RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 006

VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE CANINE EN FRANCE : ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES VÉTÉRINAIRES ET LEURS MOTIVATIONS

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

HIDALGO FRIAZ Marianne

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 006

VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE CANINE EN FRANCE : ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES VÉTÉRINAIRES ET LEURS MOTIVATIONS

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

HIDALGO FRIAZ Marianne

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon *(01-04-2021)*

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 émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
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
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
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
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
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
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
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

À Madame la Professeure Fabienne Venet,

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

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse,

Mes hommages respectueux.

À Madame la Docteure Marine Hugonnard,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour l'encadrement rigoureux tout au long de mon travail de thèse,

Pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre aide précieuse,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

À Madame la Docteure Maria-Halima Laaberki,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur de prendre part au jury de ma thèse,

Mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des annexes *11*

Table des figures *13*

Table des tableaux *15*

Liste des abréviations *17*

Introduction *19*

Partie I : Synthèse bibliographique *21*

1. Épidémiologie de la leptospirose canine 21
1.1. Classification et pouvoir immunogène des leptospires 21
1.2. Épidémiologie clinique de la leptospirose 27
1.3. Épidémiologie analytique de la leptospirose 34
1.4. Évolution comparée de la leptospirose canine et humaine 39

2. Vaccination contre la leptospirose canine 42
2.1. Évolution des protocoles vaccinaux 42
2.2. Efficacité des vaccins 48
2.3. Effets secondaires des vaccins 54
2.4. Bilan des intérêts et des inconvénients de la vaccination contre la leptospirose 61

Partie II : Enquête nationale sur les pratiques vaccinales des vétérinaires en matière de lutte contre la leptospirose canine et leurs motivations *67*

1. Objectifs 67

2. Matériels et méthodes 67
2.1. Composition et caractéristiques de l'enquête 67
2.2. Diffusion et recueil des données 68
2.3. Analyse des données 69

3. Résultats 70
3.1. Taux de réponses à l'enquête et nombre de questionnaires analysés 70
3.2. Caractéristiques des répondants 71
3.3. Cas de leptospiroses canines et pratiques diagnostiques 74
3.4. Pratiques vaccinales en matière de lutte contre la leptospirose canine 78
3.5. Facteurs motivant les choix vaccinaux 81
3.6. Effets secondaires des vaccins 87

4. Discussion 98
4.1. Une enquête représentative des pratiques vaccinales des vétérinaires français 98
4.2. Diagnostic de la leptospirose canine : difficultés et sous-diagnostic ? 102
4.3. Utilisation répandue de L4 au sein de pratiques vaccinales variées 105
4.4. Effets secondaires rapportés par les vétérinaires 110
4.5. Bilan de l'enquête 114

Conclusion *117*

Bibliographie *119*

Annexe *129*

Table des annexes

ANNEXE 1 : ENQUÊTE 129

Table des figures

Figure 1 : Nouvelle proposition d'arbre phylogénétique construit à partir de l'analyse de la séquence du gène ppk des leptospires 23
Figure 2 : Cinétique de production d'anticorps agglutinants chez des chiens (moyenne sur six) infectés expérimentalement avec Canicola 24
Figure 3 : Pathogénie de la leptospirose en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte 26
Figure 4 : Répartition sur les quatre saisons de 256 cas de leptospirose canine en Suisse, diagnostiqués entre 2003 et 2012, et leur correspondance avec la température et la pluviosité 31
Figure 5 : Concentration de la protéine C-réactive en fonction du temps chez 28 chiens atteints de leptospirose 33
Figure 6 : Comparaison de la séroprévalence annuelle d'Icterohaemorrhagiae et de Canicola en France chez des chiens (titre seuil de positivité >1:320) 35
Figure 7 : Distribution des différents sérogroupes parmi 232 chiens suspects de leptospirose clinique entre 2008 et 2011 en France 37
Figure 8 : Pourcentage de MAT positifs (titres > 320) pour chaque sérogroupe chez 147 chiens naïfs et 580 chiens vaccinés 52
Figure 9 : Moyenne des titres du test de microagglutination (MAT) pour Icterohaemorrhagiae (IH) et Canicola (CAN) en fonction du lapse de temps entre la dernière vaccination contre la leptospirose et le prélèvement sanguin chez le chien 53
Figure 10 : Les différentes origines des effets indésirables post-vaccinaux 58
Figure 11 : Arbre descriptif du nombre de questionnaires renseignés de l'enquête 71
Figure 12 : Carte de la répartition des répondants à l'enquête en fonction des régions métropolitaines et DROM (n = 837) 72
Figure 13 : Diagramme du pourcentage de répondants par tranche d'âges (n = 854) 73
Figure 14 : Diagramme du pourcentage de répondants par taille de clientèle canine (n = 850) 74
Figure 15 : Diagramme du pourcentage de répondants pour chaque tranche de moyennes de cas de leptospirose canine suspectés et confirmés par an et par répondants (n = 863) 75
Figure 16 : Diagramme de la répartition des données de cas suspectés par répondant en moyenne par an en fonction de la région 76

Figure 17 : Diagramme de la répartition des données de cas suspectés par répondant en moyenne par an en fonction de la taille de la structure d'exercice des répondants 77
Figure 18 : Diagramme du pourcentage de répondants ayant déjà identifié les sérogroupes par la sérologie MAT (n = 213) 78
Figure 19 : Arbre des pratiques vaccinales adoptées par les répondants 79
Figure 20 : Diagramme du pourcentage d'utilisateurs de chaque vaccin (n = 862) 80
Figure 21 : Diagramme en pourcentage montrant les facteurs motivant l'utilisation d'un panachage de vaccin (n = 375) 81
Figure 22 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L2 (CANIGEN L n = 196 ; EURICAN L n = 187 ; NOBIVAC LEPTO n = 61 ; VANGUARD 7 n = 60) 89
Figure 23 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L3 (EURICAN L-MULTI n = 209 ; VERSICAN L3 n = 35) ... 91
Figure 24 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L4 (CANIGEN L4 n = 255 ; NOBIVAC L4 n = 246 ; VERSICAN L4 n = 361) 93
Figure 25 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L4 adjuvés ou non adjuvés (adjuvés n = 361 ; non adjuvés n = 421) 95
Figure 26 : Diagramme en pourcentage de répondants pensant qu'un type de vaccin contre la leptospirose présente un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination (n = 857) 97
Figure 27 : Exemple d'un tableau du questionnaire à compléter par les utilisateurs de vaccins L2 113

Table des tableaux

Tableau I : Classification sérologique des sérogroupes et sérovars cités dans cet écrit 22
Tableau II : Les principaux sérovars et leurs hôtes réservoirs et accidentels 28
Tableau III : Vaccins disponibles en France en 2020 43
Tableau IV : Comparaison du délai de mise en place de l'immunité, de sa durée et du type de protection pour différents vaccins contre la leptospirose canine, dans cinq études 49
Tableau V : Effets de certains vaccins contre la leptospirose sur les signes cliniques, la mortalité, l'infection et l'excrétion urinaire selon le RCP des vaccins chez le chien 51
Tableau VI : Définition des critères de fréquences d'observation des effets secondaires 54
Tableau VII : Les effets secondaires des vaccins contre la leptospirose en France et leur fréquence d'après les RCP des produits 56
Tableau VIII : Arbre de décision pour le diagnostic de la leptospirose chez le chien 64
Tableau IX : Nombre de répondants utilisant ou non la sérologie MAT (n=750) 77
Tableau X : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L2 plutôt que de L3 ou de L4 (n = 54 et 55, respectivement) 83
Tableau XI : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L3 plutôt que de L2 (n = 51) 84
Tableau XII : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L3 plutôt que de L4 (n = 50) 85
Tableau XIII : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L4 plutôt que de L2 ou de L3 (n = 349) 86
Tableau XIV : Comparaison des pourcentages de répondants par région par rapport aux données démographiques par région des vétérinaires inscrits au tableau de l'Ordre de la profession 100
Tableau XV : Comparaison des pourcentages de répondants par tranche d'âges aux données démographiques des vétérinaires canins en France 101

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFVAC : Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

DROM : Départements et régions d'outre-mer

EMA : Agence européenne du médicament

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

LPS : Lipopolysaccharides

MAT : Technique de micro-agglutination

MLST : Typage de séquences multilocus

PCR : Réaction en chaine par polymérase (polymerase chain reaction)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIAMU : Soins Intensifs Anesthésiologie et Médecine d'Urgence

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TLR : Récepteurs Toll-Like

Introduction

La leptospirose est une maladie zoonotique présente sur tous les continents et pouvant potentiellement toucher l'ensemble des mammifères domestiques et sauvages. Le chien est une espèce fréquemment touchée par cette maladie causée par une bactérie de l'ordre des Spirochètes, du genre *Leptospira*, d'espèce *interrogans* et dont les conséquences cliniques peuvent être sévères et mortelles.

En 1960, un vaccin bivalent (L2) contre la leptospirose canine protégeant contre les sérogroupes Canicola et Icterohaemorrhagiae de la bactérie est mis sur le marché. L'utilisation du vaccin permet la baisse des cas de leptospirose canine en Europe et en France. Mais depuis les 20 dernières années, de nouveaux sérogroupes notamment Grippotyphosa et Australis émergent en Europe et sont à l'origine d'une recrudescence des cas de leptospirose canine.

En 2012, sont alors créées de nouvelles gammes de vaccins ajoutant d'abord le sérogroupe Grippotyphosa puis en 2013 le sérogroupe Australis. Aujourd'hui, il existe donc des vaccins trivalents (L3) ou tétravalents (L4) d'utilisation annuelle, protégeant le chien contre trois ou quatre sérogroupes circulants et infectants de la leptospirose. Le consensus européen, établi en 2015, recommande l'utilisation du vaccin L4 chez tous les chiens « à risque » qui ont précédemment été vaccinés L2 (1). En Suisse, l'utilisation de ce vaccin est répandue et a entrainé une baisse des cas de leptospirose canine (2). En France mais aussi dans d'autres pays européens, l'utilisation du vaccin L4 semble faire débat chez les vétérinaires. Il semblerait que les vétérinaires redoutent des effets secondaires plus fréquents et plus graves que pour d'autres vaccins. Cette défiance se fonde sur l'observation de ces effets, la crainte exprimée par les propriétaires de tels effets, parfois entretenue par les éleveurs et des rapports de pharmacovigilance montrant une augmentation des effets secondaires post-vaccinaux, même s'ils restent rares et très souvent bénins, à la suite de l'introduction des vaccins L3 et L4 (3).

Notre travail propose un état des lieux bibliographique sur les leptospires infectant les chiens en Europe et particulièrement en France et de l'épidémiologie de cette maladie. Parallèlement, nous traitons de l'évolution des protocoles vaccinaux en précisant les données actuelles sur l'efficacité et les effets secondaires des vaccins. Dans un second temps, grâce à une enquête auprès des vétérinaires français, nous cherchons à connaitre les protocoles vaccinaux utilisés en matière de lutte contre la leptospirose canine et les facteurs motivant les choix vaccinaux. Nous nous intéressons à l'utilisation du vaccin L4 particulièrement et à la place des effets secondaires, observés ou redoutés, dans les choix des protocoles.

Partie I : Synthèse bibliographique

1. Épidémiologie de la leptospirose canine

1.1. Classification et pouvoir immunogène des leptospires

La bactérie responsable de la leptospirose appartient à l'ordre des Spirochétales et à la famille des Leptospiracea. Cette famille comprend trois genres *: Leptonema*, *Turneriella* et celui qui nous intéresse, *Leptospira*. Les bactéries du genre *Leptospira* peuvent être classées de deux manières, soit sérologique soit génomique.

1.1.1. Classification sérologique

La classification sérologique est la plus ancienne, elle date des années 60 (4). Les bactéries du genre *Leptospira* sont divisées en deux espèces selon des caractéristiques phénotypiques, la pathogénicité et la croissance :

- *Leptospira interrogans* regroupe les souches pathogènes
- *Leptospira biflexa* regroupe les souches saprophytes

Les bactéries de chaque espèce sont classées en sérovars puis en sérogroupes. Un sérovar est défini comme l'ensemble des membres du genre *Leptospira* qui réagissent avec un antisérum monoclonal spécifique. Les anticorps sont spécifiques du groupe glucidique des lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe des leptospires. Un sérogroupe est un ensemble de sérovars liés sur le plan antigénique. Il existe des réactions croisées d'agglutinations lors d'incubation de membres d'un même sérogroupe avec un sérum contenant des anticorps dirigés contre l'un des sérovars du sérogroupe. Actuellement, plus de 250 sérovars sont regroupés en 24 sérogroupes (1) (voir tableau I).

Tableau I : Classification sérologique des sérogroupes et sérovars cités dans cet écrit

Sérogroupes	Sérovars
Canicola	Canicola
Icterohaemorrhagiae	Copenhageni, Icterohaemorrhagiea
Gryppotyphosa	Gryppotyphosa
Australis	Australis, Bratislava
Sejroe	Sejroe, Hardjo
Pomona	Pomona, Mozdok
Autumnalis	Autumnalis
Hebdomadis	Hebdomadis
Pyrogenes	Manilae

1.1.2. Classification génomique

Dans les années 80, l'étude du génome des leptospires a conduit à de nouvelles propositions de classification. La distinction des leptospires en deux espèces par des caractéristiques phénotypiques, la pathogénicité, et la croissance est remplacée par une distinction génotypique. L'analyse de l'ADN et de l'ARNr 16 S des leptospires a permis la création de 21 espèces génomiques de *Leptospira* identifiées en 2015. Trois groupes d'espèces sont distingués : pathogènes, intermédiaires et non pathogènes (5). De multiples techniques permettent d'étudier le génome de cette bactérie et permettent de différencier les souches de manière plus ou moins précise. L'analyse comparative de la séquence d'ARNr 16 S a été couramment utilisée mais c'est une technique exigeante et compliquée. Elles est de plus en plus remplacée par la technique de typage de séquences multilocus (MLST) qui est plus puissante pour montrer la diversité des souches de *Leptospira* (6).
Récemment, une étude (7) propose un nouveau schéma de classification avec non pas trois groupes d'espèces mais quatre. La séquence du gène ppk est utilisée et elle permet d'avoir une classification cohérente et plus précise que celle obtenue avec la séquence de l'ARNr 16 S (voir figure 1). En 2019, 64 espèces sont alors définies.

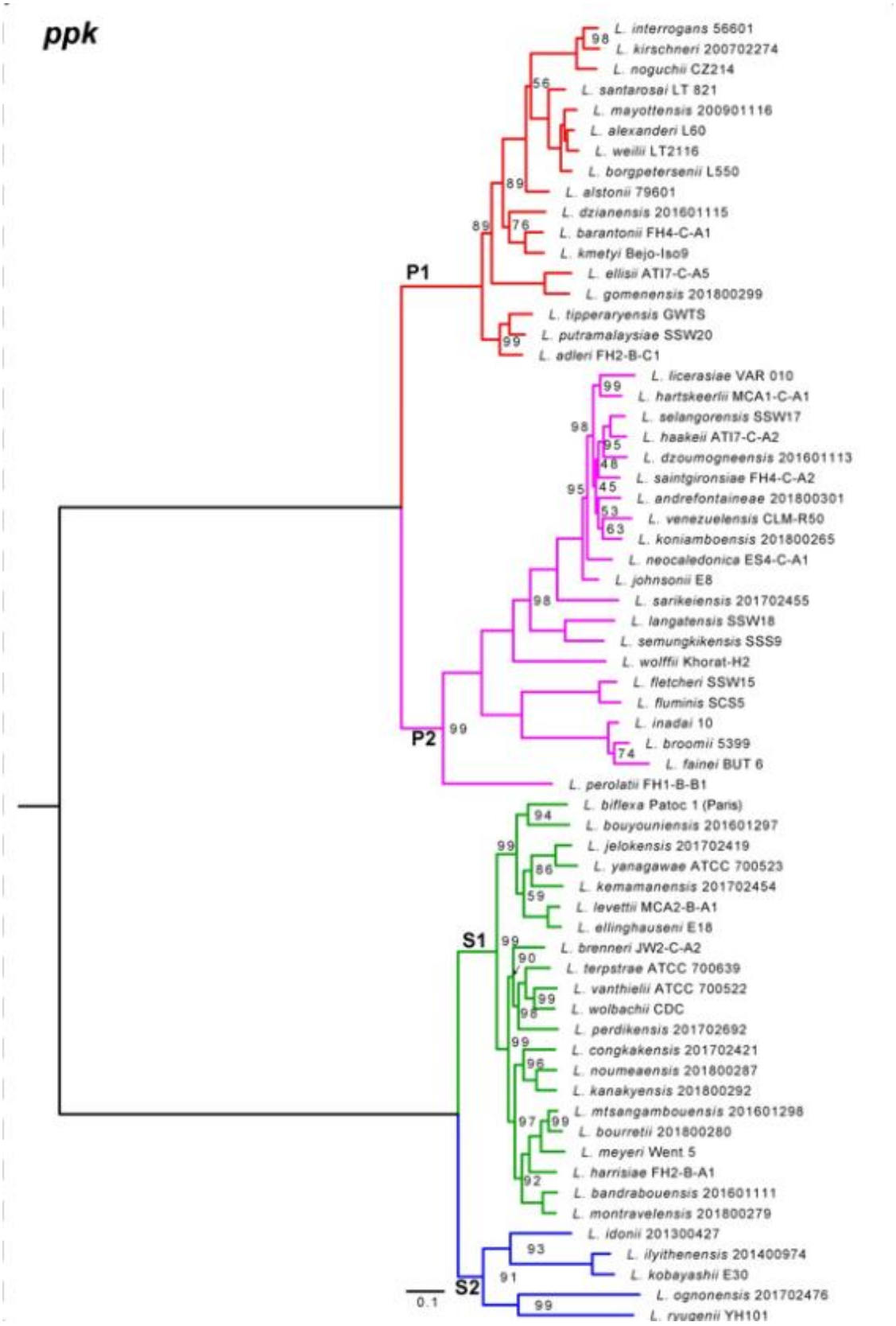


Figure 1 : Nouvelle proposition d'arbre phylogénétique construit à partir de l'analyse de la séquence du gène ppk des leptospires (7)

Les classifications sérologique et génomique sont indépendantes et ne se correspondent pas toujours. En effet, les sérovars d'un même sérogroupe peuvent appartenir à des espèces génomiques différentes. L'étude du génome des leptospires permet une meilleure connaissance de la bactérie et de son épidémiologie mais actuellement la classification sérologique est plus souvent utilisée pour le diagnostic sérologique, la nomination des souches vaccinales et la présentation des données épidémiologiques (5). C'est cette classification qui sera adoptée dans notre étude.

1.1.3. Réactions immunitaires de l'hôte face à une infection par les leptospires

La réponse clinique à l'infection par *L. interrogans* dépend de la réponse immunitaire de l'hôte. Une réponse immunitaire adéquate permet l'élimination de la bactérie de nombreux organes alors qu'une réponse faible ou non appropriée peut conduire à une infection chronique ou d'autres complications.

1.1.3.1. Réponse immunitaire optimale

Lors d'une infection par *L. interrogans*, une réponse immunitaire humorale se met en place. En effet, après une infection expérimentale de chiens avec le serovar Canicola, des anticorps agglutinants sont détectés dès le septième jour post-infection et avec un pic de production au quinzième jour (8) (voir figure 2).

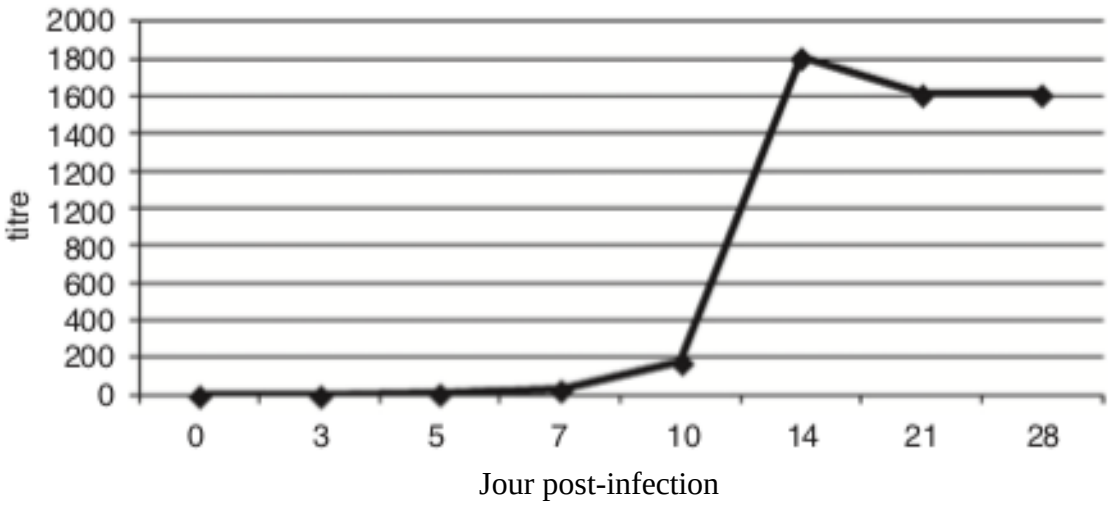


Figure 2 : Cinétique de production d'anticorps agglutinants chez des chiens (moyenne sur six) infectés expérimentalement avec Canicola (8)

Les IgM sont les premiers anticorps produits dans la première semaine après une infection, leur concentration augmente rapidement pour atteindre une concentration maximale la deuxième semaine, puis leur concentration diminue progressivement en quelques semaines. Les IgG sont produites à partir de la deuxième semaine après l'infection, leur concentration augmente progressivement pour atteindre celle des IgM à deux ou trois mois. En revanche, le taux d'IgG diminue très lentement. Ces deux types d'immunoglobulines possèdent des propriétés agglutinantes (9) et les IgG peuvent être aussi neutralisants (10). Les LPS des bactéries sont les antigènes majeurs à l'origine de la formation d'anticorps mais de nombreuses autres protéines de la membrane externe entrent aussi en jeu (OMPL1, Hap1, LipL32, LigA, LigB, Loa22) (11) (12). Ces antigènes interagissent avec les récepteurs TLR2 et TLR4 des macrophages ce qui provoque la production de cytokines sanguines et permet la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative en recrutant des plasmocytes. Il semblerait qu'une réponse immunitaire cellulaire se mette aussi en place (12) et soit nécessaire à une protection efficace contre la leptospirose (13). En effet, certains chiens vaccinés contre la leptospirose, avec un titre faible en anticorps détecté par le test de micro-agglutination (MAT), sont pourtant protégés contre l'infection (10). La réponse immunitaire humorale est efficace et protectrice contre les souches possédant des épitopes proches de celles qui ont conduit à la formation d'anticorps mais l'animal n'est pas protégé contre l'ensemble des souches (8). La durée de protection immunitaire serait au moins égale à celle de la vaccination contre la leptospirose qui est d'un an (14). Lorsqu'une quantité suffisante d'anticorps est produite après infection, les signes cliniques peuvent passer inaperçus et la bactérie est éliminée de l'organisme via le rein. La bactérie peut tout de même être détectée pendant des semaines ou des mois après l'infection dans les reins et dans l'urine. La réponse immunitaire peut aussi conduire à un état inflammatoire parfois délétère pour l'animal (10).

1.1.3.2. Réponse immunitaire inappropriée

La réponse clinique de l'animal à *L. interrogans* dépend en partie de la quantité d'anticorps produits (voir figure 3). Si celle-ci n'est pas suffisante, la bactérie se développe et peut coloniser les reins, le foie et d'autres organes entrainant des signes cliniques graves et parfois la mort. Lorsque la bactérie colonise les reins, les IgG ne peuvent pas éliminer les bactéries car ils agissent en collaboration avec le complément qui est absent dans l'interstitium rénal.

Les bactéries peuvent aussi échapper à la réponse immunitaire grâce à leurs facteurs de virulence induisant l'apoptose des macrophages, limitant la fusion entre les lysosomes et les

phagosomes et masquant les antigènes bactériens (13) ou grâce à une expression différentielle des antigènes à leur surface.

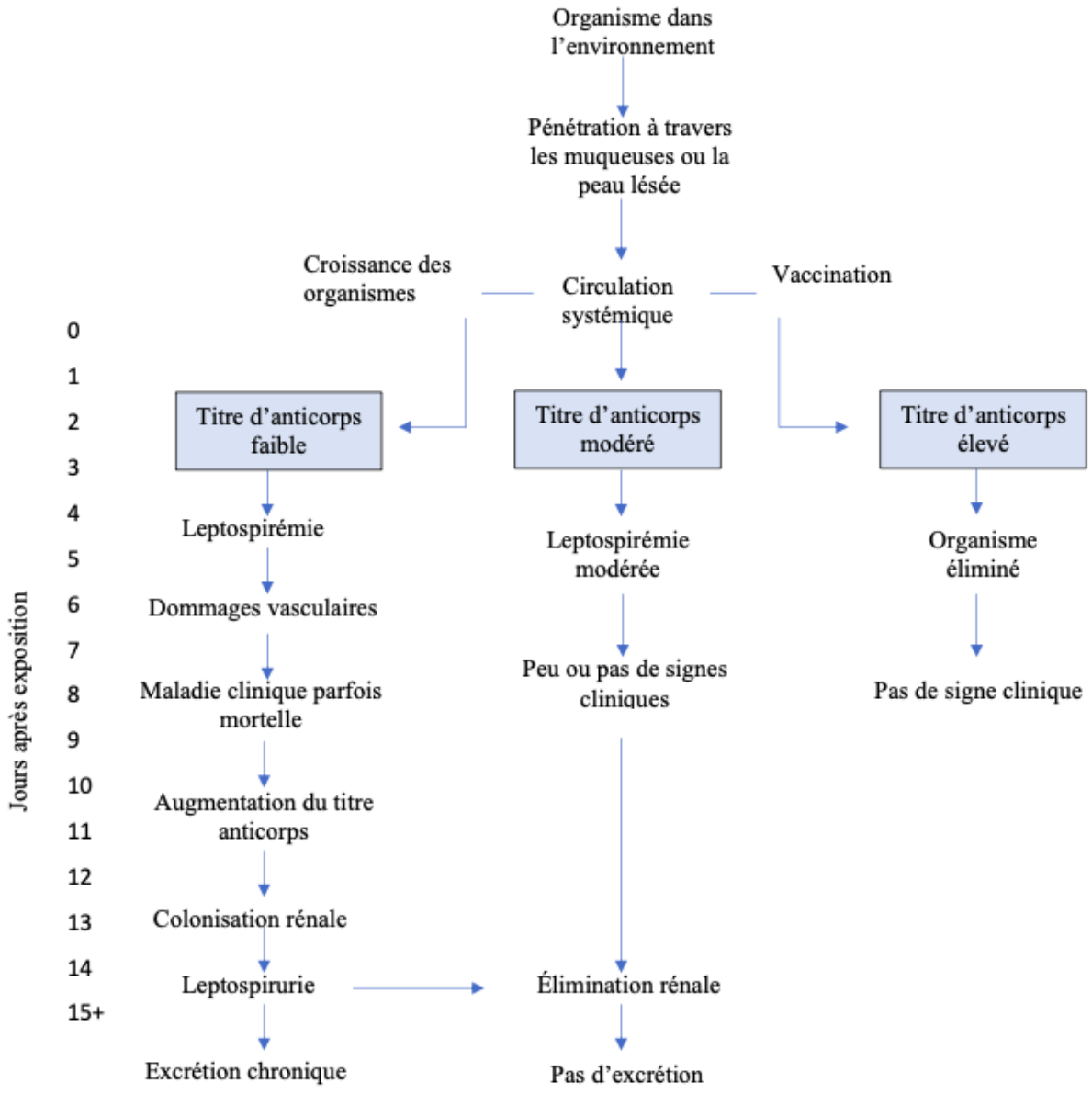


Figure 3 : Pathogénie de la leptospirose en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte (10)

De plus, la réponse immunitaire de l'hôte peut être impliquée dans la mise en place d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) contribuant à des manifestations délétères dans plusieurs organes. Les cytokines entrainent l'activation de facteurs de la coagulation, des plaquettes et empêchent la fibrinolyse provoquant des coagulopathies. Les

anticorps peuvent aussi provoquer la formation de complexes immuns et leur accumulation dans les reins, le cerveau ou dans le tissu oculaire peut être à l'origine de glomérulonéphrites, de méningites et d'uvéites décrites plus souvent chez l'homme ou le cheval (10) (11).

1.2. Épidémiologie clinique de la leptospirose

1.2.1. Hôtes et modes de transmission

1.2.1.1. Notion d'hôtes réservoirs et accidentels

De nombreux vertébrés peuvent être infectés par des leptospires et permettent leur entretien, leur multiplication et leur transmission. Selon les espèces, les animaux domestiques sont plus ou moins sensibles à l'infection. En effet, les chevaux et les chiens sont plus sensibles que les chats (15). Il a aussi été montré que les leptospires survivent dans des insectes et d'autres hôtes non vertébrés sans que le rôle de ces hôtes dans la transmission de la maladie ne soit encore élucidé (10).

Il existe deux types d'hôtes qui réagissent de façon différente à l'infection (10) :

- Les <u>hôtes réservoirs</u> qui permettent le maintien de sérovars spécifiques. Ce sont principalement des mammifères domestiques ou sauvages présentant peu, voire pas de signes cliniques lors d'infection et qui représentent une source d'infection pour les hôtes accidentels.
- Les <u>hôtes accidentels</u> qui développent en général des signes cliniques plus sévères et éliminent la bactérie pendant une plus courte période.

Des études montrent que l'hôte préférentiel d'un sérovar peut changer dans le temps mais aussi dans l'espace (10). Les rats sont considérés comme le réservoir le plus important mais les bovins et des petits mammifères (les ratons laveurs, les opossums et les mouffettes…) sont souvent impliqués en fonction de la zone géographique (16) (voir tableau II). Depuis plus de 80 ans, le chien a été défini comme hôte de la bactérie. Dans la littérature, aucun cas de transmission directe entre humain et chien n'a été rapporté. Le chien serait victime de l'infection et indicateur de leptospires dans l'environnement plutôt que coupable de sa propagation (17).

Tableau II : Les principaux sérovars et leurs hôtes réservoirs et accidentels (10) (15)

Sérovars	Réservoirs primaires	Hôtes accidentels			Autres réservoirs domestiques	Autres réservoirs sauvages
		Chien	Chat	Homme		
Canicola	Chien	+	+	+	Vache	Rat, raton laveur, hérisson, péramèle
Icterohaemorrhagiae	Rat	+	+	+	Vache, cochon d'Inde,	Souris, raton laveur, opossum, hérisson, renard, ragondin, marmotte, rat musqué
Grippotyphosa	Raton laveur, mouffette, opossum, campagnol	+	+	+	Vache, lapin, cochon d'Inde	Souris, rat, raton laveur, écureuil, hérisson, rat musqué, belette, taupe
Australis	Rat, souris, hérisson	+	-	+	Chien, porc	Péramèle
Bratislava	Rat, porc, cheval	+	-	+	Vache, cheval	Souris, raton laveur, opossum, hérisson, moufette, renard, campagnol, péramèle, ragondin, belette
Hardjo	Vache	+	-	+	Porc, cheval, mouton	Bovidés sauvages, cerf
Sejroe	Vache	+	-	+	Vache	Rongeurs sauvages
Pomona	Vache, porc, moufette, opossum	+	+	+	Cochon d'inde, porc	Souris, raton laveur, hérisson, loup, renard, marmotte, campagnol, cerf
Autumnalis	Souris	+	-	+	Vache	Rat, raton laveur, opossum, péramèle

1.2.1.2. Modes de transmission

Les leptospires se transmettent par contact direct ou plus fréquemment indirect avec l'hôte à travers les muqueuses saines (oculaires, nasales, buccales ou génitales) ou la peau lésée. La transmission directe est due à un contact avec de l'urine infectée et de manière plus anecdotique, la transmission peut être vénérienne ou transplacentaire. Les sources de la transmission indirecte sont les eaux contaminées, le sol ou la nourriture. L'eau stagnante ou avec un faible courant, plutôt chaude, est favorable à la survie des bactéries. Les conditions optimales de survie sont un pH neutre ou légèrement alcalin, une température entre 0°C et 25°C et un milieu humide (10).

1.2.2. Facteurs de risque

1.2.2.1. Signalement de l'animal

La majorité des études montrent qu'il existe une prédisposition à la leptospirose chez les chiens mâles (17) (18) (19) (20) qui auraient une probabilité 1,64 fois plus élevée de contracter une leptospirose par rapport à une femelle (21). Certaines études montrent que cette prévalence plus élevée concerne principalement les mâles entiers (22) (23). Ceci peut s'expliquer par le caractère généralement plus exploratoire des chiens mâles entiers (17).

Concernant l'âge des chiens infectés, les résultats des études sont hétérogènes mais une méta-analyse de 31 articles scientifiques, publiée en 2016, étudiant les facteurs de risque d'infection à la leptospirose, conclut que les chiens de moins d'un an sont les moins à risque (21). Les chiens de moins d'un an ont une activité en plein air plus limitée et souvent plus contrôlée. Ils ont généralement des anticorps maternels, puis des anticorps spécifiques, suite à une vaccination adéquate, qui leur assurent une certaine protection contre la leptospirose.

Les races de chiens de taille moyenne à grande semblent plus touchées (23) (24) mais une étude américaine, entre 1970 et 2009, montrent une nette augmentation des cas de leptospirose chez les chiens de petite taille, de moins de sept kilogrammes, sur la dernière décennie de l'étude (23). Peut-être que les chiens de petite taille bénéficient d'une moins bonne couverture vaccinale. En effet, ils peuvent être considérés comme moins exposés au risque d'infection du fait de leur mode de vie. De plus, des effets secondaires associés à la vaccination sont plus souvent rapportés chez les petits chiens entrainant parfois des arrêts de la vaccination. Les études ne permettent pas de conclure sur une potentielle prédisposition raciale mais les chiens

de travail (chasse et ferme), du fait de leurs activités en extérieur, de leurs contacts avec les réservoirs et de leurs comportements, sont prédisposés à la leptospirose (21). Les chiens de chasse seraient infectés principalement par le serovar Grippotyphosa (17) et ceux de ferme par le serovar Hardjo (25).

1.2.2.2. Exposition aux sources de contamination et aux réservoirs : activités et milieux de vie

Les études montrent que le contact des chiens avec des sources d'eau est un facteur de risque de la leptospirose. En effet, une étude californienne analysant les résultats de la sérologie pour la recherche de leptospire chez des chiens entre 1998 et 2000, montre une association significative entre le risque d'infection et les chiens ayant bu de l'eau en extérieur ou ayant nagé deux semaines avant l'infection (16). De plus, une étude au service d'urgence et de soins intensifs de VetAgro Sup (SIAMU), sur une population canine, entre 2003 et 2008, montre que 64% des 37 cas de leptospirose étudiés vivaient à proximité d'un point d'eau (26).

Un autre facteur de risque est la présence d'animaux domestiques réservoirs de leptospires dans les foyers ou à proximité. Par exemple, la présence d'un cheval augmente considérablement la probabilité de séropositivité avec le sérovar Bratislava, le cheval étant un hôte réservoir de ce sérovar (19). La présence d'animaux sauvages réservoirs de leptospires dans l'environnement de l'animal (16) peut aussi être un facteur de risque. La présence d'une espèce d'animaux sauvages réservoirs dépend de la zone géographique concernée.

Les chiens semblent être plus souvent en contact avec des petits mammifères ou des animaux d'élevages de type bétail parmi les réservoirs de la leptospirose. Ces réservoirs sont a priori prédominants dans les zones rurales. Pourtant, selon la méta-analyse datant de 2016 (21), les chiens vivant dans un milieu urbain ont une probabilité 1,58 fois plus importante de contracter une leptospirose par rapport aux chiens vivant en milieu rural. Ce serait donc dans les zones urbaines que la circulation des leptospires est plus importante. L'extension des zones urbaines sur les zones rurales favoriserait le contact entre les chiens vivant en ville et les réservoirs de la leptospirose (27). Parallèlement, plusieurs études internationales (italienne publiée en 2002 (28), chilienne entre 2010 et 2012 (29)) montrent que les chiens vivant dans des bidonvilles ont une prévalence plus élevée de la leptospirose. Les travaux d'Ayral publiés en 2015 (30) expliquent que les populations humaines défavorisées ont un risque supérieur d'infection aux leptospires. Les conditions précaires favorisent le contact entre les habitants et les rats. Les chiens vivant dans ces conditions sont probablement soumis au même risque d'infection.

La méta-analyse de 2017 (31) conclut que la leptospirose est présente partout dans le monde mais les zones rurales tropicales et les bidonvilles sont particulièrement touchés.

1.2.2.3. Saisonnalité et environnements climatiques

D'après une étude suisse menée entre 2003 et 2012 (17), la leptospirose canine semble une maladie saisonnière avec plus de 90% des cas diagnostiqués entre mai et octobre. En réalité, les cas de leptospirose seraient associés aux mois pluvieux et chauds (voir figure 4).

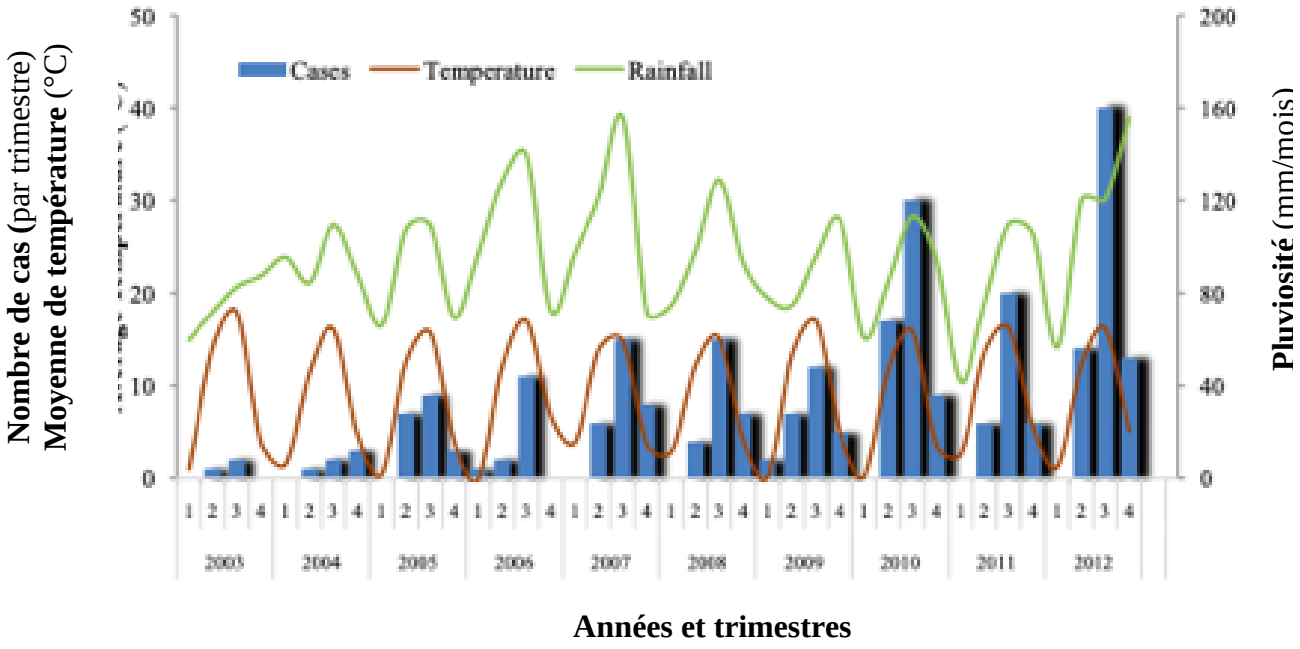


Figure 4 : Répartition sur les quatre saisons de 256 cas de leptospirose canine en Suisse, diagnostiqués entre 2003 et 2012, et leur correspondance avec la température et la pluviosité (17)

Une étude aux États-Unis entre 2009 et 2016 (20) confirme qu'un taux de précipitations élevé et un milieu humide sont prédictifs de tests PCR positifs à la leptospirose chez le chien. Pendant les saisons d'hiver, de printemps et d'été, la probabilité d'avoir un résultat PCR positif chez un chien semble peu influencée par la température. Mais en automne, la probabilité d'avoir un chien avec un résultat PCR positif augmente quand la température diminue. C'est la première fois que la leptospirose canine est corrélée à des baisses de températures, les études antérieures étant parfois en faveur du contraire. Une explication avancée dans cette étude est l'augmentation de la transmission de la leptospirose suite à une reprise plus importante des activités en extérieur des chiens lorsque les températures diminuent après l'été. En France, les études n'ont pas montré une corrélation entre une saison et le nombre de cas de leptospirose

(26) (30). Les facteurs de risques météorologiques (environnement chaud et humide) permettent une anticipation des cas de leptospirose dans un pays tempéré.

1.2.3. Conséquences de l'infection en fonction des sérovars impliqués

1.2.3.1. Formes cliniques possibles et relation avec les différents sérovars

L'infection par la leptospirose peut entrainer des tableaux cliniques très variables allant du portage asymptomatique à des formes cliniques très sévères pouvant causer la mort de l'animal. La maladie est le plus souvent aiguë mais elle peut être chronique. Les signes cliniques sont le résultat de l'atteinte d'organes différents les leptospires. Dans une étude en Suisse, entre 2003 et 2012, sur 298 chiens (17) atteints de leptospirose clinique, 99,6% présentaient une atteinte rénale, 76,7% une atteinte pulmonaire, 26% une atteinte hépatique et 18,2% des signes d'hémorragies. Des atteintes pancréatique, cardiaque, nerveuse ou oculaire peuvent parfois être observées.
En 2001 (11), l'hypothèse de corrélation entre les sérogroupes et la sévérité clinique a été réfutée. Les connaissances sur la virulence des sérovars sont encore limitées. Des études montrent que certains sérovars sont plus souvent associés à l'atteinte de certains organes. Mais ces études ont des résultats différents quant à l'association entre un sérovar et une atteinte organique spécifique. De plus, plusieurs atteintes organiques peuvent coexister. Lors des premières observations, les signes cliniques typiques étaient ceux d'une gastro-entérite hémorragique accompagnée d'ictère et associés au sérogroupe Icterohaemorrhagiae (32). Actuellement, l'insuffisance rénale aiguë est plus fréquente. En effet, les sérovars Grippotyphosa, Australis et Bratislava prédominants aujourd'hui sont plutôt associés à des insuffisances rénales aigues même s'ils peuvent entrainer des atteintes hépatiques (10) (33). Le sérovar Pomona serait plutôt associé à un tableau clinique d'atteinte hépatique mais il peut aussi entrainer des atteintes rénales (10) (33). Le sérovar Canicola peut être responsable d'une coagulopathie ou d'une atteinte hépatique ou rénale (33).

Des études récentes montrent que le sérogroupe Australis est associé à des formes très sévères de la maladie (34) (35). Australis causerait des lésions rénales plus graves chez le chien que Autumnalis et Hebdomadis (36).

1.2.3.2. Pronostic et relation avec les différents sérovars

Selon une douzaine d'études, la mortalité signalée chez les chiens atteints de leptospirose varie entre 11% et 48% (37). La littérature ne semble pas montrer de corrélation entre le sérogroupe

et le taux de létalité. La prise en charge peut être à l'origine d'une modification du pronostic. En effet, le pronostic est bon pour les chiens atteints d'azotémie légère à modérée avec un traitement conservateur. En revanche, le pronostic semble amélioré par un traitement par hémodialyse chez les chiens souffrant d'azotémie sévère, choisi parfois comme seule alternative à l'euthanasie du chien. De plus, l'utilisation d'antibiotiques en tout début de maladie diminue l'étendue des dommages aux différents organes et accélère la récupération (24).

D'autres facteurs influencent le pronostic : des anomalies biologiques (azotémie sévère et augmentation importante de l'asparate aminotransférase, de la bilirubine et du phosphore), radiologiques (anomalies sévères du parenchyme pulmonaires) et des atteintes multi organiques ou pulmonaires sont associés à un mauvais pronostic (37). En effet, une azotémie sévère est associée à un risque plus élevé de décès. L'évaluation en série de la protéine C-réactive peut aider à préciser le diagnostic chez les chiens atteints de leptospirose. Cette protéine de la phase aiguë de l'inflammation n'est pas spécifique et est toujours augmentée lors de la présentation des chiens infectés mais elle diminue progressivement avec des concentrations significativement plus faibles chez les survivants que chez les non-survivants (voir figure 5) (38).

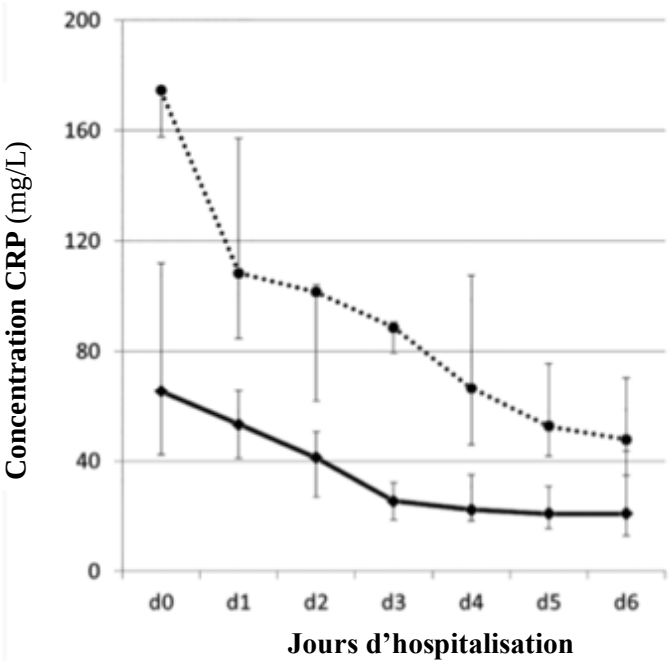


Figure 5 : Concentration de la protéine C-réactive en fonction du temps chez 28 chiens atteints de leptospirose (38) *Trait plein : survivants, trait en pointillé : non-survivants*

Certains chiens, avec une récupération complète apparente ou sans signe clinique de leptospirose, semblent cependant présenter des lésions du parenchyme rénal et sont prédisposés à développer une maladie rénale chronique. En effet, les chiens atteints de maladie rénale chronique sont trois fois plus susceptibles d'être séroréactifs à la leptospirose (39). De plus, dans une étude de Kis *et al* en 2012, 50% des chiens survivants à la phase aiguë de la maladie montraient une altération de leur fonction rénale plus d'un an après leur guérison.

1.3. Épidémiologie analytique de la leptospirose

Il existe des différences importantes dans l'épidémiologie de la maladie entre les régions tempérées et tropicales. La gamme de sérovars communs dans les régions tempérées est réduite par rapport à celle des pays tropicaux (40). Nous allons étudier l'épidémiologie de la leptospirose principalement en Europe mais des comparaisons seront faites avec des pays d'autres continents.

1.3.1. Persistance des sérogroupes historiquement impliqués

Des souches canines de Canicola ont été découvertes dès 1933 par Klarenbee et Schuffner. Dans les années 1950, en Europe (28) mais aussi sur le continent américain (18), la leptospirose canine a été associée aux sérovars Canicola et Icterohaemorrhagiae. En Angleterre et en Ecosse, les séroprévalences étaient élevées pour Canicola (21 à 40%) et plus faibles pour Icterohaemorrhagiae (2 à 8%) (41). Dans les années 60, un vaccin contre ces deux sérogroupes (L2) est mis sur les marchés européen et américain et permet une diminution de la prévalence de la leptospirose (28). En effet, une étude en Angleterre 25 ans après celle évoquée ci-dessus, utilisant une méthode diagnostique similaire, montre une baisse significative de la séroprévalence de Canicola (4%) mais une prévalence identique pour Icterohaemorrhagiae (4%).

La vaccination a eu un effet positif en diminuant nettement les cas de leptospirose canine, mais ces deux sérogroupes continuent de circuler. En effet, les études réalisées dans de multiples pays européens entre 2000 et 2010 montrent que le sérovar Icterohaemorrhagiae est la cause la plus courante de leptospirose canine clinique chez le chien. Ceci peut s'expliquer par le fait que son hôte réservoir est le rat qui est omniprésent dans toute l'Europe. Pour le sérovar Canicola, bien que la décroissance des cas soit nette, des preuves d'exposition sont présentes dans toute l'Europe. De plus, les souches de Canicola présentes au Royaume-Uni, semblent avoir muté au

début des années 1970 entrainant une quasi-disparition de la maladie clinique chez les chiens (42). Mais des études montrent que l'infection par Canicola joue toujours un rôle dans le développement de la néphrite interstitielle chronique (41).

Une étude de la séroprévalence de Canicola et Icterohaemorrhagiae chez le chien, en France, entre 1988 et 2007, montre des titres élevés en anticorps pour ces deux sérogroupes (voir figure 6). Cela témoigne probablement d'une utilisation répandue du vaccin mais la présence de ces deux sérogroupes ne peut pas uniquement être expliquée par la vaccination car les profils sérologiques des deux sérogroupes seraient, dans ce cas, similaires. De plus, en conservant seulement les titres élevés et en supprimant les titres faibles observés lors des vaccinations, la séroprévalence est de 78% pour Icterohaemorragiae et 22% pour Canicola entre 1988 et 2007 (43).

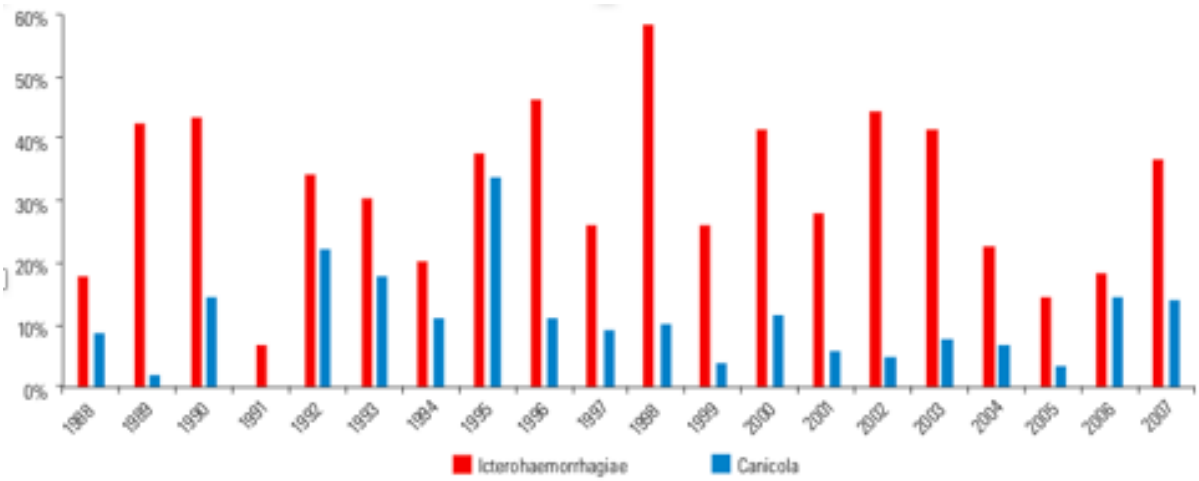


Figure 6 : Comparaison de la séroprévalence annuelle d'Icterohaemorrhagiae et de Canicola en France chez des chiens (titre seuil de positivité >1:320) (43)

La circulation toujours actuelle de ces sérogroupes encourage à continuer la vaccination bivalente en Europe.

1.3.2. Émergence récente de nouveaux sérogroupes (entre 1980 et 2012)

Dans les années 2000, de nombreuses études européennes (Suisse (17), France (30), Italie (28), Allemagne (44)) mais aussi américaines (États-Unis, Canada (22), Cuba (18)) montrent une recrudescence des cas de leptospirose canine. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette

augmentation. Le réchauffement climatique est une hypothèse mais à lui seul il ne permettrait pas une telle augmentation. Une diminution de la vaccination contre Canicola et Icterohaemorrhagiae pourrait aussi provoquer une augmentation des cas mais les titres anticorps pour ces deux sérogroupes chez les chiens témoignent de l'utilisation toujours fréquente du vaccin (43). Il peut alors s'agir de l'apparition de nouveaux sérogroupes infectants. En effet, il est montré que le sérogroupe le plus souvent responsable de leptospirose canine est Australis avec une séroprévalence de 70% dans une étude suisse (17) entre 2003 et 2012 et de 63% en France (voir figure 7) (30) entre 2008 et 2011. Une deuxième étude française (45), sur 35 chiens non vaccinés ou vaccinés L2, avec un diagnostic par sérologie et/ou par PCR de leptospirose, admis au SIAMU entre 2013 et 2015, confirme qu'Australis est le sérogroupe infectant majoritaire. En effet, Australis est identifié par sérologie MAT avec des titres anticorps supérieur à 1 : 800 sur au moins 51,4% (18/35) des chiens. Le sérogroupe Grippotyphosa est prédominant dans une étude allemande publiée en 2007 (44). Ce sérogroupe est la deuxième cause de leptospirose canine après Australis dans de nombreux pays européens dont la France avec une prévalence de 9% entre 2008 et 2011 selon l'étude Ayral *et al* (voir figure 7) (30). En outre, dans l'étude de Barthélemy *et al (45),* Grippotyphosa est identifié chez peu de chiens atteints de leptospirose et moins qu'Autumnalis et Panama qui font partie des trois sérogroupes les plus représentés avec Australis .

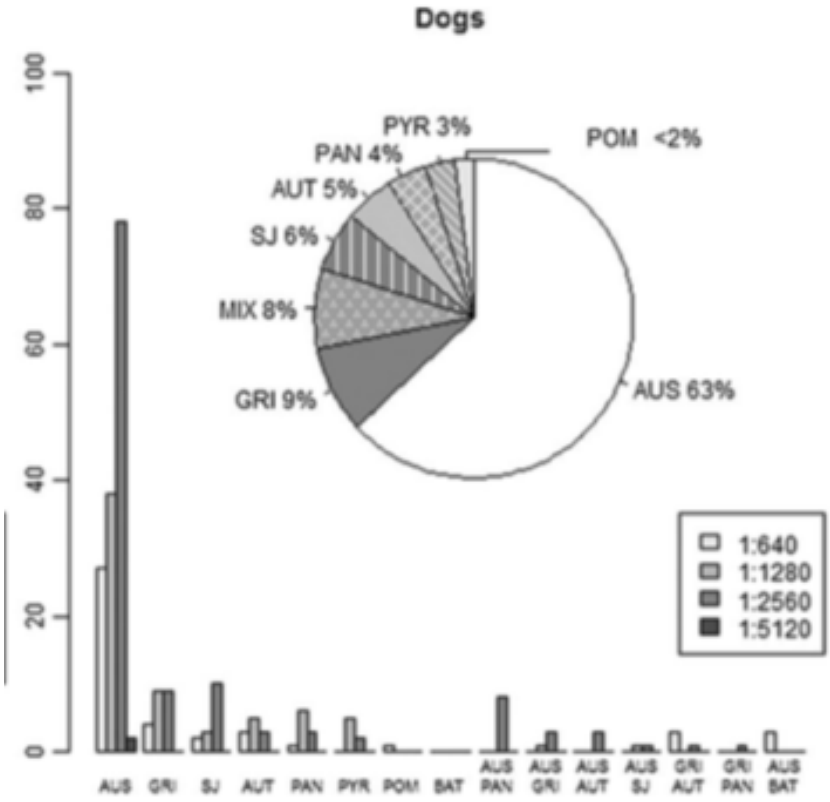


Figure 7 : Distribution des différents sérogroupes parmi 232 chiens suspects de leptospirose clinique entre 2008 et 2011 en France (30)

L'intégration des deux sérogroupes, Australis et Grippotyphosa, dans les vaccins français et plus généralement européens semble nécessaire pour diminuer l'incidence de la leptospirose canine.

Le sérogroupe Pomona est aussi identifié dans certains pays européens (Suisse entre 2003 et 2012 (17), Grèce entre 2006 et 2010 (46)) et il est courant aux Etats-Unis. Mais la prévalence est faible en Europe et les études ne permettent pas de conclure sur sa circulation (47). De même, le sérogroupe Sejroe est identifié comme le deuxième sérogroupe responsable de leptospirose canine en Allemagne après Grippotyphosa mais il ne semble pas dominant dans les autres pays européens sur cette période (44).

Du fait de l'évolution de l'épidémiologie, le sérogroupe Grippotyphosa est inclus dans le vaccin de la leptospirose (vaccin L3) en 2012 et Australis est rajouté (vaccin L4) en 2013 en Europe. Aux États-Unis l'épidémiologie a évolué un peu différemment et les sérogroupes Grippotyphosa et Pomona sont ajoutés au vaccin bivalent.

1.3.3. Conséquences de la mise en place du vaccin L4 sur la prévalence des différents sérogroupes (après 2013)

Une étude en Espagne (48) entre 2015 et 2017 montre que les chiens ont une séropositivité (pourcentage de chiens avec un titre anticorps supérieur 1 : 100) plus élevée pour le sérovar Icterohaemorrhagiae (19,5%) que pour Bratislava (8,5%), Grippotyphosa (7,2%) et Australis (6,4%). Ces séropositivités avec des titres anticorps faibles peuvent être la conséquence de l'utilisation des vaccins quadrivalents. Les titres anticorps observés après la vaccination sont généralement inférieurs à 1 : 400. Mais ces séropositivités peuvent aussi témoigner d'infection par ces sérogroupes et de la persistance de leur circulation. En effet, les pourcentages de séropositifs sont toujours importants pour ces sérovars (particulièrement pour Icterohaemorrhagiae) si un séropositif est défini comme un chien ayant un titre d'anticorps supérieur à 1 :400. De plus, une étude récente publiée en 2020 utilise le MLST pour analyser l'ADN détectée dans l'urine ou le sang et pour identifier le sérogroupe en cause. Cette étude montre que les sérogroupes Icterohaemorrhagiae et Australis sont encore en circulation en Italie chez le chien (34).

Une étude rétrospective (2011 à 2017) en Suisse (2) vise à étudier l'utilisation du vaccin L4 chez le chien, ses conséquences sur l'incidence de la leptospirose canine et sur le nombre de cas d'atteintes rénales aiguës associées à un diagnostic de leptospirose positif. Le pourcentage de chiens vaccinés L4 atteint 70% dans la population témoin et le nombre de cas de leptospirose canine est plus faible chez les animaux vaccinés L4 par rapport à ceux vaccinés L2. En effet, sur les sept ans d'étude, 128 cas de leptospirose sont diagnostiqués chez des chiens vaccinés L2 alors que sur les cinq dernières années de l'étude, seulement 15 cas de leptospiroses sont diagnostiqués chez des chiens vaccinés L4. De plus, la vaccination L4 est associée à une diminution du nombre de cas d'atteinte rénale aigüe, puisqu'environ 3,5 fois moins de cas de leptospirose (avec atteinte rénale aiguë) sont observés après l'introduction du vaccin L4 (2015-2017) par rapport aux années 2011-2012, dans l'Université vétérinaire de Bern.

La vaccination quadrivalente, existant depuis sept ans, est conseillée en Europe. Peu d'études permettent de conclure sur la fréquence d'utilisation de ce vaccin et sur son efficacité à diminuer le nombre de cas de leptospirose canine. Une étude prospective serait plus appropriée pour prouver l'efficacité du vaccin mais celle-ci nécessiterait d'être réalisée sur un nombre important de chiens et sur une longue période.

En Arizona (49), entre 2016 et 2017, une forte augmentation des cas de leptospirose canine est observée : 70 cas en 17 mois alors qu'auparavant moins de cinq cas étaient rapportés annuellement. La cause de cette augmentation n'est pas encore identifiée.

1.4. Évolution comparée de la leptospirose canine et humaine

La leptospirose humaine est endémique dans certains pays tropicaux et rare dans les pays tempérés et industrialisés mais l'incidence de la maladie augmente depuis 1970.

En France, après 1970, l'augmentation des cas de leptospirose humaine est parallèle à celle de la leptospirose canine (30). Cette constatation n'est pas faite en Suisse où il n'existe que de très rares cas de leptospirose humaine autochtone alors que le nombre de cas de leptospirose canine augmente (50).

En France, les hommes peuvent se contaminer par l'intermédiaire d'un chien infecté ou par l'environnement (eau contaminée, sol, urine). Le potentiel zoonotique de la leptospirose est très peu renseigné dans la littérature. L'étude en Arizona de 2016-2017 (49) analyse les titres anticorps contre la leptospirose chez des propriétaires et des soigneurs en contact avec des chiens ayant contracté la leptospirose. Cette étude montre un potentiel zoonotique faible à nul. En effet, les participants sont tous séronégatifs y compris les 23% des soignants qui étaient en contact avec l'urine d'animaux infectés parfois sans gants de protection. Cette étude comprend certains biais, notamment le fait que certains participants ont pu avoir un test trop précoce pour détecter les anticorps. Par ailleurs, des études identifient la possession d'un chien comme un facteur de risque de la leptospirose humaine (9) (11) (14). En France (51), en 2011, le sérogroupe Icterohaemorrhagiae (36% des cas de leptospirose) est prédominant en médecine humaine suivi de Grippotyphosa (21%). Cela est légèrement différent des sérogroupes prédominants chez le chien sur la même période. Le chien est donc probablement rarement responsable de la contamination de l'homme mais la leptospirose canine témoigne de la circulation des sérogroupes dans l'environnement où l'homme peut lui aussi se contaminer.

En France, et plus généralement dans les pays tempérés industrialisés, la leptospirose humaine concerne certaines professions (éleveurs de bétail, égoutiers, travailleurs des abattoirs), certains sportifs de plein air en contact avec de l'eau et certains voyageurs (50) (51). L'expansion de la population de rats dans les zones urbaines favorise l'augmentation de la leptospirose humaine,

les rats étant les réservoirs des deux sérogroupes les plus fréquemment en cause : Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa (51).

Dans des pays tropicaux comme la Thaïlande (52), la leptospirose humaine est très préoccupante et beaucoup de chiens errants sont séropositifs.

Malgré le peu d'information dont nous disposons sur la transmission de la leptospirose du chien à l'homme, le principe de précaution amène à vacciner les chiens contre les sérogroupes les plus fréquemment rencontrés pour potentiellement diminuer le risque de leptospirose humaine.

- La leptospirose canine est causée par une bactérie du genre *Leptospira* aux multiples souches pathogènes regroupées en sérovars appartenant à des sérogroupes.

- De nombreux mammifères, dont l'homme, peuvent être porteurs et aussi excréteurs de la bactérie. Le rat est considéré comme le réservoir de leptospires le plus important en France. La leptospirose canine, mais aussi humaine, se transmet principalement par contact (direct ou indirect via de l'eau souillée) avec de l'urine de rat infecté, ou d'autres mammifères de la faune sauvage.

- L'infection par un leptospire peut être asymptomatique ou à l'origine de signes cliniques aigus graves à mortels liés à l'atteinte d'un ou plusieurs organes (rein, foie, poumon…). L'atteinte rénale aiguë est la plus fréquente actuellement.

- Lors d'une leptospirose, une réponse majoritairement humorale se met en place, et lorsqu'elle est optimale, elle permet de protéger contre les signes cliniques de la maladie et favorise l'élimination rénale de la bactérie. Elle est parfois insuffisante pour empêcher la multiplication de la bactérie ou inappropriée contribuant alors à des manifestations délétères.

- Après la découverte de la maladie, les sérogroupes infectant chez le chien étaient majoritairement Icterohaemorrhagiae et Canicola. Un vaccin canin protégeant contre ces deux sérogroupes est mis sur le marché en 1960 en Europe et en Amérique. Son utilisation a permis une diminution des cas de leptospirose canine. Depuis les années 2000, une recrudescence de la leptospirose canine et humaine est observée. Elle est attribuée à l'apparition de nouveaux sérogroupes infectant le chien, notamment Australis et dans une moindre mesure Grippotyphosa. Grippotyphosa est ajouté aux deux sérogroupes de L2 dans un nouveau vaccin L3 en 2012 puis Australis dans un vaccin L4 en 2013 en Europe. En Suisse, l'utilisation du vaccin L4 est répandue et est corrélée à une diminution des cas de leptospirose canine.

- La leptospirose est une maladie zoonotique. La documentation à propos de la transmission de la leptospirose du chien à l'homme montre que celle-ci est faible à inexistante. Mais la vaccination du chien contre la leptospirose peut, en théorie, participer à la protection des hommes contre cette maladie.

- Dans une deuxième partie, nous étudierons les différents vaccins disponibles pour lutter contre la leptospirose canine et les protocoles vaccinaux recommandés. Les modes d'actions et l'efficacité des vaccins seront ensuite abordés. Enfin, les effets indésirables des vaccins et les controverses sur la vaccination L4 seront discutés.

2. Vaccination contre la leptospirose canine

2.1. Évolution des protocoles vaccinaux

2.1.1. Histoire de la vaccination

En 1916, des chercheurs japonais montrent que l'injection de leptospires inactivés au phénol chez des cobayes provoque une immunité protectrice contre la leptospirose. Ceci est confirmé par Noguchi en 1918 (53).

Ces découvertes aboutissent à la mise en place de campagnes de vaccination contre la leptospirose chez les hommes dès 1919 (54).

En 1926, *L*. Icterohaemorrhagiae est reconnu comme impliqué dans les cas de leptospirose canine par Dalling et Okell. Une immunisation active contre ce sérogroupe est alors prouvée chez le chien suite à l'inoculation d'un mélange de cellules de foie de cobaye infecté et de phénol. En 1948, un vaccin contre *L*. Canicola permet une protection des chiens contre une infection à ce sérogroupe. C'est finalement en 1960, qu'un vaccin bivalent contenant *L*. Icterohaemorrhagiae et *L*. Canicola utilisant des bactérines inactivées est mis sur le marché aux Etats-Unis puis en Europe (53).

L'utilisation du vaccin bivalent a permis la diminution du nombre de cas de leptospirose canine (28). Mais, dans les années 2000, une recrudescence de la leptospirose est observée dans de nombreux pays. Cette recrudescence peut être en partie expliquée par une utilisation insuffisante du vaccin bivalent par les vétérinaires. En effet, certains vétérinaires seraient réticents à vacciner les animaux contre la leptospirose à cause des réactions post-vaccinales et peut-être d'une méconnaissance de l'importance de cette vaccination (16) (22). Mais c'est l'apparition de nouveaux sérogroupes infectants, Grippotyphosa et Australis, dans les pays d'Europe qui explique en majeure partie l'augmentation des cas (42). C'est pourquoi, ont été mis sur le marché européen en 2012 des vaccins tétravalents ajoutant le sérogroupe Grippotyphosa au précédent vaccin, puis en 2013 des vaccins quadrivalents ajoutant le sérogroupe Australis.

Aux États-Unis, au vu de l'évolution épidémiologique , un vaccin ajoutant les sérogroupes Pomona et Grippotyphosa au vaccin bivalent est commercialisé (1). L'ajout d'une souche du sérogroupe Pomona dans le vaccin en Europe est incitée par une étude italienne en 2020 (55).

En effet, le sérogroupe Pomona sérovar Mozdok a été identifié à travers l'Europe chez les chiens, les rongeurs, les bovins et les porcs. De plus, un nouveau génotype découvert au Nord de l'Italie, similaire au sérovar Mozdok, a été identifié chez cinq chiens atteints de leptospirose.

2.1.2. Vaccins actuellement disponibles en France et protocoles de vaccination recommandés par le consensus européen

Il existe désormais en France trois catégories de vaccins (voir tableau III), les vaccins dits « L2 » comprenant deux souches de deux sérogroupes distincts de la leptospirose, les vaccins dits « L3 » comprenant trois souches de trois sérogroupes distincts de la leptospirose et les vaccins dits « L4 » comprenant quatre souches de quatre sérogroupes distincts. Le spectre de vaccination s'est élargi au cours des années afin d'adapter la protection à la situation épidémiologique.

Tableau III : Vaccins disponibles en France en 2020 (selon le dictionnaire des médicaments vétérinaires)

Type de vaccin	Sérogroupes présents	Nom déposé	Vaccin adjuvé (Oui/ Non)	Laboratoi-re	Date d'autorisation européenne de mise sur le marché
L2	Canicola Icterohaemorrhagiae	EURICAN® L	Non	Mérial	1982
		VANGUARD® 7	Non	Zoetis	1995
		NOBIVAC® LEPTO	Non	MSD	2002
		CANIGEN® L	Non	Virbac	2017
L3	Canicola Icterohaemorrhagiae Grippotyphosa	EURICAN® L-MULTI	Non	Mérial	2015
		VERSICAN® L3	Oui	Zoetis	2016
L4	Canicola Icterohaemorrhagiae Grippotyphosa Australis	NOVIBAC® L4	Non	MSD	2012
		VERSICAN® L4	Non	Zoétis	2014
		CANIGEN® L4	Oui	Virbac	2015

Les vaccins contre la leptospirose peuvent être ou pas associés à d'autres valences vaccinales administrées aux chiens : des vaccins « core » contre la parvovirose, la maladie de Carré et l'hépatite de Rubarth, et des vaccins non essentiels contre la rage et le virus *parainfluenza.*

Le vaccin contre la leptospirose n'est pas considéré comme un vaccin « core » en Europe sauf en Allemagne et au Royaume-Uni (56). En effet, un vaccin « core » protège contre des maladies qui sont susceptibles d'atteindre l'ensemble des chiens indépendamment de leur mode de vie. Or, le risque d'infection par la leptospirose dépend du mode de vie de l'animal et il est augmenté lors de contacts avec la faune sauvage ou l'eau contaminée par des urines de rongeurs (16). Mais en réalité, il existe très peu de chiens n'ayant pas de contact possible avec la faune sauvage ou bien l'urine de rats que ce soit en milieu rural ou urbain (21). De plus, la recrudescence de la leptospirose et le potentiel zoonotique de la maladie a conduit certains pays comme l'Allemagne et le Royaume-Uni à considérer le vaccin contre la leptospirose comme « core » en 2009.

Finalement, le protocole recommandé par le consensus européen est une vaccination de tous les chiens avec un vaccin quadrivalent L4. La vaccination peut être commencée à huit semaines d'âge, deux primovaccinations avec un intervalle de trois à quatre semaines puis un rappel annuel sont préconisés (1). Pour les chiens considérés comme très à risque, une vaccination plus fréquente ne montre pas d'efficacité supérieure, mais il peut être conseillé de réaliser le rappel annuel en début de printemps pour stimuler la protection pendant une période qui peut sembler plus risquée.

Il est important de rappeler qu'avant de vacciner, le vétérinaire doit s'assurer du bon état général du chien. Il doit aussi discuter avec le client des avantages mis en balance avec les risques potentiels décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins et il doit enfin prendre en compte la situation épidémiologique locale pour choisir un programme de vaccination individuel (57).

2.1.3. Composition et mode d'action des vaccins

Un vaccin est composé d'une ou plusieurs substances actives et d'excipients. Les substances actives sont les antigènes vaccinaux. Les excipients sont toutes les substances autres que le principe actif présent dans un médicament (58). Les excipients d'un vaccin incluent les adjuvants qui renforcent et dirigent la réponse immunitaire, mais aussi les conservateurs, les stabilisateurs, les agents tampons et les solubilisants (59).

2.1.3.1. Types de vaccin actuellement disponibles : des vaccins inactivés

Depuis la fabrication des premiers vaccins contre la leptospirose il y a 100 ans et encore aujourd'hui, les seuls vaccins autorisés sont des vaccins dits « inactivés ». Ils contiennent des bactéries entières inactivées par de nombreuses méthodes : chaleur, formol, phénol, éthanol, irradiation, congélation et décongélation. L'inactivation de la bactérie ne permet plus le développement de celle-ci dans l'organisme de l'animal vacciné et augmente donc la sécurité du vaccin. L'immunité protectrice est alors permise par la production d'anticorps contre le LPS comme lors d'une infection naturelle (60). L'immunité induite est restreinte aux sérovars possédant des antigènes homologues aux souches présentes dans le vaccin. Cette immunité est relativement courte et une vaccination annuelle est recommandée.

Ces inconvénients incitent à rechercher d'autres formulations vaccinales qui ne sont à ce jour pas abouties. L'objectif est de trouver un antigène conservé chez les leptospires qui induirait une immunité protectrice et croisée et de l'utiliser pour la création d'un vaccin sous-unitaire. Ces vaccins contiennent seulement une partie de la bactérie et l'animal développe une réponse immunitaire seulement contre cette sous-unité. Ce type de vaccin augmente la sécurité, réduit la toxicité et pourrait permettre éventuellement de distinguer plus facilement les animaux vaccinés de ceux infectés (59). Des études sur l'utilisation de LPS et ses dérivés ont prouvé leur capacité à induire une immunité protectrice mais du fait de l'existence de nombreux sérovars et de la structure complexe et encore mal connue du LPS, cet antigène n'est pas retenu pour la vaccination. D'autres antigènes potentiels ont fait l'objet de recherches en vue de la création d'un vaccin sous-unitaire. Par exemple, des travaux sur les protéines LipL32 et Lig A montrent qu'elles pourraient être de bons candidats mais les études présentent des biais voire des résultats contradictoires qui ne permettent pas de conclure sur leur intérêt dans un vaccin (54).

L'utilisation d'un vaccin vivant atténué est envisagée depuis une dizaine d'années et permettrait une immunité protectrice et croisée. Par exemple, dans l'étude américaine de Skiram *et al* publiée en 2011 (61), un vaccin vivant contenant *Leptospira interrogans* serovar Manilae atténué par mutation du LPS est étudié sur des hamsters. Lors d'une infection expérimentale avec un sérovar homologue, ce vaccin confère aux hamsters une immunité protectrice parfois meilleure que celle apportée par le vaccin inactivé correspondant. Il leur confère aussi une protection croisée contre le sérovar Pomona. Cependant, les connaissances sur la pathogénie de la leptospirose, sur les mutations permettant l'atténuation du pouvoir pathogène de la bactérie

et sur la manipulation des leptospires vivants, sont encore insuffisantes pour la fabrication d'un vaccin vivant en médecine vétérinaire (54).

Bien que des perspectives d'évolutions soient possibles, actuellement seuls les vaccins inactivés sont disponibles en matière de lutte contre la leptospirose canine.

2.1.3.2. Adjuvants des vaccins

Les vaccins trivalents et tétravalents fabriqués par Zoétis (VERSICAN® L3 et VERSICAN® L4) sont des vaccins dits « adjuvés ». Cela signifie qu'une substance est ajoutée au vaccin et elle permet de renforcer et de diriger la réponse immunitaire. L'adjuvant utilisé est l'hydroxyde d'aluminium, il fait partie des sels d'aluminium qui sont les types d'adjuvants les plus fréquemment utilisés en médecine humaine et vétérinaire.

Leur mécanisme d'action n'est pas encore totalement connu. Les sels d'aluminium agissent en premier lieu par un effet dépôt et une libération lente des antigènes. Cela permet aux cellules de l'inflammation de se rendre et de s'accumuler dans le site d'injection. Ils permettent donc le recrutement de cellules présentatrices d'antigènes et favorisent l'activité de phagocytose des macrophages et l'activation des cellules dendritiques. La présentation des antigènes par ces cellules aux lymphocytes T CD4+ provoque leur différenciation en lymphocytes - Th2 aboutissant à une réponse immunitaire à médiation humorale (62). Ces adjuvants ne stimulent pas la réponse immunitaire à médiation cellulaire, mais dans le cas de la leptospirose, la réponse immunitaire à médiation humorale semble prépondérante pour la protection (60).

Bien que les sels d'aluminium puissent provoquer une réaction inflammatoire locale associée à de la douleur et de la rougeur au site d'injection, ces réactions restent localisées, légères et de courte durée. Elles sont plus importantes lors d'une injection sous-cutanée, voie d'administration des vaccins vétérinaires, que lors d'une injection intramusculaire. Néanmoins, les sels d'aluminium sont utilisés depuis plus de 70 ans dans des milliers de doses de vaccins ce qui permet d'avoir un recul important sur leur innocuité. En médecine humaine, des doses maximales de sels d'aluminium sont fixées. Par exemple en Europe, il ne faut pas dépasser 1,25 mg de sels d'aluminium par dose de vaccin. En médecine vétérinaire, aucune limite n'est imposée, la dose choisie est un compromis entre le bénéfice et les réactions locales provoquées (62). La quantité d'hydroxyde d'aluminium est comprise entre 1,8 et 2,2 mg par dose pour le vaccin L3 et L4 du laboratoire Zoétis, soit supérieure à la dose maximale autorisée pour les humains.

2.1.3.3. Conservateurs des vaccins

Les vaccins L2 et L4 du laboratoire MSD (NOBIVAC® LEPTO, NOVIBAC® L4), contiennent du thiomersal. Le thiomersal est un radical éthylmercure (forme organique du mercure) associé au groupe soufre du thiosalicylate. Il permet d'éviter les contaminations bactériennes et fongiques du vaccin et donc il est un conservateur du vaccin. Il est utilisé depuis 1930 mais depuis les années 2000, le thiomersal est à l'origine de préoccupations notamment en médecine humaine. En effet, à plusieurs reprises, en médecine humaine, il a été suspecté d'être à l'origine d'une augmentation du risque de développement d'autisme chez les enfants. Cela a conduit à la réalisation d'études qui ne montrent pas d'association entre l'utilisation du thiomersal dans les vaccins et l'apparition d'autisme chez les enfants dans les années 2000. De plus, l'éthylmercure et le méthylmercure présentent les mêmes propriétés chimiques et donc sont susceptibles de causer le même type de toxicité neurologique. Mais les travaux sur l'éthylmercure montrent que sa demi-vie est plus courte et qu'il est plus rapidement métabolisé que le méthylmercure. De plus, l'éthylmercure pénètre peu dans le cerveau par rapport au méthylmercure, il n'a pas de transport actif au niveau de la barrière hémato-encéphalique et sa taille rend le passage passif compliqué. La toxicité de l'éthylmercure est donc très inférieure à celle du méthylmercure (63).

2.1.3.4. Autres excipients

Les vaccins contre la leptospirose sont présentés sous forme liquide, les bactéries inactivées sont solubilisées dans de l'eau pour solution injectable avec parfois des sels (chlorure de sodium et de potassium). Des sucres (lactose, sorbitol, dextran et saccharose) sont ajoutés dans les préparations, ils permettent de recouvrir les protéines et donc de les stabiliser. Certaines protéines (albumine) sont parfois aussi utilisées comme stabilisants dans les vaccins contre la leptospirose. Les phosphates potassiques et disodiques présents dans la majorité des vaccins contre la leptospirose jouent un rôle tampon (59).

Dans certains pays comme le Japon, les Etats-Unis et le Canada, les excipients autorisés par la réglementation sont répertoriés dans une liste ce qui n'est pas le cas en Europe (64).

2.2. Efficacité des vaccins

2.2.1. Délai de mise en place et durée de la protection immunitaire

L'observation du titre MAT en anticorps chez le chien peut permettre d'avoir des informations sur le début et la durée de l'immunité. Par exemple, les études de Wilson *et al* (65) (66) montrent que, lors d'une primovaccination avec un vaccin L4 avec deux injections à quatre semaines d'intervalle, des anticorps sont détectables dès 21 jours après la première vaccination mais le pic est observé entre trois et six semaines après la deuxième vaccination (voir tableau IV). Ceci prouve la nécessité d'une deuxième injection pour stimuler l'immunité. Mais de nombreuses études (65) (66) (67) montrent qu'à distance des deux injections de primovaccination, le taux d'anticorps diminue fortement et pourtant elles permettent tout de même une protection contre la maladie jusqu'au moins 12 mois. Ainsi, le titre MAT n'est pas en corrélation complète avec la protection fournie par le vaccin.

Des études utilisent donc d'autres moyens pour prouver l'effet protecteur du vaccin. Une souche de leptospirose est inoculée à des chiens. Les signes cliniques, la leptospirémie, la leptospirurie, l'isolement de leptospires dans le rein et d'autres paramètres sont étudiés chez les chiens vaccinés et non vaccinés. Les études donnent des délais d'immunité et des durées légèrement différentes en fonction du vaccin utilisé (voir tableau IV). L'immunité protectrice se met en place environ deux semaines après la deuxième injection de primovaccination et persiste entre 12 et 15 mois.

Tableau IV : Comparaison du délai de mise en place de l'immunité, de sa durée et du type de protection pour différents vaccins contre la leptospirose canine, dans cinq études

Auteurs		**Klaasen *et al* (68)**	**Minke *et al* (67)**	**Wilson *et al* (65)(66)**	**Klaasen *et al* (69)**	**Graenbaugh *et al* (70)**
Année de publication		2003	2009	2013	2014	2018
PROTOCOLE	**Vaccins étudiés sur les chiens**	**NOBIVAC ® LEPTO**	**EURICAN ® L**	**VERSICAN ® PLUS L4**	**NOBIVAC ® L4**	**RECOMBITEK 4 LEPTO** (Pomona)
	Délai entre les 2 injections de primovaccination	4 s	4 s	3 s	4 s	3 s
	Délai entre la 2ième injection et l'inoculation de souches	56 s	2 s ou 14 m	25 j ou 367 j	12 m	470 j (seulement Gri)
Délai d'immunité après la 2ième injection		-	2 s	25 j	-	-
Durée minimum d'immunité		13 m	14 m	12 m	12 m	15 m
Diminution	**de la leptospirémie pour les sérogroupes suivants :**	CAN ICT	CAN ICT	CAN ICT GRI AUS	CAN ICT GRI AUS	GRI
	de la leptospirurie pour les sérogroupes suivants :	CAN		CAN ICT GRI AUS	CAN ICT AUS	GRI
	de l'infection rénale pour les sérogroupes suivants :			CAN ICT GRI AUS		GRI
	de l'infection hépatique pour les sérogroupes suivants :			CAN ICT GRI AUS		
	des signes cliniques pour les sérogroupes suivants :		CAN ICT			

j : jours, s : semaines, m : mois, CAN : Canicola, ICT : Icterohaemorrhagiae, GRI : Grippotyphosa, AUS : Australis

2.2.2. Niveau de protection

2.2.2.1. Incidence sur l'expression de la maladie, la leptospirémie et la leptospirurie

Il est attendu du vaccin contre la leptospirose qu'il protège les animaux de la maladie qui peut être sévère voire mortelle mais aussi qu'il empêche l'excrétion rénale qui peut être source de contamination pour les autres animaux et les hommes.

Les vaccins contre la leptospirose ne sont pas efficaces à 100% sur la prévention de la maladie et l'excrétion des leptospires. Les RCP des vaccins montrent que chaque vaccin n'a pas la même efficacité sur l'expression de la maladie, la leptospirémie et la leptospirurie en conditions expérimentales (voir tableau V). Dans un même vaccin, le niveau de protection peut aussi différer selon le sérogroupe concerné. Ainsi, le vaccin VERSICAN® L4 semble le plus efficace pour prévenir les signes cliniques de la maladie et l'excrétion urinaire et réduire l'infection. C'est le seul des vaccins contre Australis qui prétend avoir un effet sur l'excrétion urinaire en cas d'infection par ce sérogroupe.

Tableau V : Effets de certains vaccins contre la leptospirose sur les signes cliniques, la mortalité, l'infection et l'excrétion urinaire selon le RCP des vaccins chez le chien

Nom du vaccin	Sérogroupes présents	Effets du vaccin sur :			
		les signes cliniques de la maladie	la mortalité	l'infection	l'excrétion urinaire
CANIGEN® L (71)	CAN	Diminution	Prévention	Diminution	Diminution
	ICT	Diminution	Non précisé	Diminution	Diminution
EURICAN ® L-MULTI (72)	CAN	Diminution	Prévention	Diminution	Diminution
	ICT	Diminution	Prévention	Prévention	Prévention
	GRI	Diminution	Prévention	Diminution	Diminution
VERSICAN ® L3 (73)	CAN	Diminution	Non précisé	Diminution	Diminution
	ICT	Diminution	Non précisé	Diminution	Diminution
	GRI	Diminution	Non précisé	Diminution	Diminution
CANIGEN ® L4 (74)	CAN	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	ICT	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	GRI	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	AUS	Non précisé	Non précisé	Prévention	Non précisé
NOBIVAC ® L4 (75)	CAN	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	ICT	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	GRI	Non précisé	Non précisé	Diminution	Diminution
	AUS	Non précisé	Non précisé	Diminution	Non précisé
VERSICAN ® PLUS L4 (76)	CAN	Prévention	Non précisé	Diminution	Prévention
	ICT	Prévention	Non précisé	Diminution	Prévention
	GRI	Prévention	Non précisé	Diminution	Diminution
	AUS	Prévention	Non précisé	Prévention	Prévention

CAN : Canicola, ICT : Icterohaemorrhagiae, GRI : Grippotyphosa, AUS : Australis

Le RCP du VERSICAN ® L4 (76) est en accord avec l'étude de Wilson *et al* (66) publiée en 2013. Dans cette étude, les chiens reçoivent une primovaccination en deux injections à trois semaines d'intervalle avec un vaccin L4, 367 jours après, des bactéries d'un des quatre sérogroupes du vaccin leur sont inoculées. Aucun des six chiens vaccinés L4 et ayant eu une inoculation de bactéries du sérogroupe Australis ne présente de leptospirémie ou de leptospirurie contre 100% des témoins. En revanche, lors d'inoculation d'un des trois autres sérogroupes une leptospirémie est observée sur 17 % (1/6) à 33% (2/6) des chiens vaccinés contre 100% (6/6) des témoins. Une leptospirurie est présente seulement sur un des six chiens vaccinés ayant été inoculé avec une bactérie du sérogroupe Grippotyphosa contre 100% (6/6) des chiens témoins. Les chiens, ayant été inoculés avec un autre sérogroupe ne présentent pas de leptospirurie alors que les chiens témoins en présentent tous une. Le vaccin VERSICAN® L4 prévient donc l'excrétion urinaire lors d'infection à des leptospires des sérogroupes

Canicola, Icterohaemorrhagiae et Australis et réduit l'excrétion urinaire lors d'infection par des leptospires du sérogroupe Grippotyphosa.

Les vaccins contre la leptospirose procurent une protection contre une infection avec des bactéries homologues appartenant au même sérogroupe qu'une des bactéries inactivées présentes dans le vaccin. Mais la protection croisée n'est pas complète bien que certains vaccins permettent d'augmenter le titre d'anticorps d'autres sérogroupes (10). En effet, dans l'étude d' André-Fontaine *et al* (77) publiée en 2018, les 863 chiens étudiés sont soit vaccinés avec un vaccin bivalent soit non vaccinés, les titres d'anticorps pour les six sérogroupes sont ensuite étudiés. L'hypothèse que les chiens non vaccinés et vaccinés ont la même chance d'être exposés naturellement à un sérogroupe est émise. Pourtant, le nombre de chiens ayant un titre MAT positif à Autumnalis et Grippotyphosa est supérieur chez les chiens vaccinés par rapport aux chiens naïfs (voir figure 8). Ceci suggère que Autumnalis et Grippotyphosa présentent une réaction sérologique croisée avec Canicola et/ou Icterohaemorrhagiae.

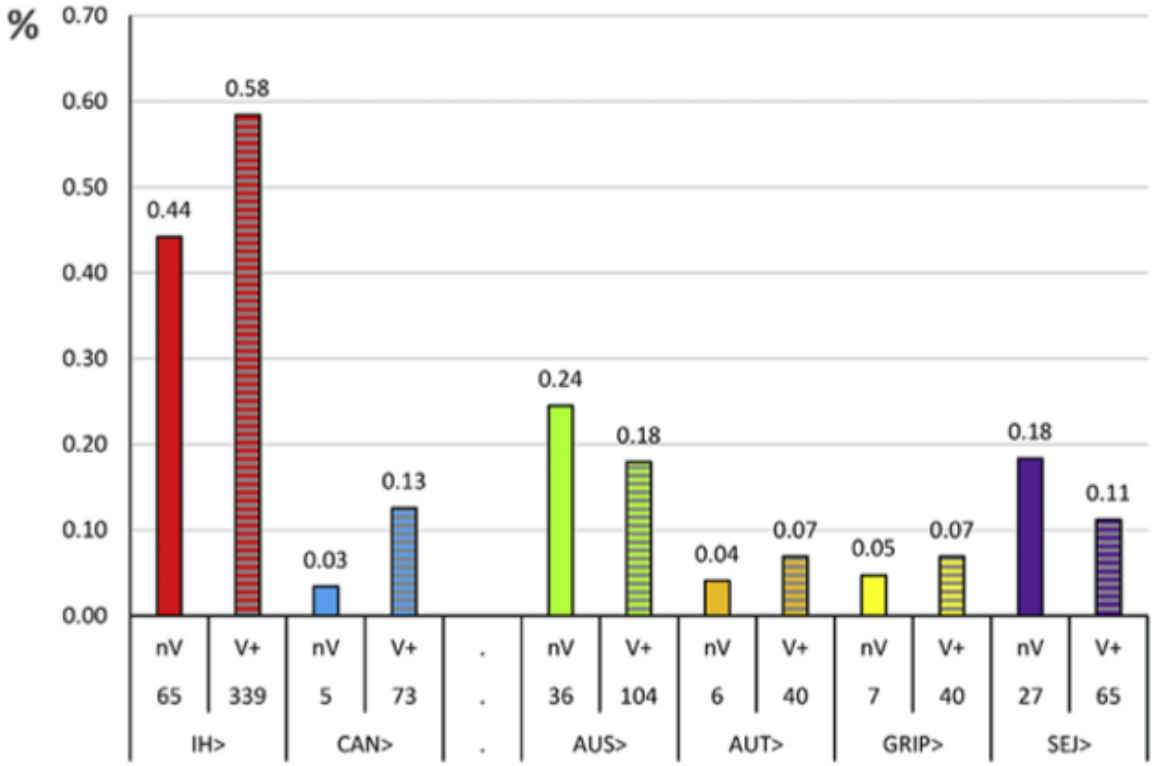


Figure 8 : Pourcentage de MAT positifs (titres > 320) pour chaque sérogroupe chez 147 chiens naïfs et 580 chiens vaccinés (77)

nV : non vacciné, V+ : vacciné, IH : Icterohaemorrhagiae, CAN : Canicola, AUS : Australis, AUT : Autumnalis, GRIP : Grippotyphosa, SEJ : Sejroe

2.2.2.2. Hétérogénéité des titres d'anticorps chez les animaux vaccinés

Les titres d'anticorps des chiens vaccinés varient en fonction de l'âge du chien et de l'intervalle entre la vaccination et le prélèvement. Plus un animal est âgé plus son titre d'anticorps est élevé. En effet, dans l'étude d'André-Fontaine (8) publiée en 2013, sur 102 chiens sains ayant reçu un protocole de vaccination « habituel » avec un vaccin bivalent, le titre d'anticorps moyen est d'environ 20 pour chaque sérogroupe dans la première année de vie de l'animal alors qu'il est presque 15 fois plus important chez des chiens âgés de sept à neuf ans. Le protocole vaccinal reçu par ces chiens n'est pas bien précisé dans l'étude. Le fait qu'il soit « habituel » suppose que les chiens aient reçu une vaccination annuelle. Mais sur ces 102 chiens, 89 ont reçu leur dernier rappel dans les 12 mois précédents l'étude et 13 entre 1 an et 3 ans auparavant. Également dans cette étude, le titre d'anticorps diminue avec le temps depuis la dernière vaccination mais la différence des titres n'est pas significative entre zéro et trois mois après la vaccination et six et 12 mois après la vaccination (voir figure 9).

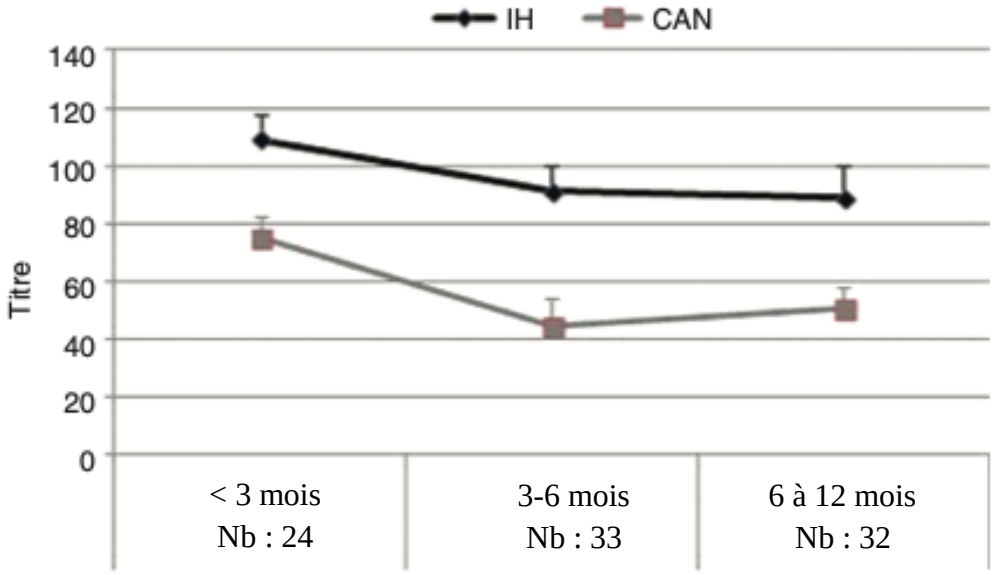


Figure 9 : Moyenne des titres du test de microagglutination (MAT) pour Icterohaemorrhagiae (IH) et Canicola (CAN) en fonction du lapse de temps entre la dernière vaccination contre la leptospirose et le prélèvement sanguin chez le chien

Les titres d'anticorps semblent aussi varier en fonction du sérogroupe étudié. Dans l'étude de Spiri *et al* (78) publiée en 2017, réalisée en Suisse, 48 chiens sont vaccinés pour la première

fois avec NOBIVAC ® L4, la primovaccination comprend 2 injections à trois ou quatre semaines d'intervalle. Tous les chiens sont séronégatifs avant la vaccination sauf pour Canicola où 50% des chiens ont un MAT positif (titres en anticorps >100) probablement lié à une exposition naturelle. De 16 à 31 jours après la deuxième injection, 100% des chiens présentent un titre MAT positif pour Canicola, 89% pour Australis, 86% pour Grippotyphosa, 60% pour Bratislava, 42% pour Copenhageni et seulement 2% pour Icterohaemorrhagiae. Dans une étude américaine (79) publiée en 2014 utilisant un vaccin L4 différent (avec le 4ième sérogroupe Pomona et non pas Australis), 94% des chiens ont développé un titre positif pour le sérovar Icterohaemorrhagiae. Le profil en anticorps diffère donc aussi en fonction du vaccin utilisé.

2.3. Effets secondaires des vaccins

2.3.1. Effets secondaires mineurs et majeurs des différents vaccins

Les RCP des vaccins contre la leptospirose informent des effets secondaires possibles liés à la vaccination et de leur fréquence. Les fréquences d'apparition sont classées de très rares à très fréquents (voir tableau VI).

Tableau VI : Définition des critères de fréquences d'observation des effets secondaires

Catégories	Fréquences d'observation des effets indésirables
Très rares	Moins d'un animal sur 10 000 animaux vaccinés (<0,01%)
Rares	Un à dix animaux sur 10 000 animaux vaccinés (0,01% à 0,1%)
Peu fréquents	Un à dix animaux sur 1 000 animaux vaccinés (0,1% à 1%)
Fréquents	Un et dix animaux sur 100 animaux vaccinés (1% à 10%)
Très fréquents	Plus d'un animal sur 10 animaux vaccinés (>10%)

D'après les RCP, il existe des effets secondaires post-vaccinaux mineurs fréquents. Des tuméfactions transitoires de quelques centimètres sont observées au point d'injection du vaccin. En général, ces tuméfactions sont non douloureuses et rétrocèdent spontanément. Selon les vaccins, des réactions générales passagères et sans conséquence grave (léthargie, hyperthermie, baisse de l'activité et de l'appétit) sont très rares à fréquentes. Des réactions d'hypersensibilité majeure existent aussi pour tous les vaccins contre la leptospirose mais elles apparaissent

rarement. Ces réactions peuvent être mortelles dans certains cas et nécessitent un traitement. Les RCP des vaccins tétravalents (74) (75) (76) rapportent aussi, mais très rarement des anomalies sévères à médiation immunitaire (polyarthrite, anémie hémolytique, thrombopénie) (voir tableau VII).

Tableau VII : Les effets secondaires des vaccins contre la leptospirose en France et leur fréquence d'après les RCP des produits

Nom du vaccin	Réactions locales mineures au point d'injection	Réactions locales majeures au point d'injection	Réactions générales	Réactions d'hypersensibilité majeure	Réactions différées de type polyarthrite	Anomalies hématologiques
EURICAN ® L (80)	Oui		Oui *Hyperthermie*	Très rares		
VANGUARD® 7 (81)	Oui *Gonflement et douleur*		Très rares *Abattement, hyperthermie*	Très rares *Choc anaphylactique, œdème*		
NOBIVAC ® LEPTO (82)	Oui *Locale, douloureuse*			Rares *Réactions anaphylactiques*		
CANIGEN ® L (71)	Fréquents *Gonflement, œdème léger, local, diffus, transitoire*	Rares *Gonflement avec douleur ou prurit*	Fréquents *Léthargie* Rares *Hyperthermie et troubles digestifs*	Très rares		
EURICAN ® L MULTI (72)	Fréquents *Légère tuméfaction*	Peu fréquents *Lésions cutanées locales*	Fréquents *Léthargie* Peu fréquents *Anorexie, hyperthermie, diarrhée, tremblements*	Rares		
VERSICAN® L3 (73)	Fréquents *Gonflement transitoire*		Rares *Anorexie et abattement* Très rares *Léthargie, hyperthermie, malaise*	Rares *Diarrhée, vomissement, anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc*		
NOVIBAC ® L4 (75)	Fréquents *Œdème transitoire*		Fréquents *Hyperthermie légère, abattement et réduction de l'appétit*	Très rare	Très rares *A médiation immunitaire*	Très rares *Anémie hémolytique et thrombopénie à médiation immunitaire*
VERSICAN® L4 (76)	Fréquents *Gonflement transitoire*		Rares *Anorexie et abattement* Très rares *Léthargie, hyperthermie, malaise*	Rares *Diarrhée, vomissement, anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, choc*	Très rares *A médiation immunitaire*	Très rares *Anémie hémolytique et thrombopénie à médiation immunitaire*
CANIGEN ® L4 (74)	Fréquents *Œdème transitoire*		Très fréquents *Hyperthermie légère, abattement dysorexie*	Très rares *Hypersensibilité*	Très rares *A médiation immunitaire*	Très rares *Anémie hémolytique et thrombopénie à médiation immunitaire*

L'étude Suisse de Spiri *et al* (78) publiée en 2017, traitant des effets secondaires du vaccin Novibac® L4 apparaissant dans les cinq jours post-vaccination chez le chien, est en accord avec le RCP du produit (75). Cette étude révèle que jusqu'à 23% (11/48) des chiens peuvent présenter des effets secondaires liés à la vaccination L4, mais ces effets sont transitoires et légers : réactions locales au site d'injection, léthargie ou dysorexie. Cette étude présente un biais car, décrivant des situations réelles, certains chiens ont reçu des valences de vaccins supplémentaires qui pourraient être à l'origine des effets indésirables. Néanmoins, la différence entre la proportion d'effets indésirables pour les animaux vaccinés L4 et ceux vaccinés avec L4 et d'autres valences n'était pas significative. Cette étude avait aussi pour objectif d'investiguer une suspicion de myocardite aiguë post-vaccination. Des rapports observent l'auscultation de souffle cardiaque après vaccination associée à une possible dilatation du ventricule gauche, une hypocontractilité et une insuffisance mitrale mise en évidence par échocardiographie. Mais dans cette étude, aucune preuve biochimique (mesure de la Toponine I), échocardiographique et électrocardiographique n'est en faveur d'une myocardite. Du fait du nombre assez faible d'animaux dans l'étude, les effets indésirables rares peuvent ne pas être observés, la myocardite ne peut donc pas être exclue.

Des facteurs de risques sont associés à l'apparition de ces effets secondaires. L'âge du chien et le poids sont évoqués dans plusieurs travaux (10) (83) (84). Selon l'étude de Moore *et al* (83) rassemblant des données d'effets secondaires post-vaccinaux entre 2002 et 2003, en Argentine, les facteurs qui doivent être pris en compte lors de la vaccination d'un chien et faire l'objet de discussion avec le propriétaire sont : le poids, l'âge et le nombre de valences injectées simultanément. En effet, les effets secondaires sont plus fréquents chez les petits chiens. Le double d'effets secondaires est observé chez les chiens de 0 à 10 kg par rapport aux chiens de 10,1 à 45 kg. Cela peut être dû au fait que quel que soit le poids du chien, la quantité de vaccin est la même. Le nombre de vaccins injectés le même jour est aussi un facteur avec une augmentation de 50% des risques d'effets indésirables lors d'injection de trois vaccins simultanément par rapport à un seul. Un autre facteur de risque identifié est l'âge, avec un risque plus important d'effets secondaires chez les chiens d'un à trois ans d'âge par rapport aux chiens de six ans. Ceci peut être expliqué par une désensibilisation à la vaccination au cours du temps ou bien le refus des propriétaires à poursuivre le même protocole de vaccination après plusieurs effets secondaires rencontrés.

2.3.2. Origines des effets secondaires

Les effets secondaires des vaccins peuvent provenir d'une erreur dans la fabrication ou dans l'administration du vaccin, d'une réaction prévisible du système immunitaire au vaccin (inflammation) ou encore d'une réponse inappropriée de l'organisme (voir figure 10).

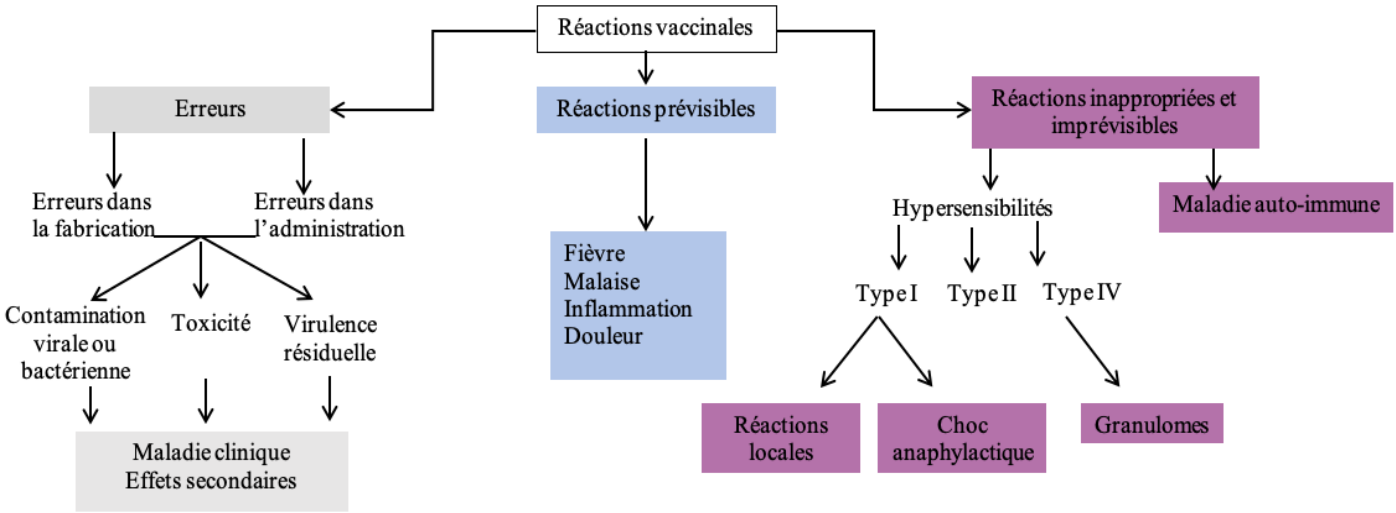


Figure 10 : Les différentes origines des effets indésirables post-vaccinaux (modifié à partir de (85))

La douleur, la rougeur, le gonflement et le prurit au niveau du site d'injection sont des réactions attendues à la suite d'une vaccination. Ce sont des signes d'inflammations, or la mise en place d'une réaction inflammatoire est nécessaire pour obtenir une efficacité du vaccin.

Ces signes apparaissent entre deux à trois jours post-vaccination. Ils peuvent être associés à de la léthargie, de l'anorexie qui sont encore considérés comme des réactions prévisibles post-vaccinales si elles sont auto-résolutives en 12 à 24 heures (59).

La formation au niveau du site d'injection d'un nodule dur d'un ou deux centimètres correspond plus à un granulome. Il provient d'une réaction d'hypersensibilité de type IV médiée par des lymphocytes T. L'apparition d'un granulome est plus fréquente lors d'utilisation d'adjuvants comme les sels d'aluminium ou des émulsions (59).

Une réaction allergique (hypersensibilité de type I) de l'animal à un composant du vaccin peut aussi être à l'origine d'effets secondaires parfois sévères (angioedème, prurit, urticaire, vomissement, diarrhée, choc anaphylactique). Ce composant peut être les antigènes mais plus

souvent il s'agit des excipients comme, par exemple, l'albumine. Ce type de réaction est lié à la production d'IgE et apparait très rapidement suite à l'injection (dans l'heure qui suit) (59).

L'association entre les maladies auto-immunes et la vaccination n'est pas encore bien connue ni certaine. Ces cas se présentent très rarement. Une étude rétrospective sur des chiens présentant une anémie hémolytique à médiation immune montre que 15 sur 58 de ces chiens (26%) avaient été vaccinés dans le mois comparé à une groupe contrôle de 70 chiens sélectionnés aléatoirement où seulement 5% des chiens avaient été vaccinés. D'autres études ont essayé de confirmer l'hypothèse de développement plus fréquent d'une anémie hémolytique à médiation immune dans les 30 jours suivant la vaccination que dans une autre période mais sans succès. Les adjuvants et plus particulièrement les sels d'aluminium ont été suspectés comme étant la cause de l'apparition de maladie auto-immune suite à une injection de vaccin mais plusieurs faits infirment cette hypothèse (59).

2.3.3. Controverses liées aux effets post-vaccinaux et conséquences sur la vaccination contre la leptospirose.

Les RCP annoncent donc peu d'effets secondaires aux conséquences majeures liés à la vaccination L4. Pourtant, la vaccination L4 ne fait pas l'unanimité chez les vétérinaires et les propriétaires.

Des alertes à propos de la vaccination L4 se mettent en place dès 2016 sur les réseaux sociaux et prennent de plus en plus d'ampleur. En effet, au Royaume-Uni, des groupes sur Facebook sont créés pour que les propriétaires partagent leurs expériences avec le vaccin L4. Cela aboutit à la rédaction d'une pétition en 2018, traduite en plusieurs langues, signée par plus de 2500 personnes et remontée jusqu'à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) du Royaume-Uni. Elle comporte 17 réclamations concernant la vaccination des animaux de compagnie et particulièrement la vaccination L4. Cette pétition vise à interdire la commercialisation des vaccins L4 en attendant des recherches plus approfondies des laboratoires sur les effets indésirables. Elle demande également de diminuer les doses des vaccins (quantité, fréquence, arrêt de vaccination à partir d'un âge établi, titres d'anticorps avant la vaccination), de prouver l'intérêt de la vaccination L4 (présence des souches dans les zones géographiques) et d'améliorer la surveillance des effets indésirables post-vaccinaux (86). L'EMA et l'ANMV du Royaume-Uni ont rédigé une réponse commune où ils expliquent que des enquêtes sur les effets secondaires des vaccins L4 sont en cours mais que la balance bénéfice risque est en faveur de la poursuite de l'utilisation de L4

(87). Une diminution des doses de vaccin serait associée à une diminution de la protection contre la leptospirose mais l'état clinique de l'animal doit être évalué par son vétérinaire avant de décider de le vacciner. Il est rappelé dans cette réponse commune que les vétérinaires et les propriétaires sont encouragés à déclarer les effets secondaires post-vaccinaux aux autorités compétentes pour améliorer la pharmacovigilance. Robbins *et al* (57), de l'équipe de pharmacovigilance de l'ANMV du Royaume-Uni rédigent une réponse spécifique sur les effets secondaires post-vaccinaux. Ils sont plus élevés pour le vaccin L4 que pour le vaccin L2 (plus de trois fois plus d'effets secondaires) mais restent rares, sept effets indésirables rapportés pour 10 000 doses vendues de vaccins L4 contre deux pour 10 000 doses vendues de vaccins L2. Parallèlement, le rapport de pharmacovigilance allemand de 2017 (3) a montré une augmentation des effets secondaires post-vaccinaux chez le chien qui coïncide avec le lancement des vaccins contre la leptospirose contenant plus de deux sérogroupes. Les effets rapportés sont en partie des réactions d'hypersensibilité. L'hypothèse émise est que le nombre croissant de sérogroupes de leptospiroses inclus dans les vaccins tétravalents peut entrainer une antigénicité plus élevée des vaccins. Cependant, les études portant sur l'incidence des évènements indésirables suite à la vaccination des chiens n'ont pas révélé d'augmentation significative des réactions d'hypersensibilité après la vaccination contre la leptospirose par rapport à d'autres vaccins (88).

Comme la fréquence des effets secondaires post-vaccinaux semble plus importante pour le vaccin L4 que pour le vaccin L2, Robbins *et al* (57) spécifient à nouveau que le vétérinaire doit adapter la vaccination à chaque animal en prenant en compte son état de santé, ses antécédents et la situation épidémiologique. Ils conseillent la vaccination des chiens à risque pour les deux souches ajoutées au vaccin L4, voyageant en Europe continentale. Sur ce point, un membre du laboratoire MSD lève l'ambiguïté sur la présence du sérovar Bratislava d'Australis au Royaume-Uni (89). Il s'appuie sur les travaux d'Ellis en 2010 (42) pour rappeler que Bratislava circule et est à l'origine de cas de leptospirose clinique dans toute l'Europe y compris le Royaume-Uni. Le vaccin L4 n'est donc pas réservé aux chiens voyageant dans l'Europe mais peut être aussi intéressant pour les chiens résidant au Royaume-Uni.

La méfiance vis-à-vis du vaccin L4 contre la leptospirose s'inscrit dans un contexte général de préoccupation à propos des effets secondaires post-vaccinaux et une réticence à la vaccination qui a débuté en médecine humaine et qui se poursuit en médecine vétérinaire depuis les années 2000 (90) (56). Chez les chiens, cette réticence à la vaccination touche principalement le vaccin contre la leptospirose avec seulement 50,1% (1941/3874) des chiens vaccinés annuellement

dans une étude allemande en 2020 (56). Le débat sur les effets indésirables ainsi qu'une mauvaise connaissance des propriétaires du potentiel zoonotique et des recommandations sur la prévention de la leptospirose expliquent ce défaut de vaccination.

2.4. Bilan des intérêts et des inconvénients de la vaccination contre la leptospirose

2.4.1. Prophylaxie d'une maladie potentiellement sévère, touchant un large spectre d'hôtes dont l'homme

Comme vu précédemment, la leptospirose est une maladie majeure chez le chien. En effet, cliniquement, elle peut entrainer des signes cliniques graves et peut être mortelle dans 11 à 48% des cas (37). Elle est parfois asymptomatique mais l'absence de signe clinique ne garantit pas l'absence d'excrétion de leptospires dans les urines de l'animal infecté. De plus, si l'animal infecté n'est pas identifié, aucune précaution ne sera prise avec celui-ci, ce qui peut favoriser la contamination intra et interspécifique. Or, la vaccination permet une bonne protection contre les signes cliniques de la maladie, comme le montre l'étude de Wilson *et al* (65). Dans cette étude aucun des six chiens vaccinés et infectés expérimentalement par des leptospires n'a présenté de signe clinique contrairement aux chiens contrôles qui ont tous présenté au moins un symptôme. La vaccination n'est pas totalement efficace, notamment sur l'excrétion urinaire où elle ne permet souvent qu'une réduction significative, limitant ainsi la diffusion des leptospires.

La leptospirose est, de plus, une maladie zoonotique, il est donc important de limiter cette excrétion urinaire pour protéger l'homme d'une éventuelle infection. La transmission de la leptospirose du chien à l'homme semble cependant très rare (49).

D'autres mesures préventives, dites sanitaires, visent à limiter la circulation de la bactérie et donc la contamination du chien. La lutte contre les rongeurs dans l'environnement du chien est importante. Il faut aussi éviter les lieux où le chien peut être en contact avec la faune sauvage ou bien de l'eau stagnante (14). Mais le large spectre d'hôtes et l'omniprésence des rats dans les milieux urbains et ruraux rendent la prophylaxie sanitaire difficile. La vaccination doit donc souvent y être associée pour une prophylaxie efficace.

2.4.2. Prophylaxie évolutive, limitée dans le temps et à certains sérogroupes

La vaccination ne protège pas contre l'ensemble des sérogroupes infectants de la leptospirose mais seulement contre les bactéries appartenant au même sérogroupe que celles utilisées dans le vaccin. La protection croisée est possible mais plutôt limitée (10). Ceci signifie qu'un animal vacciné peut présenter une leptospirose clinique grave causée par un sérovar infectant non vaccinal. Mais, la vaccination évolue en fonction de l'épidémiologie du pays. En effet, lors de la recrudescence de la leptospirose en Europe dans les années 2000 (17) (30), des études ont montré que d'autres sérogroupes qu'Icterohaemorrhagiae et Canicola circulaient et étaient à l'origine de nombreux cas de leptospirose canine. Ainsi, ces sérogroupes identifiés, Grippotyphosa et Australis responsables respectivement de 9% et 63% des leptospiroses cliniques en France entre 2008 et 2011, ont été ajoutés au vaccin qui devrait alors apporter une protection adaptée (30). Aujourd'hui, Pomona et Sejroe semblent jouer un rôle de plus en plus important dans la leptospirose canine notamment en Italie (étude Italienne de Bertasio *et al* entre 2013 et 2019 (55)) et la question d'ajouter le sérogroupe Pomona au vaccin européen se pose.

Mais, la recrudescence peut s'expliquer aussi par un manque d'utilisation du vaccin comme le montre l'étude allemande de 2020 (56). Seulement 50,1% des chiens sont à jour de leur vaccination contre la leptospirose. Ceci s'explique par le fait que la vaccination doit être réalisée annuellement et aussi par la une crainte des effets secondaires associés. Des recherches sur la fabrication d'un vaccin couvrant un plus large spectre de leptospires sur une plus longue durée sont en cours mais pour l'instant, ces recherches ne sont pas abouties. Les vaccins à bactéries inactivées sont les seuls autorisés actuellement. Les effets secondaires post-vaccinaux restent rares et ne contribuent pas à une santé dégradée des animaux. Dans l'étude allemande, analysant les résultats d'une enquête auprès de propriétaires de chiens entre 2018 et 2019 (56), il est préoccupant de noter que 18,3% (707/3861) des répondants rapportent que leur vétérinaire ne leur recommande pas une vaccination annuelle contre la leptospirose mais tous les 2, 3 ans ou plus, lorsque cela est nécessaire ou jamais. Les raisons des choix de ces vétérinaires doivent être étudiées. Peut-être que la leptospirose est sous diagnostiquée et que certains vétérinaires n'appréhendent pas correctement l'importance de la vaccination (56).

2.4.3. Interférence de la vaccination avec le diagnostic

La vaccination et l'exposition naturelle aux leptospires provoquent toutes deux une réaction immunitaire humorale. Or, la technique de référence pour le diagnostic de la leptospirose est une sérologie par MAT (1). Cette technique est susceptible de détecter des anticorps induits par la vaccination ou par l'infection donc la vaccination interfère avec le diagnostic de la leptospirose. L'étude de André-Fontaine *et al* (8) a pour objectif de créer un algorithme permettant de faire la différence entre un animal vacciné ou infecté. Cet algorithme est fondé sur le fait que parmi les chiens en bonne santé vaccinés L2, aucun n'a présenté un titre d'anticorps de plus de 320 pour Canicola ou Icterohaemorrhagiae. Quelques exceptions sont observées très peu de temps après un rappel. Les chiens vaccinés avaient parfois un titre positif pour des sérogroupes non vaccinaux mais ne dépassant jamais 40. L'algorithme proposé présente donc cinq dichotomies (Voir tableau VIII).

Tableau VIII : Arbre de décision pour le diagnostic de la leptospirose chez le chien (8)

Délai depuis la dernière vaccination	Titres MAT (IH CAN)	Titres MAT autres	Délai depuis le début des symptômes (en jour)	Conclusion
> 6 mois	> ou = 320	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Confirmé
		< 40	< 10	Confirmé
			> 10	Probable
	< 320	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Probable
		< 40	< 10	Exclu
			> 10	Exclu
< 6mois	> ou = 320	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Probable
		< 40	< 10	Probable
			> 10	Exclu
	< 320	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Probable
		< 40	< 10	Exclu
			> 10	Exclu
Non vacciné	> ou = 40	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Confirmé
		< 40	< 10	Confirmé
			> 10	Probable
	< 40	> ou = 40	< 10	Confirmé
			> 10	Confirmé
		< 40	< 10	Exclu
			> 10	Exclu

Sur des chiens vaccinés avec des signes cliniques évocateurs de leptospirose (insuffisance rénale et/ou hépatique aigue…), selon l'algorithme, 25,5% des cas sont infectés par un leptospire, 52,9% ne le sont pas et 21,6% des cas restent douteux. Mais les études ne font pas l'unanimité sur le seuil de titres anticorps maximal induit par la vaccination, le titre utilisé ici (1 : 320) peut être considéré comme trop faible. Les recommandations actuelles sont de réaliser deux sérologies MAT (une lors de la suspicion et une au moins cinq jours après) et d'observer la cinétique des titres anticorps : une multiplication par quatre des titres d'anticorps pour des sérovars individuels est en faveur d'une infection active par un leptospire chez le chien (91).

- Aujourd'hui, il existe trois types de vaccins contre la leptospirose canine :
    - Vaccins L2 contenant Canicola et Icterohaemorrhagiae
    - Vaccins L3 contenant Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa
    - Vaccins L4 contenant Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis

  Ces vaccins sont tous inactivés mais parmi eux certains sont non adjuvés (vaccins L2, EURICAN® L-MULTI, NOVIBAC® L4, CANIGEN® L4) et d'autres adjuvés (VERSICAN® L3 et VERSICAN® L4).

- Le protocole de vaccination recommandé chez le chien est deux injections de primovaccination à quatre semaines d'intervalle dès huit semaines d'âge puis un rappel annuel avec un vaccin L4. Le sérogroupe Australis est aujourd'hui majoritairement impliqué dans les cas de leptospirose canine en France sur les animaux non vaccinés ou vaccinés L2.

- Les vaccins ne protègent pas complètement le chien d'une leptospirose mais diminuent la sévérité de la maladie, la mortalité, la leptospirémie et la leptospirurie lors d'une infection par une bactérie d'un sérogroupe homologue à ceux présents dans le vaccin. L'efficacité diffère légèrement selon le vaccin.

- Des effets secondaires liés à la vaccination contre la leptospirose sont rapportés. Certains sont bénins, auto-résolutifs et bien connus tandis que d'autres sont très rares mais graves ou mortels (réactions d'hypersensibilité majeures). Des rapports montrent une augmentation des effets secondaires avec l'utilisation du vaccin L4 ce qui est à l'origine de préoccupations.

- La vaccination contre la leptospirose chez le chien ne fait donc pas l'unanimité chez les vétérinaires et les propriétaires. Les conséquences de ces controverses sont une diminution de la vaccination des chiens contre la leptospirose (seulement 50,1% (1941/3874) vaccinés annuellement contre la leptospirose dans une étude allemande de 2020 (56)). Ces craintes reposent principalement sur les effets secondaires provoqués par les vaccins L4. L'exposition des chiens à des leptospires des sérogroupes présents dans les vaccins posent parfois question. Une étude Suisse (2) a pourtant montré que l'utilisation du vaccin L4 chez le chien (jusqu'à 70% des chiens vaccinés L4 dans ce pays) est à l'origine d'une diminution de l'incidence de la leptospirose canine.

- Au vu de ces controverses, nous proposons une enquête auprès des vétérinaires afin d'établir un état des lieux des pratiques vaccinales actuelles en France en matière de lutte contre la leptospirose et d'étudier les facteurs motivant ces pratiques. Les effets secondaires des vaccins contre la leptospirose et leur impact sur les choix vaccinaux seront particulièrement analysés.

Partie II : Enquête nationale sur les pratiques vaccinales des vétérinaires en matière de lutte contre la leptospirose canine et leurs motivations

1. Objectifs

Une enquête nationale auprès des vétérinaires canins a été réalisée en 2020. L'objectif de cette enquête est d'établir un état des lieux des pratiques vaccinales en matière de lutte contre la leptospirose et d'analyser les facteurs motivant les choix vaccinaux. Nous voulons connaître la fréquence de l'utilisation des nouveaux vaccins L3 et surtout L4 mis sur le marché français respectivement en 2012 et en 2013 pour répondre à une recrudescence de la leptospirose canine et à la découverte de nouveaux sérogroupes majoritairement infectants en France. Ces vaccins contre la leptospirose sont tous inactivés. Certains sont non adjuvés (les vaccins L2, EURICAN® L-MULTI, NOBIVAC® L4 et CANIGEN® L4) mais parmi les plus récents, certains sont adjuvés (VERSICAN® L3 et VERSICAN® L4). Cette étude vise à confirmer ou infirmer une méfiance des vétérinaires vis-à-vis de ces vaccins et de déterminer l'origine de cette méfiance. Dans ce but, nous étudierons les raisons motivant l'utilisation d'un vaccin plutôt qu'un autre et les effets secondaires observés pour chaque vaccin en pratique quotidienne.

2. Matériels et méthodes

2.1. Composition et caractéristiques de l'enquête

Le questionnaire utilisé pour cette enquête est consultable en ANNEXE 1 ou via le lien suivant.

J'ai construit le questionnaire en collaboration avec des enseignants de VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon. Il a été validé par des membres de l'AFVAC. La mise en forme numérique du questionnaire, sa diffusion et le recueil des réponses ont été réalisés par Prévention Vet à l'aide d'un site de sondage en ligne (SurveyMonkey®, www.surveymonkey.com). Le questionnaire a été expérimenté par cinq vétérinaires au préalable et modifié en fonction de leurs commentaires.

Des réponses aux questions étaient proposées sous la forme de choix multiples avec des possibilités de réponses uniques ou multiples. Les questions offraient des réponses fermées, ouvertes, ou combinées fermées et ouvertes avec une option « autre, veuillez préciser » fournissant un champ de texte libre.

Les répondants pouvaient ne pas répondre à une question et passer à la suivante. À la fin du questionnaire, les répondants devaient le valider, complet ou incomplet en cliquant sur l'encadré « Terminé ». S'ils quittaient le questionnaire, à tout moment, sans le valider, les données du questionnaire incomplet étaient récoltées par le logiciel.

Au total, l'enquête comportait 36 questions mais la réponse à certaines questions permettait de conduire le répondant aux seules questions qui le concernaient. Ainsi, chaque répondant renseignait entre 11 et 18 questions au total. L'enquête était composée de 3 parties. La première partie posait des questions sur les pratiques en matière de vaccination contre la leptospirose et leurs motivations. La deuxième partie récoltait quelques informations sur les répondants et leur lieu d'exercice. La dernière partie permettait d'analyser succinctement les pratiques diagnostiques. Le temps estimé pour réaliser l'enquête était de cinq à dix minutes.

2.2. Diffusion et recueil des données

Le questionnaire a été finalisé en juin 2020 et le lien hypertexte menant au questionnaire a été diffusé via trois modes. D'une part, un courrier électronique a été envoyé aux adresses de la liste de diffusion des cliniques de la compagnie des vétérinaires issue de la base de données de Prevention Vet. D'autre part, un message a été posté sur le réseau social « Facebook » à l'intention du groupe d'étude en médecine préventive (GEMP) et du groupe d'étude en urgence et réanimation (GEUR) de l'AFVAC. Enfin, un message a été également posté sur le réseau social « LinkedIn ». La cible de l'enquête était l'ensemble des vétérinaires français ayant une activité canine. Plusieurs vétérinaires d'une même structure pouvaient répondre via le même lien hypertexte.

Le lien a été envoyé et posté pour la première fois le 6 juillet 2020 avec une relance par courriel le 15 juillet. Le questionnaire a été envoyé une nouvelle fois le 15 septembre 2020 avec une relance le 18 septembre. Au total, 11 247 contacts ont reçu un ou plusieurs courriels. Les courriers électroniques ont été le moyen de diffusion majoritaire. Parmi ces 11 247 contacts, 5291 (47%) ont ouvert au moins un des courriels. L'enquête a été ouverte le 6 juillet 2020 et

clôturée le 30 septembre 2020 (date de recueil de l'ensemble des données). La durée de l'enquête a été donc de 17 semaines.

2.3. Analyse des données

Le site SurveyMonkey® permet d'exporter un document Excel (Excel 2019 : Microsoft Redmond, WA) rassemblant les réponses individuelles du questionnaire, des documents PDF qui, pour chaque question, présentent un tableau et un histogramme du nombre de répondants pour les différentes propositions. Il était possible de filtrer les questionnaires en fonction d'une réponse à une question.

Les données ont ensuite été traitées avec le logiciel Excel et RStudio.

Différents tests statistiques ont été appliqués en fonction des données comparées.

Pour analyser les corrélations entre la variable quantitative « nombre de cas de leptospirose canine suspectés en moyenne par an » et les variables qualitatives « région » et « taille de la structure », le test de Kruskal-Wallis a été appliqué. Nous avons choisi une démarche non-paramétrique car nous ne pouvons pas affirmer que le théorème de la loi normale s'applique et que les variances sont égales suite à l'observation des diagrammes en boîte des données (valeurs extrêmes et boites asymétriques visibles sur les figures 16 et 17).

Pour comparer deux fréquences sur un échantillon (utilisation d'un vaccin ou d'un panachage de vaccins contre la leptospirose, utilisation ou non de L4, utilisation ou non de la sérologie MAT, estimation ou non d'un risque d'effet secondaire supérieur avec un vaccin contre la leptospirose que celui usuel inhérent à la vaccination sur l'ensemble des répondants), nous avons utilisé le test du χ 2 d'ajustement.

Pour comparer des fréquences sur des échantillons indépendants (observation d'un effet secondaire par les utilisateurs de différents vaccins), nous avons utilisé le test du χ 2 d'indépendance. Lorsque les conditions du test du χ 2 ne sont pas respectées (les effectifs théoriques calculés sont inférieurs à 5), nous avons utilisé le test de Fisher.

Pour comparer la distribution des vétérinaires répondant à l'enquête par région ou par âge aux données de l'atlas démographique de la profession vétérinaire publiées en 2020, nous avons choisi le test utilisant la loi binomiale.

Le seuil de significativité de la valeur p est fixé à 0,05 pour l'ensemble de l'étude.

3. Résultats

3.1. Taux de réponses à l'enquête et nombre de questionnaires analysés

Au total, sur les 11 247 questionnaires envoyés, nous avons recueilli 1099 réponses, soit un taux de réponses de 9,8%. Parmi les questionnaires rendus, 21,5% (236/1099) sont incomplets et non validés tandis que 78,5% (863/1099) sont validés, qu'ils soient complets ou incomplets (voir figure 11). Nous avons donc décidé d'étudier les réponses des 863 questionnaires validés et d'exclure les questionnaires abandonnés par les répondants.

Deux types d'incohérences ont été identifiés lors de l'étude des 863 questionnaires. Premièrement, 16 questionnaires comportaient des réponses dans deux embranchements normalement exclusifs : l'embranchement dédié aux vétérinaires utilisant un panachage de vaccins contre la leptospirose canine (L2 et L3 ou L2 et L4 ou L3 et L4 ou L2, L3 et L4) et l'embranchement dédié aux vétérinaires utilisant un unique type de vaccin (L2 ou L3 ou L4). En effet, 13 répondants déclaraient n'utiliser qu'un seul vaccin et avaient pourtant répondu à des questions dans l'embranchement dédié aux utilisateurs d'un panachage de vaccins. Par ailleurs, trois répondants déclaraient utiliser un panachage de vaccins et avaient répondu à des questions dans l'embranchement dédié aux utilisateurs d'un vaccin unique. Ces incohérences s'expliquent par le traitement des données par SurveysMonkey®. En effet, une question commune à l'ensemble des questionnaires permettait de sélectionner l'embranchement correspondant au répondant. Si un répondant se trouvait catégorisé dans un embranchement suite à une réponse, et qu'il se rendait compte par la suite, qu'il n'était pas dans le bon embranchement, il pouvait donc appuyer sur la touche retour pour revenir à la question définissant l'embranchement et en changer. SurveysMonkey® enregistre le dernier choix d'embranchement mais conserve les réponses déjà cochées dans le premier embranchement choisi. Nous avons donc décidé de retirer manuellement les réponses enregistrées par SurveysMonkey® dans l'embranchement inadapté et de garder celles dans le dernier embranchement choisi par le répondant.

Deuxièmement, dans l'embranchement des utilisateurs d'un unique vaccin contre la leptospirose, 14 répondants ont déclaré utiliser au moins deux vaccins (L2 et L3 ou L2 et L4…). Leurs réponses aux questions spécifiques de cet embranchement sont incohérentes : ils ne peuvent pas justifier l'utilisation préférentielle de L2 plutôt que L3 s'ils utilisent les deux. Certains commentent « ne pas avoir trouvé » le bon embranchement. Leurs questionnaires ont

donc été exclus mais partiellement. Leurs réponses aux questions indépendantes du type de pratique vaccinale (panachage de vaccins ou vaccin unique) et commune à l'ensemble des enquêtes ont été conservées.

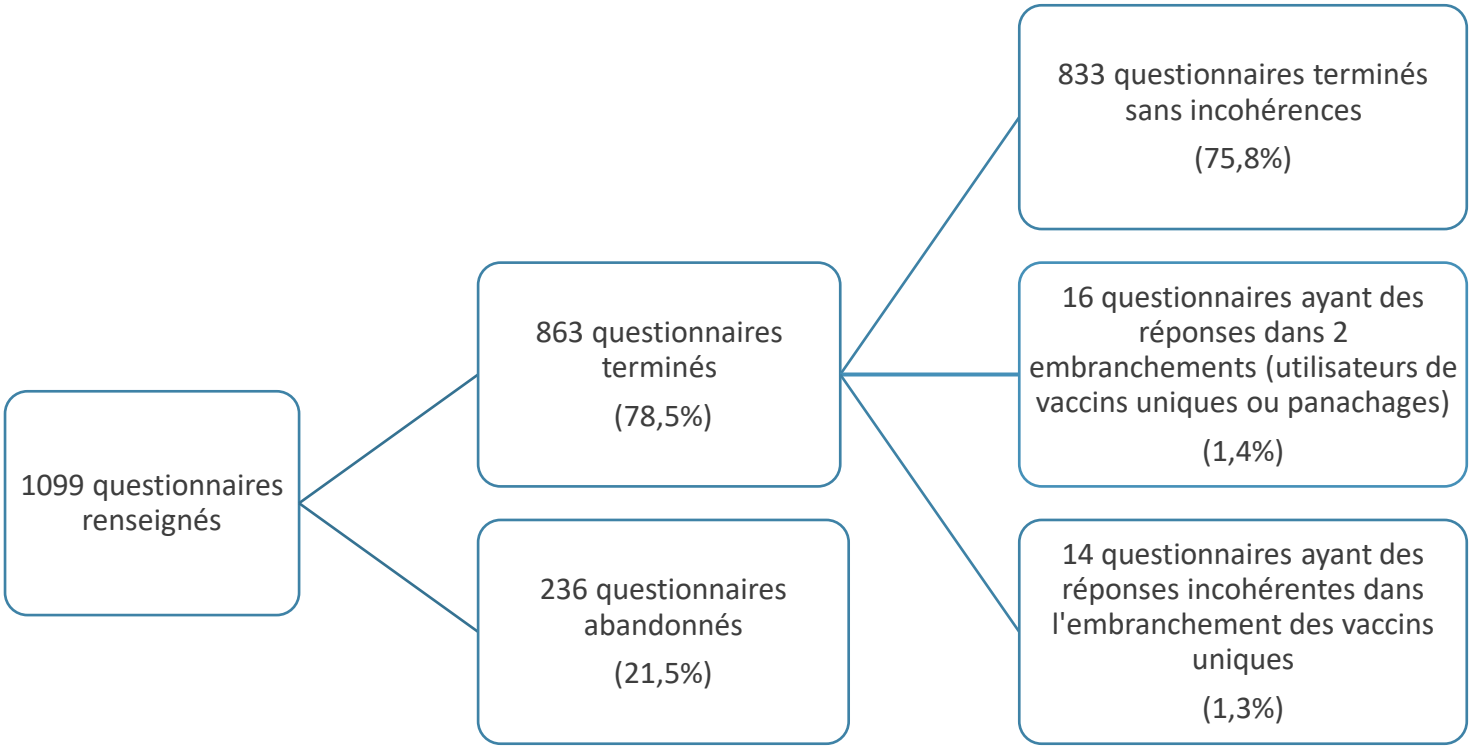
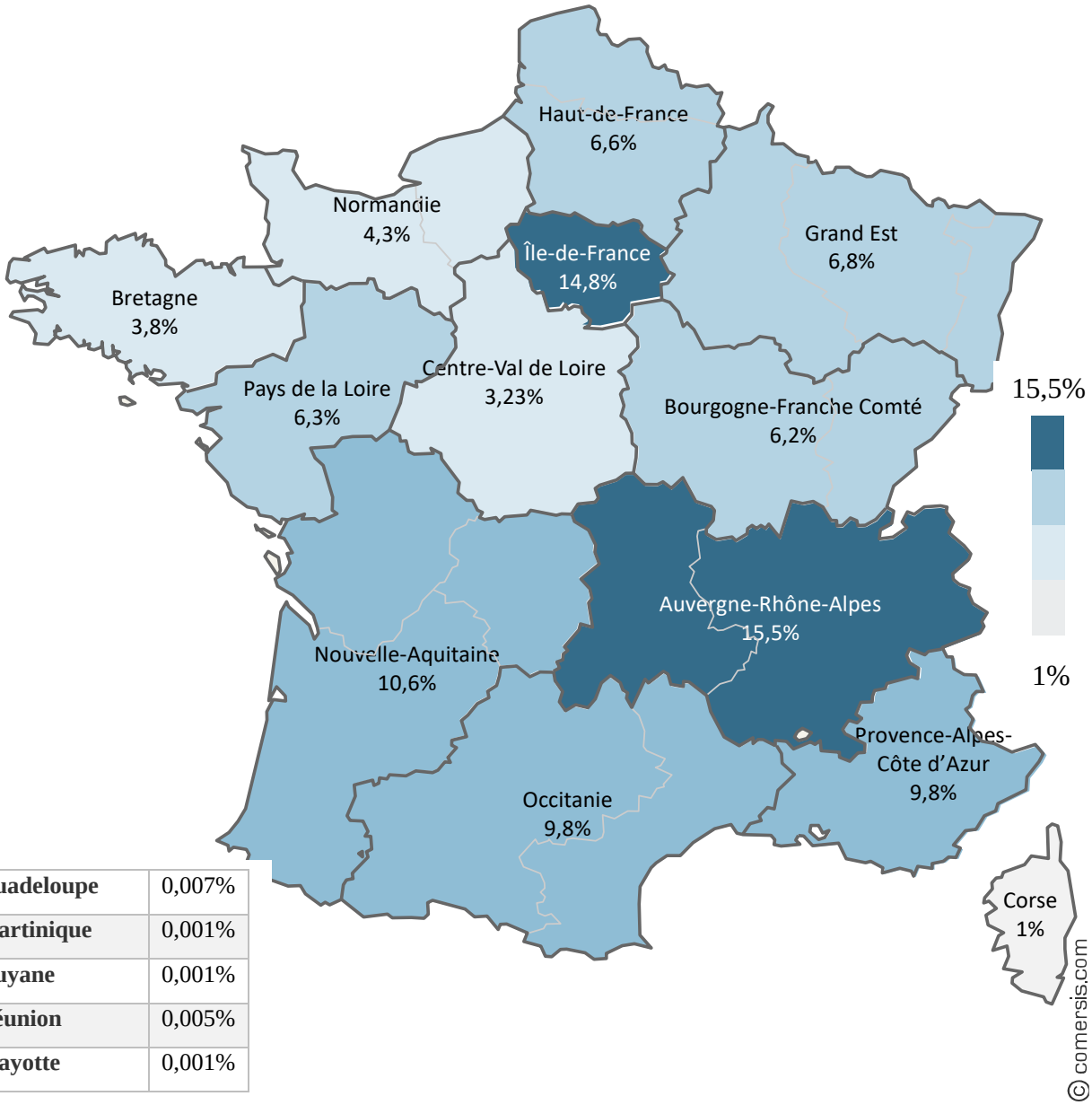


Figure 11 : Arbre descriptif du nombre de questionnaires renseignés de l'enquête

3.2. Caractéristiques des répondants

Des vétérinaires de toutes les régions de France métropolitaine et des départements et régions d'outre-mer (DROM) ont répondu à l'enquête. Parmi les régions comportant le plus de retours à l'enquête, nous trouvons la région Auvergne-Rhône-Alpes et Île-de-France avec respectivement 15,5% (130/837) et 14,8% (124/837) de répondants. Concernant les autres régions métropolitaines, celles du sud ont un taux de participation homogène autour de 10% et

celles du Nord un taux compris entre 3,2% (27/837) et 6,8% (57/837). Les régions d'outre-mer ont un taux de participation plus faible, inférieur à 0,01% (voir figure 12).



Guadeloupe	0,007%
Martinique	0,001%
Guyane	0,001%
Réunion	0,005%
Mayotte	0,001%

Figure 12 : Carte de la répartition des répondants à l'enquête en fonction des régions métropolitaines et DROM (n = 837)

L'ensemble des classes d'âges de vétérinaire est représenté. La majorité des répondants soit 50,1% (428/854) a entre 35 et 50 ans mais le taux de participation de la tranche d'âges > 50 ans est conséquente et représente plus d'un tiers (37,1% soit 317/854) des répondants (voir figure 13).

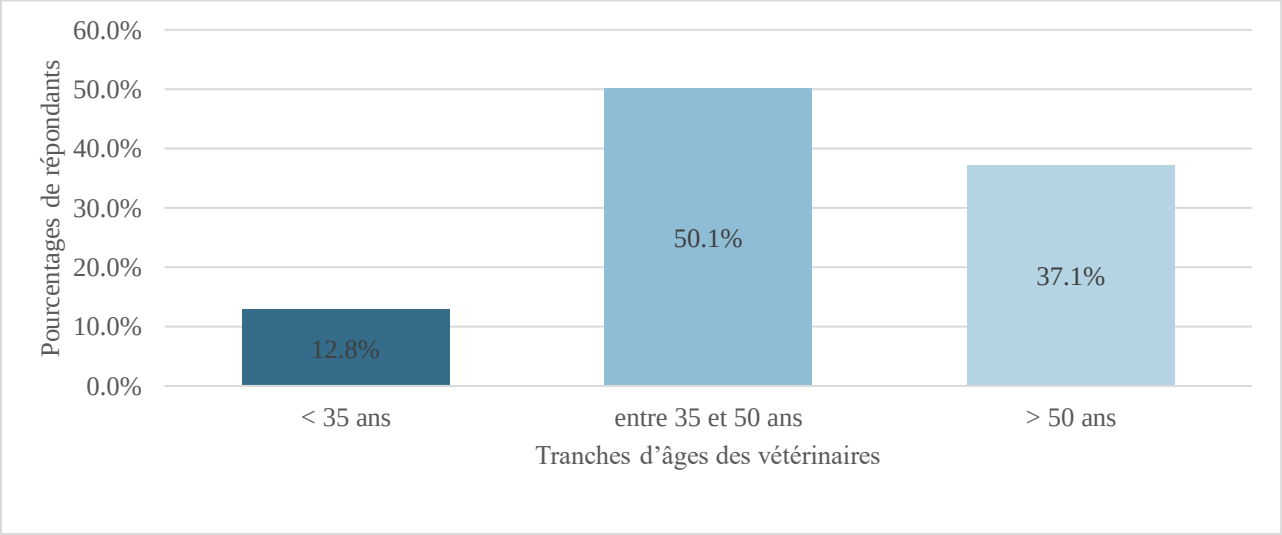


Figure 13 : Diagramme du pourcentage de répondants par tranche d'âges (n = 854)

Les répondants travaillent dans des cliniques de toutes les tailles avec 26,8% (228/850) des répondants recevant entre 1000 et 2000 chiens annuellement en consultation. Les autres tailles de cliniques sont représentées de manière homogène aux alentours de 17% des répondants (voir figure 14). La question relative au nombre de chiens reçus annuellement en consultation par an présente un faible taux de réponses avec 21,6% (186/863) des répondants qui ne savent pas répondre ou ne répondent pas à la question.

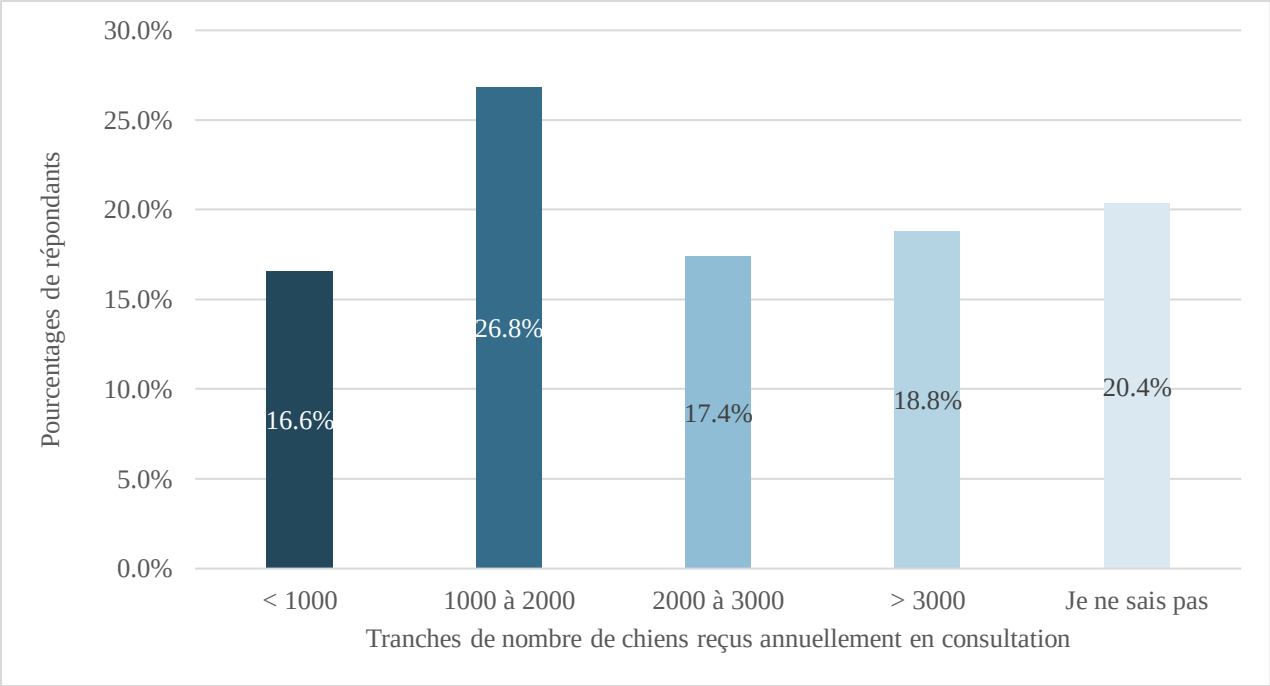


Figure 14 : Diagramme du pourcentage de répondants par taille de clientèle canine (n = 850)

3.3. Cas de leptospiroses canines et pratiques diagnostiques

L'enquête comprenait une question sur le nombre de cas de leptospirose canine suspectés en moyenne par an et le nombre de cas diagnostiqués en moyenne par an par répondant. Ces questions étaient ouvertes et les répondants ont donné un ou des nombres par an, ou des intervalles de nombre de cas. Une moyenne du nombre de cas a été calculée à partir des données fournies puis ces moyennes ont été classées dans les cinq tranches suivantes : 0, 1 à 5, 6 à 10, 11 à 15, 16 à 20, > 20 cas en moyenne par an (voir figure 15). Ainsi, 62,7% (541/863) des répondants suspectent et 57,8% (499/863) confirment 1 à 5 cas de leptospirose en moyenne par an. Mais, 10,8% (93/863) des répondants déclarent ne jamais suspecter de cas de leptospirose canine et presque un tiers des répondants ne confirment aucun cas de leptospirose canine par an à l'aide d'examens complémentaires (sérologie, PCR, test rapide…).

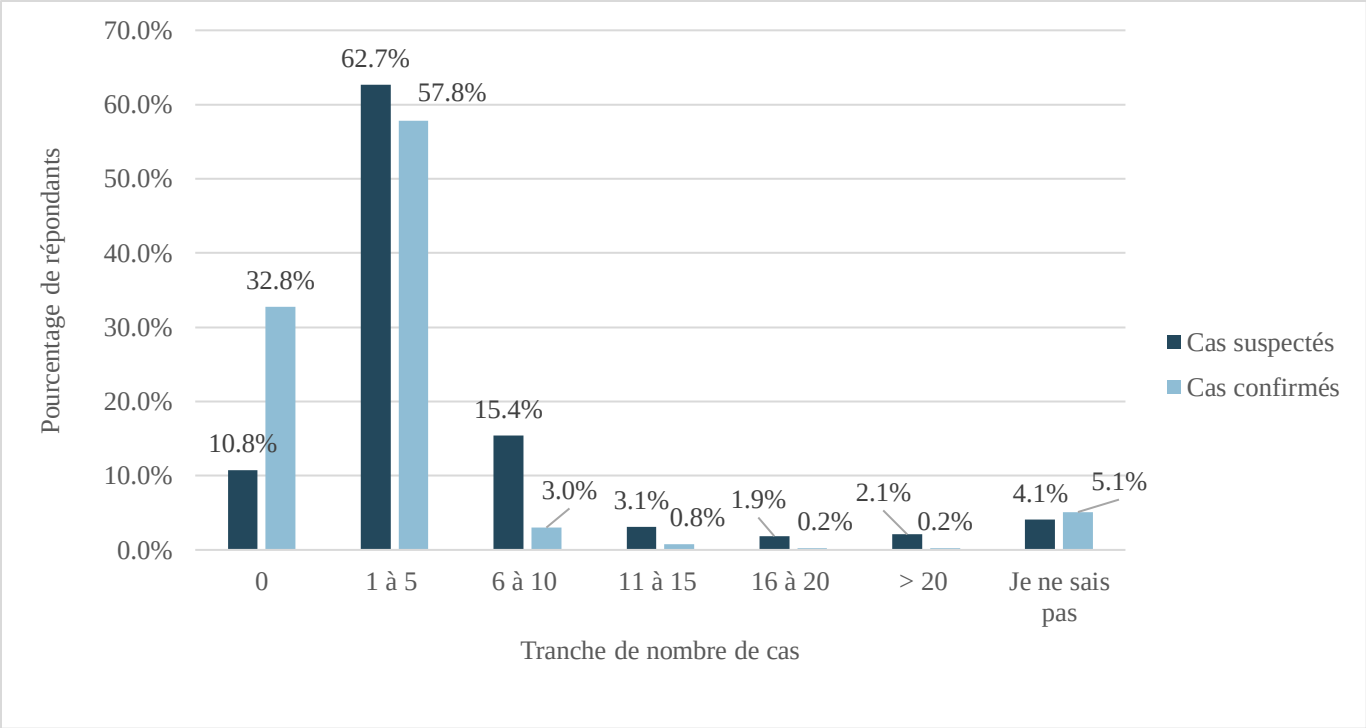


Figure 15 : Diagramme du pourcentage de répondants pour chaque tranche de moyennes de cas de leptospirose canine suspectés et confirmés par an et par répondants (n = 863)

Nous avons étudié les données des répondants sur le nombre de cas de leptospirose canine suspectés par an en fonction de la région des répondants (voir figure 16). Nous observons une différence significative ($p < 0,001$) selon les régions et donc le nombre de cas de leptospirose suspectés par an en moyenne dépend de la région. La Normandie a le nombre le plus important de cas annuels en moyenne de leptospirose par an et par répondant (médiane = 5).

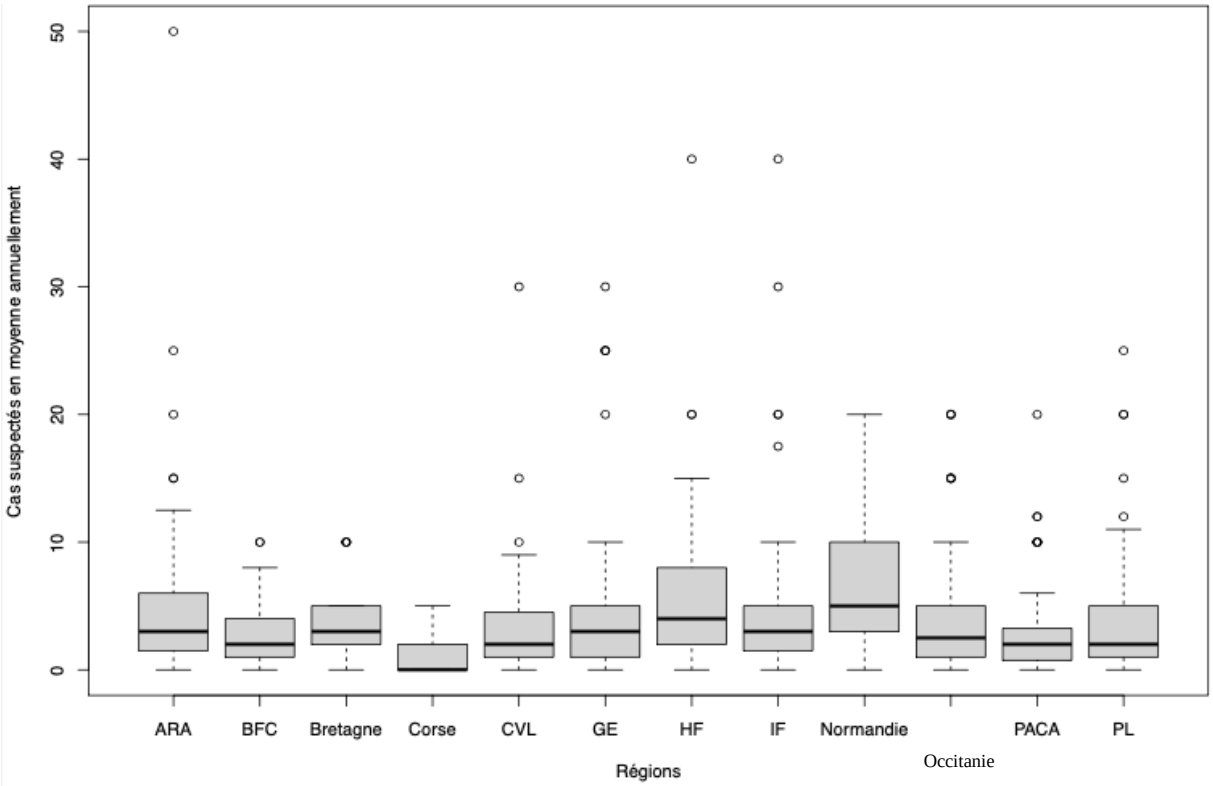


Figure 16 : Diagramme de la répartition des données de cas suspectés par répondant en moyenne par an en fonction de la région

ARA = Auvergne-Rhône-Alpes, BFC = Bourgogne-Franche-Comté, CVL = Centre-Val de Loire, GE = Grand Est, HF = Hauts-de-France, IF = Île-de-France, PACA = Provence-Alpes-Côte d'Azur, PL = Pays de la Loire

Nous avons étudié les données des répondants sur le nombre de cas de leptospirose canine suspectés par an en fonction de la taille de la structure d'exercice des répondants (voir figure 17). Il existe une différence significative ($p < 0,001$) du nombre de cas de leptospirose canine suspectés par an en moyenne selon la taille de la structure d'exercice. Plus le nombre de chiens consultant dans la structure par an est élevé (donc plus la structure est grande), plus le nombre de cas de leptospirose canine suspectés en moyenne par an et par répondant est élevé.

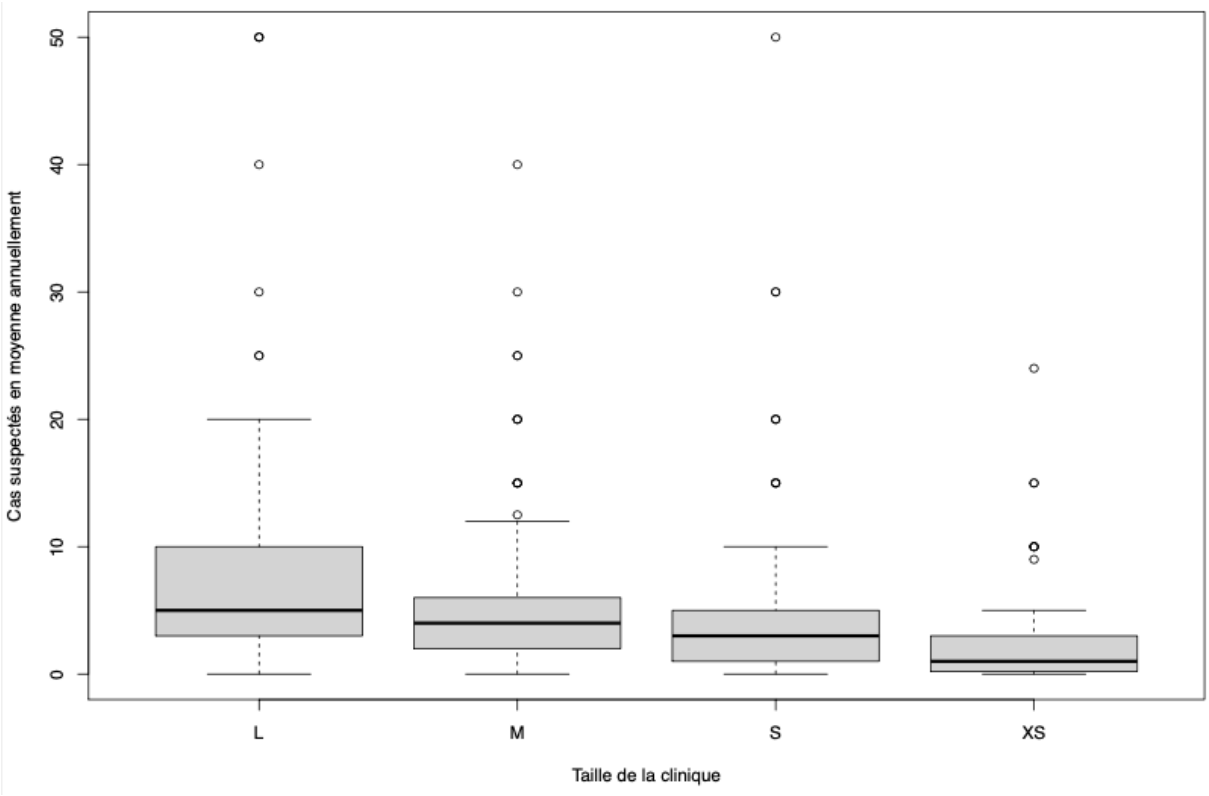


Figure 17 : Diagramme de la répartition des données de cas suspectés par répondant en moyenne par an en fonction de la taille de la structure d'exercice des répondants
L = > 3000 chiens par an, M = entre 2000 et 3000 chiens par an, S = entre 1000 et 2000 chiens par an et XS = moins de 1000 chiens par an

Seulement un tiers des répondants (251/750) déclarent utiliser la sérologie MAT pour confirmer les cas de leptospirose canine (voir tableau IX), ce qui est significativement inférieur au pourcentage de répondants n'utilisant pas la sérologie MAT ($p < 0,001$). La question relative à l'utilisation de la sérologie MAT comporte un nombre de non-réponses assez important avec 13,1% (113/863) des répondants qui ont ignoré la question.

Tableau IX : Nombre de répondants utilisant ou non la sérologie MAT (n=750)

Confirmation du diagnostic par la sérologie MAT	Nombre de répondants	% de répondants	p
Oui	251	33,5	< 0,001
Non	499	66,5	

Parmi les utilisateurs de la sérologie MAT, 84,9% (213/251) ont répondu à la question relative aux sérogroupes qu'ils avaient déjà identifiés par sérologie MAT. Australis est le sérogroupe déjà identifié par le plus grand nombre d'utilisateurs de la sérologie MAT (62,4%, 133/213) suivi d'Icterohaemorrhagiae (54,9%, 117/213) puis Canicola (31,9%, 68/213) et Grippotyphosa (27,7%, 59/213) (voir figure 18). Cinquante-quatre répondants ont déclaré avoir identifié d'autres sérogroupes que ceux proposés. Parmi eux, sept ont précisé Autumnalis, quatre Panama, quatre Sejroe, deux Pomona et un Javanica.

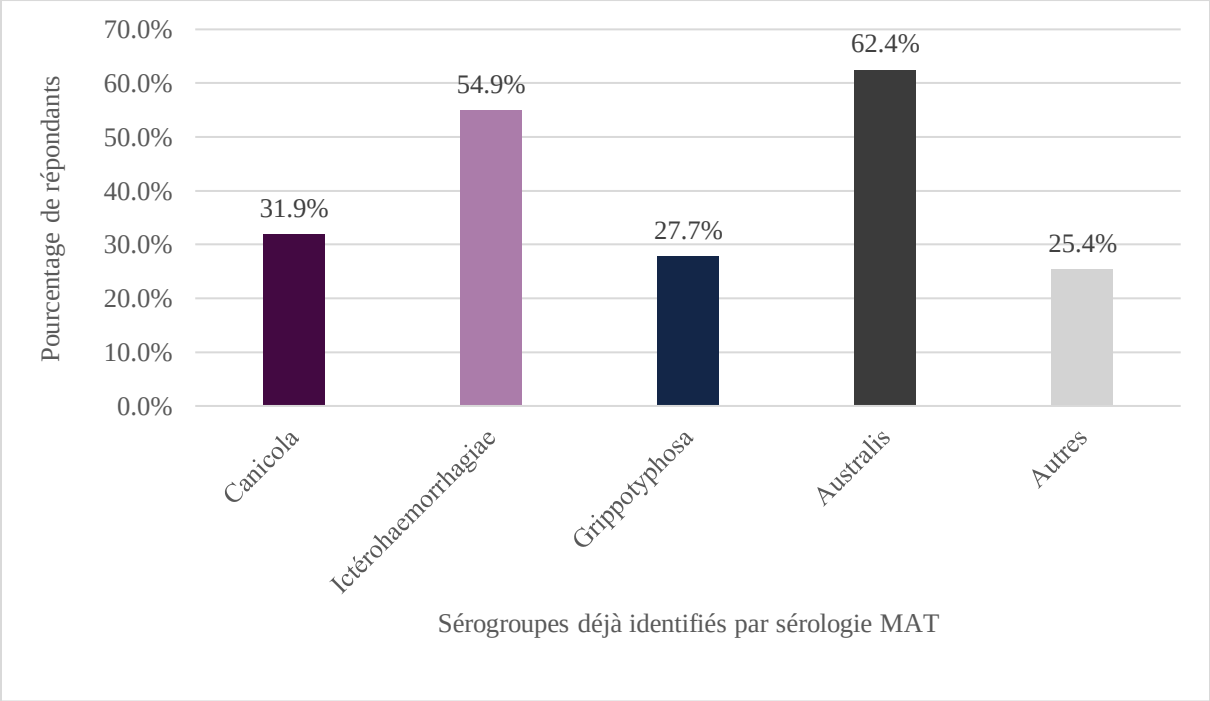


Figure 18 : Diagramme du pourcentage de répondants ayant déjà identifié les sérogroupes par la sérologie MAT (n = 213)

3.4. Pratiques vaccinales en matière de lutte contre la leptospirose canine

Parmi les 863 répondants de l'enquête, 862 utilisent un vaccin contre la leptospirose et seulement un des répondants déclare ne pas savoir s'il utilise un vaccin contre la leptospirose.

Les pratiques vaccinales sont ensuite partagées entre les vétérinaires qui utilisent un unique vaccin contre la leptospirose (55,8%, 481/862) et ceux qui utilisent un panachage de vaccins contre la leptospirose (44,2%, 381/862 ; voir figure 19). Le pourcentage de répondants utilisant un unique vaccin contre la leptospirose est significativement supérieur au pourcentage de répondants utilisant un panachage de vaccins ($p < 0,001$). Mais bien que les pratiques vaccinales semblent assez hétérogènes, 83,2% (705/847) des vétérinaires utilisent le vaccin L4 soit systématiquement soit en alternance avec un autre type de vaccin. Le pourcentage d'utilisateurs de L4 est significativement plus élevé que le pourcentage de non-utilisateurs de L4 ($p < 0,001$).

Parmi les utilisateurs d'un panachage de vaccins, 55,0% (209/380) utilisent L2 et L4 et seulement 8,2% (31/380) utilisent L2 et L3 (voir figure 19).

Parmi les utilisateurs d'un unique vaccin contre la leptospirose, la majorité soit 76,2% (356/467) utilisent le vaccin L4, 12,21% (57/467) utilisent les vaccins L2 et 11,6% (54/467) utilisent les vaccins L3 (voir figure 19).

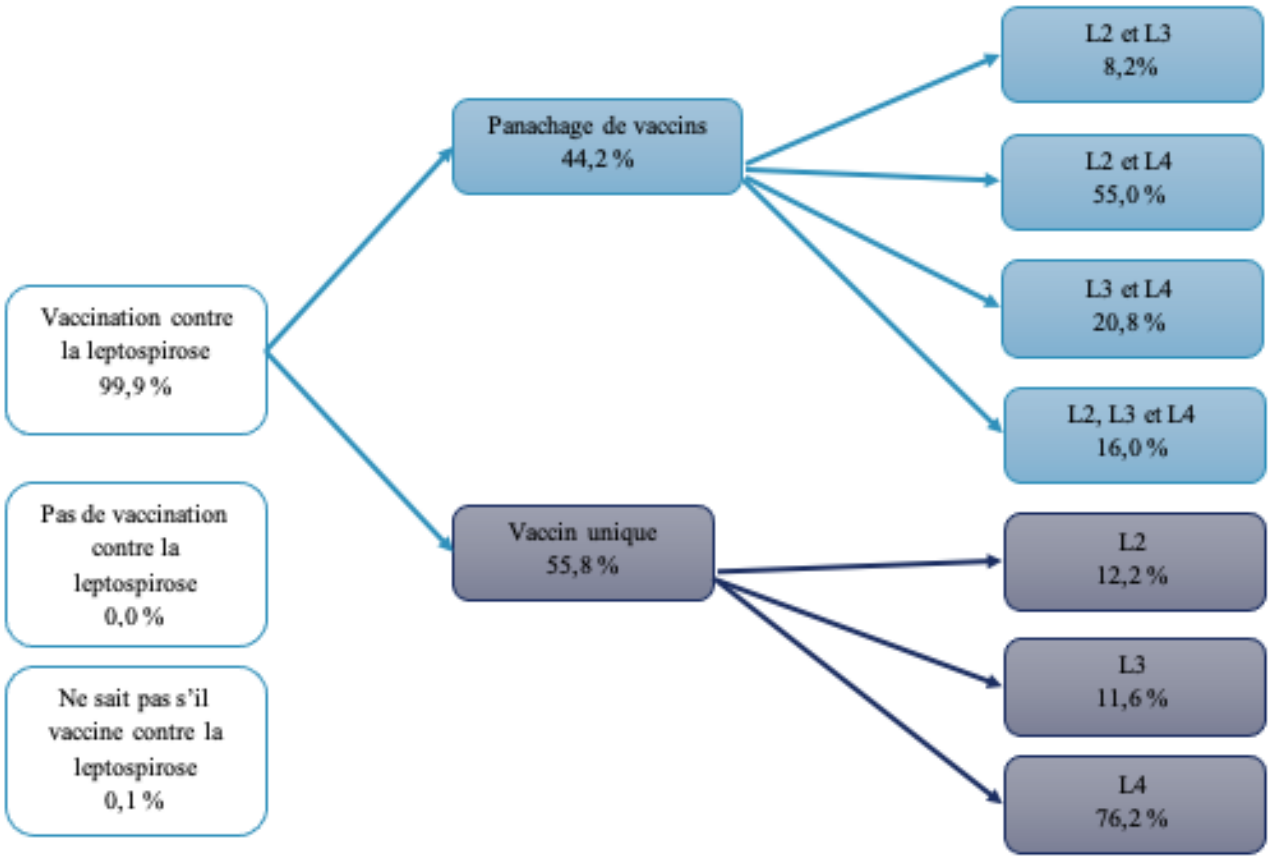


Figure 19 : Arbre des pratiques vaccinales adoptées par les répondants

Le vaccin le plus utilisé par les vétérinaires est le VERSICAN® L4 (41,2%, 355/862) suivi des deux autres vaccins L4 : CANIGEN® L4 et NOBIVAC® L4 par respectivement 29,2% (252/862) et 26,5% (228/862) des répondants. Les vaccins L3 sont les vaccins les moins utilisés, EURICAN® L-MULTI est utilisé par 24,3% (209/862) des répondants et VERSICAN® L3 est utilisé par seulement 3,8% (33/209) des répondants. En ce qui concerne le vaccin L2, CANIGEN® L et EURICAN® L sont utilisés par environ 21% des répondants chacun alors que NOBIVAC® LEPTO et VANGUARD® 7 sont très peu utilisés, par environ 6% des répondants (voir figure 20).

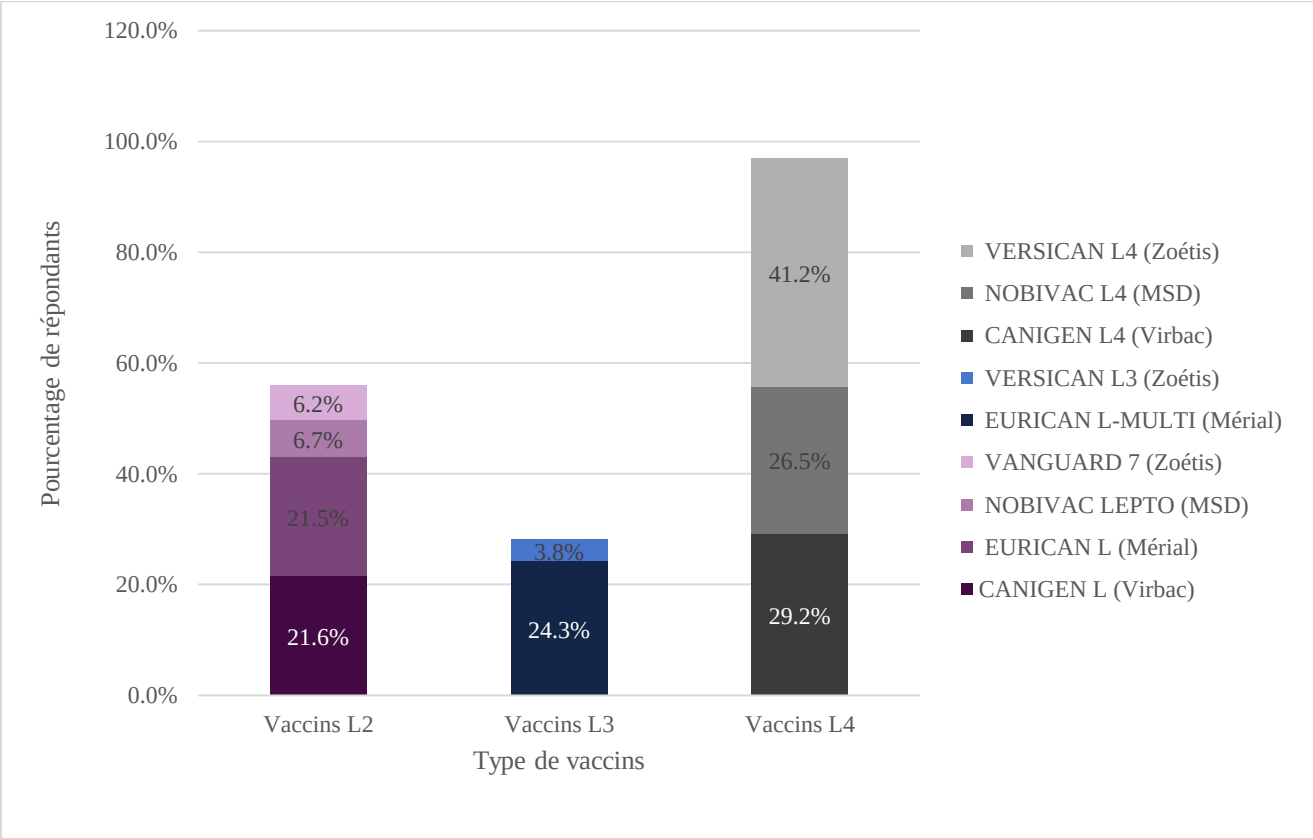


Figure 20 : Diagramme du pourcentage d'utilisateurs de chaque vaccin (n = 862)

3.5. Facteurs motivant les choix vaccinaux

3.5.1. Utilisateurs d'un panachage de vaccins

Parmi les utilisateurs d'un panachage de vaccins contre la leptospirose, 98,5% (375/381) ont justifié leur choix. Deux facteurs motivant l'utilisation d'un panachage de vaccins contre la leptospirose sont clairement mis en évidence : pour répondre à une demande du propriétaire (57,6%, 216/375) et pour adapter le vaccin au risque d'exposition du chien (72,8%, 273/375). Les deux autres propositions semblent secondaires avec seulement 18,7% (70/375) des vétérinaires qui adaptent le choix du vaccin en fonction de la taille du chien et 7,0% (26/375) des vétérinaires qui changent de vaccin en fonction des conditions commerciales qui leur sont proposées (voir figure 21).

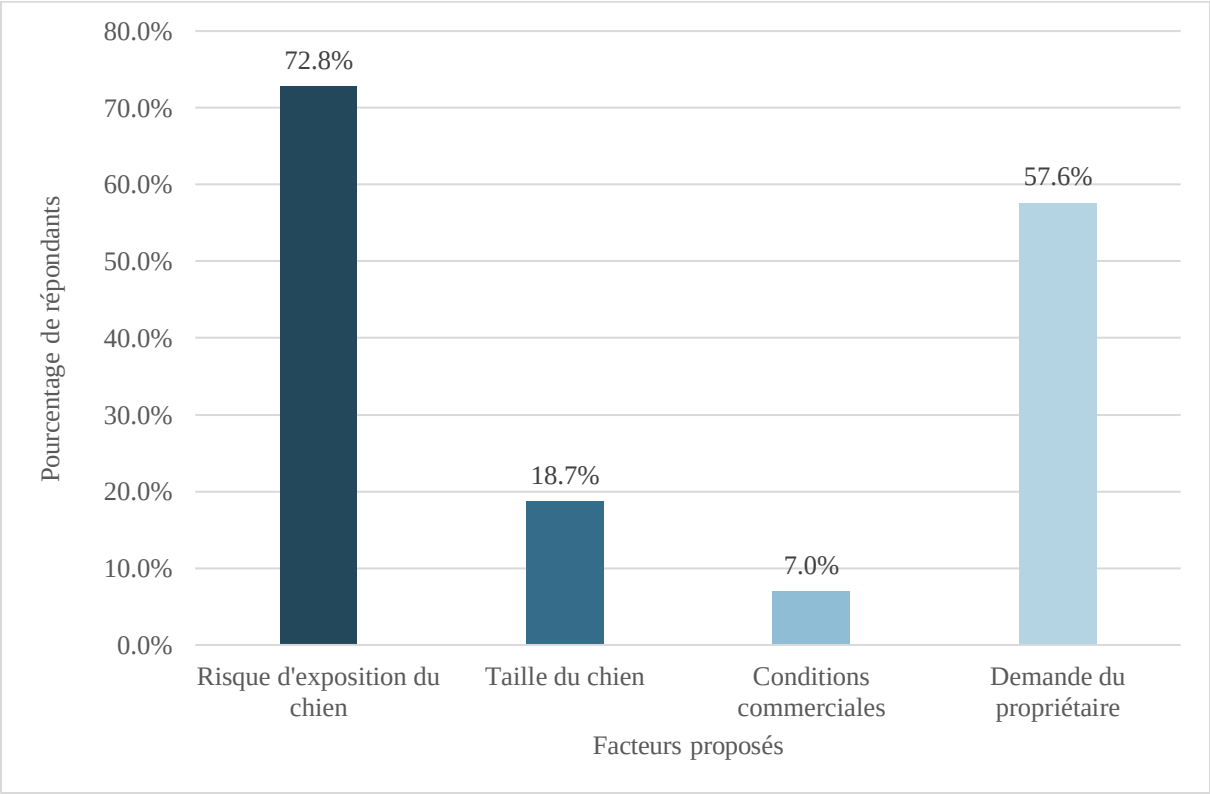


Figure 21 : Diagramme en pourcentage montrant les facteurs motivant l'utilisation d'un panachage de vaccin (n = 375)

3.5.2. Utilisateurs d'un unique type de vaccin contre la leptospirose

3.5.2.1. Utilisation de L2 plutôt que L3 ou L4

Seulement 5,3 % (3/57) des utilisateurs de L2 n'ont pas répondu à la question permettant de justifier l'utilisation de L2 plutôt que L3 et 3,5% (2/57) à la question permettant de justifier l'utilisation de L2 plutôt que L4.

En premier lieu, les utilisateurs de L2 pensent que le risque d'exposition aux sérogroupes supplémentaires contenus dans L3 et L4 ne justifie pas l'utilisation de ces vaccins. Les utilisateurs de L2, évoquant un faible risque d'exposition aux sérogroupes supplémentaires dans L3 et L4, représentent respectivement 63,0% (34/54) et 61,8% (34/55) des utilisateurs de L2. Le deuxième facteur est le risque lié à la vaccination L3 ou L4 qui serait trop important par rapport aux bénéfices apportés avec respectivement 35,2% (19/54) et 49,1% (27/55) des utilisateurs de L2. Mais la décision de ne pas vacciner ou d'utiliser les vaccins L3 ou L4 est due à l'observation d'effets indésirables consécutifs à la vaccination pour seulement 14,8% (9/54) et 16,4% (9/55) des utilisateurs de L2. Il semblerait que les effets secondaires soient plus souvent redoutés qu'observés surtout pour L4. En effet, 27,3% (15/55) des utilisateurs de L2 décident de ne pas vacciner avec L4 ou d'arrêter du fait de la connaissance d'effets secondaires trop importants liés à la vaccination L4 par des confrères ou les réseaux sociaux (voir tableau X).

Tableau X : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L2 plutôt que de L3 ou de L4 (n = 54 et 55, respectivement)

Facteurs motivant l'utilisation de L2	% d'utilisateurs de L2 plutôt que L3	% d'utilisateurs de L2 plutôt que L4
Risque d'exposition ne justifiant pas l'utilisation de L3 ou L4	**63,0**	**61,8**
Risque lié à la vaccination L3 ou L4 trop important	**35,2**	**49,1**
Effets indésirables redoutés justifiant la non-vaccination L3 ou L4	**16,7**	**27,3**
Observation d'effets indésirables justifiant l'arrêt de L3 ou L4	14,8	16,4
Adoption avec adhésion des pratiques de la clinique	14,8	14,6
Renseignements scientifiques en faveur de L2	9,3	9,1
Adoption sans adhésion des pratiques de la clinique (préférence L3 ou L4)	3,7	3,6
Renseignements auprès du délégué commercial en faveur de L2	3,7	3,6
Autres	5,6	1,8
Conditions commerciales en faveur de L2	0,0	0,0

3.5.2.2. Utilisation de L3 plutôt que L2 ou L4

Parmi les utilisateurs de L3, 5,6% (3/54) des vétérinaires n'ont pas répondu à la question permettant de justifier l'utilisation de L3 plutôt que L2.

La majorité des utilisateurs de L3 (72,5%, 37/51), rapportent utiliser L3 plutôt que L2 car L3 a un avantage médical important et le risque lié à la vaccination L3 est moindre par rapport à cet avantage. Le risque d'exposition justifiant l'ajout d'une souche supplémentaire laisse préférer L3 à L2 à 49,0% (25/51) des utilisateurs de L3. Le troisième facteur motivant l'utilisation de L3 plutôt que L2 est les renseignements auprès de la presse scientifique ou lors de congrès. Parmi les utilisateurs de L3, aucun ne préfèrerait utiliser L2. Par ailleurs, 3,9% (2/51) des utilisateurs de L3 avouent que les conditions commerciales influencent leurs choix vaccinaux (voir tableau XI).

Tableau XI : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L3 plutôt que de L2 (n = 51)

Facteurs motivant l'utilisation de L3	% d'utilisateurs de L3 plutôt que L2
Avantage médical de L3	**72,5**
Risque d'exposition justifiant l'ajout d'une souche supplémentaire à L2	**49,0**
Renseignements scientifiques en faveur de L3	**29,4**
Renseignements auprès du délégué commercial en faveur de L3	19,1
Adoption avec adhésion des pratiques de la clinique	13,7
Autres	3,9
Conditions commerciales en faveur de L3	3,9
Adoption sans adhésion des pratiques de la clinique (préférence L2)	0,0

Parmi les utilisateurs de L3, 7,4% (4/54) des vétérinaires n'ont pas répondu à la question permettant de justifier l'utilisation de L3 plutôt que L4.

Le facteur prédominant justifiant l'utilisation de L3 plutôt que L4 est la connaissance d'effets secondaires rapportés par des confrères ou les réseaux sociaux avec 46,0% (23/50) des utilisateurs de L3 invoquant cet argument. Le deuxième facteur est le risque lié à la vaccination L4 qui serait supérieur à l'avantage médical de L4 avec 34,0% (17/50) des utilisateurs de L3 qui évoquent cet argument. Mais seulement 12,0% (9/50) des utilisateurs de L3 affirment ne pas utiliser L4 car ils ont observé des effets indésirables avec L4. Pour les répondants ayant sélectionné l'option « autre », trois vétérinaires précisent qu'ils ont un contrat avec le laboratoire Mérial, ils n'utilisent donc pas de vaccin L4 car ce laboratoire ne commercialise pas de vaccin L4. Le pourcentage réel de vétérinaires ayant choisi de vacciner L3 plutôt que L4 en fonction des propositions commerciales est de 8,0% (4/50) (voir tableau XII).

Tableau XII : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L3 plutôt que de L4 (n = 50)

Facteurs motivant l'utilisation de L3	% d'utilisateurs de L3 plutôt que L4
Effets indésirables redoutés justifiant la non-vaccination L4	**46,0**
Risque lié à la vaccination L4 trop important par rapport à L3	**34,0**
Adoption avec adhésion des pratiques de la clinique	18,0
Observation d'effets indésirables justifiant l'arrêt de L4	12,0
Risque d'exposition ne justifiant pas l'utilisation de L4	12,0
Autres	10,0
Adoption sans adhésion des pratiques de la clinique (préférence L4)	8,0
Renseignements auprès du délégué commercial en faveur de L3	6,0
Conditions commerciales en faveur de L3	2,0
Renseignements scientifiques en faveur de L3	2,0

3.5.2.3. Utilisation de L4 plutôt que L2 ou L3

Parmi les utilisateurs de L4, 2,0% (7/356), n'ont pas répondu à la question permettant de justifier l'utilisation de L4 plutôt que L2 ou L3.

Pour les utilisateurs du vaccin L4, la motivation principale est d'ajouter des souches supplémentaires à L2 ou L3 car les chiens ont un risque d'exposition à ces souches. C'est l'avis de 68,5% (239/356) des utilisateurs de L4 lorsque qu'ils comparent L4 avec L2 et 63,6%, (222/349) lorsqu'ils comparent L4 avec L3. Le deuxième argument majoritaire (57,3% en comparant avec L2 et 58,7% avec L3) rapporté par les utilisateurs de L4 est l'avantage médical apporté par L4 qui serait supérieur au risque lié à la vaccination par L4. En outre, plus de 40% des utilisateurs de L4 affirment que les connaissances scientifiques sur le vaccin L4 sont un facteur de choix pour leur pratique vaccinale. Dix vétérinaires, ayant coché l'option « autre » lors de la justification de L4 par rapport à L2 ou L3, ont précisé que la prise en charge de cas

de leptospirose à Australis chez un chien vacciné L2 ou L3 les a incités à l'utilisation de L4 (voir tableau XIII).

Tableau XIII : Pourcentage de vétérinaires en fonction des facteurs justifiant l'utilisation de L4 plutôt que de L2 ou de L3 (n = 349)

Facteurs motivant l'utilisation de L4	% d'utilisateurs de L4 plutôt que L2	% d'utilisateurs de L4 plutôt que L3
Risque d'exposition justifiant l'ajout de souches supplémentaires à L2 ou L3	**68,5**	**63,6**
Avantage médical de L4	**57,3**	**58,7**
Renseignements scientifiques en faveur de L4	**43,3**	**40,1**
Adoption avec adhésion des pratiques de la clinique	10,9	9,7
Renseignements auprès du délégué commercial en faveur de L4	5,2	4,3
Autres	4,9	4,0
Conditions commerciales en faveur de L4	1,2	2,0
Adoption sans adhésion des pratiques de la clinique (préférence L2 ou L3)	0,3	0,3

3.5.3. Bilan sur les facteurs motivant les pratiques vaccinales de vétérinaires

Le risque d'exposition du chien à la leptospirose est le plus souvent évoqué par les vétérinaires pour justifier leurs choix vaccinaux, même si cet argument entraine des pratiques vaccinales différentes. En effet, la majorité des utilisateurs d'un panachage de vaccins choisissent le vaccin qu'ils vont utiliser en fonction du risque estimé d'exposition du chien aux différentes souches vaccinales. La majorité des utilisateurs de L2 ne considère pas le risque d'exposition aux sérogroupes supplémentaires présents dans L3 et L4 suffisant pour justifier leur utilisation alors que les utilisateurs de L3 et L4 préfèrent utiliser des vaccins protégeant contre des sérogroupes supplémentaires du fait du risque d'exposition du chien à ces sérogroupes.

Les arguments remettant en cause la balance bénéfice risque du vaccin L4, sont évoqués en première ou en deuxième position par les utilisateurs des vaccins L2 et L3. Mais que ce soit pour justifier l'utilisation de L2 plutôt que L3 ou de L2 et L3 plutôt que L4, le pourcentage de

répondants qui ont eu connaissance d'effets indésirables plus importants avec le vaccin contenant des sérogroupes supplémentaires est plus important que le pourcentage de répondants qui ont observé ces effets secondaires.

Après le risque d'exposition du chien à la leptospirose, les avantages médicaux des vaccins et les renseignements scientifiques sont les deux arguments les plus invoqués par les vétérinaires vaccinant avec des sérogroupes supplémentaires.

L'influence des propriétaires semble aussi un facteur important dans le choix des pratiques vaccinales des vétérinaires. En effet, 78,5% (216/375) des utilisateurs de panachage de vaccins, ont opté pour ce choix afin d'adapter le protocole à la demande des propriétaires. De plus, dans l'encadré dédié aux commentaires libres, neufs vétérinaires précisent que beaucoup d'éleveurs refusent l'utilisation de L4 sur leur chien et parfois ils fournissent des documents aux personnes adoptant leur chien avec l'indication de refuser la vaccination L4.

Une des propositions pour la justification de l'utilisation d'un panachage de vaccins était « j'adapte mon protocole en fonction de la taille du chien ». Il ne semble pas que la taille ait une influence majeure dans les choix vaccinaux mais quatre vétérinaires ont précisé dans les commentaires libres, que ce n'était pas la taille du chien qu'ils prenaient en compte mais l'âge avec un protocole différent chez les chiots et chez les chiens adultes.

3.6. Effets secondaires des vaccins

3.6.1. Vaccins L2

Des pourcentages homogènes et élevés d'utilisateurs des vaccins CANIGEN® L, EURICAN® L et NOBIVAC® LEPTO ne rapportent aucun effet secondaire lié à leur administration (entre 75,5%, 148/196 et 85,3%, 52/61). Ces pourcentages ne sont pas significativement différents (p entre 0,16 et 0,68). Les utilisateurs de VANGUARD® 7 ne rapportant aucun effet secondaire (56,7%, 34/60) sont aussi majoritaires mais en pourcentage plus faible que pour les utilisateurs d'autres vaccins L2 ($p < 0,001$, $p = 0,001$ et $p = 0,008$, en comparant respectivement avec le pourcentage d'utilisateur d'EURICAN® L, NOBIVAC® LEPTO et CANIGEN® L ne rapportant aucun effet secondaire). En effet, pour VANGUARD® 7, un pourcentage plus important de vétérinaires rapporte avoir déjà observé des effets indésirables de type réactions locales mineures par rapport à ceux utilisant EURICAN® L et NOBIVAC® LEPTO ($p = 0,01$ et 0,006, respectivement). La différence entre les pourcentages d'utilisateurs de

VANGUARD® 7 et de CANIGEN® L observant des réactions locales mineures n'est pas significative (p = 0,09). Les utilisateurs de VANGUARD® 7 observent plus de réactions locales importantes au point d'injection (16,7%, 10/60) que les utilisateurs de CANIGEN® L (4,1%, 8/196, p = 0,02), EURICAN® L (1,1%, 2/187, p < 0,001) et NOBIVAC® LEPTO (1,6%, 1/61, p = 0,01). De même, les utilisateurs de VANGUARD® 7 observent plus de réactions générales, passagères et d'intensité modérée que les utilisateurs de NOBIVAC® LEPTO (p = 0,02). En outre, entre le VANGUARD® 7 et l'EURICAN® L ou CANIGEN® L, les pourcentages d'utilisateurs observant ces réactions générales ne sont pas significativement différents (p = 0,2 et 0,1, respectivement). Concernant les réactions d'hypersensibilité majeure, elles ont été observées par les utilisateurs d'EURICAN® L (12,3%, 23/187), de VANGUARD® 7 (11,7%, 7/60), de NOBIVAC® LEPTO (8,2%, 5/61) et enfin de CANIGEN® L (4,6%, 9/196). Seuls les utilisateurs d'EURICAN® L observent plus de réactions d'hypersensibilité majeure que les utilisateurs de CANIGEN® L (p = 0,01). Un très faible pourcentage d'utilisateurs des vaccins L2 rapportent avoir déjà observés les deux autres effets indésirables graves listés dans l'enquête. Aucun utilisateur de NOBIVAC® LEPTO ou de VANGUARD® 7 n'a observé des anomalies hématologiques ou des réactions de type polyarthrite à la suite de l'administration de ces deux vaccins. Pour EURICAN® L, 0,5% (1/187) des utilisateurs ont déjà observé des anomalies hématologiques et/ou des réactions différées de type polyarthrite (voir figure 22).

Au bilan, un pourcentage souvent plus important d'utilisateurs ont rapporté avoir observé des effets secondaires locaux ou passagers non vitaux après administration de VANGUARD® 7. Mais des effets graves, comme des réactions d'hypersensibilité majeure, ont déjà été observées par un faible pourcentage de vétérinaires (environ 12% des utilisateurs d'EURICAN® L et de VANGUARD® 7). Les réactions de type polyarthrite ou anomalies hématologiques ont été observées par un ou aucun vétérinaire (voir figure 22).

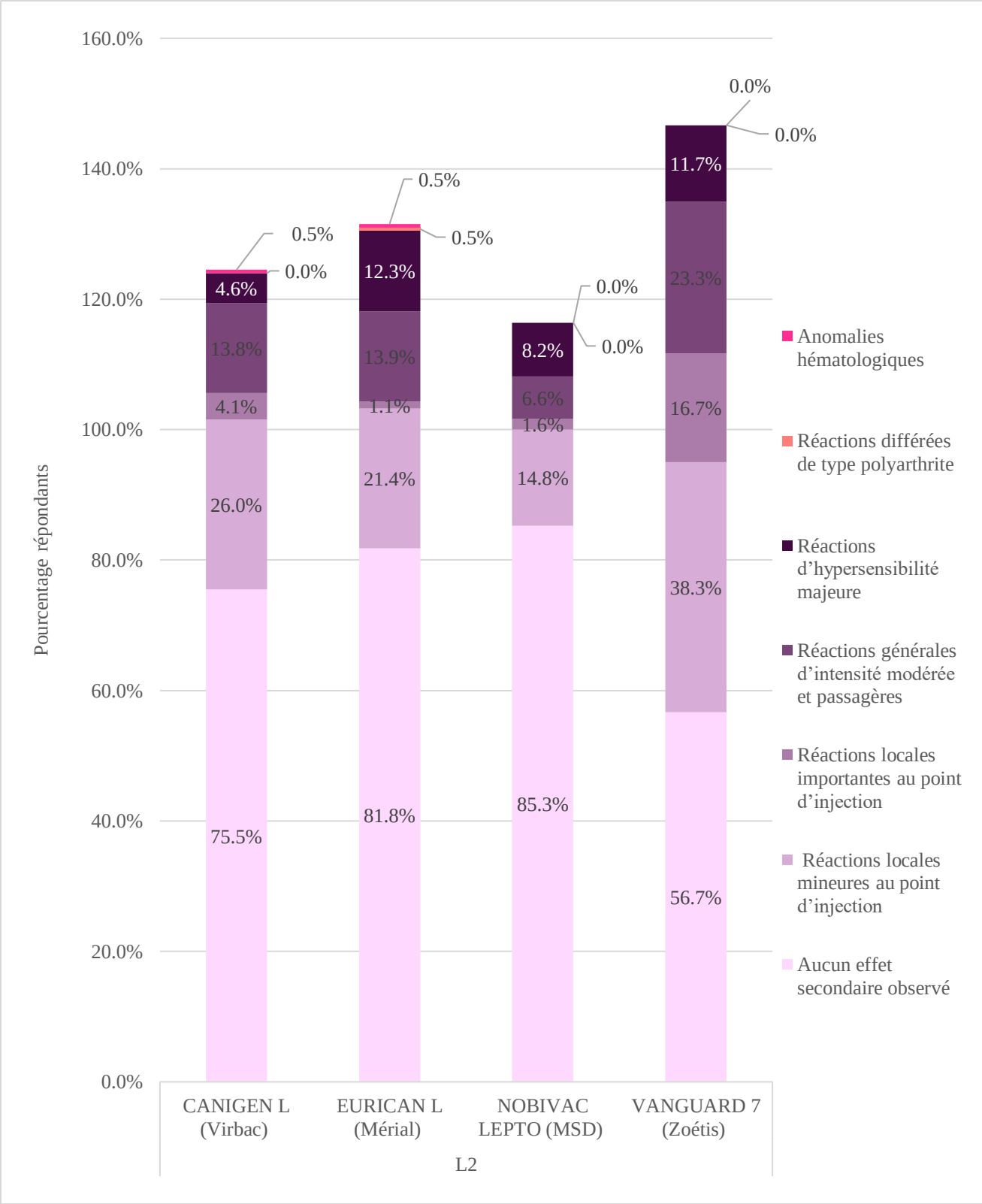


Figure 22 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L2 (CANIGEN L n = 196 ; EURICAN L n = 187 ; NOBIVAC LEPTO n = 61 ; VANGUARD 7 n = 60)

3.6.2. Vaccins L3

Pour les deux vaccins L3, l'adjuvé (VERSICAN® L3) et le non adjuvé (EURICAN® L-MULTI), le pourcentage d'utilisateurs n'observant aucun effet secondaire est plus faible que le pourcentage d'utilisateurs des vaccins L2 CANIGEN® L, EURICAN® L et NOBIVAC® LEPTO : 61,7% (129/209) des utilisateurs d'EURICAN® L-MULTI ($p = 0,004$, $p = 0,001$ et $p<0,001$, en comparant respectivement avec les pourcentages des trois vaccins L2 cités ci-dessus) et 51,4% (18/35) des utilisateurs de VERSICAN® L3 ($p = 0,007$ en comparant avec celui de CANIGEN® L et $p < 0,001$, en comparant avec ceux d' EURICAN® L et de NOBIVAC® LEPTO ; voir figure 23).

Comme pour les vaccins L2, les réactions locales mineures au point d'injection sont observées par le plus grand pourcentage de vétérinaires. Elles ont déjà été observées par 34,9% (73/209) des utilisateurs d'EURICAN® L-MULTI et par 45,7% (16/35) des utilisateurs de VERSICAN® L3. La différence entre les pourcentages d'utilisateurs des vaccins L3 observant des réactions locales mineures n'est pas significative ($p=0,30$; voir figures 22 et 23). Concernant les réactions locales importantes au point d'injection, un pourcentage cinq fois plus élevé d'utilisateurs de VERSICAN® L3 ont observé cet effet par rapport à EURICAN® L-MULTI (20%, 7/35 pour VERSICAN® L3 et 4,3%, 9/209 pour EURICAN® L-MULTI, $p = 0,003$). Les réactions générales, passagères et d'intensité modérée ont été observées par des pourcentages équivalents de vétérinaires utilisant les deux vaccins L3, environ 25% ($p=0,68$). Ces pourcentages d'utilisateurs d'EURICAN® L-MULTI et de VERSICAN® L3 rapportant ces réactions générales post-vaccination L3 sont plus élevés que le pourcentage d'utilisateurs de NOBIVAC® LEPTO rapportant ces mêmes réactions suite à l'utilisation du NOBIVAC® LEPTO ($p = 0,006$ et 0,008, respectivement, voir figures 22 et 23). Les réactions graves d'hypersensibilité majeure ont été observées par environ 15% des utilisateurs des différents vaccins L3 ($p=0,42$). Les pourcentages d'utilisateurs de chaque vaccin L3 observant des réactions graves d'hypersensibilité majeure semblent légèrement supérieurs à celui des utilisateurs de L2. Mais, seuls les pourcentages d'utilisateurs d'EURICAN® L-MULTI (18,7%, 49/209) et de CANIGEN® L (4,6%, 9/196), observant des réactions graves d'hypersensibilité majeure suite à l'utilisation respective de leur vaccin, sont significativement différents ($p < 0,001$). Les anomalies hématologiques et les réactions différées de type polyarthrite ont été

observées par un pourcentage d'utilisateurs de VERSICAN® L3 équivalent à celui d'EURICAN® L-MULTI (p = 0,1 et 0,4, respectivement). L'observation de ces effets indésirables ne concerne que 1/35 utilisateurs du VERSICAN® L3 (voir figure 23).

Au bilan, des effets secondaires semblent être rapportés par un plus grand nombre d'utilisateurs de vaccins L3 que de vaccins L2. Les réactions d'hypersensibilité majeure sont rapportées par un nombre modéré d'utilisateurs mais les autres réactions graves (anomalies hématologiques, polyarthrite) n'ont été observées que par un très faible nombre de vétérinaires. Les réactions observées en pratique quotidienne sont au final des réactions qui ont une faible incidence sur la santé des animaux (voir figure 23).

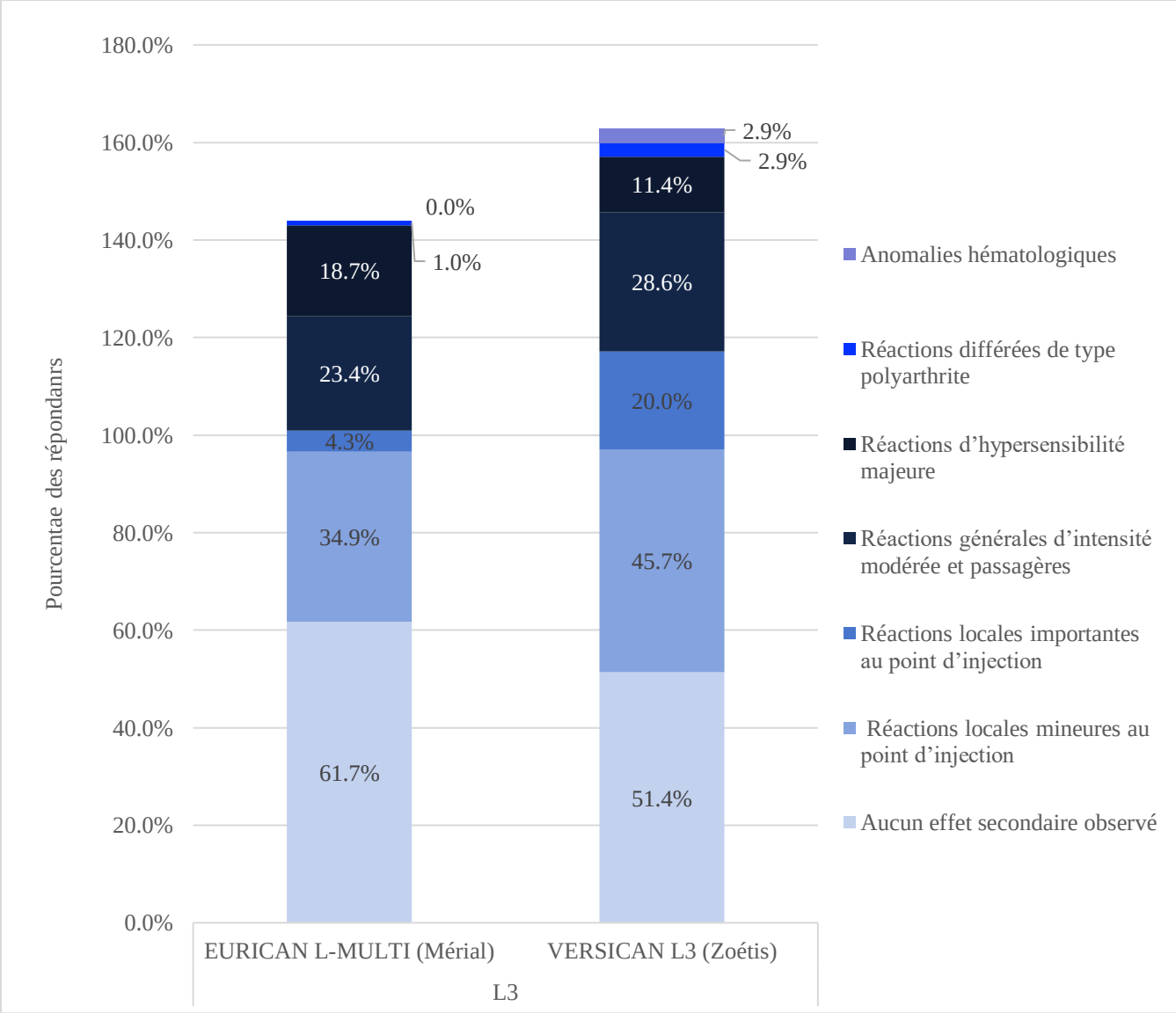


Figure 23 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L3 (EURICAN L-MULTI n = 209 ; VERSICAN L3 n = 35)

3.6.3. Vaccins L4

Concernant les vaccins non adjuvés CANIGEN® L4 et NOBIVAC® L4, les pourcentages d'utilisateurs n'observant aucun effet secondaire sont équivalents : 56,9% (145/255) et 55,3% (136/246) respectivement ($p = 0,79$). En revanche, le pourcentage d'utilisateurs de VERSICAN® L4 n'observant aucun effet secondaire à la suite de l'administration de ce vaccin (26,6%, 93/361) est plus faible que ceux des utilisateurs de CANIGEN® L4 ($p < 0,001$) et NOBIVAC® L4 ($p < 0,001$). En effet, les utilisateurs du VERSICAN® L4 observent presque deux fois plus de réactions locales mineures au point d'injection (69%, 249/361) et des réactions générales, passagères et d'intensité modérée (49,3%, 178/361) que les utilisateurs de CANIGEN® L4 ($p < 0,001$) et NOBIVAC® L4 ($p < 0,001$). De même, le pourcentage d'utilisateurs de VERSICAN® L4 observant des réactions locales importantes au point d'injection (30,2%, 109/361) est supérieur à ceux des utilisateurs de CANIGEN® L4 (9,0%, 23/255, $p < 0,001$) et de NOBIVAC® L4 (5,7%, 14/246, $p <0,001$). En revanche, les réactions d'hypersensibilité majeure sont rapportées par des pourcentages équivalents de vétérinaires (p entre 0,1 et 0,75) : 10,2% (26/255) des utilisateurs de CANIGEN® L4, 15,5% (38/246) des utilisateurs de NOBIVAC® L4 et 11,4% (41/361) des utilisateurs de VERSICAN® L4. Les deux autres réactions graves de type anomalies hématologiques et réactions de type polyarthrite ont été observées par un très faible pourcentage d'utilisateurs quel que soit le vaccin. Ces pourcentages ne sont pas significativement supérieurs pour le NOBIVAC® L4 ($p > 0,05$).

Au bilan, un plus grand pourcentage d'utilisateurs du vaccin VERSICAN® L4 rapportent des effets secondaires liés à son utilisation. La majorité des effets indésirables rapportés sont soit locaux, soit généraux, passagers et d'intensité modérée. Pour les effets secondaires graves, le VERSICAN® L4 ne se démarque pas des autres vaccins. Les effets secondaires rapportés pour les autres vaccins L4 sont dans des proportions similaires aux vaccins L3 (voir figure 24). Les utilisateurs de CANIGEN® L4 et de NOBIVAC® L4 n'ont observé aucun des effets secondaires listés dans l'enquête dans des pourcentages significativement différents (p entre 0,1 et 0,91).

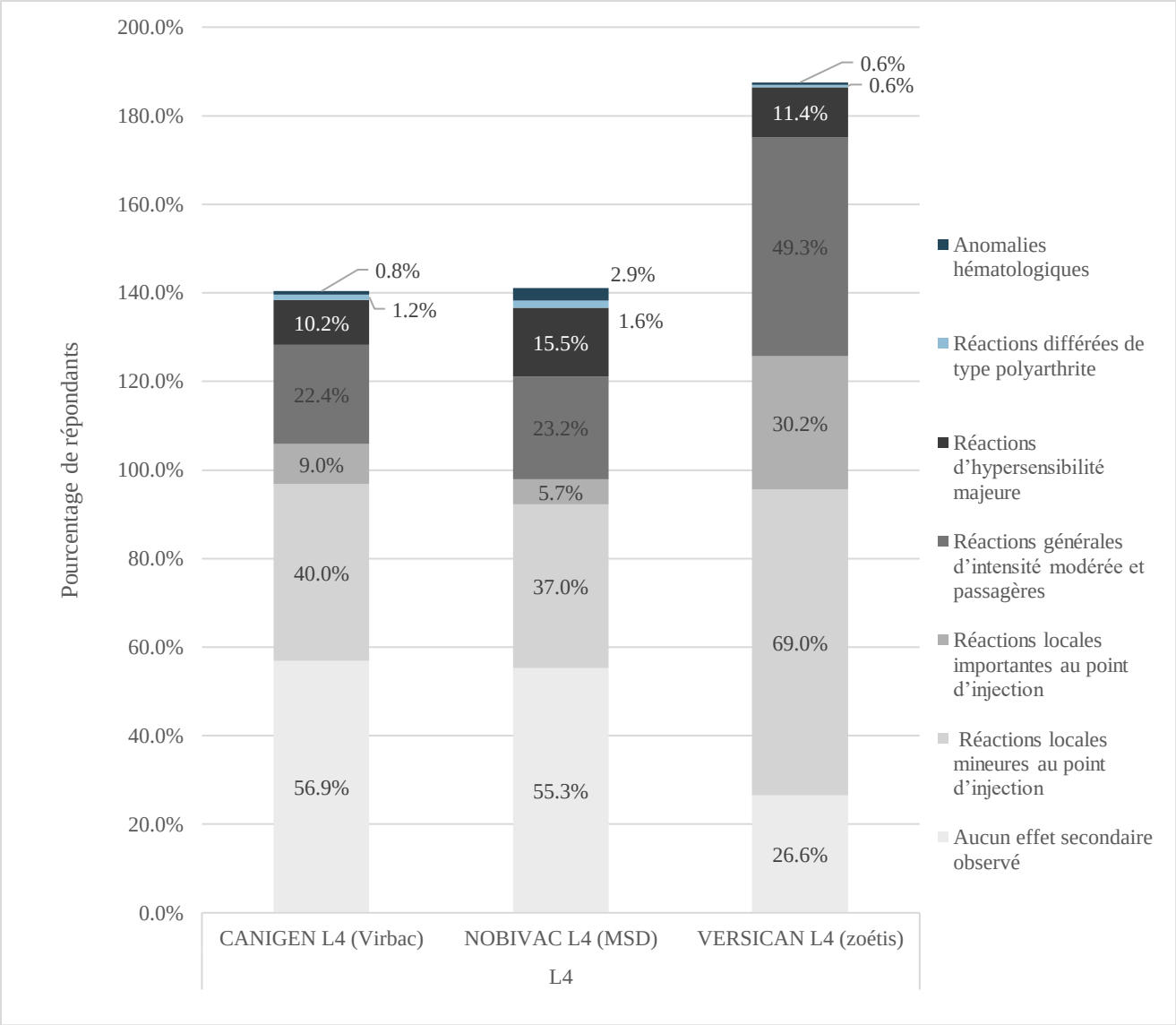


Figure 24 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L4 (CANIGEN L4 n = 255 ; NOBIVAC L4 n = 246 ; VERSICAN L4 n = 361)

Les vaccins L4 sont classés en deux catégories, les vaccins non adjuvés (CANIGEN® L4 et NOBIVAC® L4) et les vaccins adjuvés (VERSICAN® L4) pour analyser les effets secondaires comparatifs de ces deux catégories de vaccins (voir figure 25). Nous observons que pour les vaccins non adjuvés L4, 56,3% (237/421) des utilisateurs n'observent aucun effet secondaire. Pour les vaccins adjuvés, un pourcentage plus faible d'utilisateurs (26,6%, 93/361) n'observe aucun effet secondaire ($p < 0,001$). Les effets secondaires observés par le pourcentage le plus important d'utilisateurs de vaccins adjuvés (69,0%, 249/361) et non adjuvés (40,1%, 169/421) L4 sont les réactions locales mineures au point d'injection. Les utilisateurs de vaccins adjuvés

observent plus de réactions locales mineures que les utilisateurs de vaccins non adjuvés L4 ($p < 0,001$). Le pourcentage d'utilisateurs de vaccins adjuvés observant des réactions locales importantes au point d'injection est environ quatre fois plus important que celui des vaccins non adjuvés ($p < 0,001$). De même le pourcentage d'utilisateurs de vaccins adjuvés observant des réactions générales, passagères et d'intensité modérée est deux fois plus élevé que celui des utilisateurs de vaccins non adjuvés ($p < 0,001$). En revanche, pour les effets indésirables graves de type réaction d'hypersensibilité majeure, réaction de type polyarthrite et anomalies hématologiques, les résultats sont similaires entre les vaccins adjuvés et non adjuvés ($p > 0,05$). Les réactions différées de type polyarthrite et les anomalies hématologiques sont rapportées par un très faible pourcentage d'utilisateurs quel que soit le type de vaccin L4 (<2%).

Au bilan, que ce soit pour les vaccins L4 ou L3, les vaccins adjuvés entrainent significativement plus de réactions locales mineures et surtout des réactions importantes au point d'injection. Les réactions générales, passagères et d'intensité modérée sont aussi observées par un pourcentage significativement plus important d'utilisateurs de vaccins L4 adjuvés que non adjuvés mais dans des proportions similaires pour les utilisateurs de vaccins L3 adjuvés ou non adjuvés. Concernant les réactions graves d'hypersensibilité majeure, de polyarthrite ou pour les anomalies hématologiques, les résultats sont similaires que les vaccins soient adjuvés ou non (voir figure 25).

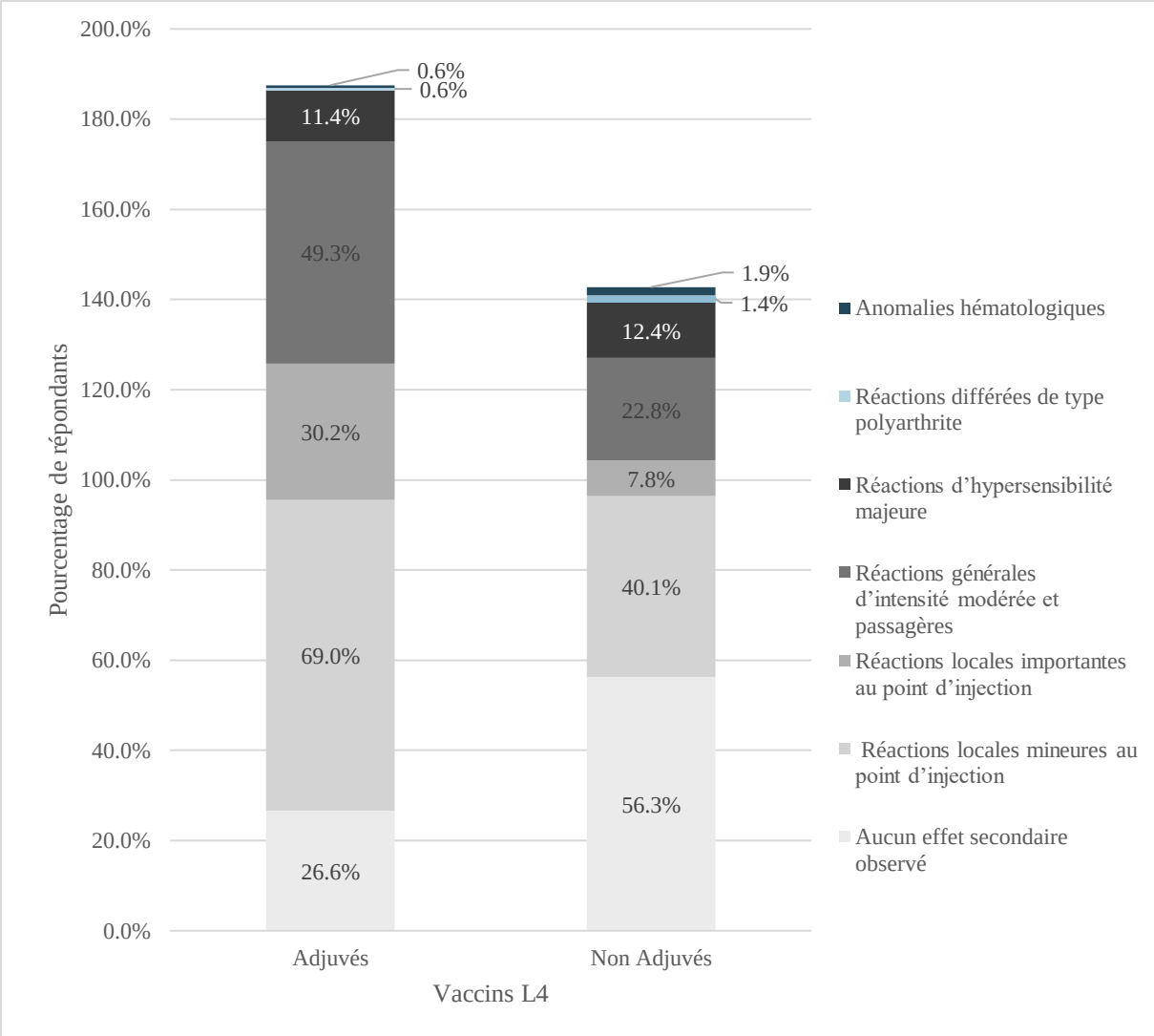


Figure 25 : Diagramme des pourcentages de répondants ayant déjà observé des effets secondaires avec les vaccins L4 adjuvés ou non adjuvés (adjuvés n = 361 ; non adjuvés n = 421)

3.6.4. Bilan sur les effets secondaires des vaccins

Plus des 2/3 des utilisateurs des vaccins L2 CANIGEN® L, EURICAN® L et NOBIVAC® LEPTO n'observent aucun effet secondaire alors que ce pourcentage est plus faible (environ 55%) pour les utilisateurs des vaccins L2 VANGUARD® 7, L3 et L4 non adjuvés. Ce pourcentage est encore nettement plus faible (26,6%, 93/361) parmi les utilisateurs du vaccin adjuvé VERSICAN® L4.

Les effets secondaires rapportés par le plus grand nombre de vétérinaires sont les réactions locales mineures suivies des réactions générales, passagères et d'intensité modérée.

L'observation de ces réactions bénignes est plus fréquente pour les vaccins adjuvés L4 et le VANGUARD® 7.

Les utilisateurs de vaccins adjuvés L3 et L4 et de VANGUARD® 7 observent des réactions locales importantes au point d'injection plus fréquemment que les utilisateurs des autres vaccins.

Les réactions d'hypersensibilité majeure sont observées par moins d'un quart des utilisateurs quel que soit le type de vaccin (entre 10,2% et 18,7%).

Les réactions différées de type polyarthrite et les anomalies hématologiques ne sont observées que par un très faible nombre d'utilisateurs voire par aucun quel que soit le vaccin considéré.

3.6.5. Analyse du risque spécifique de la vaccination contre la leptospirose par rapport au risque usuel d'une vaccination

Parmi les répondants de l'enquête, 18,5% (158/857) estiment que la vaccination contre la leptospirose ne représente pas de risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination. La question était posée de la manière suivante : « Parmi la liste de vaccins ci-dessous, cochez celui ou ceux qui présentent selon vous un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination ». Les réponses proposées étaient : « les vaccins L2 », chaque nom commercial des vaccins L3 et L4, « aucun » et « je ne sais pas ». Pour cette question, 43,3% (371/857) des vétérinaires ont répondu « je ne sais pas ». Parmi ceux qui ont répondu « je ne sais pas », 3,0% (11/371) ont aussi coché au moins une autre réponse pour cette question. Soit ils ont répondu « je ne sais pas » et un vaccin (1,4%, 5/371), soit « je ne sais pas » et « aucun » (1,6%, 6/371). Finalement, moins de 40% des vétérinaires (38,3%, 328/857) estiment que la vaccination contre la leptospirose entraine un risque plus important d'effets secondaires que les autres vaccins utilisés en médecine canine. Ce résultat est significativement inférieur au pourcentage de vétérinaires qui pensent que la vaccination contre la leptospirose n'entraine pas un risque accru d'effets secondaires par rapport aux autres vaccins utilisés en médecine canine ($p < 0,001$). Ce n'est pas exactement la vaccination contre la leptospirose qui semble être en cause mais le vaccin L4. En effet, seulement 0,5% (4/857) des répondants estiment que le vaccin L2 représente un risque supérieur au risque usuel lié à la vaccination et autour de 6% pour chacun des vaccins L3. En revanche, respectivement 13,8% (118/857) et 15,1% (129/857) des répondants estiment que le CANIGEN® L4 et le NOBIVAC® L4 sont à l'origine d'un risque d'effets secondaires supérieur à celui usuel inhérent à la vaccination. Le

nombre de vétérinaires ayant cité le VERSICAN® L4 est double de celui ayant cité les autres vaccins L4. En effet, 30,9% (265/857) des répondants estiment que le VERSICAN® L4 présente un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination. Parmi les vétérinaires qui estiment que la vaccination contre la leptospirose entraine un risque plus important d'effets secondaires, plus de la majorité ont mentionné le VERSICAN® L4 (80,8%, 265/328) (voir figure 26).

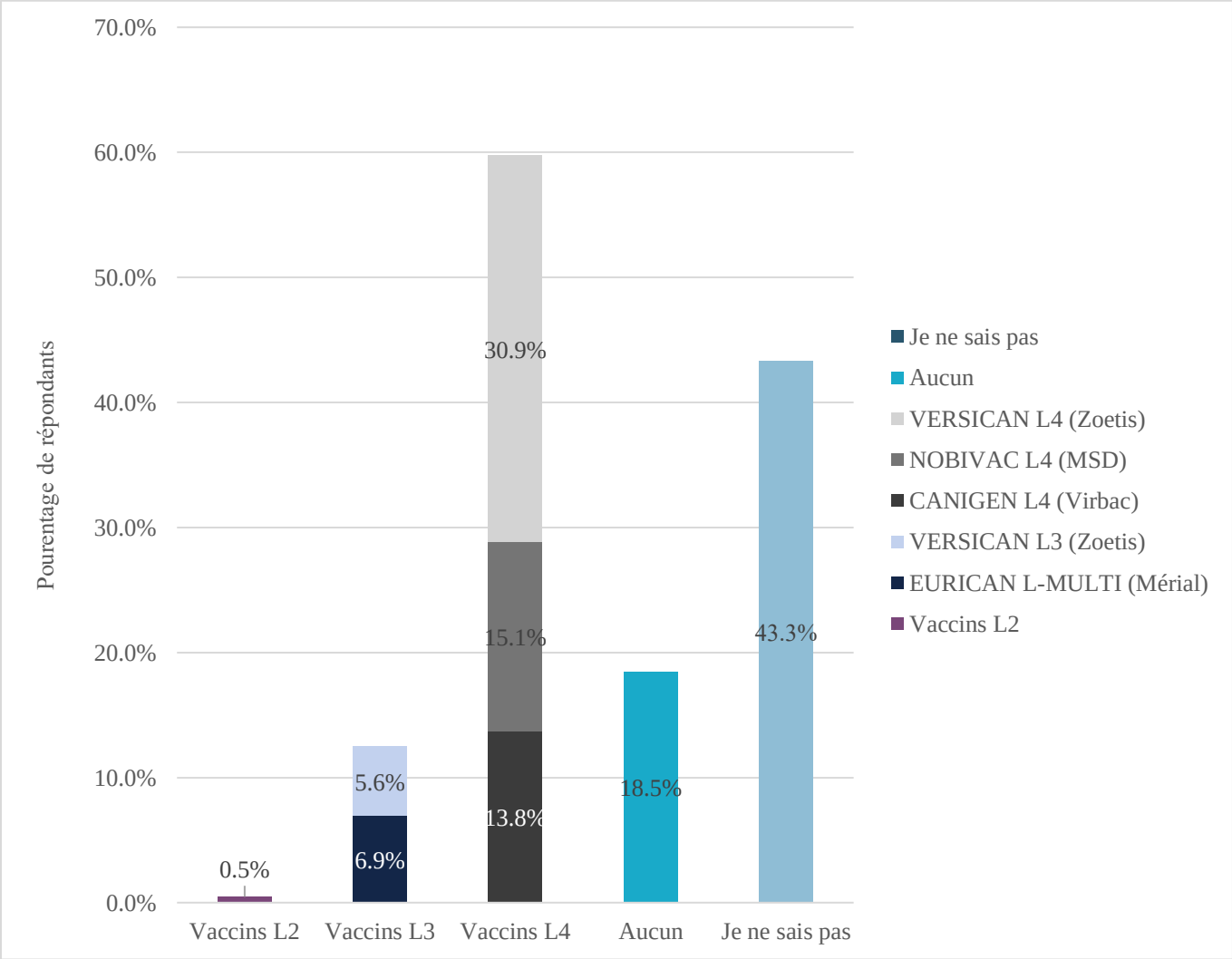


Figure 26 : Diagramme en pourcentage de répondants pensant qu'un type de vaccin contre la leptospirose présente un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination (n = 857)

4. Discussion

4.1. Une enquête représentative des pratiques vaccinales des vétérinaires français

4.1.1. Spectre de diffusion de l'enquête

L'étude a été distribuée à la majorité des vétérinaires canins de France. En effet, d'après l'atlas démographique de la profession vétérinaire 2020 (92), publié par l'Observatoire national démographique de la profession vétérinaire, 15 176 vétérinaires avec une activé canine exerçaient en France en 2019. Or, l'étude a été envoyée à 11 247 contacts, qui correspondaient soit à un vétérinaire soit à une clinique où plusieurs vétérinaires pouvaient avoir accès au lien du questionnaire. Le nombre de vétérinaires pouvant répondre au questionnaire est donc plus grand que le nombre de contacts. Le taux de réponses est exceptionnellement élevé (9,8%) pour ce type d'enquête où le taux moyen de réponses estimé est de 2% (d'après la société de recherche contractuelle (CRO) Cébiphar). Dans notre étude, il est légèrement surestimé car il est calculé par rapport au nombre de contacts. Malgré ce biais, le taux de réponses à cette enquête semble montrer un grand intérêt des vétérinaires pour le sujet.

Le fait de pouvoir participer à l'enquête plusieurs fois par le même lien a pu être à l'origine de doublons de réponses si un même vétérinaire a répondu plusieurs fois à l'enquête. Cette situation a pu avoir lieu si le répondant a été interrompu lors d'une première tentative de réponses et qu'il a participé à une deuxième tentative. Dans ce cas, la première tentative incomplète a été exclue de l'étude car nous avons choisi d'analyser seulement les enquêtes validées. L'accès à l'enquête par plusieurs vétérinaires d'une même structure permet de cibler les vétérinaires et non pas les cliniques vétérinaires même si nous n'avions pas toujours des adresses individuelles. En effet, des vétérinaires d'une même structure peuvent ne pas avoir le même point de vue sur les vaccinations, ni les mêmes motivations et donc des pratiques différentes peuvent coexister au sein de la structure.

4.1.2. Qualités des données

Le choix d'exploiter seulement les 863 enquêtes validées permet de vérifier la cohérence des réponses aux questions et d'augmenter la qualité de l'étude des résultats.

Deux types d'incohérences ont été identifiés dans certaines enquêtes : des questionnaires avec des réponses dans deux embranchements normalement exclusifs l'un de l'autre et des réponses sur l'utilisation de plusieurs vaccins contre la leptospirose dans l'embranchement des utilisateurs d'un unique vaccin. Par ailleurs, certains répondants commentent « ne pas avoir trouvé » le bon embranchement. Ces incohérences suggèrent une certaine difficulté des vétérinaires à résumer clairement leurs pratiques (utilisation d'un unique vaccin ou d'un panachage), pratiques plus nuancées que celles proposées dans le questionnaire. Par exemple, des vétérinaires peuvent utiliser le plus fréquemment un vaccin mais, certaines situations plus rares peuvent les conduire à modifier leur pratique habituelle. Ils ne se considèrent pas pour autant utilisateurs d'un panachage de vaccins. Les incohérences identifiées ne représentent que 3,5% (30/863) des enquêtes incluses. Les choix d'analyses de ces enquêtes sont cohérents et maintiennent une bonne qualité des données. En effet, les erreurs qui s'expliquent par le traitement des données par SurveysMonkey® ainsi que les réponses incohérentes liées à une erreur d'embranchement ont été exclues de l'analyse.

4.1.3. Représentativité des données

Les 863 répondants constituent un panel représentatif de vétérinaires de tout âge, localisés dans toute la France (métropolitaine et outre-mer) et exerçant dans des cliniques de différentes tailles.

Pour la majorité des régions, le pourcentage de répondants à l'enquête n'est pas significativement différent du pourcentage des vétérinaires inscrits au tableau de l'Ordre des vétérinaires en 2019 ($p > 0,05$ sauf pour les régions suivantes : Bretagne, Île-de-France et Normandie, voir tableau XIV) (92). Or la majorité des vétérinaires inscrits à l'Ordre (71%) ont une activité canine prédominante. Nous pouvons donc conclure que les données récoltées sont représentatives des pratiques vaccinales sur le territoire métropolitain. Les régions Île-de France et Normandie sont légèrement surreprésentées et la Bretagne est légèrement sous-représentée par rapport à leur population de vétérinaires.

Tableau XIV : Comparaison des pourcentages de répondants par région par rapport aux données démographiques par région des vétérinaires inscrits au tableau de l'Ordre de la profession (92)

Régions	% de répondants à l'enquête (n = 837)	% de vétérinaires inscrits à l'Ordre (n = 18548)	p
Auvergne-Rhône-Alpes	15,5	13,6	0,1
Bourgogne-Franche-Comté	6,2	5,2	0,2
Bretagne	3,8	6,9	**< 0,001**
Centre-Val de Loire	3,2	3,5	0,8
Grand Est	6,8	7,2	0,7
Hauts-de-France	6,6	7,5	0,3
Île-de-France	14,8	11,6	**0,005**
Normandie	4,3	6,6	**0,006**
Nouvelle-Aquitaine	10,6	11,1	0,4
Occitanie	9,8	10,9	0,3
Pays de la Loire	6,3	7,1	0,4
Provence-Alpes-Côte d'Azur	9,8	8,3	0,1

Nous avons aussi comparé les pourcentages de répondants par tranche d'âges par rapport à la population nationale de vétérinaires canins. Les données publiées sur les âges des vétérinaires dans l'atlas démographique de la profession vétérinaire de 2020 (92) sont exprimées par tranches d'âges (20 à 29 ans, 30 à 39 ans, 40 à 49 ans, 50 à 59 ans, 60 à 69 ans et plus de 70 ans). Or dans notre étude, les tranches d'âge sont différentes (moins de 35 ans, 35 à 50 ans et plus de 50 ans). La comparaison précise de ces données est donc plus complexe. Les pourcentages de vétérinaires de plus de 50 ans et de moins de 50 ans répondant à l'enquête sont significativement différents ($p > 0,05$) des proportions de vétérinaires canins de plus et moins de 50 ans (voir tableau XV). Les vétérinaires de plus de 50 ans sont légèrement surreprésentés dans l'étude. Or l'évolution de l'épidémiologie de la leptospirose avec l'apparition des sérogroupes Grippotyphosa et Australis date des années 2000 (30) et les nouveaux vaccins L3 et L4 ont été mis sur le marché en 2012 et 2013. Ces vétérinaires ont donc pu observer cette évolution, potentiellement changer leur protocole vaccinal et ont donc peut-être un meilleur recul sur les questions soulevées par l'enquête. Il se peut au contraire que ces vétérinaires soient moins bien informés des évolutions épidémiologiques ou bien qu'ils aient des difficultés à changer leurs habitudes.

Tableau XV : Comparaison des pourcentages de répondants par tranche d'âges aux données démographiques des vétérinaires canins en France (92)

Tranche d'âges	% de répondants à l'enquête (854)	% de vétérinaires avec une activité canine (15176)	p
<50 ans	62,9	67,9	0,002
> 50 ans	37,1	32,1	0,002

4.1.4. Choix de l'échantillonnage territorial

Sur le plan de l'échantillonnage territorial, nous pouvons nous demander s'il était pertinent d'avoir intégré les vétérinaires des régions d'outre-mer à notre étude. En effet, les îles présentent des sérogroupes circulants en lien avec une biodiversité et un environnement spécifiques. Les sérogroupes sont donc différents de ceux circulant sur le continent (93). L'enquête avec les réponses propsés n'est alors peut-être pas adaptée à leur problématique. Une étude sur les sérogroupes circulant à Mayotte en 2012 montre que le sérogroupe Mini est majoritaire (retrouvé chez quatre des huit chiens errants) tandis que le sérogroupe Icterohaemorrhagiae est identifié seulement chez un des 15 chiens non vaccinés et n'a jamais été identifié chez l'homme (94). Une étude sur les sérogroupes circulant à la Réunion en 2013 (95) montre qu'Icterohaemorrhagiae et Canicola sont les deux sérogroupes prédominants identifiés chez les réservoirs de la leptospirose (rats noirs majoritairement) et chez les chiens errants tandis que Grippotyphosa et Australis ne sont pas mentionnés. Les données et les évolutions épidémiologiques de la leptospirose sont différentes dans les régions d'outre-mer et en France métropolitaine mais elles comportent quelques similitudes du fait des transports accidentels de réservoirs de la leptospirose entre le continent et les îles. Les vétérinaires des régions d'outre-mer ont néanmoins accès aux mêmes vaccins que ceux de la métropole. Il faudrait davantage de données épidémiologiques sur ces régions afin d'évaluer plus précisément les pratiques vaccinales et faire des propositions adaptées.

4.2. Diagnostic de la leptospirose canine : difficultés et sous-diagnostic ?

4.2.1. Intégration de la leptospirose dans les diagnostics différentiels

Les résultats de l'enquête montrent que la leptospirose canine est assez peu suspectée par les vétérinaires en France : 10,8% (93/863) des répondants ne suspectent aucun cas de leptospirose canine par an et la majorité des vétérinaires (62,7%, 541/863) suspecte entre un à cinq cas de leptospirose canine par an. Or la leptospirose est en recrudescence depuis les années 2000 (30) et les formes cliniques sont variées et non spécifiques (26). Les vétérinaires devraient donc être amenés à la suspecter dans de nombreuses situations. Les articles consensus recommandent de rechercher systématiquement la leptospirose chez le chien lors d'insuffisance rénale aiguë, d'hépatite aigüe, de glycosurie sans hyperglycémie (26) (1) et lors de détresse respiratoire aiguë associée ou non à de l'hémoptysie avec une opacification nodulaire alvéolaire du champ pulmonaire plus marquée dans les lobes caudaux (1). La leptospirose canine doit aussi être intégrée dans le diagnostic différentiel de trois syndromes cliniques : gastro-entérite hémorragique aiguë d'une étiologie autre que l'infection par un *Parvovirus*, maladie fébrile aiguë et uvéite associée ou non à des saignements rétiniens (1). La question de notre enquête relative à la suspicion des cas de leptospirose aurait pu être plus précise avec un cadre défini pour la suspicion sur une période donnée pour objectiver le manque d'intégration de la leptospirose dans les diagnostics différentiels des vétérinaires. De plus, les réponses sont parfois approximatives (par exemple « une dizaine ») et font appel à des souvenirs du vétérinaire (manque de précision). S'il existe réellement un manque d'intégration de la leptospirose canine aux diagnostics différentiels des vétérinaires, une des causes possibles est une évolution assez récente d'un tableau clinique ancien assez orientateur (ictère et gastro-entérite hémorragique causée par le sérogroupe Icterohaemorrhagiae) à des formes cliniques variées et non spécifiques (atteintes rénale, pulmonaire, hépatique, hémorragique, mixte …) (1).

4.2.2. Confirmation de la leptospirose

De même, très peu de cas confirmés de leptospirose sont rapportés annuellement par les vétérinaires. En effet, 32,8% (283/863) répondants ne confirment aucun cas de leptospirose par an et 57,8% (499/863) en confirment seulement un à cinq en moyenne par an. À la question « combien de cas de leptospirose canine annuels avez-vous confirmés par une technique d'analyse complémentaire en moyenne ces dernières années ? », la réponse « aucun » peut

s'expliquer par la non-utilisation des techniques de confirmation diagnostique ou l'utilisation des techniques qui ne permettent pas de conclure à une leptospirose. Comme pour les cas suspectés, les réponses données par les vétérinaires n'étaient pas précises puisque la question était ouverte. La question relative aux cas confirmés n'impose pas de période précise de recensement des cas ce qui participe à la non-homogénéité des réponses. Cette forme de question a été choisie pour favoriser les réponses même si elles sont imprécises.

Mais ces résultats associés aux réponses aux questions suivantes permettent de suspecter des difficultés diagnostiques de la leptospirose. En effet, seulement 33,5% (251/750) des répondants identifient, par la sérologie MAT, les sérogroupes infectants. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer que plus de répondants (66,5%, 499/750) n'identifient pas sérologiquement les sérogroupes infectants. Tout d'abord, certains ne suspectent pas de cas de leptospirose canine (8,4%, 63/750) et donc n'utilisent pas cette technique. Certains vétérinaires n'utilisent pas la sérologie MAT en cas de suspicion et d'autres l'utilisent mais elle ne leur permet pas d'identifier les sérogroupes infectants. Pour 91,6% (687/750), les deux dernières hypothèses sont à privilégier. La sérologie MAT est pourtant la technique de référence pour le diagnostic de leptospirose et la seule qui permette l'identification des sérogroupes infectants (1). L'interprétation d'une sérologie MAT est néanmoins difficile et ne permet pas toujours de conclure à une leptospirose et d'identifier avec certitude le sérogroupe infectant. En effet, la sérologie peut être négative en début d'évolution de la maladie (mise en place de la réaction humorale), les anticorps vaccinaux peuvent interférer avec le diagnostic même si souvent leurs titres sont plus faibles que pour un sérogroupe infectant (titre >1/800 évocateur de leptospirose) et parfois plusieurs sérogroupes présentent une sérologie positive (réactions croisées) (1). C'est la mise en évidence d'une séroconversion pour un sérovar (multiplication par quatre du titre MAT en une semaine) qui permet le diagnostic de certitude d'une leptospirose et l'identification du sérogroupe en cause (91).

Pour les vétérinaires qui utilisent la sérologie MAT, les sérogroupes rencontrés sont Australis puis Icterohaemorrahagiae puis Canicola et enfin Grippotyphosa. Ces résultats correspondent aux sérogroupes circulant en France. Dans l'étude française d'Ayral *et al* (30) entre 2008 et 2011, sur 232 chiens non vaccinés contre les sérogroupes Australis et Grippotyphosa, et suspects de leptospirose, 63% étaient séropositifs pour Australis et 9% pour Grippotyphosa ce qui témoigne de leur circulation et de leur implication dans la leptospirose clinique. Dans cette étude, les résultats positifs pour Icterohaemorrhagiae et Canicola ont été exclus. Dans l'étude de Barthélemy *et al* (45),entre 2013 et 2015, sur les 35 chiens atteints de leptospirose canine

(signes cliniques évocateurs et sérologie MAT et/ou PCR en faveur), 34 étaient vaccinés avec un vaccin bivalent. En réalisant une unique sérologie MAT et en choisissant un seuil de titre en anticorps élevé pour les sérogroupes vaccinaux (> ou = à 1 : 1600), Canicola n'a pas été identifié mais Icterohemorrhagiae a été identifié sur au moins 6 chiens (17,1%). Ces deux études précèdent l'utilisation des vaccins L4. Dans une étude (96) entre 2015 et 2018 (après la mise sur le marché de vaccins L4) en France, sur 17 chiens ayant des signes évocateurs de leptospirose et des sérologies MAT positives, Australis est impliqué dans 71% des cas, Icterohaemorrhagiae dans 6% et dans 23,5% des cas il n'a pas été possible de déterminer le serogroupe infectant.

Sans connaitre le contexte de l'identification de ces sérogroupes (antériorité, type de vaccination en cours, titre anticorps), l'identification des quatre sérogroupes mentionnés dans l'enquête peut simplement témoigner d'une utilisation des vaccins contre la leptospirose (L2, L3 ou L4). Cela peut être conforté par le fait que, dans notre étude, Grippotyphosa a déjà été identifié par 27,7% (59/213) répondants alors que Autumnalis et Sejroe l'ont déjà été par seulement 3,3% (7/213) et 1,9% (4/213) de répondants, respectivement. Or dans une étude française entre 1988 et 2007 (43) sur des chiens non vaccinés (pas d'influence des sérogroupes vaccinaux sur les titres anticorps), Sejroe (26,3% de séropositifs) et Autumnalis (18,5%) avaient une incidence plus importante que Grippotyphosa (12,3%). Donc, si les sérogroupes déjà identifiés par les répondants de l'enquête correspondaient toujours aux sérogroupes causant la maladie chez le chien, certainement que Autumnalis et Sejroe auraient été déjà observés par un plus grand nombre de répondants. Il faut mentionner que Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis étaient proposés dans la réponse contrairement aux autres sérogroupes possibles, moins fréquents en France, qui devaient être ajoutés dans la case « autres » et qui sont donc peut-être sous mentionnés.

Finalement, les suspicions de leptospirose chez le chien sont rares mais pas exceptionnelles. Elles sont rarement confirmées, notamment par sérologie MAT, ce qui empêche l'analyse de l'adéquation de ces pratiques vaccinales à l'épidémiologie actuelle.

4.3. Utilisation répandue de L4 au sein de pratiques vaccinales variées

4.3.1. Importance de la vaccination L4

L'enquête met en évidence que la vaccination contre la leptospirose canine est ancrée dans les pratiques vaccinales des vétérinaires français. En effet, 99,9% (862/863) des répondants affirment utiliser un vaccin contre cette maladie. Des études sur la séroprévalence d'Icterohaemorrhagiae et de Canicola chez des chiens montraient déjà une utilisation répandue du vaccin L2 entre 1988 et 2007 (43). Dans notre enquête, nous avons différencié, parmi les vétérinaires utilisant un vaccin contre la leptospirose, ceux utilisant un panachage de vaccins de ceux utilisant un unique vaccin. Mais notre étude ne permet pas d'identifier les vétérinaires ne vaccinant pas tous les chiens de leur clientèle contre la leptospirose. Si le cas se présentait, il faudrait analyser les raisons qui motivent le vétérinaire à vacciner ou non un chien contre la leptospirose.

Les utilisateurs de L4 semblent conscients de la circulation en France des deux nouveaux sérogroupes inclus dans le vaccin et du risque lié à l'infection par ceux-ci. Effectivement, 68,5% (235/356) des utilisateurs de L4 choisissent ce vaccin plutôt que L2 car ils estiment qu'il est utile d'ajouter deux souches supplémentaires au vu du risque d'exposition des chiens. De plus, environ 40% des répondants indiquent que leur choix est influencé par la presse scientifique, les congrès ou les formations. Ceci montre l'importance de la communication scientifique sur les bénéfices et les risques de la vaccination contre la leptospirose. La vaccination L4 semble se répandre largement (pratiquée par 83,2% (705/847) des vétérinaires ayant répondu à l'enquête) et sera peut-être largement généralisée dans quelques années.

4.3.2. Connaissance insuffisante des risques d'exposition à la leptospirose

L'enquête a révélé que la vaccination L4 est plus répandue en France que les autres types de vaccinations contre la leptospirose (L2, L3) mais elle n'est pas systématique. Certains vétérinaires (44,2% soit 381/862 dans l'enquête) possèdent et utilisent plusieurs types de vaccins dans leur clinique. Leur motivation principale est d'adapter le protocole vaccinal au risque estimé d'exposition du chien. En effet, cette motivation à utiliser un panachage de vaccins est mentionnée par 72,8% (273/375) des adeptes de cette pratique. Les recommandations du consensus européen de 2015 sur la leptospirose du chien et du chat (1) considèrent bien la vaccination contre la leptospirose comme une vaccination non essentielle à

adapter en fonction du mode de vie de l'animal et donc à son risque d'exposition. L'utilisation de différents types de vaccins contre la leptospirose en fonction du risque d'exposition du chien suppose qu'il est possible, selon le mode de vie du chien, d'évaluer à quels sérogroupes il peut être exposé préférentiellement. Aucune étude ne permet d'affirmer cela et cette supposition reste très théorique. Il existe des facteurs de risque de la maladie liés à l'environnement (présence d'eau (26) et de réservoirs animaux (16), milieu de vie urbain (30)…) mais ces facteurs de risque ne favorisent pas l'exposition à un sérogroupe préférentiel en l'état actuel des connaissances. Des études montrent seulement que les chiens de chasse sont plus souvent infectés par Grippotyphosa (17) et ceux de ferme par Hardjo (25). Également, 61,8% à 63% (34/55 à 34/54) des utilisateurs exclusifs de vaccins L2 justifient leur choix par le fait que le risque d'exposition n'est pas suffisant et ne justifie pas l'ajout de respectivement deux ou une souche supplémentaire. Peut-être que ces vétérinaires sous-diagnostiquent la leptospirose et ne sont pas suffisamment sensibilisés à son expansion et aux rôles des nouveaux sérogroupes dans les atteintes cliniques actuelles.

Une autre hypothèse possible est que les sérogroupes circulants diffèrent entre les régions, justifiant que certains vétérinaires n'utilisent pas les vaccins L3 ou L4. Dans une étude d'Ayral *et al* (30) entre 2008 et 2011, la distribution spatiale des sérogroupes de leptospires infectant le chien est étudiée en France. Le pourcentage de chaque sérogroupe identifié par la sérologie MAT chez 229 chiens suspects de leptospirose clinique est indiqué dans six zones de France. La distribution spatiale d'Australis semble homogène sur la France (entre 50% et 74% de chiens séropositifs dans les six zones géographiques). La distribution spatiale de Grippotyphosa est plus hétérogène, il est identifié dans quatre zones sur six (aucun chien séropositif dans les zones nord-est et le sud-est). Cela confirme qu'Australis circule dans toutes les régions de France et que l'utilisation du vaccin L4 ne doit donc pas être différente en fonction de la région.

4.3.3. L'influence des propriétaires sur les choix vaccinaux

Le deuxième facteur motivant l'utilisation d'un panachage de vaccins contre la leptospirose est la réponse à une demande du propriétaire refusant les vaccins tétravalents. Ce facteur est évoqué par plus de la moitié des utilisateurs d'un panachage de vaccins (57,6%, 216/375). Cette réponse semble plutôt étonnante et pose question. Neuf vétérinaires ont précisé dans les encadrés libres que des propriétaires venaient en consultation avec des documents rédigés par les éleveurs de chiens où il est indiqué de refuser la vaccination L4. Cela montre peut-être un manque de confiance de certaines propriétaires envers leur vétérinaire. Il semblerait que les éleveurs ont

une force de persuasion importante en ce qui concerne les recommandations vaccinales. Une enquête, entre 2018 et 2019 (56) en Allemagne, étudie les facteurs jouant un rôle dans la décision des propriétaires de faire vacciner leurs chiens. Dans cette enquête, 20,5% (767/3746) des propriétaires déclarent qu'ils utilisent les informations sur la vaccination données par des homéopathes. De plus, cette enquête révèle une diminution de la probabilité d'avoir un chien à jour de ses vaccinations corrélée à la confiance des propriétaires dans les informations sur la vaccination données par des homéopathes. Comme dans notre étude, il semblerait que des intervenants (homéopathes, éleveurs) peuvent décourager les propriétaires de faire vacciner leurs chiens par les vétérinaires, qui sont pourtant plus aptes à les conseiller sur la vaccination animale.

4.3.4. Méfiance sur le vaccin L4 et défiance vaccinale générale sur les vaccins

Même si la vaccination L4 est répandue en France, un nombre non négligeable de vétérinaires ne l'utilisent pas (16,5% des répondants, 142/863). Les effets secondaires redoutés ou observés par les vétérinaires semblent en grande partie responsables de la non-vaccination L4. L'enquête montre que les vétérinaires n'utilisent pas L4 à cause des effets secondaires dont ils ont connaissance d'après leurs confrères, des propriétaires, des réseaux sociaux, internet … (36,2% soit 38/105 des utilisateurs de L2 ou L3) plutôt qu'à cause des effets secondaires trop importants qu'ils ont eux-mêmes observés (17,14% soit 18/105 des utilisateurs de L2 ou L3). La question où les répondants peuvent citer les vaccins contre la leptospirose dont ils estiment qu'ils représentent un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination montre bien que c'est la vaccination L4 qui est concernée et plus particulièrement le VERSICAN® L4. Une étude aux États-Unis (88) entre 2012 et 2013 analyse les effets secondaires du vaccin L4 comportant le sérogroupe Pomona à la place d'Australis dans le vaccin européen. Elle compare les effets secondaires post-vaccinaux rapportés dans deux groupes de chiens : ceux vaccinés contre la leptospirose seule ou avec d'autres maladies et ceux non vaccinés contre la leptospirose mais vaccinés contre d'autres maladies (groupe témoin). Elle montre que la vaccination contre la leptospirose était associée à une augmentation d'environ deux fois du risque d'effets indésirables post-vaccinaux par rapport au groupe témoin. Mais l'étude du type d'effets secondaires ne montre pas d'augmentation significative des réactions d'hypersensibilité (gonflement de la face, urticaire, hyper-salivation, tachypnée ou détresse respiratoire) entre le groupe ayant reçu le vaccin L4 par rapport au groupe témoin. Les effets secondaires plus fréquents avec L4 semblent bénins. Notre enquête révèle que

presque la moitié des vétérinaires (43,3%, 371/857) ne savent pas statuer sur la question du risque supérieur des vaccins contre la leptospirose par rapport au risque usuel inhérent à la vaccination. Une des raisons possibles peut être que le vaccin contre la leptospirose est souvent administré par les vétérinaires en même temps que d'autres valences vaccinales. Il est donc difficile d'identifier la valence en cause en cas de réactions post-vaccinales ou si c'est l'association des valences qui favorise les effets secondaires comme le suggèrent certaines études (83).

L'identification d'une méfiance des vétérinaires envers la vaccination L4 s'inscrit dans un contexte de défiance vaccinale en général chez les animaux de compagnie et chez l'homme. Chez l'homme, il est observé que des parents, dans des pays où l'accès à la vaccination est facilité, prennent la décision de ne pas vacciner leurs enfants contre des maladies infectieuses graves depuis les années 2000 (97). Une revue britannique (97) publiée en 2017, étudie 64 travaux de 12 pays différents qui traitent des facteurs psychologiques, sociaux et contextuels associés à la vaccination chez les jeunes enfants. Le refus de vaccination a été principalement associé à la méfiance à l'égard des effets secondaires post-vaccinaux. Ce constat a été fait dans 32 des 41 études analysant ce facteur (97) . En France, en 2018, 23,7% des personnes ont des doutes sur la sécurité des vaccins chez l'homme selon les données du Vaccine Confidence Project (98). En 2015, 41 % des personnes avaient des doutes sur la sécurité des vaccins (98). La crainte des effets secondaires post-vaccinaux persiste depuis 2015 mais est moins importante en 2018 qu'elle ne l'était en 2015. La balance entre le bénéfice et le risque de la vaccination est remise en question. Quatre études (97) montrent que la perception d'un manque d'efficacité du vaccin est associée à un refus des parents de vacciner leurs enfants. La vaccination systématique contre certaines maladies infectieuses chez l'homme et chez les animaux de compagnie a permis une diminution de l'incidence de ces maladies. L'intérêt de la vaccination contre une maladie, dont le risque d'exposition est faible, peut être discuté par les parents ou les propriétaires d'animaux. Mais la diminution de la vaccination peut être à l'origine d'une recrudescence de la maladie. Par exemple, dans l'Union Européenne après 2000, la vaccination contre la rougeole chez les enfants est en diminution, et en 2017, le nombre de cas confirmés de rougeole était à son niveau le plus haut depuis 2010 (99). La remise en cause de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins est relayée par des mouvements contre la vaccination sur des sites internet depuis plusieurs dizaines d'années (100). Or une étude récente aux États-Unis montre que 80% des adultes utilisent internet pour obtenir des informations sur la santé et plus de la moitié ont confiance dans les informations qu'ils y trouvent (100). L'étude allemande (56)

auprès des propriétaires de chiens sur les facteurs influençant la décision de vaccination sur leurs animaux n'a pas envisagé l'utilisation d'internet comme source d'informations sur la vaccination. Les propriétaires d'animaux peuvent être sensibles aux informations des sites internet, plus ou moins fiables. Une étude française (99), sur la défiance vaccinale, publiée en 2020, montre que deux tiers des parents interrogés n'étaient pas entièrement satisfaits des informations auxquelles ils ont eu accès sur la vaccination de leurs enfants. Les raisons mentionnées par les parents de ce mécontentement étaient : un sentiment que certaines informations étaient dissimulées, la difficulté à trouver des informations objectives, le contraste entre les informations officielles et celle des sites anti-vaccins et l'influence des entreprises pharmaceutiques sur les informations à propos des vaccins. Ces difficultés à obtenir des informations objectives et à faire la différence entre les informations erronées et fiables parmi la multitude des informations disponibles peuvent exister aussi chez les propriétaires d'animaux et les vétérinaires. Il semblerait aussi que les personnes soient sensibles au nombre important de vaccins administrés aux enfants. L'injection simultanée de plusieurs vaccins aux enfants amène à un refus de cette vaccination par les parents (97). L'étude Moore *et al* (83), sur les effets secondaires post-vaccinaux chez le chien a montré une augmentation de la probabilité d'apparition de ces effets lors de l'injection simultanée de plusieurs vaccins.

Chez les animaux de compagnie, cette méfiance envers la vaccination existe depuis 1970, mais prend une réelle ampleur dans les années 2000 (90). La mise en évidence d'un lien entre le fibrosarcome félin et la vaccination du chat joue un rôle important dans les débats (90). Chez le chien, la vaccination contre la leptospirose canine est mise en cause dans ce débat comme le montre non seulement notre étude mais aussi une enquête allemande publiée en 2020 (56). Cette enquête auprès des propriétaires de chiens, avait pour objectif d'étudier les facteurs influençant l'observance de la vaccination des carnivores domestiques. En effet, elle révèle que le taux de vaccination contre la leptospirose est le plus faible par rapport au taux de vaccination contre d'autres maladies. Seulement 50,1% des chiens ont été vaccinés contre la leptospirose dans les 12 derniers mois. Concernant la maladie de Carré et la parvovirose, 75,5% des chiens ont été vaccinés dans les 3 dernières années et concernant la rage, 86,3%.

Les débats sur les effets secondaires de la vaccination des animaux de compagnie sont à l'origine de la formation d'un groupe de travail au Royaume-Uni indépendant du gouvernement en 1999. Ce groupe de travail reconnait que les effets secondaires existent mais ils sont très faibles par rapport à la quantité de vaccins vendus et négligeables par rapport au risque infectieux de la non-vaccination. Ce groupe d'experts a tout de même encouragé le

développement et l'utilisation de vaccin non adjuvé avec une longue durée d'immunité (90). Or la vaccination contre la leptospirose est annuelle et certains vaccins sont adjuvés (VERSICAN® L3 et VERSICAN® L4). Cela est peut-être associé à une augmentation du risque d'effets secondaires et donc à une méfiance accrue des vétérinaires. De plus, des enquêtes sur les effets secondaires des vaccins L4 réalisées après la mise en évidence de la méfiance des propriétaires de chiens envers ces vaccins ont montré que la vaccination L4 est corrélée à une augmentation des risques d'effets secondaires post-vaccinaux. En effet, le rapport de pharmacovigilance allemand (3) montre une augmentation des effets indésirables post-vaccinaux qui concorde avec la mise sur le marché des vaccins L4. L'ANMV du Royaume-Uni déclare quant à elle que deux réactions indésirables sont observées sur 10 000 vaccins L2 vendus alors que sept sont observées sur 10 000 vaccins L4 vendus. D'un autre côté, une étude suisse a montré une diminution des cas de leptospirose parallèlement à une utilisation large de L4 (101). Il est donc important que les vétérinaires prennent en compte la balance bénéfice risque de la vaccination car la méfiance envers le vaccin L4 et le refus de l'utiliser peuvent entrainer une recrudescence encore plus forte de la leptospirose canine, maladie zoonotique pouvant être grave voire mortelle. Il est donc nécessaire d'étudier plus précisément les effets secondaires des vaccins et leur impact sur la santé animale.

4.4. Effets secondaires rapportés par les vétérinaires

4.4.1. Analyse des effets secondaires rapportés et limites de l'étude

Les réponses aux questions relatives aux effets secondaires observés par les vétérinaires sont particulièrement difficiles à analyser. En effet, la notion de fréquence d'observation n'est pas explorée dans l'enquête. Nous pouvons faire l'hypothèse qu'un effet secondaire observé par un grand nombre d'utilisateurs du vaccin est plus fréquent qu'un effet secondaire observé par un faible nombre de vétérinaires. Dans notre étude, le nombre d'utilisateurs de chaque vaccin varie beaucoup ce qui rend difficile la comparaison des pourcentages d'effets secondaires entre les différents vaccins. Les effets secondaires rapportés par les utilisateurs de NOBIVAC® L4 et de CANIGEN® L4 sont similaires. Ces deux vaccins ont la même composition et sont équivalents, il était donc prévisible d'obtenir des similitudes dans les effets secondaires rapportés.

Nous n'avons pas d'information sur le contexte d'apparition de l'effet secondaire et s'il est vraiment associé à ce vaccin (administration simultanée de plusieurs vaccins), ce qui peut être à l'origine d'une surestimation de ses effets secondaires.

Les vétérinaires peuvent aussi ne pas être informés de la survenue d'un effet secondaire. Un propriétaire peut ne pas informer son vétérinaire s'il considère l'effet secondaire comme non grave ou peut décider de consulter un autre vétérinaire. Cela peut être à l'origine d'une sous-estimation.

Notre travail n'avait pas pour objectif une étude précise des effets secondaires et de leur fréquence de survenue mais seulement une analyse des facteurs faisant privilégier telle gamme de vaccins par rapport à telle autre.

4.4.2. Effets secondaires mineurs (locaux ou systémiques passagers et modérés) plus importants pour les vaccins adjuvés

Les effets indésirables observés par le plus grand nombre de répondants sont des réactions locales mineures au point d'injection (douleur légère, œdème, rougeur, nodule inférieur à un cm) et en deuxième position des réactions générales passagères d'intensité modérée (léthargie, hyperthermie légère et/ou troubles digestifs discrets…). Ces réactions sont prévisibles, elles proviennent d'une réaction immunitaire innée (l'inflammation) qui précède et permet la mise en place de la réaction immunitaire adaptative et de la mémoire immunitaire recherchée (83) (59). Ces réactions sont plus ou moins importantes en fonction de la composition du vaccin, de la voie d'administration et du receveur (83). Il n'est pas surprenant que ces réactions soient rapportées par un plus grand nombre d'utilisateurs de vaccins adjuvés sachant que les adjuvants sont ajoutés pour améliorer l'immunogénicité du vaccin. En revanche, ce type de réaction est rapporté par un pourcentage plus élevé d'utilisateur de VANGUARD® 7, vaccin non adjuvé, par rapport aux utilisateurs de deux autres vaccins L2 (EURICAN® L et NOBIVAC® LEPTO avec $p = 0{,}01$ et 0,006 respectivement). La composition de VANGUARD® 7, différente des autres vaccins L2, avec la présence de stabilisateurs (lactose, sorbitol, albumine …) potentialisant la réaction innée, peut expliquer les réactions liées à l'inflammation qui sont plus fréquemment observées.

Le pourcentage d'utilisateurs n'observant aucun effet secondaire pour un vaccin est difficile à analyser. La question sur les effets secondaires rapportés par les utilisateurs des vaccins était

présentée sous forme d'un tableau (voir figure 27). Pour le vaccin utilisé, les répondants pouvaient sélectionner plusieurs colonnes du tableau correspondant à différents types d'observation. En effet, un vétérinaire peut observer différents effets secondaires avec un seul vaccin. Sur ce tableau, les vétérinaires pouvaient sélectionner « je n'observe aucun effet secondaire ». Cocher cette option nous paraissait incompatible avec la sélection simultanée d'un effet secondaire même si le questionnaire le permettait. Mais de nombreux vétérinaires ont coché simultanément, pour le même vaccin, « je n'observe aucun effet secondaire » et une autre option, par exemple « j'observe des réactions locales mineures au point d'injection... ». Ils voulaient probablement mentionner de cette façon qu'ils n'observent aucun effet secondaire sur certains chiens, alors que sur d'autres, ils en observent ou que les effets secondaires qu'ils observent sont jugés non significatifs. Néanmoins, l'analyse des résultats de ces questions montre que le pourcentage de répondants n'observant aucun effet secondaire pour un vaccin diminue lorsque le pourcentage de répondants observant des effets secondaires mineurs pour ce même vaccin augmente. Le pourcentage de répondants n'observant aucun effet secondaire pour chaque vaccin semble ne dépendre que du pourcentage de répondants observant des effets secondaires mineurs.

Figure 27 : Exemple d'un tableau du questionnaire à compléter par les utilisateurs de vaccins L2

6. Complétez ce tableau pour les vaccins que vous utilisez contre la leptospirose.

	L (Virbac)	L (Mérial)	Lepto (MSD)	7 (zoetis)
Je n'observe aucun effet secondaire	☐	☐	☐	☐
J'observe des réactions locales mineures au point d'injection (douleur légère, œdème, rougeur, nodule inférieur à 1 cm...)	☐	☐	☐	☐
J'observe des réactions locales importantes au point d'injection (douleur importante, nécrose, nodule supérieur à 1 cm...)	☐	☐	☐	☐
J'observe des réactions générales d'intensité modérée et passagères (léthargie, hyperthermie légère et/ou troubles digestifs discrets...)	☐	☐	☐	☐
J'observe des réactions d'hypersensibilité majeures (choc anaphylactique, œdème de Quincke...)	☐	☐	☐	☐
J'observe des réactions différées de type polyarthrite	☐	☐	☐	☐
J'observe des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie)	☐	☐	☐	☐

Autre (veuillez préciser)

4.4.3. Réactions d'hypersensibilité majeure rapportées pour tous les vaccins

Des réactions d'hypersensibilité majeure (choc anaphylactique, œdème de Quincke...) sont rapportées par un nombre faible à modéré d'utilisateurs de chaque vaccin (entre 4,6% et 18,7%). Elles sont indiquées dans le RCP de tous les vaccins avec une fréquence de très rare à rare. Ce sont les réactions les plus sévères et les plus préoccupantes liées à l'utilisation des vaccins. Les allergènes en cause sont généralement les IgG et l'albumine provenant du sérum de veau fœtal utilisé comme milieu de culture pour la production des vaccins. Ces allergènes sont retrouvés en grande quantité dans les vaccins. La gélatine et la caséine parfois utilisées comme stabilisateur des vaccins sont aussi suspectées d'être en cause dans ces réactions (102). Le VANGUARD® 7 est le seul vaccin dont les excipients, albumine et caséine, sont indiqués dans la composition (81). Pourtant nous observons un pourcentage d'utilisateurs de ces vaccins déclarant avoir déjà observé une réaction d'hypersensibilité majeure similaire aux autres vaccins de la leptospirose. A priori, les IgG et l'albumine cités précédemment sont retrouvés dans de nombreux vaccins. Mais une étude montre que la quantité d'albumine est particulièrement élevée (plus de 1 mg/dose) dans les vaccins inactivés contre le *Coronavirus*

canin et/ou la leptospirose canine disponibles au Japon. Pour les vaccins humains, l'organisation mondiale de la santé a imposé que l'albumine du sérum de bovin soit en concentration inférieure à 50 ng/dose (102).

4.4.4. Effets secondaires majeurs autres que les réactions d'hypersensibilité rarement rapportés pour tous les vaccins

Quel que soit le vaccin utilisé contre la leptospirose, peu voire aucun vétérinaire ne rapporte des réactions différées de type polyarthrite ou des anomalies hématologiques secondaires à la vaccination. Ces réactions très rares seraient à médiation immunitaire. Dans la littérature vétérinaire comme humaine, aucune association entre des maladies auto-immunes et la vaccination n'a été clairement identifiée. Même si certains mécanismes permettant de les associer sont proposés (impliquant les adjuvants…), les données ne sont pas suffisantes pour l'affirmer (90) (59). Dans notre étude, les vaccins adjuvés ne semblent pas plus concernés par ces réactions que les vaccins non adjuvés. En effet, les effets secondaires majeurs autres que les réactions d'hypersensibilité sont rapportés par un très faible pourcentage d'utilisateurs du CANIGEN® L, de l'EURICAN® L, de l'EURICAN® L-MULTI, du VERSICAN® L3, du CANIGEN® L4 du NOBIVAC® L4 et du VERSICAN® L4. Dans les RCP de tous les vaccins L4 (74) (75) (76), ces effets secondaires sont mentionnés mais avec une fréquence « très rare ». En revanche, ils ne sont pas mentionnés dans le RCP des autres vaccins contre la leptospirose. Il est très difficile d'établir exactement le lien entre la vaccination et ces réactions car elles n'apparaissent pas immédiatement après l'injection du vaccin mais plusieurs jours après. De plus, dans notre étude, nous questionnons les vétérinaires et non pas les propriétaires. Il se peut que les propriétaires de chien observant des effets secondaires graves, liés possiblement à la vaccination, décident de ne pas consulter le vétérinaire ayant réalisé le vaccin.

4.5. Bilan de l'enquête

La vaccination L4 est répandue dans les pratiques vaccinales actuelles des vétérinaires français mais elle s'ancre dans des pratiques variées. De nombreux vétérinaires utilisent les vaccins L4 en alternance avec d'autres vaccins contre la leptospirose et une partie significative ne l'utilise jamais.

D'après notre enquête, ces pratiques vaccinales hétérogènes s'expliquent essentiellement par les effets secondaires post-vaccinaux, surtout redoutés, parfois observés et liés à la vaccination

L4. En effet, des effets secondaires sont plus souvent observés par les utilisateurs de L4 plutôt que L2. La fréquence d'effets secondaires ne semble pas différer nettement entre les vaccins L3 et L4. C'est le VERSICAN® L4, vaccin adjuvé, qui est associé au pourcentage le plus élevé d'utilisateurs observant des effets secondaires par rapport aux autres vaccins L2, L3 et L4. Mais les effets secondaires rapportés par le pourcentage le plus important d'utilisateurs sont des réactions locales ou systémiques passagères et modérées. Les réactions graves et très préoccupantes d'hypersensibilité de type I sont rapportées pour tous les vaccins contre la leptospirose mais bien moins fréquemment.

La méfiance envers la vaccination L4 provient de certains vétérinaires mais aussi de propriétaires et des éleveurs canins, ces derniers donnant leur avis sur les protocoles vaccinaux des chiens de leurs clients.

Notre enquête révèle que certains vétérinaires sous-estiment très certainement l'exposition des chiens à la leptospirose et plus particulièrement aux deux sérogroupes émergeant, Grippotyphosa et Australis. Cette sous-estimation est certainement liée à des difficultés diagnostiques du fait des tableaux cliniques variés de la leptospirose et des interprétations complexes des analyses sérologiques.

CONCLUSION

La leptospirose est une maladie zoonotique mondiale causée par une bactérie pouvant potentiellement atteindre l'ensemble des mammifères domestiques et sauvages. Le chien est une espèce particulièrement sensible à cette maladie. Il s'infecte soit par contact indirect avec de l'urine d'une espèce réservoir soit par contact direct. Les espèces réservoirs prédominantes en France sont les rongeurs, ils sont souvent asymptomatiques mais excrètent dans l'urine des leptospires. Le chien peut lui aussi être porteur sain de la leptospirose mais il peut développer des signes cliniques variés dont les plus fréquents sont ceux associés à une insuffisance rénale aigue ou une hépatite aigue. Ces signes cliniques peuvent être très graves et mortels. Du fait de l'importance en France de la population réservoir (rats), que ce soit en milieu urbain ou rural, et de la persistance des leptospires dans les milieux humides, la majorité des chiens semblent exposés au risque d'infection et les méthodes préventives environnementales paraissent peu efficaces.

Depuis 1960, un vaccin canin est mis sur le marché en France mais aussi dans le monde. Ce vaccin protège contre deux sérogroupes de leptospires : Canicola et Icterohaemorrhagiae. Il existe une vingtaine de sérogroupes de leptospires et le vaccin ne permet pas une protection croisée efficace. Lors de la mise au point du vaccin dit « L2 », Canicola et Icterohaemorrhagiae étaient les deux sérogroupes infectants majoritairement identifiés, et l'utilisation massive du vaccin a permis une diminution nette et importante des cas de leptospirose canine. Dans les années 2000, en France et dans de nombreux pays européens, une recrudescence de la maladie est observée et deux nouveaux sérogroupes infectants sont identifiés : Grippotyphosa et Australis. L'épidémiologie évolue et les protocoles vaccinaux s'adaptent avec la mise sur le marché successivement de deux nouveaux vaccins, le « L3 » qui protège contre le sérogroupe Grippotyphosa en plus des deux autres déjà présents et le « L4 » auquel est ajouté en plus des trois autres le sérogroupe Australis. L'article de 2015 du consensus européen (1) recommande alors d'utiliser le vaccin L4 à la place du vaccin L2, sur tous les animaux à risque. Les vétérinaires suisses suivent ces recommandations et le nombre de cas de leptospirose canine diminue tandis que, dans de nombreux pays européens (Royaume-Uni, France…), la vaccination L4 semble faire débat notamment en raison du risque d'effets secondaires.

Nous avons réalisé une enquête sur les pratiques vaccinales contre la leptospirose auprès de 863 vétérinaires français. Elle montre une utilisation fréquente des vaccins L4 par 83,2% des vétérinaires, mais non systématique. Ce vaccin est soit le seul utilisé contre la leptospirose par un praticien donné, soit il est utilisé en alternance avec d'autres vaccins (L2 ou L3) en fonction des chiens. Certains vétérinaires (16,8%) n'utilisent jamais le vaccin L4 mais seulement le L2 (6,7%), le L3 (6,4%) ou les deux (3,7%). Les effets secondaires des vaccins L4 sont plus souvent redoutés (36,2%) qu'observés (17,1%) par les vétérinaires, et sont un facteur de refus de l'utilisation de ce vaccin. De plus, les utilisateurs du vaccin adjuvé VERSICAN® L4 sont plus nombreux à rapporter des effets secondaires et seulement 26,6% de ces utilisateurs n'observent aucun effet secondaire post-vaccination. Plus de 2/3 des utilisateurs du VERSICAN® L4 observent des réactions bénignes et auto-résolutives (réactions locales ou systémiques passagères et modérées). Les hypersensibilités de type I, très préoccupantes, sont mentionnées par des pourcentages équivalents d'utilisateurs de chaque vaccin compris entre 4,6% et 18,7%.

Un autre facteur limitant probablement l'utilisation de L4 est la sous-estimation du risque d'exposition à la leptospirose des chiens et un sous-diagnostic de l'infection. Il semblerait que les propriétaires et éleveurs de chiens aient aussi une influence sur les pratiques vaccinales des vétérinaires. L'utilisation des vaccins L4 doit être poursuivie en sensibilisant les vétérinaires et les propriétaires aux risques d'exposition aux nouveaux sérogroupes circulants et à la balance bénéfice risque du vaccin qui est en faveur du bénéfice de la vaccination. Des objectifs de recherches sont l'élaboration de vaccins dont la durée d'immunité serait plus longue, et dont l'antigène présent permettrait une protection croisée contre les différents sérogroupes. L'élaboration d'un tel vaccin permettrait d'augmenter son efficacité tout en diminuant la charge vaccinale donc potentiellement les effets secondaires. Une diminution des quantités de certains excipients, pouvant jouer un rôle d'allergène et entrainer une réaction d'hypersensibilité de type I, pourrait être envisagée comme en médecine humaine. La vaccination contre la leptospirose canine adaptée à l'évolution de l'épidémiologie parait essentielle car cette affection relativement répandue est parfois grave et mortelle et la limitation de la pression infectieuse protège les chiens et également les humains.

Bibliographie

1. 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.

2. FRANCEY, T., SCHWEIGHAUSER, A., REBER, A. et SCHULLER, S. Evaluation of changes in the epidemiology of leptospirosis in dogs after introduction of a quadrivalent antileptospiral vaccine in a highly endemic area. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020. Vol. 34, n° 6, pp. 2405-2417.

3. ALBRECHT, N. et OTTIGER, H. Vaccinovigilance: Reports of adverse reactions in the year 2016. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2017. Vol. 159, n° 8, pp. 423-427.

4. WOLFF, J. W. et TURNER, L. H. International bulletin of bacteriological nomenclature and taxonomy. . 1963. Vol. 13, n° 3, pp. 161-165.

5. LEVETT, P. N. Systematics of Leptospiraceae. In : ADLER, Ben, *Leptospira and Leptospirosis*. Ben Adler. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015. pp. 11-20.

6. AHMED, A. et GROBUSCH, M. P. Molecular Approaches in the Detection and Characterization of Leptospira. *Journal of Bacteriology & Parasitology*. 2012. Vol. 03, n° 02.

7. VINCENT, A. T., SCHIETTEKATTE, O., GOARANT, C., NEELA, V. K., BERNET, E., THIBEAUX, R., ISMAIL, N., MOHD KHALID, M. K., AMRAN, F., MASUZAWA, T., NAKAO, R., AMARA KORBA, A., BOURHY, P., VEYRIER, F. J., PICARDEAU, M. et MARTINS, E. A. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2019. Vol. 13, n° 5, pp. e0007270.

8. ANDRE-FONTAINE, G. Diagnosis algorithm for leptospirosis in dogs: disease and vaccination effects on the serological results. *Veterinary Record*. 2013. Vol. 172, n° 19, pp. 502-502.

9. HARTMAN, E. G., VAN HOUTEN, M., VAN DER DONK, J. A. et FRIK, J. F. Determination of specific anti-leptospiral immunoglobulins M and G in sera of experimentally infected dogs by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1984. Vol. 7, n° 1, pp. 43-51.

10. GREENE, C. E. *Infectious Diseases of the dog and cat*. Saunders Elsevier. St Louis, 2012.

11. LEVETT, P. N. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Review*. 2001. Vol. 14, n° 2, pp. 296-326.

12. ANDRE-FONTAINE, G. Leptospirose du chien. *EMC-vétérinaire*. 2014. N° 11, pp. 1-8.

13. ZUERNER, R. L. Host Response to Leptospira Infection. In : ADLER, B., *Leptospira and Leptospirosis*. Ben Adler. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015. pp. 223-250.

14. SYKES, J. E., HARTMANN, K., LUNN, K. F., MOORE, G. E., STODDARD, R. A. et GOLDSTEIN, R. E. 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention: Leptospirosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 1, pp. 1-13.

15. ELLIS, W. A. Animal Leptospirosis. In : ADLER, B., *Leptospira and Leptospirosis*. Ben Adler. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015. pp. 99-137.

16. GHNEIM, G. S., VIERS, J. H., CHOMEL, B. B., KASS, P. H., DESCOLLONGES, D. et JOHNSON, M. L. Use of a case-control study and geographic information systems to determine environmental and demographic risk factors for canine leptospirosis. *Veterinary Research*. 2007. Vol. 38, n° 1, pp. 37-50.

17. MAJOR, A., SCHWEIGHAUSER, A. et FRANCEY, T. Increasing Incidence of Canine Leptospirosis in Switzerland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014. Vol. 11, n° 7, pp. 7242-7260.

18. ADESIYUN, A. A., HULL-JACKSON, C., MOOTOO, N., HALSALL, S., BENNETT, R., CLARKE, N. R., WHITTINGTON, C. U. et SEEPERSADSINGH, N. Sero-epidemiology of Canine Leptospirosis in Trinidad: Serovars, Implications for Vaccination and Public Health. *Journal of Veterinary Medicine Series B*. 2006. Vol. 53, n° 2, pp. 91-99.

19. DELAUDE, A., RODRIGUEZ-CAMPOS, S., DREYFUS, A., COUNOTTE, M. J., FRANCEY, T., SCHWEIGHAUSER, A., LETTRY, S. et SCHULLER, S. Canine leptospirosis in Switzerland—A prospective cross-sectional study examining seroprevalence, risk factors and urinary shedding of pathogenic leptospires. *Preventive Veterinary Medicine*. 2017. Vol. 141, n° 4, pp. 48-60.

20. SMITH, A. M., ARRUDA, A. G., EVASON, M. D., WEESE, J. S., WITTUM, T. E., SZLOSEK, D. et STULL, J. W. A cross-sectional study of environmental, dog, and human-related risk factors for positive canine leptospirosis PCR test results in the United States, 2009 to 2016. *BMC Veterinary Research*. 2019. Vol. 15, n° 1, pp. 412-424.

21. AZÓCAR-AEDO, L. et MONTI, G. Meta-Analyses of Factors Associated with Leptospirosis in Domestic Dogs. *Zoonoses and Public Health*. 2016. Vol. 63, n° 4, pp. 328-336.

22. WARD, M. P., GLICKMAN, L. T. et GUPTILL, L. F. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002. Vol. 220, n° 1, pp. 53-58.

23. LEE, H. S., GUPTILL, L., JOHNSON, A. J. et MOORE, G. E. Signalment Changes in Canine Leptospirosis between 1970 and 2009. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 2, pp. 294-299.

24. ADIN, C. A. et COWGILL, L. D. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000. Vol. 216, n° 3, pp. 371-375.

25. HARLAND, A. L., CAVE, N. J., JONES, B. R., BENSCHOP, J., DONALD, J. J., MIDWINTER, A. C., SQUIRES, R. A. et COLLINS-EMERSON, J. M. A serological survey of leptospiral antibodies in dogs in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*. 2013. Vol. 61, n° 2, pp. 98-106.

26. HAZART, G., HUGONNARD, M., VIALARD, J. et GOY-THOLLOT, I. Etude rétrospective de 30 cas de leptospirose canine. In : *AFVAC*. Strasbourg, 2008.

27. WARD, M. P., GUPTILL, L. F. et WU, C. C. Evaluation of environmental risk factors for leptospirosis in dogs: 36 cases (1997–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004. Vol. 225, n° 1, pp. 72-77.

28. SCANZIANI, E., ORIGGI, F., GIUSTI, A. M., IACCHIA, G., VASINO, A., PIROVANO, G., SCARPA, P. et TAGLIABUE, S. Serological survey of leptospiral infection in kennelled dogs in Italy. *Journal of Small Animal Practice*. 2002. Vol. 43, n° 4, pp. 154-157.

29. LELU, M., MUÑOZ-ZANZI, C., HIGGINS, B. et GALLOWAY, R. Seroepidemiology of leptospirosis in dogs from rural and slum communities of Los Rios Region, Chile. *BMC Veterinary Research*. 2015. Vol. 11, n° 1, pp. 31.

30. AYRAL, F. *Vers une surveillance des zoonoses associées aux rats (Rattus norvegicus)*. Thèse de doctorat spécialité modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement. Grenoble Alpes, 2015.

31. BARRAGAN, V., NIETO, N., KEIM, P. et PEARSON, T. Meta-analysis to estimate the load of Leptospira excreted in urine: beyond rats as important sources of transmission in low-income rural communities. *BMC Research Notes*. 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 71.

32. LANGSTON, C. E. et HEUTER, K. J. Leptospirosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2003. Vol. 33, n° 4, pp. 791-807.

33. GOLDSTEIN, R. E., LIN, R. C., LANGSTON, C. E., SCRIVANI, P. V., ERB, H. N. et BARR, S. C. Influence of Infecting Serogroup on Clinical Features of Leptospirosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 3, pp. 489-494.

34. BALBONI, A., ZAMAGNI, S., BERTASIO, C., BONIOTTI, M. B., TROÌA, R., BATTILANI, M. et DONDI, F. Identification of Serogroups Australis and Icterohaemorrhagiae in Two Dogs with a Severe Form of Acute Leptospirosis in Italy. . 2020. Vol. 351, n° 9, pp. 6.

35. KOIZUMI, N., MUTO, M. M., AKACHI, S., OKANO, S., YAMAMOTO, S., HORIKAWA, K., HARADA, S., FUNATSUMARU, S. et OHNISHI, M. Molecular and serological investigation of Leptospira and leptospirosis in dogs in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 2013. Vol. 62, n° 4, pp. 630-636.

36. KOIZUMI, N, MUTO, M.M, IZUMIYA, H, SUZUKI, M et OHNISHI, M. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis and clinical characterization of Leptospira interrogans canine isolates. *Journal of Medical Microbiology*. 1 mars 2015. Vol. 64, n° 3, pp. 288-294.

37. KNÖPFLER, S., MAYER-SCHOLL, A., LUGE, E., KLOPFLEISCH, R., GRUBER, A. D., NÖCKLER, K. et KOHN, B. Evaluation of clinical, laboratory, imaging findings and outcome in 99 dogs with leptospirosis: Case study of leptospirosis in 99 dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 2017. Vol. 58, n° 10, pp. 582-588.

38. BUSER, F. C., SCHWEIGHAUSER, A., IM HOF-GUT, M., BIGLER, B., MARTI, E., MIRKOVITCH, J. et FRANCEY, T. Evaluation of C-reactive protein and its kinetics as a prognostic indicator in canine leptospirosis. *Journal of Small Animal Practice*. 2019. Vol. 60, n° 8, pp. 477-485.

39. SANT'ANNA, R., VIEIRA, A. S., OLIVEIRA, J. et LILENBAUM, W. Asymptomatic leptospiral infection is associated with canine chronic kidney disease. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2019. Vol. 62, pp. 64-67.

40. LEVETT, P. N. Leptospirosis: re-emerging or re-discovered disease? *Journal of Medical Microbiology*. 1999. Vol. 48, n° 5, pp. 417-418.

41. BROEK, A. H. M., THRUSFIELD, M. V., DOBBIET, G. R. et ELLISI, W. A. A serological and bacteriological survey of leptospiral infection in dogs in Edinburgh and Glasgow. *Journal of Small Animal Practice*. 1991. Vol. 32, n° 3, pp. 118-124.

42. ELLIS, W. A. Control of canine leptospirosis in Europe: time for a change? *Veterinary Record*. 2010. Vol. 167, n° 16, pp. 602-605.

43. ANDRÉ-FONTAINE, G. Leptospirosis in domestic animals in France: serological results from 1988 to 2007. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2016. Vol. 35, n° 3, pp. 913-923.

44. GEISEN, V., STENGEL, C., BREM, S., MÜLLER, W., GREENE, C. et HARTMANN, K. Canine leptospirosis infections ? clinical signs and outcome with different suspected Leptospira serogroups (42 cases). *Journal of Small Animal Practice*. 2007. Vol. 48, n° 6, pp. 324-328.

45. BARTHÉLEMY, A., MAGNIN, M., POUZOT-NEVORET, C., BONNET-GARIN, J.-M., HUGONNARD, M. et GOY-THOLLOT, I. Hemorrhagic, Hemostatic, and Thromboelastometric Disorders in 35 Dogs with a Clinical Diagnosis of Leptospirosis: A Prospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 1, pp. 69-80.

46. ARENT, Z. J., ANDREWS, S., ADAMAMA-MORAITOU, K., GILMORE, C., PARDALI, D. et ELLIS, W. A. Emergence of novel *Leptospira* serovars: a need for adjusting vaccination policies for dogs? *Epidemiology and Infection*. 2013. Vol. 141, n° 6, pp. 1148-1153.

47. RENAUD, C., ANDREWS, S., DJELOUADJI, Z., LECHEVAL, S., CORRAO-REVOL, N., BUFF, S., DEMONT, P. et KODJO, A. Prevalence of the Leptospira serovars bratislava, grippotyphosa, mozdok and pomona in French dogs. *The Veterinary Journal*. 2013. Vol. 196, n° 1, pp. 126-127.

48. LÓPEZ, M. C., VILA, A., RODÓN, J. et ROURA, X. Leptospira seroprevalence in owned dogs from Spain. *Heliyon*. 2019. Vol. 5, n° 8, pp. e02373.

49. GUAGLIARDO, S. A., IVERSON, S. A., REYNOLDS, L., YAGLOM, H., VENKAT, H., GALLOWAY, R., LEVY, C., REINDEL, A., SYLVESTER, T., KRETSCHMER, M., JENNI, M. L., WOODWARD, P., BEATTY, N., ARTUS, A., KLEIN, R., SUNENSHINE, R. et SCHAFER, I. J. Despite high-risk exposures, no evidence of zoonotic transmission during a canine outbreak of leptospirosis. *Zoonoses and Public Health*. 2019. Vol. 66, n° 2, pp. 223-231.

50. JANSEN, A., SCHÖNEBERG, I., FRANK, C., ALPERS, K., SCHNEIDER, T. et STARK, K. Leptospirosis in Germany, 1962–2003. *Emerging Infectious Diseases*. 2005. Vol. 11, n° 7, pp. 1048-1054.

51. PICARDEAU, M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013. Vol. 43, n° 1, pp. 1-9.

52. NGASAMAN, R., SAECHAN, V., PRACHANTASENA, S., YINGKAJORN, M. et SRETRIRUTCHAI, S. Investigation of Leptospira Infection in Stray Animals in Songkhla, Thailand: Leptospirosis Risk Reduction in Human. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*. 2020. Vol. 20, n° 6, pp. 432-435.

53. JULL, D. J. et HEATH, K. R. The Evaluation of a Combined L.canicola and L.icterohaemorrhagiae Vaccine on Hamsters and Dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1960. Vol. 1, n° 1-4, pp. 245-258.

54. ADLER, B. Vaccines Against Leptospirosis. In : *Leptospira and Leptospirosis*. Ben ADLER. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. pp. 251-272. Current Topics in Microbiology and Immunology, 387.

55. BERTASIO, C., BONIOTTI, M. B., LUCCHESE, L., CEGLIE, L., BELLINATI, L., MAZZUCATO, M., FURLANELLO, T., D'INCAU, M. et NATALE, A. Detection of New Leptospira Genotypes Infecting Symptomatic Dogs: Is a New Vaccine Formulation Needed? *Pathogens*. 2021. Vol. 9, n° 6, pp. 484.

56. ESCHLE, S., HARTMANN, K., RIEGER, A., FISCHER, S., KLIMA, A. et BERGMANN, M. Canine vaccination in Germany: A survey of owner attitudes and compliance. CLEGG, S. (éd.), *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, n° 8, pp. e0238371.

57. ROBBINS, H. et URSICH, E. Adverse events in dogs given *Leptospira* vaccine. *Veterinary Record*. 2017. Vol. 180, n° 10, pp. 257.2-257.

58. ANSM. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. 2017. [Consulté le 11 décembre 2020]. Disponible à l'adresse :

https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_25552

59. TIZARD, I. R. *Vaccines for Veterinarians*. Elsevier. St Louis, 2021.

60. ADLER, B et PEÑA MOCTEZUMA, A. Leptospira and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*. 2010. Vol. 140, n° 3-4, pp. 287-296.

61. SRIKRAM, A., ZHANG, K., BARTPHO, T., LO, M., HOKE, D. E., SERMSWAN, R. W., ADLER, B. et MURRAY, G. L. Cross-protective Immunity Against Leptospirosis Elicited by a Live, Attenuated Lipopolysaccharide Mutant. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 203, n° 6, pp. 870-879.

62. HOGENESCH, H. Mechanism of immunopotentiation and safety of aluminum adjuvants. *Frontiers in Immunology*. 2013. Vol. 3, pp. 13.

63. BARREGARD, L., REKIĆ, D., HORVAT, M., ELMBERG, L., LUNDH, T. et ZACHRISSON, O. Toxicokinetics of Mercury after Long-Term Repeated Exposure to Thimerosal-Containing Vaccine. *Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 120, n° 2, pp. 499-506.

64. NAN HSUAN. Excipient selection in biologics and vaccines formulation development. *European Pharmaceutical Review* [en ligne]. 19 février 2014. [Consulté le 12 avril 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/24136/excipient-selection-biologics-vaccines-formulation-development/

65. WILSON, S., STIRLING, C., THOMAS, A., KING, V., PLEVOVÁ, E., CHROMÁ, L., SIEDEK, E., ILLAMBAS, J., SALT, J. et STURE, G. A new multivalent (DHPPi/L4R) canine combination vaccine prevents infection, shedding and clinical signs following experimental challenge with four Leptospira serovars. *Vaccine*. 2013. Vol. 31, n° 31, pp. 3131-3134.

66. WILSON, S, STIRLING, C, THOMAS, A, KING, V, PLEVOVÁ, E, CHROMÁ, L, SIEDEK, E, ILLAMBAS, J, SALT, J et STURE, G. Duration of immunity of a multivalent (DHPPi/L4R) canine vaccine against four Leptospira serovars. *Vaccine*. 2013. Vol. 31, n° 31, pp. 3126-3130.

67. MINKE, J.M., BEY, R., TRONEL, J. P., LATOUR, S., COLOMBET, G., YVOREL, J., CARIOU, C., GUIOT, A. L., COZETTE, V. et GUIGAL, P. M. Onset and duration of protective immunity against clinical disease and renal carriage in dogs provided by a bi-valent inactivated leptospirosis vaccine. *Veterinary Microbiology*. 2009. Vol. 137, n° 1-2, pp. 137-145.

68. KLAASEN, H. L. B. M., MOLKENBOER, M. J. C. H., VRIJENHOEK, M. P. et KAASHOEK, M. J. Duration of immunity in dogs vaccinated against leptospirosis with a bivalent inactivated vaccine. *Veterinary Microbiology*. 2003. Vol. 95, n° 1-2, pp. 121-132.

69. KLAASEN, H. L. B. M., VAN DER VEEN, M., SUTTON, D. et MOLKENBOER, M. J. C. H. A new tetravalent canine leptospirosis vaccine provides at least 12 months immunity

against infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2014. Vol. 158, n° 1-2, pp. 26-29.

70. GROSENBAUGH, D et PARDO, M. C. Fifteen-month duration of immunity for the serovar Grippotyphosa fraction of a tetravalent canine leptospirosis vaccine. *Veterinary Record*. 2018. Vol. 182, n° 23, pp. 665-665.

71. ANSES et ANMV. *Résumé des caractéristiques du produit CANIGEN CHPPI/L lyophilisat et suspension pour suspension injectable pour chiens* [en ligne]. 2018. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CANIGEN+CHPPI%2fL+LYOPHILISAT+ET+SUSPENSION+POUR+SUSPENSION+INJECTABLE+POUR+CHIENS

72. ANSES et AMNV. *Résumé des caractéristiques des produits EURICAN L-MULTI suspension injectable* [en ligne]. 2020. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EURICAN+L-MULTI+SUSPENSION+INJECTABLE

73. MÉDICAMENT-INFO. *Versican dhppi/l3 lyophilisat et solvant pour suspension injectable pour chiens, quelle composition ?* [en ligne]. 2016. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.medicament-info.xyz/versican-dhppil3-lyophilisat-et-solvant-pour-suspension-injectable-pour-chiens-quelle-composition/

74. EMA. *Résumé des caractéristiques du produit CANIGEN L4 suspension injectable pour chiens* [en ligne]. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/canigen-l4-epar-product-information_fr.pdf

75. EMA. *Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC L4 suspension injectable pour chien* [en ligne]. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nobivac-l4-epar-product-information_fr.pdf

76. ANSES et ANMV. *Résumé des caractéristiques du produit VERSICAN PLUS lyophilisat et solvant pour suspension injectable pour chien* [en ligne]. 2018. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERSICAN+PLUS+P+LYOPHILISAT+ET+SOLVANT+POUR+SUSPENSION+INJECTABLE+POUR+CHIENS

77. ANDRÉ-FONTAINE, G. et TRIGER, L. MAT cross-reactions or vaccine cross-protection: retrospective study of 863 leptospirosis canine cases. *Heliyon*. 2018. Vol. 4, n° 11.

78. SPIRI, A. M., RODRIGUEZ-CAMPOS, S., MATOS, J. M., GLAUS, T. M., RIOND, B., REUSCH, C. E., HOFMANN-LEHMANN, R. et WILLI, B. Clinical, serological and echocardiographic examination of healthy field dogs before and after vaccination with a commercial tetravalent leptospirosis vaccine. *BMC Veterinary Research*. 2017. Vol. 13, n° 1, pp. 138-148.

79. MARTIN, L. E. R., WIGGANS, K. T., WENNOGLE, S. A., CURTIS, K., CHANDRASHEKAR, R. et LAPPIN, M. R. Vaccine-Associated *Leptospira* Antibodies in Client-Owned Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 3, pp. 789-792.

80. ANSES et ANMV. *Résumé des caractéristiques du produit EURICAN L* [en ligne]. 2020. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EURICAN+L

81. ANSES et ANMV. *Résumé des caractéristiques du produit VANGUARD 7* [en ligne]. 2016. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible à l'adresse : http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VANGUARD+7

82. ANSES et ANMV. *Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC LEPTO*. 2021.

83. 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.

84. PAUL, M. A., APPEL, M., BARRETT, R., CARMICHAEL, L. E., CHILDERS, H., COTTER, S., DAVIDSON, A., FORD, R., KEIL, D., LAPPIN, M., SCHULTZ, R. D., THACKER, E., TRUMPETER, J. L. et WELBORN, L. Report of the American Animal Hospital Association (AAHA) Canine Vaccine Task Force: executive summary and 2003 canine vaccine guidelines and recommendations. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2003. Vol. 39, n° 2, pp. 119-131.

85. TIZARD, I. R. *Veterinary Immunology*. Saunders Elsevier. St Louis, 2013.

86. VETERINARY MEDICINES DIRECTORATE. Leptospira vaccination in dogs. *GOV.UK* [en ligne]. 2017. [Consulté le 12 avril 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.gov.uk/government/news/leptospira-vaccination-in-dogs

87. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Response to Alfie's petition*. 2018.

88. YAO, P. J., STEPHENSON, N., FOLEY, J. E., TOUSSIENG, C. R., FARVER, T., SYKES, J. E. et FLEER, K. A. Incidence rates and risk factors for owner-reported adverse events following vaccination of dogs that did or did not receive a Leptospira vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015. Vol. 247, n° 10, pp. 1139-1145.

89. HELPS, J. Leptospira vaccine in dogs. *Veterinary Record*. 2018. Vol. 180, n° 10, pp. 309-310.

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

91. REAGAN, K. L. et SYKES, J. E. Diagnosis of Canine Leptospirosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2019. Vol. 49, n° 4, pp. 719-731.

92. OBSERVATOIRE NATIONAL DÉMOGRAPHIQUE DE LA PROFESSION VÉTÉRINAIRE. *Atlas démographique de la profession vétérinaire 2020*. 2020. BPF Pro & Plethory.

93. DESVARS, A., CARDINALE, E. et MICHAULT, A. Animal leptospirosis in small tropical areas. *Epidemiology and Infection*. 2011. Vol. 139, n° 2, pp. 167-188.

94. NAZE, F., VOURC'H, G., MICHAULT, A., CARDINALE, E., DESVARS, A., BOURHY, P. et PICARDEAU, M. Similarities in Leptospira Serogroup and Species Distribution in Animals and Humans in the Indian Ocean Island of Mayotte. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012. Vol. 87, n° 1, pp. 134-140.

95. DESVARS, A., NAZE, F., BENNEVEAU, A., CARDINALE, E. et MICHAULT, A. Endemicity of leptospirosis in domestic and wild animal species from Reunion Island (Indian Ocean). *Epidemiology and Infection*. 2013. Vol. 141, n° 6, pp. 1154-1165.

96. ACHARD, Léa. *Étude d'incidence et analyse rétrospective des profils vaccinaux des chiens atteints de leptospirose diagnostiqués au CHUVAc entre 2015 et 2018*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 2020.

97. SMITH, L. E., AMLÔT, R., WEINMAN, J., YIEND, J. et RUBIN, G. J. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 2017. Vol. 35, n° 45, pp. 6059-6069.

98. LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE. The State of Vaccine Confidence in the EU: 2018. *The Vaccine Confidence Project* [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2021]. Disponible à l'adresse : https://www.vaccineconfidence.org/research-feed/the-state-of-vaccine-confidence-in-the-eu-2018

99. CAUDAL, H., BRIEND-GODET, V., CAROFF, N., MORET, L., NAVAS, D. et HUON, J.F. Vaccine distrust: Investigation of the views and attitudes of parents in regard to vaccination of their children. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2020. Vol. 78, n° 4, pp. 294-302.

100. WOLFE, R. M. Content and Design Attributes of Antivaccination Web Sites. *JAMA*. 2002. Vol. 287, n° 24, pp. 3245.

101. SCHULLER, S., SCHWEIGHAUSER, A., REBER, A. et FRANCEY, T. *Reduction in incidence of canine leptospirosis in Switzerland correlates with the introduction of a new quadrivalent anti-leptospiral vaccine.* 2018.

102. 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, n° 3-4, pp. 249-256.

ANNEXE

ANNEXE 1 : ENQUÊTE

Les vaccins contre la leptospirose canine ont évolué ces dernières années.

L'objet de ce questionnaire, de quelques minutes, est d'obtenir des informations sur les pratiques actuelles des vétérinaires en France, pour établir un état des lieux.

VetAgro Sup et l'AFVAC assurent la coordination scientifique de l'étude et l'exploitation des résultats. La mise en forme du questionnaire et son envoi ont été réalisés par Prévention Vet.

IMPORTANT : Le questionnaire est individuel. Cette enquête est accessible et modifiable à tout moment pendant un mois à compter de sa mise en ligne, du 06 juillet au 06 août 2020. Vous pouvez quitter le questionnaire en cours pour y revenir plus tard ou modifier vos réponses a posteriori pendant toute la durée d'accès au questionnaire.

Partie I. Vaccins contre la leptospirose

1. Utilisez- vous un vaccin contre la leptospirose ?

☐ **Aucun**
☐ **Je ne sais pas**
☐ **Oui**

AUCUN

2. Vous n'utilisez pas de vaccin anti-leptospirose, pourquoi ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille mais je préférerais vacciner contre la leptospirose.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il n'est pas utile de vacciner contre la leptospirose au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que l'avantage médical apporté par les différents vaccins contre la leptospirose n'est pas suffisant par rapport au risque de la vaccination.
☐ J'ai décidé d'arrêter de vacciner. J'ai constaté des effets indésirables trop importants sur les chiens vaccinés contre la leptospirose dans ma clinique.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner. J'ai eu connaissance d'effets indésirables trop importants avec les vaccins contre la leptospirose, d'après des confrères, des propriétaires, les réseaux sociaux, internet…

☐ J'ai décidé de ne pas ou d'arrêter vacciner d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ Autres (précisez)

UTILISATION DE VACCIN(S) CONTRE LA LEPTOSPIROSE

3. Utilisez- vous plusieurs vaccins contre la leptospirose ? (L2 et L3, L3 et L4, L2 et L4 ou les 3)

☐ **Oui**
☐ **Non**

Utilisation De Panachage Vaccins Contre La Leptospirose

4. Quel panachage de vaccins contre la leptospirose utilisez-vous ?

☐ L2 et L3
☐ L2 et L4
☐ L2 et L3
☐ L3 et L4
☐ L2, L3 et L4

5. Complétez ce tableau pour les vaccins que vous utilisez. *(Seuls les noms commerciaux des types de vaccins cochés à la question 3 apparaitront)*

Je n'observe aucun effet secondaire						
J'observe des réactions locales mineures au point d'injection (douleur légère, œdème, rougeur, nodule inférieur à 1 cm…)						
J'observe des réactions locales importantes au point d'injection (douleur importante, nécrose, nodule supérieur à 1 cm…)						
J'observe des réactions générales d'intensité modérée et passagères (léthargie, hyperthermie légère et/ou troubles digestifs discrets…)						
J'observe des réactions d'hypersensibilité majeures (choc anaphylactique, œdème de Quincke…)						
J'observe des réactions différées de type polyarthrite						
J'observe des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie)						
Autres (précisez)						

6. Pour quelle(s) raison(s) utilisez- vous plusieurs vaccins ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ J'adapte le protocole au risque d'exposition des chiens.
☐ J'adapte le protocole en fonction de la taille du chien.
☐ J'adapte le protocole en fonctions des conditions commerciales qui me sont proposées.
☐ J'adapte le protocole en fonction de la demande du propriétaire.

Utilisation D'un Seul Type De Vaccin

7. Utilisez-vous un vaccin L2 ou un vaccin L3 ou un vaccin L4 ?

☐ **Vaccin L2**

☐ Canigen® L (Virbac)
☐ Eurican® L (Mérial)
☐ Nobivac® Lepto (MSD)
☐ Vanguard® 7 (Zoetis)
☐ Non je n'utilise pas de vaccin L2

☐ **Vaccin L3**

☐ Eurican® L MULTI (Mérial)
☐ Versican® L3 (Zoetis)
☐ Non je n'utilise pas de vaccin L3

☐ **Vaccin L4**

☐ Canigen® L4 (Virbac)
☐ Nobivac® L4 (MSD)
☐ Versican® L4 (Zoetis)
☐ Non je n'utilise pas de vaccin L4

Vaccin L2 :

a. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L2 plutôt que L3 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L3.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il n'est pas utile d'ajouter une souche supplémentaire au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que l'avantage médical apporté par le vaccin L3 n'est pas suffisant par rapport au risque de la vaccination.
☐ J'ai décidé d'arrêter de vacciner avec L3. J'ai déjà constaté des effets indésirables trop importants sur les chiens vaccinés avec L3 dans ma clinique.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L3. J'ai eu connaissance d'effets indésirables trop importants avec les vaccins L3, d'après des confrères, des propriétaires, les réseaux sociaux, internet…
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L3 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L3 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L3 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

b. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L2 plutôt que L4 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L4.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il n'est pas utile d'ajouter deux souches supplémentaires au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que l'avantage médical apporté par le vaccin L4 n'est pas suffisant par rapport au risque de la vaccination.
☐ J'ai décidé d'arrêter de vacciner avec L4. J'ai déjà constaté des effets indésirables trop importants sur les chiens vaccinés avec L4 dans ma clinique.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4. J'ai eu connaissance d'effets indésirables trop importants avec les vaccins L4, d'après des confrères, des propriétaires, les réseaux sociaux, internet…
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

Vaccin L3 :

a. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L3 plutôt que L2 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L2.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il est utile d'ajouter une souche supplémentaire au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que le vaccin L3 apporte un avantage médical sans augmenter le risque lié à la vaccination.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L3 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L3 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L3 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

b. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L3 plutôt que L4 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L4.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il n'est pas utile d'ajouter une souche supplémentaire au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que l'avantage médical apporté par le vaccin L4 n'est pas suffisant par rapport au risque de la vaccination.
☐ J'ai décidé d'arrêter de vacciner avec L4. J'ai déjà constaté des effets indésirables trop importants sur les chiens vaccinés avec L4 dans ma clinique.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4. J'ai eu connaissance d'effets indésirables trop importants avec les vaccins L4, d'après des confrères, des propriétaires, les réseaux sociaux, internet…
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de ne pas vacciner ou d'arrêter de vacciner avec L4 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

Vaccin L4 :

a. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L4 plutôt que L2 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L2.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il est utile d'ajouter deux souches supplémentaires au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que le vaccin L4 apporte un avantage médical sans augmenter le risque lié à la vaccination.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

b. Pourquoi utilisez-vous le vaccin L4 plutôt que L3 ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et ça me convient.
☐ Ce n'est pas un choix, ce sont les pratiques de la clinique où je travaille et j'utiliserais plutôt un vaccin L3.
☐ C'est un choix, je trouve qu'il est utile d'ajouter une souche supplémentaire au vu du risque d'exposition des chiens.
☐ C'est un choix, je trouve que le vaccin L4 apporte un avantage médical sans augmenter le risque lié à la vaccination.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 d'après ce que j'ai lu dans la presse scientifique ou appris dans les congrès et formations.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 en fonction de ce que m'a dit le délégué commercial.
☐ J'ai décidé de vacciner avec L4 en fonction des conditions commerciales qui m'ont été proposées.
☐ Autres (précisez)

8. Complétez ce tableau pour les vaccins que vous utilisez contre la leptospirose.
(Seuls les noms commerciaux cochés à la question 7 apparaitront)

Je n'observe aucun effet secondaire					
J'observe des réactions locales mineures au point d'injection (douleur légère, œdème, rougeur, nodule inférieur à 1 cm…)					
J'observe des réactions locales importantes au point d'injection (douleur importante, nécrose, nodule supérieur à 1 cm…)					
J'observe des réactions générales d'intensité modérée et passagères (léthargie, hyperthermie légère et/ou troubles digestifs discrets…)					
J'observe des réactions d'hypersensibilité majeures (choc anaphylactique, œdème de Quincke…)					
J'observe des réactions différées de type polyarthrite					
J'observe des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie)					
Autres (précisez)					

Commun À Tous Les Répondants

9. Parmi la liste de vaccins ci-dessous, cochez celui ou ceux qui présentent, selon vous, un risque d'effets secondaires supérieur au risque usuel inhérent à la vaccination. *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Vaccins L2
☐ Eurican® L MULTI (Mérial)
☐ Versican® L3 (Zoetis)
☐ Canigen® L4 (Virbac)
☐ Nobivac® L4 (MSD)
☐ Versican® L4 (Zoetis)
☐ Aucun
☐ Je ne sais pas

10. Si vous souhaitez ajouter un commentaire à propos de la vaccination contre la leptospirose, vous avez la parole.

Partie II. Pour mieux vous connaitre.

11. Quel est le département de votre lieu d'exercice ?

12. Quelle est votre tranche d'âges ?

☐ < 35 ans
☐ Entre 35 et 50 ans
☐ > 50 ans

13. Combien de chiens viennent en consultation au moins une fois par an dans votre clinique ?

☐ Entre 0 et 1000
☐ Entre 1000 et 2000
☐ Entre 2000 et 3000
☐ > 3000
☐ Je ne sais pas

14. Combien de cas de leptospirose canine annuels avez-vous suspecté en moyenne ces dernières années ?

15. Combien de cas de leptospirose canine annuels avez-vous confirmé par une technique d'analyse complémentaire (sérologie, PCR, test rapide) en moyenne ces dernières années ?

Partie III. Questions bonus si vous avez encore un peu de temps.

16. Identifiez-vous par sérologie MAT les sérogroupes infectant sur vos cas de leptospirose canine ?

☐ Oui
☐ Non

Si oui, quel(s) sérogroupe(s) rencontrez-vous ? *(Plusieurs réponses possibles)*

☐ Canicola
☐ Icterohaemorrhagiae
☐ Grippotyphosa
☐ Australis
☐ Autres (préciser)

Merci pour le temps que vous avez consacré à remplir ce questionnaire.
Les résultats seront présentés dans le cadre du travail de thèse d'exercice vétérinaire de Marianne H F.

17. L'enquête à laquelle vous participé est anonyme. Si vous souhaitez recevoir les résultats, il est nécessaire de nous rappeler votre adresse mail ici :

Les résultats vous seront communiqués personnellement après la soutenance de Thèse de Marianne HIDALGO FRIAZ (au plus tard Octobre 2021).

En respect de la réglementation sur la protection des données personnelles (RGPD), votre adresse mail sera fournie à l'étudiante à cette fin et conservée jusqu'à la diffusion des résultats puis effacée sous 1 mois.

VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE CANINE EN FRANCE : ENQUETE SUR LES PRATIQUES VÉTÉRINAIRES ET LEURS MOTIVATIONS

Auteur

HIDALGO FRIAZ Marianne

Résumé

La leptospirose canine est en recrudescence depuis les années 2000 en France. Deux nouveaux sérogroupes, Australis et dans une moindre mesure Grippotyphosa, circulant et infectant les chiens, sont identifiés. En 2012 puis en 2013, sont mis sur le marché européen des vaccins trivalents L3 puis tétravalents L4, ajoutant successivement les deux sérogroupes émergents au vaccin bivalent L2 initial contenant Canicola et Icterohaemorrhagiae. En France et dans d'autres pays européens, ces vaccins tétravalents font l'objet de controverses concernant principalement la crainte d'effets secondaires importants et la balance bénéfice risque de cette vaccination.

Une enquête a été réalisée auprès de 863 vétérinaires français afin d'établir un état des lieux des pratiques vaccinales en 2020, en matière de lutte contre la leptospirose canine. Les facteurs influençant les choix vaccinaux ont été analysés.

Cette enquête révèle une utilisation fréquente des vaccins L4 par 83,2% des vétérinaires, soit de façon systématique soit en alternance avec les vaccins L2 ou L3. Le risque d'effets secondaires des vaccins tétravalents, plus souvent redoutés qu'observés, est un facteur important influençant les choix vaccinaux. Les vétérinaires n'utilisant pas les vaccins tétravalents estiment que le risque d'exposition des chiens aux nouveaux sérogroupes est faible, ne justifiant pas le risque encouru par l'utilisation de vaccins L4. Il semblerait que les propriétaires et les éleveurs de chiens aient aussi une influence non négligeable sur les pratiques vaccinales des vétérinaires. La comparaison des effets secondaires rapportés par les utilisateurs de chaque vaccin confirme que ces effets sont plus fréquemment observés avec les vaccins L4 et notamment le vaccin adjuvé Versican L4 qu'avec les autres vaccins disponibles. Les effets rapportés sont principalement locaux ou systémiques bénins et auto-résolutifs.

L'utilisation des vaccins L4, déjà répandue, doit être poursuivie en sensibilisant les vétérinaires et les propriétaires aux risques d'exposition aux nouveaux sérogroupes et à la balance bénéfice risque du vaccin qui est en faveur du bénéfice de la vaccination. Les protocoles vaccinaux en matière de lutte contre la leptospirose peuvent être amenés à évoluer en fonction de l'épidémiologie de la maladie.

Mots-clés

Leptospiroses, Chien, Vaccination, Enquêtes

Jury

Président du jury	:	**Madame la Professeure**	**VENET Fabienne**
Directeur de thèse	:	**Madame la Docteure**	**HUGONNARD Marine**
Assesseur	:	**Madame la Docteure**	**LAABERKI Maria-Halima**