

Effets indésirables graves de la vaccination chez le chat

Quelles objections face à l'injection ?

Auteurs

Martin Monnier¹, Elisabeth Begon², Sandrine Rougier², Eric Fresnay², Séverine Boullier¹, Sylviane Laurentie²

1 : Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 23 Chemin des Capelles, 31300 Toulouse

2 : Département Pharmacovigilance, Anses-ANMV, 8 rue Claude Bourgelat, CS 70611, 35306 Fougères

Cedex

pharmacovigilance@anses.fr

Résumé

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire a analysé les déclarations d'événements indésirables graves survenus chez le chat entre 2014 et 2018 suite à la vaccination. Un effet indésirable grave apparaît tous les 50 000 animaux vaccinés environ. Ces effets regroupent des réactions d'hypersensibilité, des réactions non spécifiques, des troubles neurologiques ou encore des réactions au site d'injection. Les cas de manque d'efficacité vaccinale concernent un animal sur 250 000 et la valence typhus est de loin la plus concernée, regroupant 64% des cas. Ces résultats sont à nuancer du fait du caractère spontané des déclarations, mais permettent de fournir des clés aux praticiens pour informer et rassurer le propriétaire à propos de la vaccination, et d'optimiser la surveillance post-vaccinale.

Introduction

En France, 33 vaccins sont commercialisés chez le chat regroupant 5 valences Typhus (T), Coryza (C, regroupant calicivirus et herpesvirus félines), Leucose féline (L), Rage (R) et Chlamydiae (Ch). Ces valences peuvent être associées afin d'assurer une protection optimale à chaque individu en fonction de son âge et de son mode de vie. Employés quotidiennement en médecine vétérinaire, les vaccins sont des médicaments à part entière et nécessitent une utilisation raisonnée. Ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables, comme mentionné dans leur RCP. Ces effets sont rares, et le plus souvent bénins. On peut observer par exemple un syndrome fébrile transitoire, une réaction au site d'injection, ou, dans des cas plus graves, des réactions d'hypersensibilité de type choc anaphylactique.

Ces effets sont évalués lors de la procédure d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par le biais d'études cliniques, réalisées dans des conditions standardisées et sur un nombre limité d'animaux. Une fois le produit commercialisé, les remontées de terrain, par le biais de la pharmacovigilance, permettent de réévaluer constamment le profil et la fréquence des effets indésirables et donc le rapport bénéfice-risque de chaque médicament.

Cette étude rétrospective se base sur les déclarations d'événements indésirables graves reçues entre 2014 et 2018 par l'Anses-ANMV qui concernent des vaccins destinés au chat. Son objectif est de décrire les effets indésirables graves les plus couramment observés, et d'identifier leurs potentiels facteurs de risque, afin de guider le vétérinaire dans sa pratique vaccinale, de l'élaboration du protocole au suivi post vaccinal.

Matériels et méthodes

Les cas étudiés proviennent de la base de données nationale de pharmacovigilance, gérée par l'Anses-ANMV. Ont été retenues pour l'étude les déclarations spontanées d'évènements indésirables jugés graves (**Encadré 1**), survenus chez des chats, en France, suite à une injection vaccinale et enregistrées par l'Anses-ANMV entre le 01 Janvier 2014 et le 31 Décembre 2018. En fonction du lien de causalité entre le produit administré et l'effet observé, les experts de l'Anses-ANMV ou du Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon attribuent à chaque cas une note d'imputabilité (**Encadré 2**). Dans cette étude, seules les déclarations notées A, B, et O/O1 pour lesquelles aucun autre médicament non vaccin n'a présenté une imputation plus forte, ont été conservées.

Le nombre de doses vendues de tous les vaccins commercialisés en France pendant la période d'étude a été fourni par les titulaires d'AMM. Afin de réaliser les calculs d'incidence, il a été considéré qu'une dose vaccinale vendue correspondait à un chat vacciné. En ce qui concerne les vaccins multi-espèce contenant la valence rabique seule, il a été demandé aux titulaires d'AMM d'estimer la proportion de doses administrées aux chats (de 10 à 35% selon le produit). L'incidence d'un évènement indésirable donné se calcule, conformément aux recommandations européennes (1), en divisant le nombre de chats concernés par cet évènement par le nombre estimé de chats vaccinés sur la période.

Afin d'estimer la couverture vaccinale de la population féline française, il a été considéré qu'une dose de vaccin essentiel (contenant les valences Typhus ou Coryza) vendue correspondait à un animal vacciné, et qu'un vaccin non essentiel était systématiquement associé à un vaccin essentiel (1). Ainsi, seuls les vaccins essentiels ont été comptabilisés afin d'évaluer le nombre de chats vaccinés en France. Les données relatives à l'effectif de la population féline sont issues d'une enquête Facco-KANTAR (9).

Afin de comparer le profil des animaux pour lesquels un effet indésirable a été déclaré à celui de la population féline française, les données de répartition par âge de la population féline et la proportion de chats de race en France proviennent d'une enquête réalisée par la TNS-Sofres pour l'I-CAD en 2016 (10). Aucune information exploitable concernant les poids n'était disponible dans ces différentes enquêtes.

Les tests statistiques utilisés dans cette étude sont le test du χ^2 , et le Proportional Reporting Ratio (PRR).

Le PRR est un test statistique utilisé dans les bases de données de pharmacovigilance pour identifier des disproportions de déclaration pour un couple médicament/entité clinique. Le test du χ^2 est utilisé en parallèle du PRR et se calcule à partir du même tableau de contingence. Le PRR s'interprète comme un risque relatif (2). Trois cas de figures peuvent se présenter pour les associations vaccin-effet indésirable testées. Soit l'association est significativement sous ou surreprésentée, soit aucune différence significative n'est mise en évidence, soit les effectifs de l'association (moins de trois cas pour le couple médicament/entité clinique) ne permettent pas la réalisation du calcul. Dans ce troisième cas de figure, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la représentation de l'association.

Résultats

1. Chiffres globaux

Entre 2014 et 2018, 16 123 580 doses de vaccins considérés essentiels ont été vendues, soit 3 224 716 annuellement. L'enquête de FACCO-KANTAR (9) évalue à 13 480 000 le nombre de chats en France, ce qui permet d'évaluer la couverture vaccinale de la population féline à 24%. Cette valeur est similaire à celle donnée par l'observatoire national de la vaccination pour l'année 2017 (SIMV).

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

Ces chiffres rapportés au nombre total de doses vendues sur la même période permettent de calculer les incidences suivantes :

- Pour les effets indésirables graves : 0.208 cas pour 10 000 chats vaccinés, soit 1 chat sur 48 173
- Pour les suspicions de manque d'efficacité : 0.042 cas pour 10 000 chats vaccinés, soit 1 chat sur 236 400.

2. Profil des chats atteints

Dans cette étude, l'âge des chats affectés était précisé pour 430 individus (75%), et leur race pour 332 chats (56%). Les jeunes chats sont significativement surreprésentés ($p < 0.001$) par rapport à la population féline, à la fois en terme d'effets indésirables et de suspicions de manque d'efficacité. En effet, 46.4% des animaux atteints par des effets indésirables ont moins d'un an, tandis que les individus de 1 à 11 ans sont significativement sous représentés. Ce phénomène est encore plus marqué pour les cas de manque d'efficacité, puisque 67.1% des chats atteints ont moins d'un an. ($p < 0.001$) (Figure 1).

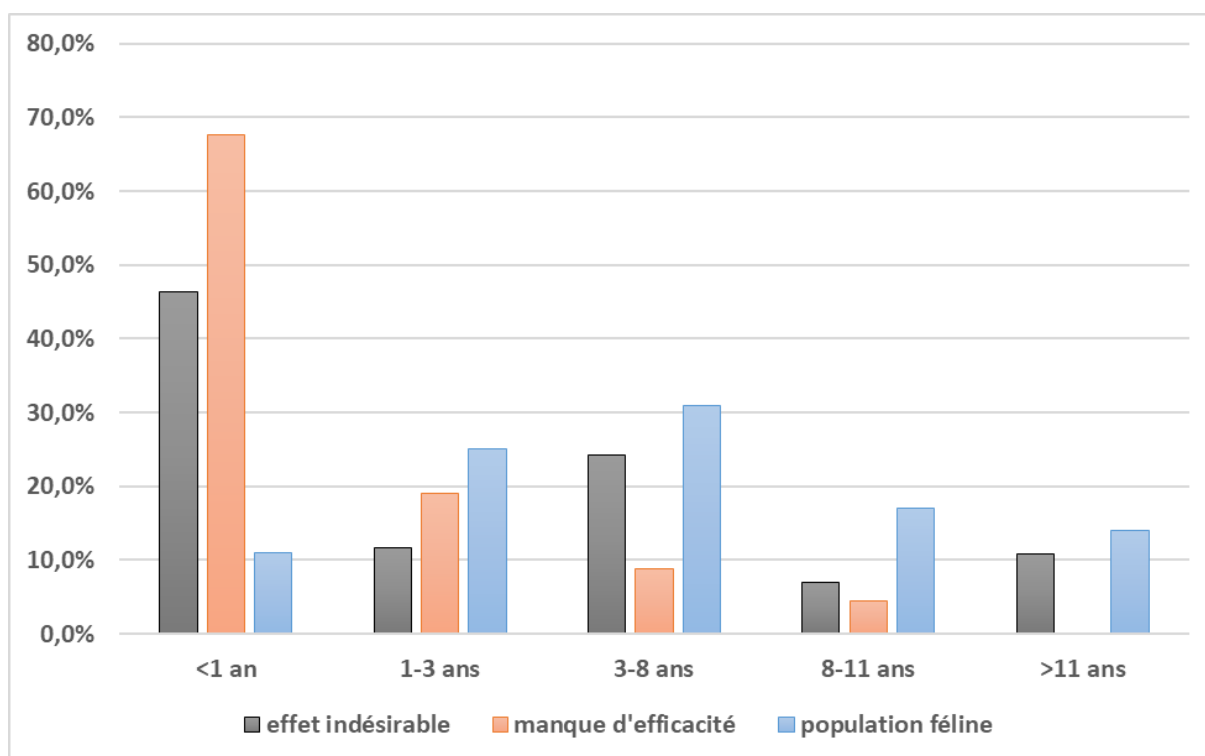


Figure 1 : Comparaison de la répartition par classes d'âge des chats ayant réagi suite à la vaccination par rapport à la population française

En ce qui concerne la répartition des chats de l'étude par race, compte tenu du faible nombre de données disponibles, seule une dichotomie a été réalisée entre les chats de race (toutes races confondues) et les autres chats (cités comme « Européen » dans les déclarations). La proportion de chats de race en France est estimée à 29% (2), tandis qu'ils représentent 40% des chats atteints d'effets indésirables, et 62% des cas de manque d'efficacité. Les chats de race sont significativement surreprésentés, à la fois dans les cas de manque d'efficacité et d'effets indésirables ($p < 0.001$).

3. Incidence et aspects cliniques des effets indésirables graves observés, tous vaccins confondus

Les 340 réactions observées ont été regroupées selon leur tableau clinique (symptômes et délai d'apparition) et réparties en 8 syndromes différents (Figure 2). Trois de ces huit syndromes regroupent à eux seuls 83% des cas : les « réactions non spécifiques », les « réactions évoquant une hypersensibilité de type I » et le groupe « Autres ».

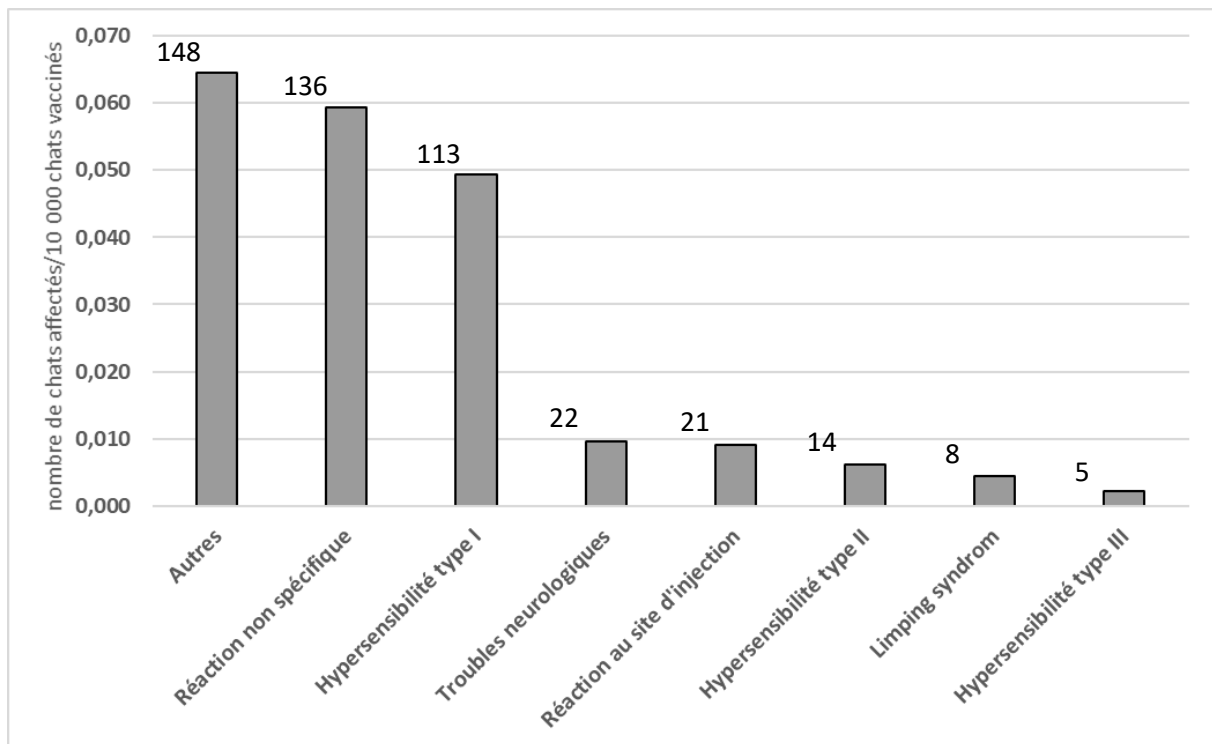


Figure 2 : Incidence des différents syndromes post vaccinaux observés et effectifs associés

Les « réactions non spécifiques » se manifestent cliniquement par de la léthargie chez 67% des individus, de l'anorexie (52%), de l'hyperthermie (52%) et des vomissements (45%).

Les « réactions évoquant une hypersensibilité de type I » (HS I) comprennent les chocs anaphylactiques (choc cité chez 15% des chats atteints), mais ne s'y limitent pas. Sont également déclarés des troubles respiratoires (dyspnée citée dans 35% des déclarations, œdème pulmonaire, 27%) et digestifs (vomissements 34%).

Le groupe « Autres » correspond aux cas ne pouvant être rattachés à aucune catégorie du fait de leur tableau clinique inattendu et/ou de leur délai d'apparition retardé. Tous les cas de cette catégorie ont reçu une note d'imputabilité O ou O1. Les signes cliniques les plus couramment cités sont la léthargie (36%), l'hyperthermie (27%), l'anorexie (22%), les vomissements (19%), et la diarrhée (16%).

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

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

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

Le « limping syndrom », ou syndrome de boiterie, pathologie associée au Calicivirus (à la fois aux souches sauvages et vaccinales), est rapporté dans 5 déclarations, regroupant 8 chats. Les signes cliniques les plus cités sont la boiterie (43%), l'hyperthermie (43%) et la douleur articulaire (43%). Parmi les 8 chats affectés, l'âge était précisé pour 7 d'entre eux, et 6 avaient moins d'un an. Ces réactions ont été classées graves car les symptômes locomoteurs étaient associés à une atteinte de l'état général, ayant parfois motivé une hospitalisation.

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

Seuls les 3 syndromes les plus déclarés présentent des effectifs de mortalité supérieurs à 5. On observe un taux de mortalité de 34% pour les « réactions non spécifiques », de 44% pour les « réactions évoquant une HS I » et de 37% pour les « autres », soit respectivement 51, 49 et 50 animaux. Tous syndromes confondus, on observe 0.102 cas de mortalité pour 10 000 chats vaccinés, soit une mortalité pour 98 314 chats vaccinés.

4. Analyse comparée des délais d'apparition des syndromes

Les réactions évoquant une HS I sont les réactions apparaissant le plus précocement suite à la vaccination (**Figure 3**). En effet, 71% des cas se sont déclarés dans l'heure suivant la vaccination. Ensuite, viennent les « réactions non spécifiques », dont les premiers signes apparaissent dans les 24 heures suivant la vaccination dans 69% des cas.

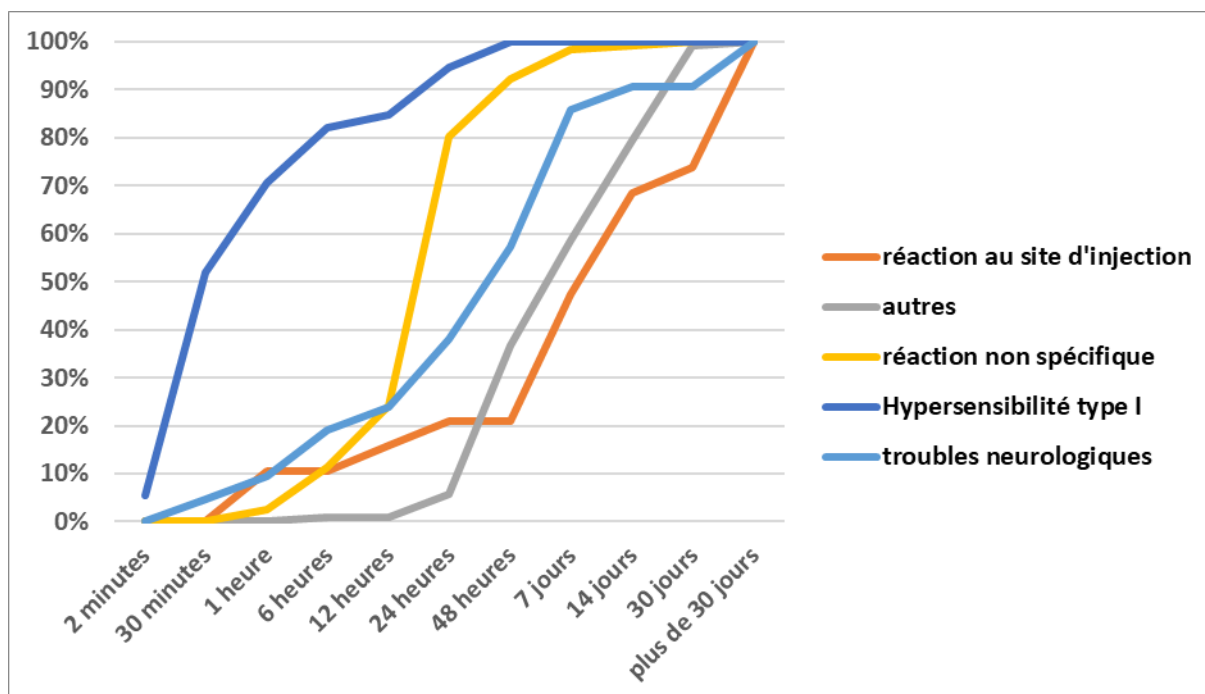


Figure 3 : Délai d'apparition des 5 principaux syndromes suite à l'injection vaccinale

Les « troubles neurologiques » apparaissent dans les 24 premières heures dans 80% des cas, et 98% sont apparus dans les 7 jours suivant la vaccination. Les manifestations cliniques du groupe « Autres »

apparaissent plus tardivement puisque les premiers signes cliniques n'apparaissent que 24 heures après l'injection vaccinale (6%), tandis que des cas sont rapportés jusqu'à 30 jours après l'injection.

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

5. Etude comparée des vaccins

La **figure 4** présente l'incidence des effets indésirables graves par vaccin (tous syndromes confondus). Trois vaccins présentent une incidence supérieure à 1/10 000 : Nobivac tricat trio[®], Purevax RC[®] et Leukocell 2[®]. Parmi les 64 chats ayant développé des effets indésirables graves suite à l'administration de Nobivac tricat trio[®], 37 proviennent d'un refuge, et sont regroupés dans 2 déclarations. Une seule déclaration fait état d'effets indésirables, observés chez 5 chats, suite à l'administration de Purevax RC[®], dont le nombre de doses vendues sur la période d'étude est faible. De la même façon, 5 chats au total, cités dans 5 déclarations, ont présenté des effets indésirables après vaccination par Leukocell 2[®].

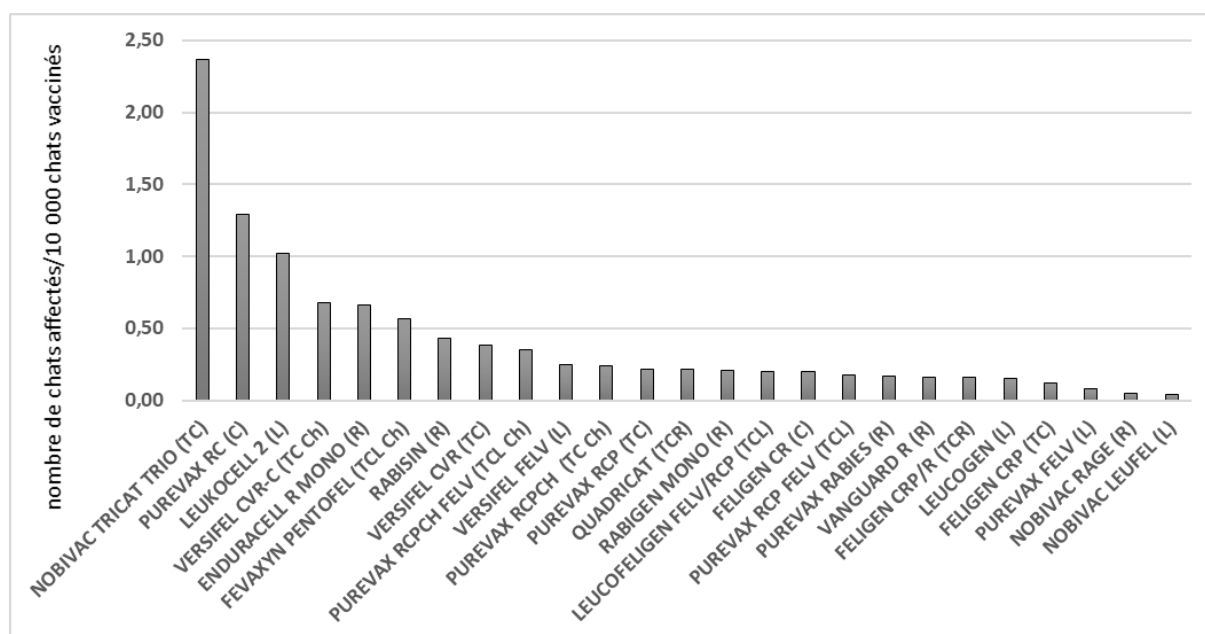


Figure 4 : Incidence des Effets Indésirables Graves par vaccin et valences concernées, entre parenthèses

Tandis que dans le calcul d'incidence, un nombre d'animaux affectés avec un vaccin donné est rapporté au nombre de chats traités avec ce même vaccin, le Proportional Reporting Ratio (PRR) compare la proportion de cas où un effet indésirable est déclaré avec un vaccin donné, à la proportion de cas où ce même effet est rapporté avec tous les autres vaccins de l'étude.

Le calcul du PRR pour évaluer l'association avec les différents vaccins n'a pu être réalisé que pour 5 syndromes. Pour les 3 autres syndromes, les effectifs étaient trop faibles pour permettre ce calcul (**Tableau 1**). Les résultats présentés ici ne concernent que la première ligne du tableau, à savoir les associations pour lesquelles l'effectif était suffisant pour réaliser le calcul du PRR, et le résultat obtenu était significatif. Les vaccins non cités peuvent n'avoir montré aucune association significative avec le syndrome (ligne 2) ou, faute d'effectifs, cette association n'a simplement pas pu être évaluée dans cette étude, auquel cas aucune conclusion ne peut en être tirée (ligne 3).

Tableau 1 : Pour chaque syndrome, nombre de vaccins pour lesquels le PRR est calculable et significatif/calculable et non significatif/non calculable

	Réactions non spécifiques	HS I	Troubles neurologiques	Réactions au site d'injection	Autres	HS II HS III Limping syndrom
PRR calculable et significatif	3	2	1	1	2	0
PRR calculable non significatif	9	7	2	2	6	0
PRR non calculable	13	16	22	22	17	25

Selon les données reçues par l'Anses-ANMV durant la période d'étude, Fevaxyn pentofel[®] et Rabigen mono[®] sont significativement surreprésentés dans les réactions évoquant une HS I (PRR respectivement égal à 3.19 et 2.35, $p < 0.01$). De la même façon, les vaccins Versifel CVR[®] et CVR-C[®] sont surreprésentés dans les cas de réactions non spécifiques (PRR de 1.43 et 2.95 respectivement, $p < 0.05$), tandis que Nobivac tricat trio[®] est sous-représenté pour ce type de réaction (PRR=0.25, $p < 0.001$). Versifel FeLV[®] est significativement surreprésenté dans les troubles neurologiques (PRR=3.12, $p < 0.02$), et Leucofeligen[®] dans les réactions au site d'injection (PRR=4.61, $p < 0.001$).

Le calcul du PRR a également permis d'évaluer l'impact du nombre de valences administrées conjointement sur le risque d'apparition d'effets indésirables, pour 2 syndromes : les réactions non spécifiques et les réactions évoquant une HS I. L'augmentation du risque d'apparition de réactions non spécifiques apparaît lors de l'administration simultanée de 5 valences (PRR=1.92, $p < 0.05$) tandis que pour celles évoquant une HS I, le seuil se situe à 4 valences, (PRR=2.09, $p < 0.001$).

6. Suspensions de manque d'efficacité

Entre 2014 et 2018, 69 déclarations de suspicions de manque d'efficacité concernant des vaccins félins ont été enregistrées, correspondant à 97 chats. Deux vaccins présentent une incidence aberrante du fait du faible nombre de doses vendues sur la période d'étude et ne se retrouvent pas dans la figure 4. Feligen CRP/R[®] et Purevax RCP[®] présentent une incidence supérieure à 0.10/10 000 chats vaccinés (**Figure 5**).

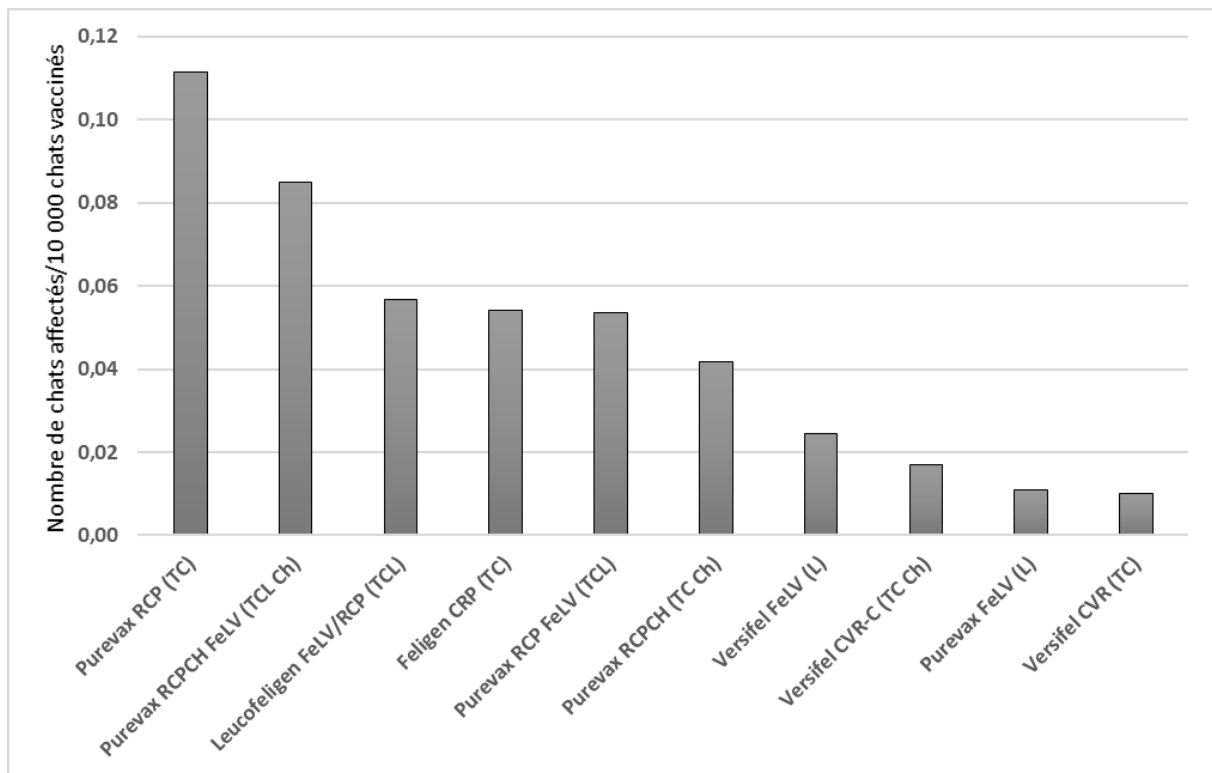


Figure 5 : Incidence des suspicions de manque d'efficacité par vaccin et valences concernées entre parenthèses

Ces suspicions concernent la valence typhus (T) pour 61% des chats affectés, puis la valence leucose (L) dans 20% des cas, et la valence coryza dans seulement 14% des cas. Cependant, dans 62% des déclarations, le lien de causalité entre le vaccin administré et le déclenchement de la maladie n'est pas vérifié (imputation O ou O1), seuls 8% des cas étant imputés A-probable.

Discussion

1. Limites de l'étude

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

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

En ce qui concerne la sous-déclaration, elle est impossible à quantifier précisément mais on estime que seul un effet indésirable sur 9 est effectivement déclaré (3). De plus, le chat est un animal qui cache souvent son mal-être, contrairement au chien, et a tendance à s'isoler plutôt qu'à se rapprocher de son maître lorsqu'il va mal. Il est probable qu'un certain nombre d'effets indésirables n'aient pas été observés par les propriétaires, ou aient été observés trop tardivement pour faire le lien avec l'acte vaccinal.

Des biais de déclaration peuvent conduire un vétérinaire voire un propriétaire à déclarer plus volontiers certains types d'effets indésirables. On sait par exemple que lorsque l'innocuité d'un médicament a fait l'objet d'une attention accrue dans les médias, la presse professionnelle ou encore les réseaux sociaux, on peut s'attendre à une augmentation du nombre de déclarations pour ce médicament. Ces biais de déclaration ne sont pas toujours identifiables mais il est important de se souvenir de leur existence potentielle lorsqu'on compare des médicaments entre eux.

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

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

2. Profil des chats atteints

Cette étude tend à montrer que les jeunes chats, de moins d'un an, sont plus à risque de développer des effets indésirables, ou de présenter des manques d'efficacité vaccinale, résultat déjà mis en évidence chez le chien (4). Ce résultat est toutefois à nuancer car les jeunes chats sont plus vaccinés que les individus adultes, les protocoles de primovaccination incluant souvent plusieurs injections. De plus, la persistance possible d'anticorps d'origine maternelle est certainement à l'origine d'un certain nombre de cas de suspicions de manque d'efficacité (11).

L'analyse statistique montre également que les chats de race sont plus représentés que les chats dits européens, à la fois en terme d'effets indésirables et de manque d'efficacité. Cela peut signifier que les chats de race présentent une plus grande sensibilité aux effets indésirables et une moins bonne réponse à la vaccination. Une autre explication serait que les chats de race font l'objet d'une surveillance accrue de la part de leur propriétaire suite à la vaccination, et que, le cas échéant, les effets indésirables ou le manque d'efficacité observés motivent plus le propriétaire à consulter et le vétérinaire à réaliser une déclaration de pharmacovigilance. Enfin, il est probable que le taux de vaccination soit supérieur chez les chats de race, c'est-à-dire que les chats de race sont probablement déjà surreprésentés parmi la population de chats régulièrement vaccinés en France. Ainsi, prendre comme base de comparaison la proportion de chats de race dans la population féline totale (et non dans la population féline régulièrement vaccinée) accentue cette surreprésentation.

3. Incidence des différents syndromes

Les résultats obtenus sont globalement en accord avec ceux trouvés dans la littérature, les principaux syndromes observés étant les réactions évoquant une HSI et les réactions non spécifiques. L'incidence de mortalité observée (0.102/10 000 chats vaccinés) est proche de celle observée dans des études menées au Canada (2010-2014) (8), au Royaume-Uni (1995-1999) (7), ainsi qu'aux Etats-Unis (2002-2005) (6) respectivement 0.161, 0.081 et 0.081. De la même façon, les réactions évoquant une HSI ont été observées pour 0.049/10 000 chats vaccinés, soit le même ordre de grandeur que dans les études précédentes, respectivement 0.029 (8) et 0.018 (7). En revanche, l'incidence des HSI observée aux Etats-Unis (0.34/10 000 chats vaccinés) est 10 fois supérieure. Cet écart peut s'expliquer par la méthodologie employée pour recruter les chats ayant présenté un effet indésirable : ceux-ci ont été recrutés directement par analyse des

fichiers clients des cliniques enrôlées dans l'étude afin d'extraire les motifs de consultations compatibles avec un effet indésirable de la vaccination, et non à partir des cas ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable. Cette étude s'affranchit donc du biais de sous-déclaration. Or une étude prospective menée par l'Anses-ANMV (3) a estimé justement qu'il existait un facteur 9 entre le nombre d'effets indésirables déclarés et le nombre d'effets indésirables survenant sur le terrain.

L'incidence des FISS observé dans notre étude est très faible (0.003/10 000 chats vaccinés, de même que dans l'étude menée aux Etats-Unis (6), selon laquelle aucun cas n'a été rapporté suite à un suivi des individus 2 ans post vaccination. Sur la base de notre faible effectif, notre étude n'a par ailleurs mis en évidence aucune association entre les FISS et le type de vaccin utilisé.

4. Impact du traitement dans les cas d'hypersensibilité de type I

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

5. Manque d'efficacité

Parmi les 97 chats ayant présenté un manque d'efficacité vaccinale, le typhus a concerné 61% des individus (59 chats), la leucose 20% (19 chats) et le coryza 14% (14 chats). Il est surprenant que le coryza (vaccin essentiel donc administré à tous les chats) présente moins de cas que la leucose (vaccin non essentiel). Ceci peut s'expliquer par le fait que certains cas de coryza peuvent ne pas être classés comme grave, contrairement au typhus ou à la leucose, et donc ne pas être comptabilisés dans l'étude. De plus, les signes du coryza peuvent être frustrés, et ne pas motiver une visite chez le vétérinaire, ni une déclaration de pharmacovigilance, contrairement à la leucose.

Rappelons qu'aucun vaccin ne peut revendiquer une efficacité de 100% et que l'efficacité vaccinale résulte de l'interaction entre le vaccin et le système immunitaire de l'individu vacciné. L'efficacité vaccinale dépend de plusieurs facteurs, certains étant liés au vaccin lui-même et à l'administrateur, tels qu'une mauvaise conservation, une injection par une voie inappropriée, ou encore l'administration malgré une contre-indication (à un animal immunodéprimé ou en mauvais état général), et d'autres étant liés à l'animal, tels que le jeune âge associé à la persistance d'anticorps maternels, la génétique, ou une infection précédant l'acte vaccinal (11). Ainsi, malgré la réalisation d'un protocole vaccinal correct, certains individus ne répondent pas à la vaccination.

6. Etude comparée des vaccins

Parmi les 33 vaccins de l'étude, 30 présentent une incidence « très rare » (moins de 1 cas sur 10 000 individus exposés). Les trois autres produits présentent une incidence « rare » (entre 1 cas sur 1 000 et un cas sur 10 000 individus exposés). Il convient cependant de prendre en compte les limites liées au calcul de l'incidence, tels que le faible nombre d'individus atteints/exposés pour un produit, ou encore un grand nombre de cas regroupés dans une seule déclaration.

Tous les vaccins de l'étude présentent la même voie d'administration (sous cutané), le même volume injecté (1ml), et pour la plupart des fréquences d'injection similaires (rappel annuel). En revanche, les procédés de fabrication varient en fonction des vaccins et des laboratoires pharmaceutiques, mais leur impact sur les résultats n'est pas évaluable, de même que celui des différents biais de déclaration. Ainsi, pour expliquer les résultats obtenus via le PRR, la seule hypothèse que nous pouvons discuter/évaluer est celle d'une différence de composition, en terme de souches vaccinales, d'excipients et d'adjuvants.

Parmi les 7 associations significatives, 4 vaccins présentent une souche ou un excipient qu'ils ne partagent avec aucun autre vaccin de l'étude. Concernant les réactions évoquant une HS I, il s'agit de la souche associée à la valence Chlamydiae du Fevaxyn pentofel®. De la même façon, les souches associées aux valences Typhus et herpesvirus des vaccins Versifel CVR® et Versifel CVR-C®, vaccins surreprésentés dans les réactions non spécifiques, ne se retrouvent dans aucun autre vaccin de l'étude, de même qu'un de leur excipient : le milieu HAL-MEM. Enfin, Nobivac tricat trio®, vaccin sous-représenté dans les réactions non spécifiques, ne partage ses souches relatives aux valences typhus et herpesvirus avec aucun autre vaccin. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que ces souches et/ou excipients ont un impact sur les résultats obtenus.

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

Toutefois, il faut garder à l'esprit que seuls les couples vaccin/syndrome pour lesquels le calcul était réalisable et le résultat significatif ont été présentés ci-dessus. Lorsque le PRR pour un couple vaccin/syndrome n'est pas significatif, cela signifie soit qu'il n'existe pas d'association statistique entre ce syndrome et ce vaccin, soit qu'une telle association existe mais que notre étude n'a pas permis de la révéler, faute d'effectifs suffisants. Enfin, une association statistique n'est pas obligatoirement synonyme de causalité biologique.

7. Impact du nombre de valences injectées

Des études ont mis en évidence le lien entre le nombre d'injections réalisées et l'apparition d'effets indésirables, dont les FISS (5). La présente étude met en évidence l'impact du nombre de valences administrées conjointement. Le nombre de valences injectées simultanément présente un impact significatif sur l'occurrence des réactions évoquant une HS I (PRR : 2.09, $p < 0.001$) et des réactions non spécifiques (PRR : 1.92, $p < 0.05$) chez le chat. Ces résultats sont globalement en accord avec ceux de l'étude réalisée aux Etats-Unis entre 2002 et 2005 (6). Il existe deux moyens de limiter le nombre de valences injectées ainsi que le nombre d'injections vaccinales tout au long de la vie de l'animal :

- adapter le protocole vaccinal à chaque individu (en particulier selon la situation épidémiologique, ou son état de santé),
- privilégier l'usage de vaccins dont le RCP revendique une durée d'immunité de deux à trois ans.

Conclusion

Cette étude a permis de confirmer que les vaccins disponibles chez le chat présentent un très bon profil de sécurité d'utilisation.

Cependant, le scepticisme qui entoure actuellement la vaccination (humaine ou vétérinaire) doit conduire le praticien à réévaluer sa pratique, à informer et conseiller le propriétaire pour assurer la meilleure protection à l'animal en réduisant les risques d'effets indésirables. Ceci passe par le choix d'un protocole adapté, en termes d'âge, de fréquence d'injection, de nombre de valences injectées et de site d'administration.

La connaissance des effets indésirables graves et de leurs incidences constitue la première étape de la surveillance après vaccination et peut permettre la mise en place précoce d'un traitement, améliorant le pronostic du patient.

Encadré 1 : Définition d'un cas grave et d'un effet indésirables inattendu chez l'animal

Effet indésirable grave

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.

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concordent pas avec les caractéristiques connues du médicament telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'utilisation.

Encadré 2 : Système d'imputation des événements indésirables en médecine vétérinaire : ABOO1N

L'ensemble des données disponibles dans une déclaration, confronté aux données des RCP, de la littérature et aux précédents cas enregistrés, conduit à attribuer une note d'imputation, à chacun des médicaments impliqués dans la déclaration. Cette note exprime l'évaluation du lien de causalité entre le médicament administré et les signes cliniques observés. Cinq notes (A B O O1 N) sont prévues par les lignes directrices de l'Agence Européenne du médicament :

- A (probable)
- B (possible)
- O (non classable/évaluable)
- O1 (non concluant)
- N (improbable)

Pour l'évaluation de l'imputabilité, les facteurs suivants sont à considérer :

1. Association dans le temps – incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées – ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament)
2. Profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament
3. Présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques

Références

1. European Commission. EUDRALEX. Volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. 2011; 168
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Recommendation on pharmacovigilance surveillance and signal detection of veterinary medicinal products. 2015;14.
3. Fresnay E, Laurentie S, Orand J. Etude de cas d'évènements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. Bulletin des GTV. 2015;(80):95-102.
4. Lohezic J. Les effets indésirables graves des vaccins chez le chien, Etude rétrospective. La dépêche vétérinaire. 2016;(390):28-35.
5. Martano M, Morello E, Buracco P. Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. The Veterinary Journal. mai 2011;188(2):136-41.
6. Moore GE. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). Journal of the American Veterinary Medical Association. juill 2007;231(1):94-100.
7. Moore GE, HogenEsch H. Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. mai 2010;40(3):393-407.
8. Valli JL. Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. The Canadian Veterinary Journal. Oct 2015; 56(10): 1090–1092.
9. FACCO KANTAR-TNS : Les chiffres de la possession animale en France (2016). Disponible sur <https://www.facco.fr/les-chiffres> (Consulté le 14/06/2019).
10. TNS SOFRES pour l'I-CAD : Etat des lieux de l'identification des chiens et des chats (Septembre 2016), Disponible sur https://www.i-cad.fr/uploads/I-CAD_Presentation_Etude_TNS_VF.PPTX (Consulté le 14/06/2019).
11. Roth JA. Mechanistic Bases for Adverse Vaccine Reactions and Vaccine Failures. In: Advances in Veterinary Medicine [Internet]. Elsevier; 1999. p. 681-700. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065351999800536> (Consulté le 29/05/2019)