

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 159

**PRINCIPE, INTERETS ET LIMITES DES TESTS
SEROLOGIQUES VACCINAUX CHEZ LE CHAT – UNE
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 19 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MIOT Maëva

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 159

**PRINCIPE, INTERETS ET LIMITES DES TESTS
SEROLOGIQUES VACCINAUX CHEZ LE CHAT – UNE
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 19 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MIOT Maëva

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur VENET Fabienne,

Professeur d'immunologie à la faculté de médecine Lyon Est de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et Praticien Hospitalier aux Hospices Civils de Lyon

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider à mon jury de thèse ainsi que pour vos réponses rapides, je souhaite vous témoigner ma reconnaissance, ma considération et mes hommages respectueux.

A Madame le Docteur PEROZ Carole,

Maître de conférences en virologie, immunologie et médecine préventive à VetAgro Sup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir suivie et encadré dans ce projet, pour vos précieux retours et conseils et pour votre soutien sans failles ainsi que votre disponibilité, je vous adresse ma reconnaissance et mes remerciements.

A Madame le Professeur ABITBOL Marie,

Professeur en génétique à VetAgro Sup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour les précieux retours dont vous avez pu me faire part et pour le temps que vous avez accordé à l'amélioration de ma thèse, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	9
LISTES DES TABLEAUX	11
ABBREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
I. MECANISMES IMMUNITAIRES IMPLIQUES LORS DE LA VACCINATION CHEZ LE CHAT ET LEUR EVALUATION	17
1. Réaction d'un organisme naïf face à une primo-infection.....	17
i. Réponse immunitaire innée et inflammation	17
ii. Les cellules présentatrices d'antigène à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative	25
iii. Mécanismes de l'immunité adaptative cellulaire ou de type I	33
iv. Mécanismes de l'immunité adaptative humorale ou de type II	36
2. Réaction d'un organisme face à la réintroduction d'un agent pathogène – La mémoire du système immunitaire.....	41
3. Comment évaluer une réponse immunitaire ?.....	44
i. Evaluation de la réponse humorale	44
ii. Evaluation de la réponse adaptative cellulaire	50
iii. Evaluation de la réponse moléculaire.....	51
iv. L'épreuve virulente.....	51
4. Description des différents agents vaccinaux et réponses immunitaires associées.....	52
i. Vaccins atténués.....	52
ii. Vaccins inactivés.....	54
iii. Vaccins sous-unités	55
iv. Vaccins recombinants vectorisés.....	56
v. Vaccins ADN ou ARN.....	57
vi. Rôle des adjuvants.....	57
vii. Comparaison des différents types vaccinaux.....	58
II. VACCINS ET TESTS SEROLOGIQUES VACCINAUX DISPONIBLES CHEZ LE CHAT VIS-A-VIS DES PRINCIPALES MALADIES INFECTIEUSES	61
1. Les principaux agents pathogènes chez le chat et réponses immunitaires attendues suite à une infection naturelle	61
i. Le calicivirus félin.....	61
ii. L'Herpesvirus félin	64
iii. Le virus de la panleucopénie féline	67
iv. Le virus leucémogène félin	69

v.	La rage	72
2.	Vaccins disponibles chez le chat en France	79
i.	Les différents vaccins essentiels et principaux vaccins circonstanciels.....	79
ii.	Réponses immunitaires vaccinales	83
3.	Tests sérologiques vaccinaux disponibles chez le chat	95
i.	Caractéristiques des tests (de diagnostic ou de dépistage)	95
ii.	Tests rapides « au chevet du patient » ou tests PoC (Point Of Care).....	97
iii.	Tests réalisables en laboratoire	101
iv.	Usages et interprétation.....	105
III.	INTERETS DES TESTS SEROLOGIQUES : VERS UNE VACCINATION RAISONNEE ?	111
1.	Effets adverses et risques associés à la vaccination	111
i.	Effets adverses liés aux adjuvants	114
ii.	Complexe Fibrosarcome Félin	115
iii.	Absence d'efficacité	117
iv.	Pouvoir pathogène résiduel.....	118
v.	Hypersensibilités	118
vi.	Immunodépression.....	120
2.	Adaptation des protocoles vaccinaux.....	121
i.	Transmission d'immunité passive chez les chatons et influence sur le calendrier de primovaccination chez le jeune	121
ii.	Primo-vaccination chez l'adulte.....	124
iii.	Rappels vaccinaux.....	124
iv.	Recommandations et RCP	126
3.	Intérêt des tests sérologiques pour les populations à risque	128
i.	En fonction du stade physiologique.....	129
ii.	Cas des animaux de refuge	131
iii.	Immunosuppression	132
iv.	Maladies chroniques et maladies aiguës	134
4.	Quel usage en pratique ?.....	135
i.	Intérêts et limites	135
ii.	Perspective des vaccins DIVA ?.....	137
	CONCLUSION	139
	BIBLIOGRAPHIE	141

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Phases de l'inflammation.....	20
FIGURE 2 : Phase cellulaire de l'inflammation d'après (Iwasaki 2020 (a))	21
FIGURE 3 : La phagocytose d'après (BioRender 2020)	22
FIGURE 4 : Le système du complément : activations et fonctions d'après (Iwasaki 2021 (a))	25
FIGURE 5 : Voie d'apprêtement des antigènes cytosoliques d'après (Iwasaki 2020 (b))	27
FIGURE 6 : Voie d'apprêtement des antigènes intra-vésiculaires d'après (Iwasaki 2020 (b)).....	28
FIGURE 7 : Activation du lymphocyte TCD8 d'après (BioRender 2019)	30
FIGURE 8 : Différenciation des LTCD4 en lymphocytes T helper et activation d'effecteurs adaptés d'après (Lazaratos 2020)	32
FIGURE 9 : De l'activation des lymphocytes TCD8 à la cytotoxicité d'après (Iwasaki 2021 (b))	35
FIGURE 10 : De l'activation des lymphocytes B à la production d'Ig et à l'induction d'une mémoire d'après (Iwasaki 2021 (b))	38
FIGURE 11 : Différents rôles des anticorps d'après (Iwasaki 2021 (a))	39
FIGURE 12 : Evolution des réponses immunitaires humorale et innée en fonction du nombre d'exposition à un agent pathogène (tendances) d'après (Tizard 2019)	43
FIGURE 13 : Principe des tests d'hémagglutination d'après (BioRender 2021)	45
FIGURE 14 : Principe des tests d'inhibition de l'hémagglutination d'après (BioRender 2021)	46
FIGURE 15 : Principe des tests de séroneutralisation	47
FIGURE 16 : Principe des tests ELISA indirects d'après (Ona 2020)	48
FIGURE 17 : Principe des tests d'immunochromatographie	49
FIGURE 18 : Situation des pays européens vis-à-vis de la rage entre 2012 et 2022	77
FIGURE 19 : Photographies du matériel contenu dans un kit <i>Immunocomb Feline Vaccicheck</i> [®] (Biogal) d'après (DiGangi et al. 2011)	98
FIGURE 20 : Période critique et sensibilité chez le chaton d'après (Truyen et al. 2009).....	122

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Récapitulatif des principaux agents vaccinaux disponibles chez le chat et de leurs caractéristiques.....	59
TABLEAU II : Vaccins essentiels CRP commercialisés en France	80
TABLEAU III : Vaccins contre la leucose (FeLV) commercialisés en France	81
TABLEAU IV : Vaccins antirabiques commercialisés en France ou vaccins essentiels du chat voyageur	82
TABLEAU V : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FCV	84
TABLEAU VI : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FHV	86
TABLEAU VII : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FPV	89
TABLEAU VIII : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FeLV	91
TABLEAU IX : Résultats possibles d'un test sérologique et termes associés.....	95
TABLEAU X : Evaluation des paramètres et de la fiabilité du test ImmunoComb Feline VacciCheck® par deux études.....	99
TABLEAU XI : Evolution des VPP et VPN du test ImmunoComb Feline VacciCheck® en fonction de la prévalence (DiGangi et al. 2011)	100
TABLEAU XII : Evolution des paramètres du test ImmunoComb Feline VacciCheck® dans la détection des IgGs anti-FPV en fonction des titres en anticorps définis comme référence (Mende et al. 2014 (b))	100
TABLEAU XIII : Effets adverses vaccinaux rapportés selon différentes études	113
TABLEAU XIV : Persistance des anticorps maternels en fonction des agents pathogènes vaccinaux chez le chat	122
TABLEAU XV : Résumé des protocoles de vaccinations raisonnés proposés par la WSAVA, l'AAHA/AAFP et l'ABCD	127

LISTE DES ABBREVIATIONS

AAFP : *American Association of Feline Practitioners*
AAHA : *American Animal Hospital Association*
ABCD : *European Advisory Board on Cat Diseases*
ADCC : *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*
ADN : Acide DéoxyriboNucléique
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ARN(m) : Acide RiboNucléique (messenger)
CAM : Complexe d'Attaque de la Membrane
CDs : Cellules dendritiques
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
CRKF : *Crandell Rees Feline Kidney*
DAMPs : *Damage-Associated Molecular Patterns*
DIVA : *Differentiation of Infected from Vaccinated Animals* ou Différenciant Animaux Infectés et Vaccinés (vaccins)
DOI : *Duration of immunity*
EBLV : *European Bat Lyssavirus*
FAVN : *Fluorescent Antibody Virus Neutralization*
Fc : fragment constant des anticorps (ou fragment cristallisable)
FCV : *Feline CaliciVirus*
FelV : *Feline Leukemia Virus*
FHV : *Feline HerpesVirus*
FISS : *Feline Injection-Site Sarcomas*
FPV : *Feline ParvoVirus*
ICAMs : *InterCellular Adhesion Molecules*
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IH : Inhibition de l'hémagglutination
IL : Interleukine
ILCs : *Innate Lymphoid Cells*
ISCOMs : *Immune Stimulating COMplexes*
LB/LT : Lymphocytes B/Lymphocytes T
LTc/LT_H/LT_{FH} : Lymphocytes T cytotoxiques/Lymphocytes T *Helper*/ Lymphocytes T *Follicular Helper*
MALT : *Mucosal-Associated Lymphoid Tissue*/Tissu Lymphoïde associé aux muqueuses
MDA : *Maternally Derived Antibodies*
NLRs : *NOD-Like Receptors*

OMSA (anciennement **OIE**) : Organisation Mondiale de la Santé Animale (anciennement Office International des Epizooties)

OOI : *Onset of Immunity*

PAMPs : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

POC : *Point of Care*

PRRs : *Pathogen Recognition Receptors*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G

RCs : Récepteurs du complément

RFFIT : *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SN : Séroneutralisation

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

TAP : *Transporter Associated with Antigen Processing*

TCRs : *T-cell Receptors*

TLRs : *Toll-Like Receptors*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

WHO : *World Health Organization* (= **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé)

WSAVA : *World Small Animal Veterinary Association*

INTRODUCTION

Bien que les chats soient de plus en plus médicalisés, on observe, paradoxalement, l'apparition de méfiance à l'égard de la vaccination chez le chat. La genèse de cette méfiance est associée à une diminution de la perception du risque infectieux chez le chat par certains propriétaires du fait d'une diminution de la prévalence des maladies, ironiquement permise, au moins en grande partie, par la vaccination. En parallèle, on observe une peur croissante des risques associés à la vaccination nourrie par le développement de canaux d'informations et de partages d'opinions de fiabilités réduites sur internet, ainsi que par une perte de confiance de la part de ces mêmes propriétaires envers la médecine en général, envers les vaccins et/ou envers leurs vétérinaires (Hill 2006).

Dans ce contexte, des outils sérologiques ont été développés chez le chat et pourraient permettre de répondre à l'inquiétude des propriétaires en s'assurant que leur animal n'est pas vacciné inutilement ou, en d'autres termes, de s'assurer que leur animal n'est plus suffisamment protégé avant de le revacciner. L'usage des tests sérologiques peut également répondre à une obligation (voyage à l'étranger) ou présenter d'autres intérêts, qui seront abordés dans ce manuscrit.

Cependant, il reste du ressort du vétérinaire de savoir dans quels contextes le recours à ces tests présente un intérêt et dans quels contextes ne pas y recourir, comment les utiliser et les interpréter afin d'éclairer et conseiller au mieux les propriétaires sur leur décision. L'objectif de cette étude bibliographique était ainsi de répondre à ces problématiques et de déterminer la confiance que les vétérinaires praticiens peuvent accorder à ces tests.

Dans cette optique, et sur la base des connaissances actuelles, cette étude s'est articulée en trois parties. La première fait le point sur les mécanismes immunitaires mis à profit pour la protection active des chats par la vaccination. La deuxième fait état des réponses immunitaires vaccinales attendues chez le chat et des moyens permettant leurs évaluations. Enfin, la dernière partie avait pour objectif d'identifier les motivations à réaliser ces tests et les contextes dans lesquels ils peuvent s'inscrire, tout en étant limité par les contraintes de la pratique.

I. MECANISMES IMMUNITAIRES IMPLIQUES LORS DE LA VACCINATION CHEZ LE CHAT ET LEUR EVALUATION

Pour commencer cette étude, nous ferons un rappel des mécanismes immunitaires impliqués lors de la rencontre d'un agent infectieux inconnu face à un organisme dit naïf ainsi que les mécanismes de mise en place de la mémoire immunitaire. Nous verrons ensuite la réaction d'un organisme face à un agent infectieux connu et donc la mise à profit de cette mémoire immunitaire. Nous poursuivrons en rappelant différentes méthodes d'évaluation des réponses immunitaires. Enfin, nous évoquerons les différents agents vaccinaux permettant de travailler la mémoire immunitaire à moindre risque et dans le but de protéger un animal d'une possible rencontre avec l'agent infectieux concerné. Les principales données concernant les mécanismes immunitaires, qui seront détaillées dans ce manuscrit, sont issues de travaux de recherche réalisés chez l'homme et/ou la souris. Il n'existe malheureusement que peu de données concernant les particularités des réponses immunitaires félines.

1. Réaction d'un organisme naïf face à une primo-infection

Les mécanismes immunitaires seront étudiés dans l'ordre chronologique de leur mise en place. Nous commencerons donc par étudier les mécanismes immunitaires innés, qui se mettent en place en quelques minutes à quelques heures après rencontre avec un agent infectieux puis nous ferons un rappel concernant les mécanismes immunitaires adaptatifs qui se mettent en place dans les heures à jours qui suivent si la réponse immunitaire innée ne suffit pas à enrayer l'infection. Ainsi, si des éléments concernant l'immunité adaptative peuvent être abordés au cours de la mise en place de l'immunité innée, ils seront détaillés plus tard (Murphy & Weaver 2017).

i. Réponse immunitaire innée et inflammation (Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Tizard 2017)

La première défense de l'organisme face à l'introduction d'un agent infectieux est une barrière physique, chimique ou même biologique constituée à la fois par la muqueuse et l'épiderme de l'hôte, leurs sécrétions ainsi que leur microbiote. Les cellules épithéliales et les phagocytes ont notamment la capacité de sécréter des **protéines antimicrobiennes**, soit spontanément, soit après détection d'un agent infectieux ou sous l'action de cytokines. Il existe deux types de protéines antimicrobiennes : les **enzymes** spécifiques de la membrane cellulaire bactérienne (lysozyme ou phospholipase A2 par exemple) et les **peptides antimicrobiens** (la défensine, la cathélicidine ou l'histatine principalement). Ces protéines ont une action directe sur les agents infectieux : elles peuvent dégrader la paroi des bactéries ou peuvent agir sur les champignons

et sur certains virus. Elles possèdent aussi des propriétés chimiotactiques permettant d'accroître le recrutement des polynucléaires neutrophiles sur le lieu de l'infection. Lorsque cette première barrière est insuffisante et que l'agent infectieux pénètre l'organisme, d'autres mécanismes de l'immunité innée prennent le relais.

La réponse immunitaire innée est **non-spécifique** à l'agent infectieux, elle débute lors de la détection de motifs partagés par les micro-organismes, les **PAMPs** (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*).

- **Détection non-spécifique de l'agent infectieux :**

La phase inflammatoire de la réponse immunitaire innée est déclenchée lorsque les **cellules sentinelles** (cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles ou mastocytes) et les cellules des barrières épithéliales et endothéliales détectent soit les structures moléculaires communes, non spécifiques, exprimées et partagées par de nombreux pathogènes que sont les **PAMPs** soit des signes de dommages cellulaires provoqués par la présence d'un pathogène appelées **DAMPs** (*Damage-Associated Molecular Patterns*). Cette reconnaissance se fait par le biais de récepteurs intra- ou extracellulaires appelés **PRRs** (*Pathogen Recognition Receptors*).

Selon les motifs détectés, les PRRs sont présents dans des compartiments cellulaires différents. Ainsi, les **TLRs** (*Toll-Like Receptors*), qui peuvent être exprimés au niveau de la membrane de la cellule sont capables de détecter des PAMPs présents à la surface des micro-organismes extracellulaires. Les TLRs présents dans les endosomes peuvent aussi détecter des motifs internes, résultants de la dégradation d'un agent après phagocytose. Enfin, d'autres PRRs localisés dans le cytosol, comme les **NLRs** (*NOD-Like Receptors*), sont capables de détecter une invasion intracellulaire, des modifications de l'ARNm (Acide RiboNucléique messager) de l'hôte ou la présence d'ARN étranger, d'origine virale notamment.

Les cellules sentinelles, activées par la fixation d'un PAMP ou DAMP à leurs PRRs, émettent des **signaux moléculaires** (cytokines et chimiokines) permettant d'attirer sur le site de l'infection et d'activer d'autres cellules de l'immunité : c'est le début de la phase inflammatoire. Ces signaux cellulaires varient en fonction de la nature de l'agent infectieux rencontré, ceux-ci activant des récepteurs cellulaires différents, ce qui permet d'adapter la réponse cellulaire et immunitaire adaptative de l'organisme à chaque agent infectieux.

- **Nature et rôle des cytokines :**

Les cytokines sont un groupe de petites protéines émises par différents types de cellules habituellement en réponse à un stimulus. Elles possèdent un rôle majeur dans la **communication** entre cellule.

Les chimiokines ou chémokines sont des cytokines possédant des propriétés **chimiotactiques**. Elles permettent le recrutement des leucocytes (polynucléaires, monocytes, lymphocytes...) au site d'infection.

Les cytokines ont des effets autocrines, paracrines voire endocrines lorsqu'elles passent dans la circulation. Les cytokines systémiques sont notamment **pyrogènes** (à l'origine de fièvre), **chimiotactiques** et/ou stimulent la synthèse de **protéines de phase aigüe** par le foie.

- **Déclenchement de la réaction inflammatoire :**

L'inflammation associe cliniquement gonflement, chaleur, douleur, et rougeur. Elle présente trois objectifs :

- attirer localement certaines cellules immunitaires afin de combattre l'infection ;
- induire la formation d'un caillot sanguin et ainsi limiter la propagation de l'infection ;
- promouvoir la réparation des tissus

Les macrophages et cellules dendritiques activés localement sécrètent diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12) et chimiokines (IL-8). Les mastocytes, activés par la présence d'antigènes bactériens ou parasitaires ou par la fixation d'IgE (Immunoglobuline E), libèrent le contenu de leurs granules, notamment de l'histamine. L'action conjuguée de l'histamine et du TNF- α provoque un relâchement de la musculature lisse vasculaire et un relâchement des sphincters pré-capillaires. Le diamètre des vaisseaux sanguins augmente : on parle de **vasodilatation**. L'afflux sanguin augmente mais sa vitesse diminue. En parallèle, les cellules endothéliales se rétractent sous l'effet des cytokines (histamine, TNF- α , INF- γ , IL-1 ...) ce qui augmente l'espace intercellulaire endothélial. Les protéines et fluides sanguins peuvent ainsi migrer vers les tissus infectés. Cette première phase de l'inflammation, associant vasodilatation et augmentation de la perméabilité sanguine et permettant les mouvements de fluides du compartiment sanguin vers le compartiment extracellulaire à l'origine d'un œdème local est appelée **phase exsudative ou vasculaire** (figure 1). L'extravasation des fluides est suivie d'une **phase cellulaire** caractérisée par l'extravasation des cellules de l'immunité du compartiment sanguin vers les tissus infectés (figure 1).

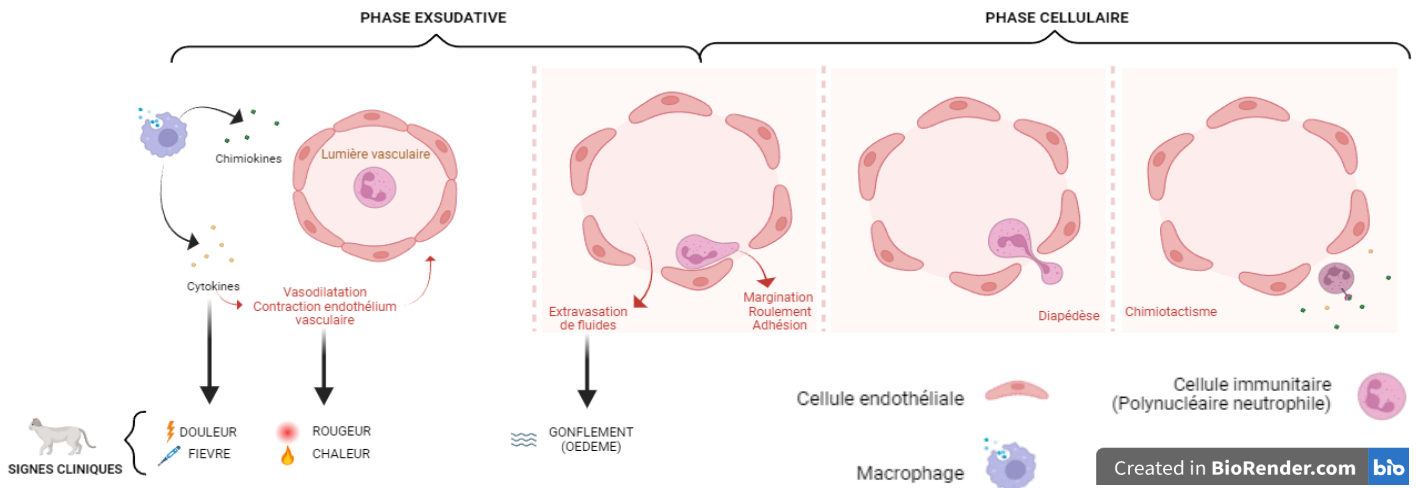


FIGURE 1 : Phases de l'inflammation

La phase exsudative débute lorsque les cellules sentinelles (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, neutrophiles) localement activées par la détection de signaux de dangers (PAMPs, DAMPs) émettent des cytokines dans leur environnement. Certaines cytokines sont à l'origine d'une vasodilatation des vaisseaux sanguins et d'une rétraction des cellules endothéliales permettant l'extravasation de fluide : c'est la phase exsudative. D'autres cytokines vont faciliter le recrutement et passage des cellules immunitaires à travers la barrière endothéliale : c'est la phase cellulaire. Localement, l'inflammation est marquée par une douleur, de la rougeur, de la chaleur ainsi qu'un gonflement. Le passage systémique de certaines cytokines peut être à l'origine de fièvre.

Réalisée sur <https://www.biorender.com/>, d'après (Murphy & Weaver 2017)

- **Phase cellulaire de l'inflammation :**

La stase sanguine consécutive à la vasodilatation des vaisseaux permet un ralentissement progressif des cellules de l'immunité ou leucocytes, leur déplacement vers la périphérie des vaisseaux et leur accolement à la paroi vasculaire ou **margination**. La migration ou extravasation consécutive des cellules immunitaires vers les tissus peut être divisée en quatre étapes :

- Des cytokines (par exemple le TNF- α) ou l'histamine induisent l'expression d'intégrines à la surface des cellules immunitaires en migration et de sélectines par les cellules de l'endothélium vasculaire. Grâce à la margination des leucocytes, l'expression des sélectines endothéliales permet une première adhérence faible des cellules immunitaires contre les parois des vaisseaux, renforçant leur ralentissement. Les cellules immunitaires roulent de plus en plus lentement à la surface des vaisseaux (phase de **roulement**).
- Une fois ralentis, les leucocytes se fixent avec une meilleure affinité *via* leurs intégrines aux ICAMs exprimés par les cellules endothéliales (*InterCellular Adhesion Molecules*). On parle d'**adhésion**.
- Lorsqu'ils adhèrent fortement à la paroi, les leucocytes peuvent alors migrer vers les tissus en passant dans les espaces situés entre les cellules endothéliales. C'est la **diapédèse**. Ce passage est facilité par l'expression de protéines de liaison membranaires et par l'émission de protéases dans l'environnement des cellules endothéliales.
- Une fois parvenus dans l'interstitium cellulaire, les leucocytes se déplacent par **chimiotactisme** selon un gradient positif de concentration (vers le lieu le plus concentré) en chimiokines vers le site de l'infection. Les premières cellules à parvenir au lieu de

l'infection sont les neutrophiles, suivis, quelques heures plus tard par les monocytes qui se différencient en macrophages dans les tissus.

La phase cellulaire de l'inflammation est illustrée dans la figure 2.

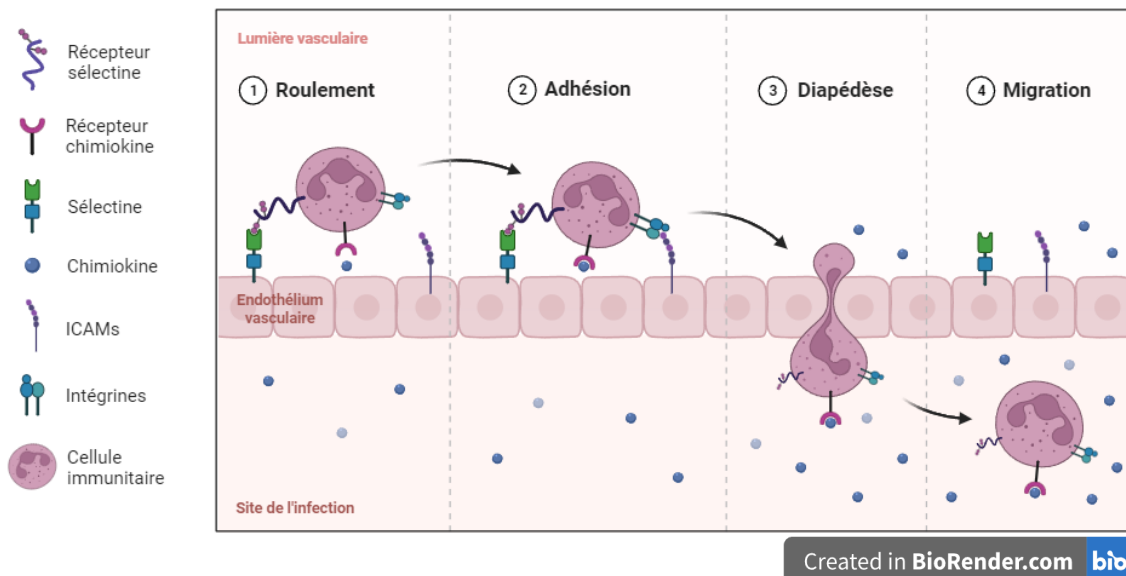


FIGURE 2 : Phase cellulaire de l'inflammation d'après (Iwasaki 2020 (a))

Lors de la phase cellulaire, le roulement des cellules immunitaires le long des vaisseaux sanguins est facilité par la margination des cellules (permise par la vasodilatation déclenchée lors de la phase exsudative) et par l'expression de molécules d'adhérence transmembranaires. De faibles adhérences entre les sélectines et leurs récepteurs permet le ralentissement des cellules immunitaires puis leur adhésion via des molécules de plus forte affinité (ICAMs et intégrines). Lors de la diapédèse, les cellules migrent à travers la paroi endothéliale. Enfin, elles se déplacent dans les tissus et vers le lieu de l'infection par chimiotactisme (guidée par des chimiokines).

D'après Iwasaki, A. (2020) « Leukocyte Migration at Sites of Infection » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f44451ac72a5800afa6a0c5-leukocyte-migration-at-sites-of-infection>

- **Effecteurs cellulaires et humoraux de l'immunité innée sur le site de l'inflammation :**

La réponse immunitaire innée peut permettre la destruction des agents infectieux par divers mécanismes. On observe en premier lieu l'action de cellules localement présentes en faible quantité sur le site de l'infection : les macrophages et cellules lymphoïdes innées. Une fois la phase exsudative en place, on peut observer l'intervention locale de protéines solubles appartenant au système du complément. Par la suite, le recrutement des cellules immunitaires permet d'augmenter le potentiel phagocytaire et cytotoxique de l'immunité innée. Ces mécanismes se mettent en place très rapidement et constituent la première ligne de défense de l'organisme après invasion d'un site par un agent infectieux.

1) Phagocytose

La phagocytose correspond à un processus par lequel des cellules immunitaires, réunies sous le terme de phagocytes, sont capables d'internaliser des agents pathogènes, des cellules apoptotiques ou débris cellulaires afin de les digérer.

Les cellules sentinelles, présentes en permanence dans les tissus (macrophages, cellules dendritiques), ont pour rôle de nettoyer l'organisme (des débris d'apoptose notamment) en

l'absence d'agression. En revanche, lors d'une agression, les PRRs qu'elles contiennent reconnaîtront des PAMPs ou DAMPs, et les activeront. Elles produiront alors des cytokines et chémokines qui attireront d'autres cellules : les neutrophiles, non présents dans les tissus sains, et d'autres macrophages, afin de phagocyter le plus grand nombre d'agents infectieux (notamment extracellulaires) possible.

La phagocytose, partiellement illustrée dans la figure 3, débute par l'**internalisation** de l'agent pathogène. Elle peut avoir lieu soit par macropinocytose (phagocytose non spécifique d'une grande quantité de fluide extracellulaire) soit par endocytose médiée par des récepteurs membranaires (TLRs, récepteurs du complément (RCs), récepteurs qui reconnaissent le fragment constant (Fc) des anticorps). Après internalisation (ou ingestion) de l'agent pathogène, le phagosome fusionne ensuite avec des lysosomes, d'autres vésicules acides contenant de nombreuses enzymes et peptides. La vésicule formée de cette union est appelée **phagolysosome**. Des ROS (*Reactive Oxygen Species* ou dérivés réactifs de l'oxygène) sont produits dans le phagolysosome néoformé et accélèrent la destruction de l'agent pathogène. A la fin de ce processus, l'agent infectieux est **digéré**. Pour terminer, les produits de la digestion sont libérés par fusion des phagolysosomes avec des vésicules d'exocytose puis avec la membrane plasmique.

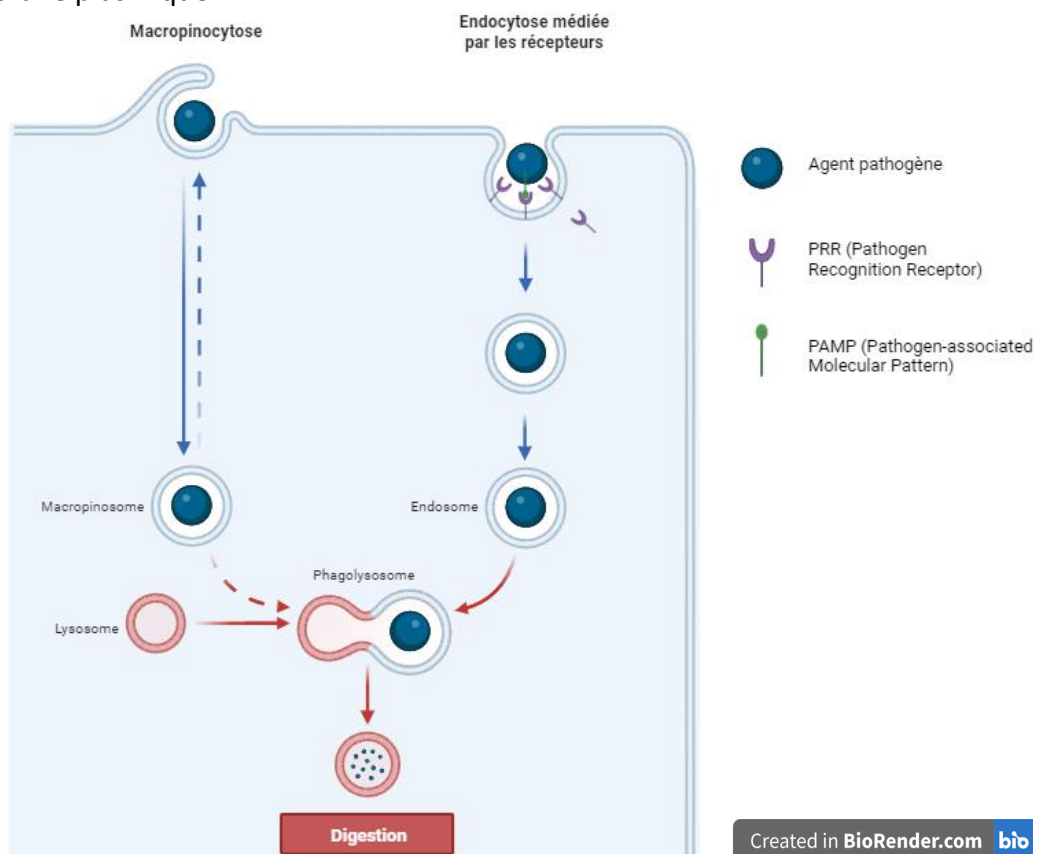


FIGURE 3 : La phagocytose d'après (BioRender 2020)

L'internalisation d'un agent pathogène par macropinocytose ou endocytose médiée par les récepteurs initie la phagocytose. Les vésicules contenant l'agent pathogène (macropinosome, endosome) fusionnent avec un lysosome contenant enzymes et oxydants capables de dégrader l'agent pathogène et forment un phagolysosome.

D'après BioRender (2020) « Non-Phagocytic Nanoparticle Internalization Pathways » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f8715e7fb2c3900a82dda58-non-phagocytic-nanoparticle-internalization-pathways>

Les capacités de phagocytose des cellules sont améliorées lorsque celles-ci sont activées. En effet, des récepteurs sont présents à la surface des phagocytes et permettent d'augmenter l'efficacité de la phagocytose. Il peut s'agir de récepteurs à certaines chémokines, ou encore le récepteur reconnaissant le facteur du complément C5a, produit lors de l'activation de la cascade du complément. L'engagement de ces récepteurs aboutit à l'activation de la NADPH oxydase présente dans les phagosomes puis phagolysosomes et la formation de ROS.

Certains agents pathogènes ont développé des stratégies de contournement de la phagocytose. Face à ces pathogènes résistants, les neutrophiles sont aussi capables de **nétose** (de l'anglais NETosis où NET signifie *Neutrophil Extracellular Traps*). Les neutrophiles incapables de phagocyter les agents infectieux meurent mais la chromatine formant leur ADN (Acide DésoxyriboNucléique) n'est pas dégradée. Elle est libérée dans le milieu extracellulaire où elle est capable de piéger les micro-organismes, comme dans un filet, ce qui facilite la capture de ces micro-organismes par d'autres phagocytes.

2) Intervention des cellules lymphoïdes de l'immunité innée, et plus particulièrement des cellules NK (*Natural Killers*)

Les lymphocytes NK font partie d'un groupe de cellules de la lignée lymphoïde qui ne possèdent pas, à la différence des Lymphocytes T ou B, de récepteurs antigéniques spécifiques : les cellules lymphoïdes innées (ILCs pour *Innate Lymphoid Cells*).

Les ILCs sont activées et stimulées par les cytokines en provenance des autres cellules de l'immunité innée et comprennent plusieurs sous-populations qui répondent de manières différenciées aux signaux reçus dans le but de les amplifier :

- les ILC1 et les lymphocytes NK produisent de l'IFN- γ en réponse à l'IL-12 et l'IL-18 produites par les cellules dendritiques et macrophages. Ils orientent la réponse immunitaire vers une réponse ciblant les virus ou pathogènes intracellulaires.
- Les ILC2 produisent des cytokines (IL-5 et IL-13) en réponse à une stimulation par l'IL-25 ou l'IL-33 par exemple, et ciblent les parasites extracellulaires.
- Les ILC3 produisent des IL-22 et IL-17 en réponse à une stimulation par l'IL-23. Ils ciblent les bactéries extracellulaires et les champignons. Ils stimulent le recrutement des neutrophiles et la production épithéliale de peptides antimicrobiens.

Les lymphocytes NK présents dans les tissus ou circulant dans le sang possèdent dans leurs cytoplasmes de nombreux granules contenant des **protéines cytotoxiques** semblables aux granules des lymphocytes T cytotoxiques (LTC). Toutefois, à la différence des LTC, les lymphocytes NK ne sont **pas « éduqués »** et répondront toujours de la même façon à un agent pathogène, quelque que soit le nombre de rencontres précédentes. Ils détruisent les agents pathogènes intracellulaires ou cellules tumorales de manière directe ou indirecte.

- En libérant le contenu de leurs **granules cytotoxiques** à la surface de la cellule cible.

- En induisant l'**apoptose** de la cellule cible par l'intermédiaire de récepteurs exprimés à leur surface.
- En produisant de grandes quantités d'INF- γ qui augmente la capacité de **phagocytose** des macrophages.

Les lymphocytes NK expriment à leur surface deux familles de récepteurs : des récepteurs inhibiteurs et des récepteurs activateurs. Les **récepteurs inhibiteurs** identifient des molécules exprimées à la surface des cellules saines, notamment les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et inhibent l'action des lymphocytes NK. Les **récepteurs activateurs** peuvent être des récepteurs de type PRRs, des récepteurs Fc ou des récepteurs à certaines molécules de stress par exemple. Ils permettent la reconnaissance de cellules infectées ou tumorales et activent les lymphocytes NK. Lorsque les lymphocytes NK sont activés par l'intermédiaire d'anticorps présents à la surface des cellules cibles on parle d'ADCC (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*) ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

3) Le système du complément

Le complément, ou système du complément est un ensemble de **protéines solubles** présentes dans le sang et les fluides corporels. Elles sont ainsi nommées car, historiquement, leur découverte a mis en évidence leur activité bactéricide « complémentaire » à celle du sérum immun. Elles sont produites par le foie et circulent sous forme inactive, mais rapidement activable, en l'absence d'infection.

La plupart des protéines du complément sont des zymogènes, c'est-à-dire des proenzymes produites sous forme inactive, qui s'activent par clivage protéolytique et deviennent des protéases capables de cliver et activer d'autres protéines. L'activation d'une de ces proenzymes déclenche des réactions/activations en cascade appelées « **voies d'activation du complément** ». Il existe trois voies d'activation possibles : la voie classique (lié ou non à la présence d'anticorps), la voie alternative (déclenchée par reconnaissance de motifs bactériens directement par la protéine C3) et la voie des lectines (déclenchée par reconnaissance d'hydrates de carbones ou de sucres acétylés) (figure 4).

Ces voies convergent toutes vers une voie commune finale dès l'apparition d'une C3 convertase et aboutissent à la formation d'un **CAM** (Complexe d'Attaque de la Membrane). Certaines protéines de cette cascade protéolytique ainsi que le CAM possèdent des propriétés permettant, *in fine*, la destruction de l'agent infectieux (figure 4, page suivante). Parmi elles, les plus importantes sont :

- **C3b**, qui possède un rôle d'**opsonine**. C'est-à-dire qu'il est capable de se lier à la surface des agents infectieux et de faciliter leur phagocytose par les macrophages ou neutrophiles possédant des RCs.
- **C3a et C5a** sont capables d'initier une réponse inflammatoire locale. Elles peuvent activer les cellules endothéliales ainsi que les mastocytes. Ces protéines font parties

des **anaphylatoxines** car elles sont capables de provoquer un choc anaphylactique en cas de passage dans la circulation systémique.

- **Le CAM** : le CAM est composé de plusieurs facteurs du complément formant un pore dans la membrane cellulaire de l'agent infectieux, ce qui engendre sa destruction.

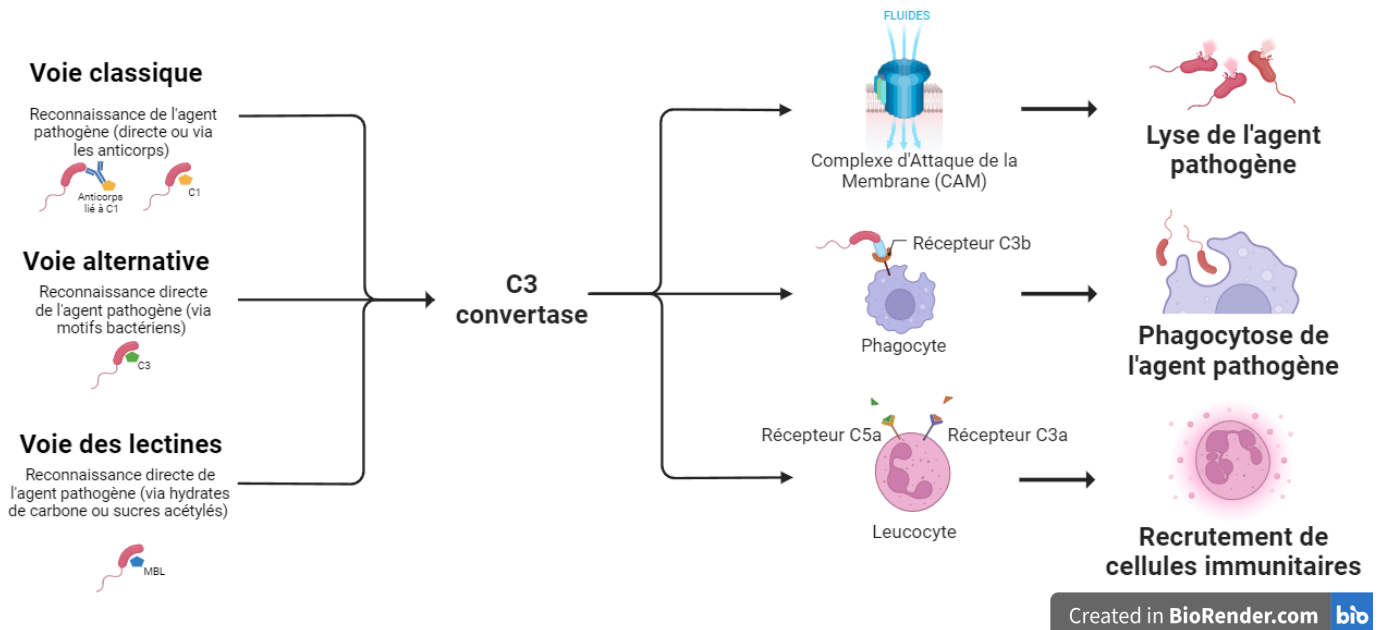


FIGURE 4 : Le système du complément : activations et fonctions d'après (Iwasaki 2021 (a))

Le système du complément peut être activé par le biais de trois voies d'activation (classique, alternative ou 'des lectines'). Ces voies se distinguent par les facteurs du complément à l'origine de la reconnaissance de l'agent pathogène et par les motifs et molécules reconnus. Ces trois voies convergent vers une voie finale commune à partir de la production d'une C3 convertase. Le système de complément facilite la destruction de l'agent pathogène soit directement par la formation d'un Complexe d'Attaque Membranaire (CAM) soit en facilitant sa phagocytose par opsonisation ou par le recrutement de cellules immunitaires sur le lieu de l'infection.

D'après Iwasaki, A. (2021) « The Effector Functions of Antibodies » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-60db336307e86600aba1a6f0-the-effector-functions-of-antibodies>

Pour résumer, la reconnaissance de signaux moléculaires PAMPs ou DAMPs active l'immunité innée non seulement en stimulant des cellules et protéines pour lutter contre l'infection, mais entraîne aussi, via l'émission de nouveaux signaux moléculaires pro-inflammatoires tels que les cytokines et les chimiokines, le recrutement de nouvelles cellules immunitaires. Les cellules dendritiques, de la famille des phagocytes, font le lien entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative du fait de leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

ii. Les cellules présentatrices d'antigène à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Tizard 2017)

Les CPAs sont des cellules capables d'internaliser un antigène puis de l'apprêter à leur surface (**apprêtement antigénique**) afin de le présenter aux cellules effectrices de l'immunité

adaptative spécifiques de cet antigène. Elles sont donc des intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité adaptative médiée par les lymphocytes B (LB) et T (LT). Les antigènes sont des molécules provenant généralement de micro-organismes pathogènes qui sont reconnus par les récepteurs spécifiques des LB et LT, ou par les anticorps, et dont la reconnaissance induit une réaction immunitaire. Les macrophages et LB peuvent occasionnellement agir en tant que CPAs mais sont restreints à la présentation d'antigènes solubles ou d'agents pathogènes intracellulaires tandis que les cellules spécialisées dans ce rôle : les cellules dendritiques, sont capables de présenter n'importe quel type d'antigène. Dans la suite de cette partie, nous parlerons, par simplification, de présentation des antigènes par les CD.

- **Les CD présentent les antigènes aux cellules effectrices de l'immunité adaptative**

À la suite de leur activation par fixation de PAMPs sur leurs PRRs, et en parallèle de l'émission de signaux chimiques, les CD sont capables de **phagocyter** l'agent infectieux ou l'antigène par les moyens mentionnés lors de la phagocytose. Les CD migrent ensuite des tissus périphériques vers les **tissus lymphoïdes secondaires** (les nœuds lymphatiques, la rate ou le MALT : *Mucosal-Associated Lymphoid Tissue*/Tissu Lymphoïde associé aux muqueuses). Au cours cette migration, elles vont **apprêter l'antigène**, le charger sur des molécules transmembranaires du CMH de type I ou II et arborer l'ensemble à leur surface. Les CD intègrent pendant leur migration les signaux perçus au site d'infection dépendant de la nature de l'antigène et qui vont permettre de les activer et d'adapter l'apprêtement de l'antigène afin d'orienter la réponse immunitaire dans le sens le plus favorable à la destruction de l'agent infectieux. L'apprêtement de l'antigène dépend également de sa **localisation cellulaire**. A leur arrivée dans les tissus lymphoïdes secondaires, les CD sont alors capables de présenter à leur surface les antigènes phagocytés aux cellules naïves de l'immunité adaptative, et en parallèle, de leur fournir des **signaux de costimulation** (cytokiniques et membranaires).

- **Apprêtement de l'antigène**

Concrètement, en fonction de la nature de l'antigène et de sa localisation intra ou extracellulaire, l'antigène ne sera pas apprêté sur les mêmes molécules du CMH, ce qui induira l'activation de cellules effectrices différentes et donc une réponse immunitaire différente. On distingue deux voies d'apprêtement des antigènes en fonction de leur localisation cellulaire :

1) Les antigènes cytosoliques (provenant de virus, parasites intra-cellulaires et certaines bactéries par exemple)

Les antigènes en provenance du cytosol des cellules infectées sont dégradés par le protéasome. Les peptides issus de cette dégradation sont transportés par un complexe protéique transmembranaire nommé TAP (*Transporter Associated with Antigen Processing*) du cytosol vers la lumière du réticulum endoplasmique où ils sont apprêtés sur les molécules

du **CMH I**. Ils sont ensuite transportés dans des vésicules d'exocytose vers la membrane plasmique avec laquelle elles fusionnent. La voie d'apprêtement des antigènes cytosoliques est illustrée dans la figure 5.

Lorsque l'antigène est présenté par une CD ou une cellule infectée, on parle de **présentation directe de l'antigène**. Lorsque l'antigène présenté par une CD est exogène, on parle de **présentation croisée de l'antigène**.

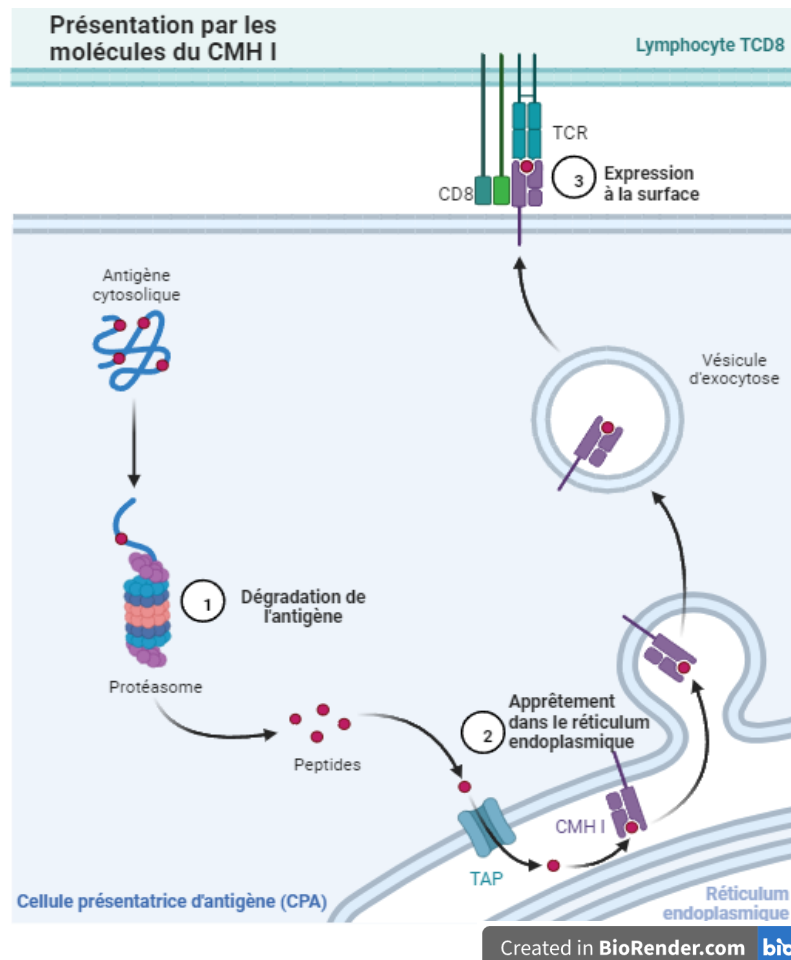


FIGURE 5 : Voie d'apprêtement des antigènes cytosoliques d'après (Iwasaki 2020 (b))

Les antigènes cytosoliques sont dégradés par le protéasome et transportés par le TAP (Transporter Associated with Antigen Processing) vers le réticulum endoplasmique (RE). Dans le RE, ils sont apprêtés sur les molécules du CMH I puis transportés vers la membrane plasmique par des vésicules d'exocytose.

D'après Iwasaki, A. (2020) « MHC Class I and II Pathways » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f4fb77c3b02b700b74df8c6-mhc-class-i-and-ii-pathways>

➔ **Les antigènes cytosoliques sont apprêtés sur les molécules du CMH I qui sont reconnues par les lymphocytes TCD8+ (naïfs) spécifiques de l'antigène présenté.**

2) Les antigènes intra-vésiculaires (provenant d'agents infectieux intra-vésiculaires ou extracellulaires phagocytés ou d'antigènes libres)

Ces antigènes sont présents dans le système endo-vésiculaire de la cellule après qu'ils aient été prélevés dans l'environnement extracellulaire. Ils proviennent d'agents pathogènes phagocytés qui résistent, ou non, à la phagocytose et qui peuvent se multiplier dans le système vésiculaire de la cellule. Les antigènes présents dans le système endo-vésiculaire d'une CD sont dégradés par des protéases intra-vésiculaires. Les vésicules contenant les peptides issus de cette dégradation (endolysosomes ou phagolysosomes) fusionnent avec des vésicules en provenance du réticulum endoplasmique contenant des molécules du **CMH II**. Les peptides sont apprêtés sur les molécules du CMH II et la vésicule néoformée fusionne avec la membrane plasmique. Les modalités d'apprêtements des antigènes sur les molécules du CMH II sont illustrées dans la figure 6.

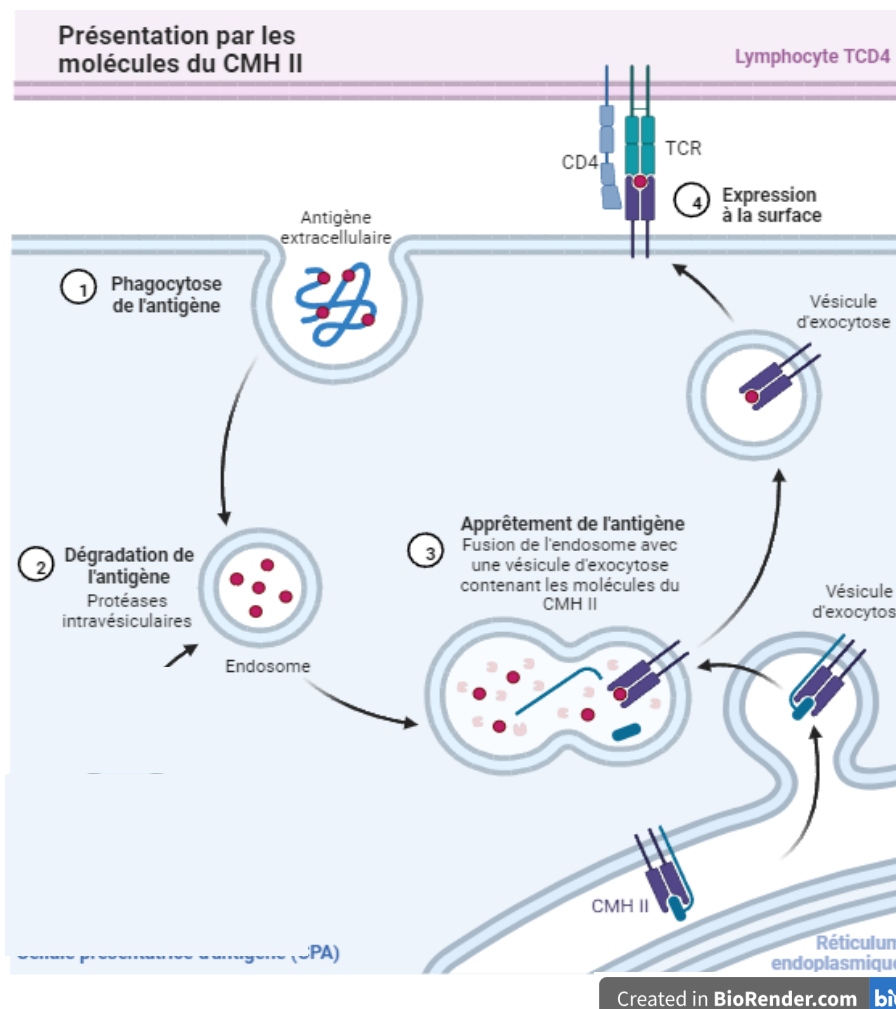


FIGURE 6 : Voie d'apprêtement des antigènes intra-vésiculaires d'après (Iwasaki 2020 (b))

Les antigènes intra-vésiculaires ou phagocytés sont dégradés dans leur endosome qui fusionne avec une vésicule d'exocytose provenant du réticulum endoplasmique et contenant les molécules du CMH II. Ils sont apprêtés à ces molécules avant d'être exprimés à la surface de la cellule.

D'après Iwasaki, A. (2020) « MHC Class I and II Pathways » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f4fb77c3b02b700b74df8c6-mhc-class-i-and-ii-pathways>

➔ **Les antigènes intra-vésiculaires sont apprêtés sur les molécules du CMH II qui sont reconnus par les lymphocytes TCD4+ (naïfs) spécifiques de l'antigène présenté.**

- **Activation des cellules effectrices de l'immunité adaptative**

Les cellules de l'immunité adaptative, les LB et les LT sont dits **naïfs** lorsque ceux-ci n'ont encore jamais rencontré l'antigène pour lequel ils sont spécifiques. Lorsque ceux-ci ont déjà été activés, on parle de lymphocytes **effecteurs ou mémoires**.

Pour rappel, les LT peuvent être divisés en deux catégories en fonction des molécules qu'ils présentent à leur surface.

- Les lymphocytes **T CD4** dont la fonction est d'activer d'autres cellules expriment la molécule de surface CD4 qui reconnaît les molécules du CMH II. Ces lymphocytes sont capables de se différencier en plusieurs sous-types de cellules effectrices appelées LT helper (LT_{H1}, LT_{H2}, LT_{H17}) ou follicular helper LT_{FH} en fonction de la nature de l'agent infectieux et donc des signaux moléculaires associés. Chaque sous-type de LTCD4 émet des cytokines particulières permettant d'activer des cellules effectrices ciblées et donc d'orienter la réponse immunitaire effectrice.
- Les lymphocytes **T CD8** se différenciant en LTc expriment la molécule de surface CD8 qui reconnaît les molécules du CMH I.

1) Activation des LTCD8+

Les LTCD8+ sont activés par des antigènes, généralement **cytosoliques**, apprêtés sur les molécules du CMH I d'une CD. Si la CD présentant l'antigène est suffisamment activée, elle exprime suffisamment de **facteurs de costimulation** (par exemple, molécules B7), à sa surface pour permettre l'activation directe des LT CD8+. C'est le cas des CDs infectées ou ayant reçu suffisamment de signaux d'activation (PPRs, cytokines ...).

En revanche, si la CD n'est pas suffisamment activée et donc qu'elle ne présente pas suffisamment de facteurs/molécules de costimulation B7, l'induction de signaux de costimulation fait intervenir les LTCD4+. Dans ce cas, la CD présente l'antigène sur des molécules du CMH II reconnues par les LTCD4+. La présence de cytokines (IL-12, INF- γ) et le faible niveau d'expression du B7 suffisent à activer les LTCD4+ en LTCD4 T_{H1} (Helper de type 1) qui produisent en retour de l'IL-2 dans l'environnement, et expriment un récepteur au CD40 (le CD40L) présent à la surface des CDs, ce qui induit la production de facteur B7 par la CD (mécanisme amplificateur). Finalement, la sécrétion d'IL-2 et l'expression du ligand à CD40 par les LTCD4 T_{H1} activent des LTCD8+, tandis qu'en parallèle, la CD acquiert la capacité à activer les LTCD8+. Ces deux « voies » d'activation des LTCD8 sont résumées dans la figure 7.

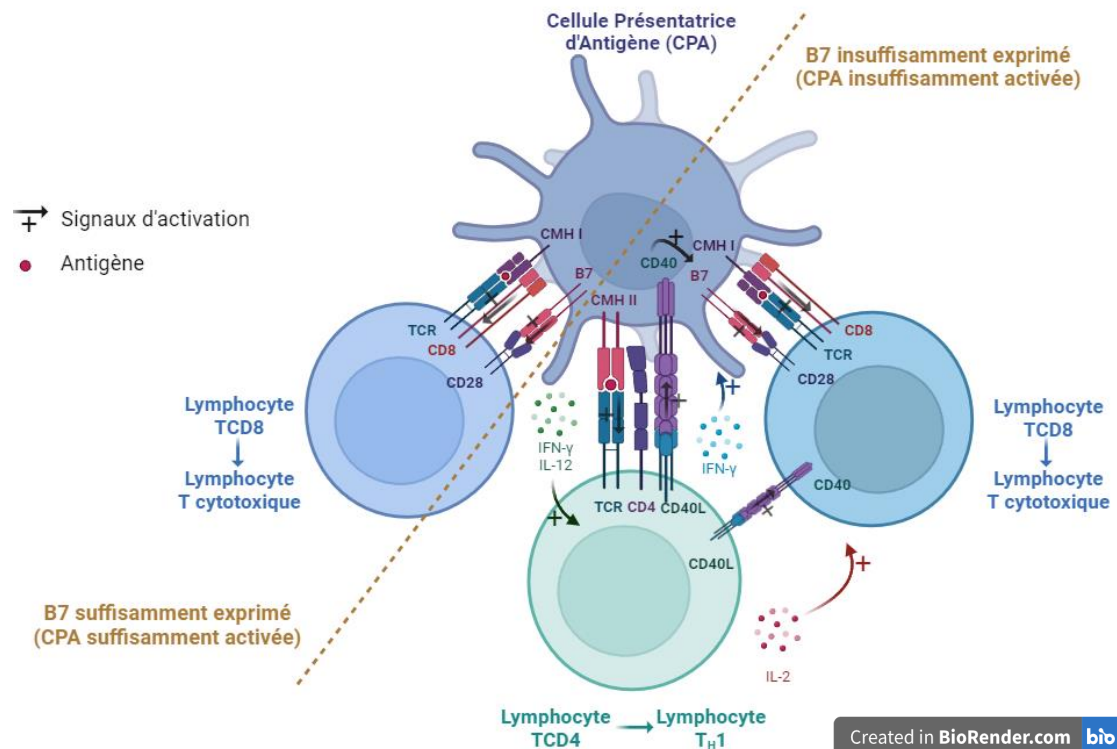


FIGURE 7 : Activation du lymphocyte TCD8 d'après (BioRender 2019)

Le lymphocyte TCD8 peut être activé de deux façons : soit directement par une CPA suffisamment activée qui présente l'antigène sur ces molécules du CMH I et en présence de signaux de costimulation (présence de B7 et émission de cytokines) soit par l'intermédiaire d'un lymphocyte TCD4 préalablement activé en lymphocyte T helper de type 1 par la CPA qui ne présente pas suffisamment de signaux de costimulation. Dans ce cas, le T_H1 favorise, par le biais de cytokines et d'un ligand à CD40, l'activation de la CPA et par le biais de ce même ligand et d'IL-2 l'activation du LTCD8. L'activation des LTCD8 mène à leur prolifération et différenciation en lymphocytes T cytotoxiques.

D'après BioRender (2019) « Antitumor and Antiviral Immunity » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e41a6d30dd2690088b710ab-antitumor-and-antiviral-immunity>

➔ Les LTCD8+ spécifiques de l'antigène présenté, activés soit directement, soit par le biais de T_H1 se différencient en LTc. On parle de réponse immunitaire adaptative de type I.

2) Activation des LTCD4+ en T_H1

Dans le cas d'agents pathogènes d'origine **vésiculaire**, les cellules infectées produisent de l'IFN- γ ainsi que de l'IL-12 et les antigènes sont apprêtés sur des molécules du CMH II des CD reconnues par les LTCD4+. La présence de cet environnement moléculaire induit une différenciation des LTCD4+ en lymphocytes LTCD4 T_H1 qui, par les mécanismes vus précédemment, permettent l'activation des LTCD8+.

➔ Les LTCD4 activés se différencient en T_H1 et permettent l'activation de lymphocytes TCD8+, spécifiques de l'antigène présenté, en LTc (réponse immunitaire adaptative de type I).

Pour information, les lymphocytes Th1 peuvent jouer un rôle activateur pour d'autres cellules : ils activent les macrophages et augmentent leur potentiel de destruction phagocytaire via la sécrétion d'IFN- γ et l'expression du ligand CD40L. Les LT_{H1} stimulent également la production de certains anticorps de type IgG.

3) Activation des LTCD4+ en LT_{H2}

Si l'agent pathogène est un **parasite extracellulaire/multicellulaire** dont les antigènes sont apprêtés sur des molécules du CMH II : les LT CD4+ s'activent et se différencient en lymphocytes TCD4 helpers (ou auxiliaires) de type II (Lymphocytes T_{H2}). La maturation et la différenciation des lymphocytes TCD4 naïfs en lymphocytes T_{H2} dépend principalement de l'absence dans l'environnement d'une cytokine : l'IL-12, sécrétée par les cellules dendritiques, mais également en moindre mesure de la présence d'IL-4 et IL-2 dans l'environnement. Ces lymphocytes auxiliaires T_{H2} activés sécrètent principalement de l'IL-4, IL-5 et de l'IL-13 et expriment le facteur de costimulation CD40L. Ils orientent ainsi la réponse adaptative vers une réponse de type humorale en stimulant la survie et la prolifération des LB spécifiques de l'antigène reconnu. Cette activation peut être directe : c'est le cas lorsque la CPA est le LB lui-même ou indirecte lorsque l'activation du LB se fait suite à la présentation de l'antigène par une autre CPA. Les LT_{H2} favorisent également la production d'anticorps de type IgE.

➔ **La différenciation des LTCD4+ en LT_{H2} induit l'activation des LB spécifiques de l'antigène présenté. On parle de réponse immunitaire adaptative de type II.**

3) Activation des LTCD4+ en LT_{H17}

Dans le cas des autres **agents pathogènes extracellulaires (bactéries, champignons ou virus en phase extracellulaire)**, les LT CD4+ se différencient en LT_{H17} dans un environnement présentant de l'IL-23, de l'IL-6 et du TGF- β . Les LT_{H17} produisent de l'IL-17 et IL-22. L'IL-22 stimule la production de peptide antimicrobien par la barrière cutanée. L'IL-17 stimule la production de chimiokines permettant le recrutement de neutrophiles sur le site de l'infection et facilite ainsi la phagocytose de pathogènes extracellulaires (bactéries ou champignons principalement). Les LT_{H17} favorisent également la production d'anticorps de type IgG.

➔ **La différenciation des LTCD4+ en LT_{H17} induit le recrutement et l'activation de neutrophiles notamment. On parle de réponse immunitaire adaptative de type III.**

Pour résumer, les antigènes intracellulaires ou endogènes stimulent l'activation des NLRs tandis que les antigènes extracellulaires ou exogènes stimulent l'activation des TLRs à la surface des cellules dendritiques. La nature des PRRs stimulés va, en partie, favoriser la sécrétion d'une cytokine plutôt qu'une autre et favorise par conséquent l'apprêtement d'un antigène sur les molécules d'un CMH plutôt qu'un autre. La localisation intra ou extracellulaire

des antigènes et donc les modalités de leur capture influencent également leur apprêtement. L'apprêtement de l'antigène ainsi que le profil cytokinique de la CPA et de l'environnement orientent la différenciation des LTCD4+. Il existe trois principales types de réponses immunitaires : la réponse immunitaire adaptative de type I médiée par les LT_{H1}, de type II médiée par les LT_{H2} et de type III médiée par les LT_{H17}. Les modalités de différenciation des LTCD4 en lymphocytes T helper sont résumées dans la figure 8. Les réponses immunitaires adaptatives de type III ne seront pas abordées plus en détail par la suite puisque les neutrophiles, cellules effectrices déjà étudiées en amont, ne possèdent pas de « mémoire ».

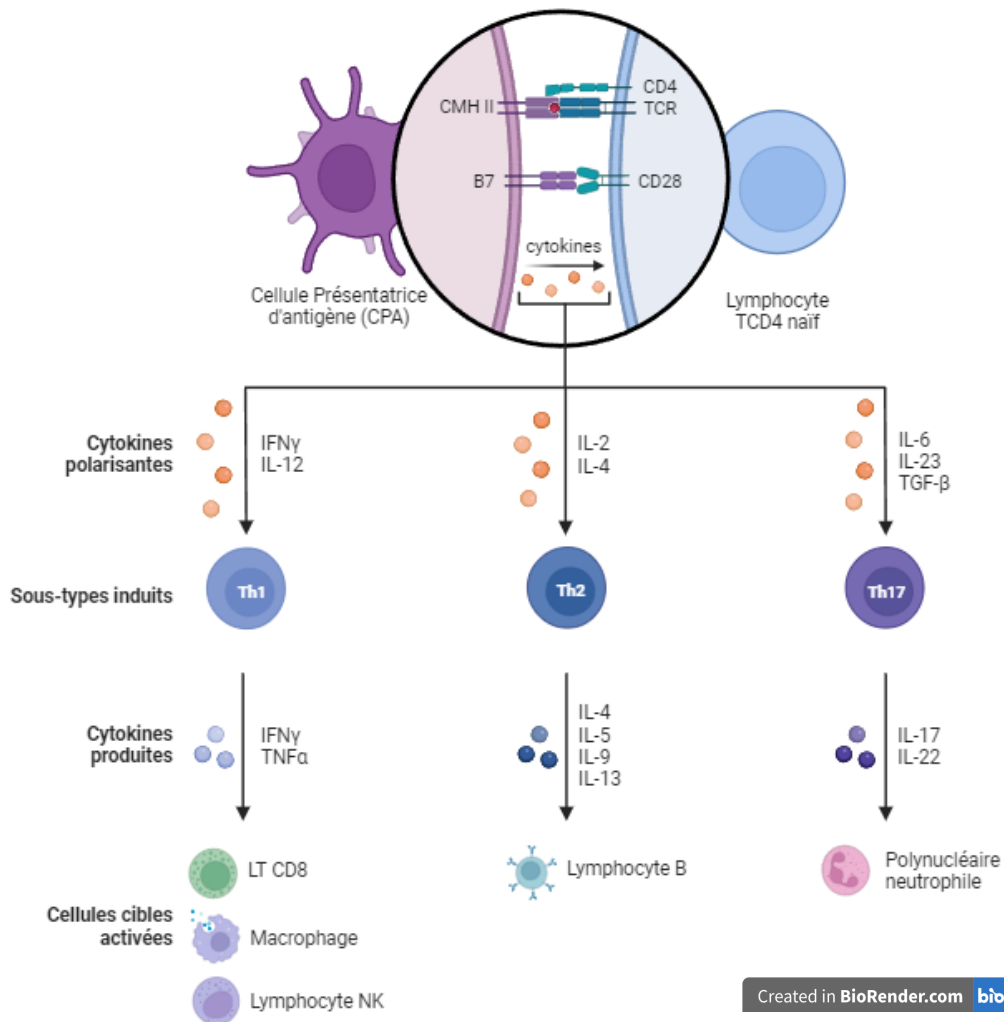


FIGURE 8 : Différenciation des LTCD4 en lymphocytes T helper et activation d'effecteurs adaptés d'après (Lazaratos 2020)

Les lymphocytes TCD4 reconnaissent les antigènes présentés par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) sur les molécules du CMH II. Ce signal d'activation ainsi que d'autres signaux de costimulation (présence de cytokines et fixation B7/CD28) induisent leur différenciation. Les LTCD4 peuvent se différencier en divers sous-types en fonction de l'environnement cytokinique dans lequel ils évoluent principalement. Ainsi, la présence d'INF-γ et d'IL-12 favorise la différenciation des LTCD4 en LT_{H1}. Ces LT_{H1} stimulent l'activation et l'activité de cellules cytotoxiques ou phagocytaires. La présence d'IL-2 et IL-4 favorise la différenciation en LT_{H2} qui activent et stimulent les lymphocytes B. La présence d'IL-6, IL-23 et TGF-β favorise la différenciation en LT_{H17} qui facilitent le recrutement des polynucléaires neutrophiles et stimulent leur activité. Par ces mécanismes, la réponse immunitaire est orientée en fonction de la nature de l'agent pathogène, ce qui la rend plus efficace.

D'après Lazaratos, A. (2020) « T cell activation and differentiation » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f984896023b8300a228c737-t-cell-activation-and-differentiation>

Attention, ces règles générales concernant l'apprêtement des antigènes et l'activation consécutive des cellules effectrices ne sont pas toujours aussi strictes et les orientations immunitaires sont des tendances qui n'excluent pas la participation d'autres types d'immunité adaptative.

Les antigènes libres sont également capables court-circuiter ces schémas en migrant de manière passive, via la lymphe, vers les tissus lymphoïdes secondaires et d'activer les cellules de l'immunité adaptative. Toutefois, leur présence simple, ne permet généralement pas une stimulation suffisante des cellules immunitaires pour entraîner leur activation.

iii. Mécanismes de l'immunité adaptative cellulaire ou de type I (Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Tizard 2017)

La réponse adaptative cytotoxique, médiée par les **LT**, cible des agents infectieux intracellulaires cytosoliques ou vésiculaires. Ces agents infectieux, protégés par leur cellule hôte ne sont pas sensibles aux anticorps (molécules effectrices de l'immunité adaptative humorale). Leur destruction nécessite donc la destruction de la cellule qui les héberge. Les LTc, issus des LTCD8 activés, ciblent donc les **cellules infectées** et induisent leur mort, d'où le terme de cytotoxicité. La mort induite est dite programmée et appelée **apoptose**.

Les LT circulent entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires, ce qui leur permet de rencontrer plus facilement les CPAs et d'augmenter la probabilité de rencontrer l'antigène dont ils sont spécifiques. Les récepteurs spécifiques des LT sont les **TCRs** (*T-cell Receptors*). Chaque LT possède un récepteur unique et spécifique d'un antigène lorsque ceux-ci sont apprêtés sur des cellules du CMH à la surface des cellules infectées ou CPAs. Au moment de la reconnaissance de l'antigène, les molécules CD4 ou CD8 s'associent avec le TCR à la surface du LT pour se fixer à la molécule du CMH de classe I (exprimée par la quasi-totalité des cellules de l'organisme) ou II (exprimée par certaines cellules du système immunitaire, comme les CPA par exemple) respectivement. Les molécules CD4 et CD8 sont considérés comme des corécepteurs des TCRs. Les LTCD8 se différencient systématiquement en LT **cytotoxiques ou mémoires** tandis que les LTCD4 peuvent se différencier en LT **mémoire** ou selon les différents sous-types de lymphocytes T **helper** abordés plus tôt.

- **Activation des lymphocytes T effecteurs**

La simple fixation d'un complexe peptide-CMH au TCR d'un lymphocyte naïf n'est pas suffisante à l'activation de ce dernier, elle dépend également de nombreux autres signaux d'activation.

- La fixation des **corécepteurs CD4 et CD8** aux molécules du CMH II et I respectivement

- L'activation des **récepteurs de costimulation CD28** par interaction avec les récepteurs B7 présents à la surface des CPAs
- L'activation des **facteurs de stimulation (complexe CD3)**
- Des **signaux moléculaires (cytokines)** permettent d'orienter la différenciation du LT entre différents sous-types (d'autant plus important dans le cas des LTCD4 comme vu précédemment).

L'activation du LT a plusieurs conséquences.

1. La transduction des signaux d'activation mène à la production et à l'activation de facteurs de transcriptions participant à l'expression génétique de **l'IL-2**. Cette cytokine est nécessaire à la prolifération, à la différenciation et à la survie du lymphocyte naïf en cellule effectrice ou mémoire.
2. Le **métabolisme cellulaire** du lymphocyte est modifié : la consommation de glucose, la production de lipides et la biosynthèse de ribosomes et protéines nécessaires à l'activité du LT effecteur sont augmentés.
3. L'**adhésion cellulaire** entre le LT et sa CPA est augmentée par l'expression d'intégrines sur la membrane du LT qui se réunissent au niveau d'une synapse immunologique (interface entre une CPA et le LT) et changent de conformation pour acquérir une meilleure affinité pour leur ligand (les ICAMs de la CPA).
4. Des **réorganisations du cytosquelette** permettent la stabilisation de la synapse immunologique.

- **Prolifération et différenciation**

Le LT activé **prolifère** dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires et se divise en suivant les étapes de la mitose pendant 4 à 5 jours : on parle d'**expansion clonale**. Les cellules clonales produites vont se différencier soit en cellules **effectrices** soit en cellules **mémoires**. Les cellules effectrices différenciées retrouvent la capacité de sortir de l'organe lymphoïde secondaire en direction des tissus infectés. Le LT effecteur se déplace jusqu'au site de l'infection par chimiotactisme et traverse les parois de l'endothélium selon les processus abordés plus tôt. Une fois sur le site de l'infection, les LTc tuent les cellules cibles infectées. Les processus succédant l'activation des LTCD8 sont résumés dans la figure 9.

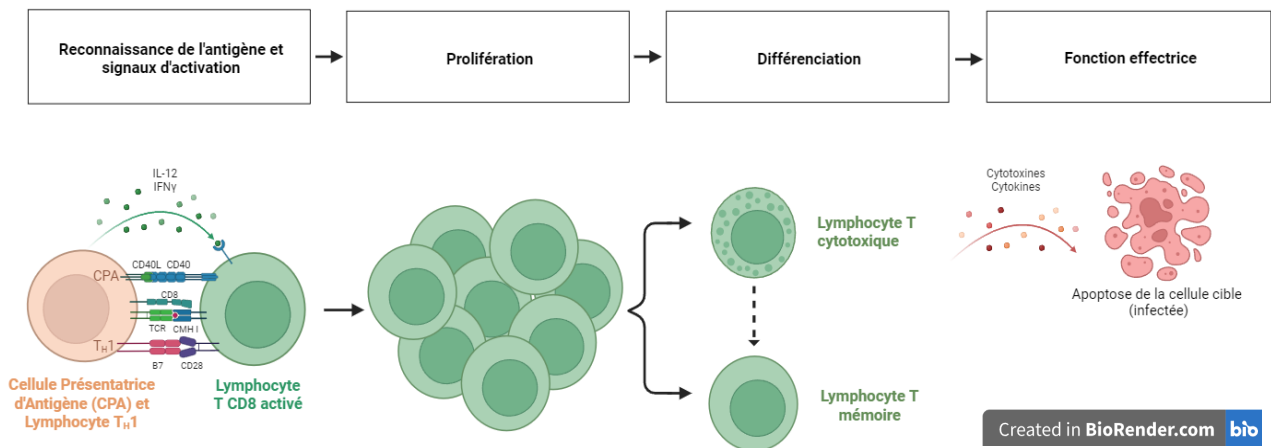


FIGURE 9 : De l'activation des lymphocytes TCD8 à la cytotoxicité d'après (Iwasaki 2021 (b))

Les LTCD8 sont activés soit directement par la Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA) soit par l'intermédiaire des LT_{H1} . Leur activation induit leur prolifération puis leur différenciation en cellules effectrices (LT cytotoxiques) ou mémoires. Les LT cytotoxiques qui ne sont plus stimulés par la présence de cellules infectées peuvent mourir ou se différencier en cellules mémoires particulières, résidentes des tissus (les LT mémoires résidents).

D'après Iwasaki, A. (2021) « Steps in B-cell Differentiation » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-6037f1659ed888009f20faff-steps-in-b-cell-differentiation>

• Cytotoxicité

Sur le lieu de l'infection, les LTc se lient aux cellules par l'intermédiaire de complexes intégrines/ICAMs. Cette liaison est transitoire et ne perdure pas si le complexe peptide:CMH de la cellule n'est pas reconnu par le TCR du LTc. Si le LTc reconnaît, par le biais de son TCR, une cellule infectée ou tumorale, la liaison est renforcée et une **synapse immunologique** se met en place. Des modifications du cytosquelette et de l'appareil de Golgi permettent d'orienter l'exocytose de vésicules contenant des molécules cytotoxiques dans la synapse en direction de la cellule cible. Les molécules libérées sont des **cytotoxines** et des **cytokines**.

Les cytotoxines ne sont pas spécifiques de la cellule cible sur laquelle elles sont libérées et peuvent causer des **dommages collatéraux**. Il est donc important que l'exocytose de ces molécules soit limitée et orientée vers la cellule. Les molécules pénètrent la membrane lipidique de la cellule cible et déclenchent son **apoptose** (ou mort programmée). Une fois le processus de mort cellulaire mis en place, le LTc se dissocie rapidement de la cellule cible afin de se lier à une nouvelle cellule cible.

Parmi les cytokines émises par les LTc on retrouve notamment :

- l'**IFN- γ** qui active les macrophages et les lymphocytes NK.
- le **TNF- α** qui active et stimule les macrophages ainsi que l'endothélium vasculaire.
- La **LT- α** (Lymphotoxine α)

Lorsque les LTc n'ont plus d'action à réaliser ils peuvent soit mourir ou devenir des lymphocytes T mémoires présents dans les tissus périphériques : les LT mémoires résidents.

iv. Mécanismes de l'immunité adaptative humorale ou de type II
(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Tizard 2017)

La réponse adaptative humorale est médiée par les **LB**. Elle cible les agents infectieux extracellulaires ou en phase extracellulaire ainsi que leurs produits ou toxines. Le récepteur spécifique du LB est appelé **BCR** (*B-cell Receptor*), son principal constituant est une **immunoglobuline (Ig) de surface**. Chaque LB possède la capacité de produire des anticorps uniques, spécifiques d'un antigène. Un lymphocyte capable de sécréter ses anticorps est un lymphocyte activé et différencié en cellule effectrice appelée **plasmocyte**. Les anticorps sécrétés sont quasi-identiques aux immunoglobulines de surface qui composent leurs BCR et sont spécifiques du même antigène. Il existe une grande variété de LB naïfs portant chacun des Ig de surface (et donc BCR) pouvant reconnaître et se lier à une infinité de structures antigéniques possibles.

Les anticorps sont des immunoglobulines sécrétées par les LB. Ils sont composés plusieurs régions, possédant des fonctions distinctes.

- Deux **Régions Variables** (Vr) et spécifiques de l'antigène dont le rôle est de reconnaître et de fixer l'antigène. La portion de l'antigène qui se fixe aux anticorps est appelée épitope. Elle se fixe au paratope de la région variable. Chaque anticorps possédant deux régions variables/paratopes, ils ont la possibilité de fixer deux antigènes/épitopes à la fois. Leur fixation peut permettre la neutralisation de l'agent pathogène ou de ses produits.
- Une région identique, commune à tous les anticorps : le **Fc**. Cette région permet aux autres cellules de l'immunité de reconnaître les anticorps et de faciliter la prise en charge de l'agent pathogène ou de ses produits. Son rôle est donc de recruter les cellules immunitaires effectrices et de faciliter la destruction de l'agent pathogène.

Il existe plusieurs formes différentes (isotypes) possibles du Fc possédant chacun un rôle particulier et qui permet l'activation de mécanismes immunitaires via des molécules ou cellules effectrices différentes. Un plasmocyte ne peut produire qu'un isotype à la fois. Ainsi les Ig sécrétées sont soit des IgM, des IgG, des IgA ou des IgE. Selon l'isotype, les propriétés des Ig sont différentes (activation de la phagocytose, de l'activation de la cascade du complément, etc.)

- **Activation des lymphocytes B naïfs**

Le BCR est capable de se lier directement aux antigènes, mais en dehors de cela, le BCR est semblable au TCR dans son mode d'activation et dans ses réponses induites. Le LB nécessite également un nombre suffisant de signaux d'activation afin d'être activé : la simple fixation d'un antigène à son BCR n'est pas suffisante. Les signaux d'activation peuvent être des protéines membranaires exprimées par d'autres cellules telles que les CPA ou les LTCD4, des signaux de dangers (PAMPs, DAMPs), des signaux chimiques (cytokines), des facteurs du complément (C3) et sont perçus par le biais de divers récepteurs : les **récepteurs de**

costimulation (CD40), les **corécepteurs** (CD19, CD21 et CD81), les PRRs ou les RCPGs. Ces signaux permettent d'atteindre un niveau de stimulation suffisant pour activer les LBs.

On distingue deux modes d'activation des LB.

- On parle d'activation **thymo-indépendante** lorsque l'activation des LB ne fait pas intervenir de LT_H . Certains antigènes solubles, appelés antigènes T-indépendants permettent une stimulation suffisante à l'activation des lymphocytes B et ne nécessitent pas de costimulation par les cellules sentinelles ou helper. Cependant, l'intérêt de ces antigènes dans le cadre d'une vaccination est nul car ils ne permettent que la production d'Ig de type M et ne permettent pas la production de cellules mémoires. Ils ne seront donc plus abordés.
- Dans le cas contraire, on parle d'activation **thymo-dépendante**. La fixation de l'antigène libre ou présenté par une CPA à son BCR spécifique au sein d'une synapse immunologique initie l'internalisation du complexe BCR-antigène par le LB. L'antigène est ensuite apprêté sur les molécules du **CMH II** afin de permettre la reconnaissance de l'antigène par un lymphocyte T helper. Les principaux LT helpers participant à l'activation des LB sont les **LT_{H2} et LT_{FH}** . La reconnaissance de l'antigène par le LT_H (via son TCR) spécifique du même antigène que le LB induit son activation et la transmission de signaux de survie et de prolifération (expression de CD40L et excrétion d'IL-21 par les LT helpers). Ces signaux stimulent l'expression de molécules de costimulation B7 par le LB.

NB : En parallèle des sous-types T_H1 , T_H2 et T_H17 , les LT_{CD4} peuvent également se différencier en LT_{FH} en présence d'IL-6. Le seul et unique rôle de ce sous-type de LT_{CD4} est d'interagir avec les LB et de favoriser les changements de classe d'Ig. Ils ne peuvent être rattachés à un type de réponse immune puisqu'ils possèdent la capacité de s'adapter à l'agent infectieux rencontré et donc à tout type de réponse induite. A nouveau, il convient de rappeler qu'un agent infectieux n'induit pas un seul et unique type de réponse immunitaire adaptative mais une réponse prédominante.

• Prolifération et différenciation

Le LB activé **prolifère** selon le même schéma que les LT et engendre, effectrices, en 4 à 5 jours, deux types de populations cellulaires : les cellules **mémoires** et les cellules **effectrices**. Les LB effecteurs sont appelés **plasmocytes** et ont acquis la capacité de **sécréter des anticorps**. Les premiers lymphocytes (effecteurs ou mémoires) issus de la prolifération arborent et sécrètent des anticorps de classe IgM (anticorps peu affins). Ils subissent une première phase de maturation associée à une augmentation d'affinité des anticorps pour les antigènes puis certains lymphocytes stoppent lors différenciation à ce stade et sécrètent ces IgM : leur rôle est d'initier une réponse humorale rapide mais faiblement efficace. Les autres lymphocytes continuent de proliférer et subissent ensuite une seconde phase de **maturation d'affinité** pendant laquelle ont lieu des modifications de la région variable (augmentation de l'affinité pour l'antigène) et une phase de modifications de la région constante appelée **commutation isotypique** (changement de classe isotypique) des

anticorps : le plasmocyte produira alors non plus des IgM mais des IgG ou IgA ou encore IgE. Cette maturation permet la production d'anticorps présentant la meilleure affinité possible avec l'antigène présenté et possédant différentes fonctions. Les commutations isotypiques sont orientées par des cytokines émises par les LT_{FH} . Une fois la maturation terminée, les LB se différencient en plasmocytes ou en cellules mémoires. Les plasmocytes se dirigent ensuite soit vers les tissus soit vers la moelle osseuse (où ils deviennent une source d'anticorps à long terme car leur survie y est fortement stimulée). Certaines cellules mémoires restent dans les organes lymphoïdes secondaires. Elles expriment des Ig de surface mais n'en sécrètent pas. La figure 10 résume les processus succédant l'activation des LB.

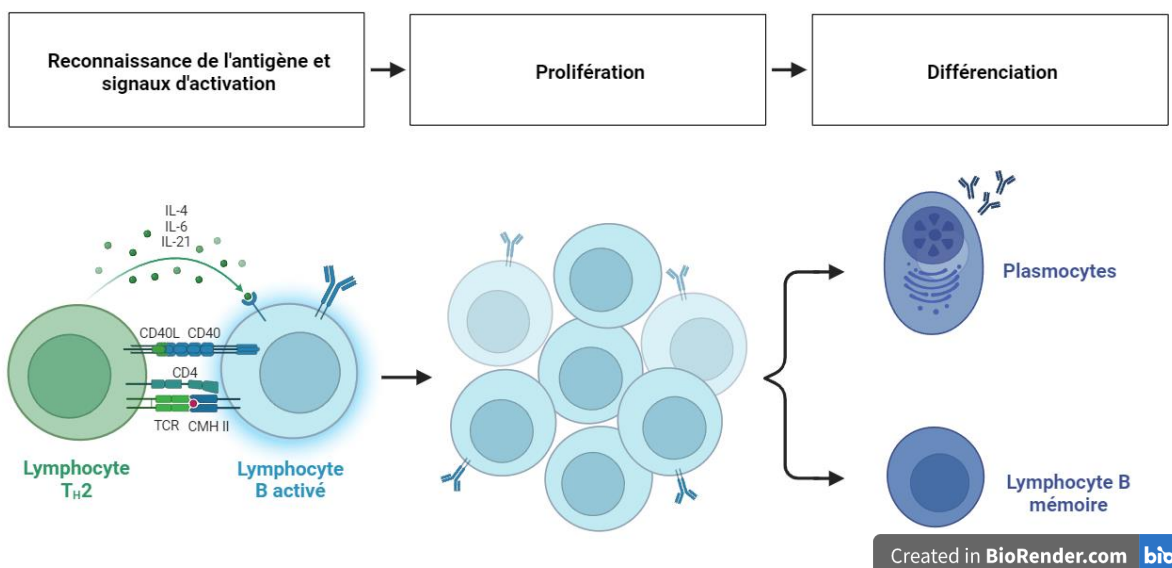


FIGURE 10 : De l'activation des lymphocytes B à la production d'Ig et à l'induction d'une mémoire d'après (Iwasaki 2021 (b))

Les lymphocytes B (LB) sont activés soit après l'interaction avec une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA) puis avec l'aide de LT_{H2} soit directement après interaction avec un LT_{H2} lorsque le LB est lui-même présentateur d'antigène. Leur activation induit leur prolifération. Les LB se différencient soit en LB mémoires soit en LB sécréteurs d'anticorps appelés plasmocytes.

D'après Iwasaki, A. (2021) « Steps in B-cell Differentiation » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-6037f1659ed888009f20faff-steps-in-b-cell-differentiation>

- **Rôles des Ig**

Les anticorps possèdent plusieurs rôles, illustrés dans la figure 11 et peuvent faciliter plusieurs mécanismes déjà abordés précédemment. Ils interviennent dans le cadre de :

- **L'opsonisation** : Les anticorps recouvrent la surface membranaire de l'agent à détruire et facilitent sa phagocytose. Ils sont reconnus par l'intermédiaire de récepteurs Fc présents à la surface des phagocytes.
- **L'activation du complément** : La sous-unité C1q du facteur C1 est capable de se fixer à la région Fc des anticorps (Ig M et IgG principalement). Sa fixation initie la voie classique du complément qui aboutit, comme vu précédemment, au recrutement de cellules de l'immunité, la phagocytose ou la destruction des agents pathogènes.

- **La neutralisation** : Dans ce cas, la fixation d'un anticorps à un agent infectieux permet d'inhiber son action biologique. Par exemple, si des anticorps se fixent aux antigènes permettant la fixation ou l'internalisation d'un virus dans des cellules à infecter, ils empêchent ainsi l'infection de ces cellules. Ils peuvent également prévenir l'action ou l'entrée de toxines par ce biais.
- **L'ADCC** : les cellules infectées par des agents infectieux intracellulaires tels que les virus principalement, sont généralement détruites par le biais des LTC. Cependant, lorsque des anticorps recouvrent la surface d'une cellule exprimant les antigènes de l'agent infectant, ils peuvent faciliter la reconnaissance des cellules infectées par les lymphocytes NK par le biais de leur récepteur Fc.

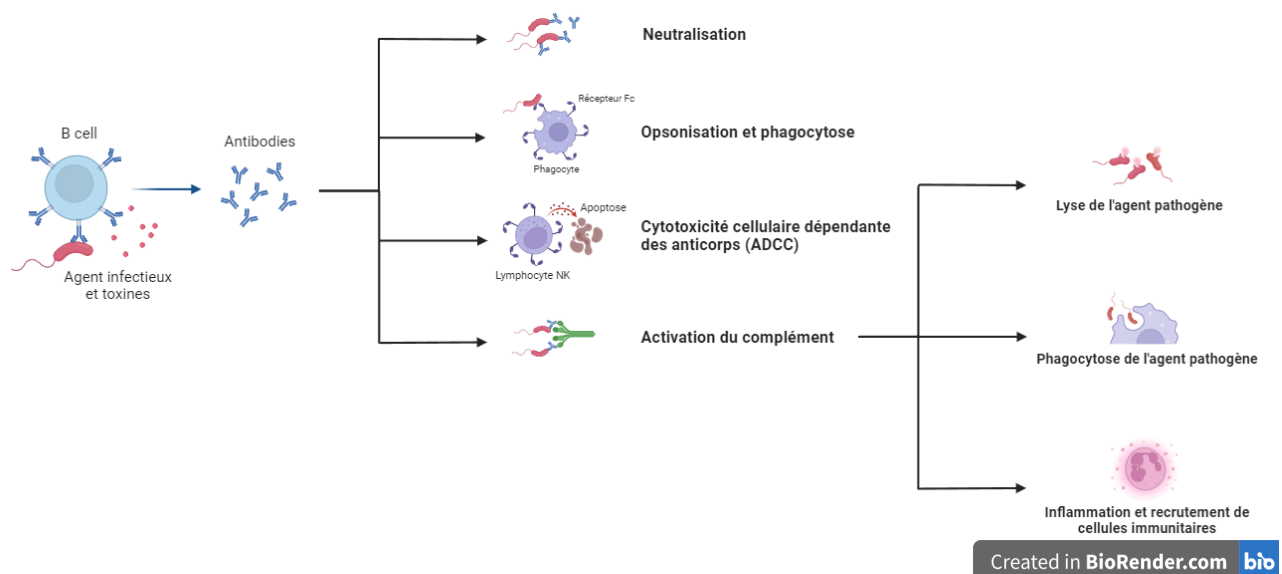


FIGURE 11 : Différents rôles des anticorps d'après (Iwasaki 2021 (a))

Les anticorps interviennent soit directement en neutralisant les actions biologiques d'un agent pathogène soit indirectement en facilitant la reconnaissance de l'agent pathogène et sa prise en charge par les phagocytes, les lymphocytes NK (ADCC) ou les facteurs du complément.

D'après Iwasaki, A. (2021) « The Effector Functions of Antibodies » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-60db336307e86600aba1a6f0-the-effector-functions-of-antibodies>

Ces différentes fonctions varient en fonction de l'isotype de l'anticorps. Ainsi, les isotypes d'Ig communément retrouvés en circulation chez la plupart des mammifères sont :

- **IgM** : Ce sont la première forme d'Ig produite par les LB après leur activation. Elles n'ont subi qu'une première phase de maturation et peuvent être moins affines que les autres Ig. Cependant, elles sont sécrétées sous la forme de pentamères communément appelés macroglobulines et peuvent se lier à jusque dix antigènes à la fois. Ces immunoglobulines ont la capacité d'initier fortement la **voie classique d'activation du complément**.
- **IgA** : Elles sont sécrétées sous la forme de monomères ou de dimères. Les IgAs (IgA sécrétoires, dimères d'IgA liés à une protéine de transport) sont capables de traverser les épithéliums par un mécanisme appelé transcytose. Ces Ig agissent principalement dans les **sécrétions** (notamment du tractus digestif et de l'appareil respiratoire mais

aussi dans le lait). Leur rôle principal est de **neutraliser** l'agent pathogène là où les cellules de l'immunité ne peuvent agir.

- **Ig E** : Les IgE se fixent aux récepteurs Fcε présents sur les mastocytes tissulaires ce qui leur confère une durée de vie plus importante. La fixation de l'antigène dont ils sont spécifiques provoque la dégranulation des **mastocytes**. Ils interviennent principalement dans la défense contre les **parasites multicellulaires** et dans les mécanismes **d'hypersensibilité de type I**.
- **Ig G** : Les IgG possèdent la capacité d'initier la **voie classique d'activation du complément**. Ce sont les anticorps transmis soit au fœtus lors de la gestation via la barrière placentaire (majorité des Ig transmises chez l'homme) soit au jeune lors de la prise colostrale (majorité des Ig transmises chez le chat (Truyen et al. 2009)). Elles interviennent dans **l'opsonisation, la neutralisation et l'ADCC** des agents pathogènes. Les IgG agissent principalement dans le sang et les fluides extracellulaires.

En conclusion, lors d'une première infection, le rôle de l'immunité innée est primordial. En effet, il faut compter *a minima* une semaine avant que la réponse immunitaire adaptative ne puisse se mettre en place de manière efficace. Elle nécessite du temps afin de mûrir (migration, activation, prolifération et différenciation de cellules). De plus, l'immunité adaptative ne peut se mettre en place que si une bonne réponse innée s'est déjà mise en place et n'intervient que dans le cas où cette réponse innée est insuffisante pour contenir l'agent pathogène. La réponse immunitaire innée permet de contenir l'infection dans l'attente de la mise en place de la réponse adaptative. Il est également difficile de polariser ces réponses immunitaires puisque ces deux réponses sont dépendantes l'une de l'autre, se stimulent conjointement et possèdent des mécanismes d'action qui se complètent.

Nous avons vu que la reconnaissance de l'agent pathogène par les cellules de l'immunité innée, notamment par le biais de PRRs, est à l'origine d'une cascade de réaction qui permet de stimuler, d'orienter et adapter l'immunité adaptative en fonction de la nature de cet agent pathogène. Les cellules communiquent par le biais de récepteurs membranaires ou par le biais de cytokines émises dans l'environnement, qui peuvent agir sur la cellule émettrice, les cellules environnantes ou les cellules à distance. La réponse immunitaire adaptative permet d'agir **spécifiquement** et plus efficacement face à l'agent infectieux mais également stimuler et renforcer les mécanismes immunitaires innés. La réponse immunitaire adaptative a l'avantage de posséder une « mémoire », ce qui la rend **modulable**. En effet, plus l'organisme sera confronté à un même agent infectieux et plus la réponse immunitaire adaptative associée à son introduction sera rapide, forte et efficace.

Nous allons désormais étudier les mécanismes en œuvre lors d'une réinfection par un agent pathogène et qui permettent une réaction du système immunitaire plus rapide et plus efficace grâce à la présence de cellules mémoires de l'immunité.

2. Réaction d'un organisme face à la réintroduction d'un agent pathogène – La mémoire du système immunitaire

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Tizard 2017)

Après une première infection, les cellules effectrices spécifiques de l'immunité adaptative (lymphocytes T cytotoxiques et plasmocytes) meurent en l'absence de nouvelle stimulation par l'antigène. Seuls subsistent quelques plasmocytes à longue espérance de vie qui permettent de maintenir un nombre minimal d'anticorps dans la circulation sanguine pendant des mois à des années ainsi que des cellules mémoires B et T pouvant survivre des années. Les cellules mémoires sont généralement quiescentes et se divisent rarement. La persistance de ces cellules spécifiques d'un agent pathogène permet de pouvoir agir plus rapidement, plus fortement et plus efficacement en cas de réinfection par un même agent pathogène. Cependant, le nombre d'anticorps circulants et de cellules mémoires diminuent graduellement si l'agent infectieux n'est plus rencontré par le système immunitaire, jusqu'à ne plus devenir efficace en l'absence de rappel vaccinal ou infectieux.

- **Mémoire immunitaire humorale**

Les **anticorps** des compartiments sanguins et muqueux (IgG et IgAs) peuvent agir immédiatement en cas de réinfection. Ces anticorps sont issus de plasmocytes à longue espérance de vie préservés dans la moelle osseuse principalement. Ils permettent de **neutraliser rapidement** certains agents pathogènes, avant que ceux-ci ne puissent entraîner de dommages tissulaires et ils facilitent l'activation du complément, de la phagocytose ainsi que de la cytotoxicité des cellules de l'immunité innée. Si les anticorps circulants sont suffisants pour neutraliser l'agent infectieux à nouveau rencontré, une réponse immunitaire secondaire peut ne pas avoir lieu. Sinon, les antigènes en excès ou non neutralisés peuvent se lier aux récepteurs BCR des LB mémoires et les réactiver.

Les **LB mémoires** expriment des Ig de surface différentes des cellules : ils possèdent plus de molécules du CMH II et de facteurs de costimulation B7, ce qui les rend **plus sensibles** à la présentation de l'antigène et plus **facilement activables**. Lors d'un second contact, on observe donc, en quelques jours, une production d'une grande quantité d'IgG et de quelques IgM/A ou E selon le type d'agent infectieux. Les anticorps sécrétés sont issus des cellules mémoires produites lors de la première immunisation, qui ont déjà subi une maturation d'affinité et une commutation de classe, et vont subir une nouvelle expansion clonale associée à une nouvelle phase de maturation d'affinité (mais pas de nouvelle commutation isotypique associée : la première commutation isotypique est irréversible). Elles produisent donc plus rapidement, de plus grande quantité d'Ig qui possèdent une meilleure affinité pour l'antigène rencontré. De plus, l'expansion clonale ayant lieu lors d'une seconde infection permet la production de huit à dix fois plus de plasmocytes que lors d'une première infection donc permet potentiellement la sécrétion de 8 à 10 fois plus d'anticorps. Par conséquent, **plus un organisme rencontre un agent infectieux et plus il produira de grande quantité d'anticorps avec une meilleure affinité pour ses antigènes.**

- **Mémoire immunitaire cellulaire**

Les LT mémoires se divisent plus fréquemment que les cellules naïves et leur nombre constant est maintenu par un équilibre entre mort cellulaire et prolifération. Les LT mémoires sont **plus sensibles aux cytokines** que leurs homologues naïfs et ne sont pas dépendants du contact avec leur antigène pour survivre. La rencontre de leur TCR avec leur peptide associé à la molécule du CMH qu'ils reconnaissent permet leur réactivation. Ils sont **plus sensibles à la stimulation** que les lymphocytes naïfs et produisent plus rapidement et en plus grande quantité de l'INF- γ , du TNF- α et de l'IL-2. Il existe trois types de LT mémoires :

- **LT mémoires centraux** : ils circulent dans le sang, à travers les organes lymphoïdes secondaires puis le système lymphatique et à nouveau le sang de la même manière que les LT naïfs. Après activation, ils acquièrent leur fonction effectrice relativement lentement.
- **LT mémoires effecteurs** : ils possèdent la capacité de migrer très rapidement vers les tissus inflammés et mûrent rapidement en LT effecteurs. Ils se déplacent selon le même schéma que les LT naïfs et les LT mémoires centraux.
- **LT mémoires résidents** : Contrairement aux deux autres sous-types susmentionnés, les LT mémoires résidents ne migrent pas et persistent au niveau des tissus périphériques (épithéliaux notamment). Ce sont également des cellules importantes dans le cadre de la mise en place d'une mémoire immunitaire locale capable d'intervenir immédiatement lors d'une réinfection.

Les LT_H mémoires se divisent en trois principales catégories (T_H1, T_H2 et T_H17) et, en cas de rencontre avec un agent infectieux connu, interviennent précocement dans l'activation de cellules effectrices de l'immunité innée (macrophages, lymphocytes NK) et adaptative (LTc, LB).

- **Enjeu pour la vaccination**

L'efficacité de la réponse immunitaire innée est stéréotypée et ne peut pas être augmentée par l'usage de la vaccination : c'est-à-dire que quelque que soit la charge en agent infectieux et malgré de potentielles réinfections ou rappels vaccinaux, la réponse innée de l'organisme restera toujours identique. L'objectif de la vaccination étant d'éduquer le système immunitaire à reconnaître des agents infectieux de façon spécifique, on va donc s'intéresser plus particulièrement à la réponse immunitaire adaptative qui, comme son nom l'indique, a la capacité de s'adapter à un contexte infectieux. C'est-à-dire qu'elle apprend à reconnaître un pathogène et qu'à chaque réactivation/reconnaissance de ce pathogène, sa réponse sera plus importante, plus efficace et plus rapide que la fois précédente. Toutefois, il convient de rappeler que cette réponse adaptative ne peut se mettre en place sans activation préalable du système immunitaire inné.

La mise en place d'une immunité protectrice forte et de longue durée nécessite généralement l'usage de plusieurs injections initiales appelées primo-vaccination. En effet, après chaque injection, on peut observer une mise en place plus rapide de l'immunité adaptative. Cette immunité est également plus forte (corrélée avec des taux en anticorps et/ou cellulaires plus

élevés) et plus durable puisqu'elle décroît moins vite. De la même façon, le maintien d'un bon niveau de protection nécessite régulièrement le recours à des rappels vaccinaux avant que cette immunité protectrice ne décroisse trop et perde son utilité. La figure 12 illustre les tendances évolutives des réponses immunitaires humorale et innée en fonction du temps et des expositions à un agent infectieux et/ou vaccinal.

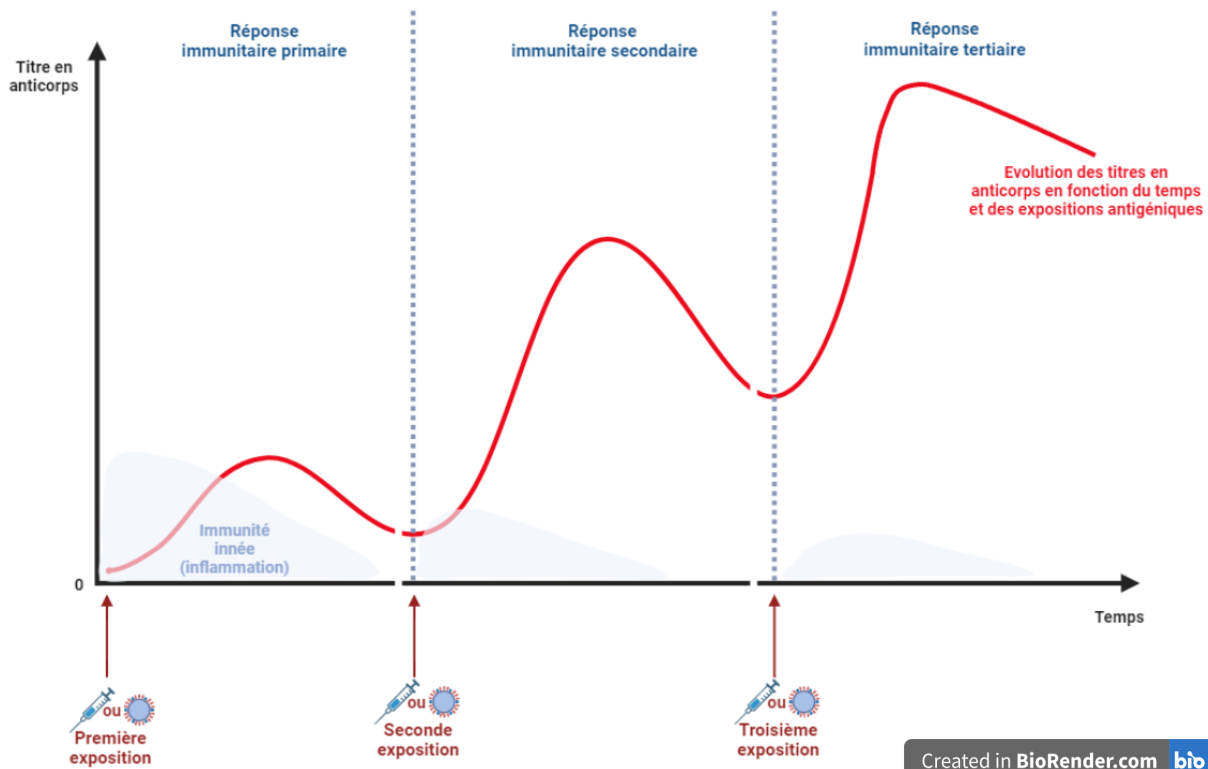


FIGURE 12 : Evolution des réponses immunitaires humorale et innée en fonction du nombre d'exposition à un agent pathogène (tendances) d'après (Tizard 2019)

Plus un organisme est exposé à un agent pathogène et plus les réponses immunitaires adaptatives (dont la réponse humorale) se mettent en place rapidement et intensément grâce à la formation d'un registre de cellules mémoires de plus en plus grand. Cela se répercute, dans le cas de l'immunité humorale par des titres en anticorps de plus en plus élevés et pérennes. On observe, en parallèle de ces réponses adaptatives croissantes, une diminution d'intensité de la réponse immunitaire innée à chaque exposition pouvant être expliquée par la détection et prise en charge de plus en plus précoce et importante de l'agent infectieux par les mécanismes de l'immunité adaptative. La vaccination, en reproduisant une exposition naturelle à un agent infectieux à moindre risque, utilise ses mécanismes afin de générer une réponse immunitaire protectrice forte et de longue durée via la production de cellules mémoires.

Réalisée sur <https://www.biorender.com/>, d'après (Tizard 2019)

L'évaluation de la qualité d'une vaccination passe donc par l'évaluation de l'immunité adaptative mémoire induite. La rapidité d'action des LT mémoires résidents et anticorps circulants notamment peut permettre de rendre les animaux **résistants à l'infection** et d'éviter le déclenchement d'une maladie associée. C'est le cas pour certains agents infectieux et le but de la vaccination. En revanche, pour d'autres agents infectieux, l'immunité mémoire ne suffit pas à empêcher l'infection. Toutefois, le but de la mise en place d'une mémoire immunitaire par la vaccination est alors de **réduire les signes cliniques** et donc la gravité de la maladie associée à l'infection et/ou de réduire l'**excrétion** de l'agent infectieux.

Certains agents infectieux sont malgré tout capables d'éviter divers mécanismes immunitaires et sont donc capables de persister dans l'organisme après infection sous une **forme latente** (virus ne se répliquant plus/sous forme inactive) ou d'engendrer des **affections chroniques**. Les agents infectieux latents peuvent être réactivé à la moindre faiblesse du système immunitaire. Chez le chat, un certain nombre de maladies vis-à-vis desquelles des vaccins sont proposés entrent dans cette catégorie et la vaccination a alors pour but d'éviter l'installation des formes chroniques ou latentes : il s'agit de la leucose (Virus Leucémogène Félin), de l'herpèsvirose et de la calicivirose. C'est également le cas du Virus de l'Immunodéficience acquise Féline (FIV) à l'origine du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) contre lequel aucun vaccin n'existe en France (mais un vaccin est disponible aux Etats-Unis et dans d'autres pays).

3. Comment évaluer une réponse immunitaire ?

i. Evaluation de la réponse humorale

La réponse humorale est médiée par les plasmocytes. Elle est caractérisée par la production d'anticorps. Cette production peut être évaluée quantitativement ou qualitativement. Les tests visant à détecter la présence d'anticorps dans le sérum sont appelés **tests sérologiques**. On dit d'un animal qu'il est **séropositif** pour un agent pathogène lorsque des anticorps ciblant cet agent pathogène sont détectés dans son sang. Enfin, on parle de **séroconversion** lorsqu'un animal ne présentant initialement pas d'anticorps ciblant un agent pathogène commence à produire ces anticorps après infection ou vaccination. Un titrage sérologique ou titre en anticorps permet de déterminer une quantité d'anticorps présents dans un sérum. Le titre en anticorps dépend des capacités de fixation de l'anticorps à son antigène. Il est défini comme l'inverse de la plus grande dilution donnant un résultat positif ou une réaction attendue.

Afin d'évaluer la présence et la quantité d'anticorps dans un sérum, on peut utiliser différentes méthodes.

- **Les tests d'agglutination**

Les tests d'agglutination reposent sur l'apparition de complexes immuns (antigènes-anticorps agrégés/agglutinés) insolubles lorsque des anticorps solubles sont mis au contact de leurs antigènes spécifiques insolubles ou associés à des particules insolubles. L'agglutination est une méthode semi-quantitative, sensible, rapide et facile à mettre en œuvre (Alhabbab 2018 ; Stevens & Miller 2021).

Pour titrer les anticorps, on place dans des puits des dilutions croissantes de sérum (donc d'anticorps). Les antigènes spécifiques des anticorps recherchés sont placés sur une surface en latex. Le titre en anticorps est défini comme la valeur inverse de la dilution la plus élevée à

laquelle on peut observer une agglutination. Une dilution de 1/40 correspond à un titre en anticorps de 40 (Alhabbab 2018 ; Stevens & Miller 2021).

Les tests d'agglutination ne sont pas utilisés chez le chat dans le cadre de la détection d'anticorps vaccinaux. Ils peuvent en revanche être utilisés pour le diagnostic d'infection à *Toxoplasma gondii* (Sukhumavasi et al. 2012 ; Adriaanse et al. 2020) ou à leishmanies (Pereira & Maia 2021), par exemple.

- **Les tests d'hémagglutination**

Les tests d'hémagglutination indirects permettent la mise en évidence d'anticorps sériques par usage de globules rouges/hématies recouvertes par l'antigène spécifique de l'anticorps recherché. Ainsi, la fixation de l'anticorps à ses antigènes provoque l'agglutination des globules rouges associés (Alhabbab 2018). La figure 13 illustre le principe de ces tests.

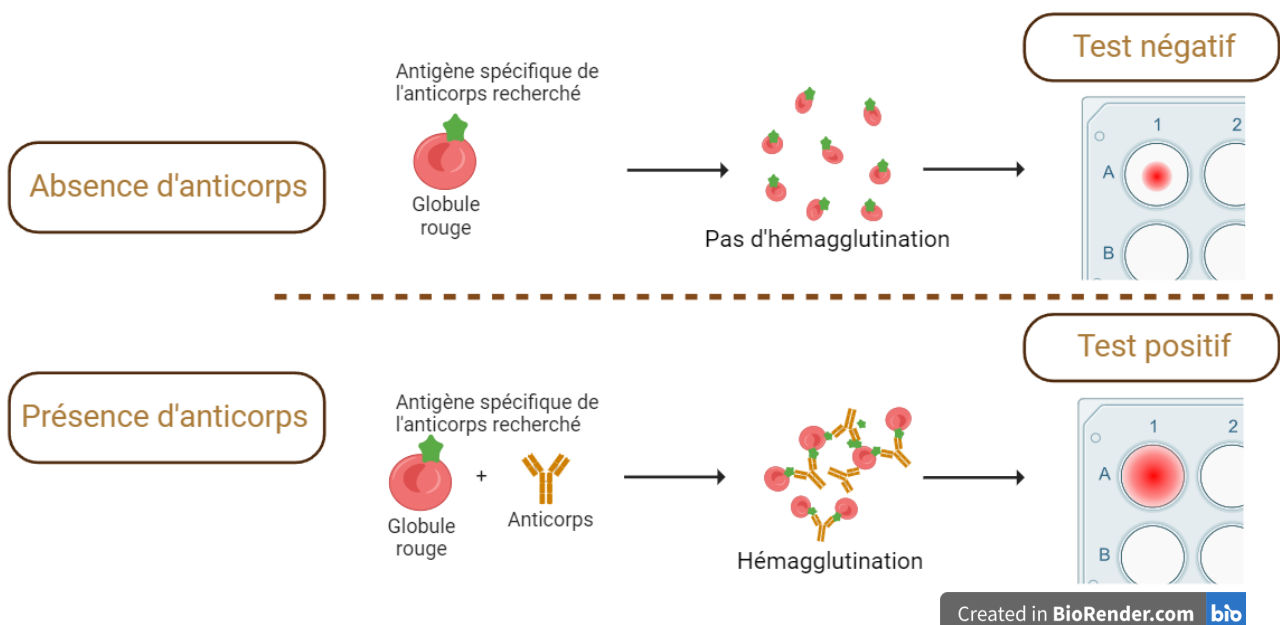


FIGURE 13 : Principe des tests d'hémagglutination d'après (BioRender 2021)

Des globules rouges sont apprêtés d'un antigène spécifique des anticorps recherchés. Si ces anticorps ne sont pas présents dans le sérum testé rien ne se passe, la goutte de sang reste inchangée et le test est négatif. En revanche, lorsque les anticorps recherchés sont présents dans le sérum testé, ceux-ci vont provoquer l'agglutination des globules rouges. En effet, les anticorps étant capables de fixer deux antigènes à la fois, ils peuvent former un lien entre deux globules rouges.

D'après BioRender (2021) « Hemagglutination Test » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-609be96f51a1e400aad3b71b-hemagglutination-test>

On réalise ce test à dilution croissante du sérum jusqu'à ce que la dilution ne permette plus l'hémagglutination. Le titre en anticorps est la valeur inverse de la dilution la plus élevée à laquelle le sérum permet encore l'hémagglutination.

Cette technique est utilisée dans la détection d'anticorps anti-FIV (Feline Immunodeficiency virus) ou anti-FPV (del Fierro et al. 1995).

- **Les tests d'inhibition de l'hémagglutination**

Les tests d'inhibition de l'hémagglutination, illustrés dans la figure 14, reposent sur la propriété naturelle de certains virus à provoquer l'agglutination des hématies par le biais d'une protéine de leur enveloppe : l'hémagglutinine. On met en contact un échantillon de sang d'un animal à tester (contenant hématies et possibles anticorps, ou de sérum auquel est ajouté des érythrocytes) avec le virus spécifique des anticorps recherchés. Si les anticorps sont présents, alors il se fixent aux hémagglutinines virales et empêchent l'hémagglutination. Si l'animal est séronégatif, l'hémagglutination a lieu.

Pour titrer les anticorps, on place dans des puits des dilutions croissantes de sérum (donc d'anticorps). Puis on observe à partir de quelle dilution la quantité d'anticorps n'est plus suffisante pour inhiber l'hémagglutination. Le titre en anticorps correspond à l'inverse de la dilution la plus élevée à laquelle le sérum permet encore l'inhibition de l'hémagglutination (Maclachlan & Dubovi 2010).

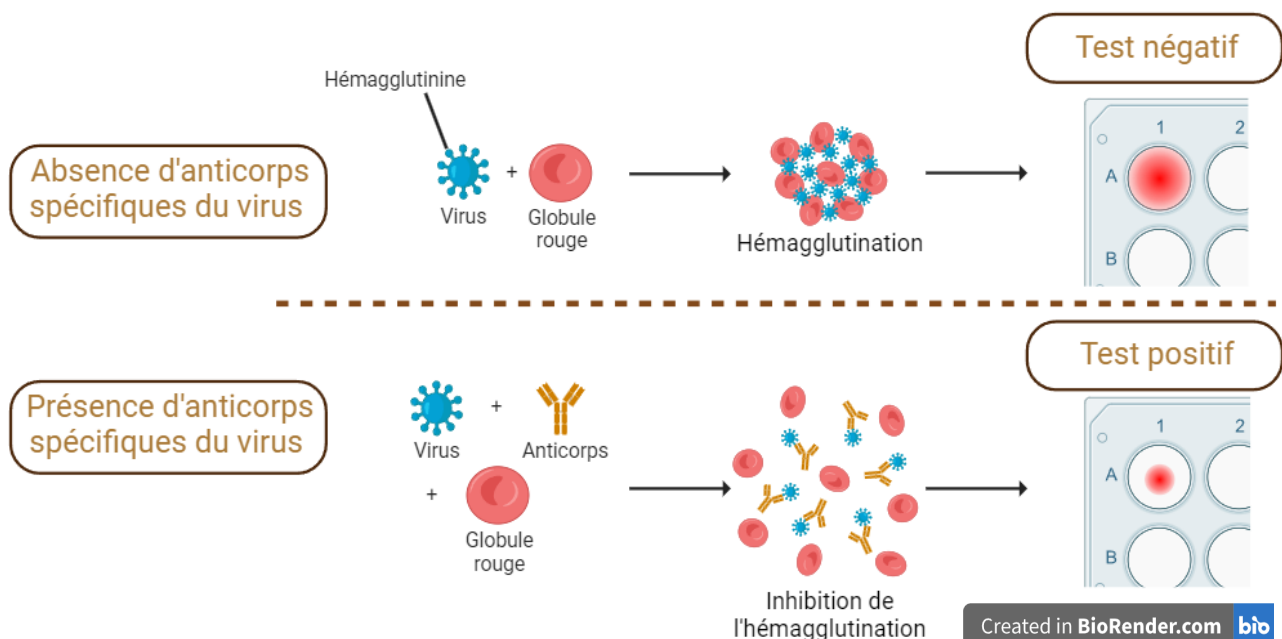


FIGURE 14 : Principe des tests d'inhibition de l'hémagglutination d'après (BioRender 2021)

Lors des tests d'inhibition de l'hémagglutination, un virus possédant des hémagglutinines qui se fixent aux globules rouges et provoquent leur agglutination, est mis en contact de globules rouges. En l'absence des anticorps recherchés, spécifiques de ce virus et neutralisant ses hémagglutinines, on observe une hémagglutination. En présence de ces anticorps, les hémagglutinines sont neutralisées et ne permettent plus l'hémagglutination.

D'après BioRender (2021) « Hemagglutination Test » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-609be96f51a1e400aad3b71b-hemaqglutination-test>

Chez le chat, cette technique est utilisée pour la détection d'anticorps anti-FPV (Wosu 1984 ; Mende et al. 2014 (a))

- **La séroneutralisation**

La **séroneutralisation** est une méthode de titrage des anticorps neutralisants. Elle est considérée comme la méthode gold-standard pour la détection d'anticorps, quand elle est

disponible. La présence d'anticorps neutralisants est souvent considérée comme étant corrélée avec la présence d'anticorps protecteurs *in vivo* (mais selon les maladies, cela doit néanmoins être vérifié).

Le principe de la séroneutralisation, résumé dans la figure 15, repose sur la capacité d'un anticorps neutralisant à se fixer à un agent infectieux et empêcher l'infection de ses cellules cibles. Ce sont des tests longs à mettre en œuvre qui nécessitent la production de virus infectieux et de cultures cellulaires. Leur coût est également plus élevé.

Lors d'une séroneutralisation, on expose des cultures cellulaires placées dans un puits à un virus (dont la concentration est déterminée comme la concentration minimale permettant de détruire 100 % des cellules) et à un sérum dans lequel on souhaite détecter des anticorps neutralisants contre ce virus. Si les anticorps sont présents en quantité suffisante, ils neutralisent le virus et la culture cellulaire n'est pas impactée. En revanche, dans le cas inverse, le virus infecte les cellules. L'infection des cellules peut être mise en évidence par immunoréaction ou par la présence d'effets cytopathogènes visibles. Le titrage en anticorps est réalisé par dilution progressive du sérum avant épreuve infectieuse. Le titre en anticorps correspond à la valeur inverse de la dernière dilution permettant la neutralisation du virus (Maclachlan & Dubovi 2010 ; Hosie et al. 2011 ; Bergmann et al. 2019 (a)).

Ces tests sont largement répandus chez le chat et souvent utilisés dans l'évaluation des réponses immunitaires naturelles ou induites par vaccination.

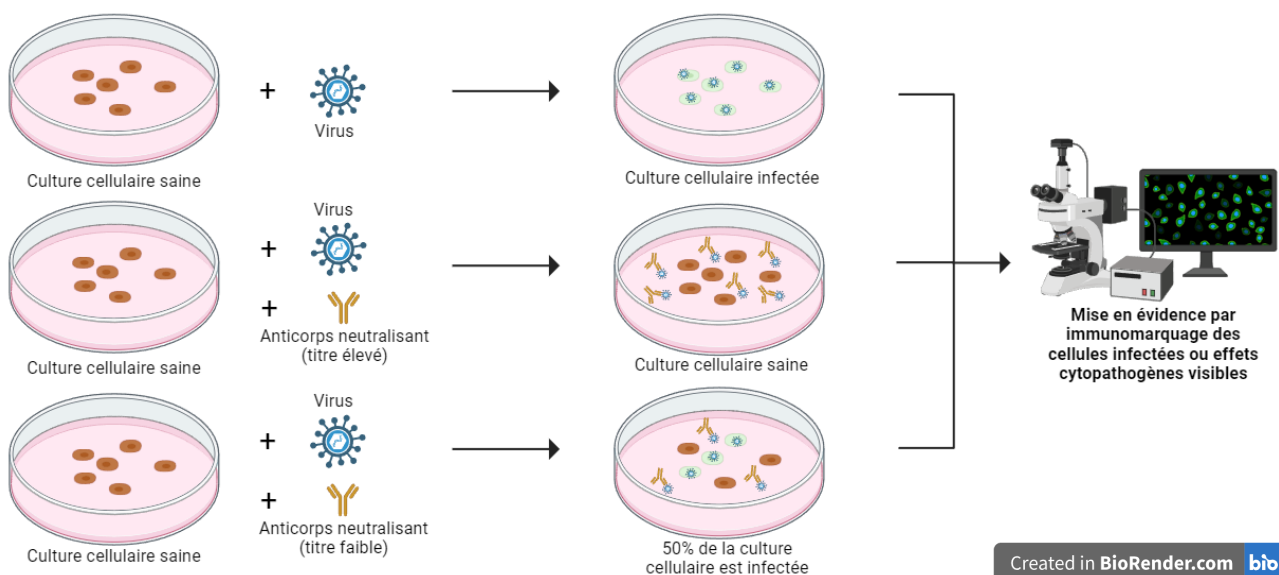


FIGURE 15 : Principe des tests de séroneutralisation

Les tests de séroneutralisation mettent à profit la capacité d'anticorps neutralisants à prévenir l'infection par un virus. Si les anticorps recherchés ne sont pas présents, le virus mis en contact avec une culture cellulaire infecte les cellules. Dans le cas inverse, l'infection est prévenue par les anticorps neutralisants. En fonction du titre sérique en anticorps et des dilutions réalisées, l'infection/les effets cytopathogènes peuvent affecter une plus ou moins grande proportion de la culture cellulaire. Ces effets sont soit visibles et donc directement observable par microscopie (effet cytopathogène) soit non visibles et mis en évidence par immunomarquage.

Réalisée sur <https://www.biorender.com/>, d'après (Maclachlan & Dubovi 2010 ; Hosie et al. 2011 ; Bergmann et al. 2019 (a))

- **Le dosage immuno-enzymatique ou ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) en plaque**

Les tests basés sur le principe ELISA sont fréquemment utilisés dans le cadre des tests de diagnostics viraux utilisés en pratique vétérinaire (par exemple Test SNAP combo® FIV/FeLV, Idexx) et dans les tests sérologiques vaccinaux (VACCICHECK®, Biogal).

Le principe d'un test ELISA indirect, test fréquemment employé pour la détection d'anticorps, est présenté dans la figure 16. Les antigènes spécifiques des anticorps que l'on cherche à mettre en évidence (ou quantifier) sont fixés sur un support solide qui permet l'absorption de protéines (dans des puits généralement). On ajoute le sérum à évaluer sur la plaquette contenant les antigènes fixés. Si les anticorps spécifiques de ces antigènes sont présents dans le sérum, ils se lient aux antigènes fixés à la plaquette. Un rinçage permet d'éliminer les molécules non liées. On rajoute ensuite une solution contenant des anticorps anti-Fc couplés à un marqueur enzymatique, qui se lient aux fragments constants des potentiels anticorps recherchés. On rajoute après rinçage une solution d'un composant non coloré qui réagit avec les enzymes conjuguées pour former un composant coloré. Si les anticorps spécifiques ne sont pas présents dans le sérum, aucune coloration n'est observée. En revanche, l'apparition d'une coloration met en évidence la présence des anticorps recherchés dans le sérum. On peut obtenir un résultat qualitatif par observation simple des puits (coloration ou non), un résultat semi-quantitatif par comparaison de la coloration à des solutions étalons, ou encore un

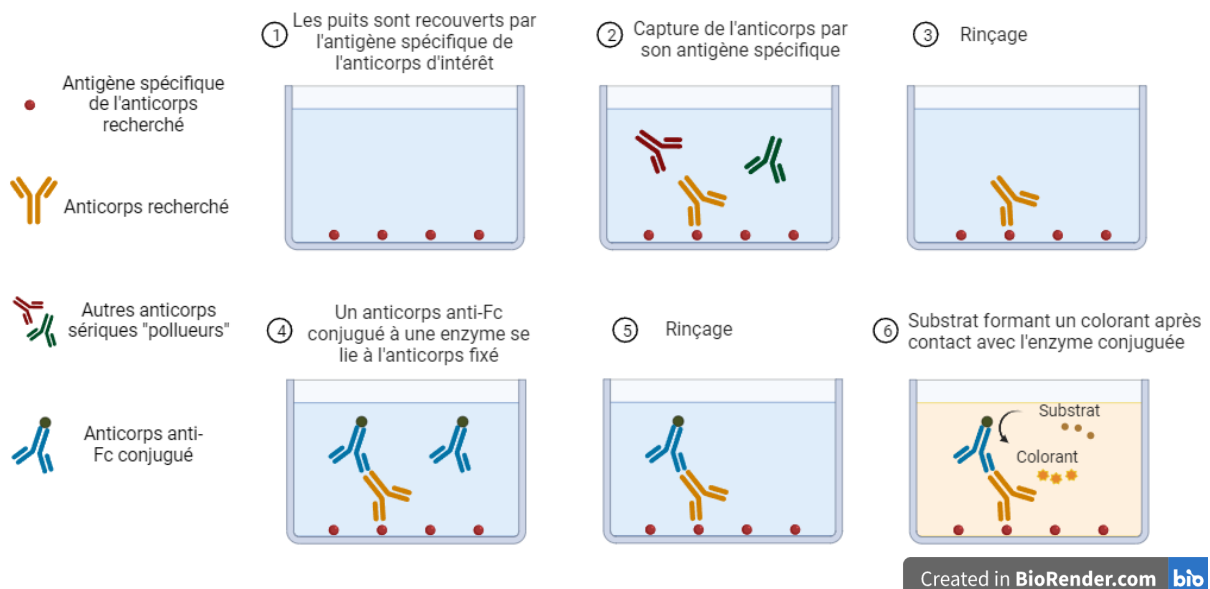


FIGURE 16 : Principe des tests ELISA indirects d'après (Ona 2020)

Les tests ELISA indirects mettent en évidence la présence d'anticorps recherchés dans un sérum grâce à leur fixation sur un support recouvert des antigènes spécifiques de ces anticorps. Le support est ensuite rincé afin que seuls les anticorps d'intérêt fixés persistent. Leur présence est ensuite révélée grâce à des anticorps anti-Fc (Fragment Constant), qui se fixent à leur base. Un second rinçage est réalisé. Les anticorps anti-Fc sont conjugués à des enzymes qui réagissent avec un substrat afin de former un colorant.

D'après Ona, S. (2020) « Sandwich ELISA » disponible sur <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f0df3d85f98af00afaa81f4-sandwich-elisa>

résultat quantitatif (concentration sérique en anticorps) en mesurant l'absorbance de la solution par spectrophotométrie (Stevens & Miller 2021).

Les tests ELISA ont l'avantage d'être peu coûteux et plus sécuritaires que les tests de dosage radio-immunologiques, raisons pour lesquelles ils sont fréquemment utilisés.

- **L'immunochromatographie**

L'immunochromatographie est une méthode basée sur le principe des tests ELISA exposés ci-dessus mais les tests sont réalisés sur des bandelettes. Le sang ou sérum est déposé sur une zone de dépôt à une extrémité de la bandelette et migre vers l'autre extrémité grâce à la présence d'une membrane absorbante. Le sérum traverse une première zone où des antigènes spécifiques des anticorps recherchés sont présents en petite quantité (de manière à ne pas occuper tous les fragments variables d'anticorps). Ils sont conjugués à du latex coloré ou des particules d'or colloïdal et se fixent à leur anticorps si ceux-ci sont présents. Cette zone contient également des molécules de contrôle marquées (généralement des anticorps marqués d'une autre espèce). Les complexes traversent ensuite une ligne de détection et une ligne contrôle. La ligne de test contient des antigènes spécifiques des anticorps recherchés, fixés mais non marqués tandis que la ligne contrôle contient généralement des anti-immunoglobulines de l'espèce des anticorps contrôle choisies (Stevens & Miller 2021).

Ces tests, illustrés dans la figure 17, sont rapides à mettre en œuvre (quelques minutes) et destinés à des usages au chevet du patient. Ils sont communément utilisés pour le diagnostic d'infections courantes chez le chat (valence FIV du WITNESS® FIV/FelLV de Zoetis par exemple)

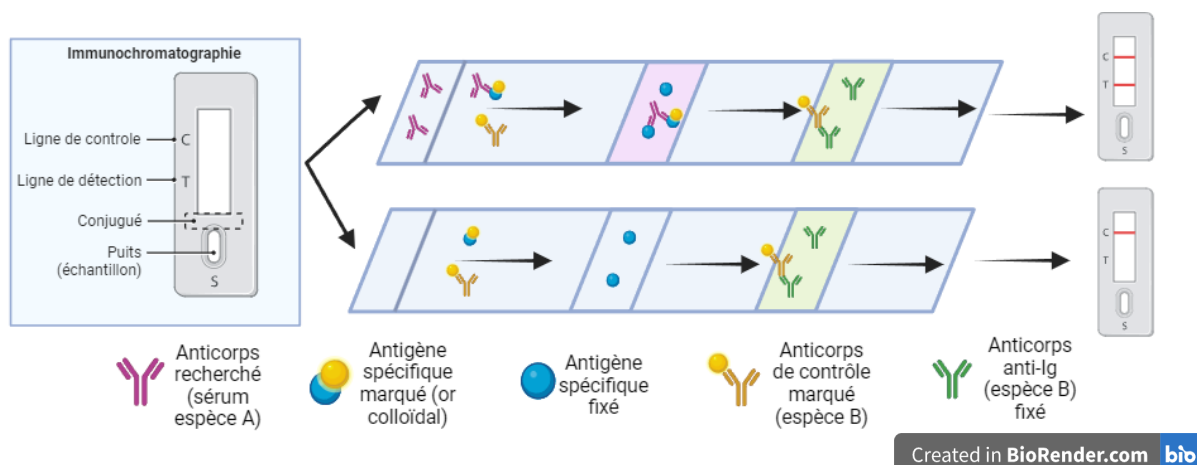


FIGURE 17 : Principe des tests d'immunochromatographie

Les tests d'immunochromatographie sont réalisés sur des bandelettes recouvertes d'une membrane absorbante. Le sérum est déposé à une extrémité de la bandelette où se trouve un puits (ici à gauche) et migrent jusqu'à l'extrémité opposée grâce à la membrane absorbante. Lors de la migration, les anticorps rentrent en contact avec leurs antigènes spécifiques marqués par de l'or colloïdal puis avec leurs antigènes spécifiques fixés au sein de la ligne de détection. L'or colloïdal permet de révéler macroscopiquement leur présence au sein de cette ligne. Le test n'est valide seulement si, des anticorps d'une autre espèce marqués à l'or colloïdal et initialement présents dans la première zone de migration (avec les antigènes marqués) parviennent à la ligne de contrôle où sont fixés des anticorps anti-Fc spécifiques de l'espèce choisie et donc des anticorps marqués. La révélation de la ligne de contrôle prouve la migration effective de l'échantillon déposé dans le puits.

Réalisée sur <https://www.biorender.com/>, d'après (Ciconello et al. 2022)

mais seraient de bons candidats à la mise en œuvre de tests sérologiques faciles et rapides en pratique.

Si dans le cadre de la détection des anticorps sériques abordée précédemment, nous avons vu qu'il existe une grande diversité de tests facilement réalisables, ce n'est pas le cas pour les méthodes d'évaluation des autres mécanismes immunitaires qui seront abordés désormais (réponse adaptative cellulaire puis réponse moléculaire).

ii. Evaluation de la réponse adaptative cellulaire (Murphy & Weaver 2017), (Stevens & Miller 2021)

Actuellement, la méthode la plus courante pour évaluer une réponse cellulaire est basée sur la cytométrie en flux.

L'isolement des lymphocytes peut permettre de faciliter leur étude mais n'étant pas applicable en pratique vétérinaire, cette méthode ne sera pas abordée au sein de cette étude.

Les cytomètres sont des appareils qui permettent le passage de cellules immunitaires en suspension dans une solution saline à travers une étroite ouverture et les font passer une à une devant un laser. Les cellules peuvent être préalablement marquées par divers anticorps monoclonaux associés à des colorants fluorescents (fluorochromes) qui permettent de différencier divers sous-types cellulaires en ciblant des protéines transmembranaires ou intracellulaires.

Les cytomètres permettent d'enregistrer les éléments relatifs à la taille et la structure des cellules, ainsi que la fluorescence émise par les fluorochromes des anticorps marquant ces cellules et qui ont été excités par le laser (ils émettent alors à des longueurs d'onde spécifiques des fluorochromes employés). Au final, il est possible de caractériser les cellules selon leur taille, leur structure, et leurs protéines de surface, voire éventuellement intracytoplasmiques. Il est alors possible de les étudier précisément.

Cette méthode n'est pas utilisable en routine chez des vétérinaires car le matériel nécessaire est lourd et coûteux. De plus, pour évaluer la réponse à la vaccination chez le chat, l'emploi de cette technique nécessiterait d'identifier précisément les effecteurs que l'on voudrait identifier et quantifier, connaître leurs marqueurs ou mettre au point un système de marquage spécifique, disposer des outils nécessaires pour l'espèce féline. Au-delà de la contrainte technique, il conviendrait donc de combler les manques de connaissances et de lever les contraintes méthodologiques.

iii. Evaluation de la réponse moléculaire

(Murphy & Weaver 2017)

Un test ELISA modifié nommé ELISPOT assay permet de mettre en évidence la production cellulaire de cytokines. Il est plus fréquemment utilisé afin de déterminer la production des lymphocytes T helpers. L'ELISPOT permet à la fois de mettre en évidence une réponse immunitaire et d'évaluer son orientation.

Des populations de lymphocytes T sont stimulées par un antigène d'intérêt (vaccinal par exemple). On recouvre une membrane d'anticorps ciblant les cytokines que l'on souhaite étudier. On met en contact la membrane et les cellules productrices. Les cytokines produites se fixent sur leurs anticorps spécifiques. La membrane est rincée et un second anticorps révélateur, conjugué à une enzyme, et spécifique d'un second épitope de la cytokine cible est ajouté. Une modification de coloration révèle la présence et la fixation de la cytokine recherchée. Chaque lymphocyte T sécréteur est à l'origine d'un cercle de coloration ou « spot » sur la membrane du fait de la fixation de ses cytokines dans un faible rayon dont il est le centre. Ainsi, connaissant le nombre de lymphocytes T initiaux et le nombre de « spots » mis en évidence, on peut en déduire la fréquence de LT sécrétant la cytokine d'intérêt.

Cette méthode peut également permettre de mettre en évidence les lymphocytes B (*B-cell ELISPOT*) sécrétant un anticorps d'intérêt en utilisant des membranes recouvertes de l'antigène spécifique de l'anticorps d'intérêt ainsi que des anticorps anti-Fc révélateurs.

En France, aucun test ELISA de ce genre n'est pour le moment commercialisé dans le but d'évaluer une réponse immunitaire vaccinale en pratique courante.

iv. L'épreuve virulente

Afin d'évaluer l'efficacité immunitaire globale d'une vaccination et ses capacités de protection, le recours à une épreuve virulente reste la méthode de référence. Il s'agit d'inoculer à des animaux vaccinés l'agent pathogène contre lequel ils sont vaccinés puis d'évaluer les réponses cliniques associées. L'efficacité du vaccin est évaluée en comparant la proportion d'animaux vaccinés et celle des animaux témoins non-vaccinés ne développant pas de signe clinique après inoculation. On parle d'« immunité stérilisante » lorsque la protection face à l'infection conférée par la vaccination est totale et que l'animal n'est même plus réceptif à l'infection. Dans le cas de certains agents pathogènes, la vaccination ne permet pas d'induire une telle immunité stérilisante. L'efficacité d'une vaccination peut alors être caractérisée par la réduction d'excrétion virale après inoculation, la prévention ou la diminution de certains signes cliniques, ou la prévention de la mortalité chez les animaux vaccinés par rapport aux animaux non vaccinés. Le degré de protection face à ces agents est limité. C'est le recours à ces méthodes qui a permis d'étudier et établir les caractéristiques des vaccins avant de les

mettre sur le marché (efficacité, délai de mise en place de l'immunité, durée de la protection vaccinale...) Ces approches sont de plus en plus limitées pour des raisons éthiques (Stone et al. 2020).

4. Description des différents agents vaccinaux et réponses immunitaires associées

(Tizard 2019)

Pour mettre en place une immunité protectrice face à un agent pathogène, il existe une large variété de vaccins, (chacun ayant des avantages et des inconvénients). Dans cette partie nous ferons quelques rappels sur les différentes techniques vaccinales existantes afin de mieux comprendre par ailleurs la nature des vaccins utilisés chez le chat.

Un vaccin idéal doit induire une **immunité protectrice de longue durée** (et donc stimuler à la fois la production de lymphocytes mémoires), avoir une bonne innocuité et être économiquement accessible. On cherche également à produire une **immunité collective**. Cette immunité est atteinte lorsqu'un nombre suffisant d'individus est vacciné et protégé, ce qui permet d'empêcher la propagation d'un agent infectieux au sein d'une population. Il est à noter que tous les individus n'ont pas besoin d'être vaccinés : même certains individus non immunisés peuvent bénéficier de la protection conférée par les individus vaccinés (puisque l'excrétion de l'agent infectieux est réduite, la probabilité pour les non vaccinés d'être contaminés diminue). Cette immunité collective peut, dans le meilleur des cas, permettre d'éradiquer un agent infectieux.

Un vaccin idéal est aussi un vaccin permettant le développement d'une **immunité locale** au point d'infection usuel de l'agent pathogène. En effet, ces vaccins permettent de prévenir encore plus rapidement l'infection grâce aux cellules T mémoires résidentes des tissus périphériques qui se réactivent beaucoup plus rapidement et agissent *de concert* avec les anticorps circulants afin de faire barrière au plus vite à l'agent pathogène.

i. Vaccins atténués

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Stone et al. 2020),

Les vaccins atténués, comme leur nom l'indique, sont composés d'agents pathogènes atténués. C'est-à-dire d'agents infectieux ayant perdu, au moins en grande partie, leur pouvoir pathogène ou leur capacité à induire une maladie. Cette diminution de la pathogénicité peut être acquise de différentes façons.

- Par des approches dites conventionnelles, basées la culture de ces agents infectieux chez des cellules d'une espèce différente de l'espèce cible afin d'induire la multiplication d'un

virus dans un hôte/milieu peu favorable à son développement. Ce processus favorise la sélection de mutations favorables au développement du virus chez le nouvel hôte. A mesure que le processus avance, l'agent pathogène devient de plus en plus capable de se développer chez son nouvel hôte et de moins en moins capable de se développer chez son hôte initial. Parmi les nouvelles souches créées, sont sélectionnées les souches ayant perdu leur pouvoir pathogène envers l'hôte initial/l'espèce cible. Ce processus est régulièrement réalisé sur cellules d'œufs embryonnés (avianisation et cultures *in ovo*).

- Par des techniques de biologie moléculaire (approches recombinantes...) : une approche consiste à isoler un gène à l'origine de virulence chez l'agent infectieux puis d'induire *in vitro* soit sa mutation soit sa suppression s'il n'intervient ni dans la réplication ni dans l'immunogénicité de l'agent infectieux. Cette approche permet de maîtriser le processus d'atténuation (ce qui n'est pas le cas via des approches conventionnelles).

Les agents vaccinaux atténués conservent une capacité à se multiplier chez l'hôte. Ils **simulent une infection naturelle** et stimulent donc fortement la mise en place d'une réponse immunitaire anti-infectieuse « classique ». En revanche, ces vaccins présentent parfois un manque d'innocuité puisqu'il existe toujours un **risque infime de réversion de pathogénicité** : c'est-à-dire qu'il existe un risque que le virus retrouve sa pathogénicité envers l'hôte vacciné. Ce risque est d'autant plus grand chez les individus immunodéprimés chez qui un agent infectieux, même affaibli ou peu pathogène peut causer de gros dégâts et se répliquer plus facilement face à un système immunitaire affaibli. Comme indiqué précédemment, les approches recombinantes permettent d'améliorer l'innocuité, puisque les mutations induites *in vitro* sur le gène de virulence sont multiples et donc très difficilement réversibles (virtuellement impossible).

A la suite de l'injection vaccinale, les vaccins atténués induisent une infection à bas-bruit chez l'animal vacciné en pénétrant les cellules et en se répliquant faiblement et sans induire de dommages tissulaires significatifs ou de signes cliniques d'infection. (Day et al. 2016) Ils peuvent être à l'origine d'une réponse immunitaire quasi-identique à celle issue d'une infection naturelle, à moindres dégâts. Dans le cas des agents infectieux cytosoliques notamment, ces vaccins permettent l'induction d'une bonne mémoire immunitaire cellulaire (adaptative de type 1), et donc la production de LTCD8 mémoires et effecteurs, telle que vue précédemment. On souhaite favoriser cette réponse dans le cas d'antigènes endogènes (viraux, bactériens, parasitaires...). Cependant, cette réaction inflammatoire locale et immunitaire innée peut être à l'origine d'effets secondaires « tolérés » mais inconfortables : fièvre, abattement et perte d'appétit.

La capacité des vaccins viraux atténués à se répliquer dans les cellules de l'hôte vacciné leur confère un autre avantage : ils stimulent en effet la production rapide d'IFN- γ . Ces interférons interviennent à la fois dans le développement et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative mais également dans la stimulation des mécanismes de l'immunité innée (phagocytose par les macrophages, cytotoxicité par les lymphocytes NK ...). L'IFN- γ une cytokine majeure dans la lutte contre les infections intracellulaires, notamment virales. Ils

permettent donc la mise en place plus rapide d'une protection immunitaire et leur usage présente un fort intérêt dans le contrôle rapide d'épidémies.

Du fait de la nature des antigènes vaccinaux, il est possible que l'administration d'une seule injection soit suffisante dans la mise en place une primo-immunité efficace. Les protocoles de primo-vaccination sont donc parfois moins lourds que les protocoles des vaccins inertes (du moins, en l'absence d'anticorps maternels). Par ailleurs, les vaccins vivants atténués locaux peuvent être **excrétés par les animaux vaccinés** et transmis aux animaux qui les entourent : on parle alors de vaccination secondaire. Cette transmission vaccinale peut faciliter la mise en place d'une immunité protectrice chez d'autres animaux de la même population et donc la mise en place d'une immunité collective. Cet effet est fortement recherché dans des conditions de forte densité de population (refuges, chenils) mais peut représenter un risque si de jeunes animaux ou des enfants en bas âge ou des adultes/animaux immunosupprimés y sont exposés. Enfin, l'excrétion d'agent infectieux atténué vaccinal peut fausser les résultats de tests diagnostiques. (Stone et al. 2020 ; Patterson et al. 2007) L'excrétion fécale d'ADN vaccinal de FPV a été démontrée chez le chat après vaccination par un virus vivant atténué (Bergmann et al. 2019 (b)).

ii. Vaccins inactivés

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019)

Les vaccins inactivés, comme leur nom l'indique, sont composés d'agents inactivés ou tués. Nous considérons dans cette partie les vaccins issus d'organismes complets, à différencier des vaccins sous-unités que nous aborderons plus loin. Ces vaccins ont l'avantage d'avoir une **très bonne innocuité**, puisque l'agent infectieux étant mort ou inactivé et ne pouvant plus se répliquer, il ne peut plus causer de dommages à l'hôte vacciné. Pour cette raison, ce sont des vaccins qui pourront (dans certains cas) être utilisés chez les individus immunodéprimés.

Ces vaccins produisent, sur le papier et du point de vue de leur nature, des réactions immunitaires généralement moins fortes et moins durables par comparaison avec les vaccins atténués puisque l'agent infectieux ne se réplique pas dans l'organisme vacciné. Il n'induit pas de dommage cellulaire (moindre production de PAMPs et de DAMPs) et l'immunogénicité intrinsèque de l'antigène est relativement faible. Dans le cas d'agents pathogènes cytosoliques, ces vaccins ne peuvent pas pénétrer les cellules et donc stimuler les récepteurs PAMPs spécifiques intracytoplasmiques tels que les NLRs ou RLRs (*RIG-I-like receptors*) qui permettent d'orienter la réponse immunitaire adaptative vers une réponse cellulaire de type I. Toujours dans le même cas, ces vaccins ne permettent pas l'apprêtement des antigènes sur les molécules du CMH I et donc induisent une réponse adaptative cellulaire faible à inexistante. L'usage de vaccins tués favorise donc, théoriquement, la mise en place d'une

réponse adaptative de type 2 par stimulation de la prolifération de lymphocytes B mémoire et d'anticorps circulants.

Pour ces raisons, l'usage de vaccins inactivés nécessite généralement l'ajout de substances appelées **adjuvants** dont le rôle est de provoquer une réaction inflammatoire et une réponse immunitaire innée suffisantes à la bonne mise en place d'une immunité protectrice. L'usage de ces adjuvants permet donc de pallier le manque d'activation des PAMPs. L'usage d'adjuvants permet également de réorienter la réponse immunitaire adaptative. On peut ainsi compenser les effets liés à la nature des antigènes et obtenir malgré tout une bonne réponse adaptative de type I/cellulaire par le biais de ces vaccins. De même, les protocoles d'induction de l'immunité (primo-vaccination) peuvent nécessiter de répéter les injections vaccinales plus souvent afin de générer une immunité protectrice de longue durée.

Il existe une exception à tout cela : les Virus-Like Particles (VLPs). Les VLPs sont des capsides virales vidées du génome viral qu'elles contenaient. Ce sont, par simplification, des coquilles vides. Ces VLPs peuvent facilement activer les LT_H et être pris en charge par les cellules dendritiques. Ils induisent une réponse immunitaire adaptative de qualité (cellulaire et humorale) et de longue durée sans avoir à recourir systématiquement aux adjuvants. Des adjuvants (ligands de TLRs) peuvent toutefois être ajoutés à ces structures afin d'augmenter encore leur immunogénicité.

iii. Vaccins sous-unités

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019)

Les vaccins sous-unités sont des vaccins inactivés composés d'**antigènes purifiés** provenant de l'agent infectieux d'intérêt. Cependant, à la différence des organismes entiers inactivés, ces vaccins ne contiennent que quelques antigènes identifiés pour leurs propriétés immunogènes (capacité à induire une réponse immunitaire). Ces antigènes peuvent être protéiques ou lipidiques. Le retrait des composants non-antigéniques ou non immunogènes, pouvant être toxiques ou allergènes, permet de diminuer les risques associés à la vaccination.

Ces vaccins ont de nombreux désavantages.

- Ils peuvent être difficiles à concevoir car ils nécessitent l'identification d'antigènes immunogènes capables de se fixer à tous les types de molécules du CMH présents au sein d'une population. Cette difficulté de conception peut les rendre plus coûteux.
- Si un antigène est présenté par une cellule autre qu'une CPA, sans être apprêté sur ses molécules du CMH, il peut induire une tolérance des lymphocytes T à son égard.
- Les antigènes exogènes libres sont apprêtés sur les molécules du CMH II et nécessitent des cellules dendritiques spécifiques afin d'être apprêté sur les molécules du CMH I par le biais de mécanismes de cross-présentation. L'efficacité de ces vaccins peut être augmentée en ciblant ces cellules dendritiques spécifiques.

Au même titre que les vaccins inactivés, les vaccins sous-unités nécessitent l'usage d'**adjuvants** sans lesquels la réaction immunitaire induite est faible (notamment la réponse immunitaire cellulaire).

Les vaccins sous-unités peuvent être produits selon deux méthodes.

- L'agent infectieux est cultivé puis « tué ». Les différentes sous-unités sont isolées et récupérées par fractionnement. Cette méthode ne devrait pas s'appliquer aux agents pathogènes pouvant représenter un danger chez l'homme (rage) car les manipulateurs sont exposés à ces agents lors de leurs cultures.
- La protéine d'intérêt (antigène) est produite par un micro-organisme eucaryote ou procaryote en introduisant le génome codant la protéine d'intérêt dans celui du micro-organisme producteur. Cette technique est plus sécuritaire pour les manipulateurs. Les protéines produites sont dites recombinantes.

iv. Vaccins recombinants vectorisés

(Tizard 2019) (Deb et al. 2016)

Les seuls vaccins vectorisés recombinants utilisés chez le chat sont des vaccins vectorisés utilisant des canarypoxvirus comme vecteurs. Ces vaccins (recombinants vectorisés) permettent d'associer les avantages de vaccins atténués à ceux des vaccins inactivés. Les gènes du virus pathogène codant pour des antigènes immunogènes sont insérés dans le génome d'un virus vecteur non pathogène afin que ce dernier exprime à sa surface les antigènes immunogènes devant induire une réponse immunitaire protectrice chez le chat vacciné. On utilise le plus fréquemment des canarypoxvirus en médecine vétérinaire féline et moins fréquemment des adénovirus ou herpesvirus ou encore baculovirus (virus présent chez les insectes). Ils sont sécuritaires, sans risque de virulence associée.

Les vaccins recombinants peuvent être **réplicatifs ou non**, c'est-à-dire posséder la capacité de se répliquer chez l'animal vacciné ou non. Les vaccins réplicatifs possèdent une « durée de vie » plus longue chez l'animal puisque les antigènes vaccinaux se multiplient voire se disséminent dans l'organisme. Ils sont donc capables de stimuler le système immunitaire pendant une durée plus longue. Cependant, leur capacité de dissémination rend les vaccins réplicatifs plus **sensibles à la présence d'anticorps maternels** et donc moins efficaces dans ce cas de figure. Chez le chat, les vaccins rage et FeLV vectorisés utilisent un canarypoxvirus non-réplicatif chez les mammifères, compte tenu du risque que cela représenterait chez un animal (Freyburger 2019). Bien que les vaccins recombinants vectorisés ne se répliquent pas chez le chat vacciné, ils peuvent **infecter les cellules** de l'hôte et sont donc fortement immunogènes : ils possèdent l'avantage de stimuler à la fois l'induction d'une immunité humorale mais également une bonne immunité cellulaire. Leur forte immunogénicité leur permet de se passer d'adjuvants et nécessite une faible dose vaccinale à chaque injection (Day et al. 2016 ; Stone et al. 2020).

v. Vaccins ADN ou ARN

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019), (Deb et al. 2016)

Les vaccins ADN sont composés uniquement d'une **séquence d'ADN d'intérêt** (codant pour des antigènes d'intérêt), placée au sein d'un **plasmide vecteur**. Le plasmide contient un promoteur viral fort dont le rôle est de stimuler la transcription de l'ADN.

Les vaccins ARN sont composés d'une séquence **ARNm** (ARN messenger) codant pour une ou des protéines d'intérêt (antigènes immunogènes). L'ARNm est placé au sein d'une **couche de nanoparticules** qui le protège de la dégradation et facilite son entrée dans la cellule.

Le principe des vaccins ADN ou ARN consiste à injecter une séquence virale ADN ou ARN codant pour un **antigène immunogène** et de leur permettre de pénétrer les cellules de l'hôte. Les cellules expriment alors l'antigène codé par le gène administré. La présence de cet antigène permet l'induction d'une réponse immunitaire complète (humorale et cellulaire). L'antigène étant présenté par les cellules infectées lors de l'injection, l'activation des LTCD8 nécessite, comme dans le cas des vaccins sous-unités, le recours à la cross-présentation par des cellules dendritiques spécifiques.

Les vaccins ADN ou ARN sont des **vaccins sécuritaires** : ils ne contiennent qu'une séquence du génome viral (à la différence des agents infectieux) codant pour des protéines d'intérêt. Il n'y a donc pas de risque d'infection/de réplication virale. Il n'y a également pas de risques de dommages cellulaires. L'efficacité de ces vaccins est moyenne et peut être augmentée par l'usage de **plasmides** contenant des gènes codant pour des **cytokines** (IL-12, IL-23, GM-CSF ...) ou par l'usage d'**adjuvants** directement. Les vaccins ADN/ARN ont l'avantage de ne pas être sensibles à la présence d'anticorps maternels chez les jeunes.

Cependant, dans le cas des vaccins à ADN, on ne peut pas écarter un risque d'intégration de la séquence d'ADN viral dans le génome de la cellule. Les vaccins à ARNm sont, pour leur part, moins faciles à conserver car peu stables.

vi. Rôle des adjuvants

(Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019)

Les adjuvants sont définis comme des substances permettant d'augmenter l'immunogénicité d'antigènes (d'augmenter la réaction immunitaire associée à ces antigènes). On distingue trois types d'adjuvants : les adjuvants de type DAMPs, les adjuvants de type PAMPs et les adjuvants particuliers.

- Les adjuvants les plus fréquemment rencontrés dans les vaccins félins sont les **adjuvants de type DAMPs** (sels d'aluminium, saponines, émulsions) : ils provoquent la lyse des cellules au niveau du site de l'injection et donc la libération de DAMPs.

- Les **adjuvants de type PAMPs** sont généralement soit des bactéries tuées ou des molécules d'origine microbienne (LPS) qui permettent d'induire la production de molécules de costimulation et de cytokines par les macrophages et cellules dendritiques. Les adjuvants de type PAMPs permettent également d'orienter la réponse immunitaire en fonction de la nature de l'agent pathogène : on utilise par exemple des ligands de NLRs ou des TLRs intracytoplasmiques, afin de stimuler la mise en place d'une réponse immunitaire cellulaire.
- Les **adjuvants particuliers** (nanoparticules, liposomes, ISCOMs - *Immune Stimulating COMplexes*) sont des particules recouvertes par les antigènes d'intérêts, des cytokines ainsi que des molécules de costimulation. Ces particules miment les structures des agents pathogènes et sont modelées afin de faciliter leur phagocytose et celle de leurs antigènes par les CPAs ainsi que leur apprêtement. Elles augmentent la durée de vie des antigènes sur le site d'injection, les rendent plus stables. Elles permettent également de cibler les CPAs et de leur adresser les antigènes.

En augmentant l'immunogénicité des antigènes, les adjuvants permettent de réduire les charges en antigènes des vaccins ainsi que le nombre de rappels vaccinaux nécessaires.

Il a longtemps été envisagé que les adjuvants agissaient par effet dépôt. En effet, on pensait que la formation d'un dépôt permettait la rétention des antigènes sur le site de l'injection puis leur libération lente afin de maintenir une réponse immunitaire de longue durée. Si l'intervention d'un tel mécanisme n'a pas été prouvé, il a cependant été prouvé que le retrait des dépôts de sels d'aluminium, sur le site de l'injection, 2 heures après injection n'influçait pas les réponses humorales et cellulaires vaccinales (Hutchison et al. 2012). De même, il a été prouvé que le MF-59 (émulsion *oil-in water*) (O'Hagan et al. 2012) ou que les ISCOMs (Morein & Bengtsson 1999) ne formaient pas de dépôts et qu'un tel mécanisme n'avait donc pas lieu d'être.

vii. Comparaison des différents types vaccinaux (Murphy & Weaver 2017), (Tizard 2019)

L'ensemble des agents vaccinaux et leurs principales caractéristiques abordées plus haut sont résumées dans le tableau I afin de les rendre plus facilement comparables.

TABLEAU I : Récapitulatif des principaux agents vaccinaux disponibles chez le chat et de leurs caractéristiques

	AVANTAGES	INCONVENIENTS	ADJUVANTS
VACCINS ATTENUES	Stimulent immunité de type I et II Peu couteux Moins de rappels nécessaires Vaccins locaux possibles	Maladie vaccinale Risques de réversion Vaccination secondaire Risque oncogène chez les rétrovirus	Non
VACCINS INACTIVES	Pas de risque de réversion Pas de mutation ou recombinaison Stable Pas de virulence	Plus de rappels vaccinaux nécessaires	Possible
VACCINS SOUS-UNITES	Très sécuritaires (plus que les vaccins atténués ou inactivés)	Moins efficaces Durée immunité plus faible Nécessitent plus de rappels vaccinaux	Oui
VACCINS VECTORISES	Sécuritaires Immunité protectrice forte et longue Stables		Non
VACCINS ADN/ARN	Sécuritaires ADN stable Pas sensibles aux anticorps maternels Peu couteux Rapides à produire	Risque d'intégration du plasmide (ADN) au génome de la cellule Efficacité moyenne ARN peu stable	Possible Usage de plasmides pro-cytokines possible

Les vaccins à l'origine d'une réponse humorale forte peuvent s'avérer particulièrement efficaces dans la prévention d'une infection par neutralisation de l'agent pathogène avant qu'ils ne puissent agir sur les cellules. Cette réponse humorale peut être suffisante dans le cas de certains agents pathogènes tandis que la mise en place d'une réponse immunitaire cellulaire sera indispensable pour d'autres.

Après ce rappel général concernant les mécanismes immunitaires et méthodes de modulation de ces mécanismes par différents agents vaccinaux, nous parleront plus en détail des agents pathogènes contre lesquels nous vaccinons couramment les chats en France, des réponses immunitaires infectieuses et vaccinales attendues et des méthodes d'évaluation de ces réponses.

II. VACCINS ET TESTS SEROLOGIQUES VACCINAUX DISPONIBLES CHEZ LE CHAT VIS-A-VIS DES PRINCIPALES MALADIES INFECTIEUSES

Nous avons vu que l'immunité adaptative protectrice, qui se met en place à la suite d'une vaccination, pouvait reposer sur différents acteurs : les anticorps circulants (eux-mêmes dépendants des plasmocytes à longue durée de vie) et les cellules mémoires de l'immunité adaptative (LB et T mémoires). Dans cette partie nous commencerons par l'étude des différents agents pathogènes contre lesquels les chats sont le plus fréquemment vaccinés en France en nous intéressant particulièrement à la réponse immunitaire protectrice qui se développe à la suite d'une infection. Nous listerons ensuite les vaccins ayant été développés face à ces agents et nous verrons quelles sont les réponses immunitaires attendues en réponse à ces vaccins. Ensuite, nous présenterons les tests sérologiques vaccinaux commercialisés en France et discuterons de leurs usages.

1. Les principaux agents pathogènes chez le chat et réponses immunitaires attendues suite à une infection naturelle

i. Le calicivirus félin

(Radford et al. 2007), (Hofmann-Lehmann et al. 2022)

Le calicivirus félin est un virus de la famille des *Caliciviridae*. Les *Caliciviridae* sont des virus à ARN+ simple brin non-enveloppés possédant une polymérase (enzyme permettant la réplication de l'ARN) d'origine virale, présentant un taux d'erreur élevé, et non « équipée » d'un système de correction de ces erreurs. De ce fait, de nombreuses mutations apparaissent régulièrement, facilitent l'adaptation du virus à son environnement et sont à l'origine de la diversité de souches virales de calicivirus qui circulent actuellement.

Récemment, des souches hypervirulentes et des souches « résistantes » à la vaccination ont été identifiées. En effet, la variabilité génétique des souches virales se reflète à l'échelle antigénique, ce qui complique le choix d'antigènes communs pour la vaccination. Malgré tout,

la plupart des souches virales sont suffisamment proches afin de permettre un niveau minimal de réactivité croisée.

- **Signes cliniques**

Cette variété génétique se reflète dans le tableau clinique des infections à calicivirus chez le chat : on retrouve une grande variété de symptômes et de formes cliniques. Certaines souches peuvent être à l'origine d'infections inapparentes tandis que d'autres souches peuvent être à l'origine de maladies parodontales, de l'atteinte de l'appareil respiratoire supérieur et/ou encore de manifestations de type boiteries aiguës.

Le calicivirus fait partie des agents infectieux pouvant être à l'origine d'un syndrome qualifié de « coryza » chez le chat et se manifestant par un ensemble de signes cliniques principalement liés à une atteinte de l'appareil respiratoire supérieur des félidés. Il se manifeste notamment par un jetage bilatéral séreux associé à des atteintes respiratoires, buccales, oculaires ou éventuellement podales. Les chatons et jeunes chats expriment fréquemment des signes au moment de l'infection primaire. Le syndrome coryza est secondaire à ce qu'on appelle communément « une association de malfaiteurs », c'est-à-dire à une association entre des agents pathogènes bactériens ou viraux primaires et des agents pathogènes secondaires à l'origine de surinfections opportunistes. Les agents primaires les plus fréquemment rencontrés sont le calicivirus félin (FCV), un herpesvirus félin (FHV) et les bactéries *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydia felis* ou *Mycoplasma felis*. (Hartmann 2009)

En plus des signes respiratoires, la calicivirose est souvent caractérisée par des manifestations buccales ou podales : l'apparition de gingivostomatites et d'ulcères buccaux associés à du ptyalisme et de la dysorexie ainsi que des synovites aiguës pouvant être associées à des ulcères des coussinets et s'accompagnant de boiteries aiguës. Ces signes cliniques sont fréquemment associés à des pics d'hyperthermie. La calicivirose peut donner lieu à des affections chroniques. Les épisodes de stress favorisent la réactivation du virus.

Les souches hypervirulentes peuvent être à l'origine de bronchopneumonies interstitielles ou de nécroses du foie, de la rate ou du pancréas mais également d'infections systémiques fréquemment fatales. Ces souches sont à l'origine de foyers de courte durée, mais associés à une mortalité élevée et rapide de chats, plus fréquemment chez les adultes.

- **Pathogénie**

Après contamination par voie nasale, orale ou conjonctivale, les calicivirus se répliquent principalement dans les cellules épithéliales de l'oropharynx. On observe ensuite une phase de virémie transitoire 3 à 4 jours après infection avant que le virus ne gagne d'autres sites de réplication où il induit la nécrose des cellules épithéliales qu'il infecte. L'incubation dure 2 à 10 jours. Le virus est excrété dans les fluides corporels (salive, jetage nasal, urine, selles).

Les tonsilles pourraient être un lieu de réplication du virus chez les porteurs chroniques. Ce sont en effet des organes dans lesquels la présence du virus peut être détectée. Cependant,

d'autres sites de réplication doivent exister chez ces porteurs chroniques puisque la tonsillectomie ne permet pas l'élimination du virus de l'organisme.

- **Epidémiologie**

La source de virus est représentée par les chats infectés, qui sécrètent le virus pendant *a minima* 30 jours dans leurs sécrétions. Certains se débarrassent du virus après guérison, tandis que d'autres peuvent l'excréter des années voir toute une vie.

Les calicivirus sont des virus nus (sans enveloppe) assez résistants dans l'environnement : ils peuvent résister plusieurs semaines à un mois sur des surfaces sèches (et plus encore sur des surfaces froides et/ou humides). La transmission du virus peut donc se faire indirectement, par l'environnement ou *via* des vecteurs passifs.

Un des enjeux majeurs de la vaccination est lié à l'existence d'animaux porteurs chroniques chez qui le virus peut se répliquer et muter. Ils excrètent le virus continuellement et peuvent ainsi le disséminer au sein de la population, *a fortiori* lors d'épisodes de stress et de réactivation, pendant lesquels l'excrétion augmente. La réplication du virus chez les individus porteurs chroniques favorise également l'apparition de mutations et de nouvelles souches virales parmi lesquelles les souches hypervirulentes sont à craindre.

La prévalence du calicivirus est élevée et dépend de l'environnement de vie. Chez les chats de particuliers, la prévalence du FCV est estimée à 10 % environ tandis que chez les chats vivant en communauté (refuges, chatteries ...), la prévalence varie en moyenne entre 25 et 40 % mais peut atteindre 90 %. La prévalence est proportionnelle au nombre de chats présents dans le foyer. (Radford et al. 2007)

Une étude réalisée dans cinq pays européens (dont la France) et réunissant 409 chats montre une prévalence du calicivirus de 22 % en moyenne avec une prévalence de 16 % chez les chats en bonne santé contre 34 % chez les chats malades. Cette prévalence a été évaluée par RT-PCR sur écouvillons oro-pharyngés (Hou et al. 2016).

Une étude française réalisée en 2007 sur 14 populations de chats, représentant en tout 467 chats vivant en zone rurale avec accès à l'extérieur, non médicalisés (non vaccinés, non stérilisé), sauvages ou domestiques, montre une séroprévalence moyenne de presque 83 %. Cette séroprévalence a été évaluée à l'aide d'un test ELISA qui fait partie des tests sérologiques les plus sensibles (notamment par rapport aux tests de séroneutralisation). Elle nous donne une indication sur le nombre de chats ayant rencontré le virus (aucun chat vacciné dans l'étude), (Hellard et al. 2011).

➔ **Le calicivirus est un agent pathogène fréquemment rencontré, notamment dans les zones rurales françaises. Il existe de nombreux chats porteurs chroniques et excréteurs. De plus, c'est un virus associé à une forte morbidité, dont les mutations, fréquentes, peuvent occasionnellement donner lieu à des épidémies liées à des souches hypervirulentes mortelles.**

- **Réponse immunitaire infectieuse**

Les mécanismes immunitaires permettant la protection des chats vis-à-vis de cette maladie ne sont pas encore totalement élucidés. Sept jours après l'infection par le FCV, des anticorps neutralisants apparaissent dans la circulation. Ces anticorps neutralisants, si leur titre est suffisant, sont corrélés avec une protection immunitaire face à une épreuve virulente par une souche homologue (Hofmann-Lehmann et al. 2022 ; Coyne et al. 2001 ; Lappin et al. 2002).

Bien qu'une protection croisée ne soit pas toujours possible face à une nouvelle souche, une infection primaire ou vaccination par une souche non homologue peut tout de même permettre de réduire l'excrétion du virus après infection. Le niveau de protection croisée dépend de la proximité antigénique entre souches virales. Ainsi face à des souches virales différentes de la souche vaccinale, la protection conférée par le vaccin pourrait ne sera que partielle (Johnson & Povey 1984).

Les anticorps neutralisants ne sont pas les seuls effecteurs efficaces de la réponse immunitaire vis-à-vis de la calicivirose. Même en l'absence de ceux-ci, des mécanismes immunitaires protecteurs semblent être présents et, chez des chats vaccinés, des réponses immunitaires cellulaires ont d'ailleurs pu être mises en évidence (Tham & Studdert 1987).

➔ **À la suite d'une infection par le FCV, une immunité protectrice serait conférée à la fois par des effecteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Le dosage en anticorps neutralisants est corrélé avec la protection immunitaire bien qu'une absence d'anticorps ne soit pas synonyme de sensibilité à l'infection. Cette immunité est de courte durée.**

ii. *L'Herpesvirus félin*

(Gaskell et al. 2007), (Thiry et al. 2009), (Sykes et al. 2021)

L'herpesvirus félin est un virus de la famille des *Herpesviridae*, et de la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Il s'agit de virus enveloppés dont le génome est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire généralement associés à des phénomènes de portages chroniques après infection, le virus demeurant à l'état latent dans certains tissus de l'organisme. La rhinotrachéite virale féline est due à l'infection par des souches virales de virulence variable, appartenant à un seul sérotype (FHV-1 pour *Feline Herpesvirus-1*).

- **Signes cliniques**

Comme son nom l'indique, la rhinotrachéite virale féline se traduit surtout par des signes d'atteinte respiratoire : rhinites et conjonctivites aiguës sont associées à du jetage, de l'épiphora et des signes généraux comme de la fièvre, de l'apathie et/ou de l'anorexie le plus fréquemment. Des lésions de kératites et des ulcères cornéens dits « herpétiques » ou

dendritiques sont aussi décrits. Moins fréquemment, on peut observer des érosions ou ulcères des muqueuses, du ptyalisme ou de la toux. Chez les chatons les plus sensibles, la maladie peut prendre une forme systémique pouvant être fatale. Les signes cliniques aigus se résolvent en deux semaines.

A la suite des épisodes aigus, certains chats présenteront des signes persistants de type rhinites chroniques, kératites stromales à médiation immune associées à de l'épiphora et du jetage nasal chronique. Ces formes chroniques sont généralement associées à des agents pathogènes secondaires et font parties du syndrome Coryza abordé plus tôt.

Néanmoins, la plupart des animaux présenteront une guérison clinique mais ils resteront porteurs du virus (caractéristique des *Herpesviridae*). En cas de réactivation virale, les chats excréteront du virus, qu'ils soient symptomatiques ou non.

- **Pathogénie**

Le FHV présente un tropisme pour les cellules épithéliales conjonctivales, de l'appareil respiratoire supérieur et les neurones. À la suite de l'infection, la réplication a lieu principalement dans les muqueuses nasales, du nasopharynx ou dans les tonsilles. Il provoque la lyse des cellules qu'il infecte ce qui se traduit par des lésions de nécrose épithéliale multifocales associée à une infiltration neutrophilique. Rarement, une virémie transitoire peut être observée chez les nouveau-nés ou les chatons affaiblis (hypothermie). L'excrétion commence 24h après infection et perdure une à trois semaines. Le virus est excrété dans les sécrétions nasales, orales et conjonctivales des chats infectés.

L'infection des neurones permet au virus d'entrer en latence : elle permet la persistance du virus à vie après une première infection. Le site primaire de latence du virus est le ganglion trigéminal. Les chats atteints deviennent alors porteurs et excréteurs chroniques. Toute phase de stress ou de faiblesse immunitaire (usage de corticoïdes, lactation) peut induire une réactivation et une ré-excrétion du virus. Les phases de réactivation associées à des signes cliniques sont appelées « recrudescences » ou « récurrences ». Lors de phases de recrudescence le virus est réexcrété à partir de quatre à 12 jours après réactivation et pendant une semaine en moyenne (jusqu'à 14 jours). Les phases de recrudescence pourraient être suivies de phases réfractaires de plusieurs mois pendant lesquelles il est moins probable que le virus se réactive.

- **Epidémiologie**

L'herpesvirus est un virus enveloppé, ce qui le rend relativement fragile dans l'environnement. Sa survie dans le milieu extérieur ne dépasse pas 18h en conditions humides (moins en conditions sèches). La transmission se fait donc principalement par contact direct avec un animal infecté et/ou *via* des macrogouttelettes. La transmission peut parfois se faire *via* l'environnement (transmission indirecte) dans un contexte de forte charge virale (chatterie, refuge).

La prévalence du FHV chez les chats souffrant de syndrome des voies respiratoires supérieures varie entre 0 et 39 % mais peut être encore plus élevée dans un contexte de forte pression/charge virale (chatteries, refuges ...). La prévalence de chats sains excréteurs varie entre 0 et 10 % mais est généralement inférieure à 2 %. Les prévalences élevées peuvent être le reflet d'une circulation importante du virus au sein d'une population de chat ou d'un taux élevé de réactivation d'infections latentes (Sykes et al. 2021).

Selon l'étude française déjà évoquée précédemment (*cf.* partie calicivirose) réalisée en 2007 sur 469 chats non médicalisés vivant en zone rurale, la séroprévalence moyenne est de 68 %. Cette séroprévalence reflète le pourcentage de chat ayant été en contact avec le virus sans qu'il soit possible de distinguer dans cette étude le statut précis de l'animal (Hellard et al. 2011).

Une étude multicentrique espagnole réalisée entre 2010 et 2014 sur un total de 358 chats montre que la prévalence de FHV est d'environ 28 % chez les animaux souffrant de symptômes de l'appareil respiratoire supérieur, de 24 % chez les chats souffrant de conjonctivites et de 16 % chez les chats souffrant de gingivostomatites, tandis que cette prévalence est de 6 % au sein de la population de chats en bonne santé (Fernandez et al. 2017).

➔ **L'herpesvirus est un agent pathogène fréquemment rencontré chez le chat. Il est associé à une forte morbidité mais rarement mortel. Il existe de nombreux chats porteurs chroniques ou latents pouvant être excréteurs de façon continue ou intermittente.**

- **Réponse immunitaire infectieuse**

L'immunité protectrice permet de limiter les signes cliniques mais ne permet pas de contrôler complètement l'infection. Les titres d'anticorps neutralisants dosés sont généralement faibles voire absents jusqu'à 40 jours après infection puis augmentent lentement. Les anticorps peuvent être détectés dans le sang, l'humeur aqueuse et le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien). Ces anticorps interviennent très probablement durant les infections aiguës *via* des mécanismes d'ADCC ou de lyse du complément facilitée par les anticorps (Thiry et al. 2009).

L'immunité protectrice contre le FHV dépend à la fois des réponses cellulaires et humorales systémiques et locales. Il est plus probable, par analogie avec d'autres membres de la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* que l'immunité cellulaire reflète plus précisément le statut immunitaire des chats que la réponse humorale (Gaskell et al. 2007). En effet, plusieurs chats vaccinés, chez lesquels aucune réponse en anticorps neutralisants n'a été détectée, n'ont pour autant pas développé de maladie à la suite d'une épreuve virulente, ce qui pourrait s'expliquer par l'existence d'une immunité protectrice cellulaire. Pour autant, la séroconversion des chats vaccinés est en partie corrélée à une protection face à une épreuve virulente : la présence d'anticorps indiquant que l'animal est protégé (Lappin et al. 2002). On suppose ainsi qu'une immunité protectrice face au FHV pourrait résulter d'une association d'immunité cellulaire et humorale.

➔ De façon comparable au FCV, l'infection par le FHV induit une immunité protectrice qui pourrait faire intervenir les branches cellulaires et humorales de l'immunité adaptative. Le dosage en anticorps neutralisants est corrélé avec la protection immunitaire bien qu'une absence d'anticorps ne soit pas synonyme de sensibilité à une infection (Coyne et al. 2001).

iii. *Le virus de la panleucopénie féline*

(Sykes & Parrish 2021), (Truyen et al. 2009), (Barrs 2019), (Tuzio 2021)

Le FPV (Feline Parvovirus) appartient à la famille des *Parvoviridae*. C'est un petit virus à ADN simple brin nu (non enveloppé). En plus des félidés, les rats laveurs, les furets et les renards sont sensibles à l'infection par le FPV. Le chien serait un hôte réceptif mais pas sensible (*i.e.* infecté et produisant des particules virales mais sans signes cliniques associés) et constituerait *a priori* une impasse épidémiologique. Le FPV est phylogénétiquement assez proche d'un parvovirus canin : le CPV-2 (variants -a, -b et -c).

- **Signes cliniques**

La maladie résultant de l'infection par le FPV est connue sous le nom de panleucopénie féline ou bien de typhus. Elle se manifeste par des gastro-entérites aiguës sévères, accompagnées d'une immunodépression, chez les jeunes chats atteints. La virulence et la sévérité des signes cliniques dépendent de l'âge du chat, de son statut immunitaire et de possibles co-infections (coronavirus félin, clostridies, salmonelles, rotavirus *etc.*). Les jeunes chats sont plus sensibles et l'infection peut être fatale, même chez les chatons vaccinés (notamment à la suite de possibles interférences des anticorps maternels avec la vaccination).

Les principaux symptômes de la panleucopénie sont la diarrhée (pouvant être hémorragique) et les vomissements associés à de la fièvre, de l'abattement, de l'anorexie et/ou une leucopénie. Ces symptômes peuvent être à l'origine d'une déshydratation et d'une perte de poids sévères mais également d'hypoglycémies ou de désordres électrolytiques. Ils peuvent être aggravés par la présence d'infections bactériennes ou virales secondaires. Chez les animaux les plus jeunes ou les plus fragiles, la panleucopénie peut être fatale : la létalité chez les chatons touchés peut atteindre 90 %. Les signes cliniques apparaissent deux à sept jours post-infection.

Chez la chatte gestante non immunisée, le virus infecte les cellules du fœtus. L'infection par le FPV est à l'origine d'avortements, d'anomalies congénitales ou d'infertilité. En fin de gestation ou chez les nouveau-nés (jusqu'à une semaine d'âge), le virus se réplique dans le cervelet du fœtus ou du nouveau-né. Il détruit les cellules de Purkinje et les cellules granuleuses cérébelleuses ce qui induit le développement d'une hypoplasie cérébelleuse se manifestant cliniquement par une ataxie cérébelleuse.

- **Pathogénie**

Le virus infecte initialement les tissus lymphoïdes oropharyngés et s'y réplique en 18 à 24 h. Il se réplique uniquement dans les cellules en division (phase S du cycle mitotique) et engendre la nécrose des tissus infectés. Il est ensuite disséminé dans le sang vers tous les types de tissus (sous forme libre et *via* les lymphocytes infectés). La virémie se met en place en deux jours puis perdure jusqu'à sept jours après infection. Il peut infecter la moelle osseuse et engendrer des leucopénies. Il infecte également les cellules épithéliales des cryptes intestinales, ce qui entraîne un raccourcissement des villosités intestinales, une augmentation de la perméabilité intestinale et des malabsorptions.

La période d'incubation est comprise entre deux à sept jours. La transmission se fait par voie oro-fécale, les chats infectés excréant le virus dans leurs selles et dans leurs urines. L'excrétion fécale du virus perdure pendant deux semaines *a minima* et peut durer parfois plus longtemps : jusqu'à six semaines.

- **Epidémiologie**

Le FPV est un virus nu extrêmement résistant dans l'environnement (jusqu'à plusieurs mois voire un an). Il résiste à l'action de nombreux désinfectants usuels. La transmission peut être directe, en cas de contacts rapprochés avec des animaux malades, mais peut aussi avoir lieu par le biais de vecteurs passifs (par exemples des matériels, vêtements ou autres supports contaminés). Les chats d'intérieur, y compris ceux qui ne sortent pas, sont donc aussi considérés comme étant à risque.

La panleucopénie féline touche surtout les jeunes chats de moins d'un an (en moyenne quatre mois) bien que le virus infecte les chats de tout âge et de tout statut vaccinal.

Toujours selon l'étude française menée en 2007 chez 469 chats non médicalisés vivant en zone rurale, la séroprévalence est de 25 %. Cette séroprévalence reflète la population de chatons ayant été infectés par le virus et ayant survécu à l'infection. Pour rappel cependant, le FPV très fréquemment mortel chez les chatons (plus de 90 % des cas). La séroprévalence sous-estime donc probablement l'importance de la maladie, puisqu'elle ne prend pas en compte cette population de chats ayant succombé à l'infection (Hellard et al. 2011). Une séroprévalence moyenne similaire a été retrouvée dans une étude allemande rapportant 29 % de chats séropositifs (Mende et al. 2014 (a)).

➔ **La panleucopénie féline est un agent pathogène fréquemment rencontré. Environ un chat sur quart a déjà croisé la route de ce virus qui possède un taux de mortalité élevé chez les jeunes chats.**

- **Réponse immunitaire infectieuse**

Après infection par le FPV, des anticorps neutralisants apparaissent en six à huit jours après l'infection et atteignent une concentration maximale en 10 à 12 jours (Csiza C. K. et al. 1971).

On suppose qu'après guérison, la réponse immunitaire confère une immunité protectrice de longue durée (toute une vie) (Sykes & Parrish 2021).

Chez les chats précédemment vaccinés, la détection d'anticorps spécifiques du FPV au-dessus d'un certain seuil est corrélé avec une immunité protectrice stérilisante (Scott & Geissinger 1999 ; Lappin et al. 2002).

➔ **Une infection par le FPV semble conférer une immunité protectrice stérilisante de très longue durée corrélée à une forte réponse immunitaire humorale.**

iv. *Le virus leucémogène félin*

(Lutz et al. 2009), (Hartmann et al. 2021), (Hartmann & Hofmann-Lehmann 2020)

Le virus leucémogène félin ou FeLV (*Feline Leukemia virus*), est responsable de la maladie que l'on appelle « Leucose (féline) ». C'est un virus enveloppé, qui appartient à la famille des *Retroviridae*, et au genre *Gammaretrovirus*. Comme les autres membres de cette famille, le cycle de réplication induit l'intégration du génome du virus dans le génome cellulaire, à la suite de l'intervention d'une transcriptase inverse et d'une intégrase. L'ADN proviral intégré au génome de la cellule est appelé provirus et constitue une forme latente du virus. Ces provirus seront transmis aux cellules descendantes de la cellule initialement infectée. Si les cellules concernées sont des cellules germinales, le rétrovirus peut alors être transmis à la descendance et à terme, être incorporé dans le génome de tous les descendants de cet individu (rétrovirus endogènes).

- **Signes cliniques**

Le FeLV peut induire une immunosuppression ou de l'anémie chez les chats infectés. L'immunosuppression associée à l'infection par le FeLV rend les chats plus sensibles à de nombreux agents pathogènes opportunistes. Le FeLV est par ailleurs un virus oncogène (du fait de l'intégration de son génome dans le génome des cellules hôtes il peut induire des tumeurs) responsable de l'apparition de lymphomes ou de leucémies chez les chats infectés. Moins fréquemment, le FeLV peut induire des maladies à médiation immune, des entérites chroniques, des troubles reproducteurs ou des neuropathies périphériques.

Chez un chat non-vacciné, on distingue quatre évolutions possibles de l'infection.

- Une **infection progressive** associée à une virémie persistante dans 30-40 % des cas. Le pronostic est mauvais pour ces chats dont la plupart (70 à 90 %) meurent dans les 18 mois à trois ans suivants. Ce sont les chats qui présentent le plus fréquemment des signes cliniques associés au FeLV.
- Une **infection latente ou régressive** à la suite d'une virémie transitoire dans 30-40 % des cas. Les chats deviennent alors infectés latents et le virus peut se réactiver à partir des provirus à la suite d'un épisode de stress chronique ou lors d'immunosuppression. Les animaux testés par le biais de tests antigéniques mettant en évidence la production

de protéines d'origine virale pendant les phases de multiplication du virus (par exemple, les tests rapides fréquemment utilisés en pratique) sont négatifs pendant la phase de latence tandis que les tests PCR mettant en évidence l'ADN proviral sont positifs.

- Une **infection abortive** associée à une séroconversion dans 20-30 % des cas sans virémie associée. Le chat infecté développe rapidement une forte immunité qui contribue à éliminer presque complètement le virus. En effet, la présence d'anticorps neutralisants en grande quantité, même plusieurs années après guérison et en l'absence de nouvelle exposition au virus, tend à démontrer une possible persistance du virus à bas bruit permettant la stimulation régulière du système immunitaire du chat antérieurement infecté. Les chats guéris présentent pour autant une espérance de vie normale, des taux élevés d'anticorps neutralisants mais on ne détecte pas d'antigène ou ARN viral ou ADN proviral.
- Une **infection focale ou atypique** dans 5 % des cas, associée à une antigénémie, sans virémie. Le virus infecte des tissus atypiques (mamelle, vessie, œil, intestins...) ce qui induit la production intermittente et/ou faible de l'antigène p27 détectable par test sanguin. Ces chats possèdent des tests antigéniques faiblement positifs ou discordants et les recherches d'ADN proviral ou d'ARN sont négatives.

Chez les chattes gestantes, la virémie est associée à des pertes embryonnaires, à un taux élevé de mort-nés ou à la naissance de chatons virémiques à faible espérance de vie.

- **Pathogénie**

Le FeLV infecte en premier lieu les lymphocytes présents dans les tissus lymphoïdes locaux de l'oropharynx. Les cellules infectées ne sont pas détruites par l'infection. Les lymphocytes infectés se déplacent ensuite jusqu'aux tissus lymphoïdes secondaires et jusqu'à la moelle osseuse. On observe une première phase de virémie associée à l'infection de ces cellules. Si une réponse immunitaire ne se met pas en place avant ce stade, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse sont infectées, une seconde virémie se développe en quelques semaines. La réplication du virus dans les cellules de la moelle osseuse est rapide et induit la libération de neutrophiles et plaquettes contenant une forte charge virale dans la circulation sanguine. Une seconde virémie, bien plus importante est alors observée. Elle induit une infection des glandes salivaires, du tractus intestinal, de tous les tissus glandulaires et/ou muqueux. Le virus est ensuite excrété dans la salive, les selles, l'urine ou le lait.

- **Epidémiologie**

Le FeLV est un virus enveloppé peu résistant dans l'environnement (quelques minutes à 48h). La transmission se fait principalement par contact direct et prolongé avec un individu infecté.

L'âge du chat au moment de l'infection est le plus important facteur déterminant l'issue clinique. Le statut immunitaire du chat, la charge virale initiale ainsi que la pathogénicité du virus sont également à prendre en compte. Les chats deviennent de moins en moins sensibles

au virus avec l'âge. Cependant, à charge virale élevée, une infection reste possible. Les plus jeunes chats sont plus susceptibles de développer une infection progressive.

La prévalence dépend, entre autres, des densités de populations et des modes de vie des animaux. La prévalence chez les chats vivant seuls est faible, généralement inférieure à 1 %, tandis que chez les chats vivant dans certaines communautés, cette prévalence peut dépasser 20 %.

En 2016-2017, une étude multicentrique européenne a été conduite dans 920 cliniques de 32 pays pour un total de 6005 échantillons (écouvillons salivaires) analysés par RT-qPCR à la recherche d'ARN viral. La prévalence virémique moyenne à l'échelle européenne était de 2,3 % (0 % à 8,8 % selon les pays). Les chats malades sont significativement plus atteints par le FeLV (3,9 % contre 1,6 % respectivement avec un OR = 2,43 chez les chats malades et $p < 0,001$). (Studer et al. 2019) Ces chiffres coïncident avec ceux d'une enquête australienne rapportant une prévalence antigénique moyenne de 2 % (3 % chez les chats malades et 0,6 % chez les chats sains) (Westman et al. 2016).

➔ **La leucose est une maladie relativement peu fréquente mais à l'origine de troubles de santé graves. Les chats infectés latents représentent un réservoir important pour le virus. Les chats en infection progressives représentent une source de contamination pour les autres chats, en particulier les jeunes chats. Pour les chats, l'âge et la vie en communauté constituent les principaux facteurs de risque (d'exposition et de gravité clinique).**

- **Réponse immunitaire infectieuse**

Une expérience a permis de montrer que la présence d'anticorps séroneutralisants (et leur absence) chez des chattes était directement corrélée avec la résistance (ou la sensibilité respectivement) de leurs chatons à une épreuve virulente (réalisée à deux semaines d'âge) par transfert passif de l'immunité humorale (Hoover et al. 1977). Dans cette étude, la totalité des chatons présentant des titres sériques en anticorps neutralisant élevés ont été protégés face à une épreuve virulente tandis que 95 % des chatons présentant des titres faibles n'ont pas survécu à la même épreuve virulente. Si la corrélation entre l'immunité humorale et la résistance à l'épreuve virulente par le FeLV peut être facilement démontrée chez les chatons, plus sensibles à l'infection, celle-ci est plus difficile à objectiver chez les chats adultes puisque ceux-ci ne sont pas suffisamment sensibles, ce qui ne permet pas de disposer d'un modèle d'infection réaliste (et « fonctionnel »), (Wilson et al. 2012).

Pour rappel, une infection naturelle au FeLV peut donner lieu, par ordre de gravité croissant, à différents tableaux cliniques (le cas des infections focales ne sera pas abordé par la suite) : une infection abortive ; une infection latente ou régressive ; une infection progressive.

Une étude de (Lutz et al. 1980) montre que les chats ayant été virémiques moins de deux semaines après épreuve virulente et ayant guéri de l'infection par le FeLV (infection abortive) possèdent généralement des titres en anticorps élevés. Ces titres en anticorps sont significativement plus élevés que chez les chats virémiques persistants (infection progressive) (p -value $<0,001$; Test de Student). Cette étude montre qu'il existe une corrélation entre la quantité d'anticorps séroneutralisants et l'issue clinique d'une infection par le FeLV. Elle confirme également que des titres élevés confèrent une protection face développement d'infections progressives après une épreuve virulente par le FeLV.

Cependant, tous les chats immunisés ne développent pas des titres élevés en anticorps, et la détection des réponses humorales sont souvent observées tardivement (pendant ou après guérison clinique et virologique) (Englert et al. 2012). Les LTc ont donc probablement leur part d'importance dans la mise en place d'une immunité protectrice. D'après (Flynn et al. 2002), des LTc spécifiques du FeLV sont détectables dès la première semaine après exposition au virus du FeLV chez les chats ayant pu guérir du FeLV tandis qu'ils ne sont détectables qu'à partir de quatre à sept semaines post-exposition chez les chats devenus infectés persistants. Cependant, la différence d'activité des LTc ne devient que significativement plus importante chez les chats guéris qu'à partir de dix semaines après infection (p -value = 0,0013, test ANOVA). L'importance de l'immunité cellulaire a également été mise en évidence par transfert passif de LTc spécifique du virus (stimulés *in vitro*) à des chats en infection progressive permettant une diminution de leur charge virale.

➔ **Pour résumer, chez certains chats, la réplication du virus est inhibée par une réponse immunitaire à la fois cellulaire et humorale qui empêche ou limite la virémie. Les titres en anticorps séroneutralisants sont corrélés à une immunité protectrice face au risque d'infection progressive. Les chats souffrant d'infections progressives présentent des titres en anticorps et une activité cellulaire cytotoxique plus faible.**

v. La rage

(Frymus et al. 2009), (Chomel & Sykes 2021), (Kumar et al. 2023)

Les virus rabiques appartiennent au genre des *Lyssavirus*, de la famille des *Rhabdoviridae*. Ce sont des virus à ARN simple brin enveloppés. Le genre des *Lyssavirus* regroupe notamment le virus rabique dit « classique » ou RABV (*Rabies Virus*) et des virus des chiroptères européens (EBLV-1 et 2 pour *European Bat Lyssavirus*), africains ou australiens. Il n'existe pas de « biotype » inféodé au chat, c'est-à-dire de souche virale d'origine féline ou qui soit adaptée au chat. Cependant, le chat peut être contaminé par des souches provenant d'autres espèces : on retrouve le plus fréquemment la rage vulpine (renards), canine (chiens) ou la rage des chiroptères (chauve-souris).

La rage est une zoonose mortelle qui reste une problématique majeure de santé publique dans plus de 150 pays non indemnes de rage. On estime qu'environ 59 000 morts dans le

monde chaque année sont imputables à la rage canine (intervalle de confiance à 95% : 25 000-159 000 morts). Toujours à cette échelle, plus de 29 millions de personnes reçoivent chaque année des traitements post-exposition (vaccinations et sérums antirabiques). On estime le coût économique mondial annuel associé à la rage à 8,6 milliards de dollars USD. Ce coût prend en considération la perte de productivité associée aux morts prématurées, les dépenses en traitements post-exposition et les pertes de revenus lors de la prise en charge post-exposition (Hampson et al. 2015 ; WHO 2023).

En Europe, la rage est classée maladie de catégorie BDE selon le (Règlement d'exécution (UE) 2018/1882 2018), c'est-à-dire qu'elle est définie comme une maladie « ... contre laquelle tous les États membres doivent lutter afin de l'éradiquer dans l'ensemble de l'Union » (B), « ... à l'égard de laquelle des mesures s'imposent en vue d'en empêcher la propagation en cas d'entrée dans l'Union ou de mouvements entre les États membres » (D) et « ... à l'égard de laquelle une surveillance est nécessaire au sein de l'Union » (E). Concrètement, cela se traduit par le fait que des mesures sont prévues dans la réglementation pour gérer les suspicions cliniques chez les carnivores (mesures de police sanitaire en cas de suspicion et de confirmation, incluant des enquêtes épidémiologiques afin d'identifier les animaux et personnes qui auraient pu être exposés au virus rabique). Par ailleurs, des règles à appliquer pour voyager avec un animal de compagnie sont établies au niveau international (en Europe : (Règlement (UE) n° 576/2013 2013)/ (Règlement d'exécution (UE) n°577/2013 2013)) et visent à empêcher l'introduction et la diffusion de la rage entre les différents pays.

- **Signes cliniques**

La période d'incubation moyenne des virus rabiques est comprise entre un et trois mois mais peut varier d'une semaine à six mois, voire durer des années dans des cas exceptionnels. La durée de la période d'incubation dépend à la fois de la quantité de virus inoculée et de la souche virale mais aussi de la sévérité de la blessure associée, de l'âge et de l'immunocompétence du chat infecté, du degré d'innervation du site d'inoculation et de la distance du site d'inoculation par rapport au SNC (Système Nerveux Central), (Chernet & Nejash 2016). Une fois les signes cliniques déclarés, la rage est incurable et d'évolution mortelle dans presque 100 % des cas.

Il existe deux formes cliniques de rage. Chez le chat, la grande majorité des individus atteints par le virus rabique présenteraient une forme dite « furieuse ». Les individus restants développeraient une forme paralytique d'après (Fogelman et al. 1993) *in* (Frymus et al. 2009) Les signes cliniques apparaissent en moyenne 5 jours avant la mort chez les chats présentant une forme furieuse de rage et 13 jours avant la mort chez les chats présentant une forme paralytique de rage. Ces signes cliniques sont associés au développement d'une encéphalomyélite progressive aiguë entraînant une mort quasi-inéluctable après déclaration des signes cliniques (Rupprecht et al 2018).

Trois stades cliniques ont été décrits lors de la progression de la maladie. La rage est une maladie protéiforme, ainsi, ces trois stades ne sont pas systématiquement observés chez tous

les animaux, on observe au cours de ces stades une grande diversité de tableaux cliniques. De manière non-exhaustive, on peut observer :

- La **phase prodromale** (12 à 48h chez le chat) : elle concerne à la fois la forme furieuse et la forme paralytique. Les signes cliniques sont non-spécifiques. Elle est généralement brève et discrète et passe souvent inaperçue.

Au cours de cette phase on peut observer de la fièvre, de l'anorexie, de l'abattement, de la toux, des vomissements et/ou de la diarrhée. Ces signes peuvent parfois être accompagnés de signes d'atteinte neurologique (dilatation pupillaire, procidence de la 3^e paupière, ptyalisme...). Des changements de comportements sont également observables avec une augmentation des vocalisations, de l'appréhension et/ou de l'isolement. Certains animaux peuvent devenir plus amicaux ou au contraire, plus agressifs. Du prurit au site d'inoculation peut parfois être observé.

- Le **stade furieux ou phase d'excitation** (0 à 7 jours) : en son absence, on parle de forme paralytique. Si une phase d'excitation est observée, on parle alors de forme furieuse. La forme furieuse serait plus fréquemment observée chez le chat que chez le chien ou l'homme.

Des atteintes des nerfs crâniens peuvent être à l'origine de réflexes diminués (palpébral, cornéen, pupillaire), de strabisme, de dysphagie, de paralysie laryngée à l'origine d'un miaulement bitonal/altéré et de troubles de la déglutition, ou de paralysie linguale associée à du ptyalisme. Les atteintes de l'encéphale peuvent être à l'origine de convulsions, de trémulations ou contractions musculaires, de déambulation, d'ataxie, de réponse émotionnelle exagérée, de photophobie et de réflexe de morsure désinhibé et systématique. En cas de morsure d'un membre, des signes neurologiques d'atteinte périphérique puis médullaire peuvent être observés avant atteinte de l'encéphale avec une paralysie flasque ascendante.

Visuellement, les chats sont amaigris, leur poil est non soigné, leurs muqueuses sont rouges et leurs mentons et membres antérieurs sont mouillés par la salive. Ils sont en mouvement perpétuel et leur démarche peut être ataxique.

La mort peut être observée à la suite d'un *status epilepticus* sans que le stade terminal/paralytique puisse être observé.

- Le **stade terminal ou paralytique** : il débute quelques jours après apparition des signes cliniques. On observe alors l'apparition d'une paraparésie, d'incoordination et/ou une paralysie flasque généralisée évoluant vers le coma puis la mort, conséquence d'un arrêt cardio-respiratoire (défaillance multi-organique).

Les signes cliniques sont la conséquence d'anomalies de la neurotransmission et de dysfonction du SNC et SNP (Système Nerveux Périphérique) plutôt que la conséquence de mort neuronale.

Des formes atypiques latentes ou chroniques ont été décrites chez des chats infectés expérimentalement (Perl et al. 1977). Des formes de rage vaccinale ont également été

rapportées à la suite de l'usage de vaccins atténués dans le passé et ont entraîné l'interdiction de ces vaccins en Europe par la suite (Pedersen et al. 1978).

- **Pathogénèse**

Le virus rabique est un virus neurotrope. Après morsure, le virus peut infecter les myocytes et fibrocytes présents au site d'inoculation. Après une phase de multiplication locale dans les fibres musculaires, ou directement après inoculation, il infecte les nerfs périphériques. La période d'incubation est considérablement réduite en cas d'infection des nerfs immédiatement après inoculation. Lorsque le virus pénètre les motoneurons périphériques, il se déplace le long de ces nerfs jusqu'au SNC par voie axonale rétrograde tout en se répliquant. Dans le SNC, le virus se réplique très fortement. Il se répand rapidement par voie axonale rétrograde jusqu'à envahir l'encéphale. Pour finir, il se déplace de façon centrifuge du SNC vers le SNP et jusqu'à de nombreux organes dont les glandes salivaires notamment (Jackson & Fu 2013).

Le chat devient infectieux lorsque le virus infecte les glandes salivaires, soit en moyenne un à cinq jours (mais peut aller jusque 13 jours chez le chien) avant l'apparition des signes cliniques.

- **Epidémiologie**

Les virus rabiques sont des virus enveloppés, fragiles dans l'environnement (sauf à pH alcalin). Par conséquent, les animaux infectés représentent la seule source de transmission des virus, *via* leur salive. La transmission a lieu à l'occasion de morsures ou griffures. On rapporte beaucoup plus rarement des cas de transmission à la suite d'une ingestion de tissus infectés, de dons d'organes ou par contact direct d'aérosols sur une muqueuse. Selon la WHO (*World Health Organization*), 95 à 99% des cas de transmission humaine concernent des morsures de chien (Srinivasan et al. 2005 ; Singh et al. 2017 ; Abela-Ridder et al. 2016).

Dans le monde, la diversité des situations et des dynamiques épidémiologiques est énorme mais il est possible de distinguer deux grands types de dynamiques épidémiologiques.

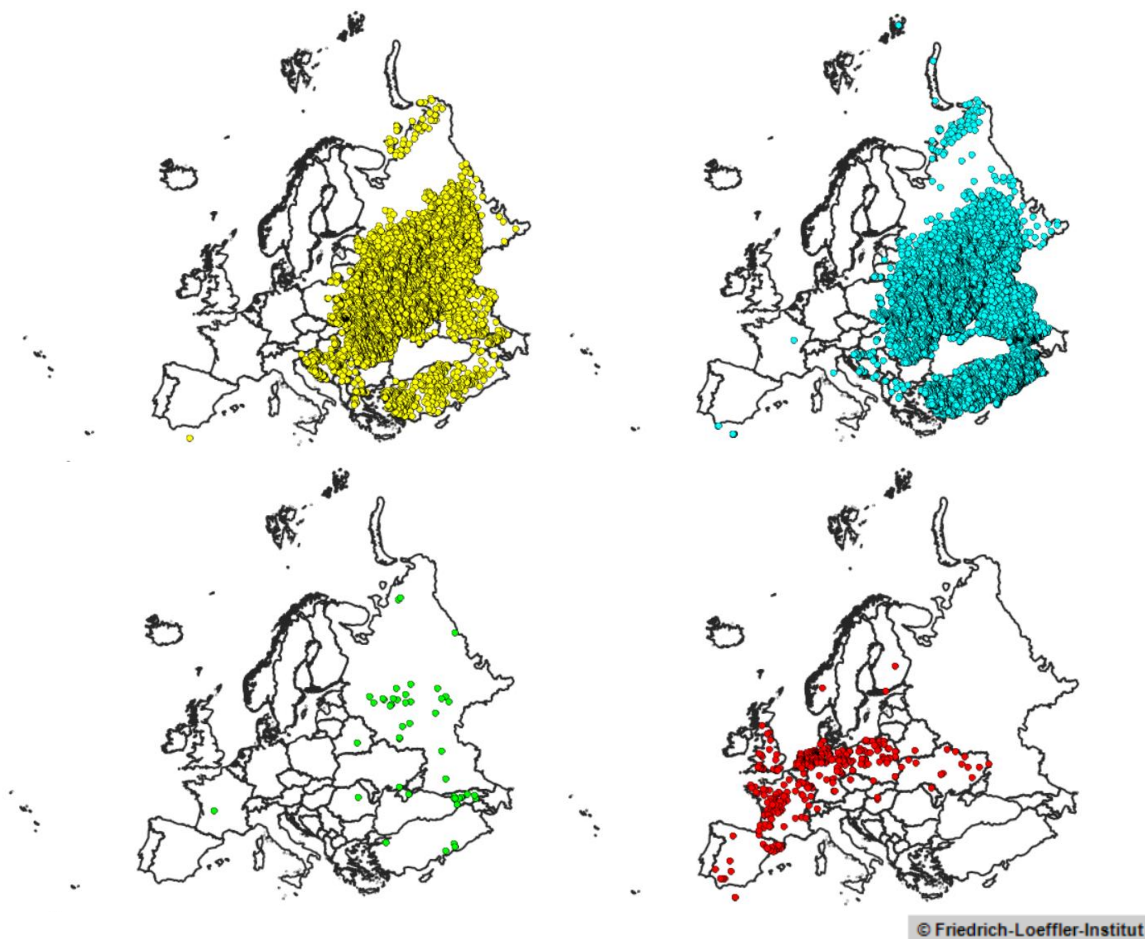
- Les **pays en développement**, dans lesquels la rage canine/féline est généralement endémique. On y observe de fortes mortalités associées à des infections rabiques non traitées ou traitées trop tardivement. Dans les pays en développement, le réservoir du virus peut être constitué par l'espèce canine ou non, mais le chien sert en général d'interface entre les réservoirs sauvages et l'Homme. La vaccination des chiens domestiques et errants dans ces pays reste la principale stratégie sur laquelle repose l'objectif d'éradication de la rage canine à l'horizon 2030 de la WHO, l'OIE/OMSA, la FAO et la GARC (Rupprecht et al. 2008 ; Abela-Ridder et al. 2016).

Dans ce contexte, le risque d'infection par un virus rabique à la suite d'une morsure de chat, puisqu'il représente moins de 5% des cas de transmission, est habituellement sous-estimé et malheureusement non pris en considération par rapport au chien pour lequel les populations sont plus sensibilisées aux risques.

- Les **pays industrialisés** sont majoritairement des pays indemnes de rage. Ces pays mènent des programmes de prévention (par la vaccination et les tests sérologiques avant importation), de diagnostic et de surveillance sanitaire des animaux de compagnie, errants ou sauvages. Certains pays industrialisés continuent à mettre en œuvre des programmes d'éradication de la rage (notamment des réservoirs sauvages) sur leur territoire, lorsque leur situation le nécessite.

Dans quelques pays d'Europe de l'Est par exemple, la rage reste présente chez les animaux sauvages et domestiques, ce qui fait courir des risques de transmission humaine. En Europe occidentale et centrale, les cas de rage provenant de la faune sauvage sont devenus exceptionnels et les cas récents de rage sont issus/proviennent d'importations illégales d'animaux provenant de zones endémiques africaines principalement. Des campagnes de vaccination orale, réalisées entre 1978 et 2010, de la faune sauvage (renards) ont permis l'éradication de la rage vulpine au sein des populations sauvages de nombreux pays d'Europe de l'Ouest et d'Europe centrale. Ces pays européens sont, de nos jours, officiellement indemnes de rage « terrestre » (due au RABV). La France a acquis ce statut en 2001 (Freuling et al. 2013). Cependant, la chauve-souris y reste un réservoir de virus EBLV.

La figure 18 dresse un état des lieux des cas de rage déclarés en Europe entre 2012 et 2022.



All tables, charts and maps are based on data provided by each country. Please inform the editor about incorrect data.

FIGURE 18 : Situation des pays européens vis-à-vis de la rage entre 2012 et 2022

Les cartes représentent les cas de rage rapportés par les pays auprès de la WHO. En jaune sont indiqués les cas concernant des animaux de la faune sauvage (hors chiroptères, RABV), en bleu sont indiqués les cas concernant des animaux domestiques (RABV), en vert sont indiqués les cas humains (RABV), en rouge sont indiqués les cas de rage chez des chiroptères (EBLV).

Cartes réalisées et réalisables grâce au site <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries> de la WHO

- ➔ **La rage est une zoonose mortelle incurable après déclaration des signes cliniques. Pour ces raisons, c'est une maladie réglementée pour laquelle il existe un cadre réglementaire par rapport aux mouvements et circulations d'animaux inter-états.** En effet, tout chat devant passer les frontières françaises doit être vacciné (vaccin en cours de validité, tel que précisé dans les RCP ou Résumé des Caractéristiques du Produit du vaccin utilisé), identifié et muni d'un document officiel attestant de la validité de cette vaccination (passeport européen ou certificat officiel). La vaccination antirabique peut être suffisante dans le cas de mouvements d'animaux entre zones dont le statut est considéré comme favorable au regard de la rage (ex. au sein de l'Union Européenne). Dans les autres cas, un test sérologique post-vaccinal réalisé *a minima* 30 jours après vaccination, et au moins trois mois avant l'importation de l'animal si celui-ci a été vacciné dans la zone au statut non favorable, est nécessaire.

- **Réponse immunitaire infectieuse**

Lors d'une infection naturelle par un virus rabique, sa faible présence dans le milieu extracellulaire, sa faible rapidité de réplication et la faible expression de ses protéines induite pourraient engendrer une faible présentation des antigènes viraux aux cellules de l'immunité. Cette faible présentation des antigènes viraux pourrait expliquer pourquoi aucune réponse humorale ou cellulaire ne peut être détectée dans les stades précoces de l'infection, c'est-à-dire avant infection du SNC par le virus (Frymus et al. 2009).

La présence d'anticorps antirabiques neutralisants est cruciale dans le rôle de l'immunité protectrice contre les virus rabiques. Il a été démontré que les chats produisant une quantité suffisante d'anticorps après vaccination (quel que soit le type de vaccin utilisé) ont une probabilité élevée de survivre à une épreuve virulente quelque que soit la charge et la souche virale. Aussi, plus les titres en anticorps neutralisants sont élevés et plus la probabilité de survie est élevée. En revanche, lorsque la réponse immunitaire de type Th1 ou cellulaire prédomine, on observe des dommages neuronaux. Malgré tout, des animaux vaccinés ne présentant pas d'anticorps neutralisants détectables ont survécu à des épreuves virulentes prouvant qu'il existe bel et bien d'autres mécanismes de protection immunitaire face au virus rabique (Aubert 1992 ; Hooper et al. 1998 ; Frymus et al. 2009).

➔ Au cours d'une infection naturelle, la mise en place de l'immunité se fait très tardivement, lorsque le virus a déjà infecté le SNC et que des signes cliniques sont observés. Du point de vue préventif, **l'immunité humorale induite par la vaccination, bien que non exclusive, est fortement corrélée avec une protection face au virus rabique.**

Les agents pathogènes contre lesquels les chats sont fréquemment vaccinés en France peuvent être à l'origine d'affections graves ou d'infections latentes ou chroniques. La majorité de ces agents pathogènes sont répandus au sein de la population féline. De plus, les phénomènes de latence et de chronicité sont à l'origine de populations réservoirs pouvant être excrétrices. Il est donc important de protéger individuellement les chats afin de les protéger contre les risques encourus par ses infections.

Les agents pathogènes susmentionnés sont tous des virus. Ils sont présents sous deux formes au sein d'un organisme : on les retrouve en phase extracellulaire ou intracellulaire. Le passage par une phase intracellulaire est nécessaire à sa réplication. Le recours à la phase extracellulaire est également nécessaire afin de trouver de nouvelles cellules capables de leur offrir la machinerie et les produits nécessaires à leur réplication. C'est une phase temporaire au cours de laquelle le virus se répand dans l'organisme. L'existence de ces deux formes explique pourquoi des mécanismes d'immunité cellulaires, efficaces contre des formes intracellulaires, et humorales, plus efficaces sur les formes extracellulaires, semblent être importants en cas d'infection.

Par conséquent, les stratégies vaccinales envisageables afin de développer une immunité protectrice contre une infection virale sont basées :

- sur la production d'anticorps neutralisants qui vont agir sur le virus en phase extracellulaire, et la génération d'une population de LB mémoires qui vont se réactiver et produire des anticorps rapidement en cas de contact ultérieur (anticorps dont l'affinité et au final l'efficacité s'améliorera à chaque contact, cf. partie immunité). L'avantage de cette stratégie est qu'elle intervient immédiatement et prévient l'infection des cellules et les dégâts associés.
- Sur l'induction d'une mémoire cellulaire cytotoxique. Les LTCD8 mémoires résidents peuvent agir très rapidement et détruire les cellules infectées. Ils limitent les dégâts cellulaires puisque les cellules infectées ciblées meurent par apoptose (à la différence des cellules infectées qui finissent par nécroser en l'absence d'intervention).

La vaccination d'une proportion suffisante de chats peut en outre permettre de limiter les transmissions de ces agents infectieux au sein des populations (en diminuant les populations réservoirs et l'excrétion virale). La valeur seuil à atteindre pour obtenir une telle protection dépend à la fois de la contagiosité des agents pathogènes mais aussi des contextes épidémiologiques dans lesquels ils évoluent (Stuetzer & Hartmann 2014).

2. Vaccins disponibles chez le chat en France

i. Les différents vaccins essentiels et principaux vaccins circonstanciels

Parmi les vaccins les plus fréquemment utilisés en pratique vétérinaire chez le chat, on distingue deux grandes catégories de recommandations vaccinales :

- **Les vaccins essentiels**

Les vaccins essentiels chez le chat sont les vaccins concernant tous les chats quel que soit leur mode de vie (chat d'intérieur strict ou sortant). Ce sont les vaccins contenant les valences **FHV**, **FCV** et/ou **FPV** selon les recommandations de la WSAVA (*World Small Animal Veterinary Association*) (Day et al. 2016), l'ABCD (*European Advisory Board on Cat Diseases*) (ABCD 2020) et l'AAHA/AAFP (*American Animal Hospital Association/ American Association of Feline Practitioners*) (Stone et al. 2020). L'ensemble des vaccins essentiels contenant les valences FHV, FCV et FPV commercialisés en France, ainsi que leurs caractéristiques, sont résumés dans le tableau II. Ces agents correspondent aux valences CRP (Calicivirose, Rhinotrachéite, Panleucopénie), RCP ou encore TC (Typhus Coryza) selon la dénomination choisie. Ils peuvent être associés à d'autres valences (par exemple, ces vaccins sont fréquemment reconstituables à l'aide de vaccins FeLV de la même gamme (selon les préconisations du fabricant).

TABLEAU II : Vaccins essentiels CRP commercialisés en France

Spécialité commerciale (Fabricant)	Agents vaccinaux	Souche	Adjuvant(s)	OOI*	DOI/protocole rappel*	Source
Feligen® CR/CRP (Virbac)	FCV vivant atténué	F9	NON	3 semaines	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit FELIGEN® CRP/R 2020)
	FHV vivant atténué	F2		4 semaines		
	FPV vivant atténué	LR72		3 semaines		
Nobivac® Ducat +/- Tricat Trio (Intervet)	FCV vivant atténué	F9	NON	4 semaines	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Tricat Trio 2023)
	FHV vivant atténué	G2620A		3 semaines	Rappels tous les 3 ans	
	FPV vivant atténué	MW-1				
Versifel® CVR (Zoetis)	FCV vivant atténué	F9	NON	3 semaines	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit VERSIFEL® CVR 2016)
	FHV vivant atténué	FVRm			DOI non démontrée donc rappel annuel	
	FPV vivant atténué	Snow Leopard				
Purevax® RCP (Boehringer Ingelheim)	Antigènes inactivés du FCV	Souches 431 et G1	NON	1 semaine	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® RCP 2022)
	FHV vivant atténué	F2				
	FPV vivant atténué	PLI IV				
Fevaxyn® Pentofel (Zoetis)	FCV inactivé	255	<ul style="list-style-type: none"> • Anhydride maléique d'éthylène • Néocryl • Emulsigène SA 	Non renseigné	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit FEVAXYN® Pentofel 2022)
	FHV inactivé	605				
	FPV inactivé	CU4				

Les mentions en rouge permettent de faire ressortir des caractéristiques inhabituelles par rapport à la majorité des vaccins essentiels. * Après primo-vaccination

D'après le tableau II, on peut constater que la majorité des vaccins CRP proposés en France contiennent des souches vivantes atténuées à l'exception du Purevax® RCP, proposant des antigènes purifiés du FCV sans recourir à des adjuvants, et du Fevaxyn® Pentofel. Le Fevaxyn® Pentofel propose quant à lui une formulation ne contenant que des souches virales inactivées adjuvées (s'agissant des valences abordées ici). C'est un vaccin qui se veut sécuritaire et souhaite limiter le risque de maladie vaccinale chez les chats immunodéprimés notamment.

- **Les vaccins non-essentiels (ou circonstanciels)**

Les vaccins non-essentiels sont les vaccins « optionnels » qui dépendent du mode de vie de l'animal. Par exemple, les vaccins **FeLV** sont recommandés pour les chats sortant ou au contact de chats sortant mais pas pour les chats vivant en intérieur strict et sans contact avec d'autres chats sortants. L'AAHA/AAFP, à la différence de la WSAVA et ABCD, recommande l'usage du vaccin FeLV comme vaccin essentiel chez tous les chats de moins de un an, quelque que soit leur mode de vie (Stone et al. 2020 ; Day et al. 2016 ; ABCD 2020). L'ensemble des vaccins FeLV commercialisés en France, ainsi que leurs caractéristiques, sont résumés dans le tableau III. Les vaccins FeLV peuvent contenir d'autres valences vaccinales et/ou sont parfois utilisés pour la reconstitution des vaccins essentiels CRP de la même gamme.

TABLEAU III : Vaccins contre la leucose (FeLV) commercialisés en France

Spécialité commerciale (Fabricant)	Agent vaccinal	Souche	Adjuvant(s)	OOI*	DOI/protocole rappel*	Source
Leucofeligen® FeLV/RCP (Virbac)	Antigène purifié du FeLV	Ag p45	<ul style="list-style-type: none"> Hydroxyde d'aluminium <i>Quillaja saponaria</i> 	3 semaines	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit LEUCOFELIGEN® FeLV/RCP 2021)
Nobivac® Leufel (Virbac)	Antigène purifié du FeLV	Ag p45	<ul style="list-style-type: none"> Hydroxyde d'aluminium <i>Quillaja saponaria</i> 	3 semaines	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Leufel 2021)
Leukocell® 2 (Zoetis)	Antigène purifié du FeLV	Ag gp70	<ul style="list-style-type: none"> Quil A 	Non renseigné	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit LEUKOCELL® 2 2016)
Fevaxin® Pentofel (Zoetis)	FeLV inactivé	61E	<ul style="list-style-type: none"> Anhydre maléique d'éthylène Néocryl Emulsigène SA 	Non renseigné	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit FEVAXYN® Pentofel 2022)
Versifel® FeLV (Zoetis)	FeLV inactivé	Kawakami-Theilen	<ul style="list-style-type: none"> Quil A Cholestérol DDA Carbomères PBS 	4 semaines	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit VERSIFEL® FeLV 2016)
Purevax® FeLV (Boehringer Ingelheim)	Canarypoxvirus recombinant du FeLV	vCP97	NON	2 semaines	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® FeLV 2022)

Les mentions en rouge permettent de faire ressortir des caractéristiques inhabituelles par rapport à la majorité des vaccins leucose. * Après primo-vaccination

D'après le tableau III, on constate qu'il existe une pluralité de vaccins leucose commercialisés en France. L'unique vaccin leucose non adjuvé existant est le PUREVAX® FeLV qui contient un canarypoxvirus recombinant, contenant une partie des gènes du FeLV. Parmi les vaccins adjuvés, on distingue les vaccins inactivés et les vaccins utilisant des antigènes purifiés. Il n'existe en revanche pas de vaccin leucose atténué en raison de l'oncogénicité du virus et du risque important d'intégration d'ADN proviral.

Plus rarement, des vaccins peuvent être recommandés pour les chats vivants en communauté (refuge, chatterie, etc.) de façon définitive ou temporaire (vacances). C'est le cas par exemple des valences immunisantes contre *Chlamydia felis*. Ces derniers ne seront pas abordés ou fortuitement s'ils sont indissociables des autres valences.

La valence **rage** fait partie des valences circonstancielles (elle pourrait être proposée au même titre que la valence *Chlamydia* évoquée précédemment) mais elle est particulière dans la mesure où elle est obligatoire dans certaines circonstances :

- pour les chats voyageant hors des frontières françaises, que ce soit en Europe ou d'autres pays tiers (obligation réglementaire, (Règlement (UE) n° 576/2013 2013), (Règlement d'exécution (UE) n°577/2013 2013)),

- pour participer à des expositions, regroupements, ou pour aller dans certaines structures comme des chatteries ou des campings (les obligations découlent dans ce cas d'un règlement intérieur et ne sont pas forcément inscrites dans la législation nationale).

En dehors de ces contextes réglementaire, la vaccination contre la rage peut aussi être recommandée pour certains chats en raison d'un risque d'exposition à des chauve-souris ou des animaux importés), (Stone et al. 2020 ; Day et al. 2016 ; ABCD 2020). L'ensemble des vaccins antirabiques commercialisés en France, ainsi que leurs caractéristiques sont résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV : Vaccins antirabiques commercialisés en France ou vaccins essentiels du chat voyageur

Spécialité commerciale (Fabricant)	Agent vaccinal	Souche	Adjuvant(s)	OOI*	DOI/protocole rappel*	Source
Rabisin® (Boehringer Ingelheim)	Virus rabique inactivé	G52	Hydroxyde d'aluminium	Non renseigné	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit RABISIN® 2020)
Feligen® CRP/R (Virbac)	Virus rabique inactivé	VP12	Hydroxyde d'aluminium	Non renseigné	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit FELIGEN® CRP/R 2020)
Rabigen® Mono (Virbac)	Virus rabique inactivé	VP12	Hydroxyde d'aluminium	4 semaines (28j)	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit RABIGEN® Mono 2023)
Versiguard® Rabies (Zoetis)	Virus rabique inactivé	SAD Vnukovo-32	Hydroxyde d'aluminium	14 à 21j	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 2 ans	(Résumé des caractéristiques du produit VERSIGUARD® Rabies 2022)
Nobivac® Rage (Intervet)	Virus rabique inactivé	Pasteur	Hydroxyde d'aluminium	Non renseigné	Rappels annuels	(Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Rage 2021)
Purevax® Rabies (Boehringer Ingelheim)	Canarypoxvirus recombinant de la rage	vCP65	NON	4 semaines (28j)	Premier rappel : 1 an Rappels suivants : tous les 3 ans	(Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® Rabies 2021)

Les mentions en rouge permettent de faire ressortir des caractéristiques inhabituelles par rapport à la majorité des vaccins antirabiques. * Après primo-vaccination

Un risque de réversion, même minime, ne peut pas être toléré dans le cadre d'une vaccination antirabique. On n'utilise donc que des vaccins inactivés ou recombinants vectorisés (Jas et al. 2012).

En France, les protocoles rabiques doivent strictement suivre les préconisations des fabricants renseignés dans les RCP des vaccins selon l'annexe III du (Règlement (UE) n° 576/2013 2013).

ii. Réponses immunitaires vaccinales

- **Calicivirose (FCV)**

En France, les vaccins autorisés sont de nature inactivée (entier ou antigénique) ou atténuée. Selon les spécialités, les souches utilisées sont différentes, certains vaccins en incluant plusieurs, d'autres une seule.

Les informations concernant les études réalisées pour étudier l'efficacité des vaccins et caractériser les niveaux de protection conférés par la vaccination contre la calicivirose féline sont synthétisées dans le tableau V.

TABLEAU V : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FCV

NR : Non renseigné, DOI : Duration Of Immunity, OOI : Onset of Immunity, SC : Sous-cutanée

Etude	Spécialité	Agent vaccinal	DOI/OOI	Effectifs vaccinés	Effectifs contrôles	Contexte/ Protocole vaccinal	Mesure d' efficacité	Statistiques
D' après (Franke & Danner 1990) in (Coyne et al. 2001)	NR	Souche FCV inactivée		NR	NR	NR	Persistence des anticorps neutralisants = 18 mois	NR
(Scott & Geissinger 1997)	NR	Souche FCV inactivée		NR	NR	NR	Persistence des anticorps neutralisants ≥ 4 ans ? (10/14 chats à 4 ans, 8/13 chats à 5 ans, 1/8 à 6 ans)	NR
(Scott & Geissinger 1999)	NR	Souche FCV inactivée		9 chats	8 chats non-vaccinés (17 initialement)	Deux injections (voie SC) à 8 et 12 semaines puis isolement	Epreuve virulente : Scores cliniques diminués avec une efficacité relative de 63% après 7,5 ans Persistence des anticorps neutralisants : 3-4 ans puis déclin	NR
(Gore et al. 2006)	NR	Souche FCV atténuée	DOI = 3 ans (signes cliniques)	42 chats	10 chats non-vaccinés d' âge similaire	Deux injections (voie SC) espacées de 28 j à partir de 8 semaines puis isolement	Epreuve virulente après 3 ans : Diminution des signes cliniques	p<0,001 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney
(Jas et al. 2009)	PUREVAX® RCPCh-FelV (Merial)	Souche FCV inactivée Non adjuvée	OOI = 7 jours (signes cliniques)	NR	NR	Deux injections (voie SC) espacées de 4 semaines à partir de 8-9 semaines	Epreuve virulente après 1, 3 ou 4 semaines : Scores cliniques (ScC) et excrétion virale (EV) significativement diminués	ScC : P= 0,002 EV : P = 0,007 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney
(Jas et al. 2015)	PUREVAX® RCPCh-FelV (Merial)	Souche FCV inactivée Non adjuvée	DOI = 3 ans (signes cliniques)	13 chats	5 chats d' âge similaire + 5 chats inclus plus tard	Deux injections (voie SC) espacées de 28 j à partir de 8 semaines puis isolement + Premier rappel à 1 an	Epreuve virulente après 3 ans : Pas de diminution de l' excrétion virale (EV) après 3 ans Diminution des scores cliniques (ScC) et fréquence (F) jusqu' à 3 ans	ScC : p=0,01 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney F : p = 0,04 EV : p = 0,50 Test de Fisher

De ce tableau, il ressort que :

- L'efficacité de la vaccination a été prouvée par épreuve virulente dès 7 jours après la fin de la primovaccination chez des chatons (Jas et al. 2009).
- L'usage de vaccin atténué ou inactivé permet de réduire l'incidence et la sévérité des signes cliniques jusque 3 ans après vaccination (prouvé par épreuve virulente), (Jas et al. 2015).
- L'excrétion virale est diminuée à la suite d'une épreuve virulente dès 1 semaine et jusqu'à un an après protocole d'induction (EMA (European Medecine Agency) 2005 ; Jas et al. 2009 ; Jas et al. 2015). En revanche, l'excrétion virale n'est plus diminuée à la suite d'une épreuve virulente trois ans après primovaccination (Jas et al. 2015).

Les vaccins intra-nasaux atténués, non disponibles en France, ont aussi fait l'objet d'études. Ils permettent l'établissement d'une protection rapide (quatre jours) après une seule administration (Radford et al. 2007). De plus, l'usage de ces vaccins chez des chats infectés chroniques pourrait permettre une amélioration de leur état de santé (Fenimore et al. 2016).

Ainsi, à la suite d'une vaccination contre le FCV (vaccin inactivé par voie SC), l'immunité se développe rapidement : en sept jours seulement. Après un protocole d'induction (deux injections pour la primovaccination, à 28 jours d'intervalle, suivies d'une injection de rappel un an plus tard), **l'immunité engendrée devient pérenne et perdure jusqu'à trois ans. Toutefois sa capacité à réduire l'excrétion virale à la suite d'une épreuve virulente ne dure qu'un an après le dernier rappel. La vaccination permet de diminuer la fréquence et la sévérité des signes cliniques associés mais ne rend pas les chats résistants à l'infection. Autrement dit, après vaccination, les chats restent réceptifs mais peu ou pas sensibles.** Par ailleurs, l'efficacité de la vaccination est réduite par la présence de souches antigéniquement variables, dont certaines peuvent « échapper » à la vaccination du fait d'un manque de protection croisée (Larson & Schultz 2021).

- **Herpèsvirose (FHV)**

En France, les vaccins utilisés contre le FHV sont de nature inactivée (entier) ou atténuée. Il existe une grande variété de souches utilisées pour la vaccination. Cependant, ces souches ne sont pas utilisées conjointement.

Les informations concernant les études réalisées à propos de l'efficacité des vaccins et des niveaux de protection conférés par la vaccination contre l'herpesvirose féline sont résumés dans le tableau VI.

TABLEAU VI : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FHV

NR : Non renseigné, DOI : Duration Of Immunity, OOI : Onset of Immunity, SC : Sous-cutanée

Etude	Spécialité	Agent vaccinal	DOI/OOI	Effectifs vaccinés	Effectifs contrôles	Contexte/ Protocole vaccinal	Mesure d' efficacité	Statistiques
D' après (Franke & Danner 1990) in (Coyne et al. 2001)	NR	Souche FHV inactivée		NR	NR	NR	Persistence des anticorps neutralisants = 18 mois	NR
(Scott & Geissinger 1997)	NR	Souche FHV inactivée		NR	NR	NR	Persistence de faibles titres en anticorps neutralisants ≥ 4 ans ? (10/14 chats à 4 ans, 7/13 chats à 5 ans, 4/8 à 6 ans)	NR
(Scott & Geissinger 1999)	NR	Souche FHV inactivée		9 chats	8 chats non-vaccinés (17 initialement) = descendance des chats vaccinés	Deux injections (voie SC) à 8 et 12 semaines puis isolement	Epreuve virulente : Scores cliniques diminués avec une efficacité relative de 52% après 7,5 ans Persistence des anticorps neutralisants : 3-4 ans puis déclin	NR
(Gore et al. 2006)	NR	Souche FHV atténuée	DOI = 3 ans (signes cliniques)	42 chats	10 chats non-vaccinés d' âge similaire	Deux injections (voie SC) espacées de 28j à partir de 8 semaines puis isolement	Epreuve virulente après 3 ans : Diminution des signes cliniques	P=0,015 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney
(Jas et al. 2009)	PUREVAX® RCPCh-FeLV (Merial)	Souche FHV atténuée Non adjuvée	OOI = 7 jours (signes cliniques)	NR	NR	Deux injections (voie SC) espacées de 4 semaines à partir de 8-9 semaines	Epreuve virulente après 1, 3 ou 4 semaines : Scores cliniques (ScC) et excrétion virale (EV) significativement diminués	ScC : P= 0,0001 EV : P = 0,0005 Test De Student
(Jas et al. 2015)	PUREVAX® RCPCh-FeLV (Merial)	Souche FHV atténuée Non adjuvée	DOI = 3 ans (signes cliniques)	13 chats	5 chats d' âge similaire + 5 chats inclus plus tard	Deux injections (voie SC) espacées de 28j à partir de 8 semaines puis isolement + Premier rappel à 1 an	Epreuve virulente après 3 ans : Pas de diminution de l' excrétion virale (EV) après 3 ans Diminution des scores cliniques (ScC) jusqu' à 3 ans	ScC : p=0,03 EV: p = 0,66 Test de Student

De ce tableau, il ressort que les caractéristiques de l'immunité induite par la vaccination contre le FHV sont semblables à celles de la vaccination contre le FCV.

- On observe une efficacité prouvée par épreuve virulente dès sept jours après primovaccination chez des chatons (Jas et al. 2009).
- L'usage de vaccins atténués permet de réduire la sévérité des signes cliniques jusque trois ans après vaccination (prouvé par épreuve virulente), (Gore et al. 2006 ; Jas et al. 2015).
- L'excrétion virale est diminuée à la suite d'une épreuve virulente dès 1 semaine et jusqu'à un an après protocole d'induction (EMA (European Medecine Agency) 2005 ; Jas et al. 2009 ; Jas et al. 2015). En revanche, l'excrétion virale n'est plus diminuée à la suite d'une épreuve virulente trois ans après primovaccination (Jas et al. 2015).

Il est intéressant de noter que, dans une étude, après deux premières injections vaccinales effectuées à 28 j d'intervalle, plusieurs chats n'ont pas montré de séroconversion (évaluée par ELISA) et qu'après le rappel vaccinal un an plus tard, un chat ne montrait toujours pas de séroconversion (Jas et al. 2015). Toujours d'après cette étude, aucune corrélation n'a pu être établie entre le titre en anticorps au moment de l'épreuve virulente et le score clinique de l'animal.

Comme dans le cas du FCV, l'usage vaccins intra-nasaux FHV atténués, non disponibles en France, chez les chats infectés chroniques permettrait une amélioration de leur état de santé (Fenimore et al. 2016).

Les vaccins confèrent une immunité humorale et cellulaire permettant la réduction de 90 % des scores de signes cliniques après une épreuve virulente. La vaccination permet de diminuer les signes cliniques associés à l'infection mais ne protège pas contre les infections. Elle permet également de diminuer le risque d'infection latente, de réduire l'excrétion et les charges virales lors de recrudescence du virus (et par conséquent les signes cliniques associés) ainsi que les charges de virus latent dans le ganglion trigéminal. Cependant, on ne sait pas avec certitude si la vaccination permet de réduire et contrôler les phases de recrudescence du virus chez les animaux infectés latents bien que la comparaison avec d'autres virus de la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* le suggère fortement. Tous les variants de FHV-1 étant antigéniquement proches, la vaccination fournit une protection contre tous les variants (Thiry et al. 2009 ; Gaskell et al. 2007 ; Sykes et al. 2021).

- ➔ À la suite d'une vaccination contre le FHV (vaccin atténué par voie SC), l'immunité se développe rapidement : en sept jours seulement après la fin du protocole de primovaccination. Après un protocole d'induction (rappel à 28 jours et 1 an plus tard), **l'immunité engendrée devient pérenne et perdure jusqu'à 3 ans. Toutefois, comme dans le cas du FCV, son efficacité diminue avec, notamment, une incapacité à réduire l'excrétion virale à la suite d'une épreuve virulente au-delà d'un an après vaccination. Les chats vaccinés contre le FHV demeurent réceptifs à l'infection mais sont moins sensibles (diminution des signes cliniques). De plus, de nombreux chats**

ne présentent pas de séroconversion, ou celle-ci n'apparaît que tardivement après vaccination, bien qu'ils soient protégés face à l'épreuve virulente.

- **Panleucopénie Féline (FPV)**

En France, les vaccins utilisés contre le FPV sont de nature inactivée (entier) ou atténuée. Toutes les spécialités utilisent une souche vaccinale différente et unique. Ces vaccins permettent d'induire la mise en place d'une immunité humorale protectrice.

Le tableau VII rassemble les informations concernant les études réalisées dans le but d'évaluer l'efficacité des vaccins contre le FPV ainsi que les niveaux de protection qu'ils confèrent.

TABLEAU VII : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FPV

NR : Non renseigné, DOI : Duration Of Immunity, OOI : Onset of Immunity , SC : Sous-cutanée

Etude	Spécialité	Agent vaccinal	DOI/OOI	Effectifs vaccinés	Effectifs contrôles	Contexte/ Protocole vaccinal	Mesure d' efficacité	Statistiques
(Scott & Geissinger 1999)	NR	Souche FPV inactivée	DOI = 7,5 ans	9 chats	8 chats non-vaccinés (17 initialement)	Deux injections (voie SC) à 8 et 12 semaines puis isolement	Epreuve virulente et persistance de titres élevés en anticorps neutralisants Chez 100% des animaux	NR
(Gore et al. 2006)	NR	Souche FPV atténuée	DOI = 3 ans (Leucopénie)	42 chats	10 chats d' âge similaire + 10 chatons (10-12 semaines)	Deux injections (voie SC) espacées de 28j à partir de 8 semaines puis isolement	Epreuve virulente après 3 ans : Pas de signes cliniques ou de leucopénie observés chez les chats vaccinés (contre 100% des chats contrôles)	P<0,005 Test de Fisher
(Jas et al. 2009)	PUREVAX® RCPCh-FelV (Merial)	Souche FPV atténuée Non adjuvée	OOI = 7 jours (signes cliniques et leucopénie)	NR	NR	Une injection (voie SC) chez des chatons de 8-9 semaines	Epreuve virulente après 1, 3 ou 4 semaines : Pas de signes cliniques (SSC) et de leucopénie chez les chats vaccinés, excrétion virale (EV) significativement diminués	SSC : NR EV : P = 0,01 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

L'efficacité de la vaccination contre le FPV a été étudiée grâce à différentes méthodes (titre en anticorps ou épreuves virulents et scores cliniques ou excrétion virale associée). De ces études il ressort que :

- L'efficacité de la vaccination FPV (souche atténuée) se met en place rapidement après une seule injection seulement (en l'absence de MDA - *Maternally Derived Antibodies* ou anticorps maternels). Elle est démontrée par épreuve virulente dès **7 jours** après une seule injection chez des chatons séronégatifs avant vaccination. Les chatons vaccinés ont montré, en parallèle, des titres en anticorps supérieurs au seuil de protection ainsi qu'une diminution de l'excrétion virale (Jas et al. 2009).
- La séroconversion a lieu entre **7 et 28 jours** après vaccination (en l'absence de MDA). Ces anticorps induisent une immunité protectrice face à l'infection (Jas et al. 2009 ; Lappin 2012 ; Bergmann et al. 2018).
- L'usage de vaccins inactivés permet une protection totale vis-à-vis des signes cliniques et des risques de leucopénie après une épreuve virulente, associée à des titres en anticorps élevés jusqu'à **7,5 ans** après primovaccination. (Scott & Geissinger 1999). L'usage de vaccin atténué confère une protection face aux risques de leucopénie et signes cliniques à la suite d'une épreuve virulente jusqu'à, *a minima*, **3 ans** après primovaccination (Gore et al. 2006).

L'usage de vaccins inactivés est recommandé seulement pour la vaccination d'animaux immunodéprimés ou de chatons en très bas âge (moins de quatre semaines). L'usage de vaccins atténués est à privilégier pour tous les autres cas (mise en place de l'immunité plus rapide et concentrations en anticorps plus élevées), (Patterson et al. 2007; Fischer et al. 2007).

➔ À la suite d'une vaccination contre le FPV (vaccin atténué par voie SC), l'immunité se développe rapidement : en sept jours seulement après une seule injection par voie SC (sous réserve que cette injection n'ait pas été « neutralisée » du fait de la présence d'anticorps d'origine maternelle). Après un rappel à 28 jours, **l'immunité engendrée devient pérenne et perdure jusqu'à 7,5 ans**. A notre connaissance, aucune étude ne prouve que la persistance d'une immunité protectrice puisse être plus longue mais on suppose que l'immunité conférée par infection ou vaccination par le FVP est de très longue durée. **La présence d'anticorps neutralisants en grande quantité est fortement corrélée avec la mise en place d'une immunité protectrice face à l'infection par le virus.**

- **Virus leucémogène félin (FeLV) :**

On distingue trois différents types de vaccins leucose : les vaccins recombinants sous-unités contenant des antigènes purifiés du FeLV, les vaccins inactivés et les vaccins recombinants vectorisés (canarypoxvirus). Les informations concernant les études réalisées pour étudier l'efficacité des vaccins et caractériser les niveaux de protection conférés par la vaccination contre le FeLV sont synthétisées dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII : Etudes portant sur l'efficacité et la protection conférée par les vaccins FeLV

NR : Non renseigné, DOI : Duration Of Immunity, OOI : Onset of Immunity, SC : Sous-cutanée, FIV+ : séropositif au Feline Immunodeficiency Virus, IM : Intramusculaire, TD : Transdermique

* 80% de chats vaccinés protégés contre 80% de chats non vaccinés infectés persistants

Etude	Spécialité	Agent vaccinal	DOI/OOI	Effectifs vaccinés	Effectifs contrôles	Contexte/ Protocole	Mesure d' efficacité	Statistiques
(Hofmann -Lehmann et al. 1995)	Leucogen® (Virbac)	Sous-unité (Antigène Purifié)	DOI = 15 semaines à 3 ans ? infection persistante	18 chats dont 9 chats FIV+	12 chats dont 6 chats FIV+ non vaccinés	Deux injections espacées de 3 semaines à partir de 9 mois	Epreuve virulente à 15 semaines et vie en collectivité avec les chats infectés persistants au FeLV pendant 3 ans (exposition naturelle au FeLV) 17/18 chats vaccinés résistants à infection persistante contre 10/12 chats contrôles infectés persistants Pas d' influence du statut FIV+	p= NR Test de Fisher
(Hoover et al. 1996)	Fel-O-Vax® (Boehringer Ingelheim)	Souche Inactivée	OOI = 2 à 4 semaines infection persistante	20 chats	19 chats (ayant reçu un adjuvant uniquement)	Deux (5 chats) ou trois (15 chats) injections par voie IM	Epreuve virulente après 2 à 4 semaines : 95% des chats vaccinés sont résistants aux infections persistantes contre 74% des chats contrôles infectés persistants	P = 0,0001 Test de Student et du χ^2
(Harbour et al. 2002)	Leukocell® 2 (Zoetis)	Sous-unité (Antigène Purifié)	DOI = 1 an infection persistante	18 chats	15 chats de même âge + 12 chats 15-17 semaines	Deux injections espacées de 3 semaines à partir de 9 semaines par voie SC	Epreuve virulente après 1 an : 80% des chats vaccinés non virémiques contre 60% de chats et 83% de chats contrôles infectés persistants	P = 0,038 Test de Fisher
(Poulet et al. 2003)	Eurifel® FeLV (Merial)	Recombinant vectorisé	DOI = 1 an infection persistante	30 chats	12 chats vaccinés FCV/FHV/FPV + 10 chats (12 semaines)	Deux injections espacées de 3-4 semaines à partir de 7-9 semaines par voie SC	Epreuve virulente après 1 an : 81% des chats vaccinés protégés d' une virémie persistante (contre 100% des chatons et 67% des adultes contrôles infectés persistants)	Standard pharmaco-péee européenne*
(Grosenbaugh et al. 2004)	Purevax® FeLV ou Fel-O-Vax® (Boehringer Ingelheim)	Recombinant vectorisé + Inactivé	OOI = 4 semaines infection persistante	9 chats (Purevax) 10 chats (Fel-O-Vax)	10 chats (placebo : sérum physiologique)	Deux injections espacées de 21 jours à partir de 9 semaines Voie TD (Purevax) Voie SC (Fel-O-Vax)	Epreuve virulente après 4 semaines : 100% des chats vaccinés résistent à infection persistante contre 90% des chats contrôles infectés persistants	NR
(Hofmann -Lehmann et al. 2006)	Eurifel® FeLV (Merial) ou Fel-O-Vax® (Boehringer Ingelheim)	Recombinant vectorisé + Inactivé	OOI = 4 semaines infection persistante	10 chats (Eurifel) 10 chats (Fel-O-Vax)	10 chats Non-vaccinés	Deux injections espacées de 3 semaines à partir de 11 semaines par voie SC	Epreuve virulente après 4 semaines : 90% des chats contrôles infectés persistants contre 20% chats vaccinés Eurifel et 50% chats vaccinés Fel-O-Vax	Eurifel : P = 0,0055 Test de Fisher
(Jirjis et al. 2010)	Nobivac® FeLV (Intervet)	inactivé	DOI = 2 ans	12 chats	11 chats (placebo : FCV/FHV/FPV)	Deux injections espacées de 21 jours à partir de 8 semaines	Epreuve virulente à 2 ans + 10mg/kg méthylprednisolone 4h et 1 semaine après : 83% des chats vaccinés protégés d' une virémie persistante + transitoire et 100% de chats contrôles infectés persistants	P<0,0001 Test de Fisher

De ce tableau il ressort que l'efficacité des vaccins inactivés et recombinants vectorisés, conférant une protection contre les infections persistantes, a été prouvée dès **quatre semaines** au maximum après primovaccination (Hoover et al. 1996 ; Grosenbaugh et al. 2004 ; Hofmann-Lehmann et al. 2006).

L'usage de vaccins sous-unité et recombinants permet de protéger une majorité de chats des infections persistantes pendant au moins **un an**. (Harbour et al. 2002 ; Poulet et al. 2003) L'efficacité des vaccins inactivés a pu être prouvée pendant une durée minimale de **deux ans** (Jirjis et al. 2010). Toutefois, les chats adultes étant plus résistants aux infections persistantes que les jeunes, il est difficile de prouver l'efficacité des vaccins en ayant recours à des groupes de chats contrôlés adultes. Ces études font donc recours des groupes de chatons ou de chats immunodéprimés (fortes doses de corticoïdes) pour obtenir des groupes contrôles suffisamment atteints.

Chez les chats ayant reçu des injections de vaccins recombinants vectorisés, aucune séroconversion n'est détectable bien que les chats soient résistants à une épreuve virulente. En revanche, une réponse humorale est observée après épreuve (Poulet et al. 2003 ; Hofmann-Lehmann et al. 2006 ; Patel M. et al. 2015).

Il n'existe aucun intérêt à vacciner un chat infecté persistant par le FeLV contre le FeLV. Aucune différence n'est observable d'un point de vue de la charge virale ou de l'antigénémie des chats infectés après vaccination. La vaccination n'est donc pas recommandée puisqu'elle n'apporte aucune amélioration que ce soit en termes de qualité ou de durée de vie chez ces chats (Helfer-Hungerbuehler et al. 2015).

➔ **Aucun vaccin contre le FeLV ne confère de protection totale. Ils ne protègent pas des infections. En effet, les chats vaccinés qui présentent une antigénémie transitoire présentent tous dans les jours suivant une provirémie et sont positifs à la détection d'ARN dans le plasma. La vaccination contre le FeLV ne permet pas d'empêcher l'infection ou de se débarrasser complètement du virus. Elle permet en revanche de diminuer le risque d'infection progressive, clinique et associée à une virémie et une excrétion virale.**

Il est également important de noter que les vaccins recombinants vectorisés n'induisent pas de réponse humorale détectable malgré la protection qu'ils confèrent aux chats vaccinés.

- **Rage**

Les vaccins actuels, à destination des chats, contiennent des souches inactivées ou recombinantes vectorisées par un canarypoxvirus. Les vaccins atténués ne sont plus utilisés en raison du risque de d'encéphalite post vaccinale (Chomel & Sykes 2021).

Des chats produisant des titres anticorps neutralisants antirabiques supérieurs à 0,2 UI / mL ont une probabilité de survie très élevée face à une épreuve virulente (Aubert 1992). L'OMSA

définit le titre en anticorps séroneutralisants de 0,5 UI / mL comme seuil minimal de protection (*Manuel Terrestre de l'OIE 2018*).

Les concentrations en anticorps neutralisants antirabiques atteignent un maximum quatre à six semaines après vaccination. Les vaccins commercialisés sont très efficaces : plus de 97 % des chats développent des concentrations sériques en anticorps neutralisants supérieures ou égales à 0,5 UI/mL (donc une immunité protectrice) dès la première injection et ces concentrations peuvent même dépasser 5 UI/mL chez certains individus (Frymus et al. 2009).

Les vaccins antirabiques induisent une immunité protectrice contre toutes les souches du virus par protection croisée. Ainsi, un chat vacciné les souches vaccinales (on utilise classiquement des souches (ou séquences de souches pour le vaccin vectorisé) canines du virus rabique) sera protégé contre l'EBLV-1 et l'EBLV-2 (souches les plus fréquemment rencontrées chez les chauves-souris en Europe de l'Ouest) avec un titre sérique supérieur à 5 UI/mL. Avec un titre compris entre 0,5 et 5 UI/mL, 87 % des chats infectés par l'EBLV-1 et seulement 53% des chats infectés par l'EBLV-2 parviennent à le neutraliser. En fonction de la distance génétique entre les nouvelles souches Eurasiennes et la souche « classique » vaccinale, la protection conférée par la vaccination peut être insuffisante (Frymus et al. 2009), (Hanlon et al. 2005).

D'après le *Compendium of Animal Rabies Prevention and Control* de 2011, un pic de concentration en anticorps séroneutralisants est observable 28 jours après primo-vaccination (Brown et al. 2011). Selon la législation européenne, un vaccin antirabique ne peut pas être valable avant *a minima* **21 jours (OOI)** après primovaccination (Règlement (UE) n° 576/2013 2013). Les RCP des vaccins antirabiques commercialisés en France indiquent des OOI de **21 ou 28 jours**.

Une étude de (Jas et al. 2012) a permis de démontrer que le canarypoxvirus recombinant de la rage vCP95 permettait la mise en place à la fois d'une réponse immunitaire cellulaire (évaluée par ELISPOT-IFN γ) et d'une réponse humorale (évaluée par FAVN). La première injection à 12 semaines permet la séroconversion de tous les chats vaccinés. Cependant, cette séroconversion est plus forte chez les chats ayant reçu un vaccin rage non-combiné aux valences RCPCh suggérant que l'immunogénicité du PUREVAX Rabies est meilleure s'il est administré seul (monovalent) lors de la première injection, bien qu'il procure tout de même une protection totale aux animaux ayant reçu le vaccin combiné aux autres valences RCPCh en primo-vaccination. Le premier rappel à 1 an après primo-vaccination permet d'induire une forte augmentation des titres en anticorps sériques. Les concentrations en anticorps restent ensuite hautes et stables au cours des trois années suivantes. A la suite de ces trois années, tous les chats vaccinés ont été protégés face à une épreuve virulente, selon les critères d'acceptabilité de la pharmacopée européenne, bien que deux d'entre eux aient présenté des titres sériques en anticorps \leq 0,5 UI/mL au moment de l'épreuve (morbidité et mortalité de 0 %). La morbidité du groupe contrôle, en revanche, est de 100 %. La **DOI** des vaccins antirabiques recombinants vectorisés est donc évaluée à **trois ans** après primovaccination et

un premier rappel à 1 an. De même, une étude de (Sharpee et al. 1985) a permis de démontrer l'efficacité d'une unique injection d'un vaccin inactivé par voie IM jusqu'à **3 ans** après injection.

Chez le chat, les titres sériques en anticorps antirabiques neutralisants des animaux primovaccinés ne sont pas significativement différents de ceux des chats ayant reçu plusieurs injections selon une enquête du laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages de Nancy (France), considéré comme laboratoire communautaire de référence au sujet de la rage par la Commission Européenne (Règlement (CE) N° 737/2008 2008), sur 5 778 sérum de chats ayant reçu des vaccins inactivés par voie parentérale analysés entre 1993 et 2003. Toutefois, ces résultats peuvent être biaisés par la réalisation de doubles vaccinations non notifiées au laboratoire par les vétérinaires praticiens dans le but d'obtenir avec plus de certitude des titres sérologiques suffisants avant une importation. Sur la totalité des échantillons analysés (quel que soit leur statut vaccinal, c'est-à-dire à la fois primovaccinés et ceux bénéficiant de rappels), 1,9 % des chats ont présenté un titre en anticorps neutralisants inférieur à 0,5 UI / mL). Les chats présentent des titres en anticorps antirabiques significativement plus élevés que chez le chien après vaccination : en effet, une plus grande proportion de chats présente des titres supérieurs à 5 UI / mL ($p < 0,001$; test du χ^2), (Cliquet et al. 2003 (b)).

D'après cette même étude, on observe que l'emploi de vaccins multivalents chez le chien induit significativement ($p < 0,001$) moins fréquemment des titres sériques supérieurs au titre réglementaire pour les mouvements ($> 0,5$ UI / mL). Cette analyse n'a cependant pas été conduite chez le chat mais dans la mesure où ceux-ci développent une réponse sérologique particulièrement élevée après vaccination, la proportion de chats n'atteignant pas ce seuil ne devrait pas être élevé malgré tout (Cliquet et al. 2003 (b)).

➔ **Les vaccins antirabiques confèrent une protection totale face à une épreuve virulente corrélée avec les titres en anticorps neutralisants sériques.** Pour toute importation dans un pays indemne de rage, un titre en anticorps vaccinaux supérieur ou égal à 0,5 UI/mL est nécessaire.

Pour conclure, les dosages d'anticorps sériques ne sont pas une méthode d'évaluation de la protection appropriée pour tous les vaccins. En effet, l'immunité humorale ne représente qu'une part de l'immunité adaptative en jeu et ne confère pas forcément d'immunité protectrice complète face à tous les virus d'intérêt chez le chat. L'immunité humorale suffit à fournir une immunité protectrice dans le cadre de la vaccination contre la Panleucopénie féline (Typhus) et la rage tandis que dans le cas du Virus Leucémogène Félin (Leucose), de la calicivirose et de l'herpès-virose, la mise en place d'une immunité protectrice humorale n'est pas corrélée à une protection totale face à l'infection. Dans le cas de la vaccination contre la leucose, certains vaccins n'induisent même pas systématiquement de séroconversion malgré la protection conférée par le vaccin face aux infections progressives.

3. Tests sérologiques vaccinaux disponibles chez le chat

i. *Caractéristiques des tests (de diagnostic ou de dépistage)*

(Stevens & Miller 2021)

Aucun test n'est parfait et les résultats obtenus peuvent être erronés. Les animaux ayant fourni un résultat positif peuvent donc correspondre à des animaux réellement positifs, ou des animaux faussement positifs (tableau...) Il en va de même pour les résultats négatifs obtenus. Visuellement, un test sérologique qualitatif présente deux résultats : positif ou négatif. Cependant, en fonction du statut réel de l'animal, ces résultats peuvent être divisés en deux sous-catégories : les résultats « vrais » positifs ou négatifs lorsque le résultat du test coïncide avec le statut de l'animal et les résultats « faux » positifs ou négatifs dans le cas contraire (tableau IX).

TABLEAU IX : Résultats possibles d'un test sérologique et termes associés

	Chats séropositifs	Chats séronégatifs	TOTAL
Test positif	VP (Vrais positifs)	FP (Faux positifs)	TP (Total positifs)
Test négatif	FN (Faux négatifs)	VN (Vrais négatifs)	TN (Total négatifs)
TOTAL			Population totale

Les paramètres d'un test sont des valeurs caractéristiques individuelles de chaque test qui permettent d'apprécier sa fiabilité et d'obtenir des informations sur ses capacités et ses limites. La détermination de ses valeurs nécessite l'usage, *a minima*, d'une méthode de référence appelée « gold standard » afin de déterminer les statuts réels des animaux et de les comparer aux résultats obtenus par le test à évaluer.

Les caractéristiques des tests sont :

- **La sensibilité (Se).**

La **sensibilité (Se)** d'un test sérologique est définie comme la proportion de chats séropositifs dont le test est positif (VP) parmi l'ensemble des chats séropositifs (incluant ceux correctement diagnostiqués et ceux que le test n'a pas détectés (FN)). C'est sa capacité à détecter les chats séropositifs.

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

Plus la sensibilité est faible, plus le nombre de chats séropositifs correctement diagnostiqués diminue (augmentation des FNs). Dans le cadre des tests sérologiques, il y a alors un risque de ne pas identifier correctement des chats séropositifs et de vacciner des chats qui n'en auraient pas besoin.

- **La spécificité (Sp).**

La spécificité d'un test sérologique est définie comme la proportion de chats séronégatifs dont le test est négatif (VN) parmi l'ensemble des chats séronégatifs (ayant été correctement diagnostiqués et ceux que le test a détecté comme positif alors qu'ils ne l'étaient pas (FP)). C'est sa capacité à ne pas détecter les chats séronégatifs.

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

Plus la spécificité est faible et plus le nombre de chats séronégatifs correctement diagnostiqués diminue (augmentation des FP). Il y a alors un risque de ne pas identifier correctement des chats séronégatifs et de ne pas vacciner des chats qui en auraient besoin.

La sensibilité et la spécificité des tests ne permettent pas de déterminer, à partir du résultat obtenu, la probabilité que celui-ci soit correct. Ces valeurs sont appelées Valeur Prédictive Positive (VPP) ou Valeur Prédictive Négative (VPN) :

- **La Valeur Prédictive Positive (VPP).**

C'est la probabilité qu'un chat positif (VP ou FP) au test soit réellement séropositif (VP).

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{Se * Pr}{Se * Pr + (1 - Sp) * (1 - Pr)}$$

Avec Pr = prévalence.

- **La Valeur Prédictive Négative (VPN).**

C'est la probabilité qu'un chat négatif (VN ou FN) au test soit réellement séronégatif (VN).

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \frac{Sp * (1 - Pr)}{Sp * (1 - Pr) + Pr * (1 - Se)}$$

- **La fiabilité.**

La fiabilité d'un test est définie comme sa capacité à dépister ou mesurer ce qu'il prétend pouvoir faire. C'est la proportion d'animaux correctement diagnostiqués (VP et VN) sur la population totale étudiée (soit VP + VN / Pop totale). (DiGangi et al. 2011)

- **La reproductibilité et comparabilité de ces résultats.**

La fiabilité d'un test n'est pas suffisante pour déterminer la confiance qu'on peut lui accorder. Un test dit **précis** doit pouvoir être reproductible (c'est-à-dire donner un même résultat s'il est répété). On peut considérer la fiabilité d'un test comme sa capacité à viser juste et sa

précision comme sa capacité à viser toujours au même endroit. Un test digne de confiance doit donc être à la fois précis et fiable (Stevens & Miller 2021).

Afin de rendre les tests plus reproductibles, ces derniers peuvent être « standardisés » selon des protocoles précis définis par des instances scientifiques. C'est par exemple le cas de la rage dans le (*Manuel Terrestre de l'OIE 2018*). Ces standards concernent à la fois les substrats et substances utilisés, les méthodes de conservation et réalisation des tests. La formation du personnel manipulateur est également à prendre en compte dans la bonne mise en œuvre des procédures standardisées.

ii. Tests rapides « au chevet du patient » ou tests PoC (Point Of Care)

En Europe, les tests sérologiques vaccinaux PoC ou accessibles en clinique sont peu nombreux. Un seul test est actuellement commercialisé chez le chat, avec peu d'études indépendantes à son sujet pour le moment. Le test de détection rapide *ImmunoComb Feline VacciCheck*[®] fabriqué par les laboratoires Biogal (distribué en France par Kitvia), à destination des vétérinaires, s'appuie sur une méthode de détection ELISA semi-quantitative afin de déterminer la présence et la quantité d'anticorps anti-FCV, FHV et FPV.

• Principe du test

Le test est rapide (environ 30 min.) et nécessite une faible quantité de sang (10 µL de sang total ou 5 µL de sérum ou plasma, soit moins qu'une goutte de sang). Le sang doit être non coagulé, récolté sur tube EDTA ou hépariné. D'après sa notice d'utilisation, le kit contient (figure 19) :

- Un peigne à douze dents pour la réalisation de douze tests. Il convient de « casser » le nombre de dents nécessaire en fonction du nombre d'échantillons à analyser. Chaque dent contient quatre spots. Du haut vers le bas : le premier sert de contrôle positif (contenant indéterminé, non spécifié sur la notice), les spots deux à quatre contiennent respectivement des antigènes purifiés (de natures inconnues, non spécifiés sur la notice) du FPV, FHV et FCV.
- Une « plaque de développement » contenant douze colonnes de puits pour tester douze échantillons. Chaque colonne contient six puits numérotés de A à F.
- Une échelle de coloration (CombScale)
- Des outils de manipulation et prélèvement

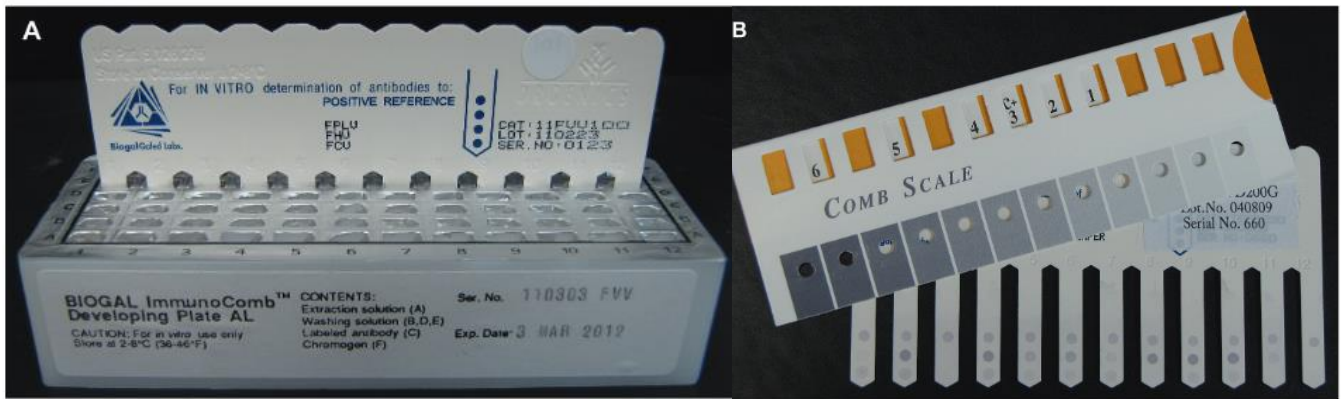


FIGURE 19 : Photographies du matériel contenu dans un kit *Immunocomb Feline Vaccicheck®* (Biogal) d'après (DiGangi et al. 2011)

La photographie de gauche (A) montre la plaque de développement contenant 12 colonnes (1 à 12) dédiées à 12 échantillons. Chaque colonne contient 6 puits (A à F) dans lesquels sont insérés, successivement, les dents d'un peigne. Chaque dent de ce peigne est dédiée à un échantillon et donc une colonne. Le peigne est ici visible sur la photographie (A), inséré dans la plaque de développement et sur la photographie (B) surmonté par une échelle de coloration (Combscale). Chaque dent du peigne peut être utilisée individuellement ou en groupe en fonction du nombre d'échantillons à analyser.

SOURCE : (DiGangi et al. 2011)

A température ambiante, l'échantillon de sang/sérum/plasma doit être placé dans un puit de la première rangée (A) de la plaque. Une dent du peigne est insérée dans le puit contenant l'échantillon puis transférée vers les puits suivants (de B à F) à des intervalles définis par la notice. Dans le puit A, si des IgG spécifiques des antigènes, présents sur le peigne, sont présentes dans l'échantillon analysé, la fixation du complexe anticorps-antigène a lieu. Le peigne est rincé dans le puit B et la révélation des IgG a lieu dans le puit C qui contient des anti-immunoglobulines G félines.

La présence d'une coloration violette pâle/grise sur un spot à la fin du test atteste de la présence, au sein de l'échantillon, d'IgG spécifiques de l'antigène présent dans le spot. L'intensité de la coloration peut être évaluée par comparaison avec une échelle de coloration fournie (CombScale) et avec la coloration du spot positif de référence. Cette comparaison doit se faire de manière indépendante pour chaque spot/agent pathogène vaccinal.

Le spot de contrôle est le spot dont la couleur est définie par une « réponse positive » soit :

- Un titre en IgG anti- FPV de 1/80 défini par Inhibition de l'hémagglutination
- Un titre en IgG anti- FHV de 1/16 défini séroneutralisation
- Un titre en IgG anti- FCV de 1/32 défini par séroneutralisation

- **Fiabilité**

Les méthodes de référence (gold standard) permettant l'évaluation de la fiabilité du test ELISA dans les différentes études menées à ce sujet sont l'inhibition d'hémagglutination pour le FPV et la séroneutralisation pour le FCV et FHV.

Deux études publiées en 2011 ont évalué les paramètres et la fiabilité du test ImmunoComb Feline VacciCheck® (Biogal) avant sa commercialisation (DiGangi et al. 2011; Mazar et al. 2011). Leurs résultats sont résumés dans le tableau X.

TABLEAU X : Evaluation des paramètres et de la fiabilité du test ImmunoComb Feline VacciCheck® par deux études

Etudes	Méthode de comparaison	FCV	FHV	FPV
(DiGangi et al. 2011)	FCV : titre \geq 1/32 (SN)	Se = 90%	Se = 91%	Se = 49%
	FHV : titre \geq 1/8 (SN)	Sp = 91%	Sp = 97%	Sp = 99%
(Mazar et al. 2011)	FPV : titre \geq 1/40 (IH)	VPP = 85%	VPP = 78%	VPP = 96%
	Ptot : 356 chats	VPN = 94%	VPN = 99%	VPN = 74%
		Fiabilité = 88%	Fiabilité = 93%	Fiabilité = 76%
(DiGangi et al. 2011)	FCV : titre \geq 1/32 (SN)	Se = 90%	Se = 93%	Se = 89%
	FHV : titre \geq 1/16 (SN)	Sp = 91%	Sp = 96%	Sp = 98%
(Mazar et al. 2011)	FPV : titre \geq 1/80 (IH)	Fiabilité = 88%	Fiabilité = 92%	Fiabilité = 93%
	Ptot : 356 chats			

NB : Dans l'étude de (DiGangi et al. 2011), les valeurs de VPP/VPN sont calculées à partir des résultats de séroprévalence obtenus lors de l'expérience.

Les différences entre les valeurs seuils des titres sériques définies par ces deux études sont mises en évidence en rouge.

SN = séroneutralisation, IH = Inhibition de l'hémagglutination et Ptot = Population totale

La sensibilité des tests pour le FPV s'est avérée faible (49 %) et la spécificité forte (99 %) lors de la première étude réalisée par (DiGangi et al. 2011). Par conséquent, la valeur prédictive négative du test était faible (74 %), ce qui signifie que face à un résultat négatif, le chat testé n'avait qu'une probabilité de 74 % d'être séronégatif (en raison d'un grand nombre de FN). De nombreux chats séropositifs n'étaient donc pas correctement diagnostiqués, ce qui aurait pu induire une survaccination de chats séropositifs. La fiabilité du test pour le FPV était donc faible (76 % d'animaux correctement diagnostiqués). Par conséquent, l'étude a été reprise par (Mazar et al. 2011) en utilisant de nouveaux seuils de référence pour la détection des anticorps sériques du FHV et FPV. Les travaux suivants ont permis de mettre en évidence une amélioration de la sensibilité du test en regard du FPV (89 %) et une amélioration de la fiabilité globale du test (93 %) pour le FPV. Les valeurs de sensibilité et spécificité annoncées par le laboratoire Biogal sont celles évaluées par les derniers travaux réalisés en 2011 (Mazar et al. 2011).

En ce qui concerne le FHV, le test est moyennement sensible (93 %) et spécifique (96 %), ce qui lui donne une bonne fiabilité (93 %).

En ce qui concerne le FCV, le test est peu sensible (90 %) et spécifique (91 %), ce qui lui donne une fiabilité moyenne (88 %).

Les résultats des travaux de (DiGangi et al. 2011), compilés dans le tableau XI montrent également que plus la séroprévalence est élevée au sein d'une population, plus les VPPs augmentent et donc plus les résultats positifs sont fiables. Les séroprévalences du FPV sont élevées dans les communautés félines importantes (refuges, chatteries...). *A contrario*, les

résultats négatifs sont d'autant plus fiables que la séroprévalence réelle diminue (les VPN sont alors plus élevées).

TABLEAU XI : Evolution des VPP et VPN du test ImmunoComb Feline VacciCheck® en fonction de la prévalence (DiGangi et al. 2011)

	Prévalence = 25%		Prévalence = 50%		Prévalence = 75%	
	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
FPV	92%	85%	97%	66%	99%	39%
FHV	91%	97%	97%	92%	99%	79%
FCV	78%	97%	91%	90%	97%	76%

En 2014, une étude menée sur 342 chats évalue les paramètres du test, en regard du FPV, à la baisse avec Se = 87 %, Sp = 81 % (à titre sérique équivalent soit 1/80). La VPP est moyenne (89 %) et la VPN est faible (77 %) avec la prévalence définie comme la séroprévalence de la population étudiée. Cette étude montre également que plus le titre en anticorps seuil défini par le test est élevé et plus la VPN augmente tandis que la VPP diminue. Dans ce cas, on a donc des résultats négatifs plus fiables (mais les résultats positifs sont alors moins fiables). Les résultats complets de cette étude sont compilés dans le tableau XII.

A titre sérique faible (1/20), le test atteint presque les valeurs limites basses de spécificité et sensibilité définie par l'étude (respectivement 90 % et 80 %). Son usage peut donc être recommandé dans la réflexion à l'égard d'une revaccination contre le FPV en considérant un titre en anticorps de 1/20 protecteur à l'égard du virus (Mende et al. 2014 (b)).

TABLEAU XII : Evolution des paramètres du test ImmunoComb Feline VacciCheck® dans la détection des IgGs anti-FPV en fonction des titres en anticorps définis comme référence (Mende et al. 2014 (b))

Titres en anticorps mesurés par IH	Se	Sp	VPP	VPN
Titre ≥ 1/20	78%	89%	96%	55%
Titre ≥ 1/40	83%	86%	94%	68%
Titre ≥ 1/80	87%	81%	89%	77%

*Les valeurs de VPP/VPN sont calculées à partir des résultats de séroprévalence obtenus lors de l'expérience
IH = Inhibition de l'hémagglutination*

Il convient de rappeler cependant que les titres de référence anti-FPV utilisés par les tests et selon la notice fournie sont de 1/80 et que dans ce cas les valeurs de spécificité et sensibilité obtenues par l'étude (81% et 87% respectivement) sont plus éloignées des valeurs limites basses définies par l'étude de (Mende et al. 2014 (b)) (90 % et 80 % respectivement).

➔ **La sensibilité du test utilisé dans le but de détecter une réponse vaccinale vis-à-vis du FPV varie entre 78 et 87 % et sa spécificité varie entre 81 et 89 % en fonction des titres en anticorps de référence utilisés.**

Dans le cadre d'une réflexion autour de la vaccination, et en rappelant que la réponse humorale est fortement corrélée à une protection face à l'infection contre le FPV, il est primordial d'identifier correctement les animaux séronégatifs qui pourraient être sensibles à l'infection par le FPV et nécessitent absolument d'être (re)vaccinés. On souhaite avoir une bonne spécificité afin de limiter les risques de faux positifs et donc avoir une VPP la plus élevée possible (Stuetzer & Hartmann 2014). En reprenant les travaux de (Mende et al. 2014 (b)), on observe que les valeurs de spécificité et VPP les plus élevées sont obtenues pour des titres sériques de référence plus faibles. Au titre sérique référence utilisé par le test (1/80), une VPP de 89 % signifie que sur 100 chats dont le résultat du test sera positif, 11 ne seront pas réellement protégés mais ne bénéficieraient pas d'une revaccination.

➔ **Les risques encourus par les animaux faussement négatifs ayant reçu une vaccination inutile sont moindres (la mortalité et morbidité de la vaccination étant faible) que les risques encourus par un animal faussement positif et non-revacciné. Il est donc plus important d'identifier correctement les chats non protégés et donc de favoriser des valeurs de spécificité et de VPP élevées (Stuetzer & Hartmann 2014 ; Barrs 2019).**

Dans le cadre de la détection d'anticorps protecteurs au FPV, l'usage de tests PoC ciblant des anticorps contre le parvovirus canin (CPV) pourraient également être utilisés (du fait de la proximité entre le CPV et le FPV). Ces tests se sont avérés peu sensibles pour détecter les anticorps ciblant le FPV (28 %) (DiGangi et al. 2011). Leur usage n'est donc pas recommandé chez le chat.

iii. Tests réalisables en laboratoire

Les tests sérologiques utilisés en laboratoire dans le cadre du FPV (inhibition de l'hémagglutination) et du FCV et FHV (séroneutralisation) sont en majorité des outils de recherche utilisés dans le but de déterminer l'efficacité de vaccins ou des études de prévalence. (Stone et al. 2020) Les tests sérologiques ne sont pas proposés aux praticiens par les laboratoires privés dans le but de déterminer le besoin de recourt à une vaccination. Ces tests ne sont pas standardisés et seraient très coûteux à mettre en place pour une population/clientèle cible trop réduite.

Les seuls tests sérologiques vaccinaux disponibles en laboratoire chez le chat sont les tests sérologiques antirabiques. Les tests sérologiques antirabiques regroupent des tests de séroneutralisation ainsi que des tests ELISA.

- **Tests de séroneutralisation antirabique**

Parmi les tests de séroneutralisation on distingue :

- Le *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test* (RFFIT)
- Le *Fluorescent Antibody Virus Neutralization* (FAVN)

Les techniques de réalisation de ces tests sont standardisées et disponibles dans le manuel Terrestre de l'OMSA/OIE (*Manuel Terrestre de l'OIE 2018*) et dans le guide de la WHO (Fooks et al. 2018). Les tests de séroneutralisation sont réalisés par mise en contact d'une concentration définie et constante du virus (souche CVS) à neutraliser avec différentes dilutions du sérum à analyser avant inoculation à une population cellulaire. Après incubation, les cellules sont fixées, rincées et recouvertes d'une Ig antirabique conjuguée à une molécule fluorescente afin de mettre en évidence une possible infection cellulaire par le virus rabique. Un nouveau rinçage est effectué. La présence d'une fluorescence dans un puits est donc le reflet d'une infection cellulaire par le virus rabique. Le titre sérique est défini comme la dilution la plus élevée à laquelle 50 % des puits présentent une ou plusieurs cellules infectées et sont donc fluorescents (c'est-à-dire pour laquelle 100 % du virus est neutralisé dans 50 % des puits, ce qui correspond à une réduction de 97 % de la charge virale initiale). Cependant, bien que la concentration en anticorps soit définie par titrage, elle n'est pas exprimée comme l'inverse de la dilution du sérum. En effet, le titre est défini en Unité Internationale par millilitre (UI / mL) par comparaison avec un sérum standard canin défini par l'OIE. D'après la WHO, on considère qu'un titre supérieur à 0,5 UI / mL est corrélé avec une protection immunitaire face à une infection rabique (Frymus et al. 2009 ; Fooks et al. 2018).

Le *gold standard* des tests sérologiques antirabiques est le RFFIT puisqu'il permet de déterminer la capacité des anticorps à prévenir la réplication du virus dans les cultures cellulaires. Le recours aux tests FAVN est une alternative acceptée afin de déterminer les titres en anticorps des animaux avant importation. Le FAVN est d'ailleurs le test le plus utilisé par les laboratoires pour la détermination des titres sériques antirabiques avant importation puisqu'il est plus rapide et plus précis et que ses résultats sont parfaitement corrélés à ceux de son prédécesseur (le RFFIT). Il peut également être utilisé afin d'évaluer la qualité d'une campagne de vaccination orale auprès de la faune sauvage (Chomel & Sykes 2021 ; Cliquet et al. 2003 (a) ; Fooks et al. 2018).

Les tests de séroneutralisation antirabiques peuvent être utilisés pour (Fooks et al. 2018) :

- déterminer le statut immunitaire d'un animal vacciné et donc sa capacité à voyager.
- Evaluer l'efficacité de vaccins ou évaluer de nouveaux protocoles vaccinaux ou méthodes de traitements pré- ou post-exposition.
- Prouver la réponse immunitaire d'un animal et sa protection à la suite d'une vaccination dans le cadre de mouvements d'importation dans un pays indemne de rage.
- Gérer les donneurs de plasma utilisés pour la production d'IG antirabiques.
- Diagnostiquer, indirectement, une infection par le virus rabique. En revanche, les tests de séroneutralisation ne sont pas utilisés dans le cadre du dépistage de la rage puisque les anticorps n'apparaissent dans le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) et le sérum des patients et animaux infectés que tardivement (lors de la phase d'expression clinique).
- Evaluer et calibrer de nouveaux tests sérologiques par comparaison.

Les données de sensibilité et de spécificité de ces tests ne sont pas disponibles et varient en fonction des conditions de réalisation de ces tests et des titres sériques à analyser, ce qui justifie d'autant plus le recours à des techniques standardisées. Ces tests sont plus sensibles que leur prédécesseur (le MNT pour Mouse Neutralization Test ou test de neutralisation sur souris), (Louie et al. 1975 ; Cliquet et al. 1998).

- **Tests ELISA antirabiques**

Des tests ELISA antirabiques ont été développés afin d'évaluer l'efficacité de campagne de vaccination de la faune sauvage et dans l'espoir de pouvoir remplacer les tests de séroneutralisation en laboratoire car plus facile et rapide à mettre en place. En effet, les sérums de faible qualité (prélevés sur des animaux de la faune sauvage) peuvent être à l'origine de cytotoxicité dans le cadre de la réalisation de tests de séroneutralisation et donc de résultats faussement positifs, ce qui n'est pas le cas des tests ELISA (*Manuel Terrestre de l'OIE 2018*). Ces tests ne sont pas accessibles aux vétérinaires praticiens et seront donc abordés dans cette partie.

D'après une étude de (Cliquet et al. 2004), évaluant l'usage d'un test ELISA indirect qualitatif de détection des anticorps antirabiques chez les carnivores domestiques (chiens et chats), et utilisant un titre sérique de 0,6 UI / mL comme valeur seuil, on observe une Se variable de 79 à 93 % selon les laboratoires et une Sp de 97,3 %. La valeur seuil de séropositivité a été définie à 0,6 UI / mL dans le but de maximiser la spécificité et donc de limiter les risques de résultats faux-positifs (0,23 à 1,1 % dans cette étude). Il existe une corrélation forte entre la spécificité de ce test et celle du gold standard utilisé (FAVN). Cependant, le test ELISA indirect possède une sensibilité plus faible que le FAVN. Le risque de faux-négatif est particulièrement élevé chez les animaux présentant des titres sériques faibles proches de la valeur seuil (0,6 UI / mL). On dénombre entre 5,7 % et 20,7 % de faux-négatifs. Ce test possédant l'avantage d'être facilement réalisable, rapide (4h) et plus sécuritaire (pas de manipulation de souche virale rabique), son usage peut être recommandé pour l'évaluation d'une campagne de vaccination. Toutefois, sa faible sensibilité ne permet pas son usage dans le cadre des mouvements internationaux d'importation d'animaux.

Les performances d'un test ELISA indirect qualitatif (SERELISA®), correspondant possiblement au test évalué par (Cliquet et al. 2004), ont été évaluées par 16 laboratoires de référence dans la réalisation des tests sérologiques antirabiques, afin de déterminer s'il été envisageable d'utiliser ce test dans le contexte des mouvements internationaux d'importation d'animaux par (Servat & Cliquet 2006). Les résultats obtenus par ces laboratoires ont été comparés aux résultats de leurs tests de séroneutralisation (FAVN ou RFFIT). Les résultats d'évaluation des paramètres du test ELISA sont fortement hétérogènes entre laboratoires et 50 % des laboratoires ont constaté une mauvaise sensibilité du test tandis que 25 % des laboratoires ont observé un taux significatif de résultats faussement positifs. La possibilité de permettre le mouvement d'animaux « faussement protégés » (faux-positifs) n'étant pas envisageable,

l'usage de ce test ELISA n'est donc pas concevable dans un contexte de mouvements internationaux d'animaux (Servat & Cliquet 2006).

Le test ELISA indirect quantitatif Platelia® Rabies II (Bio-Rad) a été évalué sur chiens, chats et renards et comparé au FAVN, test gold standard de séroneutralisation. La valeur seuil utilisée pour l'évaluation des paramètres du test dans l'étude de (Servat et al. 2007) est la valeur officielle de la WHO et de l'OIE (0,5 UI / mL). Il apparaît alors que ce test ELISA possède une bonne spécificité, quelque que soit l'espèce concernée (>98 %). Pour les renards, le test possède une bonne sensibilité, comprise entre 92,4 % et 94,5 % tandis que cette sensibilité est moyenne chez les carnivores domestiques (83 %) avec un nombre élevé de résultats faux-négatifs (8,9 à 11 %) et de faux-positifs faible mais non-négligeable (1,06 à 2 %). Ainsi, son usage pourrait être recommandé dans le cadre de l'évaluation d'une campagne de vaccination orale de la faune sauvage.

La possibilité d'utiliser le test Platelia® Rabies II (Bio-Rad) dans le cadre de l'évaluation des vaccinations antirabiques chez les carnivores domestiques voyageant à l'international a été évaluée par (Wasniewski et al. 2014). Les paramètres de ce test ont été évalués par 23 laboratoires de référence avec un titre sérique seuil de 0,5 UI / mL. Par comparaison avec les méthodes de séroneutralisation (FAVN et RFFIT), la spécificité du test est évaluée à 100 % tandis que sa sensibilité est évaluée à 78,2%, ce qui démontre à nouveau un manque de sensibilité du test. Sur la totalité des laboratoires, seulement 65,2% ont pu valider le critère de spécificité fixé à 100% et seulement 43,5 % des laboratoires ont pu valider le critère de sensibilité fixé à 80 %. En termes de concordance du test vis-à-vis des *gold standard* utilisés, seulement 39,1 % des laboratoires ont pu atteindre le critère de concordance fixé à 85% (et plus d'un quart des laboratoires ont obtenus moins de 75 % de résultats concordants).

Les auteurs de cet article recommandent l'usage d'une valeur seuil moins restrictive (0,2 ou 0,3 UI / mL) dans le but d'augmenter la sensibilité des tests (respectivement 92,68 % et 86,87 %) et la concordance de ces résultats avec les *gold standard* utilisés. Cependant, la diminution de la valeur seuil à 0,2 UI / mL entraîne l'apparition de résultats faux-positifs qui ne peuvent être tolérés dans le contexte de mouvements internationaux d'animaux. Toutefois, l'usage d'une valeur seuil à 0,3 UI / mL permet d'augmenter la sensibilité du test sans diminuer significativement sa spécificité (et donc le risque d'apparition de résultats faux-positifs) (Wasniewski et al. 2014).

Le test ELISA compétitif BioPro® Rabies ELISA Ab kit a également été évalué par comparaison aux méthodes gold standard de séroneutralisation (FAVN). Dans le cas des carnivores domestiques, la concordance des tests est évaluée à 86 %. Chez les chats, la spécificité du test est évaluée à 100 % et la sensibilité moyenne est de 88,3 % (elle varie selon les groupes de 57,1 % à 90,9 % et augmente avec le titre sérique). En revanche, pour les espèces sauvages, les résultats sont très bons avec une concordance de 94,9 à 95,1 % et une spécificité de 100 % chez les animaux naïfs. L'usage de ce test est recommandé dans l'évaluation des campagnes de vaccination orale de la faune sauvage, but pour lequel il a été désigné. Des études

complémentaires sont nécessaires pour valider la capacité du test et sa fiabilité dans l'évaluation des vaccinations d'animaux domestiques se déplaçant à l'international par comparaison de résultats provenant de différents laboratoires.

Attention, le recours à l'unité internationale (UI / mL) définie par l'OIE dans le cadre des tests ELISA peut être trompeuse. En effet, les titres en anticorps mesurés par ELISA et définis par leurs capacités à se lier à des antigènes rabiques ne correspondent pas aux titres en anticorps définis par leurs capacités séroneutralisantes dans le cadre des tests gold-standard. L'usage d'une unité commune facilite la confusion entre ces deux titres en anticorps sériques qui n'ont biologiquement pas la même signification (Moore & Gordon 2020).

- Les tests ELISA sont des tests sérologiques initialement façonnés et standardisés dans le but d'obtenir des résultats rapides sur des sérums d'animaux sauvages fortement contaminés (Cliquet et al. 2003 (a)). Les paramètres de ces tests ELISA ont parfois pu être évalués sur des sérums de carnivores domestiques dans l'optique de remplacer les méthodes gold standard de séroneutralisation dans l'évaluation des vaccinations de ces animaux en vue de mouvements internationaux. Cependant, les résultats de ces tests sont généralement hétérogènes et peu sensibles et malgré une spécificité élevée au titre sérique seuil (0,5 ou 0,6 UI / mL), quelques laboratoires obtiennent un nombre significatif de résultats faux positifs qui ne peuvent être tolérés dans le cadre défini précédemment.

iv. Usages et interprétation

Les tests sérologiques peuvent être utilisés pour (Stone et al. 2020) :

- diagnostiquer une infection (valence FIV du test SNAP Combo® FIV/FelV de chez Idexx par exemple).
- Identifier des chats ayant déjà été exposés à des agents pathogènes. Dans une population non-vaccinée, on peut ainsi déterminer une séroprévalence d'un agent pathogène.
- Evaluer une réponse immunitaire humorale avant ou après vaccination (évaluer un taux d'anticorps maternels, limiter le recours à la vaccination inutile).

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement à l'usage des tests sérologiques dans le cadre de la vaccination.

Les titrages sériques peuvent être utilisés pour doser des anticorps de quelque origine qu'ils soient sans pouvoir les différencier (pas d'approche de vaccin DIVA chez le chat par exemple). On peut ainsi évaluer des réponses immunitaires humorales naturelles ou post-vaccinales ou évaluer des transferts passifs en Ig par exemple (Tuzio 2021).

- **Corrélations entre protection de l'immunité humorale et protection vis-à-vis des différents agents pathogènes :**

Un titrage en anticorps ne peut être interprété dans ce contexte que dans la mesure où la présence des anticorps dosés a été corrélée avec une protection immunitaire.

Dans le cas du FPV, cette condition *sine qua non* est vérifiée puisqu'il a été montré qu'une immunité humorale était fortement corrélée à une protection face à l'infection par le FPV : les tests sérologiques anti-FPV sont donc facilement interprétables lorsque les résultats sont positifs puisque ceux-ci sont synonymes de protection. Les interprétations des résultats restent toutefois dépendantes de la fiabilité de ces tests. (Scott & Geissinger 1999 ; Lappin et al. 2002)

Cependant, dans le cas du FCV et FHV, l'interprétation des tests sérologiques est plus difficile. La présence d'anticorps a pu être corrélée à une diminution des signes cliniques et de l'excrétion virale chez les animaux infectés, et donc à une protection face aux maladies et formes graves, mais elle ne peut pas être corrélée avec une protection face à l'infection. Ainsi, des animaux présentant des taux en anticorps élevés contre le FCV ou le FHV (test positif) ne seront pas forcément protégés face aux infections par ces virus. De même, un résultat de test sérologique négatif n'est pas synonyme de sensibilité face à l'infection. Ainsi, la WSAVA ne recommande pas l'usage des tests sérologiques vaccinaux dans la cadre de l'évaluation de l'immunité anti-FCV et anti-FHV (Day et al. 2016). On distingue quelques particularités pour chacun de ces agents infectieux :

- La diversité de souches de FCV antigéniquement variables. Aussi, si la souche virale utilisée par les tests est trop éloignée de la souche virale utilisée pour la vaccination, les anticorps neutralisants présents chez le chat peuvent ne pas réagir avec les antigènes du test sérologique. Dans ce cas, on obtient des faux-négatifs et la VPN est diminuée. De plus, l'usage de souches homologues plutôt que de souches hétérologues peut faire paraître les titres en anticorps plus élevés. L'interprétation des tests sérologiques au FCV doit donc prendre en compte la souche utilisée (et celle-ci devrait systématiquement être mentionnée par les tests). Au final, l'interprétation d'un test sérologique, même s'il est *a priori* adapté à la souche vaccinale utilisée, ne permet pas de conclure face à la protection vis-à-vis des souches circulantes (et de l'adéquation entre les souches vaccinales utilisées et les souches circulantes rencontrées), (Hofmann-Lehmann et al. 2022).
- La faible séroconversion des chats après vaccination contre le FHV, associée à des titres sériques en anticorps neutralisants anti-FHV post-vaccinaux souvent faibles à indétectables. (Thiry et al. 2009) Les concentrations faibles à indétectables chez les chats néanmoins protégés augmentent le risque de revacciner des chats n'en ayant pas besoin. Toutefois, le nombre de chats revaccinés inutilement après usage de tests sérologiques serait *a priori* moindre que le nombre de chats revaccinés inutilement selon un calendrier de rappels arbitraire (tous les ans par exemple). Aussi, la revaccination annuelle des chats

à risque permet de maintenir une efficacité face à l'excrétion du virus (qui disparaît entre 1 an et 3 ans après la vaccination) (Lappin et al. 2002).

Malgré une bonne corrélation entre présence d'anticorps et protection face aux infections progressives, les tests sérologiques FeLV sont également difficiles à interpréter puisque de nombreux chats développent des anticorps en réponse à leurs propres FeLV endogènes (enFeLV). (Lutz et al. 2009) De plus, les séroconversions post-vaccinales chez les chats vaccinés vis-à-vis du FeLV (notamment par des vaccins recombinants) ne sont que rarement observées, sans que cela affecte la protection conférée par le vaccin. Cette absence de séroconversion rend l'usage de tests sérologiques vaccinaux et leur interprétation hasardeuse (Patel M. et al. 2015 ; Poulet et al. 2003 ; Hofmann-Lehmann et al. 2006). Aussi, les résultats des tests sérologiques vaccinaux sont variables en fonction des anticorps ciblés et de la préparation vaccinale utilisée pour la vaccination des animaux ce qui rend difficile la mise en place de tests « universels ». Les tests sérologiques vaccinaux ne sont donc pas répandus et peu utilisés dans le contexte de la leucose.

Dans le cadre de la rage, les tests sérologiques sont utilisés dans le but de prouver la réalisation effective d'une vaccination avant le mouvement d'animaux entre pays. On observe une bonne séroconversion chez les chats vaccinés contre la rage, corrélée avec une protection face à une épreuve virulente (Frymus et al. 2009 ; Aubert 1992).

Pour conclure, la WSAVA ainsi que l'AAHA recommandent l'utilisation du test PoC ImmunoComb Feline Vaccicheck® des laboratoires Biogal afin de déterminer la présence d'anticorps protecteurs anti-FPV uniquement (Day et al. 2016 ; Stone et al. 2020).

- **Adapter les intervalles de revaccination**

Les tests sérologiques présentent un intérêt pour déterminer le besoin de revacciner un animal, mais seulement dans le cas du FPV, pour lequel l'immunité humorale a pu être corrélée à une protection face à une épreuve virulente. La méthode de choix, le gold standard pour doser des anticorps anti-FPV est l'hémagglutination par inhibition. La neutralisation peut également être utilisée et il existe un lien entre les concentrations en anticorps mesurées par hémagglutination et celles mesurées par neutralisation. Pour des concentrations en anticorps faibles, la neutralisation est plus sensible (Sykes & Parrish 2021).

Dans le cadre de la mise en place d'une vaccination raisonnée, nous avons vu que la priorité était de bien réussir à identifier les chats non protégés à revacciner : on privilégiera dans ce cas des tests présentant de bonnes spécificités et VPPs. Les risques encourus par un animal faussement négatif et revacciné inutilement étant moindres que les risques encourus par un animal faussement positif non-revacciné (Stuetzer & Hartmann 2014), (Barrs 2019).

L'interprétation des tests est la suivante.

- ➔ Un test négatif indique qu'un chat ne possède pas d'anticorps protecteurs et que la revaccination est recommandée. Cette affirmation est d'autant plus vraie et fiable que la VPN du test est élevée. Pour le titre de référence utilisé dans les tests du laboratoire Biogal (1/80) la VPN est faible (77 %) selon (Mende et al. 2014 (b)). Ainsi les résultats négatifs sont peu fiables mais il existe peu de risque à revacciner un animal protégé, faussement négatif, en bonne santé et sans antécédent.
- ➔ Un résultat positif indique la présence d'anticorps protecteurs chez un chat qu'il n'est donc pas nécessaire de revacciner. Cette affirmation est d'autant plus vraie et fiable que la VPP du test est élevée. Si la VPP est faible ou moyenne et qu'on ne peut pas négliger le risque de ne pas revacciner un animal sensible à l'infection (faux-positif), il convient de confirmer les résultats par un second test voire de ne pas y recourir et suivre les protocoles vaccinaux des fabricants si le risque est trop élevé. Pour le titre de référence utilisé dans les tests du laboratoire Biogal (1/80) la VPP est moyenne (89 %) selon (Mende et al. 2014 (b)). Ainsi, à ce titre et selon les valeurs de séroprévalence de l'étude susmentionnée, les résultats positifs sont moyennement fiables et 11 chats/100, nécessitant une revaccination risquent d'y échapper.

La WSAVA recommande l'usage des tests sérologiques anti-FPV lors de trois situations principalement : afin de déterminer la protection anti-FPV chez les chatons après vaccination, afin de déterminer la protection anti-FPV et la nécessité de revaccination chez les chats adultes et afin de permettre le contrôle d'épidémies au sein de refuges (par identification des animaux protégés ou à risque). (Day et al. 2016) L'ABCD recommande l'utilisation de ces tests dès l'âge de 20 semaines (si dernière injection à 16 semaines) afin de s'assurer de la qualité de la primo-vaccination des chatons et de déterminer la nécessité de recourir à une nouvelle injection en cas de test négatif ou la possibilité d'espacer les vaccinations tous les trois ans sans avoir recourt au premier rappel à six mois – un an en cas de test positif. Ces tests peuvent permettre l'espacement des intervalles de rappels vaccinaux au-delà de trois ans chez les chats adultes correctement protégés. (Egberink et al. 2020)

- **Application au cas des refuges du titrage FPV et à la gestion d'épidémies**

Dans le cadre d'un refuge ou de tout autre lieu à forte pression virale, les tests sérologiques peuvent être utilisés afin d'identifier, à leur entrée en refuge, les animaux correctement protégés après vaccination (ne nécessitant pas d'isolement préventif) et les animaux non protégés, sensibles et qui nécessiteront d'être isolés. Ils permettent également d'identifier la sensibilité d'un animal de passé et statut immunitaire complètement inconnu.

Dans le cadre des refuges, la prévalence du FPV est élevée ainsi la VPN est diminuée et la VPP augmentée. La VPN étant diminuée, la probabilité qu'un chat ayant un résultat négatif soit séronégatif diminue. Ces résultats peuvent mener à l'isolement inutile d'animaux protégés et donc à des pertes économiques. En revanche, une VPP élevée signifie que les résultats positifs sont fiables et donc que l'isolement est justifié. Il est donc plus prudent de se fier à des résultats positifs et de se méfier des tests négatifs dans ce contexte. Enfin, le recours à des

tests sérologiques PoC, même si potentiellement moins fiables, est plus économique et rapide pour les refuges. Les tests sérologiques doivent être considérés comme des outils de gestion indispensables des épidémies (Sykes & Parrish 2021).

Face à des cas d'épidémies de FPV, le recours aux titrages sériques permet d'identifier les animaux à risque et de restreindre les mesures sanitaires à cette population uniquement. Ainsi, de nombreux animaux pourraient échapper à la quarantaine. Aussi, l'identification rapide des animaux séronégatifs, et sensibles à l'infection permet la mise en place de mesure de gestion d'épidémie plus rapides et plus efficaces. Plus une intervention est précoce et plus les risques de transmission seront faibles et moins la gestion de l'épidémie aura un impact économique important (Tuzio 2021).

- **Standardisation**

Il est important, lors de l'usage de tests sérologiques, que les titres obtenus en anticorps puissent être comparés à des valeurs de référence déterminées comme valeurs minimales conférant une immunité protectrice à l'animal (Stone et al. 2020). La difficulté principale, dans la mise en place de tests sérologiques fiables réside à la fois dans la définition de ces titres sériques protecteurs (titre seuil fiable) mais également et surtout dans la standardisation de ces tests (titre mesuré fiable). En effet, les titres en anticorps protecteurs varient en fonction de la méthode utilisée et de sa mise en œuvre (Tuzio 2021). Dans le cas des tests sérologiques PoC, bien que théoriquement faciles d'utilisation, il existe une grande diversité de manipulateurs pouvant être amenés à les utiliser ce qui pourrait rendre leurs résultats d'autant plus variables et moins fiables. De plus, les titres sériques utilisés ainsi que les méthodes de réalisation de ces tests n'ont pas été validés par des instances internationales comme cela peut être le cas pour les maladies réglementées.

- **Application dans le cadre d'une maladie réglementée : la rage**

Les tests sérologiques chez les animaux affectés par les virus rabiques sont généralement négatifs puisque le virus parvient à échapper au système immunitaire tout au long de sa période d'incubation puis possiblement à induire une immunosuppression après apparition des signes cliniques. Chez l'homme, une séroconversion peut avoir lieu dans les stades terminaux de la maladie. Ainsi, par extrapolation chez l'animal, un test sérologique positif attestera de la présence d'anticorps quasi-exclusivement d'origine vaccinale (Madhusudana & Sukumaran 2008). Ainsi, l'usage des tests sérologiques peut être largement mis à profit afin d'attester d'une vaccination correcte des animaux importés/exportés d'un pays sans prendre le risque d'importer un animal présentant des anticorps à la suite d'une infection naturelle. Ils permettent de limiter les risques d'exportation et d'expansion de la maladie. L'usage de ces tests n'est en revanche pas approprié pour déterminer la nécessité de revaccination d'un animal. Les résultats d'un test sérologique antirabique ne doivent pas être interprétés dans le but de déterminer la nécessité de revacciner un animal ou non (Brown et al. 2011).

Selon l'annexe IV du (Règlement (UE) n° 576/2013 2013), les tests sérologiques vaccinaux doivent être réalisés au moins trente jours après vaccination et trois mois avant importation afin de s'assurer que le chat ne présente aucun signe clinique de rage (dans le cas où il aurait pu être infecté avant vaccination) et que donc les anticorps dosés chez ce chat sont bien le résultat de sa vaccination et non d'une infection. Les résultats des tests sérologiques concernant la protection conférée à un animal par sa vaccination sont ensuite valables à vie si les intervalles de rappels vaccinaux sont respectés au jour près. L'OIE/OMSA définit le titre seuil ou minimal en anticorps rabique à dépister lors de ces tests à 0,5 UI/mL (Organization 2013).

Dans le cadre des tests ELISA indirect qualitatif, l'OIE/OMSA définit le titre seuil ou minimal en anticorps rabique à dépister lors de ces tests à 0,6 UI/MI. Si le titre sérique mesuré est > 0,6 UI/mL, le chat est considéré comme ayant séroconverti. En revanche, si le résultat est < 0,6 UI/mL, le test n'est pas interprétable en raison de sa faible sensibilité et le recours à un test de séroneutralisation (FAVN ou RFFIT) est recommandé (*Manuel Terrestre de l'OIE 2005*). Dans tous les cas, ces tests ne sont pas recevables dans le cadre de mouvements internationaux d'animaux.

- ➔ Les tests sérologiques antirabiques de séroneutralisation, utilisés dans le cadre des mouvements internationaux d'animaux sont standardisés et reconnus par l'OIE/OMSA. Ils peuvent être requis en fonction des statuts des pays d'importation/exportation ou de transit.

III. INTERETS DES TESTS SEROLOGIQUES : VERS UNE VACCINATION RAISONNEE ?

Dans cette dernière partie, nous détaillerons les intérêts des tests sérologiques dans le cadre d'une décision de revaccination. Dans ce cadre, nous ferons un rappel sur les risques associés à la vaccination motivant la volonté d'espacer les intervalles de revaccination et de limiter le recours systématique annuel à la vaccination. Ensuite, nous verrons que de nouveaux protocoles vaccinaux, adaptés à divers niveaux de risques et modulables selon le contexte environnemental de chaque animal ont déjà été développés en ce sens. Nous essaierons par la suite d'envisager un certain nombre de populations à risque vaccinal et/ou infectieux augmenté(s) pour lesquels l'usage de ces tests pourraient présenter un intérêt. Enfin, nous rapporterons ces cas à la pratique et à ses contraintes inhérentes.

1. Effets adverses et risques associés à la vaccination

La WSAVA (Day et al. 2016) définit les effets adverses de la vaccination comme des effets secondaires ou des conséquences inattendues (telles que l'inefficacité) après vaccination. Les effets adverses incluent les traumatismes, la toxicité ou les réactions d'hypersensibilité qu'ils soient directement imputables à la vaccination ou non.

En France, ces effets adverses doivent être notifiés auprès du fabricant du vaccin et de l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) ou du CPVL (Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon). La déclaration de pharmacovigilance associée doit contenir les informations nécessaires sur le produit utilisé ainsi que sur l'animal. Il revient ensuite à l'ANMV ou au CPVL de déterminer s'il existe un lien de causalité entre l'administration du vaccin et les effets adverses rapportés. Les études précliniques ont pour but d'identifier les effets adverses les plus fréquents. Cependant, la pharmacovigilance permet :

- d'identifier des effets adverses plus rares ou d'apparition tardive n'ayant pas pu être identifiés lors des essais cliniques.
- D'identifier des augmentations ou diminution de fréquence d'effets secondaires.
- D'identifier des facteurs de risque associés à ces réactions.
- D'identifier des lots de vaccins associés à des réactions inhabituelles ou plus importantes (en quantité et/ou en qualité).

➔ *In fine*, l'objectif de la pharmacovigilance est d'obtenir des informations concernant la sécurité des produits les plus précises afin d'améliorer en conséquence la qualité et la sécurité des produits utilisés.

D'après l'AAHA, bien que l'usage de vaccin ne soit jamais sans risque, les vaccins félins actuels sont sûrs. Cependant, l'AAHA s'accorde à dire avec la WSAVA que la réelle prévalence des effets adverses vaccinaux est probablement sous-estimée du fait d'un manque de notifications des effets adverses par les vétérinaires et propriétaires (Stone et al. 2020 ; Gaskell et al. 2002). Par conséquent, la WSAVA encourage les vétérinaires à participer davantage aux programmes de surveillance (Day et al. 2016).

La description des effets adverses, présente dans les RCP des fabricants, doit suivre une nomenclature conventionnée en fonction de la fréquence d'animaux atteints. Les effets adverses :

- très fréquents : touchent plus d'1 animal sur 10,
- fréquents : touchent entre 1 et 10 animaux sur 100,
- peu fréquents : touchent entre 1 et 10 animaux sur 1 000,
- rares : touchent entre 1 et 10 animaux sur 10 000,
- très rares : touchent moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés.

Les réactions adverses post-vaccinales le plus fréquemment observées ainsi que les incidences associées, mesurées par différentes études ((Valli 2015 ; Martin et al. 2020 ; Moore et al. 2007)) sont résumées dans le tableau XIII. Ces études indiquent que, de manière globale, les risques associés aux vaccins sont plutôt faibles.

L'étude de (Valli 2015) s'appuie sur les cas rapportés à la pharmacovigilance Canadiennes entre 2010 et 2014. Le nombre total de réactions adverses rapporté au nombre de doses vaccinales vendues est de 51,6/10 000 chats vaccinés.

(Martin et al. 2020) compile les cas d'effets indésirables post-vaccinaux graves rapportés à et analysés par l'ANMV entre 2014 et 2018. Est défini comme grave un effet indésirable « qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importante, se traduit par une anomalie ou malformation congénitale, ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité ». L'ANMV a analysé les cas notifiés d'effets indésirables post-vaccinaux graves (c'est-à-dire...) entre 2014 et 2018 (Martin et al. 2020). Un total de 847 déclarations concernant des vaccins (soit 1200 chats) ont été étudiées et 340 déclarations d'effets graves ont été retenues pour ce rapport. Ces données sont rapportées au nombre de doses vaccinales vendues sur la même période. Le nombre total de réactions adverses graves rapporté au nombre de doses vaccinales vendues est de 0,208/10 000 chats vaccinés et le nombre de suspicions de manque d'efficacité est de 0,042/10 000 chats vaccinés.

L'étude de (Moore et al. 2007) est une étude rétrospective compilant un total d'environ 500 000 chats vaccinés (pour 1,25 million de doses de différents vaccins) dans 329 cliniques et hôpitaux vétérinaires et présentés à l'hôpital « Banfield Pet Hospitals » (USA) sur une période de trois ans (2002-2005). Sur ces 500 000 chats, 2560 ont présentés des effets adverses dans les 30 jours ayant suivi l'administration d'un vaccin soit 51,2/10 000 chats

vaccinés. Quatre-vingt-douze pour cent des réactions adverses ont eu lieu dans les trois jours suivants la vaccination.

TABLEAU XIII : Effets adverses vaccinaux rapportés selon différentes études

EFFET ADVERSE	(Moore et al. 2007)	(Valli 2015)	(Martin et al. 2020)
	USA	Canada	France
Réactions locales	12,90/10 000 chats	0,689/10 000 doses	0,01/10 000 chats
Complexe fibrosarcome félin		0,148/10 000 doses	0,003/10 000 chats
Douleur		0,176/ 10 000 doses	
Vascularite locale		0,001/10 000 doses, 0,022/10 000 doses (vaccin rabique**)	
Léthargie	27,75/10 000 chats	1,473/10 000 doses	
Fièvre		0,438/10 000 doses	
Malaises		0,017/10 000 doses	
Perte de connaissance		0,008/10 000 doses	
Choc anaphylactique	0,04 à 0,08/10 000 chats*	0,029/10 000 doses	HSI : 0,049/10 000 chats HSII : 0,005/10 000 chats HSIII : 0,002/10 000 chats
Autres réactions allergiques		0,187/10 000 doses	
Vomissements	5,27/10 000 chats	1,131/10 000 doses	
Diarrhée		0,402/10 000 doses	
Œdème facial/péri orbital	2,92/10 000 chats		
Prurit généralisé	0,97/10 000 chats		
Toux et atteinte respiratoire supérieure		0,11/10 000 doses	
Dyspnée		0,11/10 000 doses	
Troubles neurologiques		0,249/10 000 doses 0,478/10 000 doses (vaccin rabique**)	0,01/10 000 chats
Maladie auto-immune		0,008/10 000 doses	
Absence d'efficacité		0,039/10 000 doses	0,1/10 000 chats
Mort		0,161/10 000 doses	0,102/10 000 chats

* Sur 4 chats décédés / 500 000 chats vaccinés : 2 chats ont montré des signes cliniques compatibles avec un choc anaphylactique. Aucun signe clinique ayant précédé la mort n'a été décrit chez les 2 autres chats.

** Les réactions associées aux vaccins rabiques concernent les chiens et les chats.

HS : HyperSensibilité

Les risques de réactions adverses vaccinales selon (Moore et al. 2007) :

- augmentent avec le nombre de vaccins administrés simultanément. Chaque vaccin additionnel augmente de 27,5 % le risque de réaction vaccinale ($p < 0,001$; Test de Wilcoxon-Mann-Whitney).
Cette observation est corrélée à une relation entre la dose antigénique totale reçue par un animal et son poids, qui augmente avec le nombre de vaccins administrés et pourrait être la cause de cette augmentation du risque.
- Sont plus importants chez les jeunes chats de 9 mois à 1,5 an ($p < 0,001$; Test de Wilcoxon-Mann-Whitney) puis diminuent avec l'âge jusqu'à devenir significativement moindre après 5,5 ans ($p < 0,001$; Test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Toutefois, les populations de jeunes chats sont plus fréquemment vaccinées/reçoivent plus d'injections vaccinales, il est donc impossible d'interpréter ces observations comme le résultat d'une plus grande sensibilité des jeunes chats aux effets adverses vaccinaux. L'étude de (Martin et al. 2020) fait le même constat avec des risques de réactions vaccinales graves ou d'injections inefficaces augmentés chez les chats de moins d'un an ($p < 0,001$, Test du χ^2).
- Sont plus importants chez les femelles. On suppose par analogie avec l'espèce humaine que cela pourrait provenir d'un effet immunostimulant et pro-inflammatoire des œstrogènes chez la femelle et immunosuppresseur de la testostérone chez le mâle ($p = 0,004$ chez les animaux entiers de sexes différents et $p < 0,001$ chez les animaux stérilisés de sexes différents, Test du χ^2). Cependant, l'influence des hormones sexuelles sur le système immunitaire et les mécanismes associés restent à élucider chez l'homme également.
- Sont plus importants chez les animaux stérilisés ($p < 0,001$, Test du χ^2).

i. Effets adverses liés aux adjuvants

L'usage d'adjuvants augmente la qualité et l'efficacité de l'immunité innée (et par conséquent adaptative), notamment en augmentant l'intensité du processus inflammatoire ayant lieu sur le site de l'injection.

Ce processus inflammatoire peut être à l'origine d'effets adverses nécessaires « attendus » et tolérés si leur intensité reste raisonnable. On préfère alors parler d'effets « **secondaires** ». Ainsi, le relargage local et systémique des cytokines peut être à l'origine de réactions locales (inflammation avec douleur, chaleur, œdème...), de fièvre, de fatigue, de courbatures ou de pertes d'appétit transitoires.

Cependant, lorsque ces processus sont trop importants, ils peuvent être à l'origine d'effets adverses que l'on qualifie alors d'« **indésirables** » : granulomes inflammatoires, abcès stériles, malaises, choc anaphylactique, arthrites, uvéites. Les adjuvants peuvent aussi, théoriquement, augmenter le risque de maladies auto-immunes induites. Leur rôle est

également suspecté dans l'apparition de fibrosarcomes félin au site d'injection (Larson & Schultz 2021 ; Tizard 2019 ; Spickler & Roth 2003).

ii. *Complexe Fibrosarcome Félin* (Hartmann et al. 2015), (Wilcock et al. 2012)

Un des effets indésirables les plus graves pouvant survenir à la suite d'une vaccination chez le chat est le développement d'une masse au site d'injection. Ces masses initialement inflammatoires granulomateuses peuvent évoluer vers des masses néoplasiques regroupés sous le terme de « Complexe Fibrosarcome Félin » ou plus fréquemment « *Feline Injection-Site Sarcomas* » (FISS). Les FISS sont des masses sous-cutanées fermes à la palpation, qui peuvent sembler facilement délimitables et qui sont généralement adhérentes aux plans musculaires inférieurs. L'association entre ces masses et la réalisation d'injections chez le chat est reconnue depuis 1991 (Hendrick & Goldschmidt 1991) et fait suite à un constat inquiétant : en effet, ces masses apparaissent de plus en plus fréquemment dans la région interscapulaire chez le chat ; région qui, par coutume et praticité, était la zone la plus fréquemment utilisée pour la réalisation d'injections par les vétérinaires.

Les FISS sont des tumeurs malignes appartenant à la famille des sarcomes, localement très invasives. On rencontre le plus fréquemment des fibrosarcomes mais on rapporte également le développement d'ostéosarcomes, de chondrosarcomes, de rhabdomyosarcomes ou de sarcomes histiocytaires malins par exemple. Le taux de métastase varie entre 10 et 28 %. Les métastases disséminent préférentiellement dans les poumons. Ces tumeurs possèdent un taux de récurrence locale très élevé malgré la mise en place d'un traitement agressif (excisions larges, radiothérapie, chimiothérapie...).

L'apparition des fibrosarcomes félins survient en moyenne dans les 4 mois à 3 ans (plus rarement jusque 13 à 15 ans) suivants l'injection. Ils se développent principalement dans les zones les plus fréquemment utilisées pour la réalisation d'injections. Entre 1998 et 2000, l'incidence des FISS est estimée autour de 0,6 cas pour 10 000 chats vaccinés soit 0,3 fibrosarcome pour 10 000 doses (Gobar & Kass 2002).

Un lien de causalité entre une injection vaccinale et l'apparition de ces FISS chez le chat n'a pu être prouvé que dans le cas des vaccins adjuvés contre la rage et le FeLV (Kass et al. 1993).

La pathogénèse associée à leur apparition n'est pas totalement élucidée mais l'hypothèse principale suggère que l'apparition d'un environnement inflammatoire local chronique est un lieu propice au développement de cellules malignes du fait de la prolifération non contrôlée de fibroblastes et myofibroblastes, associée à une surexpression des facteurs de croissance et des oncogènes. Le développement d'un tel environnement inflammatoire peut être

secondaire à l'usage de vaccins ou de médicaments longue action (glucocorticoïdes notamment), (Srivastav et al. 2012).

La durée et l'intensité de l'inflammation, ainsi que ses conséquences sur l'organisme peuvent dépendre principalement de deux facteurs : la formulation vaccinale et les facteurs génétiques du patient.

- **Formulation vaccinale**

Bien qu'aucun type de vaccin ne soit sans risque, les vaccins adjuvés sont les plus fréquemment mis en cause dans le développement secondaire des fibrosarcomes. Ce constat renforce l'hypothèse selon laquelle la réaction inflammatoire locale favoriserait le développement de FISS puisque ce sont les vaccins présentant l'inflammation locale la plus intense après injection.

La présence d'adjuvants vaccinaux, tels que les sels d'aluminium, est fréquemment mise en évidence sur des échantillons de FISS biopsiés. En effet, on retrouve au niveau du site d'injection de vaccins adjuvés, la présence d'adjuvants intracytoplasmiques, accumulés dans les macrophages ou polynucléaires jusqu'à, *a minima*, 62 jours après injection. Cette rémanence est associée à un environnement fortement inflammatoire, une fibrose locale sévère et une infiltration lymphocytaire locale des muscles adjacents chez les chats ayant reçu des vaccins adjuvés par des sels d'aluminium. Les chats ayant reçu des vaccins non adjuvés ou contenant des adjuvants lipidiques présentent, *a contrario*, une discrète inflammation à 62 jours post-injection (Day et al. 2007). Cependant, aucun lien de causalité entre la rémanence de ces adjuvants dans les tissus sous-cutanés, l'intensité de la réaction inflammatoire locale et le développement de FISS n'a pu être démontré.

- **Facteurs individuels**

Face à la difficulté que représente la recherche d'une cause à l'origine du développement des FISS et de sa pathogénie, de nouvelles hypothèses multifactorielles font surface et permettraient d'expliquer la variabilité et la sensibilité des réponses vaccinales chez certains chats. On suspecte que l'incidence des FISS soit plus élevée chez les animaux apparentés à un animal ayant déjà eu un fibrosarcome.

Une surexpression des facteurs de croissance et/ou une activation d'oncogènes ont été mises en évidence chez des chats ayant développé un fibrosarcome post-vaccinal (Nieto et al. 2003). Ces deux facteurs permettraient d'expliquer la plus grande sensibilité de certains chats à l'inflammation survenant après injection et l'augmentation du risque de développement tumoral.

On suspecte également une possible sensibilité héréditaire associée à des polymorphismes du gène *p53*, appelé gène suppresseur de tumeur, et impliqué dans la régulation du cycle cellulaire face un stress cellulaire. En plus des mutations du gène *p53*, des anomalies (hyperploïdie, translocations ou triploïdie) d'oncogènes ou d'autres gènes suppresseurs de

tumeurs seraient associées au développement de FISS, bien que les études ne s'accordent pas à ce sujet.

Puisque l'inflammation chez le chat n'induit pas systématiquement l'apparition de tumeurs, le développement et l'usage, à l'avenir, de biomarqueurs génétiques pourraient un jour permettre d'identifier les populations à risque augmenté de développement de FISS. (Stone et al. 2020)

- ➔ Les FISS sont des tumeurs difficiles à traiter, dont la pathogénie reste non-élucidée, malgré la mise en place d'une Task Force dédiée en 1996.

iii. Absence d'efficacité

L'absence d'efficacité est difficilement évaluable puisqu'elle nécessite de définir l'efficacité/l'objectif attendu d'un vaccin. L'absence d'efficacité ne se définit pas comme l'absence de toute infection puisque nous avons vu que l'immunité protectrice « stérilisante » ne concernait pas, en réalité, un objectif atteignable pour la majorité des agents pathogènes chez le chat.

Afin de valider les licences de vaccins, les autorités européennes requièrent une efficacité prouvée des vaccins lors des phases d'essais cliniques sur *a minima* 80 % des animaux vaccinés (absence d'infection, signes cliniques ou excrétion diminués) tandis qu'au moins 80 % des animaux non-vaccinés doivent présenter des signes cliniques à la suite des épreuves virulentes (Day 2006).

On distingue toutefois des cas pour lesquels nous faisons face à de réelles absences d'efficacité.

- Aucune réponse immunitaire ne se met en place après vaccination. Cette absence de réponse peut être observée chez les animaux immunodéprimés, ou encore chez les jeunes. (Egberink 2020). En effet, la cause la plus commune de non-efficacité est l'interférence par les anticorps maternels chez les jeunes chats (Sykes & Parrish 2021).
- L'animal est infecté par une souche non couverte par le vaccin (inadéquation entre la souche vaccinale et les souches circulantes). Nous avons vu que le calicivirus félin possède une grande variabilité génétique. Cette variabilité se répercute à l'échelle antigénique. Il est donc difficile de couvrir l'ensemble des souches « sauvages » et de garder des vaccins « à jour » (Radford et al. 2007).
- Plus fréquemment, les échecs vaccinaux sont dus à des défauts de conservations ou à des administrations inappropriées (non-respect du protocole de vaccination ou méthode d'administration inadaptée) (Day 2006).

iv. Pouvoir pathogène résiduel

Les vaccins constitués d'agents « vivants » atténués présentent soit des risques de virulence résiduelle faible soit des risques de réversion de pathogénicité. Ces agents sont suffisamment atténués afin qu'ils n'induisent pas de signes cliniques chez les chats immunocompétents. Cependant, les chats immunodéprimés présentent une sensibilité plus élevée à tout agent pathogène, même à virulence atténuée, et présentent donc un risque plus élevé de développer une maladie vaccinale. Ils peuvent alors développer des signes cliniques de la maladie face à laquelle ils auraient dû être protégés (Moore & HogenEsch 2010 ; Egberink et al. 2020).

On suppose que l'usage de vaccins constitués de souches de FPV atténués chez les chattes gestantes pourrait induire le développement d'hypoplasie cérébelleuse chez le(s) fœtus, bien que cela n'ait jamais été prouvé. (Truyen et al. 2009) De manière générale, La vaccination et *a fortiori* l'usage de vaccins atténués n'est pas recommandé chez les chatons de moins de 4 semaines dont le statut immunitaire pourrait être apparenté à celui d'un chat immunodéprimé (Egberink et al. 2020).

Des signes cliniques d'infections du système respiratoire supérieur peuvent être observés chez des chats vaccinés contre le FCV et FHV par voie parentérale lors de contact inadvertant avec les muqueuses (produit ayant fui sur la peau et léché par le chat ou incorrectement prélevé par exemple), (Egberink et al. 2020).

Une boiterie transitoire appelée « boiterie du chaton » ou *limping syndrome* peut également être observée chez des chats après une vaccination vis-à-vis du FCV. Elle peut être sévère et changer rapidement de membre. Ces boiteries peuvent également être observés chez les chats naturellement infectés, chez lesquels on observe un épaissement des membranes synoviales et une augmentation de la quantité de liquide synovial. Le FCV peut être isolé de prélèvements d'articulations affectées. Les boiteries durent 24-48h et rétrocedent sans traitement (Egberink et al. 2020 ; Hofmann-Lehmann et al. 2022 ; Dawson et al. 1993). La pathogénie n'est pas bien élucidée mais pourrait être en lien avec la formation de complexes immuns (hypersensibilités).

v. Hypersensibilités

Les hypersensibilités sont dues à des réactions excessives du système immunitaire, et sont à l'origine dommages sur l'organisme de l'hôte. En fonction de la nature des antigènes et des cellules immunitaires responsables de cette réaction excessive, on définit quatre types d'hypersensibilité :

- **Hypersensibilités de type I**

Les hypersensibilités de type I sont les plus fréquentes bien qu'elles restent rares et touchent entre 1 et 5 chats vaccinés sur 10 000. Elles sont à l'origine de ce qu'on appelle communément les réactions allergiques. Les allergènes, responsables d'hypersensibilité de type I sont des protéines. La quasi-totalité des composants d'un vaccin pourrait être responsable d'une hypersensibilité de type I. Ces hypersensibilités sont médiées par les IgE qui provoquent la dégranulation des mastocytes et polynucléaires basophiles. La dégranulation de ces cellules permet la libération d'histamine et d'héparine très rapidement (moins de 5 minutes) puis de leucotriènes et de prostaglandines (dans les 30 minutes qui suivent). Les molécules libérées à la suite de la dégranulation, dont l'histamine principalement, sont à l'origine des symptômes observés : elles provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une légère contraction musculaire (Moore & HogenEsch 2010 ; Egberink 2020).

Les symptômes associés sont des vomissements, du ptyalisme, de la diarrhée (+/- hémorragique), une insuffisance respiratoire associée à de la dyspnée, du prurit facial ou généralisé associé à de l'urticaire, de l'œdème facial ou péri-orbita, de l'angioœdème voire des chocs anaphylactiques associés à des chocs hypovolémiques puis collapsus circulatoires (Stone et al. 2020 ; Moore & HogenEsch 2010 ; Egberink 2020). Ces réactions sont généralement attendues dans les 20 à 30 min suivant l'injection vaccinale.

Si la vaccination des chats ayant déjà fait des réactions allergiques vaccinale est estimée nécessaire, elle peut être réalisée en utilisant une nouvelle formulation vaccinale et en administrant des antihistaminiques et glucocorticoïdes 20 à 30 minutes avant la vaccination (Diphénhydramine HCl 2 mg/kg par voie IM et dexaméthasone 5 mg par voie IM par exemple selon (Richards et al. 2006)). Une période de surveillance rapprochée est nécessaire pendant quelques heures après vaccination (Stone et al. 2020). Certains patients ayant présenté une réaction allergique vaccinale ne présenteront pas de réaction lors de l'administration suivante sans que cela ne puisse être expliqué (Moore & HogenEsch 2010).

- **Hypersensibilité de type II**

Les réactions d'hypersensibilité de type II sont médiées par des IgG et des IgM ciblant spécifiquement des antigènes de surface cellulaire de l'hôte (ou d'autres molécules fixées à ces cellules tels que les traitements médicamenteux par exemple). Les cellules effectrices, interagissant avec ces Ig par le biais de leurs récepteurs Fc sont les cellules immunitaires innées phagocytaires et/ou cytotoxiques : les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes NK. Les complexes antigènes-anticorps peuvent également activer la voie du complément. Leur activation est à l'origine d'une lyse cellulaire importante. Cette cytotoxicité est souvent dirigée vers les érythrocytes ou plaquettes de l'animal et est donc à l'origine de thrombocytopénies ou d'érythropénies. Ils peuvent également être à l'origine de polynévrites et polyarthrites. Cependant, il n'existe aucune preuve chez le chat d'une association entre ces manifestations et la vaccination (Moore & HogenEsch 2010 ; Egberink 2020 ; Day 2006).

Dans la mesure où de nombreux vaccins félins sont produits à l'aide de cellules rénales félines (CRFK ou *Crandell Rees Feline Kidney*), ces vaccins peuvent contenir des antigènes issus de ces

cellules. La production d'anticorps ciblant ces antigènes et des extraits de reins félines a pu être mise en évidence chez les chats vaccinés contre le FCV, FHV et FPV (Lappin et al. 2005 ; Whittimore et al. 2010). La présence de ces anticorps a été suspectée dans le développement de néphrites interstitielles, fréquentes chez les chats âgés, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être démontré pour le moment et à notre connaissance, aucune étude ne confirme de conséquence clinique associée à l'apparition des anticorps anti-CRFK.

Malgré tout, une étude récente a mis en évidence une augmentation du risque de maladie rénale chronique chez les chats âgés (>9 ans) vaccinés tous les un à deux ans ($p = 0,003$; RR = 5,68 [1,83-17,64], Test de Wilcoxon-Mann-Whitney) (Finch et al. 2016).

- **Hypersensibilités de type III**

Les hypersensibilités de type III sont médiées par des IgG et IgM ciblant des antigènes solubles du sérum ou des tissus et qui sont à l'origine de la formation de complexes immuns. La stimulation des cellules immunitaires par le biais des fragments Fc des complexes immuns induit inflammation et relargage d'amines vasoactives qui facilitent le dépôt de ces complexes. Les dépôts de complexes immuns peuvent notamment être à l'origine d'uvéite de la chambre antérieure de l'œil. Un exemple célèbre, en médecine vétérinaire, se manifeste par un œil bleu après vaccination contre l'hépatite de Rubarth chez le chien. Cependant, aucun cas n'est pour le moment décrit chez le chat. Les dépôts de complexes immuns peuvent également induire des vascularites cutanées, décrites localement après des vaccinations antirabiques, ou des glomérulonéphrites, bien qu'aucun lien de causalité entre la vaccination chez le chat et le développement de glomérulonéphrites n'ait pu être mis en évidence (Day 2006 ; Moore & HogenEsch 2010).

- **Hypersensibilités de type IV**

Les hypersensibilités de type IV, communément appelées hypersensibilités retardées, sont médiées par lymphocytes T. Elles se développent plus de 12 h après la stimulation de l'organisme par les antigènes spécifiques des lymphocytes T incriminés. La stimulation chronique des LTc et la production de cytokines associées provoque la formation de granulomes (Moore & HogenEsch 2010).

vi. Immunodépression

Une immunosuppression peut être observée dans les deux semaines suivants la vaccination chez le chien et serait associée à une diminution des réponses immunitaire innée et adaptative cellulaire. Cette période pourrait permettre à des agents pathogènes opportunistes de se développer et d'induire des signes cliniques chez des animaux jusqu'à lors sains. Chez le chat, cependant, il n'existe aucune preuve de ce phénomène (Day 2006).

2. Adaptation des protocoles vaccinaux

(Day et al. 2016)

Bien que la fréquence de certaines maladies ait diminué, à la suite de la vaccination (FeLV) et/ou à la mise en place de mesures de prévention (rage, avec des règles à respecter pour les mouvements des animaux, *etc.*), il est nécessaire de continuer à vacciner certains animaux vis-à-vis de ces maladies, malgré l'existence d'effets adverses. En effet, on observe régulièrement des foyers de maladie ainsi que des cas d'importation pouvant présenter des risques pour les populations animale et humaine.

Le succès d'un programme de vaccination ne repose pas que sur l'échelle individuelle mais également sur l'ensemble de la population. Le principe d'immunité collective, défini plus tôt, a pour but de diminuer le nombre d'animaux à risque dans une population afin de limiter la transmission et donc la prévalence d'une maladie. L'immunité collective dépend fortement de la proportion d'animaux vaccinés. On estime qu'en France, en 2018, environ 50 % des chats étaient vaccinés (Freyburger 2019).

Les nouvelles recommandations de protocoles vaccinaux tiennent à la fois compte du contexte individuel mais également de l'intérêt collectif, c'est-à-dire des bénéfices attendus pour l'ensemble de la population. Ces protocoles seront abordés en débutant par les calendriers de primo-vaccination du jeune puis de l'adulte. Nous parlerons ensuite des protocoles de rappels vaccinaux et des recommandations vaccinales actuelles.

i. Transmission d'immunité passive chez les chatons et influence sur le calendrier de primovaccination chez le jeune

Dans les premières semaines de vie d'un chaton, son système immunitaire étant encore incomplètement mature, un transfert d'immunité passive d'origine maternelle est nécessaire et vital. Ce transfert d'immunité se fait par le biais d'anticorps maternels transmis essentiellement *via* le colostrum (le type de placentation chez le chat ne permettant pas le transfert d'Ig *in utero*), (Stone et al. 2020).

Cependant, des échecs vaccinaux ont été constatés chez les jeunes chats, associés à la présence de ces anticorps maternels dans le sérum. La persistance des anticorps maternels représente même la cause n°1 d'échec vaccinal. En effet, ces anticorps peuvent interférer avec la vaccination en neutralisant les antigènes vaccinaux (les agents vaccinaux réplicatifs sont particulièrement sensibles à leur présence) ou en inhibant la production d'IgG par des mécanismes de rétrocontrôle négatif des lymphocytes B (par fixation de leur Fc à un récepteur spécifique, le FcR2). Ainsi, la présence des anticorps maternels assure une protection des chatons lors de leurs premiers jours de vie mais empêche l'immunisation active de ces chatons par vaccination (Stone et al. 2020).

Les concentrations en anticorps maternels chez le chaton diminuent progressivement au cours des premières semaines de vie. Cette décroissance est variable d'un agent pathogène à un autre et d'un individu à l'autre. Les données rapportées pour chaque agent pathogène sont résumées dans le tableau XIV.

TABLEAU XIV : Persistance des anticorps maternels en fonction des agents pathogènes vaccinaux chez le chat

Agent Pathogène	Rage	FPV	FHV	FCV	FeLV
Persistance des anticorps maternels	<12 semaines	(1) 8-12 semaines (2) 16-20 semaines	2-10 semaines	10-14 semaines	6-8 semaines
Source(s)	(Frymus et al. 2009)	(1) (Scott, Csiza, Gillespie 1970) (2) (Jakel et al. 2012)	(Gaskell & Povey 1982)	(Johnson & Povey 1983)	(Jarrett, Russell, Stewart 1977) in (Frymus, al. 2017)

Les anticorps maternels, jusqu'à un certain seuil, permettent la protection des chatons face à des épreuves virulentes. Cependant, ils interfèrent avec la vaccination jusqu'à un seuil plus faible. Ils sont donc à l'origine d'une période qualifiée de « critique » (figure 20) pendant laquelle leur présence ne permet plus la protection passive des chatons et empêche leur protection active par la vaccination (Stone et al. 2020).

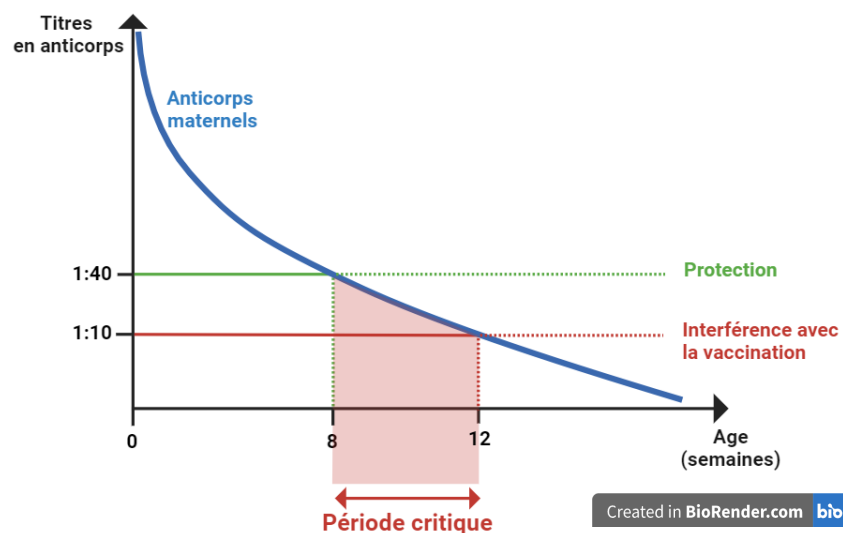


FIGURE 20 : Période critique et sensibilité chez le chaton d'après (Truyen et al. 2009)

La période critique chez le chaton est définie comme la période pendant laquelle les anticorps maternels présents chez le chaton ne sont plus en quantité suffisantes pour le protéger face à une infection (immunisation passive) mais interfèrent toujours avec le processus de vaccination (immunisation active). Les titres en anticorps utilisés pour illustrer ce concept sont ceux qui ont pu être mis en évidence chez le chat et neutralisant le FPV d'après (Lappin et al. 2002) ou interférant avec la vaccination selon (Sykes & Parrish 2021).

Réalisée sur <https://www.biorender.com/>, d'après (Truyen et al. 2009)

La problématique majeure soulevée par la présence de cette période « critique » est son imprévisibilité. Elle est variable d'un agent pathogène à un autre et pour un même agent pathogène, il existe une grande variabilité interindividuelle (qui dépend principalement de la prise colostrale à la naissance et du titre sérique de la mère), (Truyen et al. 2009 ; Sykes & Parrish 2021).

S'il n'est pas possible d'évaluer le statut immunitaire d'un chaton, il est important de :

- démarrer les vaccinations tôt pour les chatons à risque (peu protégés et/ou exposés). Les chatons à risque de faible protection maternelle sont les chatons n'ayant pas reçu une bonne prise colostrale à la naissance (abandonnés par exemple...) ou dont la mère ne possède pas ou peu d'anticorps protecteurs (non-vaccinée ou vivant dans un milieu à faible charge virale). Les chatons à risque élevé d'infection sont les chatons vivant en milieu à forte charge virale (en refuge ou en collectivité). La vaccination ne doit pas débuter avant quatre semaines d'âge car les risques de maladies vaccinales sont trop élevés chez les nouveau-nés.
- Administrer des vaccins le plus tard possible, c'est-à-dire poursuivre le protocole de primo-vaccination après une date à laquelle la quantité d'anticorps d'origine maternelle aura suffisamment diminué, pour les chatons possédant beaucoup d'anticorps maternels à la naissance (en particulier dans le cas des vaccins réplicatifs, plus sensibles aux anticorps maternels). Ce sont les chatons issus de mères vivant en milieu contaminé et ayant reçu une bonne prise colostrale. Pour ces chatons la vaccination précoce sera inefficace avant 12 semaines et deux injections à *minima* sont nécessaires pour une bonne primo-vaccination. Ainsi, le dernier rappel vaccinal doit avoir lieu après 16 semaines. (Truyen et al. 2009)
- Réduire les intervalles de rappels vaccinaux de 4 à 2 semaines chez les chatons vivant dans un environnement à risque élevé d'infection afin de diminuer la période critique.

Par conséquent, la WSAVA, l'AAHA/AAFP et l'ABCD recommandent (Stone et al. 2020 ; Day et al. 2016 ; ABCD 2020).

- ➔ La réalisation des vaccins dits essentiels dès 6-8 semaines. Les rappels doivent être effectués toutes les 2 à 4 semaines (en fonction du contexte et risque épidémiologique) jusqu'à 16 semaines au minimum. Deux injections à *minima* sont nécessaires pour la réalisation d'une primo-vaccination, et la dernière injection ne peut avoir lieu avant 16 semaines.
- ➔ Un premier rappel vaccinal, pour ces mêmes vaccins, est recommandé entre 26 semaines et 52 semaines d'âge. Historiquement, le premier rappel vaccinal était effectué par convenance à 52 semaines d'âge et il était considéré comme un moyen de stimuler une meilleure réponse immunitaire. Cependant, suite à la constatation d'échecs

vaccinaux et de la persistance d'anticorps maternels anti-FPV jusqu'à l'âge de 20 semaines (Jakel et al. 2012), on recommande désormais la réalisation du premier rappel vaccinal le plus tôt possible (26 semaines) afin de s'assurer qu'une réponse immunitaire protectrice se mette bien en place chez tous les chats, quel que soit la réussite de la primovaccination.

- ➔ La vaccination rage ne doit pas être débutée avant l'âge de 12 semaines (délai fixé par la réglementation (Règlement (UE) n° 576/2013 2013)). Une seule injection est nécessaire. Un premier rappel a lieu un an maximum après la primo-vaccination pour toutes les spécialités disponibles chez le chat actuellement.
- ➔ La vaccination FeLV peut être débutée à partir de huit semaines d'âge. Deux injections de primo-vaccination sont nécessaires et suffisantes puisque les anticorps maternels anti-FeLV ne persistent pas longtemps (six à huit semaines selon (Jarrett et al. 1977) *in* (Frymus, al. 2017)). Une injection sera faite un an après ces deux injections, puisque, du fait de l'absence de problématique d'interférence avec cette valence, il est inutile d'avancer cette injection à six mois d'âge.
- ➔ Le début de la primo-vaccination peut être adapté à chaque chaton en fonction du statut immunitaire de sa mère, de sa prise colostrale supposée et de son contexte environnemental mais cette évaluation reste imprécise. Dans un tel contexte, le recours à des tests sérologiques pourrait permettre d'évaluer plus précisément cette période charnière.

ii. Primo-vaccination chez l'adulte

(Stone et al. 2020), (Day et al. 2016), (ABCD 2020)

Un chat adulte (ici considéré comme un chat de plus de six mois) nécessite :

- une unique injection de vaccin FPV répliquatif ou rage.
- Deux injections de vaccins FCV et FHV ou FPV non-répliquatif espacées de deux à quatre semaines.
- Deux injections de vaccins FeLV espacées de trois à quatre semaines s'il est à risque d'exposition (sort, en contact avec un chat qui sort...) ou s'il a moins d'un an selon l'AAHA/AAFP qui considère le vaccin FeLV comme essentiel chez les chats de moins d'un an (en raison de leur plus grande sensibilité au virus).

Le premier rappel vaccinal, chez le chat ayant débuté sa primo-vaccination après six mois, est à réaliser un an après la dernière injection de primo-vaccination quelque que soit le vaccin concerné (délai à respecter de façon stricte dans le cadre de la rage).

iii. Rappels vaccinaux

(Stone et al. 2020), (Day et al. 2016), (ABCD 2020)

On distingue quatre schémas de recommandations en fonction des agents pathogènes concernés.

- **Calicivirose et Herpèsvirose (FCV et FHV)**

Les vaccins FCV et FHV font partis des vaccins essentiels du chat. Pour rappel, nous avons vu que la protection conférée par les vaccins atténués FCV et FHV n'est pas totale/ne protège pas les animaux d'une infection : elle protège les animaux face aux formes graves de maladie pendant trois ans et diminue l'excrétion virale pendant un an, d'après les travaux de (Jas et al. 2015). Les travaux de (Scott & Geissinger 1999) prouvent également la persistance d'une immunité partielle mais cliniquement significative jusqu'à 7,5 ans. Ainsi, il est recommandé par les instances susmentionnées :

- ➔ de revacciner les chats à risque élevé d'infection, reproducteurs, porteurs chroniques ou immunodéficients tous les ans. Les chats à risque plus élevé sont les animaux de refuge ou vivant en grande communauté, les chats qui peuvent être occasionnellement gardés en chatterie, qui ont accès à l'extérieur et/ou sont en contact avec d'autres chats ainsi que les chats vivant dans des zones à forte prévalence locale (Hofmann-Lehmann et al. 2022 ; Thiry et al. 2009).
Les revaccinations devraient, dans l'idéal, avoir lieu juste avant les périodes les plus à risque (garde en chatterie par exemple).
- ➔ De revacciner les chats à faible risque et en bonne santé tous les trois ans. Les chats à faible risque sont les chats vivant en intérieur strict avec peu ou pas de contact avec d'autres chats (notamment avec d'autres chats à risque).

- **Panleucopénie Féline (FPV)**

En raison de la forte immunité protectrice conférée par la vaccination FPV et de la plus faible sensibilité des chats adultes au virus, les rappels vaccinaux doivent être effectués à intervalle de trois ans, quelque que soit l'environnement dans lequel vit le chat (Scott & Geissinger 1999 ; Gore et al. 2006).

- **Leucose (FeLV)**

Il est possible de dépister le FeLV avant vaccination afin d'éviter les échecs vaccinaux et puisque le vaccin ne présente plus aucun intérêt dans ce cas (Helfer-Hungerbuehler et al. 2015).

Aucune publication ne permet de prouver une immunité supérieure à un an ou deux ans après primo-vaccination, selon le type de vaccin utilisé, ce qui pousse les fabricants à recommander des rappels annuels. Cependant, chez les chats de plus d'un an, la susceptibilité au virus étant plus faible (Wilson et al. 2012), les recommandations des instances divergent.

- La WSAVA recommande la réalisation de rappels tous les deux à trois ans après primo-vaccination et un premier rappel à 1 an (chez les chats à risque d'exposition uniquement).
- L'AAHA/AAFP recommande la réalisation du vaccin FeLV chez tous les chats jusqu'à un an (considéré comme essentiel puisque les chats sont plus sensibles à cette période) puis tous les ans chez les chats à risque uniquement.
- L'ABCD recommande la réalisation de rappels annuels jusque trois ans puis tous les deux à trois ans chez les chats à risque d'exposition uniquement.

- **Rage**

Concernant la vaccination rage, le protocole vaccinal doit strictement suivre soit les indications présentes dans le RCP du vaccin, soit les législations locales qui prévalent dans certains pays. La fréquence des rappels ultérieurs au premier rappel annuel dépend des spécialités et il convient de se référer aux RCP. La fréquence des rappels est de trois ans pour la plupart des vaccins commercialisés, à l'exception de Versiguard® Rabies (deux ans) et Nobivac® Rage (un an).

iv. Recommandations et RCP

(Day et al. 2016)

Les recommandations vaccinales concernant les vaccins félines, émises par la WSAVA, l'AAHA/AAFP et l'ABCD sont résumées dans le tableau XV.

TABLEAU XV : Résumé des protocoles de vaccinations raisonnés proposés par la WSAVA, l'AAHA/AAFP et l'ABCD

Agent vaccinal Voie parentérale	Primovaccination chez le jeune	Primovaccination chez l' adulte	Premier rappel/Dernière primovaccination	Rappels vaccinaux	Contre- indications
FPV souche inactivée adjuvée ou non	A partir de 6-8 semaines	2 injections à 2-4 semaines d' intervalle	<ul style="list-style-type: none"> Jeune : entre 6 mois et 1 an d' âge Adulte : 1 an après primovaccination 	Rappels tous les 3 ans	Usage possible chez chattes gestantes si nécessité absolue
FPV souche atténuée	Injections toutes les 2 à 4 semaines jusqu' à 16 semaines minimum 2 injections minimum	(sauf FPV réplicatif : 1 injection seulement)		<ul style="list-style-type: none"> Chats à faible risque : Rappels tous les 3 ans Chat à risque élevé : Rappels tous les ans 	Interdiction chez femelles gestantes Chat FIV + ou FeLV +
FHV et FCV Souches atténuées ou inactivées (adjuvées ou non)					
FeLV souche inactivée adjuvée	A partir de 8 semaines		Premier rappel 1 an après la primovaccination	Rappels tous les 2-3 ans sauf : Rappels annuels chez chats à risque (AAHA/AAFP) Rappels annuels jusque 3 ans d' âge (ABCD)	Ne pas vacciner les chats FeLV +
FeLV recombinant Canarypoxvirus	2 injections espacées de 3-4 semaines				
Rage souche inactivée adjuvée ou recombinante (Canarypoxvirus)	A partir de 12 semaines 1 seule injection		Premier rappel 1 an après la primovaccination max	Selon DOI des RCP : tous les 1 à 3 ans OU selon législation locale (intervalle le plus petit)	Interdiction chez les animaux sous surveillance sanitaire

Le RCP d'un vaccin est un document rassemblant des informations sur l'efficacité, la sûreté et la qualité d'un vaccin évaluées par son fabricant dans l'optique de sa commercialisation. On doit y retrouver des informations sur les pratiques d'utilisation recommandées, la OOI ainsi que la DOI et donc les protocoles vaccinaux recommandés par le fabricant. Chez les animaux de compagnie, jusque récemment, les DOI minimales étaient évaluées à un an (par commodité et habitude), obligeant les fabricants à recommander des rappels vaccinaux annuels. Certains vaccins arborent désormais des DOI de trois ans.

Cependant, les praticiens font parfois face à un dilemme lors de l'usage de vaccins dont les RCP recommandent toujours des rappels annuels vaccinaux tandis que les recommandations actuelles s'appuyant sur les dernières connaissances scientifiques sur le sujet conseillent la réalisation de rappels vaccinaux triennaux.

Dans un tel cas de figure, la WSAVA recommande l'utilisation des vaccins selon les dernières recommandations, et en dépit des recommandations du fabricant, seulement après accord éclairé des propriétaires (et une trace de cette discussion doit apparaître dans le dossier médical).

L'usage des nouvelles recommandations devrait être couplé à une surveillance locale des agents pathogènes ciblés afin de les adapter au mieux au contexte épidémiologique local.

L'AAHA rappelle que les recommandations vaccinales doivent être adaptées à chaque cas puisque le recours à la vaccination résulte d'une décision éclairée entre les risques et les bénéfices associés à la vaccination pour chaque animal et pour chaque agent pathogène concerné. Il s'agit de déterminer avec le propriétaire la probabilité que son chat a de rencontrer l'agent pathogène, d'être infecté et de subir des symptômes/d'être exposé à une maladie (Stone et al. 2020).

En résumé, les nouvelles recommandations tendent à élargir les intervalles de vaccination afin de limiter la sur-vaccination inutile des animaux de compagnie et vont dans le sens d'un recours aux tests sérologiques vaccinaux.

3. Intérêt des tests sérologiques pour les populations à risque

On distingue deux types de populations à risque : les populations à risques d'effets adverses vaccinaux augmentés (ayant des antécédents de réactions post-vaccinales par exemple), pour lesquels il convient de réduire les injections vaccinales, et les populations à risque infectieux augmenté. Pour ces animaux, il peut être nécessaire d'adapter les protocoles de vaccination et le recours à des tests sérologiques pourrait représenter un intérêt. Ces derniers peuvent être utilisés au sein des intervalles de revaccination afin de s'assurer qu'un animal à risque soit bien protégé et ne nécessite pas que ces intervalles soient raccourcis. Ils peuvent

également être utilisés à échéance de ces intervalles afin de déterminer la nécessité de revaccination ou la possibilité d'élargir ces intervalles. Bien sûr, cette dernière possibilité ne peut légalement pas s'appliquer au cadre de la vaccination antirabique.

i. En fonction du stade physiologique

- **Jeune chat :**

Chez le chaton de moins de 6 semaines, le recours à la vaccination est fortement déconseillé (mauvaise homéostasie, immunogénicité des vaccins et risque de maladie vaccinale augmentée *etc...*), (Larson & Schultz 2021 ; ABCD 2020).

La problématique majeure de la vaccination chez le jeune chat est la présence d'anticorps maternels pouvant interférer avec l'efficacité de la vaccination jusqu'à 18-20 semaines. (Jakel et al. 2012) Il existe une variabilité interindividuelle si importante à ce sujet que, sans test sérologique, il est impossible de prévoir la période critique pendant laquelle un chaton peut être sensible à l'infection et/ou résistant à la vaccination pour un certain agent infectieux.

L'utilisation des tests sérologiques est cependant limitée par l'aspect financier puisque, la détection d'une période de sensibilité infectieuse et/ou vaccinale pourrait nécessiter l'usage de plusieurs tests par chaton (coût unitaire indisponible), à multiplier par le nombre de chatons d'une portée et à additionner aux autres frais nécessaires (consultation, prise de sang, vaccination, identification, dépistages ...). Par ailleurs, la nécessité de réaliser des prélèvements sanguins fréquents chez les chatons, acte qui n'est pas facile à réaliser et peut être une source de stress, représente une autre limite.

La réalisation de courbes de décroissance des anticorps spécifiques à chaque agent pathogène et fonction des titres sériques initiaux en anticorps pourrait représenter la solution à ces problèmes. Ainsi, un seul test sérologique pourrait permettre d'évaluer l'évolution du statut immunitaire « passif » du chaton et d'adapter le protocole vaccinal à chaque chaton. Mais là encore, une problématique persiste, et pas des moindres : il n'existe aucune donnée précise permettant de prédire à partir de quel titre en anticorps maternels sériques on peut s'attendre à ce qu'une vaccination engendre une immunisation protectrice efficace. Toutefois, l'ABCD recommande le recours à des tests plus précis, réalisés en laboratoire, dans le but de déterminer l'âge optimal pour débuter une vaccination chez le jeune chat (ABCD 2020).

A défaut de mieux, l'âge de début de vaccination peut également être calculé en fonction du titre sérique de la mère et des demi-vie des anticorps maternels bien que ce calcul soit approximé par l'absence de prise en compte de la prise colostrale du jeune (Egberink et al. 2020).

Enfin, les résultats de tels tests pourraient avoir peu de conséquences sur le calendrier de vaccination si ceux-ci confirmaient l'impossibilité de vacciner pour un agent pathogène (présence d'anticorps maternels anti-FHV par exemple) mais la nécessité de vacciner pour un

autre agent pathogène dont la vaccination est, en pratique, indissociable (pas d'anticorps maternels anti-FCV par exemple). Dans la pratique, cela serait possible en fonction du statut immunitaire de la mère et des antigènes auxquels elle a pu être exposée (par l'environnement ou la vaccination).

- **Chatte gestante :**

Dans le cas d'une femelle gestante, il est important d'évaluer les risques et bénéfices de la vaccination. L'innocuité des vaccins étant rarement évaluée chez les femelles gestantes et en raison des risques théoriques de maladies vaccinales chez le fœtus, le recours à la vaccination, et *a fortiori* le recours à des vaccins atténués, est contre-indiqué sur des chattes ayant déjà été préalablement vaccinées (Larson & Schultz 2021).

L'usage des tests sérologiques permettrait de déterminer le statut sérologique des chattes gestantes et de limiter au maximum le recours à des vaccinations inutiles lors de cette période. Ces tests permettraient de comparer les risques infectieux (risque élevé en refuge) et vaccinaux afin de décider de recourir ou non à une vaccination.

- **Chats âgés :**

Aucune preuve scientifique ne permet d'avancer que les chats âgés devraient recevoir un programme de vaccination particulier s'ils ont bien été régulièrement vaccinés, c'est-à-dire selon les protocoles de vaccinations adaptés depuis le plus jeune âge (Day et al. 2016).

Chez les chats âgés, on observe la persistance de titres sériques d'anticorps vaccinaux protecteurs et donc le maintien d'une bonne mémoire immunitaire aux vaccins essentiels. En revanche, les animaux âgés présentent plus de difficultés à développer une réponse immunitaire primaire face à de nouveaux antigènes (Day 2010). En effet, une étude de (Mansfield et al. 2004) réalisée sur 2 038 sérums félines montre que les chats vaccinés pour la première fois contre la rage à un âge plus avancé échouent plus fréquemment à obtenir les titres sériques en anticorps antirabiques minimaux nécessaires pour les déplacements internationaux d'animaux ($p < 0,001$; test ANOVA).

Il est donc important de miser sur la bonne mise en place d'une réponse immunitaire dès le plus jeune âge afin qu'elle persiste chez les animaux les plus âgés plutôt que de débiter une vaccination tardivement chez des animaux déjà âgés.

Les animaux âgés étant à la fois moins sensibles aux infections et possédant probablement une bonne immunité humorale mémoire s'ils étaient régulièrement vaccinés étant jeunes, le recours à l'utilisation des tests sérologiques chez les animaux séniors/âgés est recommandé par la WSAVA/AAFP afin de déterminer la nécessité de revacciner les animaux contre le FPV (Day et al. 2016). Pour rappel, la WSAVA ne recommande pas l'usage des tests sérologiques vaccinaux dans la cadre de l'évaluation de l'immunité anti-FCV et anti-FHV.

Dans le cas d'une primovaccination chez un chat âgé, en revanche, l'ABCD recommande la réalisation d'un rappel de primovaccination supplémentaire entre trois à quatre semaines

après la dernière injection de primovaccination, même dans le cadre des vaccins ne nécessitant qu'une seule injection de primo-vaccination chez l'adulte (FPV et rage), afin de maximiser les chances de mettre en place une immunité protectrice suffisante (ABCD 2020 ; Hartmann et al. 2022).

ii. Cas des animaux de refuge

Les refuges pour animaux font face à de nombreuses difficultés dans la gestion des maladies contagieuses du chat (Day et al. 2016) : les densités sont élevées, les entrées et sorties nombreuses et les informations concernant les animaux accueillis sont inexistantes la plupart du temps. Enfin, lors des périodes de naissance, de nombreux chatons sont présents, et ceux-ci sont particulièrement sensibles à certaines maladies infectieuses, d'autant plus que la prise colostrale n'a pas forcément pu être assurée.

Le risque d'épidémie est donc élevé dans ces populations. La probabilité d'exposition à une maladie infectieuse est proportionnelle au nombre ou à la densité de chats dans le foyer. (Stone et al. 2020) L'éradication des maladies n'étant pas possible dans un tel contexte, des mesures doivent être mises en place afin de limiter la propagation de ces agents pathogènes. Outre les mesures de biosécurité, ces mesures peuvent nécessiter (Day et al. 2016 ; Stone et al. 2020 ; ABCD 2020) :

- le dépistage des animaux à risque ou protégés contre le FPV par le biais de tests sérologiques recommandé par la WSAVA et l'ABCD (Day et al. 2016 ; Egberink et al. 2020 ; ABCD 2020) :
 - Lors de l'introduction d'un animal dans un refuge, *a fortiori* si une épidémie de FPV y sévit, ces tests permettent de connaître le statut sérologique des nouveaux arrivants au passif inconnu et donc la sensibilité ou non de ces animaux aux maladies fréquemment rencontrées en refuge et le besoin ou non de les protéger par la vaccination. Les animaux séropositifs peuvent entrer dans le refuge tandis que les animaux séronégatifs devraient être vaccinés et gardés en famille d'accueil jusqu'à séroconversion. Ils ne doivent pas entrer dans le refuge tant qu'ils ne seront pas séropositifs.
Attention toutefois, puisque ces tests ne permettent pas de distinguer si une séroconversion est la conséquence d'une vaccination ou d'une rencontre avec un agent pathogène. Chez le jeune, il convient d'être d'autant plus prudent puisque la présence d'anticorps peut également être la conséquence du transfert passif d'anticorps maternels et ne pas garantir une protection de longue durée.
 - Dans le cas d'une flambée épidémique de FPV, tous les animaux devraient être testés. Les animaux sensibles (séronégatifs) devraient être séparés des animaux séropositifs, vaccinés et retestés afin de confirmer une séroconversion. La durée minimale de leur isolement est celle de la période d'incubation du FPV (deux à sept jours en moyenne).

- Pour les autres valences (FCV, FHV), pour lesquels la WSAVA ne recommande pas le recours aux tests sérologiques, et dans un environnement à risque/contaminé :
 - De commencer les programmes de vaccination le plus tôt possible chez les chatons soit entre quatre et six semaines et d'effectuer des rappels toutes les deux semaines jusqu'à vingt semaines pour la primovaccination
 - D'effectuer des rappels vaccinaux même chez les chats adultes séropositifs, afin de stimuler l'immunité et de réduire l'excrétion virale en cas d'infection.

iii. Immunosuppression

Les vaccins ne peuvent pas générer d'immunité protectrice chez les animaux dont les fonctions immunes sont compromises. Parmi les causes d'immunodéficiência on peut nommer (Truyen et al. 2009 ; Hartmann et al. 2022) :

- les déficits nutritionnels,
- les immunodéficiencies congénitales (rarement rapportées chez le chat),
- les immunodépressions acquises d'origine infectieuses (FIV, FeLV),
- les immunodépressions acquises d'origine néoplasique,
- les immunodépressions acquises d'origine iatrogène (médicaments immunosuppresseurs ou cytostatiques),
- les maladies systémiques chroniques,
- le stress environnemental.

Dans tous les cas, des efforts doivent être fournis afin de prévenir l'exposition de ces chats à des agents pathogènes avant de considérer leur vaccination. Si l'exposition ne peut pas être prévenue, ce qui est généralement le cas des vaccins essentiels du chat d'intérieur, alors la vaccination doit être réalisée. Dans ce cas, l'usage des vaccins inactivés, puisque plus sécuritaires, est recommandée. Le risque de répllication virale et de maladie vaccinale associée est trop important chez les chats immunodéprimés pour permettre l'usage de vaccins atténués (Stone et al. 2020 ; Truyen et al. 2009 ; Frymus et al. 2009).

- **Origine infectieuse (FIV, FeLV)**

Les chats atteints par les virus FeLV et FIV (*Feline Immunodeficiency Virus*) peuvent présenter des immunodéficiencies secondaires respectivement soit à une infection de l'ensemble des lymphocytes (lymphocytes B, TCD4+ et TCD8+) soit à une infection des lymphocytes TCD4+ uniquement (Hartmann et al. 2021 ; Hosie et al. 2009). Cependant, les chats infectés par des rétrovirus peuvent présenter une phase asymptomatique de longue durée sans immunodépression associée (Hartmann et al. 2022) et les risques d'infection par le FPV ou du tractus respiratoire (FCV et FHV) sont élevés (pour rappel, agents infectieux fréquents, à

prévalence élevée). Ainsi, la vaccination des chats infectés par des rétrovirus (et possiblement immunodéprimés) ne doit pas être écartée.

Il existe une grande source de préoccupation concernant les chats infectés par le FIV : la stimulation des lymphocytes TCD4+ infectés par le virus, lors d'une vaccination, stimule également la réplication du virus *in vitro* et *in vivo* ce qui pourrait accélérer la progression de l'infection et le développement de la maladie. L'ABCD recommande donc d'éviter la vaccination des chats FIV+ vivant dans un environnement à faible risque (intérieur strict) et de réaliser des tests sérologiques afin d'évaluer les titres sériques en anticorps anti-FPV afin de déterminer la nécessité d'une revaccination. Cependant, si l'exposition au FPV, FCV et FHV ne peut être exclue, on considère que les risques associés aux développements de ces maladies chez les chats séropositifs sont plus importants que les risques associés à la vaccination. Surtout considérant qu'une infection naturelle, au même titre qu'une vaccination, pourrait induire une progression du FIV. L'ABCD recommande alors la réalisation des vaccins essentiels uniquement et à l'aide de vaccins inactivés (Hartmann et al. 2022 ; Thiry et al. 2009).

Les chats atteints par la leucose (FeLV positifs) ne peuvent possiblement pas développer de réponse immunitaire suffisante après vaccination. (Frymus et al. 2009) Pour rappel, il n'existe aucun intérêt à vacciner un chat infecté persistant par le FeLV contre le FeLV en termes de qualité ou de durée de vie (Helfer-Hungerbuehler et al. 2015). Concernant, les autres vaccinations, l'ABCD recommande la réalisation des vaccins essentiels chez les chats à faible risque (intérieur strict) à l'aide de vaccins inactivés puisque, à la différence du FIV, une progression de la maladie n'est pas suspectée en cas de vaccination. Toutefois, puisque la protection conférée par la vaccination risque de ne pas être aussi efficace et durable que chez un chat en bonne santé, l'ABCD recommande la réalisation de tests sérologiques anti-FPV afin de déterminer la nécessité de revacciner plus régulièrement (tous les ans ou tous les six mois) ou de réduire spontanément les intervalles de rappels vaccinaux (Hartmann et al. 2022 ; Frymus et al. 2009).

- **Origine iatrogène**

Pour les chats recevant des corticostéroïdes ou des médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, chimiothérapie ...), le besoin de vaccination et les risques associés doivent être considérés avec attention.

Les corticostéroïdes ne devraient pas induire d'immunosuppression à dose modérée sur de courtes périodes par comparaison avec les études réalisées chez le chien. Cependant, il n'existe que peu d'études à ce sujet chez le chat. Par mesure de précaution, l'usage concomitant de corticostéroïdes et de vaccins est à éviter (Frymus et al. 2009). L'ABCD recommande d'attendre au moins trois mois après l'arrêt d'une corticothérapie avant de reprendre une vaccination pour les chats ayant reçu une forte dose de glucocorticoïdes pendant une durée de plus de deux semaines. Si une corticothérapie doit être maintenue sur le long terme, l'ABCD recommande l'usage de vaccin inactivés selon les protocoles habituels. Chez les chats recevant de faibles doses de glucocorticoïdes, la vaccination ne représente pas

de risque. Bien que les études s'accordent sur l'association entre une diminution des titres en anticorps sériques et la prise de corticoïdes, elles ne s'accordent pas quant à la dose de glucocorticoïdes et la durée nécessaires afin de provoquer une immunosuppression. Toutefois, de nombreux cliniciens considèrent une dose de prednisolone de 2 mg/kg SID (reçu une fois par jour) comme immunosuppressive. Dans tous les cas, le recours aux tests sérologiques anti-FPV est recommandé afin de s'assurer de la bonne protection de ces chats (Hartmann et al. 2022).

Les chats recevant de la ciclosporine devraient être vaccinés soit avant la mise en place du traitement soit trois mois *a minima* après la fin du traitement. Au besoin, ces chats peuvent cependant recevoir des rappels vaccinaux en cours de traitement. L'ABCD recommande également le recours aux tests sérologiques anti-FPV dans ce cadre (Hartmann et al. 2022).

Pour les chats recevant des chimiothérapies, malgré l'absence de données à ce sujet, et d'après les recommandations formulées en médecine humaine, l'ABCD recommande le recours à la vaccination avant le début de tout traitement (*a minima* deux semaines avant). Si ce n'est pas possible, le recours à la vaccination devrait être retardé à moins trois mois après la fin de la chimiothérapie. Chez les chats présentant des tumeurs immunosuppressives ou recevant des traitements chimiothérapeutiques ne pouvant être interrompus, le recours aux tests sérologiques anti-FPV est recommandé par l'ABCD afin de déterminer le statut immunitaire du chat concerné et d'évaluer l'efficacité et l'intérêt d'une vaccination et/ou d'envisager une revaccination en fonction de la balance bénéfices/risques de chaque individu. Le recours à la vaccination en cours de chimiothérapie doit être évité autant que possible puisque la réponse humorale associée risque d'être faible et sans intérêt pour l'animal (Hartmann et al. 2022).

iv. Maladies chroniques et maladies aiguës

Chez les chats souffrant de maladies chroniques stables (maladies rénales chroniques, diabète, hyperthyroïdie ...) à faible risque (intérieur strict) et régulièrement vaccinés jusqu'à lors, la vaccination devrait être évitée à moins qu'un déficit en anticorps anti-FPV ait été mis en évidence par le biais de tests sérologiques selon l'ABCD. En revanche, ces chats doivent être vaccinés régulièrement s'ils sont à risque d'exposition puisqu'ils présentent un risque plus élevé d'infection vis-à-vis de nombreux agents pathogènes. Les protocoles vaccinaux et fréquences de rappels sont les mêmes que ceux appliqués chez les animaux en bonne santé. L'ABCD recommande la réalisation de tests sérologiques anti-FPV afin de confirmer la protection associée à une vaccination et/ou de déterminer la nécessité de revacciner un individu (Hartmann et al. 2022).

De même, l'ABCD recommande l'usage des tests sérologiques anti-FPV chez les chats aspléniques (ayant subi une splénectomie) puisque l'efficacité d'une vaccination peut être moindre chez ces chats (Hartmann et al. 2022).

Les chats souffrant de maladies aiguës ne doivent pas être vaccinés (Frymus et al. 2009 ; Truyen et al. 2009).

4. Quel usage en pratique ?

i. Intérêts et limites

Un raccourci est souvent fait entre consultation de médecine préventive (bilan de santé annuel) et vaccination par la clientèle, cette dernière pouvant parfois résumer l'intérêt de la visite par la réalisation d'actes (de vaccination). Cependant, chez le chat, les recommandations vaccinales ont été mises à jour récemment, sur la base des dernières connaissances scientifiques. L'injection de vaccins n'est pas forcément recommandée : la décision d'administrer ou non un ou plusieurs vaccins dépend du résultat de l'analyse de risque établie par le vétérinaire. En dépit de ses intérêts, la vaccination comporte des risques que l'on cherche à limiter au strict nécessaire. Par conséquent, dans certains cas, les chats ne recevront qu'une injection tous les trois ans, et certains vétérinaires sont inquiets quant au risque de diminution des visites annuelles préventives qui pourrait résulter de cette diminution de fréquence de vaccination, ce qui pourrait, *in fine*, se traduire par la diminution de qualité des soins proposés.

Dans ce contexte, le recours aux tests sérologiques pourrait s'avérer intéressant, s'il permettait d'identifier les animaux nécessitant une injection (ou de déterminer si celle-ci peut encore être repoussée). Pour évaluer l'immunité des chats face au FPV, ces tests peuvent s'appliquer à :

- tous les individus afin de s'assurer de la possibilité d'élargir les intervalles de revaccination (utilisés en fin d'intervalle de vaccination). C'est la seule recommandation chez les individus en bonne santé vivant dans un environnement à faible risque infectieux.
- Des individus à risque infectieux augmenté (vivant en environnement à risque, plus sensibles du fait de leur statut physiologique ou d'un système immunitaire affaibli par des traitements ou des maladies chroniques par exemple). Les tests sérologiques peuvent être utilisés afin de s'assurer qu'un animal ne soit pas sensible à une épreuve virulente et donc ne nécessite pas de vaccination plus fréquente que celle recommandée par les nouveaux intervalles de revaccination (donc utilisés au cours de ces intervalles).
- Des individus à risque vaccinal augmenté (âge, antécédents de réactions vaccinales ...) Les tests sérologiques sont alors utilisés afin de limiter au maximum le recours à la vaccination (donc utilisés en fin d'intervalle de revaccination).

Ces catégories ne sont pas mutuellement exclusives et des animaux à risque infectieux augmenté peuvent également présenter des risques vaccinaux augmentés (chats infectés par des rétrovirus par exemple). Les tests sérologiques présentent alors plusieurs intérêts.

Dans le cadre de la rage, les sérologies sont utilisées, chez les animaux, non pas pour décider de la nécessité ou non de vacciner l'animal, mais pour s'assurer que la vaccination réalisée dans les semaines précédentes a permis d'atteindre un seuil suffisant indiquant que l'animal sera protégé en cas de contact avec le virus rabique. Les rappels doivent être faits par la suite selon les recommandations du fabricant indiquées dans les RCP. Cet usage des tests sérologiques s'inscrit dans un cadre légal et est obligatoire pour les mouvements d'animaux transfrontaliers vers des pays considérés à risque. Il présente un coût important : le coût de la réalisation de ces tests en laboratoire agréé s'élève à plus d'une centaine d'euros.

Malheureusement, comme nous l'avons vu, ces tests présentent un certain nombre de défauts et d'écueils.

- Déjà, du point de vue de l'information qu'ils fournissent : l'information n'est que parcellaire, puisque ces tests ne permettent d'investiguer que la composante humorale de la réponse immunitaire (alors que la protection anti-infectieuse repose aussi sur la composante cellulaire), ce qui, pour certaines maladies, pose un véritable problème. Par ailleurs, même dans les contextes dans lesquels une corrélation entre la réponse humorale et la protection de l'individu a bien été établie, le fait de voir un titre sérique en anticorps passer sous un certain seuil ne signifie pas forcément qu'un animal n'est plus protégé.
- Ils peuvent s'avérer aussi coûteux que la réalisation d'une injection de vaccin (leur coût, indisponible en ligne, pouvant même s'additionner au coût d'une revaccination si celle-ci est nécessaire).
- Leur usage dépend de la demande de la clientèle. Cependant, les tests sérologiques vaccinaux PoC ne sont pas conditionnés par un usage individuel. Ils pourraient donc représenter un investissement non rentable voir préjudiciable si les puits non utilisés venaient à être perdus par non-utilisation avant péremption.
- En cas de rupture vaccinale (qui sont de plus en plus fréquentes), il ne serait plus possible de séparer la valence P (FPV) des deux autres (FCV, FHV). Aussi, les vaccins ne contenant plus que la valence P ne sont plus disponibles (donc, s'il fallait refaire cette valence, il faudrait alors obligatoirement ajouter les valences RC, même si celles-ci ne sont pas nécessaires).
- La réalisation de prélèvements sanguins chez le chat n'est pas toujours facile à mettre en place et dépend de la coopérativité de l'animal. Face à un animal non-coopératif en bonne santé, il n'existe aucun intérêt à insister pour la réalisation d'un prélèvement sanguin en mettant en danger le personnel soignant et en apportant plus de stress que nécessaire à un animal pour qui, l'intérêt de ce prélèvement est faible.

- Les délais nécessaires pour obtenir les résultats constituent aussi un frein. Si un prélèvement est envoyé à un laboratoire pour analyse, les résultats ne seront connus qu'au bout de plusieurs jours, obligeant le propriétaire à ramener l'animal plus tard. Des tests rapides ont été développés (ImmunoComb Feline VacciCheck® distribué par Kitvia) et sont réalisables en une trentaine de minutes environ. Ce temps pourra être jugé acceptable dans certains cas, mais toujours trop long pour d'autres (nécessité de rester au moins 45 min dans la structure, ce qui sera déjà trop long pour certains animaux et/ou propriétaires).

Malgré toutes ces limites, les vétérinaires qui proposent le recours à des tests sérologiques rapportent que cela est très apprécié par leurs clients pouvant avoir des craintes au sujet de la fréquence de vaccination de leurs animaux (Day et al. 2016).

ii. *Perspective des vaccins DIVA ?*

La particularité des vaccins DIVA (*Differentiation of Infected from Vaccinated Animals* ou Différenciant Animaux Infectés et Vaccinés) est qu'ils induisent, volontairement, une réponse immunitaire différente de la réponse immunitaire induite par une infection naturelle par l'agent pathogène. Ainsi, lors de tests sérologiques, on peut différencier un animal infecté d'un animal vacciné. Pour ce faire, on repère un ou plusieurs antigènes de l'agent pathogène qui induisent la production d'anticorps mais qui n'ont pas d'intérêt dans la mise en place de l'immunité protectrice ou qui peuvent avoir des effets délétères. Ces antigènes sont ensuite retirés du vaccin. Ainsi, si des anticorps contre ces antigènes sont détectés chez un animal, on peut être sûr que celui-ci a été infecté par le virus. *A contrario*, s'il ne présente pas d'anticorps contre ces antigènes mais d'autres anticorps contre des antigènes utilisés dans le vaccin, on peut conclure sur le statut vaccinal de l'animal. L'identification des animaux infectés est importante dans les zones à risque d'endémies sanitaires ou économiquement dangereuses nécessitant l'isolement et/ou l'abattage systématique des animaux infectés. L'apparition de vaccins DIVA permet de tolérer l'usage de la vaccination préventive dans ces zones à risque puisqu'elle ne met pas en danger l'identification des animaux potentiellement porteurs (Deb et al. 2016).

Toutefois, chez le chat, le recours à ce type d'approche ne présente que peu d'intérêt, les tests sérologiques n'étant pas recommandés du fait de l'absence de corrélation entre le dosage des anticorps et la protection vaccinale (FHV, FCV). Ces nouvelles technologies ne présentent pas non plus d'intérêt dans le cadre de la vaccination antirabique puisque les animaux infectés ne présentent pas ou très tardivement de séroconversion pouvant être confondue avec une séroconversion vaccinale. L'intérêt d'une approche DIVA est donc restreint à la vaccination des animaux vis-à-vis du FPV pour le moment, bien qu'elle ne soit pas indispensable (utilisation d'autres méthodes diagnostiques au besoin) et que son développement reste coûteux.

CONCLUSION

Dans un contexte de remise en question des protocoles vaccinaux et des pratiques médicales vétérinaires passées et actuelles et dans un souci de limiter les risques associés à la vaccination sans perdre les bénéfices qu'elle peut apporter, les vétérinaires peuvent envisager de recourir à des tests sérologiques vaccinaux avant de vacciner les chats.

Toutefois, la réponse immunitaire stimulée par une injection vaccinale ne peut pas être réduite à la présence des seuls anticorps sériques. D'autres mécanismes immunitaires, dont l'importance varie d'un agent infectieux à l'autre, ou d'un vaccin à l'autre sont impliqués. Pour autant, bien qu'elle ne soit pas l'unique mécanisme immunitaire en jeu, la réponse humorale vaccinale d'un animal peut être corrélée à sa protection face à une épreuve virulente : c'est le cas pour les infections aux FPV (Feline Pan/eukopenia virus) et RABV (Rabies virus) chez le chat. Pour les autres agents pathogènes félines vis-à-vis desquels des vaccins sont disponibles en France (FeLV, FCV et FHV), l'intérêt des tests sérologiques est limité et il pourrait être judicieux de recourir à d'autres méthodes d'évaluation de l'immunité.

Les tests sérologiques antirabiques permettent d'évaluer la qualité d'une vaccination et sont utilisés dans le cadre d'échanges internationaux d'animaux : les tests sont obligatoires pour voyager dans certains pays. Les analyses sont alors réalisées dans des laboratoires agréés. Les tests sérologiques antirabiques ne permettent cependant pas de conclure sur la nécessité de revacciner ou non un animal. Le protocole vaccinal doit respecter la réglementation locale et/ou les recommandations du fabricant.

Les tests sérologiques anti-FPV permettent bien d'évaluer la qualité d'une vaccination et donc *a priori* d'espacer les intervalles de vaccination pour limiter des injections inutiles qui, bien que sécuritaires, ne sont pas sans risque. Cette application présente un intérêt particulier dans le cas d'animaux à risque, par exemple, ceux ayant déjà présenté des réactions vaccinales, les animaux immunodéprimés, jeunes ou âgés... Des données complémentaires seraient nécessaires pour valider leur intérêt dans le cadre de la vaccination des jeunes animaux, via la mesure des anticorps d'origine maternelle. Finalement, ces tests présentent un intérêt majeur dans la gestion sanitaire des refuges et chatteries en permettant la détection d'animaux sensibles ou résistants au FPV lors de crises épidémiques ou lors de l'introduction de nouveaux animaux, même si la fiabilité des tests sérologiques réalisables « au chevet du patient » n'est pas aussi bonne que celle des tests gold-standard et qu'ils sont moins reproductibles. L'interprétation de leurs résultats doit donc se faire prudemment.

Dans la pratique, l'usage des tests sérologiques dans le cadre de la vaccination est restreint pour de nombreuses raisons : économiques, de gestion du temps, d'adéquation entre le test et la protection. Enfin, la capacité de réalisation de ces tests dépend également du tempérament de chaque chat et de sa coopérativité.

BIBLIOGRAPHIE

ABCD, 2020. Vaccine recommendations for cats according to their lifestyle. *ABCD cats & vets* [en ligne]. février 2020. [Consulté le 21 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.abcdcatsvets.org/portfolio-item/factsheets-tools-for-vaccine-recommendations/>

ABELA-RIDDER, Bernadette, KNOPF, Lea, MARTIN, Stephen, TAYLOR, Louise, TORRES, Gregorio et BALOGH, Katinka De, 2016. 2016: the beginning of the end of rabies? *The Lancet Global Health*. 1 novembre 2016. Vol. 4, n° 11, pp. e780-e781. DOI 10.1016/S2214-109X(16)30245-5.

ADRIANSE, Katherine, FIRESTONE, Simon M., LYNCH, Michael, RENDALL, Anthony R, SUTHERLAND, Duncan R., HUFSCHEMID, Jasmin et TRAUB, Rebecca, 2020. Comparison of the modified agglutination test and real-time PCR for detection of *Toxoplasma gondii* exposure in feral cats from Phillip Island, Australia, and risk factors associated with infection. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*. 1 août 2020. Vol. 12, pp. 126-133. DOI 10.1016/j.ijppaw.2020.05.006.

ALHABBAB, Rowa Yousef, 2018. *Basic Serological Testing* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. [Consulté le 8 juillet 2023]. Techniques in Life Science and Biomedicine for the Non-Expert. ISBN 978-3-319-77693-4. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-77694-1>

AUBERT, M., 1992. Practical significance of rabies antibodies in cats and dogs: -EN- -FR- -ES-. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 1 septembre 1992. Vol. 11, n° 3, pp. 735-760. DOI 10.20506/rst.11.3.622.

BARRS, Vanessa R., 2019. Feline Panleukopenia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. juillet 2019. Vol. 49, n° 4, pp. 651-670. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.02.006.

BERGMANN, Michèle, SCHWERTLER, Stephanie, REESE, Sven, SPECK, Stephanie, TRUYEN, Uwe et HARTMANN, Katrin, 2018. Antibody response to feline panleukopenia virus vaccination in healthy adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 décembre 2018. Vol. 20, n° 12, pp. 1087-1093. DOI 10.1177/1098612X17747740.

BERGMANN, SPECK, RIEGER, TRUYEN, et HARTMANN, 2019. (a) Antibody Response to Feline Calicivirus Vaccination in Healthy Adult Cats. *Viruses*. 31 juillet 2019. Vol. 11, n° 8, pp. 702. DOI 10.3390/v11080702.

BERGMANN, Michèle, SCHWERTLER, Stephanie, SPECK, Stephanie, TRUYEN, Uwe, REESE, Sven et HARTMANN, Katrin, 2019. (b) Faecal shedding of parvovirus deoxyribonucleic acid following modified live feline panleucopenia virus vaccination in healthy cats. *Veterinary Record*. 1 juillet 2019. Vol. 185, n° 3, pp. 83-83. DOI 10.1136/vr.104661.

BIORENDER, 2019. *Antitumor and Antiviral Immunity*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e41a6d30dd2690088b710ab-antitumor-and-antiviral-immunity>

BIORENDER, 2020. *Non-Phagocytic Nanoparticle Internalization Pathways*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f8715e7fb2c3900a82dda58-non-phagocytic-nanoparticle-internalization-pathways>

BIORENDER, 2021. *Hemagglutination Test*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-609be96f51a1e400aad3b71b-hemagglutination-test>

BROWN, Catherine M., CONTI, Lisa, ETTESTAD, Paul, LESLIE, Mira J., SORHAGE, Faye E. et SUN, Ben, 2011. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2011. Vol. 239, n° 5, pp. 609-617. DOI 10.2460/javma.239.5.609.

CHERNET, Balcha et NEJASH, Abdela, 2016. Review of rabies preventions and control. *Int. J. Life Sci*. 2016. Vol. 4, n° 2, pp. 293-301.

CHOMEL, Bruno B. et SYKES, Jane E., 2021. Rabies. In : *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat* [en ligne]. Elsevier. pp. 260-270. [Consulté le 7 août 2023]. ISBN 978-0-323-50934-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323509343000215>

CICONELLO, Fernanda Nery, KATZ, Iana Suly Santos, FERNANDES, Elaine Raniero, GUEDES, Fernanda et SILVA, Sandriana Ramos, 2022. A comparative review of serological assays for the detection of rabies virus-specific antibodies. *Acta Tropica*. 1 février 2022. Vol. 226, pp. 106254. DOI 10.1016/j.actatropica.2021.106254.

CLIQUET, F., AUBERT, M. et SAGNÉ, L., 1998. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *Journal of Immunological Methods*. 1 janvier 1998. Vol. 212, n° 1, pp. 79-87. DOI 10.1016/S0022-1759(97)00212-3.

CLIQUET, Florence, MÜLLER, Thomas, MUTINELLI, Franco, GERONUTTI, Sabrina, BROCHIER, Bernard, SELHORST, Thomas, SCHEREFFER, Jean-Luc, KRAFFT, Nicolas, BUROW, Jeanette, SCHAMEITAT, Astrid, SCHLÜTER, Hartmut et AUBERT, Michel, 2003. (a) Standardisation and establishment of a rabies ELISA test in European laboratories for assessing the efficacy of oral fox vaccination campaigns. *Vaccine*. 20 juin 2003. Vol. 21, n° 21, pp. 2986-2993. DOI 10.1016/S0264-410X(03)00102-6.

CLIQUET, F., VERDIER, Y., SAGNE, L., AUBERT, M., SCHEREFFER, J.L., SELVE, M., WASNIEWSKI, M. et SERVAT, A., 2003. (b) Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine: -EN- -FR- -ES-. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 1 décembre 2003. Vol. 22, n° 3, pp. 857-866. DOI 10.20506/rst.22.3.1437.

CLIQUET, F., MCELHINNEY, L. M., SERVAT, A., BOUCHER, J. M., LOWINGS, J. P., GODDARD, T., MANSFIELD, K. L. et FOOKS, A. R., 2004. Development of a qualitative indirect ELISA for the measurement of rabies virus-specific antibodies from vaccinated dogs and cats. *Journal of Virological Methods*. 1 avril 2004. Vol. 117, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.jviromet.2003.12.001.

CLIQUET, F., GUIOT, A. L., SCHEREFFER, J. L., WASNIEWSKI, M. et MAHAR, K., 2012. Evaluation of an ELISA to detect rabies antibodies in wild (foxes and raccoon dogs) and domestic Carnivores (dogs and cats). *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. 2012. Vol. 10, n° 2/3, pp. 49-49.

COYNE, M. J., BURR, J. H. H., YULE, T. D., HARDING, M. J., TRESNAN, D. B. et MCGAVIN, D., 2001. Duration of immunity in cats after vaccination or naturally acquired infection. *Veterinary Record*. novembre 2001. Vol. 149, n° 18, pp. 545-548. DOI 10.1136/vr.149.18.545.

CSIZA C. K., SCOTT F. W., DE LAHUNTA A., et GILLESPIE J. H., 1971. Pathogenesis of Feline Panleukopenia Virus in Susceptible Newborn Kittens I. Clinical Signs, Hematology, Serology, and Virology. *Infection and Immunity*. 1 juin 1971. Vol. 3, n° 6, pp. 833-837. DOI 10.1128/iai.3.6.833-837.1971.

DAWSON, S, MCARDLE, F, BENNETT, D, CARTER, S D, BENNETT, M, RYVAR, R et GASKELL, R M, 1993. Investigation of vaccine reactions and breakdowns after feline calicivirus vaccination. *The Veterinary record*. 1 avril 1993. Vol. 132, n° 14, pp. 346-350. DOI 10.1136/vr.132.14.346.

DAY, M.J., 2006. Vaccine side effects: Fact and fiction. *Veterinary Microbiology*. octobre 2006. Vol. 117, n° 1, pp. 51-58. DOI 10.1016/j.vetmic.2006.04.017.

DAY, M.J., SCHOON, H.-A., MAGNOL, J.-P., SAIK, J., DEVAUCHELLE, P., TRUYEN, U., GRUFFYDD-JONES, T.J., COZETTE, V., JAS, D., POULET, H., POLLMEIER, M. et THIBAUT, J.-C., 2007. A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine*. mai 2007. Vol. 25, n° 20, pp. 4073-4084. DOI 10.1016/j.vaccine.2007.02.049.

DAY, M.J., 2010. Ageing, Immunosenescence and Inflammageing in the Dog and Cat. *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2010. Vol. 142, pp. S60-S69. DOI 10.1016/j.jcpa.2009.10.011.

DAY, M. J., HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A., 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2016. Vol. 57, n° 1, pp. E1-E45. DOI 10.1111/jsap.2_12431.

- DEB, Rajib, CHAKRABORTY, Sandip, SENGAR, Gyanendra et BHANUPRAKASH, V., 2016. Pros and Cons of Recombinant DNA Technology in Animal Diseases Diagnosis, Prevention and Control. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 1 mars 2016. Vol. 10, pp. 451-462.
- DEL FIERRO, G. M., BUNDESEN, P., MARTIN, S., JONES, S., BEETSON, S. et ROBINSON, W. F., 1995. Evaluation of an autologous red cell agglutination test, VetRED FIV™, for the presence of FIV antibody in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1 mai 1995. Vol. 46, n° 1, pp. 93-101. DOI 10.1016/0165-2427(94)07009-V.
- DIGANGI, Brian A, GRAY, Lauren K, LEVY, Julie K, DUBOVI, Edward J et TUCKER, Sylvia J, 2011. Detection of Protective Antibody Titers against Feline Panleukopenia Virus, Feline Herpesvirus-1, and Feline Calicivirus in Shelter Cats Using a Point-of-Care ELISA. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2011. Vol. 13, n° 12, pp. 912-918. DOI 10.1016/j.jfms.2011.07.009.
- EGBERINK, Herman, 2020. GUIDELINE for Adverse reactions to vaccination. *ABCD Guidelines*. 1 janvier 2020.
- EGBERINK, Herman et HARTMANN, Katrin, 2020. Guideline for vaccination and antibody titer testing. . 1 novembre 2020.
- EMA (EUROPEAN MEDECINE AGENCY), 2005. Scientific discussion on Purevax® RCPCh FeLV - European public assesment report. . 22 novembre 2005.
- ENGLERT, Theresa, LUTZ, Hans, SAUTER-LOUIS, Carola et HARTMANN, Katrin, 2012. Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juin 2012. Vol. 14, n° 6, pp. 392-398. DOI 10.1177/1098612X12440531.
- FENIMORE, Audra, CARTER, Kasey, FANKHAUSER, Jeffrey, HAWLEY, Jennifer R et LAPPIN, Michael R, 2016. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 août 2016. Vol. 18, n° 8, pp. 603-611. DOI 10.1177/1098612X15596199.
- FERNANDEZ, Mireia, MANZANILLA, Edgar G, LLORET, Albert, LEÓN, Marta et THIBAUT, Jean-Christophe, 2017. Prevalence of feline herpesvirus-1, feline calicivirus, Chlamydomphila felis and Mycoplasma felis DNA and associated risk factors in cats in Spain with upper respiratory tract disease, conjunctivitis and/or gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 avril 2017. Vol. 19, n° 4, pp. 461-469. DOI 10.1177/1098612X16634387.
- FINCH, N.c., SYME, H.m. et ELLIOTT, J., 2016. Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 2, pp. 602-610. DOI 10.1111/jvim.13917.
- FISCHER, Sarah M., QUEST, Cassie M., DUBOVI, Edward J., DAVIS, Rolan D., TUCKER, Sylvia J., FRIARY, John A., CRAWFORD, P. Cynda, RICKE, Teri A. et LEVY, Julie K., 2007. Response of feral cats to vaccination at the time of neutering. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2007. Vol. 230, n° 1, pp. 52-58. DOI 10.2460/javma.230.1.52.
- FLYNN, J. Norman, DUNHAM, Stephen P., WATSON, Vivien et JARRETT, Oswald, 2002. Longitudinal Analysis of Feline Leukemia Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes: Correlation with Recovery from Infection. *Journal of Virology*. mars 2002. Vol. 76, n° 5, pp. 2306-2315. DOI 10.1128/jvi.76.5.2306-2315.2002.
- FOGELMAN, V., FISCHMAN, H. R., HORMAN, J. T. et GRIGOR, J. K., 1993. Epidemiologic and clinical characteristics of rabies in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 1993. Vol. 202, n° 11, pp. 1829-1833.
- FOOKS, Anthony R et ABELA-RIDDER, Bernadette, 2018. Laboratory techniques in rabies Volume 1(LYSSA LLC Atlanta, Georgia, USA). . 2018.
- FRANKE, V. et DANNER, K., 1990. [Experiences with a new cat coryza-panleukopenia-rabies combined vaccine]. *Tierärztliche Praxis*. décembre 1990. Vol. 18, n° 6, pp. 629-632.

FREULING, Conrad M., HAMPSON, Katie, SELHORST, Thomas, SCHRÖDER, Ronald, MESLIN, Francois X., METTENLEITER, Thomas C. et MÜLLER, Thomas, 2013. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 5 août 2013. Vol. 368, n° 1623, pp. 20120142. DOI 10.1098/rstb.2012.0142.

FREYBURGER, L, 2019. La vaccination du Chat en France en 2019. *PratiqueVet*. 2019. Vol. 54, pp. 272-276.

FRYMUS, Tadeusz, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J, LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D, THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C, 2009. Feline Rabies: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 585-593. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.007.

FRYMUS, Tadeusz et AL., 2017. Guideline for maternally derived immunity and vaccination. . 1 juin 2017.

GASKELL, R M et POVEY, R C, 1982. Transmission of feline viral rhinotracheitis. *The Veterinary record*. 1 octobre 1982. Vol. 111, n° 16, pp. 359-362. DOI 10.1136/vr.111.16.359.

GASKELL, R M, GETTINBY, G, GRAHAM, S J et SKILTON, D, 2002. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *The Veterinary record*. 1 février 2002. Vol. 150, n° 5, pp. 126-134.

GASKELL, Rosalind, DAWSON, Susan, RADFORD, Alan et THIRY, Etienne, 2007. Feline herpesvirus. *Veterinary Research*. mars 2007. Vol. 38, n° 2, pp. 337-354. DOI 10.1051/vetres:2006063.

GOBAR, Glenna M. et KASS, Philip H., 2002. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. mai 2002. Vol. 220, n° 10, pp. 1477-1482. DOI 10.2460/javma.2002.220.1477.

GORE, Thomas C, LAKSHMANAN, Nallakannu, WILLIAMS, James R, JIRJIS, Faris F, CHESTER, S Theodore, DUNCAN, Karen L, COYNE, Michael J, LUM, Melissa A et STERNER, Frank J, 2006. Three-Year Duration of Immunity in Cats Following Vaccination against Feline Rhinotracheitis Virus, Feline Calicivirus, and Feline Panleukopenia Virus. *Veterinary Therapeutics*. 2006. Vol. 7, n° 3, pp. 11.

GROSENBAUGH, Deborah, LEARD, T, PARDO, M, MOTES-KREIMEYER, L et ROYSTON, M, 2004. Comparison of the safety and efficacy of a recombinant feline leukemia virus (FeLV) vaccine delivered transdermally and an inactivated FeLV vaccine delivered subcutaneously. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*. 1 février 2004. Vol. 5, pp. 258-62.

HAMPSON, Katie, COUDEVILLE, Laurent, LEMBO, Tiziana, SAMBO, Maganga, KIEFFER, Alexia, ATTLAN, Michaël, BARRAT, Jacques, BLANTON, Jesse D., BRIGGS, Deborah J., CLEAVELAND, Sarah, COSTA, Peter, FREULING, Conrad M., HIBY, Elly, KNOPF, Lea, LEANES, Fernando, MESLIN, François-Xavier, METLIN, Artem, MIRANDA, Mary Elizabeth, MÜLLER, Thomas, NEL, Louis H., RECUENCO, Sergio, RUPPRECHT, Charles E., SCHUMACHER, Carolin, TAYLOR, Louise, VIGILATO, Marco Antonio Natal, ZINSSTAG, Jakob, DUSHOFF, Jonathan et PREVENTION, on behalf of the Global Alliance for Rabies Control Partners for Rabies, 2015. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 16 avril 2015. Vol. 9, n° 4, pp. e0003709. DOI 10.1371/journal.pntd.0003709.

HANLON, Cathleen A., KUZMIN, Ivan V., BLANTON, Jesse D., WELDON, William C., MANANGAN, Jamie S. et RUPPRECHT, Charles E., 2005. Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Research*. 1 juillet 2005. Vol. 111, n° 1, pp. 44-54. DOI 10.1016/j.virusres.2005.03.009.

HARBOUR, D. A, GUNN-MOORE, D. A, GRUFFYDD-JONES, T. J, CANEY, S. M. A, BRADSHAW, J, JARRETT, O et WISEMAN, A, 2002. Protection against oronasal challenge with virulent feline leukaemia virus lasts for at least 12 months following a primary course of immunisation with Leukocell™ 2 vaccine. *Vaccine*. 26 juillet 2002. Vol. 20, n° 23, pp. 2866-2872. DOI 10.1016/S0264-410X(02)00237-2.

HARTMANN, K., 2009. Feline upper respiratory tract disease. *Kleintierpraxis*. 2009. Vol. 54, n° 8, pp. 448-464.

HARTMANN, Katrin, DAY, Michael J, THIRY, Etienne, LLORET, Albert, FRYMUS, Tadeusz, ADDIE, Diane, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, GRUFFYDD-JONES, Tim, HORZINEK, Marian C, HOSIE, Margaret J, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D, TRUYEN, Uwe, MÖSTL, Karin, et EUROPEAN ADVISORY BOARD ON CAT DISEASES, 2015. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2015. Vol. 17, n° 7, pp. 606-613. DOI 10.1177/1098612X15588451.

HARTMANN, Katrin et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2020. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2020. Vol. 50, n° 5, pp. 1013-1036. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.05.006.

HARTMANN, Katrin, HOFMANN-LEHMANN, Regina et SYKES, Jane E., 2021. Feline Leukemia Virus Infection. In : *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat* [en ligne]. Elsevier. pp. 382-413. [Consulté le 5 juillet 2023]. ISBN 978-0-323-50934-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032350934300032X>

HARTMANN, Katrin, MÖSTL, Karin, LLORET, Albert, THIRY, Etienne, ADDIE, Diane D., BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, HOFMANN-LEHMANN, Regina, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, TASKER, Séverine, TRUYEN, Uwe et HOSIE, Margaret J., 2022. Vaccination of Immunocompromised Cats. *Viruses*. 28 avril 2022. Vol. 14, n° 5, pp. 923. DOI 10.3390/v14050923.

HELPER-HUNGERBUEHLER, A. Katrin, SPIRI, Andrea M., RIOND, Barbara, GREST, Paula, BORETTI, Felicitas S. et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2015. No benefit of therapeutic vaccination in clinically healthy cats persistently infected with feline leukemia virus. *Vaccine*. 24 mars 2015. Vol. 33, n° 13, pp. 1578-1585. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.02.009.

HELLARD, E., FOUCHET, D., SANTIN-JANIN, H., TARIN, B., BADOL, V., COUPIER, C., LEBLANC, G., POULET, H. et PONTIER, D., 2011. When cats' ways of life interact with their viruses: A study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). *Preventive Veterinary Medicine*. 1 septembre 2011. Vol. 101, n° 3, pp. 250-264. DOI 10.1016/j.prevetmed.2011.04.020.

HENDRICK, M. J. et GOLDSCHMIDT, M. H., 1991. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 octobre 1991. Vol. 199, n° 8, pp. 968.

HILL, R. James, 2006. Duration of immunity (DOI) and booster vaccination—dealing with the issue at practice level in the UK. *Veterinary Microbiology*. 5 octobre 2006. Vol. 117, n° 1, pp. 93-97. DOI 10.1016/j.vetmic.2006.06.007.

HOFMANN-LEHMANN, R., HOLZNAGEL, E., AUBERT, A., OSSENT, P., REINACHER, M. et LUTZ, H., 1995. Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. mai 1995. Vol. 46, n° 1-2, pp. 127-137. DOI 10.1016/0165-2427(94)07012-V.

HOFMANN-LEHMANN, Regina, TANDON, Ravi, BORETTI, Felicitas S., MELI, Marina L., WILLI, Barbara, CATTORI, Valentino, GOMES-KELLER, Maria A., OSSENT, Pete, GOLDBERGER, Matthew C., FLYNN, J. Norman et LUTZ, Hans, 2006. Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. *Vaccine*. 20 février 2006. Vol. 24, n° 8, pp. 1087-1094. DOI 10.1016/j.vaccine.2005.09.010.

HOFMANN-LEHMANN, Regina, HOSIE, Margaret J., HARTMANN, Katrin, EGBERINK, Herman, TRUYEN, Uwe, TASKER, Séverine, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, FRYMUS, Tadeusz, LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, ADDIE, Diane D., LUTZ, Hans, THIRY, Etienne, RADFORD, Alan D. et MÖSTL, Karin, 2022. Calicivirus Infection in Cats. *Viruses*. 29 avril 2022. Vol. 14, n° 5, pp. 937. DOI 10.3390/v14050937.

HOOPER D. CRAIG, MORIMOTO KINJIRO, BETTE MICHAEL, WEIHE EBERHARD, KOPROWSKI HILARY, et DIETZSCHOLD BERNHARD, 1998. Collaboration of Antibody and Inflammation in Clearance of Rabies Virus from the Central Nervous System. *Journal of Virology*. 1 mai 1998. Vol. 72, n° 5, pp. 3711-3719. DOI 10.1128/jvi.72.5.3711-3719.1998.

HOOVER, E A, SCHALLER, J P, MATHES, L E et OLSEN, R G, 1977. Passive immunity to feline leukemia: evaluation of immunity from dams naturally infected and experimentally vaccinated. *Infection and Immunity*. avril 1977. Vol. 16, n° 1, pp. 54-59. DOI 10.1128/iai.16.1.54-59.1977.

HOOVER, Edward A., MULLINS, James I., CHU, Hsien-Jue et WASMOEN, Terri L., 1996. Efficacy of an Inactivated Feline Leukemia Virus Vaccine. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 20 mars 1996. Vol. 12, n° 5, pp. 379-383. DOI 10.1089/aid.1996.12.379.

HOSIE, Margaret J, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D, THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe, HORZINEK, Marian C et LLORET, Albert, 2009. Feline Immunodeficiency: ABCD Guidelines on Prevention and Management. [en ligne]. 2009. [Consulté le 5 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://journals-sagepub-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/doi/10.1016/j.jfms.2009.05.006>

HOSIE, Margaret J., PAJEK, Daniela, SAMMAN, Ayman et WILLETT, Brian J., 2011. Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Neutralization: A Review. *Viruses*. octobre 2011. Vol. 3, n° 10, pp. 1870-1890. DOI 10.3390/v3101870.

HOU, J., SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, F., MCGAHIE, D., LESBROS, C., ALMERAS, T., HOWARTH, D., O'HARA, V., DAWSON, S. et RADFORD, A. D., 2016. European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. *Veterinary Record*. janvier 2016. Vol. 178, n° 5, pp. 114-115. DOI 10.1136/vr.103446.

HUTCHISON, Sharon, BENSON, Robert A., GIBSON, Vivienne B., POLLOCK, Abigail H., GARSIDE, Paul et BREWER, James M., 2012. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *The FASEB Journal*. mars 2012. Vol. 26, n° 3, pp. 1272-1279. DOI 10.1096/fj.11-184556.

IWASAKI, Akiko, 2020 (a). *Leukocyte Migration at Sites of Infection*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f44451ac72a5800afa6a0c5-leukocyte-migration-at-sites-of-infection>

IWASAKI, Akiko, 2020 (b). *MHC Class I and II Pathways*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f4fb77c3b02b700b74df8c6-mhc-class-i-and-ii-pathways>

IWASAKI, Akiko, 2021 (a). *The Effector Functions of Antibodies*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-60db336307e86600aba1a6f0-the-effector-functions-of-antibodies>

IWASAKI, Akiko, 2021 (b). *Steps in B-cell Differentiation*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-6037f1659ed888009f20faff-steps-in-b-cell-differentiation>

JACKSON, Alan C. et FU, Zhen F., 2013. Chapter 8 - Pathogenesis. In : JACKSON, Alan C. (éd.), *Rabies (Third Edition)* [en ligne]. Boston : Academic Press. pp. 299-349. [Consulté le 15 août 2023]. ISBN 978-0-12-396547-9. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123965479000080>

JAKEL, Verena, CUSSLER, Klaus, HANSCHMANN, Kay M., TRUYEN, Uwe, KÖNIG, Matthias, KAMPHUIS, Elisabeth et DUCHOW, Karin, 2012. Vaccination against Feline Panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Veterinary Research*. 21 mai 2012. Vol. 8, n° 1, pp. 62. DOI 10.1186/1746-6148-8-62.

JARRETT, O, RUSSELL, P H et STEWART, M F, 1977. Protection of kittens from feline leukaemia virus infection by maternally-derived antibody. *The Veterinary record*. 1 octobre 1977. Vol. 101, n° 15, pp. 304-305. DOI 10.1136/vr.101.15.304.

JAS, D., AEBERLÉ, C., LACOMBE, V., GUIOT, A.L. et POULET, H., 2009. Onset of immunity in kittens after vaccination with a non-adjuvanted vaccine against feline panleucopenia, feline calicivirus and feline herpesvirus. *The Veterinary Journal*. octobre 2009. Vol. 182, n° 1, pp. 86-93. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.05.025.

JAS, D., COUPIER, C., TOULEMONDE, C. Edlund, GUIGAL, P-M. et POULET, H., 2012. Three-year duration of immunity in cats vaccinated with a canarypox-vectored recombinant rabies virus vaccine. *Vaccine*. novembre 2012. Vol. 30, n° 49, pp. 6991-6996. DOI 10.1016/j.vaccine.2012.09.068.

JAS, Dominique, FRANCES-DUVERT, Valérie, VERNES, Delphine, GUIGAL, Pierre-Michel et POULET, Hervé, 2015. Three-year duration of immunity for feline herpesvirus and calicivirus evaluated in a controlled vaccination-challenge laboratory trial. *Veterinary Microbiology*. mai 2015. Vol. 177, n° 1-2, pp. 123-131. DOI 10.1016/j.vetmic.2015.03.009.

JIRJIS, Faris F, DAVIS, Tamara, LANE, Jennifer, CARRITT, Kari, SWEENEY, Diane, WILLIAMS, James et WASMOEN, Terri, 2010. Protection Against Feline Leukemia Virus Challenge for at Least 2 Years After Vaccination With an Inactivated Feline Leukemia Virus Vaccine. *Veterinary Therapeutics*. 2010. Vol. 11, n° 2.

JOHNSON, R. P. et POVEY, R. C., 1983. Transfer and Decline of Maternal Antibody to Feline Calicivirus. *The Canadian Veterinary Journal*. janvier 1983. Vol. 24, n° 1, pp. 6-9.

JOHNSON, R. P. et POVEY, R. C., 1984. Feline calicivirus infection in kittens borne by cats persistently infected with the virus. *Research in Veterinary Science*. 1 juillet 1984. Vol. 37, n° 1, pp. 114-119. DOI 10.1016/S0034-5288(18)31938-6.

KASS, P. H., BARNES, WG Jr, SPANGLER, W. L., CHOMEL, B. B. et CULBERTSON, M. R., 1993. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1993. Vol. 203, n° 3, pp. 396-405.

KUMAR, Anil, BHATT, Sonam, KUMAR, Ankesh et RANA, Tanmoy, 2023. Canine rabies: An epidemiological significance, pathogenesis, diagnosis, prevention, and public health issues. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. juin 2023. Vol. 97, pp. 101992. DOI 10.1016/j.cimid.2023.101992.

LAPPIN, Michael R., ANDREWS, Janet, SIMPSON, Dan et JENSEN, Wayne A., 2002. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. janvier 2002. Vol. 220, n° 1, pp. 38-42. DOI 10.2460/javma.2002.220.38.

LAPPIN, Michael R., JENSEN, Wayne A., JENSEN, Tracey D., BASARABA, Randall J., BROWN, Cathy A., RADECKI, Steven V. et HAWLEY, Jennifer R., 2005. Investigation of the induction of antibodies against Crandell-Rees feline kidney cell lysates and feline renal cell lysates after parenteral administration of vaccines against feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1 mars 2005. Vol. 66, n° 3, pp. 506-511. DOI 10.2460/ajvr.2005.66.506.

LAPPIN, Michael R, 2012. Feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1 and feline calicivirus antibody responses in seronegative specific pathogen-free kittens after parenteral administration of an inactivated FVRCP vaccine or a modified live FVRCP vaccine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2012. Vol. 14, n° 2, pp. 161-164. DOI 10.1177/1098612X11432240.

LARSON, Laurie J. et SCHULTZ, Ronald D., 2021. Canine and Feline Vaccinations and Immunology. In : MILLER, Lila, JANECKO, Stephanie et HURLEY, Kate F. (éd.), *Infectious Disease Management in Animal Shelters* [en ligne]. 1. Wiley. pp. 191-220. [Consulté le 22 juillet 2022]. ISBN 978-1-119-29438-2. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119294382.ch9>

LAZARATOS, Anna, 2020. *T cell activation and differentiation*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f984896023b8300a228c737-t-cell-activation-and-differentiation>

LOUIE, R. E., DOBKIN, M. B., MEYER, P., CHIN, B., ROBY, R. E., HAMMAR, A. H. et CABASSO, V. J., 1975. Measurement of rabies antibody: comparison of the mouse neutralization test (MNT) with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT). *Journal of Biological Standardization*. 1 janvier 1975. Vol. 3, n° 4, pp. 365-373. DOI 10.1016/0092-1157(75)90061-X.

LUTZ, Hans, PEDERSEN, Niels, HIGGINS, Joanne, HÜBSCHER, Ulrich, TROY, Frederic A. et THEILEN, Gordon H., 1980. Humoral Immune Reactivity to Feline Leukemia Virus and Associated Antigens in Cats Naturally Infected with Feline Leukemia Virus1. *Cancer Research*. 1 octobre 1980. Vol. 40, n° 10, pp. 3642-3651.

LUTZ, Hans, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, MARSILIO, Fulvio, PENNISI,

Maria Grazia, RADFORD, Alan D., THIRY, Etienne, TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 565-574. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.005.

MACLACHLAN, N. James et DUBOVI, Edward J., 2010. *Fenner's Veterinary Virology*. Academic Press. ISBN 978-0-12-375159-1.

MADHUSUDANA, Shampur Narayana et SUKUMARAN, Suja Moorlyath, 2008. Antemortem diagnosis and prevention of human rabies. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2008. Vol. 11, n° 1, pp. 3-12. DOI 10.4103/0972-2327.40219.

MANSFIELD, K. L., SAYERS, R., FOOKS, A. R., BURR, P. D. et SNODGRASS, D., 2004. Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination. *Veterinary Record*. 2004. Vol. 154, n° 14, pp. 423-426. DOI 10.1136/vr.154.14.423.

Manuel Terrestre de l'OIE, 2005. [en ligne]. [Consulté le 22 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Publications_%20%26_Documentation/docs/pdf/Chapitre_20final05_202.2.5_Rage.pdf

Manuel Terrestre de l'OIE, 2018. [en ligne]. [Consulté le 22 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.01.17_RABIES.pdf

MARTIN, Monier, BEGON, Elisabeth, ROUGIER, Sandrine, FRESNAY, Eric, BOULLIER, Séverine et LAURENTIE, Sylviane, 2020. Effets indésirables graves de la vaccination chez le chat. *Le Point vétérinaire*. 2020. N° 404, pp. 28.

MAZAR, S., DIGANGI, B. et DUBOVI, E., 2011. *Sensitivity-specificity and accuracy of the immunocomb feline vaccicheck antibody test kit for feline calici, herpes and panleukopenia viruses*.

MENDE, Katherina, STUETZER, Bianca, SAUTER-LOUIS, Carola, HOMEIER, Timo, TRUYEN, Uwe et HARTMANN, Katrin, 2014 (a). Prevalence of antibodies against feline panleukopenia virus in client-owned cats in Southern Germany. *The Veterinary Journal*. mars 2014. Vol. 199, n° 3, pp. 419-423. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.12.023.

MENDE, Katherina, STUETZER, Bianca, TRUYEN, Uwe et HARTMANN, Katrin, 2014 (b). Evaluation of an in-house dot enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against feline panleukopenia virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2014. Vol. 16, n° 10, pp. 805-811. DOI 10.1177/1098612X14520812.

MOORE, George E., DESANTIS-KERR, Andrea C., GUPTILL, Lynn F., GLICKMAN, Nita W., LEWIS, Hugh B. et GLICKMAN, Lawrence T., 2007. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 2007. Vol. 231, n° 1, pp. 94-100. DOI 10.2460/javma.231.1.94.

MOORE, George E. et HOGENESCH, Harm, 2010. Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2010. Vol. 40, n° 3, pp. 393-407. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.02.002.

MOORE, Susan M. et GORDON, Chandra R., 2020. Measures of rabies immunity. In : *Rabies* [en ligne]. Elsevier. pp. 445-479. [Consulté le 15 août 2023]. ISBN 978-0-12-818705-0. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128187050000133>

MOREIN, Bror et BENGTSOON, Karin Lövgren, 1999. Immunomodulation by Iscoms, Immune Stimulating Complexes. *Methods*. septembre 1999. Vol. 19, n° 1, pp. 94-102. DOI 10.1006/meth.1999.0833.

MURPHY, Kenneth M. et WEAVER, Casey, 2017. *Janeway's Immunobiology*. Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC. ISBN 978-0-8153-4505-3.

NIETO, A., SÁNCHEZ, M. A., MARTÍNEZ, E. et ROLLÁN, E., 2003. Immunohistochemical Expression of p53, Fibroblast Growth Factor-b, and Transforming Growth Factor- α in Feline Vaccine-associated Sarcomas. *Veterinary Pathology*. 1 novembre 2003. Vol. 40, n° 6, pp. 651-658. DOI 10.1354/vp.40-6-651.

O'HAGAN, D. T., OTT, G. S., DE GREGORIO, E. et SEUBERT, A., 2012. The mechanism of action of MF59 – An innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine*. 19 juin 2012. Vol. 30, n° 29, pp. 4341-4348. DOI 10.1016/j.vaccine.2011.09.061.

ONA, Samara, 2020. *Sandwich ELISA*. Disponible à l'adresse : <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5f0df3d85f98af00afaa81f4-sandwich-elisa>

ORGANIZATION, World Health Organization, 2013. *WHO Expert Consultation on Rabies: Second Report*. World Health Organization. ISBN 978-92-4-120982-3.

PATEL M., CARRITT K., LANE J., JAYAPPA H., STAHL M., et BOURGEOIS M., 2015. Comparative Efficacy of Feline Leukemia Virus (FeLV) Inactivated Whole-Virus Vaccine and Canarypox Virus-Vectored Vaccine during Virulent FeLV Challenge and Immunosuppression. *Clinical and Vaccine Immunology*. 1 juillet 2015. Vol. 22, n° 7, pp. 798-805. DOI 10.1128/CVI.00034-15.

PATTERSON, Erin V., REESE, Michael J., TUCKER, Sylvia J., DUBOVI, Edward J., CRAWFORD, P. Cynda et LEVY, Julie K., 2007. Effect of vaccination on parvovirus antigen testing in kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. février 2007. Vol. 230, n° 3, pp. 359-363. DOI 10.2460/javma.230.3.359.

PEDERSEN, N. C., EMMONS, R. W., SELCER, R., WOODIE, J. D., HOLLIDAY, T. A. et WEISS, M., 1978. Rabies vaccine virus infection in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1978. Vol. 172, n° 9, pp. 1092-1096.

PEREIRA, André et MAIA, Carla, 2021. Leishmania infection in cats and feline leishmaniosis: An updated review with a proposal of a diagnosis algorithm and prevention guidelines. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*. 1 janvier 2021. Vol. 1, pp. 100035. DOI 10.1016/j.crvbd.2021.100035.

PERL, D. P., BELL, J. F., MOORE, G. J. et STEWART, S. J., 1977. Chronic Recrudescence Rabies in a Cat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1 septembre 1977. Vol. 155, n° 4, pp. 540-548. DOI 10.3181/00379727-155-39847.

POULET, H., BRUNET, S., BOULARAND, C., GUIOT, A. L., LEROY, V., TARTAGLIA, J., MINKE, J., AUDONNET, J. C. et DESMETTRE, P., 2003. Efficacy of a canarypox virus-vectored vaccine against feline leukaemia. *Veterinary Record*. 1 août 2003. Vol. 153, n° 5, pp. 141-145. DOI 10.1136/vr.153.5.141.

POVEY, C et INGERSOLL, J, 1975. Cross-protection among feline caliciviruses. *Infection and Immunity*. mai 1975. Vol. 11, n° 5, pp. 877-885.

RADFORD, Alan D., COYNE, Karen P., DAWSON, Susan, PORTER, Carol J. et GASKELL, Rosalind M., 2007. Feline calicivirus. *Veterinary Research*. mars 2007. Vol. 38, n° 2, pp. 319-335. DOI 10.1051/vetres:2006056.

RÈGLEMENT (CE) N° 737/2008, 2008. *Règlement (CE) N° 737/2008 de la commission du 28 juillet 2008 désignant les laboratoires communautaires de référence pour les maladies des crustacés, la rage et la tuberculose bovine, assignant des responsabilités et des tâches supplémentaires aux laboratoires communautaires de référence en matière de rage et de tuberculose bovine et modifiant l'annexe VII du règlement (CE) no 882/2004 du Parlement européen et du Conseil* [en ligne]. 28 juillet 2008. [Consulté le 25 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R0737-20130527>

RÈGLEMENT (UE) N° 576/2013, 2013. *Règlement (UE) n° 576/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 relatif aux mouvements non commerciaux d'animaux de compagnie et abrogeant le règlement (CE) no 998/2003 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE*. 12 juin 2013.

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) N°577/2013, 2013. *Règlement d'exécution (UE) n° 577/2013 de la Commission du 28 juin 2013 concernant les modèles de documents d'identification relatifs aux mouvements non commerciaux de chiens, de chats et de furets, l'établissement de listes de territoires et de pays tiers ainsi que les exigences en matière de format, de présentation et de langues applicables aux déclarations attestant la conformité à certaines conditions prévues par le règlement (UE) n° 576/2013 du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE* [en ligne]. 28 juin 2013. [Consulté le 16 août 2023]. Disponible à l'adresse : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2013/577/oj/eng

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2018/1882, 2018. *Règlement d'exécution (UE) 2018/1882 de la Commission du 3 décembre 2018 sur l'application de certaines dispositions en matière de prévention et de lutte contre les maladies à des catégories de maladies répertoriées et établissant une liste des espèces et des groupes d'espèces qui présentent un risque considérable du point de vue de la propagation de ces maladies répertoriées (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)* [en ligne]. 3 décembre 2018. [Consulté le 16 août 2023]. Disponible à l'adresse : http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2018/1882/oj/fra

Résumé des caractéristiques du produit FELIGEN® CRP/R, 2020. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FELIGEN+CRP%2fR>

Résumé des caractéristiques du produit FEVAXYN® Pentofel, 2022. .

Résumé des caractéristiques du produit LEUCOFELIGEN® FeLV/RCP, 2021. .

Résumé des caractéristiques du produit LEUKOCELL® 2, 2016. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=LEUKOCELL+2>

Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Leufel, 2021. .

Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Rage, 2021. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=NOBIVAC+RAGE>

Résumé des caractéristiques du produit NOBIVAC® Tricat Trio, 2023. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=NOBIVAC+TRICAT+TRIO+LYOPHILISAT+ET+SOLVANT+POUR+SUSPENSION+INJECTABLE%2c+POUR+CHATS>

Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® FeLV, 2022. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/purevax-felv-epar-product-information_fr.pdf

Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® Rabies, 2021. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/purevax-rabies-epar-product-information_fr.pdf

Résumé des caractéristiques du produit PUREVAX® RCP, 2022. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/purevax-rcp-epar-product-information_fr.pdf

Résumé des caractéristiques du produit RABIGEN® Mono, 2023. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=RABIGEN+MONO>

Résumé des caractéristiques du produit RABISIN®, 2020. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=RABISIN>

Résumé des caractéristiques du produit VERSIFEL® CVR, 2016. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERSIFEL+CVR>

Résumé des caractéristiques du produit VERSIFEL® FeLV, 2016. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERSIFEL+FeLV>

Résumé des caractéristiques du produit VERSIGUARD® Rabies, 2022. [en ligne]. [Consulté le 18 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERSIGUARD+RABIES>

RICHARDS, James R., ELSTON, Thomas H., FORD, Richard B., GASKELL, Rosalind M., HARTMANN, Katrin, HURLEY, Kate F., LAPPIN, Michael R., LEVY, Julie K., RODAN, Ilona, SCHERK, Margie, SCHULTZ, Ronald D. et SPARKES, Andrew H., 2006. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel Report. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. novembre 2006. Vol. 229, n° 9, pp. 1405-1441. DOI 10.2460/javma.229.9.1405.

RUPPRECHT, C E, BARRETT, J, BRIGGS, D, CLIQUET, F, FOOKS, A R, LUMLERTDACHA, B, MESLIN, F X, MÜLER, T, NEL, L H, SCHNEIDER, C, TORDO, N et WANDELER, A I, 2008. Can rabies be eradicated. *Developments in biologicals*. 1 janvier 2008. Vol. 131, pp. 95-121.

RUPPRECHT, Charles E., NAGARAJAN, Thirumeni et ERTL, Hildegund, 2018. 50 - Rabies Vaccines. In : PLOTKIN, Stanley A., ORENSTEIN, Walter A., OFFIT, Paul A. et EDWARDS, Kathryn M. (éd.), *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)* [en ligne]. Elsevier. pp. 918-942.e12. [Consulté le 15 août 2023]. ISBN 978-0-323-35761-6. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357616000493>

SCOTT, F. W., CSIZA, C. K. et GILLESPIE, J. H., 1970. Maternally derived immunity to feline panleukopenia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1970. Vol. 156, pp. 439-453.

SCOTT, F. W. et GEISSINGER, C., 1997. Duration of immunity in cats vaccinated with an inactivated feline panleukopenia, herpesvirus, and calicivirus vaccine. *Feline practice (Santa Barbara, Calif.: 1990)(USA)*. 1997.

SCOTT, F W et GEISSINGER, C M, 1999. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *American journal of veterinary research*. 1 mai 1999. Vol. 60, n° 5, pp. 652-658.

SERVAT, A. et CLIQUET, F., 2006. Collaborative study to evaluate a new ELISA test to monitor the effectiveness of rabies vaccination in domestic carnivores. *Virus Research*. 1 septembre 2006. Vol. 120, n° 1, pp. 17-27. DOI 10.1016/j.virusres.2006.02.011.

SERVAT, A., FEYSSAGUET, M., BLANCHARD, I., MORIZE, J. L., SCHEREFFER, J. L., BOUE, F. et CLIQUET, F., 2007. A quantitative indirect ELISA to monitor the effectiveness of rabies vaccination in domestic and wild carnivores. *Journal of Immunological Methods*. 10 janvier 2007. Vol. 318, n° 1, pp. 1-10. DOI 10.1016/j.jim.2006.07.026.

SHARPEE, R. L., NELSON, L. D. et BECKENHAUER, W. H., 1985. Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine with Three Years Immunogenicity in Dogs and Cats. In : KUWERT, Ernst, MÉRIEUX, Charles, KOPROWSKI, Hilary et BÖGEL, Konrad (éd.), *Rabies in the Tropics*. Berlin, Heidelberg : Springer. 1985. pp. 262-269. ISBN 978-3-642-70060-6.

SINGH, Rajendra, SINGH, Karam Pal, CHERIAN, Susan, SAMINATHAN, Mani, KAPOOR, Sanjay, MANJUNATHA REDDY, G.B., PANDA, Shibani et DHAMA, Kuldeep, 2017. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*. 1 janvier 2017. Vol. 37, n° 1, pp. 212-251. DOI 10.1080/01652176.2017.1343516.

SPICKLER, Anna R. et ROTH, James A., 2003. Adjuvants in Veterinary Vaccines: Modes of Action and Adverse Effects. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 mai 2003. Vol. 17, n° 3, pp. 273-281. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02448.x.

SRINIVASAN, Arjun, BURTON, Elizabeth C., KUEHNERT, Matthew J., RUPPRECHT, Charles, SUTKER, William L., KSIAZEK, Thomas G., PADDOCK, Christopher D., GUARNER, Jeannette, SHIEH, Wun-Ju, GOLDSMITH, Cynthia, HANLON, Cathleen A., ZORETIC, James, FISCHBACH, Bernard, NIEZGODA, Michael, EL-FEKY, Waleed H., ORCIARI, Lillian, SANCHEZ, Edmund Q., LIKOS, Anna, KLINTMALM, Goran B., CARDO, Denise, LEDUC, James, CHAMBERLAND, Mary E., JERNIGAN, Daniel B. et ZAKI, Sherif R., 2005. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 17 mars 2005. Vol. 352, n° 11, pp. 1103-1111. DOI 10.1056/NEJMoa043018.

SRIVASTAV, Anup, KASS, Philip H., MCGILL, Lawrence D., FARVER, Thomas B. et KENT, Michael S., 2012. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2012. Vol. 241, n° 5, pp. 595-602. DOI 10.2460/javma.241.5.595.

STEVENS, Christine Dorresteyn et MILLER, Linda E., 2021. *Clinical immunology and serology: a laboratory perspective*. Fifth edition. Philadelphia : F.A. Davis Company. ISBN 978-0-8036-9440-8. RB46.5

STONE, Amy E S, BRUMMET, Gary O, CAROZZA, Ellen M et KASS, Philip H, 2020. 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. . 2020. pp. 17.

STUDER, Nadine, LUTZ, Hans, SAEGERMAN, Claude, GÖNCZI, Enikő, MELI, Marina L., BOO, Gianluca, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., MOESTL, Karin, TASKER, Séverine, BELÁK, Sándor, LLORET, Albert, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman F., PENNISI, Maria-Grazia, TRUYEN, Uwe, FRYMUS, Tadeusz, THIRY, Etienne, MARSILIO, Fulvio, ADDIE, Diane, HOCHLEITHNER, Manfred, TKALEC, Filip, VIZI, Zsuzsanna, BRUNETTI, Anna, GEORGIEV, Boyko, LUDWIG-BEGALL, Louisa F., TSCHUOR, Flurin, MOONEY, Carmel T., ELIASSON, Catarina, ORRO, Janne, JOHANSEN, Helle, JUUTI, Kirsi, KRAMPL, Igor, KOVALENKO, Kaspars, ŠENGAUT, Jakov, SOBRAL, Cristina, BORSKA, Petra, KOVAŘÍKOVÁ, Simona et HOFMANN-LEHMANN, Regina, 2019. Pan-European Study on the Prevalence of the Feline Leukaemia Virus Infection – Reported by the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe). *Viruses*. novembre 2019. Vol. 11, n° 11, pp. 993. DOI 10.3390/v11110993.

STUETZER, Bianca et HARTMANN, Katrin, 2014. Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Veterinary Journal*. août 2014. Vol. 201, n° 2, pp. 150-155. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.05.027.

SUKHUMAVASI, Woraporn, BELLOSA, Mary L., LUCIO-FORSTER, Araceli, LIOTTA, Janice L., LEE, Alice C. Y., PORNMINGMAS, Pitcha, CHUNGPIVAT, Sudchit, MOHAMMED, Hussni O., LORENTZEN, Leif, DUBEY, J. P. et BOWMAN, Dwight D., 2012. Serological survey of *Toxoplasma gondii*, *Dirofilaria immitis*, Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukemia Virus (FeLV) infections in pet cats in Bangkok and vicinities, Thailand. *Veterinary Parasitology*. 13 août 2012. Vol. 188, n° 1, pp. 25-30. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.02.021.

SYKES, Jane E., LAPPIN, Michael R., THOMASY, Sara M. et BEATTY, Julia A., 2021. Feline Herpesvirus Infections. In : *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat* [en ligne]. Elsevier. pp. 429-442. [Consulté le 2 juillet 2023]. ISBN 978-0-323-50934-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323509343000343>

SYKES, Jane E. et PARRISH, Colin R., 2021. 30 - Feline Panleukopenia Virus Infection and Other Feline Viral Enteritides. In : SYKES, Jane E. (éd.), *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat (Fifth Edition)* [en ligne]. Philadelphia : W.B. Saunders. pp. 352-359. [Consulté le 3 juillet 2023]. ISBN 978-0-323-50934-3. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323509343000306>

THAM, K. M. et STUDDERT, M. J., 1987. Antibody and cell-mediated immune responses to feline calicivirus following inactivated vaccine and challenge. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary Medicine. Series B*. novembre 1987. Vol. 34, n° 9, pp. 640-654. DOI 10.1111/j.1439-0450.1987.tb00445.x.

THIRY, Etienne, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., TRUYEN, Uwe et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 547-555. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.003.

TIZARD, Ian R., 2017. *Veterinary Immunology - E-Book*. Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-52348-6.

TIZARD, Ian R., 2019. *Vaccines for Veterinarians E-Book*. Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-68300-5.

TRUYEN, Uwe, ADDIE, Diane, BELÁK, Sándor, BOUCRAUT-BARALON, Corine, EGBERINK, Herman, FRYMUS, Tadeusz, GRUFFYDD-JONES, Tim, HARTMANN, Katrin, HOSIE, Margaret J., LLORET, Albert, LUTZ, Hans, MARSILIO, Fulvio, PENNISI, Maria Grazia, RADFORD, Alan D., THIRY, Etienne et HORZINEK, Marian C., 2009. Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 juillet 2009. Vol. 11, n° 7, pp. 538-546. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.002.

TUZIO, Helen, 2021. Feline Panleukopenia. In : MILLER, Lila, JANECZKO, Stephanie et HURLEY, Kate F. (éd.), *Infectious Disease Management in Animal Shelters* [en ligne]. 1. Wiley. pp. 337-366. [Consulté le 22 juillet 2022]. ISBN 978-1-119-29438-2. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119294382.ch15>

VALLI, J. Lois, 2015. Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*. octobre 2015. Vol. 56, n° 10, pp. 1090-1092.

WASNIEWSKI, M., LABBE, A., TRIBOUT, L., RIEDER, J., LABADIE, A., SCHEREFFER, J. L. et CLIQUET, F., 2014. Evaluation of a rabies ELISA as an alternative method to seroneutralisation tests in the context of international

trade of domestic carnivores. *Journal of Virological Methods*. 1 janvier 2014. Vol. 195, pp. 211-220. DOI 10.1016/j.jviromet.2013.10.021.

WASNIEWSKI, Marine et CLIQUET, Florence, 2012. Evaluation of ELISA for detection of rabies antibodies in domestic carnivores. *Journal of Virological Methods*. 1 janvier 2012. Vol. 179, n° 1, pp. 166-175. DOI 10.1016/j.jviromet.2011.10.019.

WESTMAN, Mark E, PAUL, Amanda, MALIK, Richard, MCDONAGH, Phillip, WARD, Michael P, HALL, Evelyn et NORRIS, Jacqueline M, 2016. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in Australia: risk factors for infection and geographical influences (2011–2013). *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 1 janvier 2016. Vol. 2, n° 1, pp. 2055116916646388. DOI 10.1177/2055116916646388.

WHITTEMORE, J.c., HAWLEY, J.r., JENSEN, W.a. et LAPPIN, M.r., 2010. Antibodies against Crandell Rees Feline Kidney (CRFK) Cell Line Antigens, α -Enolase, and Annexin A2 in Vaccinated and CRFK Hyperinoculated Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 2, pp. 306-313. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0476.x.

WHO, 2023. Rabies. *Principaux repères sur la rage* [en ligne]. 19 janvier 2023. [Consulté le 6 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

WILCOCK, Brian, WILCOCK, Anne et BOTTOMS, Katherine, 2012. Brief Communication Communication brève. . 2012. Vol. 53.

WILSON, Stephen, GREENSLADE, Juliet, SAUNDERS, Gillian, HOLCROFT, Catherine, BRUCE, Lynn, SCOBAY, Andy, CHILDERS, Tedd, STURE, Gordon et THOMPSON, James, 2012. Difficulties in demonstrating long term immunity in FeLV vaccinated cats due to increasing age-related resistance to infection. *BMC Veterinary Research*. 28 juillet 2012. Vol. 8, n° 1, pp. 125. DOI 10.1186/1746-6148-8-125.

WOSU, L. O, 1984. In vitro studies on feline panleucopaenia virus. Standardisation of haemagglutination-inhibition test for feline panleucopaenia virus antibody. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1 janvier 1984. Vol. 7, n° 3, pp. 201-206. DOI 10.1016/0147-9571(84)90026-2.

Principe, intérêts et limites des tests sérologiques vaccinaux chez le chat – une étude bibliographique

Auteur

MIOT Maëva

Résumé

Les tests sérologiques vaccinaux ne doivent pas être recommandés systématiquement. Leur intérêt se limite à l'évaluation des vaccinations FPV et rage pour lesquels une corrélation entre immunité humorale et protection face à une épreuve virulente a été prouvée.

Les tests sérologiques rage sont des tests de séroneutralisation standardisés et très fiables réalisés en laboratoire. Ils sont obligatoires dans le cadre de mouvements internationaux d'animaux avec un pays à risque et permettent d'attester de la bonne vaccination des animaux en transit. Ils ne permettent pas d'adapter les protocoles vaccinaux qui doivent respecter la réglementation ou la RCP du vaccin. Les tests sérologiques concernant les valences vaccinales essentielles chez le chat (FPV, FCV, FHV) sont des tests ELISA. Ils permettent d'évaluer la nécessité de revacciner un animal qu'il soit indemne ou à risque contre le FPV ou de dépister des animaux sensibles ou résistants face à une possible épreuve virulente en contexte à risque. Ils sont non standardisés et leur interprétation doit prendre en compte leurs paramètres.

L'intérêt de leur usage doit également être évalué individuellement et ne doit pas répondre uniquement à une demande de la part de la clientèle qui doit être informée des intérêts et limites de cet usage. Dans la pratique, l'usage des tests sérologiques peut être restreint pour des raisons économiques, de coopérativité, de gestion du temps et par l'indisponibilité de vaccin monovalent permettant d'adapter le protocole vaccinal à chaque agent infectieux.

Mots-clés

Test sérologique, Vaccination, Chat, Immunité, Séroneutralisation

Jury

Président du jury : Pr **VENET Fabienne**

Directeur de thèse : Dr **PEROZ Carole**

2ème assesseur : Pr **ABITBOL Marie**