



HAL
open science

Evènements indésirables post-vaccinaux chez les chevaux : quoi de neuf ces dernières années ?

Sandrine Rougier, Elisabeth Bégon, Flore Demay, Sylviane Laurentie

► To cite this version:

Sandrine Rougier, Elisabeth Bégon, Flore Demay, Sylviane Laurentie. Evènements indésirables post-vaccinaux chez les chevaux : quoi de neuf ces dernières années ?. Bulletin des G.T.V., 2023, HS La vaccination, un acte essentiel, pp.99-106. anses-04408949

HAL Id: anses-04408949

<https://anses.hal.science/anses-04408949v1>

Submitted on 22 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Evènements indésirables post-vaccinaux chez les chevaux : quoi de neuf ces dernières années ?

Sandrine Rougier¹

Elisabeth Bégon¹

Flore Demay¹

Sylviane Laurentie¹

¹Ansés-ANMV- Département Inspection, Surveillance du Marché et Pharmacovigilance - CS 70611 – 35306
FOUGERES Cedex

Correspondance : sandrine.rougier@anses.fr

RESUME

Une étude rétrospective s'étendant sur 4 ans (2019-2022), et relative aux effets indésirables rapportés après vaccinations de chevaux, a été réalisée par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (Anses-ANMV) à partir de la base de données nationale de pharmacovigilance. Cette étude fait suite à une précédente portant sur le même sujet et de même méthodologie mais qui s'est déroulée sur les 3 années antérieures (2016-2018). La majorité des réactions déclarées étaient non graves et prédominées par des réactions locales au site d'injection. Des symptômes généraux ont été également régulièrement rapportés, ainsi que des symptômes musculo-squelettiques, des épisodes de coliques, des réactions d'hypersensibilité voire des symptômes neurologiques. Quelques cas de mortalité ont également été enregistrés, souvent suite à une non amélioration des symptômes digestifs ou neurologiques. Parallèlement, malgré quelques épizooties rapportées sur la période, la déclaration des manques d'efficacité s'est avérée anecdotique. La balance bénéfices-risques de la vaccination chez les chevaux demeure donc très positive. La déclaration des échecs vaccinaux reste à améliorer pour une vision plus globale.

SUMMARY

A retrospective study extending over 4 years (2019-2022), relating to adverse events reported after vaccination in horses, was carried out by the National Agency for Veterinary Medicine (Anses-ANMV) from the national pharmacovigilance database. This present study follows an initial one on the same subject and using the same methodology based on the 2016-2018 period. The majority of reported reactions were non-serious with a predominant number of local reactions at the injection site. General signs have also been regularly reported, as well as musculoskeletal symptoms, episodes of colic, hypersensitivity reactions or even neurological symptoms. A few cases of mortality have also been recorded, often following non-improvement of digestive or neurological signs. In parallel, despite some epizootics reported over the period, the reporting of lack of efficacy reveals anecdotal. The benefit-risk balance of vaccination in horses remains very positive. The declaration of post-vaccine failures needs reinforcement in order to improve a global vision.

MOTS CLES : vaccins, chevaux, évènements indésirables, pharmacovigilance

ELEMENTS A RETENIR :

Date de publication : juillet 2023

Les vaccins sont les premiers pourvoyeurs de déclarations d'effets délétères. Ceux destinés à l'espèce équine ne dérogent pas à la règle. Bien que les événements indésirables soient très rares, le vétérinaire doit avoir une vision claire du risque encouru afin d'adapter ses protocoles et prodiguer les conseils de surveillance adaptés.

CONFLITS D'INTERETS : aucun

INTRODUCTION

L'actualité équestre fait régulièrement état de nouvelles épizooties, que ce soit de grippe équine (2018, 2023) ou d'Herpesviroses comme celle survenue à Valence (Espagne) en 2022. Ainsi, à travers ces épisodes, le rôle de la vaccination est plus que jamais souligné, afin de limiter l'apparition de ces crises et limiter leur extension, responsables de lourdes pertes économiques pour la filière. Si la vaccination contre la grippe est plutôt bien suivie car obligatoire pour tout rassemblement équestre officiel, celle contre les herpesviroses est beaucoup plus aléatoire, puisqu'il est estimé que moins d'un tiers de la population équine serait vaccinée (8). Face à ce constat, on peut se demander ce qui freine les détenteurs d'équidés à vacciner en dehors des considérations économiques et des doutes sur leur efficacité. A l'instar de ce qui est observé chez l'Homme, la vaccination des équidés est-elle aujourd'hui considérée comme dangereuse, voire inutile ? La particularité d'un vaccin est qu'il s'adresse habituellement à des sujets en bonne santé. De ce fait, son bénéfice individuel est différé et hypothétique alors que son risque est le plus souvent immédiat. Ainsi, si les vétérinaires praticiens ont un rôle majeur dans la prévention des épizooties, on peut se demander s'ils disposent d'arguments fiables pour convaincre les détenteurs hésitants ou réfractaires. A l'ère de l'hésitation vaccinale, le risque de voir apparaître un effet indésirable préjudiciable à la valeur marchande et affective de l'animal prévaut-il pour le propriétaire sur le bénéfice apporté ?

A travers la pharmacovigilance, l'ANMV évalue de façon continue la balance bénéfices-risques des médicaments commercialisés sur le territoire français. Pour cela, des études sont réalisées régulièrement. Les vaccins sont les premiers pourvoyeurs de déclarations, et l'espèce équine n'y fait pas défaut (1,5). Une première étude, réalisée sur la période 2016-2018, a montré que plus des trois quarts des événements post-vaccinaux chez les chevaux étaient non-graves, avec une nette prédominance de réactions au site d'injection (7). Quatre années plus tard, il s'est avéré nécessaire de confirmer cette bonne tolérance. Ainsi, cette nouvelle étude rétrospective, s'étendant sur les années 2019 à 2022, est destinée à établir une mise à jour de la nature des réactions rapportées dans le même contexte et par conséquent de vérifier l'évolution de ces événements indésirables au fil du temps.

MATERIELS ET METHODES

Entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2022, 154 déclarations relatives à un événement indésirable survenu chez des chevaux à la suite d'un acte vaccinal ont été rapportées auprès de l'Anses-ANMV. Ces déclarations ont concerné des cas survenus spontanément sur le territoire français durant la période concernée. Parmi celles-ci, lorsqu'une autre cause que la vaccination a été suspectée (imputation N-Improbable pour le vaccin, selon l'ancienne classification ABON (Encadré 2)), le cas n'a pas été retenu pour l'analyse. Lorsque plusieurs vaccins étaient impliqués dans l'évènement mais qu'une relation de causalité a pu être écartée pour l'un d'entre eux (imputation N), le vaccin concerné a été exclu de l'analyse mais le cas a été gardé (inclusion dans l'analyse uniquement du vaccin dont la relation n'a pas été exclue).

Seuls les vaccins étant autorisés chez les équidés ont été pris en considération.

Les chiffres de ventes des différents vaccins sur la période de l'étude ont été fournis par les titulaires respectifs des autorisations de mise sur le marché (AMM). Il a été estimé qu'une dose de vaccin vendue correspond à un cheval vacciné.

L'incidence des effets indésirables et des manques d'efficacité a été calculée en divisant le nombre total de chevaux ayant réagi au cours de la période par une estimation du nombre de chevaux vaccinés durant la même période.

Les analyses statistiques sur les différences observées entre 2 populations ont été réalisées à partir d'un test du Chi², avec un effectif minimum de 5 par sous-population pour réaliser le test. Les résultats ont été considérés comme significatifs si la p-valeur était inférieure à 0.05.

Le ROR est un test statistique utilisé dans les bases de données de pharmacovigilance, pour identifier des disproportions de déclaration pour un couple médicament/entité clinique (3). Le test du Chi² est utilisé en parallèle du ROR et se calcule à partir du même tableau de contingences. Le ROR s'interprète comme un risque relatif. Trois cas de figures peuvent se présenter pour les associations vaccin-effet indésirable testées au sein de la population d'étude:

- l'association est significativement sous ou surreprésentée par rapport aux autres vaccins de l'étude,
 - aucune différence significative n'est mise en évidence,
 - les effectifs de l'association ne permettent pas la réalisation du calcul (effectif minimum de 5 non atteint).
- Dans ce troisième cas de figure, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la représentation de l'association.

RESULTATS

Déclarations retenues, vaccins concernés et incidence des évènements

Parmi les 154 déclarations reçues, une a été exclue de toute analyse en raison d'une non-confirmation d'un lien de causalité entre l'évènement et le vaccin. Sur les 153 déclarations restantes, 2 d'entre elles ont concerné une association de 2 vaccins injectés simultanément mais dont l'un d'entre eux a pu être exclu de tout lien avec l'évènement. Une déclaration pouvant concerner plusieurs médicaments, 194 vaccins ont été incriminés dans les 153 déclarations analysées sur la période (Tableau 1).

Treize spécialités vaccinales au total ont été incriminées dans au moins un évènement indésirable sur ces 4 années. Elles concernaient les vaccins contre la grippe seule ou associée au tétanos, les vaccins contre les herpèsvirus équine de type 1 et 4 (appelées aussi plus globalement rhinopneumonie équine), contre la rage ou contre le tétanos seul. Aucun évènement indésirable faisant suite à une vaccination contre la Fièvre de West Nile, la gourme, les rotaviruses ou l'artérite virale n'a été rapporté sur la période d'étude, ce qui peut paraître étonnant.

Enfin, l'incidence des évènements indésirables s'est révélée très rare (comprise entre 0.002% et 0.005%) pour tous les vaccins analysés.

I/ Caractéristiques de la population équine étudiée

Les 153 déclarations analysées ont concerné 552 chevaux (plusieurs chevaux d'un même effectif pouvant présenter une réaction similaire après injection du même vaccin). La race était indéterminée dans 90 cas (58.8%). Dans le cas contraire, des races variées étaient représentées, telles que le Selle Français (20), le Pur-Sang Arabe (9), le poney des Shetland (8), le Trotteur Français (5) ou le Pur-Sang Anglais (3) pour les principales. Aucune différence n'a été observée concernant le sexe des animaux atteints, lorsque celui-ci était renseigné (65 femelles et 45 mâles, entiers ou hongres). Enfin, l'âge a été précisé dans 84 déclarations, soit pour 100 chevaux. La majorité d'entre eux (56/100) étaient adultes (âge compris entre 7 et 18 ans) mais on compte également 4 foals (âge \leq 1 an), 30 jeunes équidés (âgés de 1 à 6 ans) et 10 chevaux âgés (âge compris entre 19 et 29 ans).

II/ Nature des évènements indésirables (Tableaux 2 et 3)

A/ Manques d'efficacité

Deux manques d'efficacité ont été rapportés sur la période.

Le premier concernait le vaccin Pneumequine[®], et a rapporté un avortement chez 6 juments, environ 2 mois après la vaccination. Un Herpesvirus sérotype 1 a été isolé, mais face au peu d'information sur ce cas (notamment sur les dates exactes de vaccination et l'historique vaccinal), aucune conclusion n'a pu être tirée.

Le deuxième cas réfère à une suspicion de tétanos malgré la vaccination avec ProteqFlu[®]-Te. Face au délai d'apparition de la maladie après la blessure et à la guérison complète du cheval sous traitement symptomatique, le diagnostic de tétanos demeure douteux.

B/ Effets indésirables

Un effet indésirable au sens strict a été rapporté dans 152 cas (un cas rapportant à la fois un manque d'efficacité de la valence tétanos (voir infra) et un évènement indésirable). Quarante-six d'entre eux (30.3%) ont été jugés comme graves (Encadré 1). Parmi ces cas graves, 10 (21.3%) sont survenus dans l'heure suivant la vaccination, dix autres entre 1 et 12 heures et 12 (25.5%) entre 12 et 24 heures. Parmi les 105 cas non-graves, seuls 2 sont survenus en moins d'une heure, 17 entre 1 et 12 heures et 38 (36.2%) dans les 24 heures après la vaccination (le délai de survenue de l'évènement entre cas graves et non graves est statistiquement significatif, $p=0.001$).

Parmi les 195 vaccins potentiellement à l'origine de l'effet indésirable, un lien de causalité a été conclu pour la grande majorité d'entre eux. Dans 42 cas (27.6%), un seul vaccin avait été administré et pour 14 d'entre eux (33.3%), la réaction a été considérée comme grave.

Une à cinq valences ont été injectées simultanément. La majorité des vaccinations contenaient 2 valences (101 cas). Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre le nombre de valences et la gravité des cas.

1/ Les réactions locales au point d'injection

Les réactions locales ont été les effets les plus souvent rapportés avec 85 déclarations les mentionnant. Trois cent quatre vingt dix (390) chevaux ont été affectés. Œdème (48 cas – 56.5%), douleur (43 cas – 50.6%), infection/abcès (27 cas – 31.8%) et inflammation (24 cas – 28.2%) ont été les signes locaux les plus souvent observés. Une raideur de l'encolure a été citée dans 23 cas (27.1%). Dix cas ont été considérées comme graves, notamment en cas d'abcès ayant nécessité des soins importants ou par la présence d'autres signes, neurologiques ou digestifs en particulier.

ProteqFlu®-Te a été le plus fréquemment incriminé dans ces réactions locales (59 cas – 69.4%), suivi par Equip® EHV 1-4 (20 – 23.5%) et Equilis Prequenza® Te (7 – 8.2%). Les réactions locales sont ainsi sur-représentées suite à l'injection de ProteqFlu®-Te (ROR=4,74, p<0.001), alors que ce risque apparait moindre avec Pneumequine® (ROR=0,29, p=0.021).

2/ Les réactions d'hypersensibilité

Neuf chevaux ont fait l'objet de déclaration d'une réaction de type hypersensibilité immédiate dont 4 sont décédés à la suite de l'évènement. Dans 5 de ces cas, une réaction de type anaphylactique a été observée. Les vaccins incriminés étaient Pneumequine®, utilisé seul dans 2 cas et associé à ProteqFlu®-Te dans 1 cas, Serum Trivalent Equin® (1 cas) et Equip® EHV 1-4 (1 cas). Les 4 autres cas ont concerné une éruption papulaire généralisée à la suite de l'injection conjointe de ProteqFlu® et Equip® EHV 1-4, un œdème facial après injection d'Equilis Prequenza® Te, un érythème avec divers oedèmes après injection d'Equip® EHV 1-4 et un urticaire après injection de Tetaniserum® 150.

Compte tenu du faible nombre de cas, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

3/ Symptômes digestifs

Vingt-et-un cas ont rapporté au moins un symptôme digestif. Parmi ceux-ci, une douleur abdominale a été diagnostiquée dans 16 cas, une stase intestinale ou de la diarrhée dans 2 cas. D'autres signes sont été rapportés de façon plus anecdotique comme une torsion intestinale, un ileus paralytique ou une entérite dans 1 cas chacun.

Ces coliques sont survenues en moins de 24 heures après la vaccination pour la majorité d'entre eux (14).

Les vaccins impliqués dans ces symptômes digestifs étaient : Equip® EHV 1-4 (9 cas), ProteqFlu®-Te (8), Pneumequine® (4), Rabigen Mono® (3), Equilis Prequenza® Te et Tetapur® (2 cas chacun), Equilis Prequenza®, Equip® F et Equip® FT (1 cas chacun). Aucun vaccin ne s'est rélévé statistiquement plus à risque pour les symptômes digestifs.

4/ Symptômes musculo-squelettiques

Quarante-six (46) cas ont concerné des symptômes musculo-squelettiques après la vaccination. Les signes observés ont été principalement de la raideur (généralisée ou plus spécifiquement sur les membres (22 cas)), des boiteries (10 cas) ou une faiblesse musculaire (4 cas). Plus sporadiquement, ont été rapportées des contractures musculaires, une tête baissée ou une myosite dans 2 cas chacun. Un cas de fourbure a également été déclaré.

Les vaccins incriminés dans les symptômes musculo-squelettiques ont été principalement ProteqFlu®-Te (22 cas) suivis de Equip® EHV 1-4 (15), Equilis Prequenza® Te (7) et Pneumequine® (6).

Aucun vaccin ne s'est rélévé statistiquement plus à risque sur les signes musculo-squelettiques.

5/ Symptômes neurologiques

Des signes neurologiques ont été observés dans 30 cas (19.6%). L'ataxie était le signe prédominant (24 cas) avec des chutes, des difficultés à se maintenir debout ou à marcher, et/ou une réelle incoordination. Des tremblements ont été rapportés seuls ou conjointement dans 7 cas ainsi que des convulsions dans 3 cas.

Les vaccins concernés étaient Equip® EHV 1-4 (12 cas), ProteqFlu®-Te (11 cas), Equilis Prequenza® Te (6), Equip® FT ou Pneumequine® (5 cas chacun), ProteqFlu®, Equilis Prequenza®, Rabigen mono® et Serum Trivalent Equin® (1 cas chacun). Seul ProteqFlu®-Te est sous-représenté dans les cas de troubles neurologiques (ROR=0.44, p=0.046), alors qu'Equilis Prequenza® Te et Equip® FT sont sur-représentés dans les cas d'ataxie (ROR=3.25, p=0.028 et ROR=3.98, p=0.018, respectivement).

6/ Troubles reproducteurs

Cinq cas ont concerné des troubles de la reproduction. Dans 4 cas, un avortement a été déclaré, à l'issue d'une vaccination avec ProteqFlu®-Te (2 cas) et Equip® EHV 1-4 (2 cas). Aucune conclusion n'a pu être tirée sur ces cas à l'exception d'un, dans lequel le rôle d'Equip® EHV 1-4 a été considéré comme possible au vu de l'impossibilité de déterminer une autre cause.

Un cas rapporte également une mise bas prématurée de 3 semaines chez deux juments vaccinées avec Equilis Prequenza® Te la veille. Les 2 poulains ont nécessité des soins médicaux et l'un est mort 12 heures plus tard. Le rôle du vaccin a été considéré comme possible.

7/ Effets systémiques non spécifiques

Des signes plus généraux ont été rapportés dans 88 cas (57.5%). Ces signes consistaient principalement en une hyperthermie (43 cas - 48.9%), une léthargie (32 – 36.4%), une douleur (généralisée ou non, à l'origine d'un inconfort du cheval : 19 – 21.6%), des troubles de l'appétit (18 – 20.5%), des oedèmes localisés (17 – 19.3%) ou un animal qui se couche (15 – 17.0%). Ces atteintes de l'état général pouvaient résulter d'effets indésirables touchant diverses fonctions (anaphylaxie, coliques...) mais, dans une moindre mesure, être également les seules manifestations observées. Des membres engorgés et/ou une lymphangite des membres ont été rapportés dans 5 cas.

Deux vaccins se sont révélés statistiquement sur-représentés dans ces effets systémiques : Equilis Prequenza® Te dans l'apparition de douleur et d'inconfort (ROR=4.69, p=0.004) et Equip® EHV 1-4 dans l'apparition d'oedèmes localisés (ROR=3.13, p=0.024).

C/ Réactions graves

Quarante-sept (47) réactions déclarées ont été jugées comme graves (30.7%), soient 81 chevaux concernés. Les principaux vaccins incriminés sont ProteqFlu®-Te (21), suivis par Equip EHV® 1-4 (16), Pneumequine® (7), Equip® FT et Equilis Prequenza® Te (5 cas chacun). Aucun vaccin ne s'est rélevé statistiquement plus à risque sur la gravité des cas.

D/ Mortalité

Vingt-et-un (21) cas ont rapporté une issue fatale, soient autant de chevaux décédés. Ving-neuf vaccins ont été incriminés : ProteqFlu®-Te et Equip EHV® 1-4 (8 fois chacun), Pneumequine® (5), Equilis Prequenza® Te, Equip® FT et Serum Trivalent Equin® (2 fois chacun), ainsi que ProteqFlu® et Serum Antitétanique 300® (1 fois chacun). Une relation avec le vaccin a été fortement suspectée (imputation possible ou probable) dans 14 cas. Une réaction fatale de type anaphylactique ou un état de choc, confirmés ou fortement suspectés, ont été rapportée dans 9 cas. Des troubles neurologiques, notamment de type ataxie, ont été à l'origine de 3 décès, de même que des coliques dans 3 cas et une suspicion de myopathie dans 2 cas.

Pneumequine® s'est révélé statistiquement sureprésenté dans les cas de mortalité (ROR=3.13, p=0.046).

DISCUSSION : COMPARAISON AVEC L'ETUDE PRECEDENTE (2016-2018)

Cette nouvelle étude confirme la bonne tolérance de la vaccination chez les chevaux. La méthodologie étant similaire à celle conduite sur les 3 années précédentes (2016-2018) (7), une comparaison des résultats est alors pleinement envisageable. On note que les proportions de cas dans chaque type d'évènements observés demeurent statistiquement similaires. Les réactions locales au site d'injection restent largement prédominantes. Toutefois, ce risque étant bien connu des praticiens et mentionné dans les différents RCP, il est fort probable que l'incidence de ces évènements soient encore très en deçà de leur incidence réelle. Il est en effet admis que les effets indésirables connus des praticiens, et particulièrement ceux non-graves, soient moins rapportés que les effets graves et/ou inattendus. Une différence sur la proportion des douleurs abdominales est toutefois observée. En effet, celles-ci apparaissent statistiquement plus observés ces 4 dernières années (10/224 sur 2016-2018 vs. 16/152 sur 2019-2022, p=0.023). Il convient d'être prudent car le syndrome « coliques » est cependant multifactoriel et il est difficile de relier l'évènement directement à la vaccination. Et cette augmentation ne peut être facilement expliquée sans approfondir chaque cas, notamment sur son historique ou son environnement (mode de vie, alimentation, température extérieure etc.). Ces données ne sont malheureusement pas fournies dans les rapports de pharmacovigilance, et l'explication à cette augmentation reste donc à ce jour sans réponse.

Les réactions d'hypersensibilité de type 1, et en particulier les réactions de type anaphylactique, sont bien connues des vaccins, quelles que soit la valence ou l'espèce concernée. Dans l'étude précédente, Bioequin® H était statistiquement sur-représenté dans les cas d'anaphylaxie et un risque supplémentaire a été envisagé. Sous autorisation temporaire d'utilisation en 2016 et 2017 suite à la rupture conjointe des 2 autres vaccins contre les herpesviroses équine (Equip® EHV 1-4 et Pneumequine®), ce vaccin n'est donc plus commercialisé depuis 2018, impliquant, comme supposé, une diminution du nombre de réactions anaphylactiques les années suivantes

(diminution toutefois statistiquement non significative, $p=0.081$). Le risque d'apparition de réactions de type anaphylactique apparaît à présent similaire quel que soit le vaccin injecté.

La sous-déclaration reste un phénomène bien présent (6), même si les diverses actions de promotion réalisées par l'Anses-ANMV permettent une augmentation régulière au fil des années des déclarations spontanées (1). Toutefois, si les manques d'efficacité appartiennent au périmètre de la pharmacovigilance, leur déclaration reste moins représentés que les effets indésirables au sens strict (1). Ainsi, malgré les épizooties de grippe ou d'Herpesvirose qui sont apparues ces 4 dernières années sur des chevaux pourtant correctement vaccinés (4,9), seule une déclaration suspectant un manque d'efficacité du vaccin Pneumequine® a été recensée. Or, il est connu par exemple que les vaccins actuels contre les Herpesviroses ne sont pas efficaces contre la forme neurologique à EHV-1. Une amélioration de ces vaccins est donc fortement attendue par la filière (4). Cependant, en l'absence de déclaration officielle, il est ainsi difficile d'observer avec précision l'ampleur de cette inefficacité. Les vétérinaires ont un rôle majeur à jouer dans la promotion de la santé animale mais cela reste néanmoins dépendant de la participation de chaque professionnel et de sa motivation à déclarer.

Contrairement à l'étude précédente (7), tous les vaccins recensés dans cette étude ont révélé une incidence d'évènements indésirables considérée comme très rare (moins d'un cas sur 10 000 animaux traités). C'est ainsi que les vaccins ProteqFlu®-Te et Pneumequine® ont vu leur incidence diminuer par 5 entre les 2 périodes (1 cas sur 25 000 sur 2019-2022 contre 1 cas sur 5 000 entre 2016 et 2018) alors qu'une diminution par un facteur 10 (1 cas sur 50 000 sur 2019-2022 contre 1 cas sur 5 000 entre 2016 et 2018) est observé pour ProteqFlu®. Dans l'étude précédente, il avait été émis l'hypothèse que la multiplication des vaccinations réalisées concomitamment pouvait augmenter le risque de voir apparaître un effet indésirable. Or, dans la nouvelle étude, il y a statistiquement moins de cas où un vaccin a été utilisé seul (42/152 vs. 177/224), donc plus d'usages simultanés de plusieurs vaccins. Malgré cela, les incidences d'évènements indésirables sont moindres. Au cours de l'étude précédente, le vaccin Bioequin® H était souvent associé à une valence Grippe+Tétanos. Le risque augmenté d'anaphylaxie identifié avec Bioequin® H, se répercutait de ce fait sur les autres vaccins associés. Ce risque étant revenu à des niveaux inférieurs et similaires entre tous les vaccins, l'hypothèse où les vaccinations concomitantes augmenteraient le risque de développer un évènement indésirable n'est donc plus retenue.

Enfin, malgré une période d'étude plus longue d'une année, le nombre de cas rapportés en 2019-2022 est inférieur au nombre de cas rapportés en 2016-2018. Cependant le nombre moyen de déclaration par année reste statistiquement similaire (test t de Student). Si 2022 a été marquée par une rupture des vaccins grippe-tétanos, et donc par conséquent d'une baisse forcée de la vaccination d'environ 4 à 5%, la tendance sur le long terme reste à la progression, avec une augmentation de 10% de la vaccination entre 2017 et 2021 (8). La stabilité du nombre de déclarations dans ce contexte évolutif renforce la notion de bonne tolérance de ces vaccins.

Enfin, Bioequin® H, commercialisé uniquement sur la période précédente, représentait à lui-seul environ 17% des déclarations sur 2016-2018. Ce vaccin n'étant plus autorisé, et aucun nouveau vaccin équin n'ayant intégré le marché français depuis 2019, la diminution du nombre de déclarations peut y trouver son origine.

CONCLUSION

Cette étude permet de confirmer la bonne tolérance des vaccins équins avec une incidence très rare d'apparition d'évènements indésirables. La nature des réactions post-vaccinales reste similaire à ce qui a été précédemment observé, avec une prédominance des réactions locales et de signes généraux tels que l'hyperthermie, la fatigue ou les troubles de l'appétit. Des raideurs sont parfois observées, de même que des épisodes de coliques voire des troubles neurologiques. Le vétérinaire praticien se doit de connaître ces risques afin de sensibiliser correctement le détenteur de l'équidé sur les effets post-vaccinaux potentiels et la surveillance adéquate à mettre en œuvre, ainsi que de prendre les mesures nécessaires en amont chez les chevaux à risque ou sensibles. Une bonne maîtrise de ces évènements, ainsi qu'une information claire et transparente, garantissent une confiance de la clientèle et par conséquent sa fidélisation. Ce type d'étude ne peut toutefois exister qu'avec un nombre suffisant de déclarations, et elle aura d'autant plus de valeur et de fiabilité que leur nombre sera proche de la réalité. L'évaluation continue de la balance bénéfices-risques des médicaments vétérinaires n'est permise que par une remontée constante et la plus exhaustive possible des évènements observés sur le terrain. Les praticiens ont ainsi un rôle clé à jouer dans la pharmacovigilance vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anses. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM – Rapport annuel 2021. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2021.pdf>
2. EMA. Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP), Module: Signal Management. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-)

[veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf](#). Consulté le 05 mai 2023

3. FAILLIE JL. Les études cas-non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Thérapie*. 2018 ; 73 (3): 247-255
4. Fédération équestre internationale (FEI) : EHV-1 report. Disponible sur :
<https://inside.fei.org/fei/your-role/veterinarians/biosecurity-movements/biosecurity/ehv-1/report>. Consulté le 05 mai 2023
5. FRESNAY E. Bilan des effets indésirables déclarés chez le cheval. *Prat. Vét. Equine*. 2017 ; 195: 50-55
6. FRESNAY E, LAURENTIE S, ORAND JP. La sous-déclaration en pharmacovigilance vétérinaire : étude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bulletin des GTV*. 2015 ; 80: 95–102
7. ROUGIER S, LAURENTIE L. Evènements indésirables post-vaccinaux : étude rétrospective des données de pharmacovigilance. *Prat. Vét. Equine*. 2020 ; 205: 21-29
8. SIMV. Observatoire national de la vaccination – Données 2017 à 2022. Présentation réalisée le 04 avril 2023
9. RESPE. Epizootie de grippe équine : Communiqué de presse no. 3 au 03 Mai 2019. Disponible sur :
<https://respe.net/epizootie-de-grippe-equine-communique-de-presse-n3-au-03-mai-2019/#:~:text=En%20Europe%2C%20l%27%C3%A9pizootie%20de,Allemagne%20et%20aux%20Pays%2DBas>. Consulté le 05 mai 2023

ENCADRÉ 1

Définition d'un effet indésirable grave et d'un effet inattendu chez l'animal

Cas grave : Un effet indésirable grave provoque des symptômes permanents ou prolongés. Il se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger (ex. ...) ou qui entraîne la mort.

Exemple de signes classant systématiquement la réaction comme grave: cécité, surdité, insuffisances fonctionnelles organiques persistantes, tumeurs, troubles locomoteurs affectant les déplacements, décubitus, paralysie, réaction locale nécessitant des soins chirurgicaux, anaphylaxie, état de choc, coma, œdème pulmonaire aigu, avortement, mortinatalité, malformations des nouveau-nés...

Cas inattendu : Un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les caractéristiques connues du médicament telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'utilisation est considéré comme un effet indésirable inattendu.

ENCADRÉ 2

Pour l'évaluation de l'imputabilité (possible / probable / non-concluant / improbable), les facteurs suivants sont à considérer :

- association dans le temps, incluant une éventuelle disparition ou une 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) ;
- profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines et expérience acquise sur le médicament ;
- présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques ;
- exclusion des autres causes possibles ;
- exhaustivité et la fiabilité des données fournies par la déclaration du cas ;
- mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

ENCADRÉ 3

Déclarer les suspicions d'effets indésirables

La déclaration des événements observés peut se faire :

- en ligne sur le site de télédéclaration : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>
- à l'aide de formulaires à adresser au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL). Ces formulaires sont téléchargeables sur internet : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/> ou <http://www.vetagro-sup.fr/recherche-expertise/centre-pharmacovigilance-veterinaire-lyon/>
- par téléphone auprès du CPVL. Cet appel doit être suivi d'un retour de la fiche de déclaration envoyée par le CPVL.
- Après des laboratoires titulaires des AMM.

TABLEAU 1.

Vaccins cités dans les 153 déclarations rapportées à l'Anses-ANMV pour la période 01/01/2019 – 31/12/2022

Vaccin	Nombre de citations	% déclaration (N=153)*
Vaccins grippe	7	4.5
<i>ProteqFlu</i> [®]	4	57.1%
<i>Equilis prequenza</i> [®]	2	28.6%
<i>Equip F</i> [®]	1	14.3%
Vaccins grippe + tétanos	112	73.2
<i>ProteqFlu-Te</i> [®]	81	72.3%
<i>Equilis Prequenza Te</i> [®]	18	16.1%
<i>Equip FT</i> [®]	13	11.6%
Vaccins Herpès virose	62	40.5
<i>Equip EHV 1-4</i> [®]	45	72.5%
<i>Pneumequine</i> [®]	17	27.4 %
Vaccin tétanos	9	5.9
<i>Serum antitétanique 300</i>	3	33.3%
<i>Serum trivalent</i>	3	33.3%
<i>Tetapur</i> [®]	2	22.2%
<i>Tetaniserum</i> [®]	1	11.1%
Vaccins rage	4	2.6
<i>Rabigen mono</i> [®]	4	100%

* Parmi les 153 déclarations, 2 concernent une injection simultanée de 2 vaccins dont l'un est imputé N-Impossible. Ils ont été décomptés de ce tableau et de toute analyse.

TABLEAU 2.**Principaux symptômes / événements rapportés tous vaccins confondus**

	Nombre de cas	% déclaration (N=153)
Réactions au site d'injection	85	55.6
Effets systémiques	88	57.5
<i>Hyperthermie</i>	43	
<i>Abattement</i>	32	
<i>Douleur généralisée</i>	19	
<i>Anorexie / troubles de l'appétit</i>	18	
<i>Œdèmes localisés</i>	17	
<i>Décubitus</i>	15	
Signes musculo-squelettiques	46	30.1
<i>Raideur</i>	22	
<i>Boiterie</i>	10	
<i>Faiblesse musculaire</i>	4	
Signes neurologiques	30	19,6
<i>Ataxie</i>	24	
<i>Tremblements</i>	7	
<i>Convulsions</i>	3	
Réactions d'hypersensibilité de type 1	8	5.2
<i>Réactions de type anaphylactique</i>	5	
<i>Œdème allergique</i>	2	
<i>Urticaire généralisé</i>	1	
Signes digestifs	21	13.7
<i>Douleur abdominale</i>	16	
<i>Diarrhée</i>	2	
Troubles de la reproduction	5	3.3
<i>Avortement</i>	4	
Manque d'efficacité	2	1.3
Mortalité	21	13.7

TABLEAU 3. Bilan des principales réactions par vaccins (exprimé en nombre de cas)

Vaccins	Cas	Réaction au point d'injection	Hypersensibilité immédiate	Douleur abdominale	Raideur	Boiterie	Ataxie	Tremblements	Avortements	Réaction grave	Mortalité
ProteqFlu®-Te	81	59	1	6	12	8	5	2	2	21	8
Equilis Prequenza® Te	18	7	1	2	3	1	6	1	0	5	2
Equip® FT	13	7	0	1	0	1	4	1	0	5	2
ProteqFlu®	4	2	1	0	1	0	1	0	0	1	1
Equilis Prequenza®	2	1	0	1	3	0	0	1	0	0	0
Equip® F	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Pneumequine®	17	5	3	3	4	2	4	2	1	7	5
Equip® EHV 1-4	45	20	6	6	7	3	6	4	2	16	8
Rabigen Mono®	4	2	3	3	2	0	0	0	0	1	0
Tetapur®	2	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0
Serum antitétanique® 300	3	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
Serum Trivalent Equin®	3	1	0	0	0	0	1	0	0	2	2
Tetaniserum® 150	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

