminer, dans un second temps, si elles sont efficaces pour minimiser les risques d'apparition de nouvelles réactions allergiques.

Partie I : Rappels bibliographiques

I. L'hypersensibilité immédiate

En termes immunologiques, l'hypersensibilité est une réponse immunitaire excessive ou inappropriée face à un antigène.

L'hypersensibilité immédiate ou hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs, implique un processus immunitaire normal lors de la lutte contre certains parasites. Néanmoins elle peut être observée en dehors de ce contexte de parasitisme et est alors néfaste et potentiellement mortelle (3, 4).

Il est, à l'heure actuelle, encore difficile de comprendre pourquoi certains individus sont plus sujets à des réactions d'hypersensibilité que d'autres. Des facteurs environnementaux et génétiques seraient impliqués, auxquels pourrait s'ajouter une altération de la tolérance immunitaire (3).

A. Les principaux acteurs

Le mécanisme de l'hypersensibilité immédiate met en jeu plusieurs effecteurs de l'immunité dont notamment les immunoglobulines de classe E et les mastocytes, acteurs principaux (3, 5).

1. Les allergènes

Les antigènes à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité sont appelés allergènes. La plupart sont des protéines mais il en existe de nature diverse, organique ou non. Ce sont des antigènes qui sont souvent « inoffensifs » pour la majorité de la population, mais qui sont de véritables dangers pour les individus qui y sont hypersensibles (4, 6).

En médecine vétérinaire les allergènes les plus fréquemment incriminés sont des venins de reptiles ou d'insectes, des constituants pharmacologiques tels que certains antibiotiques, anti-inflammatoires et opiacés, des protéines vaccinales et des constituants de produits de contraste utilisés en imagerie médicale (7).

Les voies d'exposition de ces allergènes sont diverses et variées : contact cutané, inhalation, ingestion, administration par injections intra-musculaire, sous-cutanée, intra-veineuse, *etc* (4).

2. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines de classe E (IgE) sont le reflet de l'hypersensibilité immédiate. Elles sont produites par la voie à médiation humorale du système immunitaire.

A la différence des autres immunoglobulines, les IgE ne sont présentes sous forme libre dans le sérum qu'en très faible quantité, et leur temps de demi-vie d'environ deux jours est relativement court. Elles sont toutefois retrouvées en grand nombre fixées à des membranes cellulaires. En effet, leur fragment constant (Fc) se fixe aux récepteurs FcεRI présents à la surface membranaire des mastocytes et des polynucléaires basophiles (3–5).

Ces récepteurs sont présents de manière physiologique dans les membranes des mastocytes et des polynucléaires basophiles, mais ils peuvent être exprimés en plus grande quantité lors de la présence d'interleukine 4 (IL-4) issue de l'activation de la voie Th-2. Ils présentent une haute affinité pour le fragment constant des IgE, ce qui confère à ces dernières une longue durée de vie de plusieurs semaines à plusieurs mois enchâssées ainsi dans les membranes cellulaires (8).

En outre, il semblerait qu'une autre classe d'immunoglobulines, les IgG4, participerait chez le chien aux réactions d'hypersensibilités immédiates, mais dans une moindre mesure du fait de la faible affinité des récepteurs membranaires des mastocytes aux fragments constants des IgG (4, 7). Leur activation serait responsable d'une libération de facteurs d'activation des plaquettes (Platelet-Activating factor ou PAF) à l'origine de conséquences hémodynamiques (7).

3. Les différentes cellules impliquées

a. Les mastocytes (4, 5)

Les mastocytes sont les cellules de l'immunité qui ont un rôle clé dans les réactions d'hypersensibilité de type I.

Ce sont des cellules de grande taille, de 15 à 20 µm de diamètre, retrouvées dans les zones périphériques de l'organisme, notamment au niveau des tissus conjonctifs et des muqueuses. Une des caractéristiques de ces cellules est la présence de granules cytoplasmiques contenant de l'histamine et/ou de la sérotonine, amines vaso-dilatatrices à l'origine des symptômes immédiats de l'hypersensibilité de type I.

b. Les polynuclaires basophiles (4, 5)

Les polynucléaires basophiles (PNB) sont indirectement impliqués dans ce type d'hypersensibilité.

Ce sont des cellules leucocytaires de 10 à 14 µm de diamètre, retrouvées uniquement dans la circulation sanguine en condition physiologique, mais qui peuvent être recrutées au niveau tissulaire par chimiotactisme sous l'influence de cytokines libérées par des lymphocytes T ou par les mastocytes. Elles présentent, elles aussi, des récepteurs FcεRI affins aux IgE et des granules contenant de l'histamine, diverses protéases et les facteurs d'activation des plaquettes (PAF) à l'origine d'une puissante perméabilisation vasculaire.

c. **Les polynuclaires éosinophiles** (5)

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) vont entretenir et accentuer la réaction inflammatoire et les dommages tissulaires initiés par les mastocytes.

Ces cellules d'environ 12 à 17 µm de diamètre, appartiennent également aux cellules leucocytaires et sont retrouvées en majorités dans les tissus où elles peuvent survivre une vingtaine de jours. Leur synthèse, leur recrutement et leur activation sont induites via plusieurs cytokines produites par les lymphocytes Th-2 et les mastocytes, telles que l'interleukine 5 (IL-5) et l'interleukine 3 (IL-3) (voir figure 1).

Elles possèdent des granules cytoplasmiques de deux types : un premier type renfermant notamment des peroxydases et un deuxième type renfermant divers médiateurs lipidiques tels que des facteurs d'activation des plaquettes (PAF) et des leucotriènes.

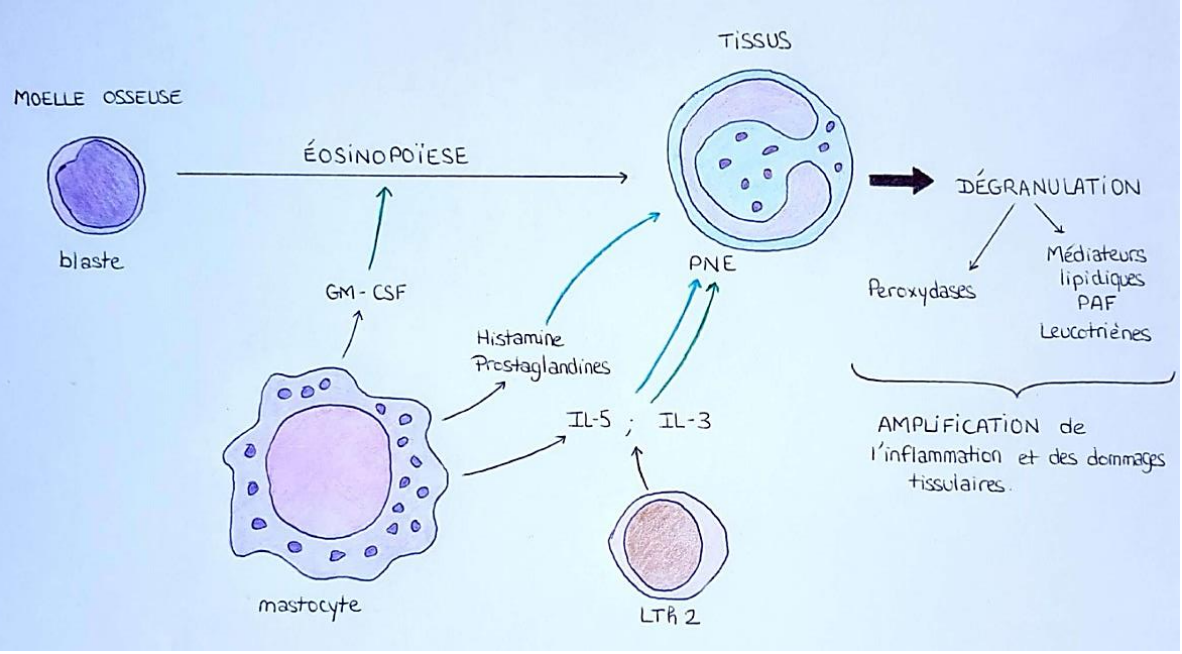

Figure 1: Schéma simplifié de l'action de divers médiateurs sur la synthèse, le recrutement et l'activation des polynuclaires éosinophiles lors d'une réaction d'hypersensibilité (ANTRAIGUE Sophie)

Flèche verte : activation ; flèche bleue : chimiotactisme

B. Le mécanisme

Le phénomène d'hypersensibilité ne peut normalement pas être déclenché dès le premier contact avec un allergène. En effet, le mécanisme d'hypersensibilité se déroule en deux étapes : tout d'abord une étape de sensibilisation à l'allergène ; puis une étape de réaction « allergique » ou phase de déclenchement de l'hypersensibilité après nouveau contact avec le même allergène.

1. Phase de sensibilisation (3, 6)

Cette phase est une phase silencieuse, asymptomatique la plupart du temps, correspondant à une réaction immunitaire à médiation humorale classique, mais orientée spécifiquement vers la synthèse d'immunoglobuline de classe E.

En effet, l'allergène introduit dans l'organisme va être pris en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), notamment par les cellules dendritiques. Ces dernières migrent dans les nœuds lymphatiques où elles présentent l'allergène aux lymphocytes T sous forme peptidique. La réponse immunitaire s'oriente ensuite vers la voie Th-2 via l'interleukine 4 (IL-4), permettant un recrutement et une activation des lymphocytes B spécifiques à l'allergène, avec une commutation de classe tournée vers les immunoglobulines de classe E. La différenciation des lymphocytes B activés en plasmocytes permet alors la libération d'IgE qui vont se fixer sur leurs récepteurs FcεRI au niveau des membranes des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

Tant que l'individu ne rentre pas de nouveau en contact avec ce même allergène, le mécanisme d'hypersensibilité ne se poursuit pas.

2. Phase effectrice

Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, celui-ci va être directement reconnu par les IgE fixés sur les mastocytes et polynucléaires basophiles et va être à l'origine des symptômes cliniques caractéristiques de l'hypersensibilité de type I via la dégranulation des mastocytes.

Pour déclencher cette phase effectrice et activer les mastocytes ou polynucléaires basophiles, il faut que la reconnaissance de l'allergène soit complète et qu'il y ait un pontage des IgE par l'allergène, c'est-à-dire, que l'allergène doit être reconnu par un paratope de deux immunoglobulines de classe E et donc que le signal soit perçu via deux récepteurs FcεRI (voir figure 2) (3–5). Ceci implique que, pour déclencher une réaction allergique, l'allergène doit présenter au minimum deux déterminants antigéniques et donc être *a minima* divalent (3).

S'en suit une activation des mastocytes qui sécrètent alors des médiateurs particuliers à l'origine de conséquences cliniques immédiates (voir figure 2).

a. Les médiateurs préformés

Les médiateurs préformés sont des molécules déjà présentes dans les granules cytoplasmiques des mastocytes au moment de leur activation. Elles sont libérées quelques secondes après le pontage des IgE, par exocytose après une cascade d'activation, dont notamment l'activation d'une tyrosine kinase et d'une protéine kinase C (voir figure 2) (3, 5).

L'histamine et sérotonine sont les principaux médiateurs préformés contenus dans les granules mastocytaires et les polynucléaires basophiles. Ces molécules sont des amines à action vasodilatatrice, elles diffusent dans les tissus et agissent immédiatement sur la circulation sanguine donnant lieu à une puissante vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (3).

En plus d'amines vasoactives, les granules des mastocytes et des polynucléaires basophiles contiennent également diverses protéases telles que des tryptases, et des NO-synthases, qui ont un rôle important dans l'initiation des phénomènes d'inflammation (3, 9).

b. Les médiateurs néoformés

Les médiateurs néoformés sont des molécules non retrouvées dans les granules primaires des mastocytes et polynucléaires basophiles, mais qui, suite au signal d'activation par l'allergène, vont être synthétisées puis libérées dans un second temps.

Les premières molécules produites et libérées sont les prostaglandines, les leucotriènes et les facteurs d'activation plaquettaire (PAF) responsables notamment de l'inflammation (voir figure 2). Leur synthèse est médiée par l'activation d'enzymes phospholipases A qui génèrent un pool d'acide arachidonique par « recyclage » de phospholipides membranaires (3, 5, 9).

A partir de l'acide arachidonique, les enzymes 5-lipo-oxygénases et cyclo-oxygénases produisent respectivement des leucotriènes et des prostaglandines et thromboxane A2 (6). Ces molécules pro-inflammatoires sont libérées dans les minutes qui suivent l'activation des cellules impliquées : entre cinq et trente minutes (3, 9).

Enfin, d'autres médiateurs synthétisés un peu plus tardivement, vont permettre d'entretenir et/ou d'amplifier la réponse immunitaire et inflammatoire via le recrutement de d'autres effecteurs clés (voir figure 2). C'est le cas de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF-α) ; de divers facteurs de croissances dont le facteur GM-CSF qui stimule notamment l'éosinopoïèse (voir figure 1); et de quelques cytokines responsables de chimiotactisme comme l'interleukine 5 (IL-5) et l'interleukine 3 (IL-3) qui recrutent notamment des polynucléaires éosinophiles (3, 5). L'interleukine 4 (IL-4) est également synthétisée par les mastocytes et va alors contribuer à l'activation de la voie lymphocytaire Th-2 et donc la synthèse de nouvelles immunoglobulines de classe E, ce qui renforce la réaction d'hypersensibilité immédiate (8). Toutes ces molécules vont être libérées entre deux et six heures après réception du signal via les récepteurs FcεRI présents sur les mastocytes et polynucléaires basophiles (3, 9).

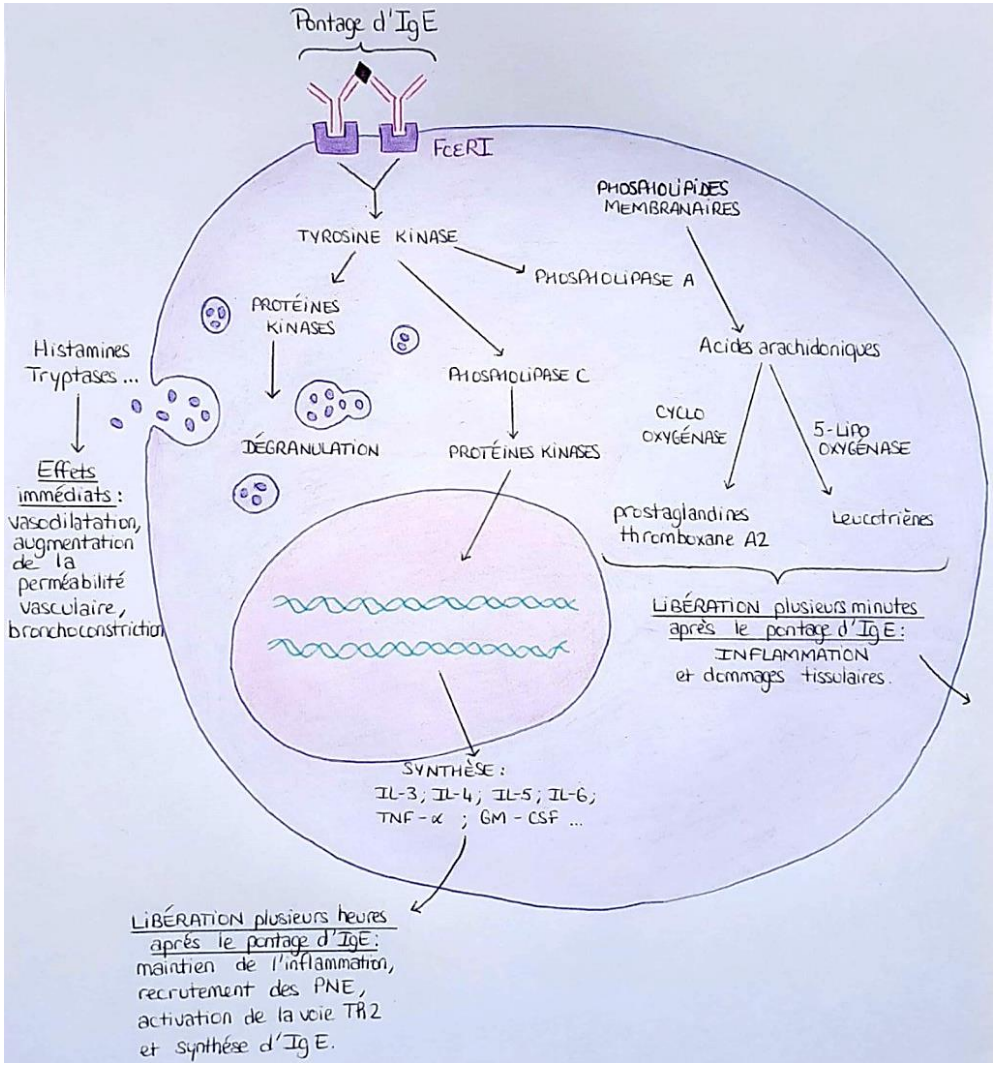

Figure 2: La libération des différents médiateurs des mastocytes après reconnaissance d'un allergène par deux immunoglobulines de classe E (ANTRAIGUE Sophie)

3. La régulation du processus de dégranulation (5)

Les mastocytes possèdent deux types de récepteurs à des catécholamines, les récepteurs α et β, aux effets antagonistes, qui permettent de moduler leur dégranulation.

L'activation des récepteurs α et/ou le blocage des récepteurs β facilitent la dégranulation des mastocytes. C'est le cas de la noradrénaline et du propanolol.

A l'inverse, le blocage des récepteurs α et/ou l'activation des récepteurs β inhibent la dégranulation des mastocytes. Ces molécules, telle que l'adrénaline, ont donc un intérêt particulier dans le traitement clinique de l'hypersensibilité immédiate.

C. Les manifestations cliniques

Les symptômes cliniques de l'hypersensibilité de type I peuvent être rapides et graves voire mortels suite à un choc anaphylactique, qui définit d'ailleurs cliniquement une réaction d'hypersensibilité immédiate. Mais ils peuvent également apparaitre un peu plus tardivement, être plus bénins et rester localisés (5).

1. Le choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est une conséquence hémodynamique immédiate de la libération d'amines vasoactives (histamine et sérotonine) contenues dans les granules des mastocytes et des polynucléaires basophiles (5).

Tout d'abord, l'histamine, en se fixant à ses récepteurs H1 et H2, entraine une vasodilatation générale, et notamment une vasodilatation artérielle avec une augmentation de la perméabilité vasculaire, induisant alors une diminution du volume sanguin circulant, et donc une hypovolémie vraie (9, 10). A cela s'additionne le phénomène d'hypovolémie dite « relative » c'est-à-dire que les vaisseaux sanguins deviennent un contenant trop important pour le volume de sang circulant (10). Cette hypovolémie mixte a pour conséquence une baisse importante de la pression artérielle, visible cliniquement par la pâleur des muqueuses de l'animal, un temps de recoloration capillaire augmenté et un pouls faible (9). L'hypotension générée est elle-même à l'origine de plusieurs symptômes dont une tachycardie réflexe et des troubles neurologiques tels que convulsions et syncopes pouvant aboutir à la mort de l'animal (5). Les facteurs d'activation des plaquettes (PAF) libérés notamment par les polynucléaires basophiles, ont également un rôle important dans la vasodilatation périphérique et l'hypotension sévère qui en découle (9).

A noter qu'il est important de distinguer un choc anaphylactique d'un choc vagal, dont l'origine n'est pas une réaction d'hypersensibilité. Le choc vagal est une hypotension accompagnée d'une bradycardie par stimulation du nerf vague, alors que pour le choc anaphylactique, l'hypotension s'accompagne d'une tachycardie réflexe (11), bien que la stimulation vagale peut survenir dans certains rares cas d'anaphylaxie (9).

En parallèle, l'histamine induit également la contraction de cellules musculaires lisses via les récepteur H1, notamment au niveau des bronches où elle serait alors responsable d'une détresse respiratoire par bronchoconstriction et par production excessive de mucus (5, 9). Les bronchoconstrictions peuvent également être induites et/ou maintenues par l'action des prostaglandines et des facteurs d'activation des plaquettes (PAF) (7, 9).

Néanmoins l'expression clinique du choc anaphylactique est variable selon l'espèce touchée, ainsi par exemple, le choc anaphylactique ne se traduira pas de la même manière sur un chat que sur un chien. En effet, alors que le chat aura plutôt une atteinte respiratoire, chez le chien les organes touchés en premier lieu sont le tractus intestinal et le foie, et notamment la veine hépatique (5, 9). L'histamine va induire une vasodilatation sévère de l'artère hépatique et une congestion veineuse au niveau de la veine hépatique, conduisant à un défaut du retour veineux au cœur, une hypotension sévère et à des hémorragies hépatique et intestinale (7, 12) importantes et graves, avec une accumulation de sang pouvant aller jusqu'à 60% du volume sanguin de l'animal (5).

En conséquence, des signes cliniques digestifs classiques tels que des vomissements et des diarrhées hémorragiques ou non, pourraient être annonciateurs d'un choc anaphylactique chez les chiens dans un contexte d'exposition à un allergène (5). De même une augmentation des enzymes hépatiques sanguines, les alanines aminotransférases (ALAT), et une échogénicité structurelle anormale de la paroi de la vésicule biliaire, semblent être des marqueurs significatifs d'une réaction d'hypersensibilité I chez le chien (13). Par la suite, si dans les cas les plus graves, un traitement d'urgence n'est pas immédiatement mis en place, les conséquences de l'hypovolémie secondaire aux hémorragies hépatique et intestinale et des actions de l'histamine se poursuivent comme expliqué précédemment, avec une grande faiblesse, une détresse respiratoire, des convulsions et/ou des syncopes, conduisant rapidement à la mort de l'animal (5, 7).

Enfin, dans toutes les espèces, le choc anaphylactique peut être accompagné ou non de signes cutanés, considérés eux aussi comme des signes précurseurs (9).

Même si le choc anaphylactique est l'une des manifestations cliniques les plus fatales dans l'hypersensibilité immédiate, il n'est pas systématique et reste même une affection très rare. D'autres symptômes divers, moins dangereux et d'apparition plus fréquente dans les réactions d'hypersensibilité de type I peuvent apparaître de manière localisée.

2. Les réactions locales

La libération d'histamine par les mastocytes ou polynucléaires basophiles peut n'entrainer que de l'urticaire, du prurit, des érythèmes par une atteinte des nerfs sensoriels (12, 14), et/ou entrainer des œdèmes par augmentation de la perméabilité vasculaire, et notamment des œdèmes de la face (3, 5).

Ces signes cutanés peuvent apparaître dans les premières minutes de la réaction, via la libération d'histamine mais ils peuvent également apparaître ou être entretenus plusieurs heures après contact avec l'allergène, via la libération des autres médiateurs de l'hypersensibilité immédiate tels que les prostaglandines, les leucotriènes et les différentes cytokines (3, 5).

Bien que ces symptômes cutanés soient souvent considérés comme des signes précurseurs d'un choc anaphylactique, ils sont plus souvent retrouvés lors des réactions d'hypersensibilités bénignes (7, 9).

De plus, les réactions locales d'hypersensibilité immédiate dépendent surtout de la voie d'administration de l'allergène. Ainsi des allergènes transmis par contact cutané entrainent généralement des dermatites plus ou moins prurigineuses ; des allergènes transmis par contact oculaire peuvent entrainer un épiphora et des conjonctivites ; des allergènes inhalés induisent généralement des rhinites, des bronchoconstrictions et un tableau clinique « d'asthme » ; des allergènes ingérés ont des conséquences sur le système digestif se traduisant notamment par des diarrhées ; *etc* (5).

Enfin, ces épisodes cliniques peuvent survenir et disparaitre sans traitement, puis resurgir plusieurs heures plus tard après leur première apparition. Ces réactions en deux phases, sont plus susceptibles d'aboutir à un choc anaphylactique mortel (9).

D. Les traitements

Le traitement de la réaction d'hypersensibilité de type I est différenciable du traitement de l'hypersensibilité immédiate en elle-même.

En effet, le traitement de la réaction d'hypersensibilité est un traitement symptomatique, qui est souvent à mettre en place de manière urgente et précoce, notamment lors de choc anaphylactique. Alors que le traitement de l'hypersensibilité immédiate en elle-même consiste en une éviction de l'allergène ou à une désensibilisation de l'organisme à cet allergène.

1. Les traitements symptomatiques d'urgence

L'objectif de ces traitements va être de contrer les effets des divers médiateurs impliqués dans les manifestations cliniques mais également d'inhiber la dégranulation des mastocytes et polynucléaires basophiles.

a. L'adrénaline et le salbutamol

L'adrénaline est la molécule reconnue et recommandée en médecine humaine dans le traitement des chocs anaphylactiques (7). Elle agit rapidement et présente un double intérêt : elle agit à l'encontre de l'action de l'histamine au niveau vasculaire et au niveau des muscles lisses, mais elle permet également d'empêcher la dégranulation d'autres mastocytes.

En effet, comme expliqué dans le chapitre sur la modulation de la dégranulation des cellules impliquées dans l'hypersensibilité de type I, pour inhiber la libération de médiateurs dont l'histamine, le traitement doit jouer sur les récepteurs aux catécholamines. Ainsi, les β2-mimétiques comme l'adrénaline ou le salbutamol et les antagonistes α sont les molécules à privilégier en urgence (5).

De même, en se liant aux récepteurs β2, l'adrénaline induit une bronchodilatation permettant une amélioration de l'atteinte respiratoire. L'adrénaline possède également une action importante sur ses récepteurs α1, provoquant une puissante vasoconstriction qui va s'opposer à l'hypovolémie relative engendrée par l'histamine. Cette vasoconstriction va également permettre de diminuer les sécrétions de mucus bronchiques et donc permettre de diminuer voire de lever les potentielles obstructions des voies respiratoires (7, 9).

En médecine vétérinaire, l'adrénaline peut être utilisée en bolus, à la dose de 0,01 à 0,025 mg/kg par voie intra-veineuse et renouvelée au besoin toutes les cinq à quinze minutes ou bien, suivi d'une perfusion continue à 0,05 µg/kg/min (7, 9). Il semblerait que la perfusion continue d'adrénaline soit le protocole le plus efficace dans le rétablissement des paramètres hémodynamiques (15). Néanmoins, elle peut également être utilisée par voie intra-musculaire aux mêmes doses, lorsque la voie veineuse n'est pas accessible sur le moment. La voie sous-cutanée est quant à elle déconseillée. En effet, les puissantes vasoconstrictions locales générées par l'injection sous-cutanée d'adrénaline empêche sa propre absorption et les effets pharmacologiques ne sont plus assurés (9). Enfin, l'utilisation d'adrénaline chez le chien lors de choc anaphylactique est controversée, notamment du fait de la congestion veineuse hépatique générée par l'histamine (7).

Le salbutamol peut être utilisé rapidement chez l'animal, notamment chez l'animal en détresse respiratoire de par son action bronchodilatatrice (9). Il est recommandé d'instiller 1 à 2 respirations ou « puffs » à 90 µg chacune (7).

Les antagonistes α tels que la phényléphrine pourraient être envisagés, mais ces molécules ne sont pas encore décrites chez l'animal.

b. Les antihistaminiques

Afin de limiter les effets de l'histamine, des antihistaminiques peuvent être administrés à l'animal et sont d'ailleurs fréquemment utilisés en médecine vétérinaire. Leur efficacité dans le traitement du choc anaphylactique est cependant très limitée car leurs actions ciblent exclusivement les symptômes bénins des réactions d'hypersensibilité de type I, et notamment le prurit, via les antihistaminiques des récepteurs H1 (7). L'association des antihistaminiques H1 avec les antihistaminiques H2 tels que la ranitidine et la cimétidine, ciblant les récepteurs digestifs, permettrait d'atténuer de manière plus efficace les signes cutanés lors de réactions d'hypersensibilité immédiate (9).

Les pays anglosaxons utilisent la diphenhydramine comme antihistaminique H1 à la dose de 1 à 4 mg/kg chez le chien et 0,5 à 2 mg/kg chez le chat ; par voie orale ou intra-musculaire (7). En France, la cascade vétérinaire impose l'utilisation, chez le chat et le chien, de l'hydroxyzine et de la chlorphéniramine, deux antihistaminiques H1 réunis sous une même forme galénique (Histacalmine ®) et dont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) recommande une dose de 0,14 mg/kg de chlorphéniramine et 4,2 mg/kg d'hydroxyzine pour les deux espèces (16).

La ranitidine comme antihistaminique H2 est administrée chez nos confrères anglosaxons, à des doses allant de 0,5 à 2,5 mg/kg chez le chat et le chien, par voie orale, par voie sous cutanée ou par voie intra-veineuse sous condition d'administration lente (9). En France, si l'on souhaite utiliser en synergie un antihistaminique H2 tout en respectant le principe de la cascade, la cimétidine s'impose en premier lieu du fait de son autorisation de mise sur le marché (AMM) vétérinaire pour le soutien de troubles digestifs associés à des gastrites chroniques, en trois prises journalières à 5 mg/kg par voie orale chez le chien (17).

c. Les glucocorticoïdes

La lutte contre la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes est possible via l'administration d'Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS). En effet, les corticostéroïdes inhibent la phospholipase A2 qui permet de transformer les phospholipides membranaires en acide arachidonique, substrat essentiel à la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (voir figure 2) (5, 6). Ils vont ainsi limiter et diminuer les signes de l'inflammation tels que les œdèmes, le prurit, mais également moduler l'emballement du système immunitaire en évitant le processus de chimiotactisme de ces médiateurs.

Les glucocorticoïdes n'ont pas d'intérêt dans le traitement du choc anaphylactique en lui-même, initié par l'histamine ; d'autant plus que leurs actions ne sont pas immédiates mais prennent entre quatre et six heures selon le mode d'administration (7, 9). Leur utilisation en première intention dans cette situation particulière de choc est donc controversée en médecine humaine et vétérinaire (7, 10).

Dans l'intérêt de diminuer les réactions inflammatoires cutanées de l'hypersensibilité immédiate, en particulier l'œdème facial, la prednisolone peut être utilisée aux doses anti-inflammatoires de 0,5 à 1 mg/kg par voie orale ou la dexaméthasone à 0,1 mg/kg par voie intra-veineuse (7, 9).

d. Les traitements de soutien

Dans le cas d'un choc anaphylactique, l'animal est dans un état d'urgence, et plusieurs autres mesures médicales moins spécifiques doivent être mises en place le plus précocement possible afin de soutenir la fonction cardio-respiratoire de l'individu.

Parmi ces mesures, l'oxygénothérapie est l'une des principales, associée à une fluidothérapie avec notamment des bolus de cristalloïdes isotoniques tel que le Ringer Lactate (9), pour contrer l'hypovolémie vraie causée par l'histamine (10).

Enfin, une surveillance accrue de l'animal est nécessaire après résolution symptomatique, afin de déceler toutes nouvelles rechutes qui sont parfois observables sur les réactions d'hypersensibilité immédiate biphasiques (9).

2. Les traitements spécifiques

Afin d'utiliser au mieux ces traitements, il convient en premier lieu d'identifier l'allergène impliqué, même si l'identification n'est pas toujours évidente sur un animal. Plusieurs tests diagnostiques sont décrits, tels que des sérologies afin de déterminer le taux d'IgE libres circulantes spécifiques d'un antigène ; ou des injections intradermiques d'antigènes variés (12), tests plus efficaces et préférés par les dermatologues (5). Ces tests intradermiques sont utilisés quasi-exclusivement dans le cadre de certaines dermatites atopiques chez le chien (8).

Le traitement spécifique le plus simple et efficace est l'éviction. En effet, sans contact avec l'allergène, l'organisme ne peut accéder à l'étape de déclenchement de l'hypersensibilité de type I. Ce traitement est notamment recommandé lors du diagnostic de Dermatite par Allergie aux Piqûres de Puces (DAPP) chez l'animal, par administrations régulières d'antiparasitaires externes (5).

Un autre traitement utilisé en médecine humaine et applicable en médecine vétérinaire, est la désensibilisation. Cette technique consiste à administrer l'allergène incriminé à l'individu hypersensible, à doses croissantes et répétées pendant une longue période (5, 14). L'objectif est de faire évoluer l'hypersensibilité immédiate vers un stade chronique. Les petites doses d'antigènes répétées, permettent d'orienter la réponse immunitaire Th-2 vers une réponse Th-1, ainsi la synthèse des cytokines de la voie Th-2 est inhibée au profit de la synthèse de cytokines de la voie Th-1, soit l'interleukine 10 (IL-10) et l'interféron γ (IFN-γ). Associés à cette synthèse, les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont activés, et l'ensemble de ces effecteurs va inhiber la production d'IgE et réduire en conséquence la dégranulation des mastocytes (5). Ce traitement, encore très peu utilisé en médecine vétérinaire, a été notamment étudié et semblerait efficace à hauteur de 80% (12) sur les chiens présentant une dermatite atopique dont l'allergène incriminé a été préalablement identifié. Néanmoins l'efficacité ne commence à être visualisable qu'après plusieurs mois de thérapie (5).

II. La vaccination dans l'espèce canine

Bien que le concept d'immunité soit connu depuis l'Antiquité, ce n'est qu'au XVIIIe siècle qu'un scientifique et médecin, Edward Jenner, mit au point la première stratégie vaccinale à l'échelle d'une population humaine pour lutter contre la variole, véritable fléau. Sa stratégie reposait sur l'inoculation non pas du virus de la variole humaine, mais de celui de la variole bovine appelée « vaccine », d'où l'appellation vaccination reprise plus tard par les travaux de l'équipe de Louis Pasteur (6). Près de 200 ans plus tard, après des campagnes de vaccination planétaires, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclarait officiellement l'éradication mondiale de la variole (18).

Cette stratégie de vaccination est applicable à bon nombre d'espèces animales, dont l'espèce canine ; et a permis la gestion de plusieurs maladies animales infectieuses comme la rage en France par exemple.

A. Les objectifs de la vaccination

La vaccination est une immunité active artificielle reposant sur la mémoire du système immunitaire (4). Elle consiste à stimuler la réponse immunitaire adaptative d'un individu contre un agent pathogène en l'exposant à des formes antigéniques non nocives.

Ces premiers contacts avec un antigène vaccinal non pathogène vont induire la synthèse de cellules mémoires spécifiques qui pourront par la suite protéger l'individu plus rapidement et plus efficacement lors d'un contact ultérieur avec le pathogène « vrai » (3).

Bien que la survie de la mémoire immunitaire soit importante, elle n'est pas éternelle, et le processus de vaccination nécessite alors des rappels vaccinaux, afin de stimuler l'immunité spécifique face à un pathogène et donc d'avoir des anticorps et cellules immunitaires mémoires en quantité suffisante tout au long de la vie d'un individu (3).

Enfin, après plusieurs campagnes de vaccination, il a été établi que cette stratégie ne permettait pas seulement d'immuniser un individu mais d'immuniser des groupes de population, aboutissant aux concepts de protection individuelle et collective.

1. La protection collective

Par la vaccination et donc l'immunisation d'un certain nombre d'individus, se créé une immunité de groupe ou protection collective qui protège les individus non vaccinés. Ce concept est notamment décrit pour les maladies infectieuses inter-espèces (3) et est indispensable pour pouvoir protéger des populations dont la vaccination serait plus néfaste que bénéfique, par exemple les individus immunodéprimés.

De la même manière, la vaccination animale peut protéger la population humaine contre certaines maladies zoonotiques (19).

Néanmoins, pour protéger une population et donc enrayer la diffusion d'un agent infectieux, il faut pouvoir estimer le taux de couverture vaccinale, c'est-à-dire le nombre minimum de sujets à vacciner, et cela dépend de plusieurs paramètres épidémiologiques (3) dont notamment la nature de l'infection (4) et du taux de reproduction de base appelé R0 (19).

En épidémiologie, le R0 correspond au « nombre attendu de cas secondaires issus d'un unique cas primaire dans une population entièrement sensible » (19). Autrement dit, R0 recense le nombre d'individus que va contaminer un sujet atteint d'une maladie. Si R0 est supérieur à 1, cela signifie qu'un individu malade peut infecter plus d'une personne, et donc que la maladie va tendre à se propager. A l'inverse, si R0 est inférieure à 1, un individu infecté va infecter moins d'une personne ce qui aboutit généralement à la disparition de la maladie (19).

Ainsi si un agent pathogène présente un haut pouvoir de contagion (R0 > 1) et peut donc rapidement se répandre, la part de la population à immuniser pour protéger l'ensemble d'une collectivité sera très importante. Au contraire, si le pouvoir de contagion d'un agent pathogène est faible (R0 < 1), alors sa transmission est moins aisée et l'immunisation d'une faible part de la population suffira à protéger toute une collectivité (4, 19). A noter toutefois que le taux de reproduction de base peut varier au cours d'une épidémie selon plusieurs facteurs.

2. Les différentes protections apportées par la vaccination

Au travers de différents vaccins développés, leur inoculation n'aboutira pas forcément au même objectif de protection. Ainsi, la vaccination peut définir différents objectifs de protection (20).

Elle peut protéger contre l'infection à proprement parler, c'est-à-dire qu'elle va empêcher l'agent pathogène de pénétrer au sein de l'organisme. Cette stratégie est par exemple retrouvée dans la vaccination préventive contre la rage chez l'Homme et les animaux (21).

Elle peut défendre l'organisme de la maladie, en empêchant l'expression du pouvoir pathogène du micro-organisme ou en réduisant l'intensité des signes cliniques conférés.

Elle peut également protéger les populations en luttant contre l'excrétion du pathogène, limitant alors sa dissémination dans l'environnement. C'est l'un des rôles principaux du vaccin contre la leptospirose chez le chien (22).

Enfin, la vaccination peut jouer le rôle de prémunition, autrement dit, elle maintient l'immunité chronique d'un individu en laissant se multiplier un agent pathogène plus ou moins infectieux dans l'organisme. Cette notion de prémunition est particulièrement connue avec le paludisme chez l'Homme (23).

Bien que la vaccination soit au départ une stratégie pour protéger un individu ou une population contre des maladies infectieuses, elle se développe aujourd'hui de plus en plus dans divers autres domaines. A titre d'exemples, des chercheurs essaient d'élaborer des vaccins pour prévenir certains cancers ou maladies auto-immunes, d'autres sont déjà utilisés pour la castration chimique ou pour traiter des hypersensibilités de type I (12).

B. Les différents types de vaccins

Un vaccin est une préparation antigénique qui, après inoculation, va induire une réponse immunitaire adaptative spécifique avec génération d'effecteurs mémoires capables de lutter de manière plus rapide et plus efficace lors d'un potentiel futur contact avec un micro-organisme pathogène déterminé (12).

Plusieurs types de vaccins existent en médecine humaine et animale. Tous essaient de se rapprocher du vaccin idéal qui se veut être efficace en stimulant de manière durable, optimale et appropriée les cellules présentatrices d'antigène (CPA) ainsi que les lymphocytes T et B afin d'acquérir une mémoire immunitaire ; être stable dans le temps et peu coûteux à produire ; présenter une innocuité irréprochable et générer une réponse immunitaire distinguable de l'infection (5).

1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants à germes atténués (appelés ensuite vaccins atténués ou vivants) sont les plus couramment utilisés en médecine vétérinaire (12). La préparation de ces vaccins est réalisée à partir de micro-organismes pathogènes vivants mais dont le pouvoir pathogène a été atténué, devenant ainsi des agents antigéniques inoffensifs pouvant mimer une hypothétique infection (3, 12).

L'atténuation des agents pathogènes, autrement dit la réduction de la virulence des micro-organismes utilisés, est généralement obtenue par sélection de mutations lors du développement de ces germes dans des conditions inhabituelles ou par suppression des gènes responsables de la virulence (19).

Les vaccins contre la maladie de Carré, la parvovirose et l'hépatite de Rubarth font partie des vaccins vivants atténués dénombrés dans l'espèce canine (12, 22).

Les avantages à utiliser un vaccin vivant atténué sont qu'ils sont peu coûteux à produire, ils sont utilisables à des doses plus faibles que les autres vaccins, et ils protègent sur une plus longue durée en stimulant à la fois les voies immunitaires humorale et cellulaire (5, 12).

En revanche ils ont également des inconvénients dont le principal est le risque de réversibilité de la virulence par recombinaison génétique. Ils sont également moins stables, et nécessitent des méthodes de conservation plus rigoureuses (12). Ils peuvent aussi présenter une virulence résiduelle, non forcément en lien avec la maladie induite par le pathogène avant atténuation. Ainsi ils sont fortement déconseillés chez les individus immunodéprimés (24).

2. Les vaccins inactivés

Les vaccins à germes inactivés (appelés ensuite inactivés ou tués) sont composés de germes pathogènes entiers tués, mais qui gardent leur pouvoir immunogène par la présence de déterminants antigéniques reconnaissables par le système immunitaire de l'individu. Ainsi ces germes ne possèdent plus la capacité de se répliquer et/ou d'engendrer des signes cliniques mais vont néanmoins permettre de produire une réponse immunitaire humorale mémoire contre leurs homologues vivants (12, 25).

Les germes utilisés dans ces vaccins peuvent être tués par divers procédés thermiques ou chimiques comme l'utilisation de formaldéhyde, d'acétone ou d'alcool (3, 5).

Les vaccins contre la rage et la leptospirose, utilisés chez les chiens, sont des exemples de vaccins inactivés en médecine vétérinaire (22).

Ces vaccins sont proches du vaccin idéal car ils sont stables au cours du temps, et présentent une plus forte innocuité que les vaccins vivants atténués par l'absence de virulence et de réplication.

Néanmoins, ils sont généralement moins immunogènes que les vaccins vivants atténués et, ils induisent préférentiellement une immunité à médiation humorale ; cette immunité est plus faible et plus courte que celle induite par des vaccins vivants atténués, nécessitant souvent l'ajout d'adjuvants afin d'obtenir une réponse adéquate (1, 12). De plus, ils sont plus coûteux à produire.

3. Les vaccins sous-unités

A la différence des vaccins inactivés, les vaccins sous-unités ou purifiés, consistent à ne garder que la partie immunogène et non virulente d'un pathogène, c'est-à-dire ses déterminants antigéniques. Cela peut être une toxine entière, ou seulement l'enveloppe nucléaire d'un germe par exemple (12).

La purification peut se faire par fractionnement après culture des micro-organismes ciblés ou par synthèse via des procédés biotechnologiques tels que la recombinaison ADN suivie ou non d'une vectorisation dans un micro-organisme non virulent (poxvirus, canarypoxvirus, *etc*) (19). Les vaccins sous-unités peuvent donc être des vaccins purifiés à proprement parler, ou des vaccins recombinants (19). Ils nécessitent souvent, comme pour les vaccins inactivés, des adjuvants pour accroitre leur immunogénicité (12).

En France, ce type de vaccin est retrouvé pour la vaccination contre la leishmaniose chez le chien et contre la leucose féline (FeLV) chez le chat (12, 24).

Ils sont beaucoup plus sûrs que les autres types de vaccins et ont des effets moins toxiques que ceux présentant un pathogène entier vivant ou non. Leur avantage principal est la possibilité de distinguer un animal vacciné avec seulement une partie du pathogène d'un animal infecté par le véritable pathogène (19).

Néanmoins, l'immunité humorale induite par ce type de vaccin reste moins efficace et plus courte, nécessitant davantage de rappels vaccinaux (19, 25).

4. Les vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont une nouvelle génération de vaccins qui utilisent l'ADN d'un pathogène comme cible antigénique afin de stimuler l'immunité humorale et cellulaire d'un individu.

En effet, l'ADN d'intérêt, souvent celui codant les déterminants antigéniques d'un pathogène, est isolé, répliqué et inséré dans des plasmides bactériens ou des vecteurs viraux non pathogènes. Ces vecteurs sont par la suite inoculés à un individu. Ils vont « infecter » les cellules de l'individu dont les CPA, où une transcription de l'ADN pathogène est réalisée aboutissant à la synthèse de peptides antigéniques qui seront présentés aux lymphocytes T et B via les Complexes Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II (19).

Ils ont l'avantage d'être facile et peu coûteux à produire et permettent de stimuler à la fois l'immunité à médiation humorale et cellulaire (25). Bien qu'ils ne nécessitent pas d'adjuvant par leur bonne efficacité en terme d'immunogénicité, ils sont souvent associés à des cytokines (19).

Ces vaccins sont utilisés en médecine vétérinaire aux États-Unis notamment pour des maladies infectieuses touchant les animaux de rente, comme la fièvre aphteuse (19).

5. Les adjuvants

Un adjuvant est une substance qui permet de potentialiser l'immunité générée par l'antigène auquel il est combiné dans une émulsion ou une suspension (3, 4, 12). En agissant en synergie avec les agents antigéniques via la mise en place d'une réponse inflammatoire, l'adjuvant permet de diminuer le nombre de rappels vaccinaux et de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux à administrer à un individu (3, 25). Ils sont notamment utilisés avec les vaccins atténués et les vaccins sous-unités (5).

Leur nature est diverse : huiles, sels, microparticules, *etc* (3). Le principal adjuvant retrouvé dans les vaccins est le sel d'aluminium sous forme de phosphate ou d'hydroxyde (22), mais ils peuvent être combinés pour amplifier leurs effets (19).

Il est possible de les classer en trois grands groupes (voir figure 3) : ceux générant après un stress cellulaire des motifs moléculaires associés à des dégâts cellulaires (DAMPs) ; ceux possédant des motifs moléculaires associés à des agents pathogènes ou à des micro-organismes (PAMPs ou MAMPs) et des adjuvants particulaires moins inflammatoires (Voir figure 3) (19). Les adjuvants sont ainsi à l'origine de réactions inflammatoires locales qui peuvent être parfois néfastes pour l'organisme, c'est pourquoi ils font encore l'objet de nombreuses recherches afin d'en découvrir d'autres aux effets moins nocifs, comme les cytokines (4, 12).

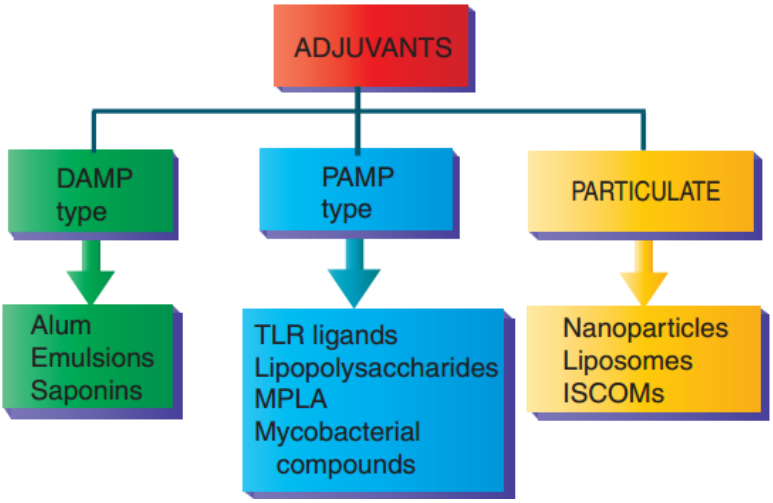

Figure 3: Les différentes catégories d'adjuvants (19)

Les conséquences des adjuvants sur la réponse immunitaire résultent en plusieurs mécanismes. Un premier mécanisme touche la réponse immunitaire innée : les adjuvants permettent une meilleure détection de l'antigène par les CPA grâce à la reconnaissance de DAMPs ou PAMPs qui se lient aux récepteurs de l'immunité innée (Pathogen Recognition Receptors – PRRs) présents notamment sur les CPA (19). Deux autres mécanismes décrits pour certains adjuvants sollicitent l'immunité adaptative : la production de cytokines stimulant la voie immunitaire Th-1 ou Th-2 (phosphate d'aluminium, liposomes, *etc*) (19) et l'effet dit « dépôt » consistant à agglomérer les antigènes pour n'en libérer que de très faibles quantités afin de prolonger dans le temps la stimulation antigénique vaccinale (4, 12, 19).

C. Les différents modes d'administration

1. Administration par la voie parentérale

En médecine humaine comme en médecine vétérinaire, l'inoculation vaccinale se fait principalement par la voie parentérale : voie intra-musculaire, voie sous-cutanée ou voie intradermique.

La voie sous-cutanée est la plus simple et la moins douloureuse à utiliser chez les animaux de compagnie (19, 26). C'est la voie recommandée pour les vaccins parentéraux en clientèle canine.

La voie intra-musculaire est une des voies où l'absorption est la plus efficace, car les muscles sont largement vascularisés et permettent donc une excellente pénétration systémique du vaccin. Néanmoins, le lieu de l'injection doit être réfléchi car la présence de tissus adipeux réduit l'absorption (26).

Enfin, la voie intradermique est, dans l'idéal, la meilleure voie d'administration parentérale via les capillaires sanguins et le drainage lymphatique. Cependant c'est une stratégie vaccinale complexe et douloureuse, c'est pourquoi elle reste une administration anecdotique (26).

2. Administration par les muqueuses

L'administration d'un vaccin via les muqueuses d'un organisme est une évidence lorsqu'on regarde les modes d'infection de la plupart des virus et bactéries et la présence en nombre considérable d'effecteurs du système immunitaire à ce même niveau.

Plusieurs types de vaccination via les muqueuses oro-nasales, digestives et oculaires sont possibles en médecine vétérinaire permettant de stimuler à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative et ce notamment par l'implication des immunoglobulines de classe A (IgA). Malgré tout, les IgA secrétées aux niveaux des muqueuses agissent uniquement sur des germes vivants capables d'envahir les tissus muqueux, c'est pourquoi seuls les vaccins utilisant des micro-organismes vivants peuvent être administrés par ce type de voie (19). Ces différentes voies doivent donc être proscrites pour la vaccination d'individus immunodéprimés ou la vaccination d'individus en contact avec des sujets à risque (24).

La vaccination par voie orale est fréquemment utilisée, à travers des appâts de nourriture, lors de campagnes de vaccination de la faune sauvage (19), comme ce fût le cas en France avec la vaccination de renards contre la rage (27).

La vaccination intranasale peut se faire, quant à elle, par des aérosols spécifiquement utilisés pour des vaccinations de masse, ou bien par des injections intranasales pour des stratégies individuelles. Elle est par exemple utilisée chez le chien pour la protection contre *Bordetella bronchiseptica* (19, 22).

La vaccination intra-oculaire est également envisageable, particulièrement chez les volailles, mais elle reste économiquement et matériellement difficilement utilisable à l'échelle d'un élevage (19).

Les quantités de solution vaccinale inoculées et absorbées étant difficilement quantifiables, ces vaccins doivent être fortement dosés en agents antigéniques afin d'assurer une protection immunitaire (26).

D. Les principales valences utilisées chez le chien en France

Onze valences vaccinales existent pour la vaccination canine en France (22). Elles peuvent être classées en trois catégories : les vaccins essentiels, les vaccins circonstanciels et les vaccins peu courants.

1. Les valences essentielles

Les valences essentielles, ou « core » en anglais, sont des vaccins qui protègent contre des maladies graves et potentiellement mortelles, et qui doivent donc être administrés selon le Comité des Directives de Vaccination de la « World Small Animal Veterinary Association » (WSAVA), à tous les chiens quelles que soient la situation géographique et les conditions de vie (1). La protection attendue par la vaccination avec ses valences essentielles est donc la prévention de l'apparition de ces infections chez l'individu (22).

La WSAVA identifie trois vaccins essentiels au niveau mondial : le vaccin contre la maladie de Carré, le vaccin contre l'hépatite de Rubarth et le vaccin contre la parvovirose de type 2 (1). Néanmoins, dans certains pays, d'autres valences peuvent être considérées comme essentielles, notamment la leptospirose en France (22, 28).

a. La maladie de Carré (C ou D)

La maladie de Carré est causée par un *morbillivirus* (Canine Distemper Virus – CDV) de la famille des *Paramyxoviridae* peu résistant dans le milieu extérieur. Elle touche principalement les jeunes canidés mais on peut également la retrouver chez le furet (20).

Le tropisme de ce *morbillivirus* pour les cellules épithéliales cutanées, digestives et respiratoires et les cellules nerveuses a pour conséquence des répercussions cliniques neurologiques tels qu'une parésie et des fibrillations musculaires, des répercussions cutanées comme une hyperkératose au niveau des coussinets et de la truffe et des signes respiratoires, associés à un contexte clinique de fièvre d'abattement et de dysorexie (20).

En France, la prévention de cette maladie est réalisée grâce à la vaccination des chiens avec des vaccins vivants atténués, dénommés dans la littérature ou les RCP sous l'abréviation C ou D. La mise en place de l'immunité est très rapide et sa durée serait supérieure à 9 ans (22).

b. L'hépatite de Rubarth (H ou A_2)

L'hépatite de Rubarth, également appelée hépatite infectieuse canine, est une maladie virale grave et mortelle. Elle est notamment responsable chez les chiens d'hépatite sévère avec des épisodes aigus de diarrhées et de vomissements, de néphrites interstitielles plus ou moins associées à des œdèmes cornéens et des uvéites par dépôt de complexes immuns secondaire à une hypersensibilité de type III. Le virus incriminé dans cette maladie est l'adénovirus canin de type 1 (CAV-1), très résistant dans le milieu extérieur (20).

L'hépatite infectieuse canine est désormais rare, mais quelques cas de recrudescence sont décrits en Europe (29), notamment par l'intermédiaire de la faune sauvage d'où l'importance de la vaccination.

La vaccination contre l'hépatite de Rubarth repose sur le principe de vaccins hétérologues. En effet, le vaccin utilisé en France est essentiellement produit à partir d'adénovirus de type 2 vivants et atténués (22, 30). L'adénovirus de type 2 (CAV-2) est responsable de la laryngo-trachéite infectieuse canine impliquée dans le syndrome de « toux du chenil ». Ces deux virus ont la particularité d'être génétiquement proches, ce qui permet une protection croisée : en inoculant la souche CAV-2, l'individu s'immunise contre l'adénovirus de type 2 mais également contre l'adénovirus de type 1. Cette stratégie de vaccination permet notamment de protéger contre l'hépatite de Rubarth tout en limitant ses effets secondaires dus à l'hypersensibilité de type III (19, 20). Cette valence est retrouvée dans la littérature et les laboratoires sous l'abréviation H ou A2.

L'immunité générée par cette vaccination est relativement stable et durable. Elle se met généralement en place en 5 jours pour les chiens qui ne présentent pas d'anticorps maternels et persisterait entre 7 et 9 ans (22).

c. La parvovirose canine (P)

La parvovirose canine est due au parvovirus canin de type 2 (CPV-2) de la famille des *Parvoviridae*, extrêmement résistant dans le milieu extérieur. Ce virus s'est fortement développé durant les vingt premières années après sa mise en évidence, donnant naissance à de nouveaux variants aux profils antigéniques proches : les CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c (20).

Ces virus à tropisme intestinal sont à l'origine d'une importante altération de la barrière digestive aboutissant à une gastroentérite sévère avec notamment d'importants épisodes de vomissements et de diarrhées, souvent hémorragiques, pouvant entrainer la mort rapide de l'animal en quelques jours. Des morts brutales par atteintes myocardiques sont également décrites chez des chiots de moins de six semaines, nés de mères non immunisées (20).

Une étude menée en 2008 a montré que la parvovirose est encore très présente en Europe, et notamment en France où sur 26 fèces de chiens présentant des symptômes de gastro-entérite aigue, 16 contenaient le virus CPV-2b ou CPV-2c (31). L'excrétion virale longue et intense des individus atteints et la très forte contagiosité de cette maladie pourraient expliquer qu'elle soit encore si présente (20). Elle est notamment transmise par voie oro-fécale et touche préférentiellement les très jeunes chiots entre 2 et 6 mois d'âge, mais les chiens adultes non vaccinés ne sont pas invulnérables (19).

Actuellement en France, la vaccination contre la parvovirose retrouvée sous l'abréviation P, se fait avec des vaccins vivants atténués qui permettraient une protection contre les différents variants du virus. Là encore, l'immunité conférée est expresse, et est en moyenne mise en place en 3 jours en l'absence d'anticorps maternels. De même, comme pour la maladie de Carré et pour l'hépatite de Rubarth, la durée de protection immunitaire est longue avec une estimation supérieure à 9 ans (22).

d. La Leptospirose (L)

La leptospirose est une zoonose causée par des bactéries Gram négatif, les leptospires, appartenant à l'ordre des Spirochètes (19). Ces bactéries, dont les trois espèces *Leptospira interrogans*, *Leptospira kischneri* et *Leptospira borgpetersenii*, ont la caractéristique d'être divisées en plusieurs sérogroupes eux même distribués en pléthore de sérovars antigéniques, responsables de la maladie chez le chien et l'Homme (32).

Ces leptospires sont excrétées dans les urines des animaux sauvages infectés, souvent asymptomatiques, dont principalement les rongeurs et le hérisson, contaminant ainsi l'eau et les sols à l'origine de l'infection des canidés domestiques et de l'Homme (32). Ces bactéries sont généralement rencontrées en milieu rural, néanmoins des cas à *L. interrogans* sérogroupe *Icterohaemorrhagiae* ont également été retrouvés chez des chiens présents en zone urbaine en France (33). De même, les sérogroupes *Australis* et *Grippotyphosa* sont responsables de plus de la moitié des cas de leptospirose (34). Les experts français en médecine préventive canine placent la valence leptospirose (L), comme une valence essentielle en France (22, 28).

Chez les chiens contaminés, les leptospires sont retrouvées dans les reins et le foie à l'origine d'Insuffisance Rénale Aigüe (IRA) et/ou d'hépatite. Les signes cliniques observés sont peu spécifiques comme de l'abattement, de l'anorexie, de la fièvre, des épisodes de vomissements associés plus ou moins à un ictère, des pétéchies, une uvéite et une dyspnée (32). Le diagnostic clinique n'est donc pas toujours aisé, d'autant qu'il existe des formes subaigües et chroniques.

La vaccination des chiens contre la leptospirose n'a pas uniquement pour but de protéger l'animal de l'infection. Les objectifs sont également de protéger les individus atteints et vaccinés des signes cliniques graves, notamment les lésions rénales, et également de limiter l'excrétion bactérienne des sérogroupes utilisés afin de protéger les autres populations cibles de ces pathogènes (22).

En France, plusieurs vaccins sont disponibles, exclusivement des vaccins inactivés (22), contenant deux (L2), trois (L3) ou quatre (L4) sérogroupes différents. Le vaccin L2 protège contre *L. interrogans* sérogroupe *Canicola* et *L. interrogans* sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*. La valence L3 couvre contre les mêmes sérogroupes que le vaccin L2 avec en plus une protection contre *L. kirschneri* sérogroupe *Grippotyphosa*. Enfin, la valence L4, fortement recommandée en France, immunise l'individu contre les souches de la valence L3 ainsi que contre *L. interrogans* sérogroupe *Australis* (28, 35). A noter que la protection contre un sérovar d'un sérogroupe permet de protéger *a priori* contre tous les sérovars de ce même sérogroupe, mais la réciproque n'est pas vraie (36).

L'immunité conférée par cette vaccination est difficile à se mettre en place : elle ne s'installe qu'une à plusieurs semaines après la deuxième injection vaccinale, soit plus d'un mois après le début du protocole (22). De plus, elle est peu stable au fil du temps et dure moins de 15 mois, ce qui nécessite la mise en place de rappels annuels indispensables (19).

2. Les valences circonstancielles

D'autres vaccinations, non essentielles, sont couramment utilisées par les vétérinaires praticiens français. Elles concernent le syndrome de la « toux du chenil » et la rage, avec pour cette dernière, un cadre légal dans certains contextes.

a. La rage (R)

La rage est une maladie virale zoonotique qui fait près de 59 000 décès humains chaque année et dont le chien est le principal réservoir (21).

Elle est causée par un *lyssavirus*, appartenant à la famille des *Rhabdoviridae*. La rage se transmet entre mammifères quasi-exclusivement par la salive, notamment après morsures, et elle est fatale à partir du moment où des symptômes sont observés chez un individu animal ou humain (20).

Le virus possède un tropisme pour le système nerveux et sa multiplication est très lente d'où un temps d'incubation long de quatre à huit semaines. Toutefois, l'excrétion salivaire du virus précède de quelques jours l'apparition des symptômes et de la mort, en moyenne un à cinq jours avant les premiers symptômes sur l'animal (20).

Les signes cliniques de la rage sont exclusivement des signes en relation avec une encéphalite : un changement de comportement avec de l'irritabilité et de l'agressivité ou une léthargie, des aboiements excessifs, des épisodes de prurit ; ou bien, peuvent seulement apparaitre des paralysies de la face et/ou des membres avec pour conséquence une ataxie, une incapacité à déglutir, une hypersalivation, *etc*. Dans tous les cas, ces symptômes rabiques conduisent irréfutablement à la mort. Ainsi, le diagnostic n'est pas forcément aisé, « tout est rage et rien n'est rage », et c'est donc le rôle des vétérinaires de remettre la clinique de l'animal dans le contexte anamnestique, environnemental et épidémiologique (20, 21).

En France, la rage a été éradiquée grâce à la mise en place de campagnes de vaccination orale des renards. Après avoir perdu son statut en 2008, la France est de nouveau considérée comme un pays indemne de rage terrestre par l'OIE depuis 2010 (27). Cependant, une réglementation vaccinale s'applique toujours sur les carnivores domestiques entrants et/ou sortants du territoire même pour une courte durée, comme expliqué plus loin.

Les vaccins contre la rage utilisés en France sont exclusivement des vaccins inactivés (22). L'immunité se met en place en une vingtaine de jours mais légalement en France un animal est considéré protégé à partir du 22ème jour après son injection soit 21 jours révolus (37).

b. Le complexe de maladies infectieuses respiratoires canines (Pi, Bb, CAV-2)

Le complexe de maladies infectieuses respiratoires canines (CIRDC) ou plus communément dénommé « toux de chenil » est un syndrome respiratoire qui rassemble diverses entités virales pathogènes avec principalement le virus *parainfluenza* canin de type 5 (PiV-5) appartenant à la famille des *Paramyxoviridae* et l'adénovirus canin de type II (CAV-2) (19). Mais d'autres virus peuvent également être impliqués comme des coronavirus respiratoires, des pneumovirus et des herpesvirus canins. Généralement ces virus pathogènes vont être à l'origine d'une surinfection bactérienne notamment par *Bordetella bronchiseptica* (Bb) et certains mycoplasmes aggravant davantage le syndrome respiratoire (19, 20).

Les entités virales citées sont toutes très contagieuses avec une transmission qui s'effectue par voie aérienne. La morbidité de ce syndrome est très élevée et il est souvent rencontré lors de rassemblement de chiens dans des chenils, refuges, élevages, expositions ou pensions canines (20).

Le CIRDC est généralement bénin avec l'apparition d'une laryngo-trachéite, d'une pharyngite ou d'une trachéo-bronchite selon le virus impliqué. Les symptômes sont souvent caractérisés par de la toux, des éternuements, du jetage nasal et des régurgitations (19). Dans certains cas une conjonctivite, de l'anorexie, un abattement et un état fébrile peuvent être associés (20).

La vaccination contre le CIRDC utilise soit des souches virales du *parainfluenza* canin de type 5, soit des souches de *Bordetella bronchiseptica*, soit les deux types de souches, potentiellement complétée par la vaccination contre l'hépatite de Rubarth. Dans tous les cas, cette stratégie de vaccination ne va pas protéger l'individu de l'infection, car ce syndrome rassemble trop d'entités pathogènes variables qui ne peuvent pas être toutes apportées dans un seul vaccin. Néanmoins, elle a pour objectif de limiter l'excrétion virale et/ou bactérienne selon le vaccin utilisé et de réduire la gravité des signes cliniques (20, 22).

En France, les vaccins Pi pour *Parainfluenza* canin, sont soit des vaccins atténués inoculés par voie intranasale, soit des vaccins inactivés administrables par voie sous-cutanée. L'immunité se met en place en deux à quatre semaines et se maintient entre 6 mois et un an (22).

En ce qui concerne les vaccins Bb, contre *Bordetella bronchiseptica*, ils peuvent être administrés par voie sous cutanée pour les vaccins inactivés ou par voie orale ou intranasale avec des vaccins vivants atténués ; ces derniers ne nécessitent qu'une seule instillation (22). Les vaccins per-os génèrent une immunité en environ trois semaines contre un peu plus de 48 heures pour les vaccins intranasaux (19, 22). La durée de l'immunité à ces germes du CIRDC est en moyenne d'une année, ce qui impose de revacciner annuellement les chiens vivants ou séjournant transitoirement dans des collectivités canines (19).

A rappeler que l'utilisation de la souche Bb vivantes en administration orale ou intra-nasale est préférée mais elle peut être dangereuse pour les individus immunodéprimés animaux ou humains, présents dans l'environnement de l'animal vacciné, du fait de l'excrétion de la bactérie par l'animal vacciné pendant plusieurs mois (24).

3. Les valences peu courantes

Certains chiens pourront être vaccinés contre des maladies moins fréquentes ou concentrées dans certaines zones géographiques. Le contexte épidémiologique et le rapport bénéfice/risque sera d'autant plus important pour ces différentes valences.

a. La borréliose (Borr)

La borréliose ou maladie de Lyme est une zoonose bactérienne causée en France par trois espèces de bactéries spirochètes *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii*. Elles sont inoculées à leurs hôtes par des tiques dures appartenant au genre *Ixodes* (19, 38). Ces tiques infestées sont géographiquement retrouvées dans toute la France métropolitaine (38). A noter que ces tiques sont également susceptibles de vectoriser d'autres bactéries ou parasites à l'animal, pouvant exacerber l'état clinique de l'animal et/ou rendre le diagnostic plus complexe (20).

Néanmoins, une très faible population de chiens serait atteinte de borréliose, espèce peu sensible comparée à l'Homme, et seulement 5% des chiens infectés développeraient des signes cliniques (39). En santé humaine, de plus en plus de cas sont diagnostiqués chaque année en France : 69 cas pour 100 000 personnes en 2017 et 104 cas pour 100 000 personnes en 2018 (40).

Chez les canidés, la forme clinique repose avant tout sur un syndrome fébrile avec fièvre, abattement et anorexie associée à des boiteries dues à une atteinte articulaire avec notamment des polyarthrites. Il est possible d'observer un érythème migrant au niveau du site de morsure de la tique, bien que difficile du fait de la pilosité importante de nos carnivores domestiques (20, 38).

En France, la vaccination contre l'espèce *Borrelia* au sens large est possible, en ciblant notamment les protéines membranaires Osp A du pathogène. L'objectif est de limiter la transmission et l'infection (22) en produisant des anticorps spécifiques qui vont limiter la migration des bactéries à l'intérieur même du vecteur (20). La vaccination est particulièrement conseillée sur les chiens ayant une activité importante dans des milieux à risques comme les chiens de chasse. Cependant, elle ne doit pas se soustraire à l'utilisation d'antiparasitaires externes.

L'immunité se met en place en un mois et nécessite des stimulations antigéniques annuelles (22).

b. La leishmaniose (Lsh)

La leishmaniose est également une zoonose inoculée par un vecteur. C'est un moucheron appartenant au genre des phlébotomes qui participe à la maladie en vectorisant un protozoaire parasite nommé *Leishmania infantum* (20, 41). Le chien est le réservoir principal de ce protozoaire, bien qu'il puisse être porteur asymptomatique, même vacciné. C'est donc sur cette espèce que réside l'importance d'une prophylaxie pour protéger les populations humaines. L'incidence annuelle humaine est estimée entre 410 et 620 personnes malades de leishmaniose viscérale dans l'Union Européenne (41).

En France, les cas de la maladie chez les chiens sont recensés sur le pourtour méditerranéen, mais une tendance vers l'extension en direction du nord est de plus en plus observée du fait du réchauffement climatique et des populations croissantes de phlébotomes. Le chien se contamine par inoculation via l'insecte vecteur mais la transmission à la descendance des chiennes vers les petits est également avérée. L'Homme peut, quant à lui, également être contaminé via le sang (41). Le protozoaire se multiplie au sein des macrophages avant d'être dispersé dans l'organisme notamment au niveau d'organes lymphoïdes (20).

Chez les canidés, la leishmaniose est la plupart du temps asymptomatique via une réponse immunitaire cellulaire Th-1, mais elle peut donner suite à des formes cliniques via une réponse immunitaire humorale Th-2, à l'origine d'atteintes cutanées et systémiques chroniques et souvent très sévères (41).

Une multitude de signes cliniques peut être observée chez l'animal : une polyadénomégalie, une dysorexie, une intolérance à l'effort, une polyurie-polydipsie, des troubles digestifs, une splénomégalie, une atteinte oculaire, *etc*. Néanmoins, des signes cutanés peuvent orienter le diagnostic du vétérinaire chez des chiens ayant séjourné dans une zone à risque. En effet, plus de la moitié des chiens atteints développent des signes cutanés tels que des zones alopéciques squameuses et non prurigineuses sur les membres, la queue, les paupières et les oreilles, souvent associés à une hyperkératose de la truffe, de l'extrémité des oreilles et des pourtours oculaires (20, 42).

Des vaccins sous-unités adjuvés sont disponibles en France pour réduire la gravité clinique, et pour limiter l'infection active et la charge parasitaire (22) en favorisant la voie immunitaire Th-1. L'immunité est courte et nécessite des rappels annuels. La vaccination est recommandée en parallèle d'un traitement régulier contre les antiparasitaires externes ciblant notamment les phlébotomes pour les chiens voyageant ou résidant dans des zones à risques.

c. La piroplasmose

La piroplasmose ou babésiose est causée par des protozoaires, notamment en France par *Babesia canis canis* et *Babesia canis vogeli*, transmis à l'animal via des morsures de tiques dures, respectivement *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus* (20, 43).

La répartition de *Babesia canis canis* concerne la quasi-totalité de la France à l'exception du pourtour méditerranéen. A l'inverse, *Babesia canis vogeli* est plutôt retrouvée au niveau méditerranéen avec une extension dans les terres du Sud-Est (43).

La piroplasmose correspond à un syndrome fébrile hémolytique souvent sévère (fièvre, anémie hémolytique, ictères, vomissement, léthargie) via l'invasion des érythrocytes par les protozoaires (20). Mais des formes atypiques sont décrites telles que des troubles digestifs (constipation, diarrhée), la formation d'œdème et/ou d'ascite, une ataxie, *etc*. Les infections par *Babesia canis canis* sont généralement plus sévères que celles à *Babesia canis vogeli* (20, 44).

Un vaccin inactivé est utilisé en France, dont l'intérêt est uniquement de limiter la sévérité des signes cliniques lors de l'infection par *Babesia canis* (22, 44). L'utilisation d'antiparasitaires externes contre les tiques est quant à elle absolument recommandée pour éviter l'infection.

d. L'herpesvirose canine

L'herpesvirus canin (CHV) fait partie du complexe de maladies infectieuses respiratoires canines, mais il est également responsable de mortalité aigue chez les chiots nouveau-nés (19). Il est transmis par contact direct avec les voies respiratoires, par voie vénérienne, par voie transplacentaire. C'est un virus latent qui sommeille dans les tissus lymphatiques et qui peut ressurgir cliniquement après un stress ou lors d'immunosuppression (20).

L'herpesvirose canine représente une difficulté majeure pour les élevages canins où l'éradication du virus est quasiment impossible. Elle semble répandue dans le monde entier, bien que sa répartition exacte soit difficilement objectivable. Une étude datant de 2000 a montré une prévalence de la maladie de 30,6% en France (45).

Cliniquement, les jeunes chiots jusqu'à trois semaines d'âge peuvent développer des formes mortelles de la maladie avec des troubles digestifs (constipation, dysorexie, vomissements, douleurs abdominales), suivis de troubles neurologiques (ataxie, opisthotonos). Les chiots qui survivront garderont des séquelles neurologiques avec notamment une amaurose, une ataxie ou un syndrome vestibulaire et continueront à excréter le virus. Ceux infectés après l'âge de trois semaines et la plupart des adultes infectés sont souvent asymptomatiques. Néanmoins, certains développeront des affections respiratoires plus ou moins sévères ; et il semblerait que les femelles infectées présentent des troubles de la fertilité (20, 45).

Il est possible de protéger les chiots des signes cliniques et de la mortalité de cette infection en commençant un protocole vaccinal sur les mères pendant les chaleurs ou une semaine après la saillie avec le vaccin sous-unité Eurican Herpes 205 ® adjuvé (19, 45). Cette stratégie vaccinale confère au chiot une immunité passive via l'absorption intestinale des anticorps de leur mère à partir du colostrum. Elle est à renouveler lors de chaque gestation (22).

e. La toxine tétanique

La toxine tétanique tetanospasmine issue de la bactérie anaérobie *Clostridium tetani*, est responsable du tétanos qui entraine une paralysie musculaire des individus infectés pouvant conduire à la mort par asphyxie (20, 46).

Cette toxine particulièrement résistante dans le milieu extérieur est notamment issue des fèces des herbivores chez qui *Clostridium tetani* fait partie de la flore commensale. Elle contamine l'animal via une plaie externe chirurgicale ou non, ou via des muqueuses comme après ingestion de corps étranger, ou à la suite d'une mise-bas. La bactérie colonise ensuite le système nerveux central de son hôte où elle bloque la libération de neurotransmetteurs (20). Le tétanos reste une maladie rare dans la population canine (46, 47).

Le diagnostic est exclusivement basé sur la clinique, où sont notamment observés une hyperextension des membres et de la queue, des contractures musculaires faciales avec un trismus, des oreilles dressées, un myosis et une procidence de la 3ème paupière (47).

La vaccination des animaux pour prévenir le tétanos est possible en France et couramment utilisée dans l'espèce équine. En canine, cette vaccination à base d'anatoxines adjuvées est moindre mais reste conseillée pour les chiens vivants dans un milieu à risque notamment les univers équins comme les centres équestres (22). La vaccination ne doit pas remplacer une bonne hygiène des blessures ou plaies chirurgicales présentes sur l'animal.

4. Les vaccins mono ou multivalents utilisés en France

Dans une même préparation vaccinale, il est possible de retrouver plusieurs valences, ces vaccins sont alors dits multivalents. C'est notamment le cas pour les valences essentielles (CHP). D'autres sont monovalents, c'est-à-dire qu'ils ne contiendront qu'une seule valence.

Il est parfois possible de combiner un vaccin monovalent avec un vaccin multivalent, mais uniquement pour des vaccins provenant d'un même laboratoire et, seulement si, le laboratoire fabriquant indique dans les RCP de ses vaccins que cela demeure faisable. En effet, les mélanges non recommandés de valences vaccinales peuvent altérer l'immunité d'une ou de plusieurs d'entre elles et peut également être à l'origine d'effets secondaires indésirables (19).

Les vaccins monovalents et multivalents autorisés en France recensés à partir de l'index des RCP de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) sont répertoriés dans les tableaux I et II suivants (48).

Tableau I: Les vaccins monovalents autorisés sur le marché vétérinaire français en 2020 (52)

Valences	Nom du vaccin	Laboratoire	Voie d'inoculation
***Bordetella bronchiseptica* (Bb)**	VERSICAN PLUS ® BB IN	Zoetis	Intranasale
	VERSICAN PLUS ® BB ORAL		*Per-os*
Borréliose	MERILYM ®	Boerhringer Ingelheim	Sous-cutanée
	MERILYM 3 ®		
Herpesvirose	EURICAN ® HERPES 205	Boerhringer Ingelheim	Sous-cutanée
Leishmaniose	CANILEISH ®	Virbac	Sous-cutanée
	LETIFEND ®	MSD Santé Animale	
Leptospirose (L)	CANIGEN ® L4	Virbac	Sous-cutanée
	CANIGEN ® L		
	CANIXIN ® L		
	EURICAN ® L	Boerhringer Ingelheim	
	EURICAN ® L multi		
	LEPTO CI ®	Zoetis	
	NOBIVAC ® L4	MSD Santé Animale	
	NOBIVAC ® LEPTO		
	VERSICAN PLUS ® L4	Zoetis	
***Parainfluenza* (Pi)**	VERSICAN PLUS ® Pi	Zoetis	Sous-cutanée
Parvovirus (P)	NOBIVAC ® PARVO	MSD Santé Animale	Sous-cutanée
	PARVIGEN ®	Virbac	
	PRIMODOG ®	Boehringer-Ingelheim	
	VANGUARD ® CPV	Zoetis	
	VERSICAN PLUS ® P		
Piroplasmose	PIRODOG ®	Boehringer-Ingelheim	Sous-cutanée
Rage (R)	ENDURACELL ® R MONO	Zoetis	Sous-cutanée
	RABIGEN ® MONO	Virbac	
	RABIGEN ® MULTI		
	RABISIN ®	Boehringer-Ingelheim	
	RABISIN ® MULTI		
	NOBIVAC ® RAGE	MSD Santé Animale	Sous-cutanée ou intra-musculaire
	VERSIGUARD ® RABIES	Zoetis	Sous-cutanée
Tétanos	TETAPUR ®	Boehringer-Ingelheim	Sous-cutanée ou intra-musculaire

Tableau II: Les vaccins multivalents autorisés sur le marché vétérinaire français en 2020 (52)

	Valences	Nom du vaccin	Laboratoire	Voie d'inoculation
Vaccins bivalents	C/H	CANIGEN ® CH	Virbac	Sous-cutanée
	C/P	NOBIVAC ® PUPPY CP	MSD Santé Animale	
	L/R	CANIGEN ® LR	Virbac	
		EURICAN ® LR	Boehringer-Ingelheim	
	Pi/L	CANIGEN ® Pi/L	Virbac	
		VERSICAN PLUS ® PI/L4	Zoetis	
	Pi/Bb	NOBIVAC ® KC	MSD Santé Animale	Intranasale
		PNEUMODOG ®	Boehringer-Ingelheim	Sous-cutanée
		VERSICAN PLUS ® BBPi IN	Zoetis	Intranasale
Vaccins trivalents	C/H/L	CANIGEN ® CH/L	Virbac	Sous-cutanée
	C/H/P	CANIGEN ® CHP	Virbac	
		EURICAN ® DAP	Boehringer-Ingelheim	
		NOBIVAC ® CHP	MSD Santé Animale	
	Pi/L4/R	VERSICAN PLUS ® Pi/L4R	Zoetis	
Vaccins tétravalents	C/H/P/L	CANIGEN ® CHP/L	Virbac	Sous-cutanée
		EURICAN ® DAP-L	Boehringer-Ingelheim	
		EURICAN ® DAP L-MULTI		
	C/H/P/Pi	CANIGEN ® CHPPi	Virbac	
		CANIGEN ® DHPPi		
		EURICAN ® DAPPI	Boehringer-Ingelheim	
		NOBIVAC ® CHPPi	MSD Santé Animale	
		VERSICAN PLUS ® DHPPi	Zoetis	
Vaccins à 5 valences	C/H/P/Pi/L	CANIGEN ® CHPPi/L	Virbac	Sous-cutanée
		CANIGEN ® DHPPi/L		
		EURICAN ® DAPPI-L	Boehringer-Ingelheim	
		EURICAN ® DAPPI-L MULTI		
		VANGUARD ® 7	Zoetis	
		VERSICAN PLUS ® DHPPi/L4		
	C/H/P/L/R	EURICAN ® DAP-LR	Boehringer-Ingelheim	
Vaccins à 6 valences	C/H/P/Pi/L/R	CANIGEN ® CHPPi/LR	Virbac	Sous-cutanée
		EURICAN ® DAPPI-LR	Boehringer-Ingelheim	
		VERSICAN PLUS ® DHPPi/L4R	Zoetis	

E. Les préalables à la vaccination

La vaccination n'est pas un acte banal. Il doit être le fruit d'une réflexion poussée entre le vétérinaire et le propriétaire de l'animal afin d'avoir tous les éléments pour définir un rapport bénéfice/risque. Ainsi, tous les chiens ne vont pas nécessairement recevoir le même protocole vaccinal, chaque protocole vaccinal devra tenir compte de différents paramètres anamnestiques, géographiques, épidémiologiques, et économiques incombés à l'animal (12).

Un examen clinique est primordial avant tout geste vaccinal afin de détecter une potentielle contre-indication à la vaccination notamment une maladie locale ou systémique, une infestation parasitaire ou bien une immunosuppression qui vont affaiblir le système immunitaire et être donc contreproductif pour le principe de la vaccination (12).

Concernant les femelles en gestation, bien que très peu de vaccins soient recommandés durant cette période, certains sont possibles et permettent de conférer une immunité passive efficace pour les futurs chiots. Le vétérinaire doit se référer aux RCP des vaccins pour que ces derniers ne soient pas la cause d'avortements ou d'effets tératogènes sur les fœtus (12).

Comme pour tout médicament, il est donc préconisé de suivre le guide d'utilisation des vaccins notés dans les RCP notamment pour leur conservation et leur préparation. Le non-respect de ces règles est la principale cause d'échec vaccinal (19). Les vaccins ne doivent ni être congelés ni être stockés à des températures chaudes. Il est généralement préconisé de les conserver entre 2 et 8°C, au milieu d'un réfrigérateur, zone moins sujette à des changements de température (19). Il est aussi impératif de les reconstituer avec les bons solvants immédiatement après leur sortie du réfrigérateur et de les administrer réchauffés (49), aussitôt ou au maximum dans l'heure qui suit sa préparation (19). De plus, comme dit précédemment, les différentes valences ne peuvent être mélangées que si le fabriquant l'indique sur la notice (12, 19).

Bien évidemment, le vaccin ne doit pas être périmé et doit être administré avec une seringue et une aiguille appropriée, propre et non usagée (19). Le site de l'injection doit être le plus propre possible et peut être nettoyé. Néanmoins, il convient de ne pas le désinfecter avec de l'alcool qui pourrait inactiver les germes vivants présents dans les vaccins (12, 19).

Bien que les RCP soient une source fiable et légale pour l'acte vaccinal, certains protocoles décrits dans les RCP peuvent s'éloigner quelque peu des recommandations mondiales (12) données par le Comité des Directives de Vaccination de la World Small Animal Veterinary Association. Le suivi des recommandations exposées par la WSAVA ne doit pas effrayer les vétérinaires praticiens puisqu'elles sont le fruit d'un consensus par plusieurs groupes d'experts en immunologie et médecine préventive animale, travaillant notamment à partir de plusieurs essais scientifiques (1, 50).

Enfin, autre point important, le carnet de vaccination de l'animal doit rassembler un maximum d'informations concernant la vaccination, particulièrement la date, la marque et le numéro de lot du vaccin utilisé. Il est également judicieux de notifier le site de l'injection afin d'en changer à la prochaine administration. De même, tout effet secondaire visible doit être inscrit dans le dossier de l'animal et remonté aux autorités concernées (1, 12) telle que le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire en France ou bien l'ANSES ou encore directement au laboratoire fabriquant.

F. Les principaux protocoles utilisés chez le chien

Les protocoles décrits par les organismes internationaux ou européens sont des protocoles classiques. Ils doivent être à adapter à l'animal en tant qu'individu afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Ce rapport se fonde sur des probabilités d'exposition à la maladie suivant les conditions de vie de l'animal et le contexte infectieux géographique, ainsi que sur la gravité de la maladie et l'état de santé de l'animal. Enfin, l'immunité de groupe, l'utilité du vaccin et le risque d'échec vaccinal ou d'effet indésirable sont également à prendre en compte (24).

Ces protocoles sont de plus en plus élargis au vu des résultats des études sérologiques sur les carnivores domestiques et dans le but de diminuer la charge vaccinale individuelle afin de limiter autant que possible les effets indésirables de ces produits vaccinaux (1).

1. Les protocoles vaccinaux des vaccins essentiels

Les protocoles décrits varient en fonction de l'âge de la première vaccination. Si bien qu'un chiot n'aura pas le même protocole qu'un chien adulte, ou même qu'un chien âgé à revacciner après plusieurs années sans rappel vaccinal.

La durée de la mémoire immunitaire conférée par un vaccin dépend de plusieurs paramètres : la maladie ciblée, le type de vaccin utilisé, le type de réponse induite, *etc*. Ce qui explique pourquoi toutes les valences n'auront pas forcément la même fréquence d'administration.

a. La vaccination des chiots

<u>L'immunité maternelle</u>

Une notion importante à prendre en compte lors de la vaccination de jeunes animaux est l'immunité maternelle. En effet, un jeune individu ne possède pas encore un système immunitaire mature capable de créer des anticorps pour le défendre, mais il possède tout de même une immunité passive au travers des immunoglobulines de sa mère qui lui ont été transmises par diffusion placentaire et par absorption intestinale lors de la prise du colostrum. Ainsi, un jeune chiot est protégé uniquement contre les antigènes auxquels sa mère a été en contact, et cette protection décroit dans le temps jusqu'à ce que l'animal soit capable de synthétiser ses propres défenses. Néanmoins, il existe un intervalle où le chiot ne sera plus protégé du fait d'une couverture immunitaire maternelle trop faible et d'une production d'anticorps insuffisante (voir figure 4) (50, 51).

Malheureusement, il est impossible de renforcer l'immunité du jeune par la vaccination durant une partie de cet intervalle de vulnérabilité à cause de la neutralisation et de la destruction des antigènes vaccinaux par les quelques anticorps maternels sensibles restants (24, 50). Cette période pendant laquelle le jeune animal n'est plus protégé et où la vaccination est rendue inefficace par la présence résiduelle d'immunoglobulines maternelles est considérée comme une période critique (51).

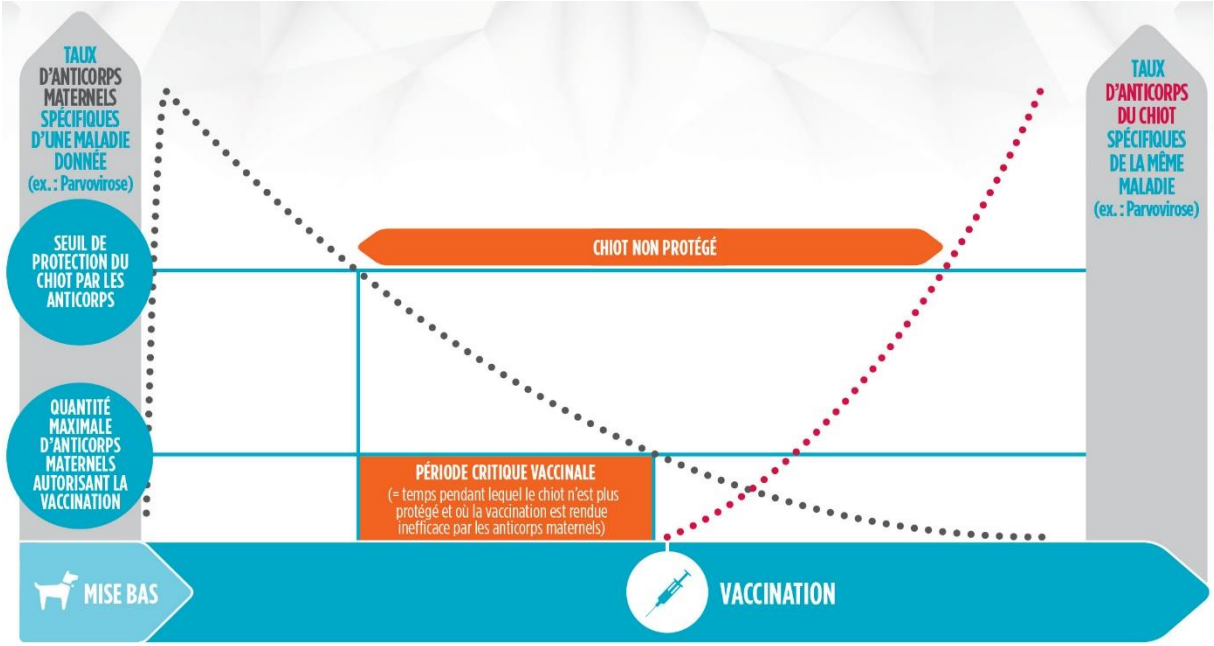

Figure 4: Illustration de la période critique d'un chiot
avec l'autorisation de L. FREYBURGER, directeur de la formation à la Compagnie Des Animaux - SantéVet

Cette période critique varie d'un individu à l'autre avec la quantité et la qualité des anticorps maternels absorbés, et d'une maladie à une autre (50, 51). Elle est généralement retrouvée entre six et 16 semaines, mais semblerait pouvoir aller jusqu'à 20 semaines chez certains individus (24), notamment par la subsistance d'anticorps maternels contre la parvovirose chez le chien (52). Afin de ne pas passer à côté d'un échec vaccinal par l'immunité maternelle, il faut viser une vaccination la plus proche possible de la fin de la période critique ; néanmoins comme il est impossible de prédire le moment de la perte d'immunité maternelle, une planification de rappels vaccinaux réguliers s'impose donc chez les chiots (19, 50).

Les protocoles vaccinaux décrits

Les recommandations mondiales pour les valences essentielles (CHP) initient des protocoles à partir de 6 semaines d'âge, suivis de rappels à intervalle de deux à quatre semaines, jusqu'à une dernière inoculation après 16 semaines d'âge minimum (voir tableau III). Par conséquent, suivant son âge lors de la première consultation vaccinale, un chiot va recevoir trois ou quatre rappels de primo-vaccination (1, 24).

Tableau III: Planification des rappels vaccinaux du chiot en fonction de son âge lors de sa première visite (27)

PREMIÈRE INJECTION DE PRIMOVACCINATION	DEUXIÈME INJECTION DE PRIMOVACCINATION	TROISIÈME INJECTION DE PRIMOVACCINATION	QUATRIÈME INJECTION DE PRIMOVACCINATION
6 semaines	9 semaines	12 semaines	16 semaines
6 semaines	10 semaines	14 semaines	18 semaines
8 semaines	12 semaines	16 semaines	-
9 semaines	12 semaines	16 semaines	-
12 semaines	16 semaines	-	-

Enfin, un dernier rappel de primo-vaccination entre 26 et 52 semaines d'âge est fortement conseillé (voir tableau IV) afin de s'assurer que l'animal ait bien été immunisé en supposant qu'il ait conservé des anticorps maternels jusqu'à 20 semaines d'âge (1). Plus tôt ce rappel est réalisé, plus tôt l'animal potentiellement non immunisé le deviendra. Cette inoculation vaccinale est encore généralement proposée par les vétérinaires praticiens 12 mois après la dernière injection. Les nouveaux délais de 26 à 52 semaines d'âge, proposés par la WSAVA, doivent donc faire l'objet d'une discussion éclairée avec le propriétaire, qui peut ne pas comprendre qu'un chiot reçoive quatre ou cinq vaccins durant sa première année (1).

En ce qui concerne la leptospirose, la primo-vaccination ne doit pas débuter avant l'âge de huit semaines. Elle doit nécessairement être suivie d'un rappel deux à quatre semaines plus tard, sans dépasser six semaines auquel cas la primo-vaccination devra être reprise à zéro du fait de la courte immunité conférée par ce vaccin (voir tableau IV) (1).

En outre, ces consignes concernant la vaccination des chiots peuvent être différentes dans les refuges tels que les SPA où la collectivité peut être à l'origine d'épizooties. Dans ces cas particuliers, la WSAVA recommande une vaccination avec les vaccins essentiels dès l'entrée dans le refuge et à partir de quatre semaines d'âge, suivie de rappels toutes les 2 semaines jusqu'à l'âge de 20 semaines si cela peut être pris en charge par les organismes (1).

b. La vaccination des chiens adultes

Pour les chiens qui ont été vaccinés chiots et qui ont notamment reçu un rappel vaccinal entre 26 et 52 semaines d'âge, l'immunité contre les vaccins essentiels CHP sera convenable et la mémoire immunitaire générée est généralement très longue. C'est pourquoi, bien que traditionnellement les stimulations immunitaires au travers de rappels étaient établies chaque année, les organisations vétérinaires incitent maintenant à ne réaliser des rappels vaccinaux que tous les trois ans pour ces valences (voir tableau IV) (1). Il a en effet été montré qu'une vaccination annuelle ou biannuelle ne protège pas plus un chien contre la maladie de Carré, l'hépatite infectieuse canine et la parvovirose, qu'un individu vacciné tous les trois ans (24).

L'immunité chez les chiens adultes ou âgés de plus de 16 semaines, non vaccinés durant les quatre premiers mois de leur vie ou à statut vaccinal inconnu, est considérée comme protectrice dès la première injection, ainsi ces animaux peuvent commencer un protocole de vaccination essentielle avec une unique injection de primo-vaccination et des rappels triennaux comme discutés précédemment (voir tableau IV) (1). De la même manière, pour le cas d'un chien adulte, ayant reçu par le passé un protocole correct de primo-vaccination mais non revacciné pendant plusieurs années, il est possible et conseillé de ne lui inoculer qu'une seule injection vaccinale avant de passer à des rappels triennaux (1).

Ce passage d'un an à trois ans pour la vaccination essentielle a pu susciter quelques mécontentements par les vétérinaires praticiens qui craignaient de ne plus voir régulièrement les chiens pour un bilan de santé annuel et donc de limiter le diagnostic précoce de certaines maladies. Cependant, ces protocoles en trois ans concernent seulement les trois principales valences essentielles, CHP, citées par la WSAVA. Or en France, la valence leptospirose est tout autant essentielle et nécessite quant à elle des rappels annuels (voir tableau IV) du fait de la très courte durée de la mémoire immunitaire générée.

De plus, dans le cas de la vaccination contre la leptospirose, les délais de dépassement autorisés pour les rappels annuels sont très courts : ainsi un nouveau protocole de primo-vaccination devra être initié si le rappel annuel dépasse 15 mois (1, 22).

A noter également que pour le cas où un chien aurait reçu une vaccination, bien que correcte, avec une valence L2 ou L3, un rappel annuel avec un vaccin L4 sans nouveau protocole de primo-vaccination ne protègera pas contre le sérogroupe *Australis* (pour L3) ou contre les sérogroupes *Australis* et *Grippotyphosa* (pour L2) (51, 53).

Tableau IV: Récapitulatif des recommandations vaccinales chez le chien en 2019 (27)

RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LE CHIEN

VALENCES	CATÉGORIE	PRIMOVACCINATION	RAPPELS	REMARQUES
Maladie de Carré **Hépatite de Rubarth** **Parvovirose**	Vaccins à virus vivants atténués Valences essentielles	• A partir de 6 semaines : une injection toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à au moins 16 semaines • Chien de plus de 16 semaines : une seule injection suffit	**Chiot :** premier rappel entre 6 mois et 1 an d'âge Rappel tous les trois ans dans tous les autres cas	*L'immunité conférée s'étend au-delà de trois ans.* *Aucun bénéfice n'est tiré d'une vaccination plus fréquente.*
Leptospirose (L2 ou L4)	Vaccin à agent inactivé Valences classées non essentielles, **indispensables en France**	A partir de 8 semaines Deux injections à 2 à 4 semaines d'intervalle	Rappel annuel	***Durée d'immunité courte. Recommencer un protocole complet de primovaccination si la dernière injection date de plus de 18 mois, ou si la première injection de primovaccination date de plus de 6 semaines.***
CIRDC (toux de *chenil)* ***Bordetella bronchiseptica* +/- parainfluenzavirus canin (CPiV)**	Valences non essentielles Voie intranasale (IN) ou voie orale (PO) Vaccin à agents vivants atténués	IN : à partir de 3 semaines PO : à partir de 8 semaines Une administration unique	Rappel annuel si le risque d'exposition perdure	*IN : La protection contre* **B. bronchiseptica** *est acquise en 3 jours, celle contre le CPiV en 3 semaines.* *PO : La protection contre* **B. bronchiseptica** *est acquise en 3 semaines.*
	Valences non essentielles Voie parentérale Vaccin à agents inactivés (sauf valence Pi parfois associée au CHP)	A partir de 6 semaines Deux injections à 2 à 3 semaines d'intervalle	Rappel annuel si le risque d'exposition perdure	*L'utilisation du vaccin parentéral n'est recommandée que lorsque la vaccination intranasale ou orale est impossible.*

c. Les tests sérologiques

Dans le but de diminuer les vaccinations non utiles, les comités internationaux et européens sur la vaccination animale encouragent l'utilisation de tests sérologiques, notamment pour les vaccins essentiels (1). Ainsi, seuls les animaux séronégatifs pour les valences essentielles seraient à revacciner, bien que de faux négatifs puissent exister (54). La sérologie est de plus en plus une véritable attente de certains propriétaires pour leur animal.

Les tests sérologiques sont envisageables dès le plus jeune âge, afin de déterminer si l'animal présente des anticorps maternels qui s'opposeraient à sa vaccination. Ils peuvent également être réalisés après 20 semaines d'âge, soit après disparition de l'immunité maternelle afin de savoir si le dernier rappel vaccinal a suffi à apporter une immunité protectrice ou si une nouvelle stimulation antigénique est nécessaire. De même, au moment des rappels triennaux, ils permettraient de savoir si l'animal est toujours immunisé et si le rappel peut être reculé à l'année suivante (1, 55).

Des tests ELISA de détection d'anticorps spécifiques existent en kit facilement et rapidement utilisables par les vétérinaires. En France, le kit VacciCheck™ de Kitvia™ permet de tester les trois valences essentielles du chien ; le kit sérologique TiterCheck™ distribué par Zoetis™ est possiblement utilisable mais moins complet car il regroupe seulement les valences parvovirose et maladie de Carré (1, 54). Bien que peu d'études ne soient encore menées, la spécificité des deux tests semblerait supérieure à 88% (54, 55). Cette notion de spécificité est importante afin d'éviter de passer à côté d'animaux faux positifs, qui ne seraient alors pas revaccinés et donc plus protégés par la suite.

La sérologie ante-vaccinale est de plus en plus répandue aux États-Unis mais reste encore en retrait pour certains pays, dont la France. En effet, leur coût associé à celui de l'acte d'un prélèvement sanguin est plus important que la revaccination seule (1), d'autant plus si elle doit être réalisée chaque année dans le cas de séropositivité. De plus, ces tests ne sont pas standardisés et par conséquent, pour le moment, aucun seuil de détection n'est officiellement référencé pour déterminer une bonne protection de l'animal contre les trois valences « core ». Enfin, il est important de rappeler que la présence d'anticorps dans le sérum d'un patient n'est pas toujours corrélable à la qualité de sa protection immunologique (55).

Bien que recommandés et d'ores et déjà utilisables, ces outils sérologiques présentent donc aujourd'hui des limites à bien exposer aux propriétaires. Néanmoins, ils pourraient apporter un avantage considérable à la vaccination individuelle raisonnée en médecine vétérinaire, si une standardisation des méthodes et le référencement de seuils de détection étaient réalisés dans les années à venir.

2. Les protocoles vaccinaux des vaccins circonstanciels

Pour les vaccins circonstanciels, concernant la « toux de chenil » et la rage, il est important de suivre les consignes décrites dans les RCP de chaque vaccin.

Par exemple, pour la vaccination contre le complexe de maladies infectieuses respiratoires canines, le protocole à appliquer va dépendre du type de vaccin utilisé (voir tableau IV). Les vaccins vivants atténués, comprenant la souche *Bordetella bronchiseptica* seule ou couplée au virus *parainfluenza*, procurent une immunité protectrice avec une unique administration. L'administration par les muqueuses de ces vaccins permet de contourner les réactions avec les anticorps maternels. La vaccination peut alors être initiée plus précocement que les autres vaccins : dès l'âge de trois semaines pour les vaccins par voie intra-nasale et dès l'âge de huit semaines pour les vaccins par voie orale (24). Les vaccins inactivés comprenant la souche virale seule ou couplée à la souche bactérienne, nécessitent deux injections sous-cutanées à partir de six semaines d'âge et avec un intervalle de deux à trois semaines. Si l'animal est susceptible d'être de nouveau exposé à ces maladies infectieuses, des rappels annuels peuvent être proposés (24).

Dans le cas de la rage, la France métropolitaine étant indemne, la vaccination antirabique des carnivores domestiques n'est pas obligatoire. Néanmoins, elle le devient pour tout animal souhaitant entrer ou sortir de la France, même pour une courte période et nécessite de respecter une réglementation stricte.

Cette vaccination doit se faire par un vétérinaire sanitaire, sur des chiens de plus de 12 semaines, identifiés par puces électroniques, possédant un passeport européen. L'inoculation est réalisée avec une injection unique de vaccin inactivé conforme aux normes européennes et des rappels annuels ou triennaux doivent être rigoureusement suivis à partir des consignes du fabriquant. Tout dépassement de la date prévue du rappel, mentionnée sur le passeport de l'animal, rend la vaccination légalement non valide. La vaccination antirabique de l'animal est considérée valable après 21 jours révolus, soit à partir du 22ème jour après l'injection (37).

De plus, pour les carnivores domestiques en provenance de certains pays hors Union Européenne, un titrage des anticorps antirabiques est exigé 30 jours minimum après la vaccination rage et 3 mois minimum avant le départ de l'animal. L'animal est considéré protégé si le titrage est supérieur ou égal à 0,5 UI/mL, bien qu'il semblerait que les animaux avec des taux inférieurs soient tout de même protégés (56). De même, la séropositivité de l'individu n'est plus discutable tant que les rappels vaccinaux suivants seront conformes aux RCP des vaccins inoculés (37).

3. Les protocoles vaccinaux des vaccins moins courants

Les vaccins moins couramment utilisés ne font pas l'objet de recommandations de comités internationaux. Ainsi, il est préférable d'utiliser les protocoles décrits par les fabricants dans les RCP.

Ces vaccins confèrent généralement une immunité moins intense et plus courte que celle générée par les vaccins essentiels. *A minima*, un rappel de primo-vaccination trois à quatre semaines après le début du protocole puis des rappels annuels sont alors nécessaires.

Le tableau suivant résume les différents protocoles utilisables en France à partir des RCP de chaque produit.

Tableau V: Les protocoles utilisables pour les vaccins considérés comme moins courants en France en 2020 (52)

Maladies ciblées	Noms des vaccins	Age minimal nécessaire	Primo-vaccinations	Rappels
Borréliose	MERILYM ® MERILYM ® 3	3 mois	Deux injections sous-cutanées espacées de 3 semaines	Rappels annuels Vaccinations à réaliser avant la saison des tiques
Leishmaniose	CANILEISH ®	6 mois	Trois injections sous-cutanées espacées de 3 semaines	Rappels annuels
	LETIFEND ®		Une unique injection	
Piroplasmose	PIRODOG ®	5 mois	Deux injections sous-cutanées espacées de 3 à 4 semaines	Rappels semestriels à annuels
Herpesvirose	EURICAN ® HERPES 205	Femelle pubère	Première injection pendant les chaleurs ou 7 à 10 jours après la saillie Deuxième injection 1 à 2 semaines avant la mise-bas	Protocole renouvelable à l'identique à chaque gestation
Tétanos	TETAPUR ®	*Non notifié*	Deux injections espacées de 4 semaines	Premier rappel annuel puis rappels triennaux

G. Les effets indésirables de la vaccination

Malgré l'objectif premier de protection de l'individu, la vaccination peut être source d'effets secondaires néfastes pouvant altérer l'état de santé de l'animal voir entrainer sa mort. Néanmoins ses effets sont connus et restent rares. Ils surviennent généralement dans les trois jours qui suivent l'administration et doivent faire l'objet de déclaration aux services de pharmacovigilance (19). Ils peuvent être catégorisés comme réactions locales, réactions systémiques ou comme réactions allergiques. Enfin, les échecs vaccinaux font partie des effets non désirables de la vaccination et sont à prendre en compte puisqu'ils font prendre un risque infectieux important à l'animal.

1. Epidémiologie

En France, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) estime qu'environ 58% de la population canine est vaccinée avec les valences essentielles, à partir d'une étude réalisée entre janvier 2012 et décembre 2016. La vaccination de ces chiens a fait l'objet de plusieurs centaines de déclaration de pharmacovigilance permettant d'objectiver un risque d'effets indésirables graves tels que des réactions d'hypersensibilité immédiate, à 0,37 cas pour 10 000 chiens (2, 57). Néanmoins ce chiffre peut être considéré comme sous-estimé, car ces réactions sont encore trop peu déclarées dans notre pays.

2. Les réactions indésirables locales

La vaccination induit systématiquement une réponse inflammatoire au sein de l'organisme. Cette réponse inflammatoire peut être notamment visible au niveau du site de l'injection, elle est généralement bénigne et peut être appelée réactogénicité (25).

Cette réactogénicité est l'effet indésirable le plus souvent rencontré lors de vaccination (49). Elle se caractérise notamment par les quatre paramètres de l'inflammation, à savoir une rougeur, une douleur, une chaleur et une tuméfaction. Parfois, de cette inflammation peut découler une prolifération cellulaire active locale appelée granulome.

L'inflammation locale et/ou le granulome générés par le vaccin finissent par disparaitre d'eux-mêmes sans traitement, sous sept jours pour la simple inflammation et deux à six semaines pour le granulome (19, 49). Un anti-inflammatoire non stéroïdien peut être apporté à l'animal sur une courte durée si la douleur est importante (49).

Si cette affection persiste au-delà d'un mois ou si une augmentation de taille est observée, elle devra susciter des examens plus approfondis tels qu'une biopsie et une analyse histologique (19, 49).

3. Les réactions indésirables systémiques

La réactogénicité peut toucher l'ensemble de l'organisme et être à l'origine d'un syndrome fébrile avec notamment de la fièvre, un abattement, une anorexie ainsi que des courbatures musculaires plus ou moins associées à des douleurs articulaires (19, 25). C'est un effet secondaire plutôt commun à la vaccination et là encore cette baisse de l'état général est passagère et disparait en quelques jours, généralement en 24 heures (19). Là encore, un traitement à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut soulager l'animal en cas de besoin (49).

Les vaccins administrés par voie intranasale peuvent être à l'origine d'épisode de toux et d'éternuements sur les jours qui suivent l'inoculation, synonyme d'une stimulation de la réponse immunitaire innée (19).

Enfin, les vaccins pourraient être à l'origine de maladies auto-immunes dans des cas exceptionnels, bien qu'un contexte de prédisposition génétique soit fortement suspecté en amont (19, 58).

4. Les réactions allergiques ou hypersensibilité immédiate

Certains individus développent une hypersensibilité de type I à la suite d'une injection vaccinale. Comme expliqué précédemment, ces réactions sont généralement immédiates : principalement dans la première heure qui suit l'injection et peuvent durer plusieurs jours (49, 57). Elles sont imprévisibles et peuvent apparaître à tout âge de l'animal, même après plusieurs années de vaccination sans anomalie particulière (25).

Ces réactions allergiques sont très souvent locales avec notamment un œdème de la face, plus ou moins associés à des érythèmes, du prurit et de l'urticaire. De manière moins fréquente, elles peuvent aussi donner lieu, uniquement ou en addition, à des réactions systémiques plus graves voire mortelles. Sont alors observés des épisodes de diarrhées et de vomissements chez le chien, éventuellement suivis d'un choc anaphylactique à proprement parler avec une chute brutale de la pression artérielle, des convulsions/syncopes, des troubles cardiaques et respiratoires conduisant à la mort de l'animal si un traitement d'urgence n'est pas mis en place (49).

Bien que non prévisibles, ces réactions sont rares, elles sont estimées à 1 cas pour 42 101 chiens vaccinés en France, voire extrêmement rare pour le choc anaphylactique (2).

5. Les échecs vaccinaux

Les échecs vaccinaux sont un effet indésirable de la vaccination dans le sens où l'animal n'est pas ou plus protégé contre certaines maladies infectieuses graves. Bien qu'aucun vaccin ne protège un individu à 100%, ils sont relativement peu importants. Cela ne concernerait qu'un chien sur 210 922 vaccinés en France, portant en grande majorité sur les vaccins contre la parvovirose et la leishmaniose avec respectivement 73,8% et 14,9% des cas rapportés en France (2). Ils sont la conséquence de plusieurs principes théoriques et pratiques.

La plupart de ces échecs ne proviennent pas d'une défaillance immunitaire de l'individu bien que cela puisse exister avec des individus non-répondeurs à la vaccination, comme c'est le cas par exemple d'un chien sur 1000 pour la vaccination contre la parvovirose et d'un chien sur 100 000 pour celle contre l'hépatite de Rubarth (1).

Les échecs vaccinaux les plus fréquents sont ceux observés lors des protocoles de primovaccination des chiots avec 73% des cas d'échecs vaccinaux retrouvés chez les individus âgés de moins d'un an (2). En effet, les anticorps d'origine maternelle neutralisent les antigènes vaccinaux. Les protocoles vaccinaux chez le jeune animal ont alors été adaptés et une injection après 16 semaines d'âge est essentielle pour contrer la plupart des échecs vaccinaux dus à l'immunité maternelle.

Ils peuvent également être la conséquence d'une mauvaise conservation ou d'une mauvaise préparation et administration. En effet, l'utilisation de vaccins mal conditionnés, périmés, mélangés avec d'autres valences non autorisées par le fabriquant, inactive les antigènes vaccinaux à l'origine de l'insuffisance voire de l'absence de développement de la réaction immunitaire recherchée. De même, une injection en volume insuffisant ou par une mauvaise voie d'inoculation peut ne pas suffire à stimuler le système immunitaire de l'animal (19).

6. Etiologie

a. Les facteurs de risques

Plusieurs facteurs peuvent participer à l'apparition d'effets indésirables après une administration vaccinale.

L'état de santé de l'animal est le premier paramètre à considérer. En effet, un animal malade, stressé, anesthésié, dénutri, en gestation ou fortement parasité aura une réponse immunitaire inadaptée voire inefficace et aura plus de chance de développer des effets secondaires. Un examen clinique au préalable est nécessaire et la vaccination pourra être repoussée en cas de besoin, notamment lorsque des traitements immunomodulateurs tels que les corticoïdes sont administrés. De même, l'administration de vermifuge en amont de toute vaccination est préférée (49).

L'âge ferait partie des facteurs de risque puisque la plupart des effets secondaires rapportés toucheraient des jeunes animaux entre un et trois ans d'âge (59). En France, 45% des cas de réactions d'hypersensibilité de type I post-vaccinale sont des jeunes chiens de moins de six mois (57). Cette jeune population semble plus à risque du fait des protocoles de primo-vaccinations contraignant l'animal à recevoir plusieurs rappels vaccinaux sur un laps de temps relativement court à l'échelle de sa longévité.

De même, le statut concernant la stérilisation aurait une importance : les chiens stérilisés sembleraient présenter un risque plus important (de 27 à 38%) de développer des effets indésirables post-vaccinaux que les chiens mâles ou femelles entier(e)s (19, 59).

En outre, certaines races de chiens pourraient présenter plus d'effets vaccinaux secondaires néfastes que d'autres. En effet, il est souvent constaté que les races rassemblant des chiens de petits gabarits présentent davantage d'effets indésirables avec un risque de 27% pour les chiens de moins de 10 kg. Les Chihuahuas, les Yorkshire Terriers, les Carlins, les Bouledogues Français, les Shih Tzus et les Teckels feraient notamment partie des races présentant un plus grand risque (57, 59).

Enfin, il est considéré que l'utilisation de vaccins multivalents participerait à l'augmentation des cas de réactions indésirables post-vaccinales (12, 19).

En conclusion, les individus les plus susceptibles de déclencher des réactions indésirables post-vaccinales notamment des hypersensibilités de type I sont des jeunes chiens stérilisés de petite taille après injection de vaccins multivalents. Il est conseillé de recevoir ces animaux assez tôt dans la journée afin de pouvoir être disponible plus facilement pour gérer un éventuel épisode d'hypersensibilité immédiate (49).

b. Les agents incriminés

Beaucoup de propriétaires comme d'éleveurs ont une défiance envers certains vaccins et particulièrement depuis la mise sur le marché du vaccin L4. Selon une étude de pharmacovigilance britannique, ce vaccin ciblant quatre sérogroupes de leptospires semblerait présenter quatre fois plus d'effets indésirables, notamment des réactions allergiques mais aussi des échecs vaccinaux, que son prédécesseur le vaccin L2. Cependant, ces réactions restent rares avec une fréquence de 0,069% et ne doivent pas nuire à la vaccination canine sans évaluation du rapport bénéfice/risque au préalable (60). En France, la valence contre la leishmaniose contenue dans le vaccin CaniLeish® semble être celle à l'origine du nombre le plus élevé de cas de réactions d'hypersensibilité (2).

Bien que des effets secondaires soient parfois observés après une injection vaccinale, il est très complexe d'identifier le composé exact à l'origine notamment d'une réaction d'hypersensibilité de type I (25). Néanmoins, il est rare que l'antigène vaccinal soit responsable de ces réactions (61). A l'inverse, les excipients tels que les adjuvants ou les résidus des procédés de fabrication des vaccins sont la plupart du temps incriminés (62).

En effet, les valences utilisant notamment des adjuvants à effets dépôts sont généralement plus réactogènes et plus impliqués dans le développement de granulomes au niveau des sites d'injection (25, 49).

De même, certains vaccins peuvent contenir des traces d'antibiotiques comme de la néomycine, de la pénicilline ; des traces de composés de culture tels que des protéines d'œufs, ou des albumines d'origine bovine et des traces d'agents stabilisateurs comme la gélatine. Bien que sous forme de traces, ces molécules peuvent être des allergènes responsables de réaction d'hypersensibilité immédiate (62, 63). Et l'hypothèse d'une première exposition à ces molécules via un aliment ou via les mères durant la gestation et/ou la lactation serait envisagée pour expliquer l'observation de réaction d'hypersensibilité immédiate lors de la toute première injection de primovaccination chez certains individus (58, 62).

Enfin, de la même manière qu'il a été montré une immunité protectrice quantitativement plus importante notamment contre la parvovirose (à partir de titrage d'anticorps) chez les chiens de moins de 5 kg que chez les chiens de plus de 10 kg (19, 62), il semblerait que ces doses vaccinales soient trop importantes pour ces races de petites tailles. Elles pourraient alors être à l'origine d'effets indésirables plus sévères (19). Cependant, peu d'études concluent de manière significative sur cette hypothèse.

Partie 2 : Étude rétrospective sur les stratégies mises en place par les vétérinaires français

I. Matériel et méthodes : Questionnaire global

A. Objectifs

Bien que quelques recommandations pour revacciner des chiens qui ont eu des réactions d'hypersensibilité immédiate, soient retrouvées dans la littérature, elles sont peu nombreuses, et aucune étude n'a fait l'état des lieux de celles véritablement utilisées par les vétérinaires praticiens.

L'objectif de cette étude rétrospective sur la population de vétérinaires praticiens français à activité canine pure ou mixte, est donc dans un premier temps de lister les différentes stratégies de revaccinations utilisées sur le terrain, sur des chiens sensibilisés à un vaccin, puis d'estimer la prévalence pour chacune d'entre-elles.

B. Le questionnaire

Le questionnaire utilisé pour cette étude est consultable en ANNEXE I.

Il a été réalisé sur la période 2018-2019 en collaboration avec l'équipe du Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL), situé sur le campus vétérinaire de VetAgro Sup.

Le support utilisé pour rédiger ce questionnaire a été la plateforme Google Forms qui permet la rédaction simple et gratuite de formulaires d'enquêtes en ligne. Ce support a également l'avantage de pouvoir être envoyé par e-mail, et il est également souvent bien connu et facilement utilisable par les répondants.

Le questionnaire de cette étude était composé de 4 à 21 questions suivant si les répondeurs revaccinaient ou non les chiens aux antécédents d'hypersensibilité immédiate après une injection vaccinale. Il a été finalisé en juillet 2019 pour une diffusion à partir d'automne 2019.

Après des essais auprès de plusieurs vétérinaires, le questionnaire se réalisait rapidement, en moyenne en deux à trois minutes.

Il se décomposait en plusieurs parties :

- Une introduction a exposé les objectifs du questionnaire et la durée moyenne pour le remplir.
- Une partie « Dans votre clientèle » a eu pour objectif d'estimer la fréquence de cas de réactions d'hypersensibilité de type I post-vaccinale par rapport au nombre de chiens vaccinés dans les structures interrogées. A savoir que cette partie a été réfléchie avant la publication de l'étude de Lohezic en novembre 2018.
- Une partie « Revaccination » a permis de déterminer si les vétérinaires revaccinent ou non ces animaux sensibilisés. Le questionnaire s'arrêtait là pour les répondants qui ne revaccinent pas ces animaux.
- Dans une partie « Stratégies », une liste non exhaustive de stratégies a été proposée aux répondants afin de savoir si elles ont été utilisées ou non sur le terrain.
- Les stratégies concernant l'administration de molécules ante-vaccinale, la séparation et l'espacement des valences et l'administration en plusieurs fois d'un même vaccin ont constitué de nouvelles branches du questionnaire afin d'avoir plus de détails sur les méthodes pratiquées.
- Enfin, la partie « Récidive ? » a regroupé plusieurs questions sur la fréquence d'apparition de nouvelles réactions après la revaccination, ainsi que l'avis des répondants sur une stratégie qu'ils estimaient idéale.

C. Sélection des destinataires

Les destinataires cibles du questionnaire étaient des vétérinaires ayant *a minima* une activité canine au sein d'une structure vétérinaire (clinique, cabinet ou centre hospitalier vétérinaire non universitaire). Un seul questionnaire par structure vétérinaire canine ou mixte a été demandé.

La population totale de cette enquête était donc l'ensemble des structures vétérinaires à activité canine pure ou mixte. Sa taille a été estimée à 5611 structures à partir du ROY 2018, en ne comptant uniquement les structures où un vétérinaire a déclaré avoir une activité canine pure (CA), une activité à dominance canine (Cr) ou une activité à sous dominance canine (cn).

Dans le but d'avoir une marge d'erreur de 5% et un indice de confiance de 95%, la taille de l'échantillon à utiliser sur cette population devait être égale à 360 (voir script en ANNEXE II).

En ce qui concerne la diffusion du questionnaire, la première étape a été de le partager en septembre 2019 sur le site internet www.vetofocus.com, site dédié au monde vétérinaire. Néanmoins, après plusieurs mois de diffusion sur cette page internet, seules 14 réponses ont pu être obtenues.

Un nouveau plan de diffusion a donc été instauré afin de récolter un maximum de réponses. Un important travail de recherche à partir de l'annuaire vétérinaire ROY 2018 a alors été effectué sur plusieurs mois, afin de trouver des adresses e-mails de structures vétérinaires françaises, canines ou mixtes canine, via leur site internet et/ou leur page de communication sur les réseaux sociaux. Ainsi sur toute la France, métropole et outre-mer, 2695 adresses mails valides ont pu être recensées. Si on estime que ces 2695 adresses mails correspondent bien à 2695 structures vétérinaires canines ou mixtes, ce nombre correspond à au moins 48,0% de la population totale.

Sur la période de mars à juin 2020 le questionnaire, à remplir directement en ligne sur la plateforme Google Forms, a été envoyé par mail aux 2695 adresses mails. Les envois ont été effectués par sous-groupes de régions. Généralement, les interrogés ont répondu deux jours après l'envoi.

Deux relances par e-mail ont été envoyées avec des intervalles de temps de deux à quatre semaines. La fermeture du sondage a été réalisée mi-juin 2020.

D. Analyses des données

A partir de la plateforme Google Forms les réponses ont pu être extraites dans une feuille de calculs Google Sheets, et transférées par la suite au format Microsoft Excel.

Les jeux de données triés et remis en forme sur Microsoft Excel ont ensuite pu être analysés avec ce même outil ainsi qu'avec l'aide des logiciels de statistiques R et R studio.

II. Résultats

A. Réponses

Sur les 2695 structures interrogées par mail 246 ont répondu au questionnaire, soit un taux de réponse de 9,1%. Aucune réponse n'a été exclue de notre étude.

Avec un échantillon de 246 au lieu de 360, dans une population totale estimée à 5611 structures vétérinaires canines ou mixtes, la marge d'erreur des résultats obtenus est de 6,1% pour un indice de confiance à 95%.

B. Répartition des réponses

Le questionnaire a été diffusé dans toutes les régions de France, y compris dans les départements d'outre-mer. L'Auvergne-Rhône-Alpes et l'Ile-de-France ont été les régions les plus représentées dans cette étude.

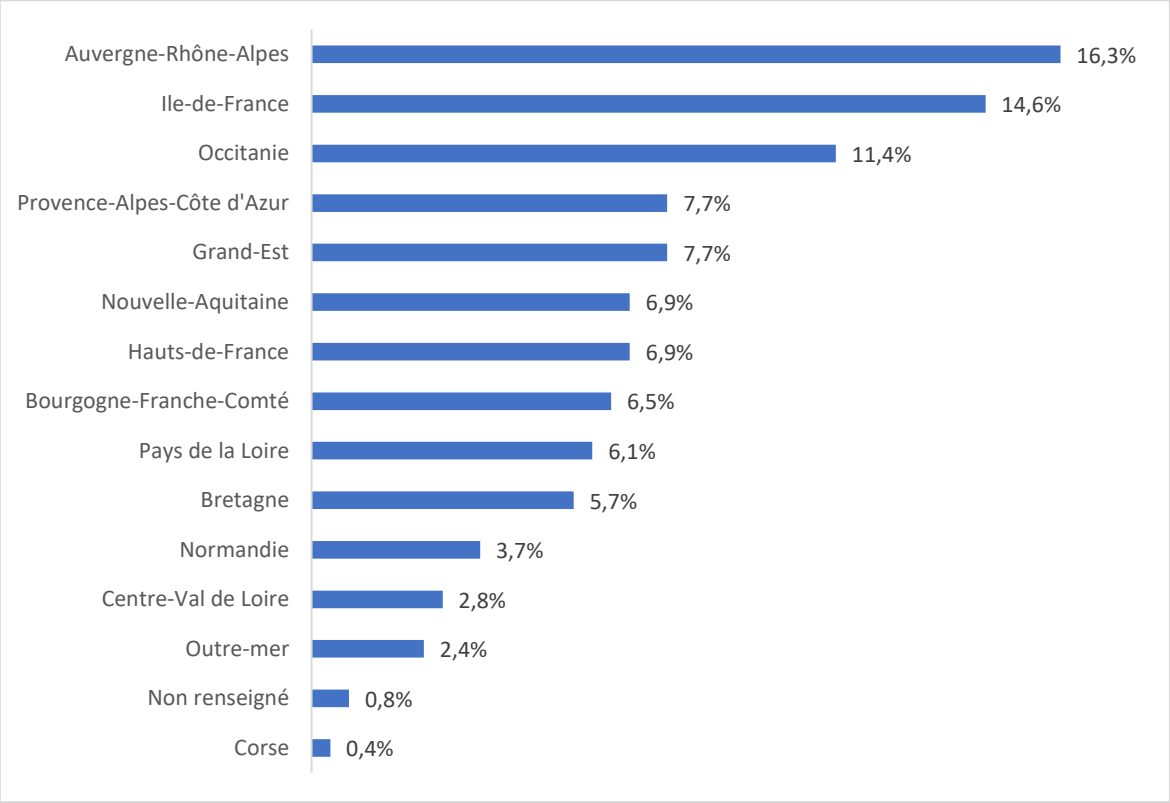

Figure 5: Proportion des réponses par région sur le territoire français (n =246)

C. Fréquences des cas de réactions

Concernant l'estimation des cas d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale sur une année par rapport au nombre de chiens vaccinés sur la même année, 23 personnes n'ont pas répondu à une seule ou aux deux questions sur le sujet.

Des corrections avec des sous-estimations ont été réalisées pour les réponses non réellement chiffrées, par exemple les réponses « moins de 5 » ou « une petite dizaine » ont été respectivement corrigées à « 4 » et « 10 ».

Sur les 223 répondants, il a été estimé 1348 cas d'hypersensibilité immédiate après une injection vaccinale sur une estimation de 357 583 chiens vaccinés sur la même année, soit un cas sur 266 chiens vaccinés.

D. Arrêt de la vaccination

L'arrêt de la vaccination après une première et unique réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale sur des chiens sensibilisés aux vaccins a été réalisé par 2% des répondants.

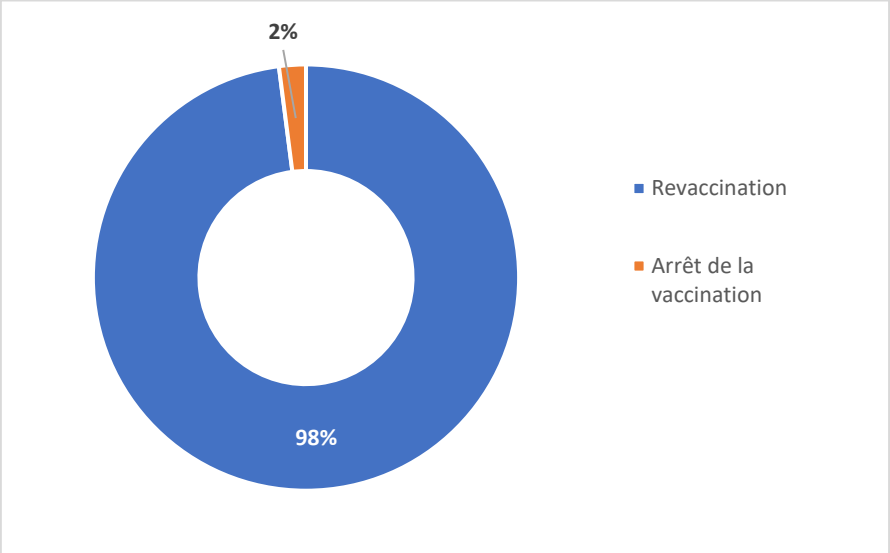

Figure 6: Part des chiens revaccinés et non-revaccinés après avoir eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale (n = 246)

E. Les stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens français

Plusieurs corrections en amont ont pu être réalisées sur les réponses apportées par les vétérinaires répondants :

- Une réponse « Oui » à une stratégie mais dont les informations détaillées par la suite sont aberrantes, a été reclassée comme une réponse « Non ». Par exemple, une réponse « Oui » à l'utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale, avec des détails sur le meloxicam (AINS) a été reclassée comme « Non ».
- Une réponse « Non » à une stratégie mais avec des détails sur le protocole utilisé a été reclassée comme une réponse « Oui ».
- Suivant la ou les stratégie(s) employée(s), une réponse « Oui » à une stratégie sans détail sur le protocole utilisé a pu être reclassé comme une réponse « Non » ou comme une réponse « Oui » mais avec un protocole « non répondu ».

Sur les 241 répondants qui revaccinent un animal sensibilisé à un vaccin, la majorité ont utilisé une stratégie, avec notamment l'utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminique ante-vaccinale (prévalence de 85,9% avec un intervalle de confiance [80,8 – 90,0%]) et une séparation des valences (prévalence de 56,4% avec un intervalle de confiance [50,3 – 63,1%]).

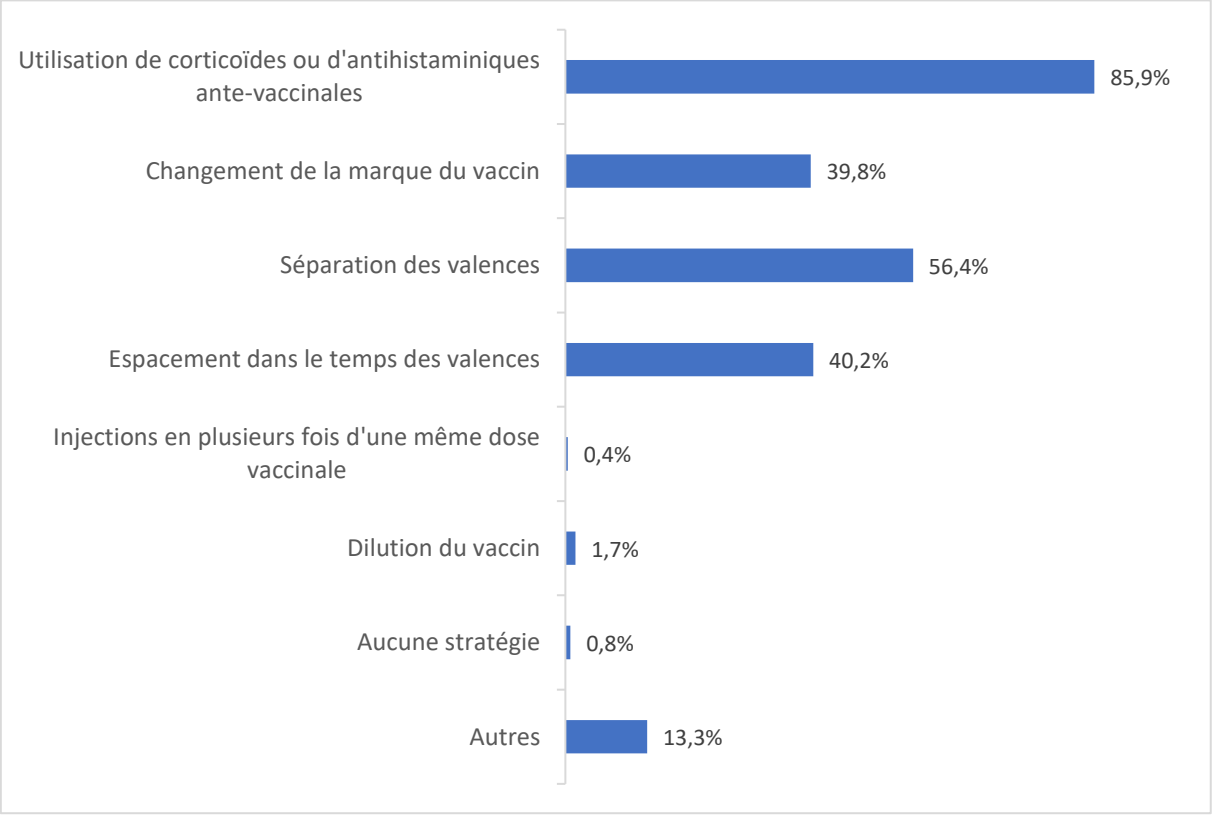

Figure 7: Part de l'utilisation de chaque stratégie lorsque la revaccination d'un chien sensibilisé à un vaccin est entreprise
(n = 241)
Un répondant peut utiliser plusieurs stratégies en parallèle lors de la revaccination

Quand une stratégie a été utilisée pour revacciner un animal sensibilisé, elle a été généralement couplée à une seule autre (30,3% avec un intervalle de confiance [24,5 – 36,5%]) ou deux autres (28,6%).

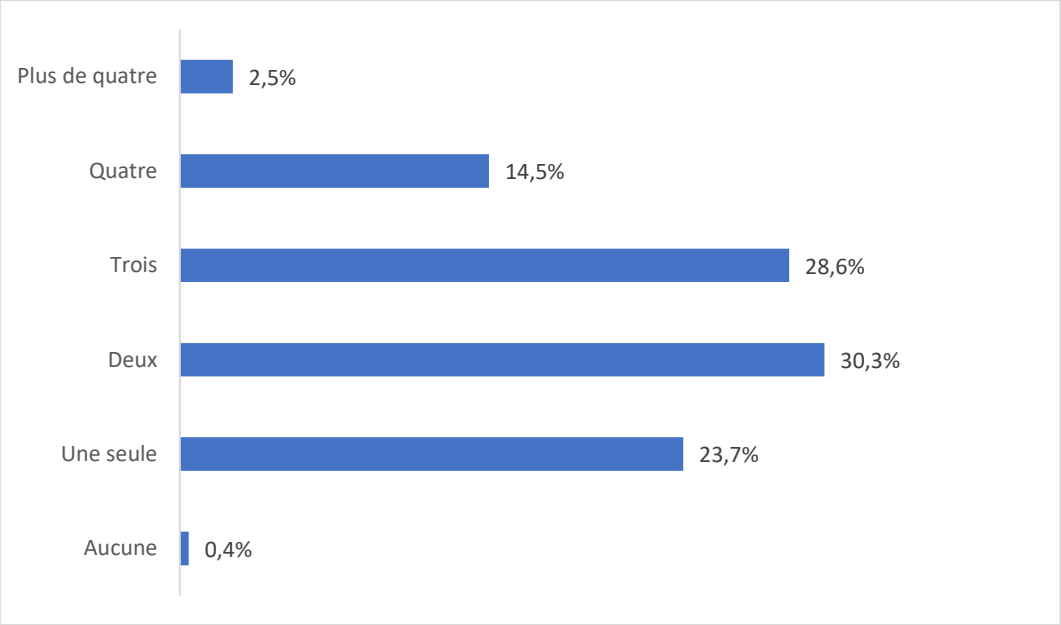

Figure 8: Répartition du nombre minimum de stratégies utilisées par les répondants pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 241)

Et, lorsque deux stratégies ont été couplées, les deux plus fréquemment rencontrées ont été l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale avec le changement de la marque du vaccin (46,6%).

Tableau VI: Proportion en pourcentage des stratégies lorsqu'elles sont utilisées couplées pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin

	Corticoïdes ou antihistaminiques ante-vaccinaux	Changement de la marque du vaccin	Séparation des valences	Espacement dans le temps des valences	Injections multiples d' un même vaccin	Dilution du vaccin	Autres
Corticoïdes ou antihistaminiques ante-vaccinaux		46,6	27,4		0	0	9,6
Changement de la marque du vaccin	46,6		2,6		1,4	0	0
Séparation des valences	27,4	2,6		9,6	0	0	1,4
Espacement dans le temps des valences			9,6				
Injections multiples d'un même vaccin	0	1,4	0			0	0
Dilution du vaccin	0	0	0		0		0
Autres	9,6	0	1,4		0	0	1,4

1. Utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale

Concernant les corrections réalisées pour cette stratégie :

- Les réponses « Chlorphénamine » et « Hydroxyzine » seules, ont été regroupées puisqu'elles sont généralement couplées dans l'Histacalmine®, un des seuls médicaments vétérinaires qui utilise *a minima* une de ces deux molécules et qui possède une AMM vétérinaire.
- Les doses indiquées en mL/kg ont pu être remplacées en mg/kg lorsque le nom du produit utilisé était notifié, sinon elles ont été classées comme réponses « non-valides ».
- De même, des doses anti-inflammatoires « classiques » ont été mises lorsque la dose n'était pas chiffrée mais indiquée comme étant une dose anti-inflammatoire ou suivant les recommandations du RCP.
- La prednisolone ne possédant pas de galénique par voie parentérale en médecine vétérinaire, lorsqu'elle a été indiquée être administrée en injectable, un remplacement par de la méthylprednisolone a été effectué par défaut.
- Enfin, les doses des corticoïdes ont été classées en quatre catégories, à partir de la 5ème édition du Guide pratique de médecine vétérinaire (64), résumées dans le tableau VII.

Tableau VII: Classement des doses de corticoïdes en quatre catégories

	Prednisolone	Dexaméthasone	Méthylprednisolone
Faible dose	< 0,5 mg/kg	< 0,1 mg/kg	< 0,4 mg/kg
Dose Anti-inflammatoire	0,5 – 1 mg/kg	0,1 – 0,2 mg/kg	0,4 – 1 mg/kg
Dose intermédiaire	-	0,2 – 2 mg/kg	1 – 15 mg/kg
Dose Immunosuppressive	> 1 mg/kg	≥ 2 mg/kg	≥ 15 mg/kg

a. Les molécules

Les corticoïdes ont été les molécules les plus administrées à 88,4% (intervalle de confiance [83,2 – 92,4%]), avec notamment l'utilisation de la dexaméthasone (79,3% des corticoïdes, avec un intervalle de confiance [72,7 – 84,9%]).

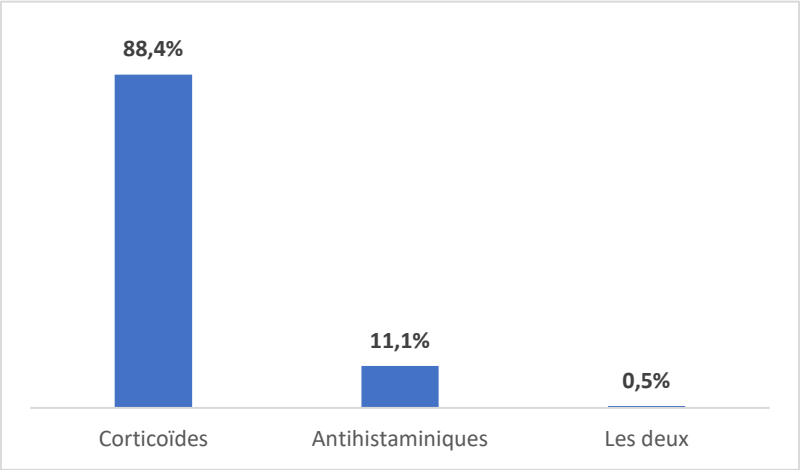

Figure 9: Proportion de l'utilisation de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques lorsque cette stratégie est entreprise pour revacciner un animal sensibilisé à un vaccin (n = 207)

Les antihistaminiques ont regroupé en grande majorité la chlorphénamine et l'hydroxyzine à 70,8% mais un autre antihistaminique a également été employé, il s'agit de la prométhazine.

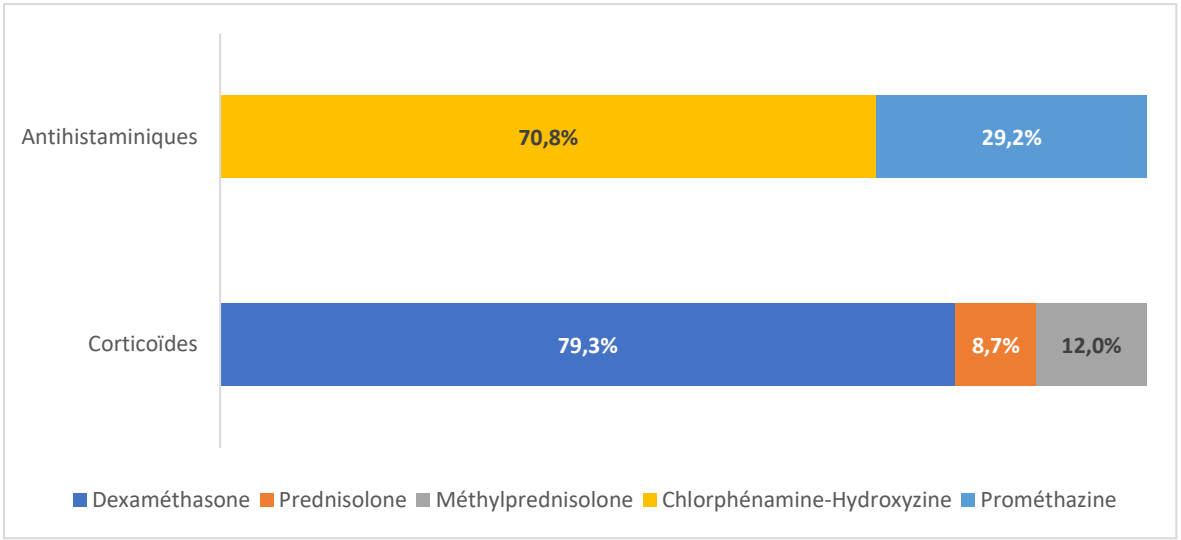

Figure 10: Part des différentes molécules utilisées parmi les corticoïdes et les antihistaminiques lorsqu'ils sont utilisés pour revacciner un chien sensibilisé à un vaccin

b. Les doses

Les corticoïdes ont été la plupart du temps administrés à des doses anti-inflammatoires, avec une médiane de 1 mg/kg pour la prednisolone et la méthylprednisolone et de 0,1 mg/kg pour la dexaméthasone.

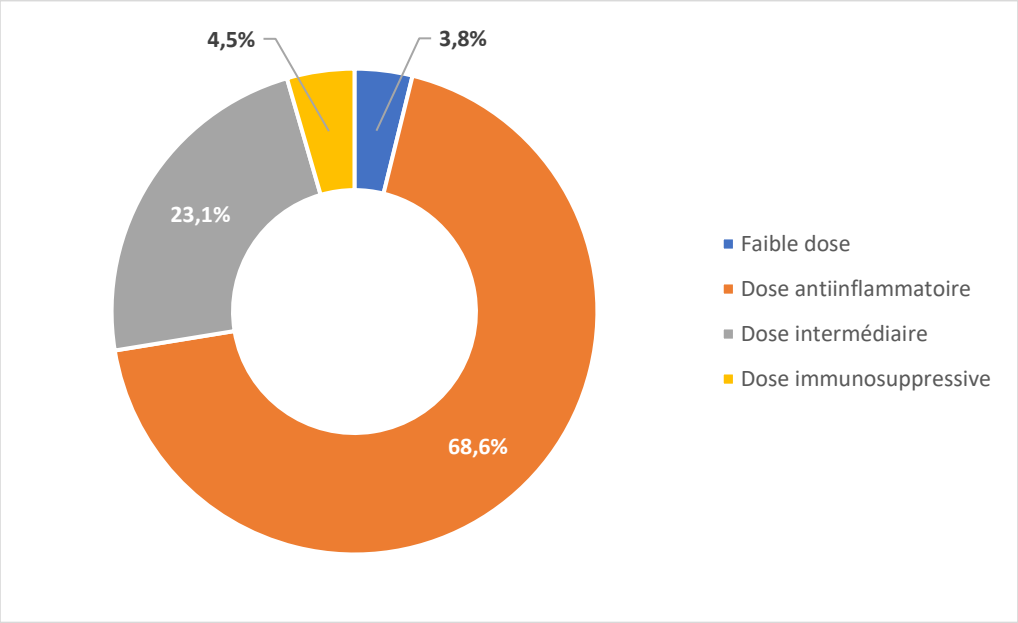

Figure 11: Proportions des types de doses utilisées lors de l'administration de corticoïdes ante-vaccinale chez des chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 156)

Tableau VIII: Tableau récapitulatif à propos des doses des différents corticoïdes utilisés par les vétérinaires revaccinant des chiens sensibilisés à un vaccin
(Valeurs en mg/kg)

	Prednisolone	Dexaméthasone	Méthylprednisolone
Nombre de réponses valides	16	119	21
Minimum	0,5	0,05	0,4
1er Quartile	0,63	0,1	0,95
Médiane	1	0,1	1
2ème Quartile	1	0,5	1,88
Maximum	1	2	20

Pour les antihistaminiques, les répondants ont pour la plupart notifiés utiliser la chlorphénamine et l'hydroxyzine aux doses recommandées par le RCP. Et, parmi les réponses valides, les répondants utilisant la prométhazine, l'ont administré à une dose de 1,5 à 2 mg/kg.

c. Les voies et le nombre d'administrations

A partir des RCP, les produits vétérinaires contenant de la prednisolone ou de la chlorphénamine couplée à de l'hydroxyzine sont à utiliser par voie orale.

Les autres molécules ont été administrées préférentiellement par voie parentérale et notamment via des injections sous-cutanées : à 69,9% pour la dexaméthasone, à 54,5% pour la méthylprednisolone et à 42,9% pour la prométhazine.

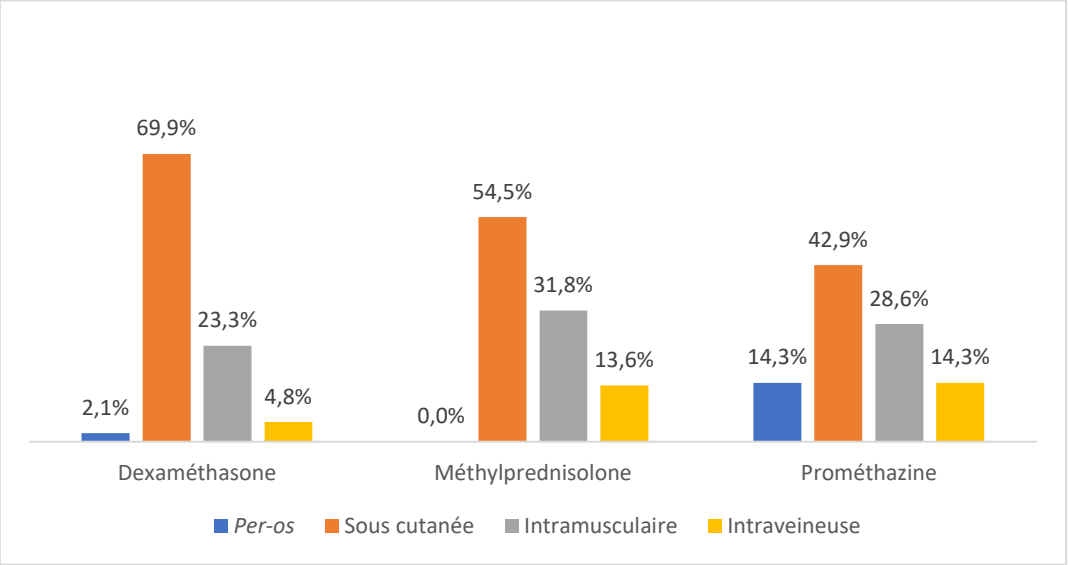

Figure 12: Proportion des différentes voies d'administration empruntées pour chaque molécule administrée en ante-vaccinale pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin hors prednisolone et chlorphénamine-hydroxyzine à administration exclusivement per-os

Hormis pour l'association chlorphénamine-hydroxyzine souvent prescrite en plusieurs administrations (82,4%), les autres molécules utilisées ont été administrées en une seule prise avant l'injection vaccinale par les vétérinaires répondants.

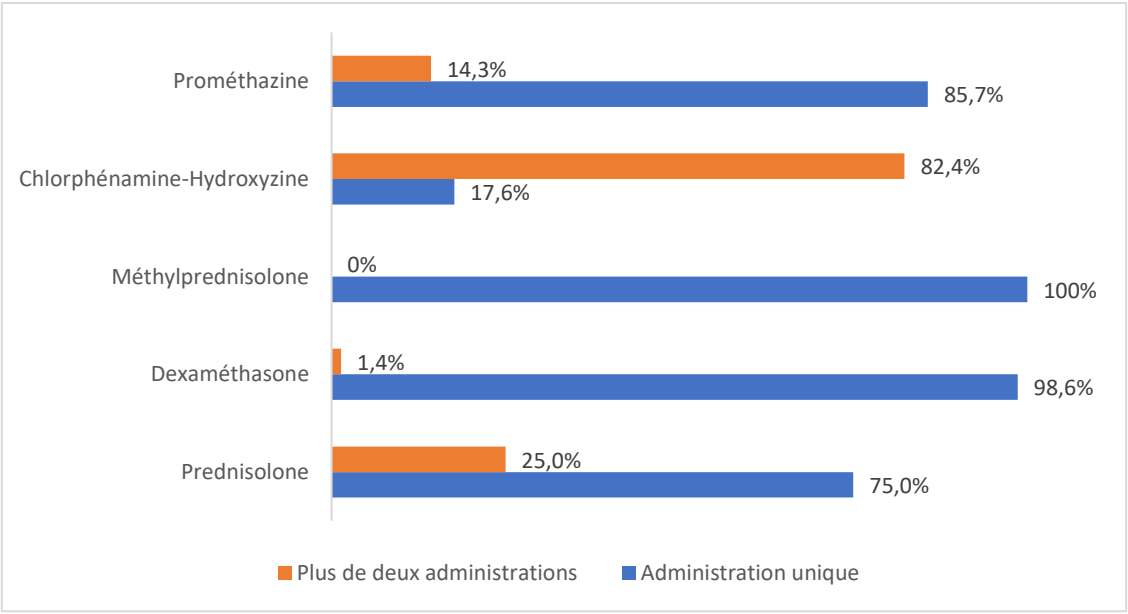

Figure 13: Nombre d'administrations selon les molécules utilisées avant la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin

d. L'intervalle de temps avant l'injection vaccinale

Toutes molécules confondues, les vétérinaires répondants ont administré un corticoïde ou un antihistaminique généralement entre 30 minutes et 6 heures avant l'injection vaccinale.

Cette observation a été la plupart du temps constatée pour chaque molécule mis à part la prednisolone qui a été administrée à 43,8% entre 10 et 12 heures avant la vaccination, et l'association chlorphénamine-hydroxyzine qui à l'inverse a été plutôt administrée proche de la vaccination, avec 56,3% qui l'ont utilisé entre 0 et 30 minutes avant l'injection du vaccin.

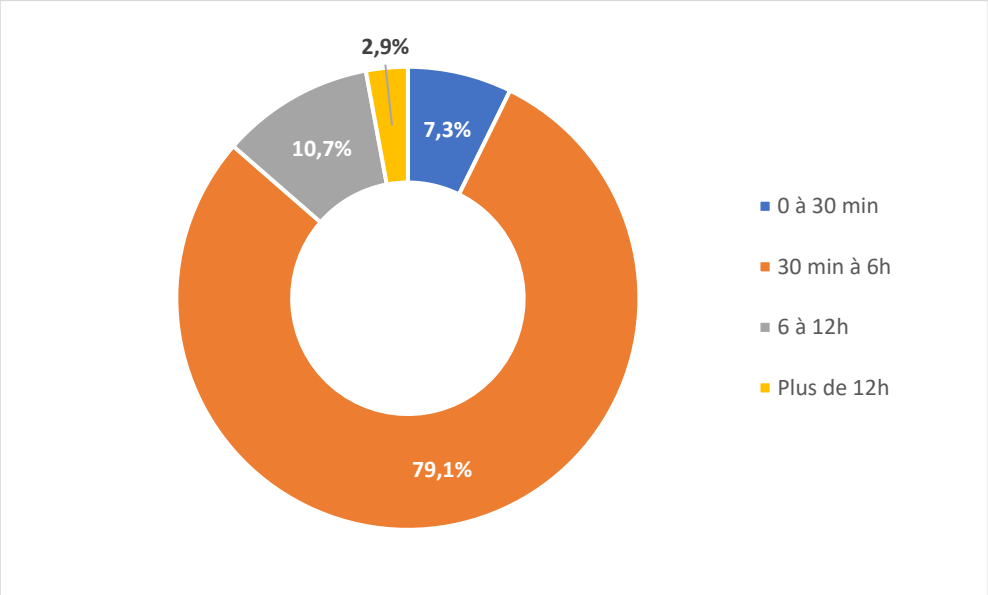

Figure 14: Proportions de chaque intervalle de temps entre l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale et l'injection du vaccin lors de la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 206)

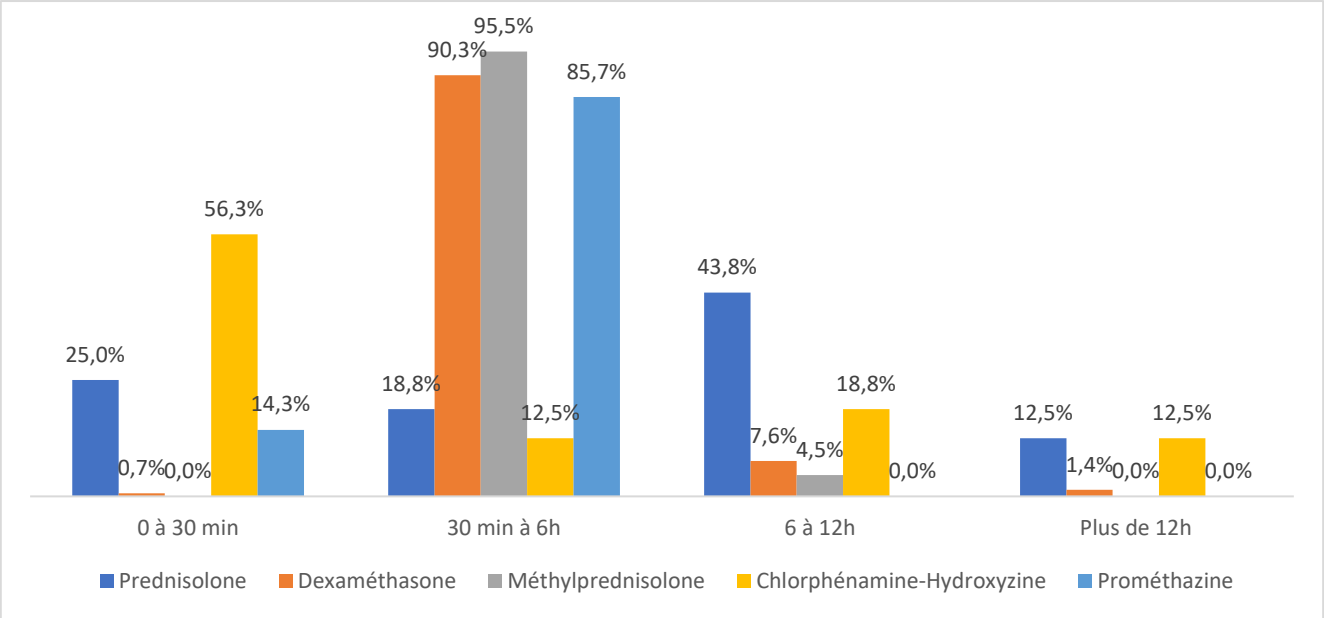

Figure 15: Part de chaque intervalle de temps pour chaque molécule utilisée comme stratégie ante-vaccinale lors de la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin

2. Séparation des valences

Au niveau des corrections et du tri des réponses obtenues :

- Une réponse « Non » à la séparation des valences mais avec des détails sur le protocole de séparation, a été reclassée comme une réponse « Oui » pour la stratégie.
- Trois vétérinaires ont présenté des détails concernant l'espacement des valences mais ont également notifié ne pas séparer les valences. L'espacement des valences sans séparation de ces dernières étant impossible, ces trois réponses ont été reclassées comme « Oui » pour la séparation des valences avec des « non-réponses » quant aux questions concernant leur protocole de séparation.
- Toutes les réponses ont ensuite été reclassées dans quatre catégories répertoriées dans le tableau IX.
- Les réponses manuscrites dans la suggestion « Autres » ont été reclassées selon les grandes catégories utilisées.
- Il a finalement été considéré que la séparation leptospirose – rage (L – R) n'était pas différente de la séparation valences « core » – leptospirose – rage (CHP(Pi) – L – R).

Tableau IX: Catégories utilisées pour l'analyse des différents protocoles de séparation des valences pour la revaccination des chiens sensibilisés à un vaccin

Catégories	Regroupement des valences séparées utilisées
CHP – L	CHPPi – L ; CHPPiR – L
CHP – R	CHPPiL – R ; CHPPi – R
CHP – LR	CHPPi – L – R ; CHPPi – LR
CHP – autre	CHP – PiBb
L – R systématiquement	CHPPi – L – R ; CHPPiR – L ; CHPPiL – R

Sur les 133 répondants détaillant un protocole, soit 97,8% des vétérinaires utilisant cette stratégie, 51,9% ont séparé les valences essentielles CHP des autres valences (intervalle de confiance [43,0 – 60,6%]), et 65,4% ont séparé systématiquement les valences leptospirose et rage (intervalle de confiance [56,7 – 73,4%]).

Dans la catégorie CHP – autre, a été classé un répondant qui a décrit séparer toujours la valence toux du chenil Pi et Bb, des valences essentielles CHP.

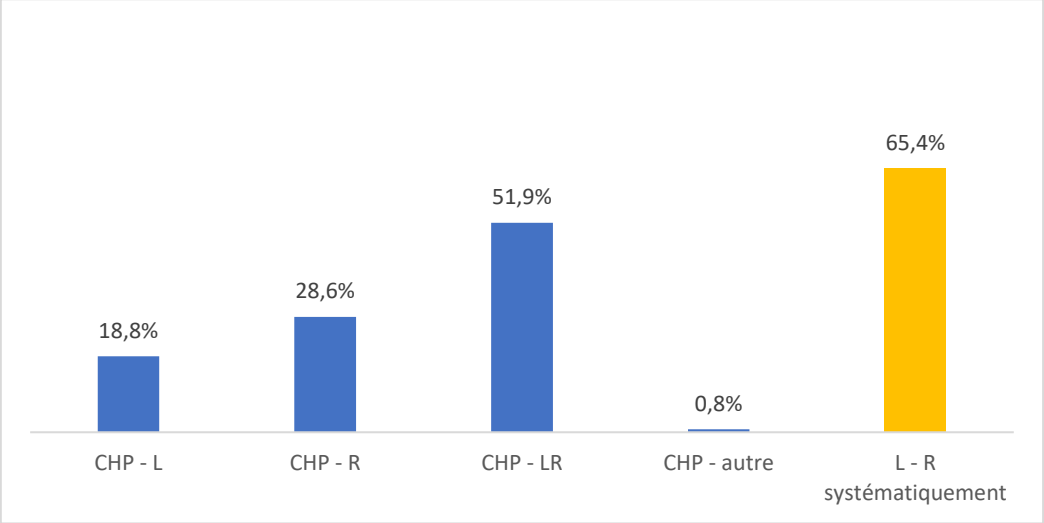

Figure 16: Proportions des principales valences séparées pour la revaccination des chiens sensibilisés à un vaccin (n = 133)

3. Espacement dans le temps des valences

L'espacement temporel des injections de différentes valences ne pouvant être découplé de la stratégie séparant ces différentes valences, plusieurs corrections (voir tableau X) ont été apportées sur les résultats bruts de l'enquête. A noter que la réciproque est toutefois possible.

Tableau X: Corrections apportées aux réponses concernant l'espacement temporel des valences

Utilisation de la stratégie « Séparation des valences »	Utilisation de la stratégie « Espacement temporel des valences »	Présence de détails sur une de ces deux stratégies	Corrections réalisées
Non	Oui	Aucun détail pour les deux stratégies	Non à la stratégie « espacement temporel des valences »
Oui	Non	Oui pour les deux stratégies, avec un espacement de plus de 24 heures	Oui à la stratégie « espacement temporel des valences »
Oui	Non	Oui pour les deux stratégies, avec un espacement inférieur à 24 heures	Non à la stratégie « espacement temporel des valences », détails sur l'espacement non pris en compte

D’après le sondage, la plupart (71,3% avec un intervalle de confiance [62,9 – 78,7%]) des vétérinaires qui ont séparé les valences pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin, ont également séparé leur injection dans le temps.

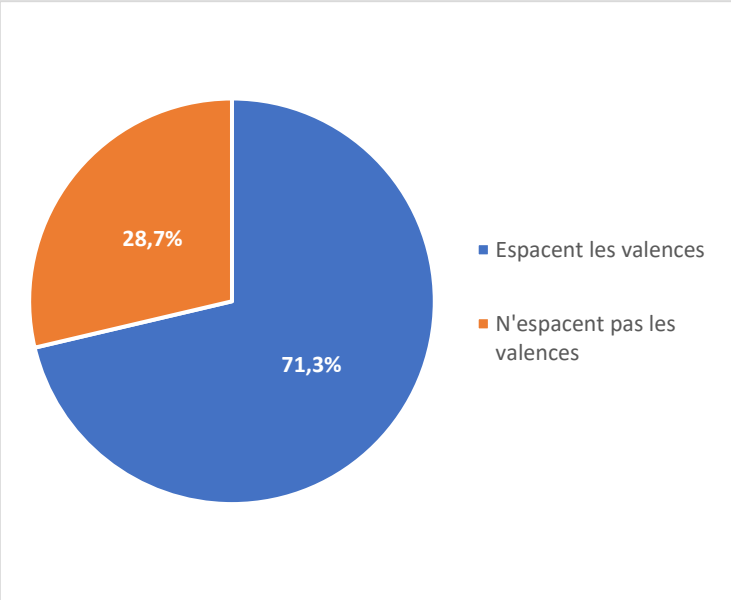

Figure 17: Proportions des vétérinaires espaçant ou non les valences vaccinales lorsqu'ils décident de les séparer pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 136)

Sur la population de répondants utilisant ces deux stratégies, 50,5% (avec un intervalle de confiance [40,1 – 60,8%]) ont indiqué espacer les injections entre un et sept jours, et 46,3% les espacent de plus d’une semaine.

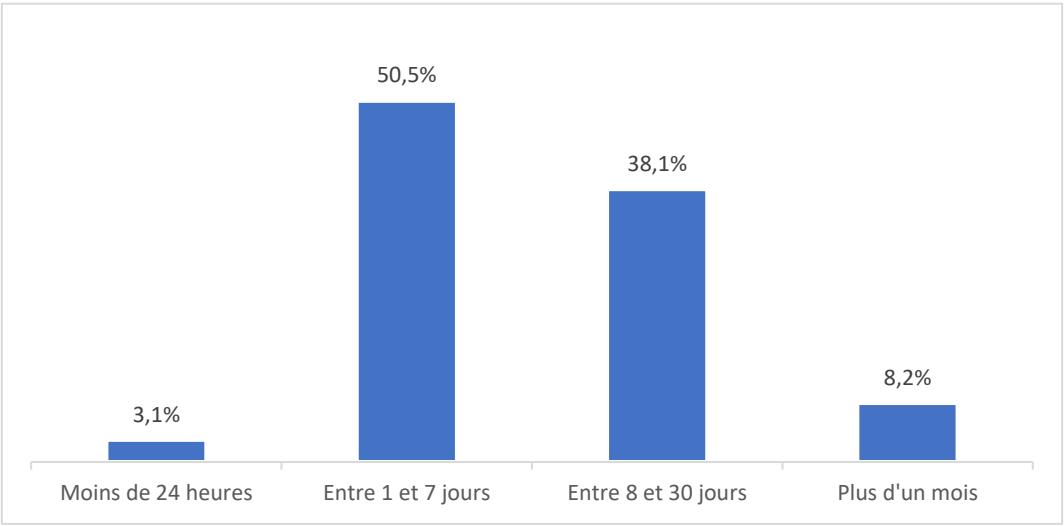

Figure 18: Proportions de chaque intervalle de temps utilisé par les vétérinaires espaçant les valences pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 97)

4. Dilution et/ou injections multiples d'une même dose vaccinale

Sur les 241 réponses, quatre personnes (soit 1,7%) ont répondu diluer le vaccin avant de l'injecter à un animal sensibilisé.

De la même manière, un répondant a indiqué administrer une même dose vaccinale en plusieurs fois, sans pour autant détailler le protocole par la suite. A contrario, 47 vétérinaires n'utilisant pas cette stratégie ont cependant détaillé un protocole d'espacement des injections d'un même vaccin, ils ont été regroupés dans les réponses « Non mais ».

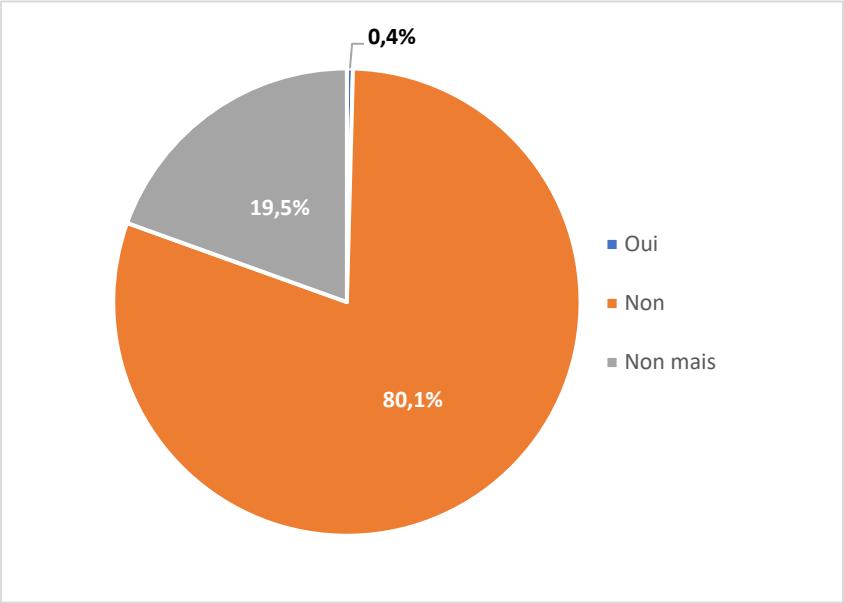

Figure 19: Parts des répondants concernant la stratégie consistant en des injections multiples d'une même dose vaccinale pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 241)
Oui : répondeurs utilisant la stratégie
Non mais : répondeurs indiquant ne pas employer la stratégie mais fournissant des détails sur son utilisation
Non : répondeurs n'utilisant pas cette stratégie et n'ayant fait remonter aucun détail

5. Autres stratégies évoquées

13,3% des répondants ont signalé utiliser d'autres stratégies que celles évoquées dans le questionnaire. Sur un nombre total de 39 propositions de nouvelles stratégies, 20,5% ont suggéré une hospitalisation de l'animal après sa vaccination. De même, un traitement homéopathique ou à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été chacun décrit comme stratégie par 17,9% des répondants.

Enfin, d'autres stratégies, moins fréquemment citées ont été soumises : l'arrêt de l'utilisation de certaines valences ou l'arrêt total de la vaccination, le remplacement de la valence L4 par la valence L2, la vaccination sur des horaires matinaux, l'utilisation d'une dose non complète de vaccin, et le dosage d'anticorps spécifiques.

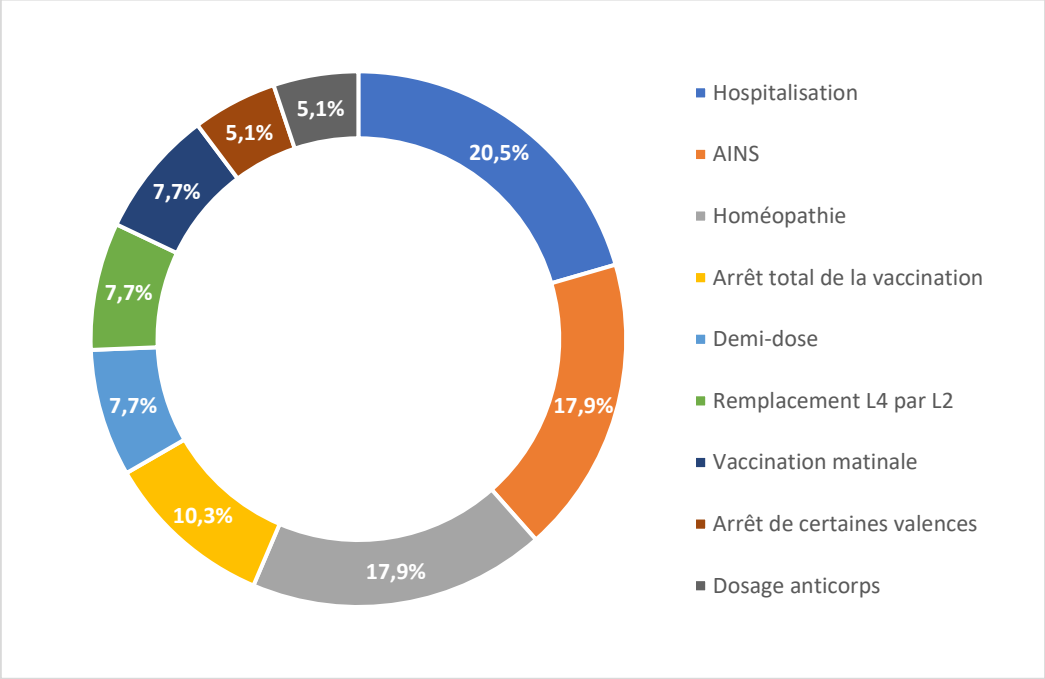

Figure 20: Proportions des différentes stratégies non suggérées dans l'étude mais utilisées par 13,3% des vétérinaires répondants pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin (n = 39)

F. Estimation des récidives

Une seule personne n'a pas donné de réponse à la question « Comment estimez-vous le nombre de récidives (nouvelles réactions d'hypersensibilité post-vaccinales) de ces chiens ? » sur les 241 vétérinaires revaccinant des chiens sensibilisés à un vaccin.

Chaque catégorie de réponse correspondait à un intervalle de fréquence : « Aucune » correspondant à l'absence de récidive, « Peu fréquentes » correspondait à un pourcentage de récidive inférieur à 25%. « Fréquentes » et « Très fréquentes » correspondaient aux intervalles contenant respectivement 25 à 50% et 50 à 75% de récidives. Enfin, lorsque les récidives survenaient dans plus de 75% des cas, il convenait de cocher la réponse « Quasi-systématiques ».

En globalité, avec pour quasiment tous les répondeurs la mise en place d'une ou de plusieurs stratégies, la revaccination des chiens sensibilisés n'a pas donné ou a donné très peu de réactions d'hypersensibilités de type I. 57,1% (intervalle de confiance [50,6 – 63,4%]) ont estimé avoir moins de 25% de récidives et 31,7% (intervalle de confiance [25,8 – 38,0%]) ont répondu n'avoir jamais de récidive après la revaccination de l'animal.

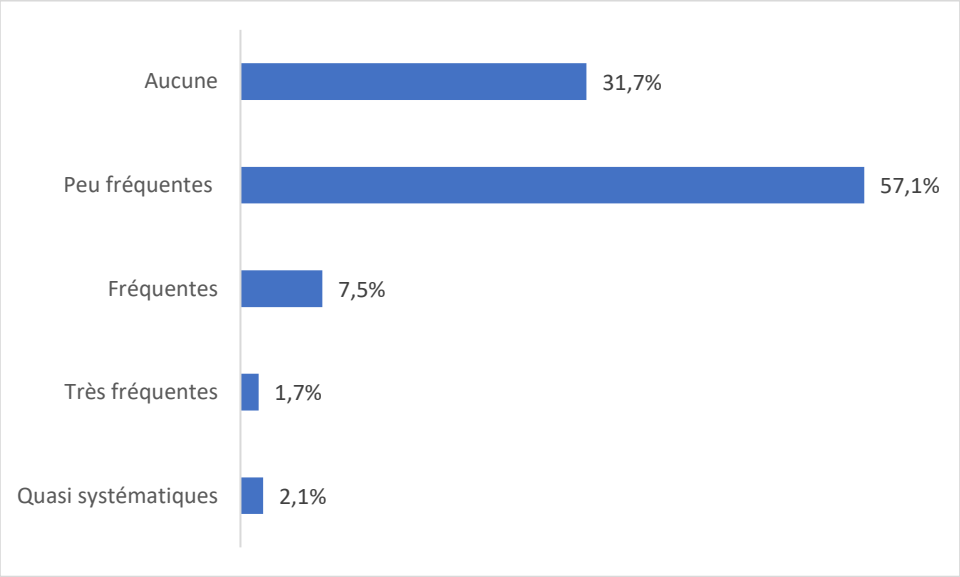

Figure 21: Parts des fréquences de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate estimées après la revaccination de chiens sensibilisé à un vaccin (n = 240)

L'estimation des fréquences de récidives pour chaque stratégie utilisée a été étudiée et a montré des résultats sensiblement proches des résultats globaux ci-dessus. Le tableau XI regroupe ces fréquences pour les catégories « Aucune » et « Peu fréquentes » qui ont représenté à elles deux, la majorité des réponses quelle que soit la stratégie employée.

Tableau XI: Tableau récapitulatif des fréquences de récidives pour les catégories "Aucune" et "Peu fréquentes" obtenues pour chaque grande stratégie mise en place pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin

	Utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale	Changement de la marque du vaccin	Séparation des valences	Espacement temporel des valences
Nombre total de réponses	207	96	136	97
Fréquences catégorie « Aucune »	29,0%	30,2%	25,0%	20,6%
Fréquences catégorie « Peu fréquentes »	60,4% [53,4 – 67,1]	60,4% [49,9 – 70,3]	62,5% [53,8 – 70,1]	67,0% [56,7 – 76,2]

De même, l'ensemble des réponses pour ces deux catégories, « Aucune » et « Peu fréquentes », a été étudié par rapport au nombre de stratégies utilisées.

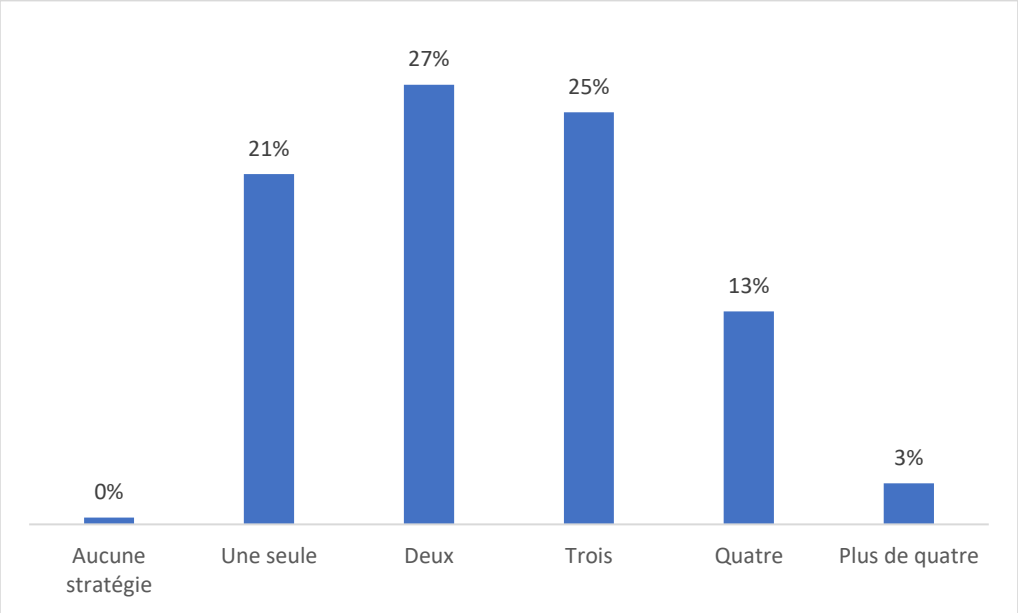

Figure 22: Proportions du nombre de stratégies utilisées par les vétérinaires estimant n'avoir pas ou peu de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate après la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin
(n = 240)

G. Estimation d'une stratégie idéale

Concernant la partie sur l'estimation par les répondants d'une stratégie plus efficace qu'une autre, des corrections ont pu être apportées. En effet, une réponse « Non » à la question « [...] avez-vous trouvé une stratégie plus efficace que les autres ? » mais où une stratégie est ensuite cochée comme idéale, a été reclassée comme une réponse « Oui ».

La majorité, soit 69,7% (intervalle de confiance [63,5 – 75,4%]) des vétérinaires revaccinant des chiens sensibilisés à un vaccin, n'ont pas estimé qu'une stratégie soit idéale et plus efficace que les autres. Et, selon ceux estimant qu'une stratégie idéale existe, 66,2% ont considéré que l'utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminiques avant la nouvelle injection vaccinale est plus efficace que les autres stratégies listées

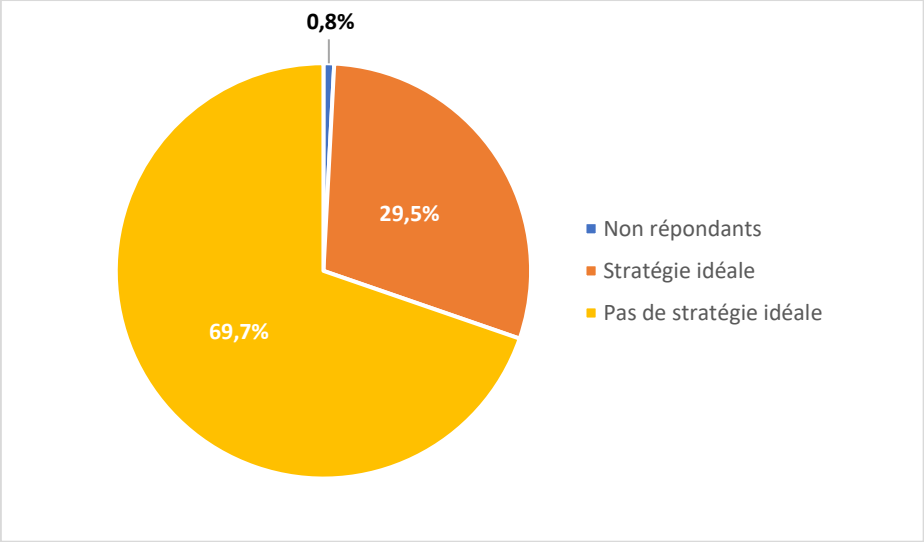

Figure 23: Part des répondants estimant qu'une stratégie est plus efficace que les autres pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin (n = 241)

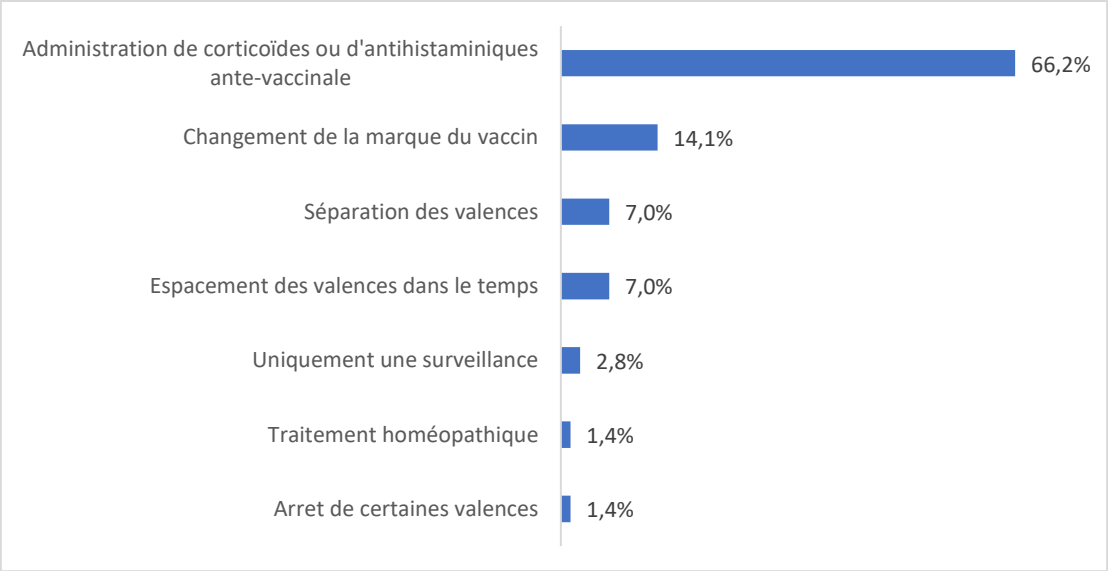

Figure 24: Parts des stratégies considérées comme idéale par les vétérinaires estimant qu'une stratégie est plus efficace que les autres pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin (n = 71)

III. Discussion

A. Les réponses et la population ciblée

Malgré un envoi du questionnaire à 2695 structures vétérinaires canines ou mixtes, notre échantillon de 246 réponses reste trop petit et par conséquent la marge d'erreur des résultats est supérieure à 5%.

Le taux de réponse de 9,1% à cette enquête est faible comparativement au taux de réponse moyen en France qui est de 13,6% (65). On peut penser qu'aux vues de la rareté des réactions d'hypersensibilité immédiate post-vaccinales, beaucoup de structures vétérinaires n'ont peut-être pas eu de cas. Les vétérinaires n'auraient dont pas vu l'intérêt de répondre à ce questionnaire sans cas précis en tête.

Bien que ce sondage soit appuyé par le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon, il est l'objet d'une thèse vétérinaire et non d'une enquête officielle de pharmacovigilance. Notre étude aurait potentiellement eu plus d'impact s'il avait été suggéré par une institution plus influente comme l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire ou comme l'Ordre National des Vétérinaires Français.

Après plusieurs réflexions il aurait été difficile d'élargir davantage la diffusion du questionnaire au panel ciblé autrement que par la collecte d'adresse mail à travers l'annuaire vétérinaire ROY. Néanmoins, l'ensemble des réponses nous permet de montrer une tendance des stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens sur le terrain.

B. L'estimation de la fréquence d'apparition

Avant même la publication de Lohezic sur l'état des lieux chiffré des effets indésirables graves post-vaccination, cette enquête propose d'estimer la fréquence d'apparition de cas d'hypersensibilité de type I dans la population des chiens vaccinés. Bien que cela ne soit qu'une estimation de fréquence, elle devait notamment servir à connaitre une approximation de la taille de l'échantillon à utiliser pour le sondage de l'étude rétrospective suivante.

Au niveau international, Moore *et al* ont publié aux Etats-Unis, en 2005 une prévalence des effets indésirables incluant les hypersensibilités à 38,2 cas pour 10 000 chiens vaccinés (59) (soit un chien sur 262 chiens vaccinés). Miyaji *et al* ont également publié en 2012 des résultats au niveau du Japon, avec une prévalence de 359 cas sur 57 300 chiens vaccinés (66) (soit un cas sur 160 chiens vaccinés). De même, depuis novembre 2018, Lohezic a pu apporter des chiffres sur ce sujet au niveau de la France, avec un cas d'hypersensibilité sur 42 101 chiens vaccinés (2). Il a été intéressant de comparer ces chiffres avec ceux retrouvés dans cette enquête (soit un cas pour 266 chiens).

Ainsi, après analyse statistique (cf. ANNEXE II) il a été mis en évidence des différences significatives entre la fréquence des cas estimés dans le questionnaire et la fréquence publiée par Lohezic (p-value < 2,2e-16). De même avec la fréquence publiée par Miyaji *et al* (p-value < 2,2e-16). A contrario, l'estimation de la fréquence d'apparition de cas semble proche de celle retrouvée par Moore et son équipe (p-value = 0,6352).

L'observation d'une différence assez importante, notamment avec les chiffres français, est tout à fait compréhensible tout d'abord par la faible taille de notre échantillon : 223 répondants, soit 4,0% de la population ciblée. Mais également par le fait que dans l'enquête présentée ici la fréquence est approximative. Elle a en effet été calculée à partir d'estimations et non à partir de chiffres exacts qui auraient été difficilement récupérables.

De plus les deux questions qui ont permis d'obtenir une estimation de fréquence ont pu être considérées comme difficiles par les sondeurs, notamment pour la question concernant l'estimation du nombre de chiens vaccinés dans leur clientèle. Malgré l'aide calculatoire proposée en commentaire de la question, certains vétérinaires ont pu considérer judicieux de mettre le nombre de doses vaccinales commandées sur l'année, pouvant n'inclure que les principales valences et non les valences moins courantes.

Il est également possible qu'en dépit de ne considérer que les réactions d'hypersensibilités immédiates (œdèmes de la face, urticaire et chocs anaphylactiques) comme expliqués dans le questionnaire, certains répondants aient pris en compte d'autres réactions comme par exemple les réactions locales bénignes au niveau du site de l'injection vaccinale. Ceci expliquerait pourquoi certains nombres annuels de cas de réactions d'hypersensibilité immédiate ont pu être estimés supérieurs à 20 par des vétérinaires répondants.

Cette dernière explication pourrait également justifier le fait que la fréquence observée dans cette étude soit proche de celle des États-Unis, où leur prévalence a été calculée sur des effets indésirables graves ne regroupant pas seulement les symptômes sévères d'une hypersensibilité immédiate.

C. La non-revaccination

En très grande majorité, les vétérinaires répondants revaccinent les chiens qui ont présenté un épisode d'hypersensibilité de type I après une injection vaccinale. Un biais peut exister car il est plausible que les vétérinaires qui ne revaccinent pas ces animaux sensibilisés n'aient pas vu l'intérêt de répondre à ce sondage sur les stratégies mises en place pour la revaccination. Ainsi, la part des vétérinaires qui ne revaccinent pas ces individus est possiblement sous-estimée.

Là encore l'arrêt de la vaccination est à choisir au cas par cas. Certains experts en médecine préventive recommandent, lorsque cela est possible et après avoir bien étudié la balance bénéfices/risques, de ne pas revacciner les chiens qui ont eu des réactions d'hypersensibilités immédiates sévères dont le pronostic vital a été mis en jeu (49).

D. Les stratégies utilisées par les vétérinaires praticiens français

Il est évident que la mise en place d'une stratégie particulière pour revacciner un animal sensibilisé aux vaccins dépend de l'animal en lui-même, de la gravité de sa première réaction, du vaccin avec lequel il a été vacciné, de ses antécédents médicaux, *etc*. Cependant, dans cette étude les stratégies listées sont celles les plus fréquemment réalisées en règle générale par les vétérinaires français interrogés.

Il est possible que certains vétérinaires utilisent d'autres stratégies en parallèle de celles auxquelles ils ont répondu, sans forcément les mentionner (hospitalisation, traitement homéopathique, *etc*). Néanmoins, la majorité des répondants qui revaccinent les animaux sensibilisés à un vaccin, couple leur stratégie avec au moins une ou deux autres.

1. Utilisation de molécules ante-vaccinale

D'après les résultats de l'enquête, la plupart des répondeurs administrent des corticoïdes ou des antihistaminiques avant de revacciner un animal sensibilisé aux vaccins. Il s'agit de la technique la plus utilisée dans cette situation par les vétérinaires français répondants.

a. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont la classe thérapeutique la plus employée en ante-vaccinal pour revacciner des chiens qui ont déjà eu un épisode de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale. Le protocole le plus utilisé est l'administration de dexaméthasone à dose anti-inflammatoire de 0,1 mg/kg, en une unique administration sous-cutanée 30 minutes à 6 heures avant l'injection vaccinale.

La classification des différents types de doses administrées reste complexe à analyser puisqu'il est difficile de dire si un corticoïde administré à dose immunosuppressive possède réellement cette action sur l'organisme lors d'une prise unique et non chronique. De même, il est difficile de savoir si les doses intermédiaires (doses comprises entre les doses anti-inflammatoire et immunosuppressive classiques) possèdent une quelconque action néfaste sur les acteurs de l'immunité.

Bien que les corticoïdes soit le traitement préventif le plus utilisé en amont de la revaccination et que 47 vétérinaires répondants estiment que leur utilisation représente la stratégie idéale dans ce contexte, aucune étude n'a pu justifier leur intérêt dans le but de prévenir des effets indésirables allergiques (25).

Les corticoïdes inhibent la phospholipase A2 permettant de limiter la synthèse de médiateurs de l'inflammation que sont les prostaglandines et les leucotriènes (5, 6). Cependant, contrairement à ce que pensent les répondants, ils ne permettraient pas de prévenir une réaction sévère d'hypersensibilité de type I telle qu'un choc anaphylactique et de surcroît ils endommageraient la réponse immunitaire souhaitée (9).

Ainsi en utilisant cette stratégie, l'efficacité vaccinale ne peut être garantie, d'autant plus s'ils sont utilisés à des doses immunosuppressives comme c'est le cas pour au moins 4,5% des répondants de l'étude.

b. Les antihistaminiques

De manière moins courante, certains vétérinaires utilisent des antihistaminiques comme traitement préventif des effets d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale.

L'association chlorphénamine-hydroxyzine (Histacalmine ® - antihistaminique H1 possédant une AMM vétérinaire) est, sans grande surprise, retrouvée en grande majorité. Néanmoins, quelques vétérinaires utilisent un antihistaminique H1 plus fréquemment rencontré dans la pharmacopée humaine : la prométhazine (Phenergan ®). L'ensemble de ces antihistaminiques H1 sont connus comme traitement thérapeutique (et non préventif) des atteintes cutanées allergiques tels que le prurit et l'urticaire (7).

Dans cette étude, l'association des deux principaux antihistaminiques est administrée aux doses recommandées dans les RCP soit une dose journalière de 0,14 mg/kg de chlorphénamine et de 4,2 mg/kg d'hydroxyzine pour l'Histacalmine ® (16). Dans l'étude ici menée, leur administration est réalisée en plusieurs fois avec une prise le plus souvent entre 0 et 30 minutes avant l'injection vaccinale. Il est donc très plausible que ce traitement soit initié le jour de la vaccination puis ensuite poursuivi sur la journée ou les jours suivants.

Les vétérinaires utilisateurs de la prométhazine l'administrent entre 1,5 et 2 mg/kg chez le chien, que ce soit par voie parentérale ou par voie orale. Ces doses sont comparables aux posologies conseillées par certains spécialistes en dermatologie vétérinaire pour le traitement de dermatites allergiques : 1 à 2,5 mg/kg par voie orale en une à deux prises journalières (67). Comparativement, chez l'Homme cette molécule est utilisée à la dose comprise entre 1,2 et 3,2 mg/kg par voie orale avec possibilité de renouveler les prises toutes les quatre heures au besoin. Et, elle peut également être administrée par voie injectable entre 1,2 à 1,6 mg/kg, notamment lors de « réactions anaphylactiques » (68, 69).

Dans la littérature scientifique, l'utilisation d'antihistaminiques est controversée. En effet, bien que certains experts estiment qu'ils n'ont que peu d'effets sur les réactions allergiques (9), d'autres ne voient pas de contre-indications à les utiliser en amont de la vaccination (49, 62). Dans les pays anglosaxons, l'administration sous-cutanée ou intra-musculaire d'antihistaminiques H1 tels que la diphenhydramine, *a minima* 15 minutes avant l'injection vaccinale, est particulièrement conseillée pour les chiens ayant eu des effets indésirables graves d'hypersensibilité immédiate (62).

2. Changement de marque et/ou de valence du vaccin

a. Changement de la marque du vaccin

Finalement le changement de la marque du vaccin incriminé n'est que la 4ème stratégie la plus utilisée pour la revaccination d'un chien sensibilisé par les vétérinaires répondants avec 39,8% de réponses positives pour cette solution.

Le fait qu'elle soit moins utilisée que les autres pourrait être expliqué par l'aspect financier. Le changement de marque d'un vaccin pour seulement un nombre limité d'individus nécessite souvent l'achat d'une grande quantité de doses vaccinales puisque celles-ci ne sont généralement pas vendues à l'unité. Ainsi, pour un vétérinaire qui ne veut pas changer de marque de vaccin pour l'ensemble de ses patients, le coût de la revaccination de ces animaux avec un vaccin de marque différente est non négligeable.

De plus, bien que cette stratégie soit recommandée par la WSAVA, elle peut s'avérer non concluante puisque la composition des vaccins est sensiblement la même d'une marque à une autre (49).

Enfin, à noter que les vétérinaires utilisant cette stratégie, utilisent parfois par la même occasion la stratégie qui consiste en la séparation des valences, et cela sans forcément l'avoir notifié dans les réponses de l'étude. En effet, comme vu précédemment, la majorité des vaccins disponibles en France sont tétravalents. S'il est considéré que six valences sont fréquemment utilisées (C-H-P-Pi-L-R), il est possible qu'en changeant de marque de vaccin, un vétérinaire puisse par exemple passer d'un vaccin à cinq ou six valences à des vaccins tétravalents associés à des vaccins bivalents. Ceci expliquerait notamment pourquoi certains répondeurs ont indiqué changer de marque de vaccin, et détaillé par la suite la séparation des valences tout en déclarant ne pas utiliser cette dernière stratégie.

b. Séparation des valences

Au vu des résultats, plus de la moitié des vétérinaires interrogés utilise cette stratégie qui consiste à séparer la vaccination en plusieurs vaccins mono à tétravalents.

Cependant, la séparation des valences peut ne pas être vue comme une stratégie particulière pour certains vétérinaires, qui, utilisent généralement déjà des vaccins dont certaines valences sont séparées. En effet, seuls trois vaccins couplent les six valences fréquemment rencontrées. La plupart des vaccins sont tétravalents et alors utilisés couplés à des valences mono- ou bivalentes. Il est donc difficile de dire avec certitude que les résultats positifs pour cette stratégie correspondent à une réelle méthode utilisée spécifiquement pour les chiens sensibilisés à un vaccin et non à un protocole utilisé à l'ensemble de la clientèle.

Généralement, ceux indiquant utiliser cette stratégie dissocient l'ensemble des valences essentielles CHP du reste des autres valences. Sur le marché français il n'est pas possible de vacciner contre ces trois maladies essentielles tout en séparant leur injection une à une. En effet, seul le vaccin contre la parvovirose est utilisable en dose monovalente. Bien qu'aucun commentaire dans la partie « autres » n'ait été fait en ce sens, il aurait pu être judicieux de rajouter la proposition CH-P, seule possibilité de séparation pour une unique vaccination « core ».

La grande majorité des répondants sépare systématiquement la dose pour la leptospirose, de la dose pour la rage, impliquant alors une vaccination en deux voire trois injections pour ceux les séparant également de la dose CHP.

Certains vétérinaires indiquent en commentaire arrêter la vaccination contre certaines valences comme la rage. Leur réflexion s'appuie sur le principe de la vaccination raisonnée. Il n'y a nul doute que la vaccination contre le vaccin rage pour des chiens sensibilisés ne sortant pas du territoire français n'est pas recommandée. Néanmoins, l'arrêt de la vaccination contre la leptospirose est discutable et doit bien tenir compte de tous les paramètres épidémiologiques de la maladie, étant donné que ce vaccin est considéré comme essentiel en France (22, 28).

c. Espacement dans le temps des valences

Quasiment les trois-quarts des personnes qui séparent des valences pour la revaccination, vont également appliquer un protocole d'espacement temporel des différentes injections.

Même s'il est possible d'imaginer que l'utilisation de plusieurs vaccins monovalents augmenterait la probabilité d'apparition du risque d'effets secondaires graves, cela reste une stratégie recommandée dans la littérature internationale. En effet, comme évoqué précédemment, il semblerait que les vaccins multivalents soient les plus réactogènes et ceux qui induiraient le plus de réactions d'hypersensibilité immédiate (12, 19, 62).

La séparation et l'espacement dans le temps de différentes valences sont donc conseillées pour la revaccination des chiens qui ont déjà eu un antécédent de réaction post-vaccinale (49, 55, 62), mais également pour les chiens de moins de 10 kg ayant ou non réagi à un vaccin (19).

Parmi les résultats du questionnaire, très peu de vétérinaires espacent les injections sur une même journée. Au contraire, la moitié attendent entre 24 heures et une semaine avant de réaliser une nouvelle injection vaccinale, et 46,3% attendent plus d'une semaine. Aucun consensus n'est notifié par la WSAVA ou autres groupes d'experts quant au temps d'attente entre chaque injection. Cependant, Tizard conseille, pour les chiens de petite race, un espacement de deux à quatre semaines entre une vaccination avec des valences essentielles et une vaccination avec des valences non-essentielles (19). Ce protocole semble pouvoir être également applicable à des chiens sensibilisés aux vaccins dont une vaccination non essentielle est préconisée ou demandée par les propriétaires.

3. Dilution ou injection en plusieurs fois de la dose vaccinale

Une infime part des vétérinaires diluent la dose vaccinale avant de l'injecter à un chien sensibilisé à un vaccin (moins de 1,7%). Bien que cela aurait pu être intéressant, aucune information supplémentaire n'a été demandée concernant les méthodes de dilution.

Concernant l'administration en plusieurs fois d'une même dose vaccinale, les réponses apportées par les répondants sont floues. En effet, d'après les résultats, seule une réponse positive a été retrouvée mais aucun protocole n'a ensuite été détaillé ; et dans un sens inverse 47 vétérinaires ont détaillé un protocole tout en n'indiquant ne pas utiliser cette stratégie. Il est donc très complexe de différencier si la stratégie a été réellement réalisée par ces 48 répondants. Il est possible que la partie du questionnaire sur les détails de ces injections ait été mal-comprise et remplie par erreur.

Il aurait été plus judicieux que chaque réponse positive pour l'utilisation d'une stratégie renvoie directement à une page dédiée. De même, il aurait été préférable que toutes les parties détaillants les protocoles pour chaque stratégie ne soient donc pas accessibles à ceux ne les utilisant pas. Or, cela n'a pas pu être possible avec la plateforme Google Forms, car les questions sur les stratégies utilisées étaient regroupées dans un même bloc et non séparées. Même si une phrase explicative invitait les répondeurs n'utilisant pas la stratégie à passer à la page suivante, il est probable que certains vétérinaires aient répondu par erreur à des protocoles qu'ils n'utilisaient pas, dont notamment celui concernant ici l'administration en plusieurs fois d'une même dose vaccinale.

En revanche, la dilution du vaccin et/ou son administration en plusieurs fois est une technique retrouvée en médecine humaine et notamment chez les enfants aux antécédents de réactions allergiques immédiates post-vaccinales. Suivant le résultat de tests intradermiques préalablement effectués avec le vaccin, l'enfant reçoit le vaccin en deux à cinq injections, dont la première est éventuellement diluée au dixième (70).

En médecine vétérinaire, ce protocole n'est pas ou peu décrit, expliquant pourquoi un très faible nombre de répondants ont déclaré adopter une de ces deux stratégies.

4. Aucune stratégie

Moins de 1% des vétérinaires français de cette enquête n'utilisent pas de stratégie particulière pour revacciner un animal qui a eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale. Cela parait compréhensible au vu du risque de récidives important voire inévitable qu'implique une hypersensibilité de type I après une nouvelle exposition avec un même allergène.

On peut espérer que ces répondants pensaient à des réactions post-vaccinales bénignes et non à des réactions allergiques graves. Quoi qu'il en soit, les risques doivent être exposés aux propriétaires, et dans le cas de réactions allergiques sévères, il est généralement appréciable de proposer une stratégie et d'effectuer la revaccination avec leur consentement éclairé.

5. Autres stratégies

Plusieurs autres stratégies, non mentionnées dans le questionnaire, ont été évoquées par 13,3% des vétérinaires répondants.

Les fréquences calculées pour chaque stratégie sont discutables car ce ne sont que des suggestions apportées et entreprises par certains vétérinaires. Il est possible que d'autres les utilisent également sans l'avoir mentionnée, notamment la surveillance via une hospitalisation de l'animal concerné.

a. Surveillance

La surveillance n'a pas été considérée comme une stratégie particulière et n'a donc pas été évoquée dans le questionnaire autrement que dans la catégorie « Aucune stratégie ». Néanmoins, il aurait sûrement été plus judicieux de la différencier de cette dernière catégorie puisque l'hospitalisation de l'animal a tout de même été mentionnée dans les commentaires par 20,5% des vétérinaires utilisant une autre stratégie.

Il n'est généralement pas conseillé de l'utiliser comme unique stratégie pour la revaccination des chiens sensibilisés. Là encore, aucune durée de surveillance n'est communément conseillée par les spécialistes. Cependant, comme dans la plupart du temps les réactions d'hypersensibilité de type I surviennent dans les minutes à l'heure qui suivent le contact avec l'allergène (57), une surveillance minimale de 30 minutes peut être opportune (25). De même, une hospitalisation sur une durée de 24h est particulièrement indiquée pour les individus dont la première réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale a porté atteinte au pronostic vital (49).

La vaccination matinale a également été évoquées à plusieurs reprises. Elle est tout à fait raisonnable puisque, si elle est associée à une hospitalisation, elle permet au vétérinaire de surveiller directement l'animal, de manière plus efficace étant donné que cette surveillance va couvrir un plus grand nombre d'heures de présence du professionnel. De la même manière, si l'hospitalisation n'est pas entreprise, le propriétaire aura tout de même la possibilité de ramener son chien sur les horaires d'ouverture de la structure, et donc un vétérinaire pourra plus rapidement se rendre disponible en urgence si une réaction d'hypersensibilité grave survient dans les minutes ou heures qui suivent l'injection vaccinale.

b. Homéopathie

Certains vétérinaires ont suggéré l'utilisation de l'homéopathie comme stratégie à la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin. Cette médecine douce est contestée en santé humaine comme animale.

En l'absence d'effets secondaires propres et d'effets significativement prouvés sur la réponse immunitaire, l'homéopathie, souvent sollicitée par les propriétaires, semble envisageable en complément d'une ou de plusieurs autres stratégies.

Le Thuya 9 CH et le Silicea 9 CH sont généralement utilisés chez l'Homme et proposés à l'animal pour prévenir et lutter contre les effets indésirables des vaccins (71) bien qu'aucune étude scientifique n'ait démontré une quelconque efficacité, notamment dans la prévention de l'hypersensibilité immédiate. De plus, leur utilisation est globalement conseillée le soir et le lendemain de la vaccination, ainsi la prévention d'une réaction allergique immédiate par ce protocole est donc très peu plausible.

c. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

L'utilisation d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) a également été mentionnée à plusieurs reprises.

Ces molécules inhibent les cyclooxygénases (Cox) 1 et 2 limitant ainsi la production de prostaglandines impliquées dans le processus de l'inflammation. Elles sont généralement employées pour limiter la fièvre, la douleur et l'inflammation, et n'ont normalement pas d'effet immunosuppresseur comme les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (6).

Ils peuvent être recommandés pour la prise en charge de l'inflammation locale bénigne engendrée par la vaccination (19). Mais les effets des AINS sur la prévention des réactions d'hypersensibilités immédiates post-vaccinales sont très peu connus à l'heure actuelle. En revanche, une étude semble montrer que l'utilisation d'AINS ciblant notamment les Cox-2 pourraient nuire à la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B chez l'Homme (72), rendant potentiellement la réponse immunitaire post-vaccinale moins protectrice.

d. Administration d'une dose vaccinale non complète

Trois vétérinaires ont évoqué administrer une demi-dose ou une dose non complète aux animaux ayant présentés des réactions post-vaccinales.

Cette suggestion ne doit pas être une stratégie à envisager puisqu'une dose non complète d'un vaccin, même à des chiens de petite taille, ne permet pas de garantir une protection immunitaire efficace contre les valences utilisées. En effet, les doses vaccinales ne sont pas conçues par rapport au poids ou à l'âge d'un individu. Mais, elles sont élaborées en fonction de la quantité minimale d'antigène permettant de stimuler le système immunitaire de manière suffisamment efficace pour développer une protection immune (19).

De même, la réduction de la dose vaccinale n'implique pas une réduction des effets adverses secondaires (19), notamment dans le cas des réactions d'hypersensibilités de type I qui peuvent survenir même après contact avec une faible quantité d'allergènes (59).

A noter qu'il est possible de trouver aux États-Unis des doses vaccinales moins volumineuses - de 0,5mL - pour les chiens de petits gabarits. Cependant, la dose antigénique contenue dans ces vaccins reste la même que celle couramment retrouvée dans des volumes d'un millilitre (1).

e. Remplacement de L4 par L2

Comme expliqué précédemment, les nouvelles valences leptospirose contre quatre sérogroupes (L4) sont souvent perçues comme une vaccination à risque notamment par certains propriétaires et éleveurs, voire même par certains vétérinaires qui préconisent alors de la remplacer par la valence L2. C'est effectivement une stratégie qui a été suggérée par 7,7% des vétérinaires répondants.

La fréquence de réactions néfastes (dont potentiellement des réactions d'hypersensibilité de type I) à la suite de l'injection du vaccin L4 a été estimée à 0,069% par une étude britannique, contre 0,015% pour le vaccin L2 (60). Malgré tout, une potentielle meilleure innocuité du vaccin L2 ne doit pas justifier un remplacement du vaccin L4 par le vaccin L2, puisque dans les deux situations la prévalence de réactions post-vaccinales est extrêmement rare.

Pour rappel, en France, la leptospirose est considérée comme une valence essentielle (22, 28). Il est vivement recommandé d'utiliser la valence contenant le plus de sérogroupes différents, puisque *L. interrogans* sérogroupe *Australis*, retrouvée sur la quasi-totalité du territoire français et responsable de la plupart des cas de leptospirose, est uniquement présente dans le vaccin L4 (34, 35). Ainsi, l'évaluation du rapport bénéfice/risque est essentielle avant d'envisager d'arrêter ou de remplacer la valence leptospirose L4 par l'ancienne valence L2, notamment pour les chiens fortement exposés au sérogroupe *Australis*.

f. Sérologie

Analogiquement à ce qui a été expliqué auparavant, les tests sérologiques pour titrer les anticorps sériques avant une vaccination permettraient de limiter le nombre de rappels vaccinaux notamment pour les animaux sensibilisés aux vaccins. Bien que les résultats des kits disponibles actuellement en France pour les valences essentielles, sont encore difficilement interprétables (55), deux vétérinaires répondants disent les utiliser pour la revaccination CHP de chiens sensibilisés.

g. Tests dermatologiques intradermiques

Enfin, une dernière stratégie aurait pu être évoquée. Il s'agit des tests allergiques intradermiques avec différents vaccins afin d'utiliser celui qui est le moins réactogène pour la revaccination de l'animal sensibilisé (61). Cependant, ces tests sont peu fréquemment utilisés par les vétérinaires praticiens généralistes, et aucun répondant ne les a suggérés.

E. Récidives et stratégie idéale

Globalement, les vétérinaires utilisant une ou plusieurs stratégies pour revacciner un animal qui a eu un épisode d'hypersensibilité de type I post-vaccinal, estiment n'avoir pas ou très peu (moins de 25%) de récidives.

Il est difficile de savoir avec ce questionnaire si chaque stratégie est efficace, et ce n'était d'ailleurs pas le but de l'enquête. Néanmoins, pour chaque grande stratégie, les vétérinaires observent à peu près les mêmes fréquences de récidives que celles retrouvées sur la globalité des réponses, toutes stratégies confondues. De plus, une grande partie des vétérinaires n'ont pas constaté qu'une stratégie soit plus efficace que les autres.

Enfin, il semblerait que le nombre de stratégies entreprises n'ait pas d'influence sur la fréquence des récidives à partir des estimations données par les répondants. Il est possible d'imaginer qu'une stratégie soit plus efficace que les autres, et que celle-ci, utilisée seule ou couplée à d'autres, permettrait de réduire le taux de récidive des réactions d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale. Cependant, encore une fois, notre échantillon étant faible, il est probable que des variations soient observées sur un effectif plus important.

IV. Bilan

L'étude présentée fait un état des lieux de ce qui se passe au sein des structures vétérinaires françaises à activité canine ou mixte, pour la revaccination de chiens ayant eu une réaction d'hypersensibilité immédiate après l'administration d'un vaccin, avec une marge d'erreur de 6,1%.

Les résultats obtenus permettent d'estimer une fréquence d'un cas d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale pour 266 chiens vaccinés, valeur bien supérieure à ce qui a récemment été retrouvée dans la littérature française sur ce sujet.

Les vétérinaires confrontés à un cas de réaction d'hypersensibilité de type I post-vaccinale sur un chien, revaccinent ces animaux en mettant généralement en place une ou plusieurs stratégies afin de sécuriser cette nouvelle vaccination.

L'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens quelques heures avant l'injection vaccinale est la stratégie la plus employée, avec 184 utilisateurs sur 241 répondants revaccinant des chiens sensibilisés. Elle a également été considérée comme la stratégie idéale dans ce contexte par 19,6% vétérinaires. Néanmoins elle n'est pas recommandée par la plupart des spécialistes, du fait des potentiels effets néfastes sur le développement de la réponse immunitaire.

La séparation des valences, notamment les valences « core » des valences non essentielles, ainsi que l'espacement de leur injection dans le temps sont des solutions encouragées par certains immunologistes vétérinaires. Elles font partie avec le changement de marque du vaccin, des stratégies les plus utilisées par les vétérinaires français interrogés pour la nouvelle vaccination de chiens sensibilisés à un vaccin.

De plus, la dilution associée ou non à l'injection en plusieurs fois d'une même dose vaccinale, stratégie retrouvée notamment en pédiatrie humaine, n'est que très peu utilisée en médecine vétérinaire.

En revanche, d'autres méthodes ont été mentionnées par les répondants de l'enquête, dévoilant de nouvelles stratégies, pas forcément toutes justifiées sur le plan médical et immunologique. Ainsi, certains praticiens administrent une dose vaccinale non complète, utilisent des traitements à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'homéopathie ou remplacent le vaccin L4 par le vaccin L2.

Il est important de garder un regard critique et scientifique sur toutes ces stratégies employées, et de déterminer à juste titre ce qui est le mieux pour l'individu sensibilisé.

Enfin, l'arrêt de la vaccination lorsque le risque devient plus important que son bénéfice pourra être proposé aux propriétaires, notamment lorsque le pronostic vital de l'animal a été engagé lors de la première réaction d'hypersensibilité. En espérant alors que ces animaux bénéficieront d'une immunité collective via la vaccination de leurs congénères non sensibilisés.

Partie 3 : Étude rétrospective sur l'efficacité des stratégies citées à partir des cas du CPVL

I. Matériel et méthodes : Questionnaire des cas déclarés

A. Objectifs

Après avoir pu faire l'état des lieux des différentes stratégies utilisées par les vétérinaires français pour revacciner des animaux sensibilisés à des vaccins par l'étude précédente, l'objectif est maintenant de savoir si ces stratégies semblent efficaces et si l'une d'entre-elles s'avère être meilleure que les autres.

L'étude rétrospective ici présentée, a aspiré à atteindre cet objectif en analysant la situation de chiens déclarés au Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) comme ayant eu une réaction d'hypersensibilité immédiate après l'administration d'un vaccin, au travers d'un questionnaire.

B. Le questionnaire

Le questionnaire de cette étude rétrospective est disponible en ANNEXE III. Il a été réalisé sur la période 2018 – 2019 en coopération avec l'équipe du CPVL.

Là encore, le questionnaire a été réalisé sur la plateforme Google Forms pour les mêmes raisons que celles décrites dans la première étude.

Il était composé de 7 à 35 questions suivant si l'animal concerné a été revacciné ou non. Il a été finalisé en juillet 2019 mais le début du sondage n'a commencé qu'en mars 2020 pour des raisons de praticité et de disponibilité de l'auteur.

Ce questionnaire n'a pas pu être réellement testé en amont étant donné que chaque réponse cible un animal particulier. Néanmoins, il s'appuyait fortement sur le questionnaire de l'étude précédente, et aucune difficulté majeure n'a été rapportée par les répondants.

Pour remplir ce sondage, le vétérinaire interrogé était invité à reprendre le dossier de suivi de l'animal en question, ou à faire appel à sa mémoire s'il s'agissait de la personne qui a déclaré le cas. Ainsi, le temps nécessaire pour remplir le questionnaire était en moyenne de trois minutes lorsque la personne interrogée disposait du dossier de l'animal, mais cela a pu demander un temps un peu plus long si le répondant avait besoin de chercher plus d'informations.

Ce questionnaire se décomposait en plusieurs parties :

- Une introduction a exposé l'objectif du sondage, les raisons pour lesquelles la personne a spécifiquement été interrogée et le temps estimé pour répondre à ce questionnaire. Dans cette même partie, il a été demandé le « Numéro de l'animal » correspondant au numéro de déclaration du cas au CPVL. Celui-ci était donné au préalable aux répondants par l'auteur, afin d'identifier les réponses pour chaque animal.
- Une partie « Revaccination » a permis de savoir si l'animal a été revacciné ou non. Dans le cas où l'animal n'a plus eu de nouvelle injection vaccinale, le répondant passait directement à la partie « Non-revaccination » permettant d'en comprendre les raisons.
- Si l'animal a été revacciné, les stratégies mises en place, ainsi que des détails pour certaines, ont été demandé aux répondeurs, comme dans la première étude.
- Les parties « Récidive ? » et « A propos de la nouvelle réaction » ont apporté des informations sur les potentielles nouvelles réactions vaccinales qui ont suivi la revaccination de l'animal, afin d'identifier si ces dernières appartenaient bien à un tableau d'hypersensibilité de type I.
- Une partie « Et après ? » a informé si l'animal a reçu d'autres injections vaccinales depuis la première revaccination et si cela a conduit à une nouvelle réaction d'hypersensibilité.
- Enfin, dans la partie « D'autres cas ? » les répondants ont été invité à répondre aux estimations de fréquence d'apparition de cas d'hypersensibilité immédiate dans leur clientèle, comme dans le questionnaire de l'étude précédente

C. Sélection des destinataires

La population cible de cette étude rétrospective a été l'ensemble des chiens qui ont eu une réaction d'hypersensibilité de type I à la suite d'une injection vaccinale et qui ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CPVL entre le 1er janvier 2017 et le 30 juin 2019.

Les destinataires de cette enquête étaient donc les vétérinaires de la structure ayant déclaré un de ces cas au CPVL. Il a été possible et ce fût souvent le cas, que le vétérinaire répondant n'était pas le vétérinaire qui a déclaré le cas. Cela n'a que très peu impacté les résultats car pour la plupart, les informations demandées dans le questionnaire étaient retrouvables dans le dossier de suivi de l'animal.

L'étude de Lohezic sur les chiffres de pharmacovigilance sur la vaccination et les effets indésirables n'ayant été publiée que très récemment, l'échantillonnage avant la diffusion de cette enquête n'a pas pu être réalisé au préalable. Cependant, bien que des biais auraient subsisté, l'échantillonnage devait être calculé à partir de l'estimation de la fréquence de cas d'hypersensibilité de type I dans la population de chiens vaccinés, obtenue à partir de la première étude de cette thèse. Or, au vu de la différence significative des fréquences obtenues dans l'étude précédente, il a été préférable de calculer l'échantillon idéal à partir des chiffres de Lohezic.

Ainsi, sur une période de 30 mois, en estimant à 4 260 632 le nombre de chiens vaccinés chaque année et à 1 cas de réaction d'hypersensibilité pour 42 101 individus vaccinés (2) : la taille de la population est de 253 chiens sensibilisés et le taille idéale de l'échantillon devait alors être 153 pour une marge d'erreur de 5% et un niveau de confiance de 95%.

La sélection des cas a été réalisée par l'équipe du CPVL à partir de leur base de données. 77 cas déclarés ont pu être retenus concernant des chiens ayant développés, à la suite d'une injection vaccinale, un ou plusieurs des symptômes suivants : œdème de la face, urticaire, prurit ou choc anaphylactique, associée ou non à un érythème, des vomissements, des diarrhées et/ou des troubles du rythme cardiaque.

Pour chaque cas retenu plusieurs informations étaient systématiquement disponibles : le nom du vétérinaire déclarant et son lieu de fonction (adresse postale, numéro de téléphone et/ou adresse mail), la date et les délais d'apparition de la réaction ainsi que les principaux symptômes associés, et la marque du ou des vaccins incriminés. D'autres informations étaient éventuellement disponibles mais pas toujours renseignées : la race, le nom, l'âge et le numéro de puce du chien ; le code postal et les trois premières lettres du nom des propriétaires.

Après une première analyse de ces 77 cas, six ont été écartés de l'étude par manque d'informations concernant l'animal et ou les propriétaires, rendant son identification auprès des vétérinaires impossible, et deux cas ont été exclus en raison d'un changement de l'équipe vétérinaire de la structure concernée, qui ne possédait aucune information concernant l'animal en question.

Par conséquent, cette enquête rétrospective a porté sur 69 chiens déclarés au CPVL comme ayant eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale, dans 56 structures vétérinaires.

Sur le mois d'avril 2020, toutes les structures vétérinaires ont été contactées par téléphone dans le but de retrouver *a minima* les chiens en question dans les dossiers médicaux des cliniques ou cabinets vétérinaire avec les informations du CPVL. Ensuite a été proposé un entretien téléphonique ou l'envoi du questionnaire par e-mail.

Deux relances par e-mail ont été réalisées, espacées à chaque fois de trois à quatre semaines. Le sondage a finalement été clôturé à la mi-juin 2020.

D. Analyses des données

Comme pour l'analyse du questionnaire précédent, les données récoltées via la plateforme Google Forms ont été exportées dans une feuille de calculs Google Sheets puis Microsoft Excel, pour être ensuite analysées via Microsoft Excel et les logiciels de statistiques R et R studio.

II. Résultats

A. Réponses

56 cliniques ou cabinets vétérinaires ont été rappelés, donnant lieu à 51 réponses sur les 69 cas sélectionnés à partir des déclarations de pharmacovigilance au CPVL entre le 1er janvier 2017 et le 30 juin 2019, soit un taux de réponse de 73,9%.

La marge d'erreur calculée pour un échantillon de 51 dans une population de 253 chiens, avec un indice de confiance de 95%, est de 12,3%. Et ces réponses sont représentatives de 20,2% de la population.

Parmi les 42 vétérinaires répondants, 24 ont favorisé une réponse orale directement par téléphone (soit 57,1%) alors que 18 (soit 42,9%) ont préféré répondre directement sur internet après réception du questionnaire par e-mail.

Aucune réponse n'a été exclue de l'étude.

B. Revaccination

Parmi les 51 chiens étudiés, 60,8% ont été revaccinés au moins une fois après leur première réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale.

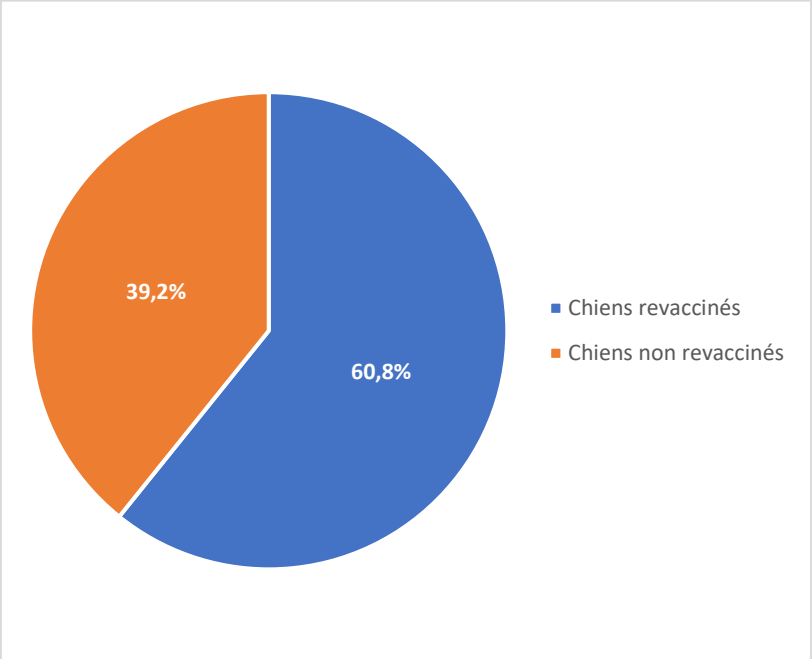

Figure 25: Part de la revaccination parmi les chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale (n = 51)

Les principales raisons de la non-revaccination de certains chiens sensibilisés à un vaccin, ont été le refus des propriétaires dans 40% des cas, ou bien pour 35% des cas, ces animaux n'ont plus été revus dans la clinique après leur épisode d'hypersensibilité immédiate.

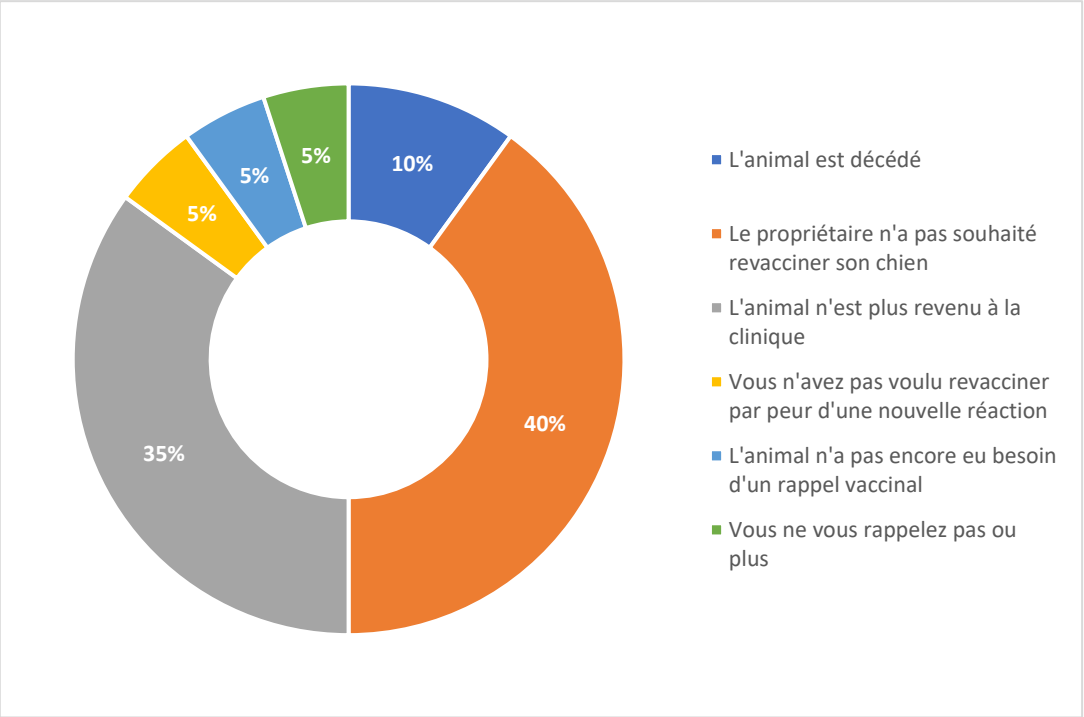

Figure 26: Proportions des différentes raisons de la non-revaccination des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale
(n = 20)

De même, les chiens revaccinés n'ont pas tous eu un protocole particulier de revaccination. 27,6% des chiens revaccinés l'ont été sans mise en place d'une stratégie per-vaccinale particulière.

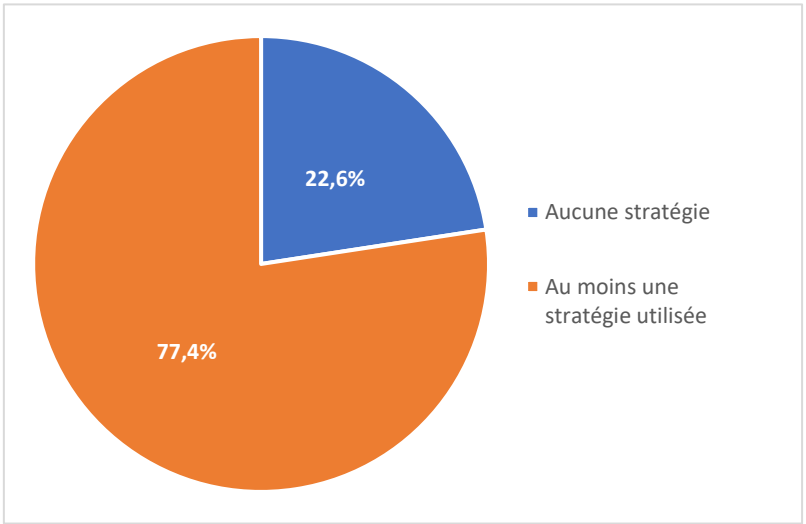

Figure 27: Part des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate, ayant reçu une stratégie particulière lors de leur revaccination
(n = 31)

C. L'absence de récidive

1. Sur l'ensemble des individus

Parmi les 31 chiens revaccinés, seulement 3 ont refait une réaction d'hypersensibilité immédiate à la suite de la nouvelle vaccination, ce qui correspond à un taux de récidive de 9,7%.

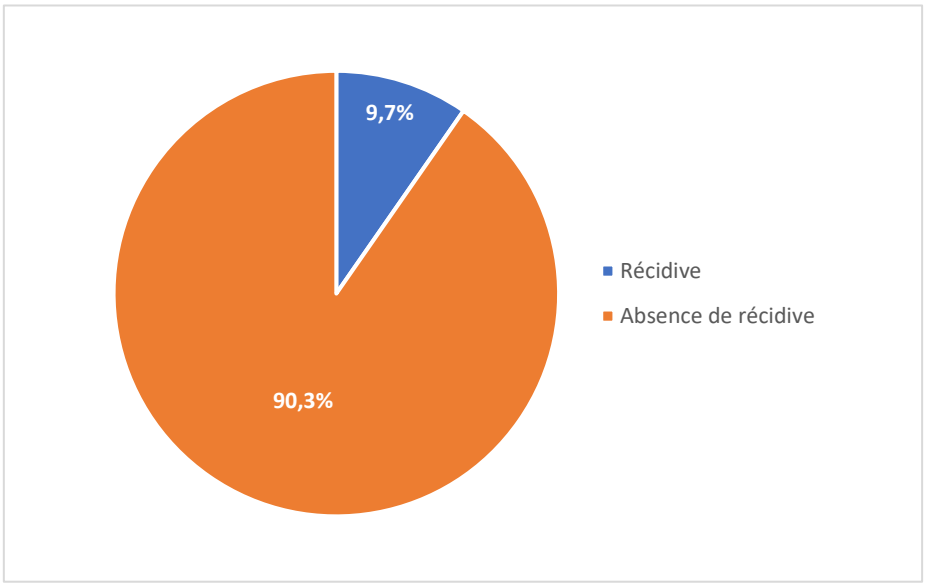

Figure 28: Proportions de récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate suite à la revaccination des chiens déclarés au CPVL
(n = 31)

Les trois cas de récidives ont concerné uniquement des chiens sur lesquels au moins une stratégie avait été entreprise pour la revaccination.

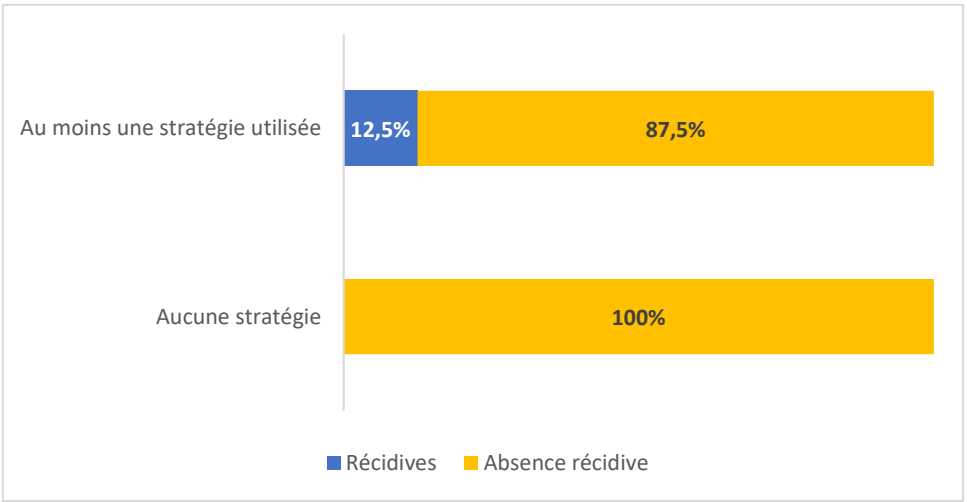

Figure 29: Parts des récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate suivant si les chiens déclarés au CPVL ont reçu ou non une stratégie particulière pour leur revaccination

Enfin, sur l'ensemble des chiens qui n'ont pas refait de réaction d'hypersensibilité post-vaccinale :

- Parmi ceux qui n'ont pas eu de stratégie au préalable 57,1% ont continué à être vaccinés par la suite, et aucune nouvelle réaction n'a été à déplorer.
- Au sein de ceux qui ont eu *a minima* une stratégie pour leur revaccination, 76,2% ont de nouveau été vaccinés, et aucun n'a développé de réaction par la suite.

2. Sur les adultes et les juvéniles

A la question 6 de cette enquête les résultats concernant des primo-vaccinations, c'est-à-dire les rappels sur un chien âgé de moins d'un an, ont été rassemblés dans une catégorie « rappel sur un chiot » et les résultats concernant les rappels annuels ont été rassemblés dans la catégorie « rappel sur un chien adulte ». Les rappels triennaux auraient pu faire partie de cette dernière catégorie, mais aucun chien déclaré n'a été revacciné pour un rappel triennal sur la période étudiée.

Les chiots représentent 25,8% contre 71% de chiens adultes lors de la revaccination. A noter, qu'un vétérinaire répondant a déclaré ne plus se souvenir de quel type de rappel l'animal a reçu.

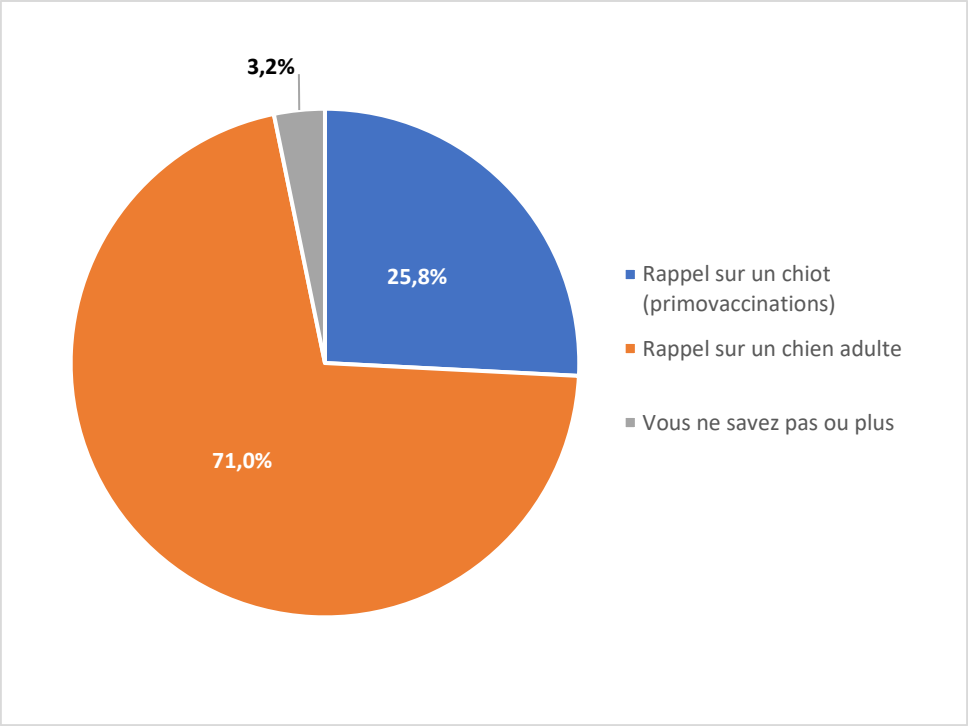

Figure 30: Proportions des rappels concernant un animal juvénile ou adulte au sein des chiens revaccinés qui ont eu une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale déclarée au CPVL
(n = 31)

Les récidives de réaction d'hypersensibilité de type I post-vaccinale ont uniquement concernés des chiens adultes, avec 13,6% de cas sur les chiens déclarés ayant reçu un rappel annuel lors de la revaccination. Aucune récidive n'a été observée chez les chiots.

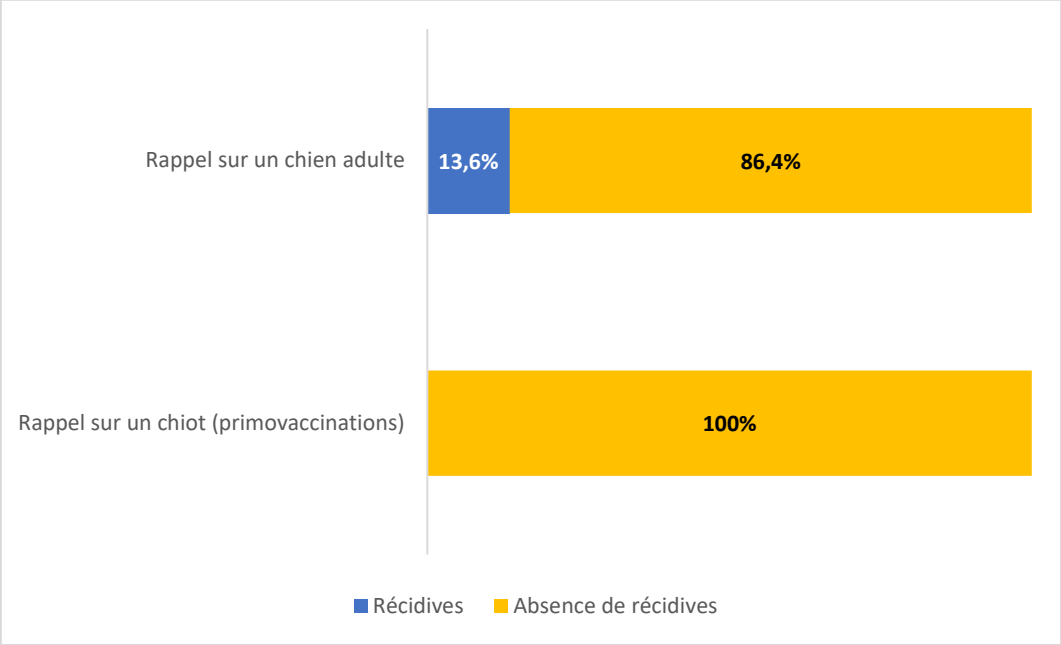

Figure 31: Parts des récidives de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale lors de la revaccination suivant si le rappel concernait un animal juvénile ou adulte

3. Les stratégies utilisées

Concernant les chiens déclarés au CPVL qui n'ont pas fait de récidive au moment de leur revaccination, les mêmes proportions d'entre eux, soit 28,6%, ont eu une seule ou deux stratégies entreprises pour leur revaccination. Et 25% ont été revaccinés sans aucune stratégie particulière.

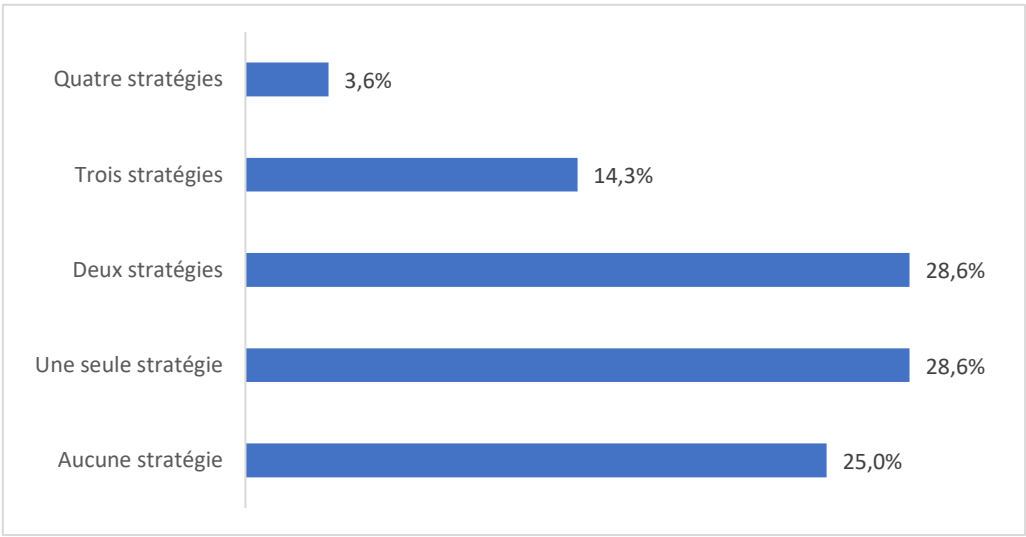

Figure 32: Répartition du nombre minimum de stratégies utilisées pour la revaccination des chiens déclarés au CPVL pour une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale qui n'ont pas présenté de récidive
(n = 28)

Parmi les stratégies utilisées sur les chiens revaccinés n'ayant pas fait de récidive, la plus fréquente était le changement de la marque du vaccin avec 61,9% de chiens l'ayant reçue, suivie de l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale et la séparation des valences avec 47,6% pour chacune de ces stratégies.

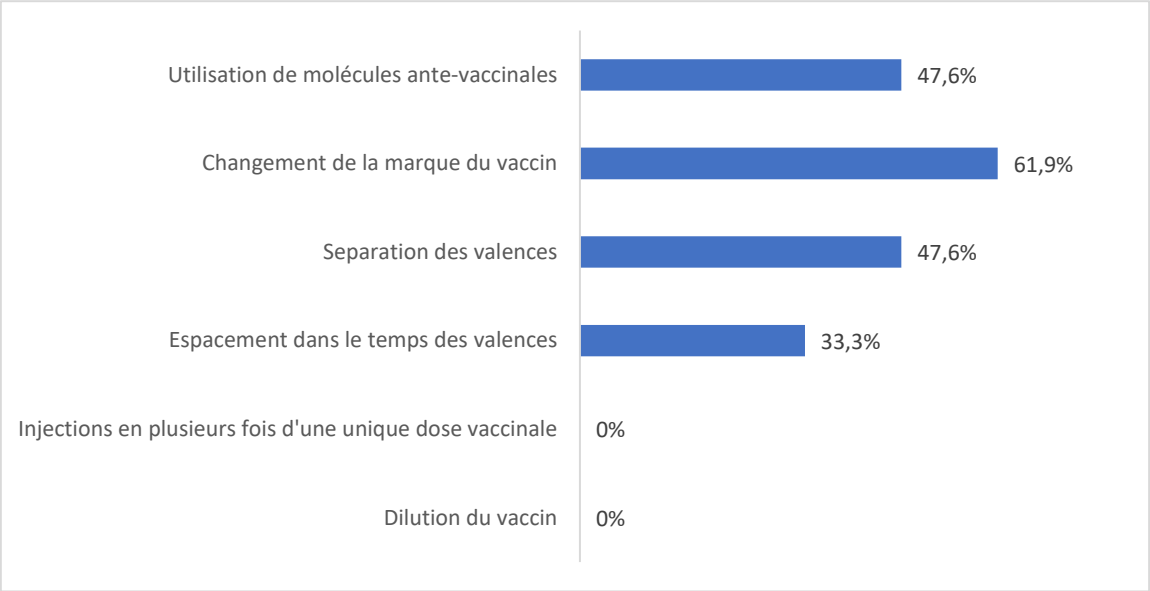

Figure 33: Parts d'utilisation des différentes stratégies entreprises lors de la revaccination des chiens déclarés au CPVL qui n'ont pas présenté de récidive
(n = 21)

Les taux d'efficacité calculés des stratégies employées sont tous supérieurs à 80%, avec un taux plus important pour la stratégie consistant à séparer les valences.

Tableau XII: Estimation de l'efficacité de chacune des stratégies utilisées pour la revaccination des chiens ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale, déclarée au CPVL

	Utilisation de corticoïdes ou d'antihistaminique ante-vaccinale	Changement de la marque du vaccin	Séparation des valences	Espacement temporel des valences
Nombre de chiens ayant eu une récidive avec la stratégie	2	2	1	1
Nombre total de chiens sur lesquels la stratégie a été utilisée	12	15	11	8
Taux d'efficacité estimé	83,3%	86,7%	90,9%	87,5%

D. Les cas de récidives

1. Le type de réaction

Les réponses concernant les réactions post-vaccinales présentées lors de la revaccination par les chiens sensibilisés déclarés au CPVL ont été regroupées dans le tableau suivant.

Tableau XIII: Détails des réactions post-vaccinales et leur évolution, sur les chiens déclarés au CPVL qui ont développé une nouvelle hypersensibilité immédiate après leur revaccination

	Chien 1	Chien 2	Chien 3
Symptômes	Œdème facial et papules	Œdème facial et érythème	Œdème facial
Moment de survenue	> 24 heures après l'injection vaccinale	Entre 30 minutes et 6 heures après l'injection vaccinale	Entre 30 minutes et 6 heures après l'injection vaccinale
Durée de la réaction	Non connue	< 24 heures	< 24 heures
Traitement mis en place	Corticoïdes	Corticoïdes	Corticoïdes
Évolution clinique	Non connue	Guérison	Guérison
Antécédents particuliers autres qu'une hypersensibilité	Non	Non	Non
Animal revacciné par la suite dans la même structure	Non	Non	Non répondu

2. Les stratégies mises en place pour la revaccination

Sur les trois chiens ayant eu une récidive après leur revaccination, un avait reçu comme seule stratégie l'administration de corticoïdes ante-vaccinale, un autre avait reçu deux stratégies : l'administration de corticoïdes ante-vaccinale et le changement de la marque du vaccin, et enfin, le dernier avait reçu trois stratégies : le changement de la marque du vaccin, ainsi que la séparation et l'espacement temporel des valences.

Des détails sur les protocoles utilisés sont apportés dans les tableaux suivants.

Concernant l’utilisation de corticoïdes ante-vaccinale :

Tableau XIV: Détails sur l'utilisation de corticoïdes ante-vaccinale, stratégies reçues par deux chiens sensibilisés qui ont eu une récidive de réactions d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale après leur revaccination
** réponse ne renseignant pas une dose en mg/kg ou ne renseignant pas a minima si la dose est anti-inflammatoire*

	Chien 1	Chien 2
Molécules utilisées	Dexaméthasone	Dexaméthasone
Doses utilisées	0,1 mg/kg Anti-inflammatoire	Réponse non valide*
Voies d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Nombre d'administration	Une seule	Deux ou plus
Moment d'administration	0 à 30 minutes avant l'injection vaccinale	0 à 30 minutes avant l'injection vaccinale
Autres stratégies utilisées en parallèle	Non	Changement de la marque du vaccin

Concernant la séparation et l’espacement temporel des valences :

Tableau XV: Détails sur la séparation et l'espacement temporel des valences utilisées sur un chien sensibilisé qui a eu une récidive de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale après sa revaccination

	Chien 3
Différentes valences séparées	CHPPi – L
Intervalle de temps entre deux injections	Entre 8 et 30 jours
Autres stratégies utilisées en parallèle	Changement de la marque du vaccin

III. Discussion

A. Réponses

Le taux de réponse de 73,9% est très satisfaisant pour cette enquête, et laisse penser que les vétérinaires, dont au moins un cas a été déclaré dans leur structure, se sentent concernés par le devenir des animaux sensibilisés aux vaccins.

Malgré un taux de réponse important, l'échantillon est statistiquement trop petit pour avoir une marge d'erreur maximale de 5%.

Même en ayant pu prendre en compte la sélection complète des cas donnés par le CPVL, soit 77 cas, et en imaginant avoir un taux de réponse de 100%, l'effectif aurait été trop limité pour atteindre une marge d'erreur de 5%.

La petite taille de cet échantillon peut s'expliquer par le fait que les vétérinaires déclarants ont, en France, plusieurs possibilités pour déclarer un incident de pharmacovigilance. En effet, ces déclarations peuvent être réalisées auprès du CPVL, qui en collecterait environ 30% ici, mais également directement à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (de l'ANSES) ou auprès des laboratoires pharmaceutiques concernés.

Malgré une demande, il n'a pas été possible d'utiliser les cas de pharmacovigilance de certains laboratoires pharmaceutiques vétérinaires pour augmenter notre échantillon.

Néanmoins, les résultats obtenus permettent d'objectiver une tendance sur l'efficacité de certaines stratégies utilisées.

B. La revaccination

La majorité des vétérinaires interrogés ont revacciné les chiens dont une réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale a fait l'objet d'une déclaration au CPVL.

Les animaux non revaccinés appartiennent pour la plupart à des propriétaires qui n'ont pas souhaité de revaccination (40%) en raison de la première réaction d'hypersensibilité de leur chien. De même, 35% des chiens supposés non-revaccinés n'ont pas été revus dans la structure vétérinaire initiale. Même si notre étude ne permet pas de le dire avec certitude, on peut expliquer ces non-retours au cabinet ou à la clinique vétérinaire initiale par peur d'une nouvelle réaction vaccinale ou bien simplement par un changement de structure vétérinaire décidé par les propriétaires de l'animal.

A noter que 22,6% des chiens déclarés qui ont été revaccinés n'ont pas eu de stratégie particulière pour leur revaccination. C'est un taux significativement plus élevé (p-value = 5,986 e-16) que celui retrouvé dans la première étude, qui était de 0,8%. Bien qu'un biais existe du fait de la faible taille des échantillons dans chaque étude, il n'est pas aisé de savoir si une part importante ou non des vétérinaires praticiens canins n'emploie pas de stratégie pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin.

Il est possible que ceux revaccinant de la sorte estiment que l'animal a pu faire une réaction allergique à autre chose que le vaccin, notamment suite à l'administration d'un antiparasitaire interne ou externe souvent donnés en parallèle de la consultation vaccinale. De même, refaire un protocole vaccinal sans stratégie autre qu'une surveillance pourrait permettre de confirmer ou d'infirmer si le vaccin était réellement l'origine de l'hypersensibilité immédiate survenue. Néanmoins, cela reste une pratique qui implique des risques qui doivent être exposés aux propriétaires, elle ne doit donc pas être réalisée sans leur consentement éclairé.

C. L'absence de récidive

1. Sur l'ensemble des individus

La grande majorité des individus revaccinés n'a plus refait de réaction d'hypersensibilité de type I post-vaccinale, puisque seulement trois individus dans cette enquête (soit un taux de récidive de 9,7%) ont présenté des symptômes similaires à ceux connus lors de leur première réaction post-vaccinale.

Dans cette étude, aucun des chiens revaccinés sans stratégie préalable n'a présenté de nouvel épisode d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale. Et cela, que ce soit dès la première revaccination, comme lors des rappels vaccinaux suivants pour les 57,1% qui ont de nouveau reçu un rappel. Ces résultats sont assez surprenants. mais également retrouvés dans la littérature où certains experts ont pu observer sans pouvoir l'expliquer, que sans prémédication particulière, certains chiens sensibilisés à un vaccin, ne développaient pas forcément de nouvelle réaction post-vaccinale après l'injection d'un rappel (62). Autrement, il est envisageable que l'injection vaccinale n'était peut-être pas l'origine même de l'hypersensibilité immédiate lors de la première réaction. Enfin, il est aussi possible que la réaction déclarée au CPVL n'était pas une réaction d'hypersensibilité de type I malgré des symptômes équivoques.

Ces hypothèses peuvent également être développées pour les résultats concernant les 76,2% de chiens revaccinés à plusieurs reprises sans récidive, avec *a minima* une stratégie de revaccination pour chaque acte vaccinal. En effet, soit une ou plusieurs des stratégies utilisées ont été efficaces et ont permis de prévenir une récidive allergique, soit l'animal n'a pas été de nouveau en contact avec l'allergène (le vaccin n'étant alors pas à l'origine de la réaction). Ou bien, la première réaction déclarée n'était pas une véritable réaction d'hypersensibilité immédiate.

Cependant, là encore les résultats sont à considérer avec une marge d'erreur supérieure à 10%.

2. Adultes ou juvéniles

La question 6 a été pensée afin de savoir si le type de rappel (rappel de primo-vaccination ou rappel annuel/triennal) pouvait avoir une influence sur le taux de récidive lors de la revaccination des chiens déclarés.

Les réponses à cette question ont avant tout montré que les vétérinaires n'avaient pas forcément encore tous adopté les recommandations de la WSAVA. En effet, aucun rappel triennal n'a été renseigné sur les chiens déclarés de cette étude, alors que les recommandations prônent un espacement des valences essentielles à tous les trois ans.

Après plusieurs réflexions sur l'objectif de la question, ce n'est pas forcément le type de rappel qui aurait pu avoir une influence sur les récidives mais plutôt l'âge de l'animal au moment de la revaccination. Ainsi les réponses obtenues ont été reclassées en deux catégories à partir des informations de chaque cas renseigné au CPVL : une catégorie concernant les rappels sur des chiens âgés de moins d'un an (les trois ou quatre premiers rappels de primo-vaccination « core ») et une catégorie concernant les rappels sur des chiens adultes (les rappels annuels).

A partir des résultats obtenus, les chiots semblent moins touchés par de nouvelles réactions d'hypersensibilité post-vaccinale que les chiens adultes. Cependant la population d'animaux juvéniles dans l'étude est très faible puisqu'ils représentent seulement huit animaux sur 31 chiens déclarés revaccinés.

En revanche, la faible part de chiots concernés pour la revaccination semble pouvoir s'expliquer. Une phase de sensibilisation à l'allergène est nécessaire avant d'observer une réaction d'hypersensibilité lors d'un nouveau contact avec cette même molécule. Ainsi peu de chiots déclareront une hypersensibilité vaccinale lors de la première injection vaccinale. Il est donc courant qu'un animal sensibilisé présente une première réaction d'hypersensibilité post-vaccinale soit au moment d'un rappel annuel (il est alors déjà adulte), soit lors d'un des derniers rappels de primo-vaccination impliquant un prochain rappel annuel (ainsi l'animal sera adulte quand il sera revacciné).

Malgré cela, au moins six animaux de l'étude ont eu une première réaction d'hypersensibilité post-vaccinale après leur toute première injection vaccinale, soit 2,4% des chiens sensibilisés à un vaccin. Il est possible que cette première réponse clinique ne soit pas une véritable réaction d'hypersensibilité de type I même si les signes cliniques en sont fortement évocateurs. Pour autant, si une hypersensibilité immédiate est avérée, ce phénomène bien que surprenant, est retrouvé dans la littérature scientifique. L'hypothèse d'une première sensibilisation à des allergènes transmissibles par les voies utérines ou par le lait des mères seraient une des pistes qui expliquerait ces manifestations (58, 62).

3. Les stratégies utilisées

a. Comparaison globale avec le premier questionnaire

Sans prendre en compte les nouveaux cas d'hypersensibilités dans les résultats de cette partie, les fréquences du nombre de stratégies utilisées sont significativement proches de celles retrouvées avec le premier questionnaire (p-value avec une seule stratégie = 0,5098 ; deux stratégies = 1 ; trois stratégies = 0,1406 et quatre stratégies = 0,1123).

De la même manière, les fréquences d'utilisation de la séparation des valences et de leur espacement temporel ne sont pas significativement différents de celles retrouvées dans le premier questionnaire (p-value respective de 0,5105 et 0,6579) En revanche, l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale est significativement moins utilisée pour les chiens déclarés au CPVL en comparaison avec l'étude globale précédente (p-value = 3,92e-5). Enfin, le changement de la marque du vaccin semble plus fréquemment entrepris pour la revaccination des chiens déclarés au CPVL, mais la significativité statistique n'est pas réellement atteinte (p-value = 0,04547).

De plus, la dilution et l'injection multiple d'une même dose vaccinale n'ont pas été utilisé pour la revaccination des chiens déclarés au CPVL. Ces résultats ne sont pas étonnants, et ne sont d'ailleurs pas significativement différents des ceux obtenus dans l'étude précédente, où seulement une infime part des vétérinaires utilisent ces méthodes.

b. Comparaison des détails protocolaires par stratégie

Comme pour la première étude, la dexaméthasone est la molécule la plus utilisée à 75% (p-value = 0,7215) à une dose anti-inflammatoire (médiane à 0,1 mg/kg), en une seule administration (p-value = 0,1167) sous-cutanée (p-value = 0,06552). En revanche, elle est en majorité (89%) injectée 0 à 30 minutes avant l'injection vaccinale, alors que la globalité des vétérinaires sondés dans la première étude l'utilise majoritairement entre 30 minutes et 6 heures avant la vaccination. L'action des anti-inflammatoires stéroïdiens se mettant en place entre quatre et six heures (12, 14), l'effet préventif recherché sur ces chiens est discutable.

Concernant la séparation des valences, 50% des vétérinaires séparent systématiquement la valence leptospirose de la valence rage. Cette fréquence n'est, là encore, pas différente significativement de ce qui a pu être remarqué dans la première étude (p-value = 0,3297).

Enfin, pour ceux espaçant les valences dans le temps, pas de différence majeure avec l'étude globale puisque la majorité attendent entre 1 et 7 jours entre deux injections (p-value = 1).

c. Efficacité

Les quatre stratégies les plus représentées dans l'étude précédente, (à savoir : l'utilisation de molécules ante-vaccinale, le changement de la marque du vaccin, la séparation et l'espacement dans le temps des valences) ont potentiellement permis de prévenir l'apparition d'une récidive de réaction d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale.

Pour chaque stratégie un taux d'efficacité a été estimé. La séparation des valences et l'espacement des valences sont les deux stratégies qui semblent être les plus efficaces pour prévenir les récidives de réaction d'hypersensibilité post-vaccinale, avec respectivement un taux d'efficacité de 90,9% et 87,5%. Les taux d'efficacité des deux autres stratégies sont inférieurs mais restent corrects avec un minimum de 83,3%. Cependant, il est difficile de dire si une de ces stratégies est réellement plus efficace que les autres puisqu'elles sont très souvent couplées à une ou plusieurs autres.

Une étude clinique pratique, sur la population de chiens ayant eu un antécédent d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale, avec l'utilisation d'une unique stratégie de revaccination par groupe, permettrait d'en savoir plus sur l'efficacité spécifique de chacune de ces méthodes pratiques.

D. Les cas de récidives

Les trois cas de récidive post-vaccinale ont concerné un Pinscher allemand, un Carlin et un Chihuahua. Les Carlins et le Chihuahuas font d'ailleurs partie des races qui présentent le plus de risques de faire une réaction d'hypersensibilité post-vaccinale d'après certains auteurs (57, 59).

A partir des résultats de cette nouvelle réaction, la première étape a été de savoir s'il s'agissait bien d'une hypersensibilité de type I.

Les trois chiens ont présenté *a minima* un œdème de la face, associé à des papules ou à un érythème pour deux d'entre eux. Ces symptômes sont caractéristiques d'une hypersensibilité immédiate. De plus, pour les chiens 2 et 3, le moment de survenu entre 30 minutes et 6 heures après l'injection vaccinale et la durée d'évolution de moins de 24 heures, oriente le diagnostic vers une hypersensibilité de type I.

Pour le chien 1, peu d'informations ont été apportées concernant la nouvelle réaction, sûrement parce que le vétérinaire répondant n'a pas eu accès à ces informations dans le dossier de suivi de l'animal. Cependant, les signes cliniques restent en faveur d'une nouvelle réaction allergique suite à l'injection vaccinale.

Deux de ces chiens ont reçu des corticoïdes ou des antihistaminiques avant leur revaccination. En regardant plus en détail les protocoles utilisés, le moment de l'administration de ces molécules n'a peut-être pas été le plus opportun puisque l'administration a été réalisée 0 à 30 minutes avant la vaccination. Il est avéré qu'une réaction d'hypersensibilité immédiate se produit généralement dans les minutes voire les heures qui suivent le contact avec l'allergène, et que les corticoïdes et notamment la dexaméthasone mettent plusieurs heures à agir sur l'organisme (7, 49).

Ainsi l'intérêt d'une administration de 0 à 30 minutes avant le vaccin pour prévenir spécifiquement les signes cutanés d'une réaction allergique, comme ce fut le cas pour ces deux chiens sensibilisés, peut être remis en question.

Pour le chien 3 qui a eu pour stratégie la séparation et l'espacement temporel des valences, la recommandation de séparer des valences essentielles CHP des autres valences a été respectée. Il a effectivement reçu d'un côté un vaccin multivalent CHPPi et de l'autre un vaccin monovalent contre la leptospirose. Les deux vaccins ont été espacés de 8 à 30 jours par le vétérinaire praticien. Certains experts estiment que l'intervalle de temps idéal entre deux injections est de deux à quatre semaines (19), il est possible ici que le vétérinaire n'ait pas attendu autant de temps.

E. La fréquence des cas

La partie « D'autres cas ? » avait pour objectif d'enrichir les données recueillies par le premier questionnaire pour estimer une fréquence d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale sur la population de chiens vaccinés en France. L'estimation de fréquence devait par la suite être un outil pour l'échantillonnage de cette étude.

Cependant, afin de s'appuyer sur des chiffres officiels, l'échantillonnage a été réalisé à partir des résultats publiés par Lohezic en 2018. Ainsi, les questions 34 et 35 n'ont finalement pas été analysées.

IV. Bilan

L'enquête présentée ici a consisté à reprendre des nouvelles de chiens dont un antécédent de réaction d'hypersensibilité de type I a été déclaré au CPVL entre janvier 2017 et juin 2019. Le taux de réponse est très important avec 73,9% de réponses, mais l'échantillon étudié reste faible et chaque résultat doit tenir compte d'une marge d'erreur de 12,3%.

Globalement, les vétérinaires revaccinent ces animaux sensibilisés. Ceux non-revaccinés n'ont pas reçu de nouvelle dose vaccinale sur décision des propriétaires, très certainement par peur d'un nouvel épisode grave.

La majorité des animaux revaccinés sont âgés de plus d'un an. Ce résultat est cohérent avec le fait qu'une première réaction d'hypersensibilité post-vaccinale a rarement lieu lors de la première injection de primo-vaccination puisqu'une étape de sensibilisation à l'allergène doit avoir lieu au préalable pour déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate. Aucun des chiots revaccinés n'a eu de récidive.

Pour la plupart des cas, les vétérinaires proposent *a minima* une stratégie pour la revaccination de ces animaux. Celles utilisées sont généralement les mêmes que celles citées dans l'étude précédente, de même que la majorité des détails protocolaires. Parmi les chiens ayant reçu une ou plusieurs stratégies pour leur revaccination, seul 9,7% ont donné lieu à des récidives, soit une très faible proportion. De plus, ces chiens récidivants appartiennent pour deux tiers d'entre eux à des races de moins de 10kg, pouvant être considérées comme des races plus à risques à des effets indésirables graves post-vaccinaux.

Possiblement dans le but de confirmer ou d'infirmer que le vaccin soit bien à l'origine de la réaction d'hypersensibilité, certains vétérinaires revaccinent normalement l'animal, sans protocole préventif particulier. Bien qu'aucune récidive n'ait été observée, dans cette étude, sur ces chiens, l'absence de mesures de précaution pour la revaccination peut s'avérer dangereuse, et les risques doivent être exposés aux propriétaires.

L'efficacité des stratégies entreprises a essayé d'être objectivée, et la séparation et l'espacement dans le temps des valences se classe en première position. Néanmoins, il est difficile de réellement dire à travers cette étude si ces stratégies sont réellement performantes puisqu'elles sont souvent couplées à d'autres, et que la taille de l'échantillon étudié reste petit.

Une étude clinique pour la revaccination sur ce même type de population, avec l'utilisation de différentes stratégies de manière indépendante, permettrait de déterminer des taux d'efficacité individuels.

CONCLUSION

La vaccination est un processus fondamental pour la lutte contre de nombreuses maladies infectieuses. Son mécanisme repose sur la mise en place d'une réponse immunitaire mémoire après un premier contact avec un antigène vaccinal non néfaste. Ainsi, lors d'un prochain contact avec l'antigène spécifique, l'organisme pourra se défendre de manière plus rapide et plus efficace.

En France, les principaux vaccins dit « essentiels » chez le chien protègent contre la maladie de Carré, la parvovirose, l'hépatite de Rubarth et la leptospirose. Les protocoles vaccinaux recommandés sont régulièrement mis à jour par des comités scientifiques afin de favoriser une vaccination raisonnée et de prévenir l'apparition de possibles effets indésirables graves tels que l'hypersensibilité immédiate post-vaccinale. Cette dernière se caractérise notamment par un œdème facial, de l'urticaire voire un choc anaphylactique potentiellement fatal pour l'animal. A l'heure actuelle, il est encore difficile d'identifier précisément le ou les allergènes responsable(s) de cette sensibilisation même si l'implication de molécules rencontrées lors de l'élaboration des vaccins sont suspectées, telles que l'albumine bovine, des protéines d'œufs, de la gélatine ou certains antibiotiques.

Les deux enquêtes menées ici avaient pour objectif de faire un état des lieux et d'évaluer l'efficacité de stratégies, concernant la revaccination des chiens ayant présenté des antécédents d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale, en France. Elles ont été réalisées d'abord dans une population de vétérinaires praticiens français possédant *a minima* une activité canine afin de connaître leurs pratiques face à des chiens avec des antécédents d'hypersensibilité. La seconde enquête a été réalisée sur un échantillon de chiens sensibilisés à un vaccin et ayant fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CPVL entre janvier 2017 et juin 2019.

Ces deux enquêtes ont montré que la grande majorité des vétérinaires praticiens français revaccine ces animaux sensibilisés. L'arrêt de la vaccination pouvait néanmoins être envisagé lorsque le pronostic de l'animal au moment de sa première réaction était peu favorable à sa survie.

Plusieurs stratégies de prévention peuvent être mises en œuvre pour la revaccination. La séparation des valences associée à l'espacement des injections dans le temps, de plus d'une semaine, semblent être deux méthodes efficaces pour la prévention de récidives. Elles pourraient être les stratégies à recommander en plus d'une injection vaccinale matinale et d'une surveillance de l'animal sur 24 heures pour les cas les plus sévères. Le changement de marque du vaccin est également conseillé par la WSAVA, bien que les procédés de fabrication diffèrent peu d'un laboratoire à un autre. En revanche, l'utilisation ante-vaccinale de corticoïdes, stratégie la plus utilisée par les vétérinaires français, présenterait un risque d'induction d'une réponse immunitaire protectrice non optimale, notamment avec des doses supérieures à la dose anti-inflammatoire. Il en est de même pour le remplacement de la valence L4 par la valence L2 et pour l'injection d'une dose vaccinale non complète. Ces stratégies réalisées par certains confrères sur des chiens de petit gabarit ne sont pas recommandées voir fortement déconseillées en raison du potentiel risque d'échec vaccinal.

Enfin, l'étude sur les chiens déclarés au CPVL a permis de montrer que l'absence de mise en place d'une stratégie particulière pour la revaccination n'entraine pas forcément des récidives de réactions d'hypersensibilité immédiate. Néanmoins, cela n'est pas sans danger et au vu de la simplicité des différentes stratégies recommandables, nous conseillons au praticien canin d'en adopter au moins une.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAY, M. J., HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57, pp. 1-45.

2. LOHEZIC, J., FRESNAY, E., BEGON, E., ROUGIER, S., BOULLIER, S. et LAURENTIE, S. Effets indésirables graves des vaccins chez le chien : réalité chiffrée. *Le Point Vétérinaire*. 2018. N° 390, pp. 28-35.

3. CHEVAILLER, A., FOURNEL, S., GUBLER, B., LELIEVRE, J-D., SEILLES, E., VITTE, J., CARCELAIN, G. et ASSOCIATION DES COLLÈGES DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE DES UNIVERSITÉS DE LANGUE FRANÇAISE. *Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2018. ISBN 978-2-294-75658-0.

4. MALE, D., BROSTOFF, J., ROTH, D. B. et ROITT, I. *Immunologie.* 7ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007. ISBN 978-2-84299-841-7.

5. TIZARD, I. R. *Veterinary immunology*. 10th ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2018. ISBN 978-0-323-52349-3.

6. GROS, F., FOURNEL, S., LIEGEOIS, S., RICHARD, D., SOULAS-SPRAUEL, P. et HOFFMANN, J. A. *Atlas d'immunologie : de la détection du danger à l'immunothérapie*. Malakoff : Dunod, 2018. ISBN 978-2-10-076705-2.

7. HOEHNE, S. N. et HOPPER, K. Hypersensitivity and Anaphylaxis. In : DROBATZ, K. J., HOPPER, K., ROZANSKI, E. et SILVERSTEIN, D. C. (éd.), *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Hoboken, New Jersey : John Wiley & Sons, 2018. pp. 936-941. ISBN 978-1-119-02899-4.

8. GERSHWIN, L. J. Comparative Immunology of Allergic Responses. *Annual Review of Animal Biosciences*. 2015. Vol. 3, n° 1, pp. 327-346.

9. SHMUEL, D. L. et CORTES, Y. Anaphylaxis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013. Vol. 23, n° 4, pp. 377-394.

10. KHALIL, M. A., DAMAK, H. et DECOSTERD, D. Anaphylaxie et état de choc anaphylactique. *Revue Médicale Suisse*. 2014. N° 438, pp. 1511-1515.

11. REVILLARD, J-P. et ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE DES UNIVERSITÉS DE LANGUE FRANÇAISE. *Immunologie*. 4th ed. Bruxelles : DeBoeck Université, 2001. ISBN 978-2-8041-3805-9.

12. DAY, M. J. et SCHULTZ, R. D. *Veterinary immunology: principles and practice*. 2nd ed. Boca Raton : CRC Press, 2014. ISBN 978-1-4822-2462-7.

13. QUANTZ, J. E., MILES, M., REED, A. L. et WHITE, G. A. Elevation of alanine transaminase and gallbladder wall abnormalities as biomarkers of anaphylaxis in canine hypersensitivity patients : Anaphylaxis biomarkers in canine hypersensitivity. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2009. Vol. 19, n° 6, pp. 536-544.

14. LAO, T. Immune Hypersensitivity. In : MAK, T., SAUNDERS, M. et JETT, B., *Primer to the Immune Response*. 2nd ed. Elsevier, 2014. pp. 487-516. ISBN 978-0-12-385245-8.

15. MINK, S. N., SIMONS, F. E. R., SIMONS, K. J., BECKER, A. B. et DUKE, K. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004. Vol. 34, n° 11, pp. 1776-1783.

16. ANSES et ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit : Histacalmine. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=HISTACALMINE

17. ANSES et ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit : Zitac 200. [en ligne]. [Consulté le 18 mai 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ZITAC+200

18. OMS ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Rapport de la quinzième réunion du comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique* [en ligne]. Genève, 2013. [Consulté le 20 mai 2020]. Disponible à l'adresse : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97218/WHO_HSE_PED_CED_2013.2_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

19. TIZARD, I. R. *Vaccines for veterinarians*. 1st ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2019. ISBN 978-0-323-68299-2.

20. GREENE, C. E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2012. ISBN 978-1-4160-6130-4.

21. OIE WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. Portail Rage. [en ligne]. [Consulté le 29 mai 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/portail-rage/

22. FREYBURGER, L. La vaccination du Chien en France en 2019. *PratiqueVet*. 2019. N° 54, pp. 272-276.

23. AUBRY, P. Paludisme Actualités 2019. *Site Web : Médecine tropicale* [en ligne]. 2020. [Consulté le 3 juin 2020]. Disponible à l'adresse : http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf

24. BERCKER, C. Recommandations vaccinales du chien et du chat. *La Dépêche vétérinaire - Technique*. 2019. N° 172, pp. 6-10.

25. BOULLIER, S. Vaccination : réponse immunitaire protectrice et effets indésirables. *Le Point Vétérinaire*. 2018. N° 390, pp. 22-26.

26. PASTORET, P-P., BLANCOU, J., VANNIER, P. et VERSCHUEREN, C. *Veterinary vaccinology*. 2nd ed. London : Elsevier Science Ltd, 1997. ISBN 978-0-444-81968-0.

27. OIE WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale* [en ligne]. 2010. [Consulté le 29 mai 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Publications_&_Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2010-3-ENG.pdf

28. SCHULLER, S., FRANCEY, T., HARTMANN, K., HUGONNARD, M., KOHN, B., NALLY, J. E. et SYKES, J. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 2015. Vol. 56, n° 3, pp. 159-179.

29. DECARO, N., CAMPOLO, M., ELIA, G., BUONAVOGLIA, D., COLAIANNI, M. L., LORUSSO, A., MARI, V. et BUONAVOGLIA, C. Infectious canine hepatitis : an "old" disease reemerging in Italy. *Research in Veterinary Science*. 2007. Vol. 83, n° 2, pp. 269-273.

30. MASCARON, L. Abécédaire de la vaccination du chien et du chat. *La Dépêche vétérinaire - Technique*. 2019. N° 169, pp. 11-15.

31. DECARO, N., DESARIO, C., BILLI, M., MARI, V., ELIA, G., CAVALLI, A., MARTELLA, V. et BUONAVOGLIA, C. Western European epidemiological survey for parvovirus and coronavirus infections in dogs. *The Veterinary Journal*. 2011. Vol. 187, n° 2, pp. 195-199.

32. KODJO, A. Prérequis pour le diagnostic biologique de la leptospirose canine. *PratiqueVet*. 2017. N° 52, pp. 146-149.

33. AYRAL, F., ARTOIS, J., ZILBER, A.-L., WIDEN, F., POUNDER, K.C., AUBERT, D., BICOUT, D. J. et ARTOIS, M. The relationship between socioeconomic indices and potentially zoonotic pathogens carried by wild Norway rats: a survey in Rhône, France (2010–2012). *Epidemiology and Infection*. 2015. Vol. 143, n° 3, pp. 586-599.

34. AYRAL, F., BICOUT, D. J., PEREIRA, H., ARTOIS, M. et KODJO, A. Distribution of Leptospira Serogroups in Cattle Herds and Dogs in France. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014. Vol. 91, n° 4, pp. 756-759.

35. HUGNET, C. La leptospirose canine : peut-on encore choisir un vaccin ? *La Dépêche vétérinaire - Technique*. 2019. N° 171, pp. 16-17.

36. PEPIN, M. La leptospirose canine en France : situation actuelle et prévention grâce à la vaccination. *Abstract Vet*. 2018. N° 53, pp. 12-14.

37. BISSON, C. La vaccination contre la rage, un acte réglementé. *Abstract Vet*. 2018. N° 51, pp. 18-23.

38. HALOS, L. La borréliose de Lyme chez le chien et chez le chat. *Le Point Vétérinaire*. 2005. N° 253, pp. 48-53.

39. PANTCHEV, N., SCHAPER, R., LIMOUSIN, S., NORDEN, N., WEISE, M. et LORENTZEN, L. Occurrence of Dirofilaria immitis and Tick-Borne Infections Caused by Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi sensu lato and Ehrlichia canis in Domestic Dogs in France : Results of a Countrywide Serologic Survey. *Parasitology Research*. 2009. Vol. 105, pp. 101-114.

40. DICOM, J. M. Plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques : point d'étape. *Ministère des Solidarités et de la Santé* [en ligne]. 2020. [Consulté le 2 juin 2020]. Disponible à l'adresse : http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/plan-national-de-prevention-et-de-lutte-contre-la-maladie-de-lyme-et-les-428253

41. BOURDOISEAU, G. La leishmaniose canine à Leishmania Infantum actualités épidémiologiques – applications. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2015. N° 1, pp. 38-42.

42. SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRO, G., CARDOSO, L., PENNISI, M.G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G. et BANETH, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 2009. Vol. 165, pp. 1-18.

43. RENE-MARTELLET, M., MORO, C. V., CHENE, J., BOURDOISEAU, G., CHABANNE, L. et MAVINGUI, P. Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France. *BMC Veterinary Research*. 2015. Vol. 11. DOI 10.1186/s12917-015-0525-3.

44. SOLANO-GALLEGO, L., SAINZ, A., ROURA, X., ESTRADA-PEÑA, A. et MIRO, G. A review of canine babesiosis : the European perspective. *Parasites & Vectors*. 2016. Vol. 9, pp. 336.

45. FONTBONNE, A. et ACADEMIE VETERINAIRE DE FRANCE, Paris-VI. L'Herpèsvirose canine. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 2011. N° 1, pp. 331.

46. ANDRE, N. Diagnostic, traitement et prévention du tétanos. *Le Point Vétérinaire*. 2004. N° 249, pp. 30-34.

47. SPROTT, K-R. Generalized tetanus in a Labrador retriever. *The Canadian Veterinary Journal*. 2008. Vol. 49, n° 12, pp. 1221-1223.

48. ANSES et ANMV. Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France. [en ligne]. [Consulté le 5 juin 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/index.aspx

49. ANDRÉJAK, J. Bonnes pratiques et prise en charge des effets indésirables de la vaccination chez le chien. *Le Point Vétérinaire*. 2018. Vol. 390, pp. 38-42.

50. BERGAMO, P. Primovaccination du chiot et du chaton : protocole 2018. *Le Point Vétérinaire*. 2018. N° 390, pp. 44-48.

51. FREYBURGER, L. La primovaccination chez le chiot et le chaton. *Abstract Vet*. 2018. N° 51, pp. 4-9.

52. THIBAULT, J. C., BOUVET, J., CUPILLARD, L. et GUIGAL, P. M. Evaluation of the impact of residual maternally derived antibodies against canine parvovirus on the efficacy of a standard primary vaccination protocol. In : *25th Ecvim-CA annual congress*. Lisbonne, 2015.

53. ROUCH-BUCK, P. Rappel annuel de vaccination d'un chien adulte : quelles problématiques pouvez-vous rencontrer et quelles questions devez-vous vous poser ? *Abstract Vet*. 2018. N° 51, pp. 10-13.

54. PEPIN, M. Les titrages sérologiques avant revaccination chez le chien et le chat : panacée ou fausse bonne idée ? *Abstract Vet*. 2018. Vol. 51, pp. 14-17.

55. BOULLIER, S. Intérêts et limites des tests de détection rapide des anticorps sériques dans le choix vaccinal. *La Dépêche vétérinaire - Technique*. 2018. N° 163, pp. 6-10.

56. ANSES. *Interprétation de tests antirabiques chez des chiots provenant de l'Union européenne* [en ligne]. Rapport d'expertise collective. 2020. [Consulté le 5 juin 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2018SA0035Ra.pdf

57. LAURENTIE, S. Vaccination chez le chien : un acte de prévention essentiel mais dans une utilisation raisonnée. *Vigil'Anses - Le bulletin des vigilances de l'Anses*. 2019. N° 7, pp. 12-13.

58. DAY, M. J. Vaccine side effects : Fact and fiction. *Veterinary Microbiology*. 2006. Vol. 117, n° 1, pp. 51-58.

59. MOORE, G. E., GUPTILL, L. F., WARD, M. P., GLICKMAN, N. W., FAUNT, K. K., LEWIS, H. B. et GLICKMAN, L. T. Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005. Vol. 227, n° 7, pp. 1102-1108.

60. ROBBINS, H. et URSICH, E. Adverse events in dogs given Leptospira vaccine. *Veterinary Record*. 2017. Vol. 180, n° 10.

61. GERSHWIN, L. J. Adverse Reactions to Vaccination : From Anaphylaxis to Autoimmunity. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*. 2018. Vol. 48, n° 2, pp. 279-290.

62. MOORE, G. E. et HOGEN ESCH, H. Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*. 2010. Vol. 40, n° 3, pp. 393-407.

63. OHMORI, K., MASUDA, K., MAEDA, S., KABURAGI, Y., KURATA, K., OHNO, K., DEBOER, D. J., TSUJIMOTO, H. et SAKAGUCHI, M. IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2005. Vol. 104, pp. 249-256.

64. HEBERT, F. et BULLIOT, C. *Guide pratique de médecine interne chien, chat et NAC*. 5ème édition. Paris : Éditions Med'com, 2018. ISBN 978-2-35403-256-2.

65. HARZING, A-W. Response rates in international mail surveys: Results of a 22-country study. *International Business Review*. 1997. Vol. 6, n° 6, pp. 641-665.

66. MIYAJI, K., SUZUKI, A., SHIMAKURA, H., TAKASE, Y., KIUCHI, A., FUJIMARA, M., KURITA, G., TSUJIMOTO, H. et SAKAGUCHI, M. Large-scale survey of adverse reactions to canine non-rabies combined vaccines in Japan. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2012. Vol. 145, n° 1-2, pp. 447-452.

67. PRELAUD, P. et ROSTAHER-PRELAUD, A. Epargne corticoïde en dermatologie comment procéder ? *L'Essentiel, l'actualité vétérinaire autrement*. 2012. N° 271, pp. 12-17.

68. ANSM et ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit : PHENERGAN 2,5 POUR CENT, solution injectable. [en ligne]. [Consulté le 24 juin 2020]. Disponible à l'adresse : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277679.htm

69. ANSM et ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit : PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé. [en ligne]. [Consulté le 24 juin 2020]. Disponible à l'adresse : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219749.htm

70. CAUBET, J. C., SIEGRIST, C. A. et EIGENMANN, P. A. Allergies et vaccins, distinguer le vrai du faux. *Revue Médicale Suisse*. 2009. N° 5, pp. 416-419.

71. DE WAILLY, P. *Dictionnaire d'homéopathie pour nos animaux de compagnie*. Monaco : Rocher, 2002. ISBN 978-2-268-04328-9.

72. BANCOS, S., BERNARD, M. P., TOPHAM, D. J. et PHIPPS, R. P. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cellular Immunology*. 2009. Vol. 258, n° 1, pp. 18-28.

ANNEXE I: Questionnaire global

Quelles stratégies utiliser pour revacciner des chiens ayant eu des réactions post-vaccinales ?

Dans le cadre de ma thèse vétérinaire, je souhaite lister toutes les possibilités envisageables pour la revaccination des chiens ayant eu des antécédents de réactions d'hypersensibilité de type I (œdème de la face, urticaire, choc anaphylactique, ...) post-vaccinales. Ce travail permettra par la suite d'objectiver si l'une de ces solutions est meilleure que les autres.
Je travaille en collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon.
Ce questionnaire dure environ 2 minutes.

1. Code postal

   _____

Dans votre clientèle

2. Sur l'année précédente, à combien estimez-vous le nombre de cas de réactions d'hypersensibilité de type I post-vaccinales dans votre clinique ?
   Des réactions d'hypersensibilité de type I, tel qu'un œdème facial, un érythème, un choc, ...

   _____

3. Sur l'année précédente, à combien estimez-vous le nombre de vaccinations dans votre clinique ?
   (En nombre de chiens vaccinés.) Pour vous aider : vous pouvez estimer le nombre de chiens que vous vaccinez sur un jour x le nombre de vétérinaires de votre structure x le nombre de jours d'ouverture x le nombre de semaines où votre clinique est ouverte

   _____

La revaccination

4. Avez-vous revacciné au moins un de ces chiens ayant eu des antécédents de réaction post-vaccinale ?
   ○ Oui
   ○ Non → *Passer aux remerciements*

Les stratégies

5. Quelle(s) est/sont la/les stratégie(s) que vous mettez en place dans ce cas là ?

	Oui	Non
Administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale	○	○
Changement de la marque du vaccin ○	○	
Séparation des valences	○	○
Espacement dans le temps des différentes injections	○	○
Injections en plusieurs fois d'un même vaccin	○	○
Dilution du vaccin	○	○
Aucune stratégie	○	○

6. Merci de préciser si vous avez utilisé une autre stratégie que celles énoncées précédemment :

   _____
   _____

Concernant l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminique ante-vaccinale

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

7. Quelle(s) molécule(s) utilisez-vous le plus souvent, dans cette situation ?
   Plusieurs réponses possibles

   ○ Prednisolone

   ○ Dexaméthasone

   ○ Chlorphénamine

   ○ Hydroxyzine

   ○ Autre : _____

8. A quelle(s) dose(s) les utilisez-vous dans ce cas là ?

   _____

   _____

9. Par quelle(s) voie(s) d'administration ?
   Plusieurs réponses possibles

   ○ Per os

   ○ Sous cutanée

   ○ Intra-musculaire

   ○ Intra-veineuse

10. En combien d'administrations ?
    Une seule réponse possible

    ○ Une seule

    ○ Deux ou plus

11. Combien de temps avant l'injection du vaccin mettez-vous en place le traitement ?
    Une seule réponse possible

    ○ 0 à 30 minutes avant

    ○ Entre 30 minutes et 6 heures avant

    ○ Entre 6 et 12 heures avant

    ○ Plus de 12 heures avant

12. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Concernant la séparation des valences (avec ou sans espacement des injections)

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

13. Quelles valences avez-vous l'habitude de séparer dans ce genre de situation ?

    Chaque tiret "-" correspond à une séparation. Par exemple, si vous avez réalisé TROIS injections, une pour chaque valence Maladie de Carré/Hépatite de Rubarth/Parvovirose/Parainfluenza (DA2PPi ou anciennement CHPPi), Leptospirose (L) et Rage (R), vous devez cocher : DA2PPi - L - R.

    Une seule réponse possible

    ○ DA2PPi – L – R

    ○ DA2PPiL – R

    ○ DA2PPi – L

    ○ DA2PPi – R

    ○ DA2PPi – LR

    ○ L – R

    ○ Autre : _____

14. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Concernant l'espacement des différentes valences

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

15. En général, combien de temps attendez-vous entre chaque injection ?

    Une seule réponse possible

    ○ Moins de 24 heures

    ○ Entre 1 et 7 jours

    ○ Entre 8 et 30 jours

    ○ Plus d'un mois

16. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Concernant l'administration en plusieurs fois d'un même vaccin
Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

17. En général, combien de temps attendez-vous entre chaque injection ?
    Une seule réponse possible

    ○ Moins de 30 minutes

    ○ De 30 minutes à 1 heure

    ○ Plus d'une heure

18. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Récidive ?

19. Comment estimez-vous le nombre de récidives (nouvelles réactions d'hypersensibilité post-vaccinales) de ces chiens ?
    Une seule réponse possible

    ○ Aucune

    ○ Peu fréquentes (< 25%)

    ○ Fréquentes (25 – 50%)

    ○ Très fréquentes (50 – 75%)

    ○ Quasi systématiques (> 75%)

20. Si vous avez utilisé plusieurs stratégies durant votre carrière, avez-vous trouvé une stratégie plus efficace que les autres ?
    Une seule réponse possible

    ○ Oui → *Passer à la question 21*

    ○ Non → *Passer aux remerciements*

21. Quelle stratégie est, selon vous, la plus efficace ?
    Une seule réponse possible

    ○ Administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale

    ○ Changement de la marque du vaccin

    ○ Séparation des valences

    ○ Espacement des valences dans le temps

    ○ Injection en plusieurs fois du même vaccin

    ○ Dilution du vaccin

    ○ Seulement une surveillance de l'animal

    ○ Autre : _____

Merci de votre participation

ANNEXE II: Script R à partir des données du questionnaire global

```
> #Script R du questionnaire global

> #Echantillonage pour 5611 structures vétérinaires à
activité canine
> z=1.96
> p=0.5
> e=0.05
> N=5611
> n=((z^2*p*(1-p))/e^2)/(1+(z^2*p*(1-p))/(e^2*N))
> n
[1] 359.5437
> #Le questionnaire doit cibler au moins 360 réponses.

> #Soit n2=246 le nombre de réponses obtenues au
questionnaire global
> n2=246
> #Calcul de la marge d'erreur avec n2 comme taille
d'échantillon
> me=z*(sqrt((p*(1-p))/n2))*(sqrt((N-n2)/(N-1)))
> me
[1] 0.06110292
> me*100
[1] 6.110292
> #La marge d'erreur pour 246 réponses est de 6,11%
pour un indice de confiance de 95%

> #Comparaison de fréquences d'apparition des
hypersensibilités immédiates post-vaccinales

> #Comparaison avec les données françaises (Lohezic)
> binom.test(1348, 357583, 1/42101, alternative="two.si
ded", conf.level=0.95)
        Exact binomial test

data:  1348 and 357583
number of successes = 1348, number of trials = 357583,
p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 2.37524e-05
95 percent confidence interval:
 0.003571525 0.003976090
sample estimates:
probability of success
           0.003769754

> #Une différence significative est observée entre les
deux fréquences avec une p-value <0.05

> #Comparaison avec les données des Etats-Unis (Moore)
> binom.test(1348, 357583, 38.2/10000, alternative="two
.sided", conf.level=0.95)
        Exact binomial test

data:  1348 and 357583
number of successes = 1348, number of trials = 357583,
p-value = 0.6352
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.00382
95 percent confidence interval:
 0.003571525 0.003976090
sample estimates:
probability of success
           0.003769754
> #La p-value >0.05 montre qu'il n'y a pas de
différence significative entre les deux fréquences

> #Comparaison avec les données du Japon (Miyaji)
> binom.test(1348, 357583, 359/57300, alternative="two.
sided", conf.level=0.95)
        Exact binomial test

data:  1348 and 357583
number of successes = 1348, number of trials = 357583,
p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.006265271
95 percent confidence interval:
 0.003571525 0.003976090
sample estimates:
probability of success
           0.003769754
> #Les deux fréquences sont significativement
différentes avec une p-value <0.05
```

```
> #Calculs des intervalles de confiance autour des
fréquences des résultats du questionnaire quand cela
est possible

> binom.test(207, 241, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.8084734 0.9002796
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(96, 241, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.3360515 0.4631620
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(137, 241, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.5033405 0.6318838
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(97, 241, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.3400437 0.4673650
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(73, 241, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.2455638 0.3651693
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(183, 207, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.8324129 0.9242841
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(146, 184, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.7277345 0.8495142
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(163, 206, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.7293146 0.8446244
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(69, 133, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.4305432 0.6061953
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(87, 133, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.5667943 0.7344437
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(97, 136, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.629453 0.787480
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(49, 97, alternative="two.sided", conf.leve
l=0.95)$conf.int
[1] 0.4017244 0.6082617
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(194, 241, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.7492418 0.8530453
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(137, 240, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.5055809 0.6343141
attr(,"conf.level")
[1] 0.95
```

```
> binom.test(76, 240, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.2583264 0.3796041
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(125, 207, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.5337240 0.6709856
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(58, 96, alternative="two.sided", conf.leve
l=0.95)$conf.int
[1] 0.4991784 0.7025468
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(85, 136, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.5379459 0.7064838
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(65, 97, alternative="two.sided", conf.leve
l=0.95)$conf.int
[1] 0.5672591 0.7622432
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(71, 241, alternative="two.sided", conf.lev
el=0.95)$conf.int
[1] 0.2378253 0.3565194
attr(,"conf.level")
[1] 0.95

> binom.test(168, 241, alternative="two.sided", conf.le
vel=0.95)$conf.int
[1] 0.6348307 0.7544362
attr(,"conf.level")
[1] 0.95
```

ANNEXE III: Questionnaire concernant les chiens déclarés au CPVL

La revaccination du chien ayant eu un ou des antécédents post-vaccinaux, déclarés au CPVL

Dans le cadre d'un travail de thèse vétérinaire en collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL), nous souhaitons lister toutes les possibilités envisageables pour la revaccination des chiens ayant eu des antécédents de réactions d'hypersensibilité de type I (œdème de la face, urticaire, chocs anaphylactiques, ...) post-vaccinales. Ce qui permettrait par la suite d'objectiver si l'une de ces solutions est meilleure que les autres.

Si je vous contacte aujourd'hui c'est que vous avez déclaré un cas de réaction à la suite de l'administration d'un vaccin chez un chien. Ce questionnaire fait appel à votre mémoire et/ou à reprendre le dossier de suivi de l'animal, cela peut prendre 2 à 3 minutes.

Merci de votre participation.

1. Adresse e-mail

   _____

2. Code postal

   _____

3. Numéro de l'animal *

   * *Il s'agit du numéro que je vous ai donné lors de notre appel téléphonique/échange par mail me permettant d'identifier le cas déclaré*

   _____

Revaccination ?

4. Avez-vous revacciné l'animal après sa première réaction ?
   Une seule réponse possible

   ○ Oui → *Passer à la question 6*

   ○ Non → *Passer à la question 5*

La non-revaccination

5. Pour quelle raison n'avez-vous pas revacciné l'animal ?
   Une seule réponse possible

   ○ L'animal est décédé

   ○ Le propriétaire n'a pas souhaité revacciner son chien

   ○ L'animal n'est plus revenu à la clinique

   ○ Vous n'avez pas voulu revacciner par peur d'une nouvelle réaction

   ○ L'animal n'a pas encore eu besoin d'un rappel vaccinal

   ○ Autre : _____

→ *Passer à la question 34*

Stratégies

6. L'injection vaccinale qui a suivi la première réaction d'hypersensibilité post-vaccinale était :
   Une seule réponse possible

   ○ Une nouvelle première injection de primo-vaccination

   ○ Une deuxième injection de primo-vaccination

   ○ Une troisième injection de primo-vaccination

   ○ Un rappel annuel

   ○ Un rappel triennal (une fois tous les 3 ans)

   ○ Vous ne savez pas ou plus

7. Quelle(s) a/ont été la/les stratégie(s) mise(s) en place pour cette nouvelle injection vaccinale ?

	Oui	Non
Administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques ante-vaccinale	○	○
Changement de la marque du vaccin ○	○	
Séparation des valences	○	○
Espacement dans le temps des différentes injections	○	○
Injections en plusieurs fois d'un même vaccin	○	○
Dilution du vaccin	○	○
Aucune stratégie	○	○

8. Merci de préciser si vous avez utilisé une autre stratégie que celles énoncées précédemment :

_____

_____

Concernant l'administration de corticoïdes ou d'antihistaminique ante-vaccinale

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

9. Quelle(s) molécule(s) avez-vous utilisée(s) ?
Plusieurs réponses possibles

○ Prednisolone

○ Dexaméthasone

○ Chlorphénamine

○ Hydroxyzine

○ Autre : _____

10. A quelle(s) dose(s) ?

_____

_____

11. Par quelle(s) voie(s) d'administration ?
Plusieurs réponses possibles

○ Per os

○ Sous cutanée

○ Intra-musculaire

○ Intra-veineuse

12. En combien d'administration(s) ?
Une seule réponse possible

○ Une seule

○ Deux ou plus

13. Combien de temps avant l'injection du vaccin avez-vous mis en place ce traitement ?
Une seule réponse possible

○ 0 à 30 minutes avant

○ Entre 30 minutes et 6 heures avant

○ Entre 6 et 12 heures avant

○ Plus de 12 heures avant

14. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

_____

_____

Concernant la séparation des valences (avec ou sans espacement des injections)

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

15. Quelles valences avez-vous séparées ?
Chaque tiret "-" correspond à une séparation. Par exemple, si vous avez réalisé TROIS injections, une pour chaque valence Maladie de Carré/Hépatite de Rubarth/Parvovirose/Parainfluenza (DA2PPi ou anciennement CHPPi), Leptospirose (L) et Rage (R), vous devez cocher : DA2PPi - L - R.

Une seule réponse possible

○ DA2PPi – L – R

○ DA2PPiL – R

○ DA2PPi – L

○ DA2PPi – R

○ DA2PPi – LR

○ L – R

○ Autre : _____

16. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

_____

_____

Concernant l'espacement, dans le temps, des différentes valences

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

17. Quelle a été la durée de l'intervalle entre chaque injection ?
    Une seule réponse possible

    ○ Moins de 24 heures

    ○ Entre 1 et 7 jours

    ○ Entre 8 et 30 jours

    ○ Plus d'un mois

18. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Concernant l'administration en plusieurs fois d'un même vaccin

Si vous n'avez pas utilisé cette stratégie vous pouvez directement passer à la page suivante

19. Quelle a été la durée de l'intervalle entre chaque administration du vaccin ?
    Une seule réponse possible

    ○ Moins de 30 minutes

    ○ De 30 minutes à 1 heure

    ○ Plus d'une heure

20. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette méthode utilisée

    _____

    _____

Récidive ?

21. Cette injection vaccinale a-t-elle donné lieu à une réaction d'hypersensibilité ?
Une seule réponse possible

○ Oui → *Passer à la question 22*

○ Non → *Passer à la question 32*

A propos de la nouvelle réaction

22. A quel moment après l'injection est survenue la réaction ?
Une seule réponse possible

○ Moins de 30 minutes

○ Entre 30 minutes et 6 heures

○ Entre 6 et 24 heures

○ Plus de 24 heures

○ Vous ne savez pas ou plus

23. Quels symptômes avez-vous observés lors de cette réaction ?
Plusieurs réponses possibles

○ Œdème facial

○ Erythème

○ Urticaire

○ Signes cardiocirculatoires : tachycardie, bradycardie, choc...

○ Signes digestifs : diarrhées, vomissements...

○ Autre : _____

24. Cette réaction était-elle plus sévère que la précédente ?
Une seule réponse possible

○ Oui

○ Non

○ Je ne sais pas

25. Combien de temps la réaction a-t-elle duré ?
Une seule réponse possible

○ Moins d'une heure

○ De 1 à 24 heures

○ Plus de 24 heures

○ Vous ne savez pas ou plus

26. Quel(s) traitement(s) avez-vous mis en place suite à cette réaction ?
Plusieurs réponses possibles

○ Corticoïdes

○ Antihistaminiques

○ Fluidothérapie

○ Oxygénothérapie

○ Adrénaline

○ Autre : _____

27. Quelle a été l'évolution de l'état de santé de l'animal après ce(s) traitement(s) ?
Une seule réponse possible

○ Guérison

○ Décès

○ Séquelles

○ Evolution non connue

28. Si vous avez coché la case « Séquelles », pouvez-vous préciser ?

_____

_____

29. Vous pouvez mentionner ici tout ce qui vous semble important d'ajouter concernant cette nouvelle réaction

_____

_____

30. Pouvez-vous préciser si l'animal avait des antécédents pathologiques ?
Une maladie sous-jacente, une chirurgie récente (datant des 3 derniers mois), une atopie, ...

Une seule réponse possible

○ Oui

○ Non

○ Je ne sais pas

31. Si vous avez répondu « Oui » à la question précédente, pouvez-vous préciser ?

_____

_____

Et après ?

32. L’animal a-t-il été de nouveau revacciné par la suite ?
    Une seule réponse possible

    ○ Oui

    ○ Non

33. D’autres réactions d’hypersensibilités ont-elles eu lieu après au moins une de ces vaccinations ?
    Une seule réponse possible

    ○ Oui

    ○ Non

    ○ Il n’y a pas eu d’autres vaccinations

D’autres cas ?

34. Sur l'année précédente, à combien estimez-vous le nombre de cas de réactions d'hypersensibilité de type I post-vaccinales dans votre clinique ?
    Des réactions d'hypersensibilité de type I, tel qu'un œdème facial, un érythème, un choc...

    _____

35. Sur l'année précédente, à combien estimez-vous le nombre de vaccinations dans votre clinique ?
    (En nombre de chiens vaccinés.) Pour vous aider : vous pouvez estimer le nombre de chiens que vous vaccinez sur un jour x le nombre de vétérinaires de votre structure x le nombre de jours d'ouverture x le nombre de semaines où votre clinique est ouverte

    _____

Merci de votre participation

ANNEXE IV: Script R à partir des données du questionnaire concernant les chiens déclarés au CPVL

```
> #Script R du questionnaire avec les cas déclarés
au CPVL

> #Echantillonage pour 253 cas d'hypersensibilités
immédiates post-vaccinales sur des chiens sur 30 mois
> z=1.96
> p=0.5
> e=0.05
> N=253
> n=((z^2*p*(1-p))/e^2)/(1+(z^2*p*(1-p))/(e^2*N))
> n
[1] 152.5401
> #Le questionnaire doit cibler au moins 153 chiens
(réponses).

> #Soit n2=51 le nombre de réponses obtenues au
questionnaire
> n2=51
> #Calcul de la marge d'erreur avec n2 comme taille
d'échantillon
> me=z*(sqrt((p*(1-p))/n2))*(sqrt((N-n2)/(N-1)))
> me
[1] 0.1228617
> me*100
[1] 12.28617
> #La marge d'erreur pour 51 réponses est de 12,3% pour
un indice de confiance de 95%

> #Comparaison de fréquences avec le questionnaire
précédent

> #Comparaison des fréquences des vétérinaires
n'utilisant pas de stratégie pour revacciner un chien
sensibilisé à un vaccin
> binom.test(7, 31, 2/241, alternative="two.sided", con
f.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  7 and 31
number of successes = 7, number of trials = 31,
p-value = 5.986e-09
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.008298755
95 percent confidence interval:
 0.09594217 0.41096387
sample estimates:
probability of success
             0.2258065
> #La différence entre les deux fréquences est donc
bien significative avec une p-value <0.05

> #Comparaison des fréquences des stratégies utilisées

> #Utilisation de molécules ante-vaccinale
> binom.test(10, 21, 207/241, alternative="two.sided",
conf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  10 and 21
number of successes = 10, number of trials = 21,
p-value = 3.92e-05
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.8589212
95 percent confidence interval:
 0.2571306 0.7021932
sample estimates:
probability of success
             0.4761905
> #La différence entre les deux fréquences est
significative avec une p-value <0.05
```

```
> #Changement de marque du vaccin
> binom.test(13, 21, 96/241, alternative="two.sided", c
onf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  13 and 21
number of successes = 13, number of trials = 21,
p-value = 0.04547
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.3983402
95 percent confidence interval:
 0.3843544 0.8189284
sample estimates:
probability of success
            0.6190476
> #Bien que très proche de la limite, la p-value <0.05
montre une différence significative entre les deux
fréquences

> #Séparation des valences
> binom.test(10, 21, 136/241, alternative="two.sided",
conf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  10 and 21
number of successes = 10, number of trials = 21,
p-value = 0.5105
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.5643154
95 percent confidence interval:
 0.2571306 0.7021932
sample estimates:
probability of success
            0.4761905
> #Il n'y a pas de différence significative entre les
deux fréquences pour la séparation des valences avec
une p-value > 0.05

> #Espacement des valences
> binom.test(7, 21, 97/241, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  7 and 21
number of successes = 7, number of trials = 21,
p-value = 0.6579
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.4024896
95 percent confidence interval:
 0.1458769 0.5696755
sample estimates:
probability of success
            0.3333333
> #Là encore, il n'y a pas de différence significative
entre les deux fréquences pour l'espacement temporel
des valences

> #Injections multiples d'une même dose vaccinale
> binom.test(0, 21, 1/241, alternative="two.sided", con
f.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  0 and 21
number of successes = 0, number of trials = 21,
p-value = 1
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.004149378
95 percent confidence interval:
 0.0000000 0.1610976
sample estimates:
probability of success
                   0
> #Pas de différence significative avec une
p-value >0.05
```

```
> #Dilution d'une même dose vaccinale
> binom.test(0, 21, 4/241, alternative="two.sided", con
f.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  0 and 21
number of successes = 0, number of trials = 21,
p-value = 1
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.01659751
95 percent confidence interval:
 0.0000000 0.1610976
sample estimates:
probability of success
                    0
> #Idem pour ici. Pas de différence significative.

> #Comparaison du nombre de stratégies utilisées

> #Une seule stratégie
> binom.test(8, 28, 57/241, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  8 and 28
number of successes = 8, number of trials = 28,
p-value = 0.5098
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.2365145
95 percent confidence interval:
 0.1322365 0.4866683
sample estimates:
probability of success
             0.2857143
> #La p-value > 0.05 montre l'absence de différence
significative entre ces deux fréquences

> #Deux stratégies
> binom.test(8, 28, 73/241, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  8 and 28
number of successes = 8, number of trials = 28,
p-value = 1
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.3029046
95 percent confidence interval:
 0.1322365 0.4866683
sample estimates:
probability of success
             0.2857143
> #Pareil ici, la p-value > 0.05 montre l'absence de
différence significative entre ces deux fréquences

> #Trois stratégies
> binom.test(4, 28, 69/241, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  4 and 28
number of successes = 4, number of trials = 28,
p-value = 0.1406
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.2863071
95 percent confidence interval:
 0.04033563 0.32665267
sample estimates:
probability of success
             0.1428571
> #Là encore, pas de différence significative entre les
deux fréquences.
```

```
> #Quatre stratégies
> binom.test(1, 28, 35/241, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  1 and 28
number of successes = 1, number of trials = 28,
p-value = 0.1123
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.1452282
95 percent confidence interval:
 0.0009037988 0.1834775975
sample estimates:
probability of success
           0.03571429
> #Idem ici aussi. Pas de différence significative

> #Comparaison des détails des protocoles par stratégie

> #Molécules
> binom.test(9, 12, 146/184, alternative="two.sided", c
onf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  9 and 12
number of successes = 9, number of trials = 12,
p-value = 0.7215
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.7934783
95 percent confidence interval:
 0.4281415 0.9451394
sample estimates:
probability of success
                0.75
> #Pas de différence significative pour l'utilisation
de la dexaméthasone

> binom.test(9, 9, 102/146, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  9 and 9
number of successes = 9, number of trials = 9,
p-value = 0.06552
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.6986301
95 percent confidence interval:
 0.6637329 1.0000000
sample estimates:
probability of success
                   1
> #Pas de différence significative pour la voie
d'administration

> binom.test(8, 9, 144/146, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  8 and 9
number of successes = 8, number of trials = 9,
p-value = 0.1167
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.9863014
95 percent confidence interval:
 0.5175035 0.9971909
sample estimates:
probability of success
             0.8888889
> #Pas de différence significative pour le nombre
d'administrations réalisées
```

```
> binom.test(8, 9, 1/145, alternative="two.sided", conf
.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  8 and 9
number of successes = 8, number of trials = 9,
p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.006896552
95 percent confidence interval:
 0.5175035 0.9971909
sample estimates:
probability of success
            0.8888889
> #La p-value <0.05 montre une différence significative
pour les deux fréquences concernant le moment de
l'administration de molécules ante-vaccinale

> #Séparation des valences
> binom.test(5, 10, 87/133, alternative="two.sided", co
nf.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  5 and 10
number of successes = 5, number of trials = 10,
p-value = 0.3297
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.6541353
95 percent confidence interval:
 0.187086 0.812914
sample estimates:
probability of success
                  0.5
> #Pas de différence significative entre les deux
fréquences

> #Espacement temporel des valences
> binom.test(4, 7, 49/97, alternative="two.sided", conf
.level=0.95)
        Exact binomial test
data:  4 and 7
number of successes = 4, number of trials = 7,
p-value = 1
alternative hypothesis: true probability of success is
not equal to 0.5051546
95 percent confidence interval:
 0.1840516 0.9010117
sample estimates:
probability of success
            0.5714286
> #Pas de différence significative pour le temps
d'espacement des différentes valences
```

ANTRAIGUE Sophie

ÉVALUATION DES STRATÉGIES MISES EN ŒUVRE EN CLIENTÈLE LORS DES RAPPELS DE VACCINATION CHEZ DES CHIENS AVEC ANTÉCÉDENTS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ POST-VACCINALES : ÉTUDES RÉTROSPECTIVES À PARTIR DE DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE AU CPVL ET AUPRÈS DE VÉTÉRINAIRES FRANÇAIS

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : *Lyon, le 29 octobre 2020.*

RESUME :

Chez le chien comme chez l'Homme, la vaccination est un processus qui confère une protection immunitaire rapide et efficace contre des maladies infectieuses graves par la stimulation de la mémoire immunitaire. Chaque individu, en fonction du contexte épidémiologique, doit faire l'objet d'une analyse de la balance bénéfices/risques lors des vaccinations, afin d'en minimiser les effets indésirables, très rares certes, mais bien réels. Parmi les rares effets indésirables graves, l'hypersensibilité de type I peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection vaccinale. Dans ce contexte, l'arrêt de la vaccination ou la revaccination associées à des stratégies particulières, doit être évoqué et décidé avec le consentement éclairé des propriétaires.

Les deux enquêtes, objets de cette thèse, ont permis de lister les différentes stratégies employées en France pour la revaccination de chiens sensibilisés à un vaccin. Les enquêtes ont été menées auprès de vétérinaires français et à partir de déclarations d'hypersensibilité immédiate post-vaccinale reçues par le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon. Chacune des stratégies a été reliée à la littérature scientifique afin d'en justifier l'intérêt et l'efficacité. Ainsi, la séparation des valences et l'espacement des injections dans le temps, sont deux stratégies qui semblent efficaces et recommandables aux vétérinaires praticiens canins qui se trouvent face à une telle situation. De plus, dans un contexte sociétal de défiance vis-à-vis de la vaccination, une vaccination raisonnée associée à une injection vaccinale matinale suivie d'une surveillance de 24 heures sont des conseils à suggérer pour gérer au mieux la revaccination de chiens sensibilisés.

MOTS CLES : - Vaccination - Vaccination – complications (médecine) - Anaphylaxie - Chien

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Alexandre BELOT
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Michel PEPIN
2ème Assesseur : Monsieur le Docteur Vincent LEGROS
Membre invité : Monsieur le Docteur Xavier PINEAU

DATE DE SOUTENANCE : Le 29 octobre 2020