

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHLADOUNDE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR VETERINAIRE

SOUS LE THEME

*L'influence de la vaccination sur les paramètres
hématologiques et biochimiques chez le chien*

Présenté par : Encadré par :

**AICHOUCHE Nadjet*

**Mme :SMAIL Fadhéla*

**CHARGUI Souhila*

2016 /2017

Remerciements

* Au Premier Merci à Dieu

*A madame SMAIL Fadhéla notre promoteur pour nous avoir inspirés ce sujet et nous avoir dirigés dans notre travail qu'elle trouve ici l'expression de notre respect .

*A tous mes maitres de l'Institut des Sciences Vétérinaires de TIARET

*A Monsieur le Directeur de L'I.S.V. de TIARET

*Aux membres de jury, pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.
Qu' ils trouvent ici le témoignage de notre profond respect .

Hommages Respectueux

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*A mes Parents :

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde affection

*A toute ma famille, mes frères et mes sœurs : Mohamed, Boucif , Zahra, Semcha, Hadjer ,Nawel .

*A mes amis et collègues : Mebarka, Chahra, Safiya, Khadija, Sohila,Hadjer .

TABLE DES MATIERES

LISTES DES IMAGES (photos)

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

PREMIER CHAPITR : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU CHIEN

I. Anatomie et physiologie du foie

I.1. Anatomie du foie

I.2. Physiologie du foie

II. Anatomie et physiologie du rein

II.1. Anatomie du rein

II.1.1 Architecture interne du rein

II.2. Physiologie du Rein

III. Anatomie et physiologie du cœur

III.1. ANATOMIE DU CŒUR

III.2. Physiologie cardiaque

IV. Système lymphoïde

IV.1. Les Mécanismes de Défense de la Peau Saine contre les Infections Bactériennes.

IV.1.1. La notion de barrière cutanée physique, chimique et biologique.

IV.1.1.1. Les défenses anatomiques

*IV.1.1.1.1 Le pelage

*IV.1.1.1.2 Le stratum corneum

*IV.1.1.1.3 La desquamation du stratum corneum

IV.1.1.2 Les défenses chimiques et biochimiques

*IV.1.1.2.1 Le pH de la couche cornée

*IV.1.1.2.2 L'émulsion lipido-protéique

*IV.1.1.2.3 La flore cutanée résidante de surface

IV.1.2. L'immunité de la peau

IV.1.2.1 L'immunité innée

*IV.1.2.1.1 Les toll-likereceptors, les pathogen-associatedmolecularpatterns, et les peptides antimicrobiens

*IV.1.2.1.2 Les cellules de l'immunité innée

-IV.1.2.1.1.1 Les kératinocytes

-IV.1.2.1.1.2 Les cellules endothéliales

-IV.1.2.1.1.3 Les mastocytes

-IV.1.2.1.1.4 Les lymphocytes NaturalKillers

-IV.1.2.1.1.5 Les lymphocytes T $\gamma\delta$

-IV.1.2.1.1.6 Les macrophages

IV.1.2.2 L'immunité adaptative

*IV.1.2.2.1 Les cellules de Langerhans

*IV.1.2.2.2 Les lymphocytes

V. LE SANG

V.1. Les composants du sang du chien

V.2. Qu'y a-t-il dans le sang chez un chien ?

V.3. Comment est fabriqué le sang chez le chien ?

DEUXIEME CHAPITRE : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

I. Immunité et système immunitaire

II. Réponse immunitaire innée

III. Réponse immunitaire adaptative ou acquise

III.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire.

III.2. Réponse immunitaire à médiation humorale.

III.3. Mise en place d'une mémoire immunitaire.

IV. Réponse immunitaire muqueuse

V. Optimisation de la réponse immunitaire adaptative

V.1. Adjuvants

V.1.1. Adjuvants minéraux

V.1.2. Emulsions huileuses

V.1.3. Substances bactériennes et leurs dérivés

V.1.4. Liposomes

V.1.5. Nano- et microparticules

V.1.6. Saponines

V.1.7. ISCOM's

V.1.8. Copolymères non ioniques

V.1.9. Dérivés de polysaccharides

TROISIEME CHAPITRE : LA VACCINATION

I. Introduction

II .Définition

II.1.Types de vaccins

II.1.1.Vaccins à agents vivants

II.1.1.1. Les vaccins vivants atténués

II.1.1. 2. Vaccins à agents vivants modifiés par génie génétique

II.1.1.3. Vaccins à agents vivants vectorisés

II.1.1.4. Immunisation ADN

II.1.1.5. Propriétés des vaccins à agents vivants

II.1.1. 5.1 Avantages

II.1.1.5.2.Inconvénients

II.1.2.Vaccins à agents inertes

II.1.2.1. Les vaccins inactivés

II.1.2.2. Les antigènes vaccinaux purifiés [Vaccins sous-unitaires]

II.1.2.3 Propriétés des vaccins à agents inertes

II.1.2.3.1 Avantages

II.1.2. 3.2.Inconvénients

III. Vaccins homologues et hétérologues

IV. Associations de vaccins et vaccins multivalents

V. Voies d'administration1.

VI.1. Injection sous-cutanée

VI. 2. Injection intramusculaire

VI. 3. Injection intradermique

VI.4. Administration par voie muqueuse

VI .Choix d'un protocole de vaccination

VII.1. Vaccination à visée prophylactique ou thérapeutique

VII.2. Influence de différents facteurs sur l'efficacité de la vaccination

VII.2.1. Alimentation

VII.2.2. Stress

VII.2.3 .Age

VII.2.4. Influences hormonales

VII.2.5. Médicaments

VII.2.6. Immunodépression

VII.3.Vaccination du jeune et période critique

VII.3.1.Système immunitaire du nouveau-né et immunité passive.

VII.3.2. Vaccination du jeune.

VII.3.3. Réponse immunitaire post vaccinale classique : anticorps

neutralisants

VII.3.4. Que faire avant et après l'injection ?

VII. Echecs de la vaccination

VIII. Effets secondaires liées à la vaccination

IX. Réactions systémiques

IX.1. Réaction systémique non spécifique

IX.1.1. Hypersensibilité de type I : choc anaphylactique

IX.1.2. Hypersensibilité de type III

IX.1.3. Maladie auto-immune

IX.1.4. Immunodépression

IX. 1.5. Virulence

IX .1.6. Contamination de vaccin

IX .2. Réactions locales

IX.2.1. Douleur

IX.2.2. Gonflement, nodules, masses bénignes

IX.2.3. Sarcomes associés à la vaccination

IX.2.4. Alopécie au site d'injection

IX.2.5. Réaction locale suite à une administration intra nasale

X.L'efficacité et la sécurité des vaccins.

XI. Quand vacciner votre chien ?

QUATRIEME CHAPITRE : Les paramètres hématologiques et biochimiques du Chien

1. Urée
2. Créatinine
3. Albumine
4. Protéines totales
5. Alanine amino-transférases (ALAT)
6. Phosphatases alcalines (PAL)
7. Gamma-glutamyl-transpeptidases (GGT)
8. Créatine kinase (CK)

9. Aspartateamino-transférase (ASAT)

10. Glucose.

11. Triglycérides.

12. Cholestérol total.

LISTES DES IMAGES (photos) :

Figure 1 : Anatomie Interne Du Chien.

Figure 2 : Anatomie externe du rein de chien.

Figure 3 : Les Ganglions Lymphatiques du Chien.

Figure 4 : La fabrication du sang du chien.

Figure 5 : Développement des cellules sanguines.

Figure 6 : La réponse immunitaire pendant la vaccination.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Principales Fonctions du Foie.

Tableau 2 : Physiologie rénale.

Tableau 3 : valeurs usuels des composants du sang.

Tableau 4 : Différents types de vaccins

Tableaux 5 :

Tableau 1 : Nombre et incidence des signes cliniques associés à des effets indésirables (EIS) post vaccinaux chez les chats au Royaume-Uni entre 1995 et 1999.

Tableau 2 : Nombre et incidence des signes cliniques associés à des effets indésirables (EIS) post vaccinaux chez les chiens au Royaume-Uni entre 1995 et 1999.

Tableau 6 : Valeurs héματο biochimique du chien.

Introduction

La vaccination des chiens, acte routinier, connue depuis longtemps est délaissée, voire même méprisée par la population algérienne et cela incombe à l'insuffisance d'infrastructure vétérinaire, au manque de l'information de la quasi-inexistence des vaccins et du déparasitage sur le marché de leur production insuffisante et limitée et enfin de l'inexistence d'une réglementation.

La vaccination est la meilleure arme prophylactique dont dispose le praticien pour la lutte contre les maladies infectieuses et parasitaires et leur éradication surtout les zoonoses telles que « la rage, leptospirose »

Donc le seul moyen de défense contre ces maladies et qui considère la zoonose majeure par sa gravité, sa fréquence et l'impotence du chien dans la contamination humaine ; outre la destruction des réservoirs est : la vaccination. Cette dernière peut influencer sur les paramètres hémato biochimiques.

Les examens hémato biochimiques revêtent une importance diagnostique capitale en médecine vétérinaire. En effet, face à une symptomatologie fruste, la réalisation d'un prélèvement sanguin puis d'une analyse biochimique permet de fournir une information sur l'état fonctionnel ou lésionnel d'un organe, sur l'homéostasie ou bien encore sur le métabolisme de l'animal. Cette information peut être utilisée par le clinicien vétérinaire, en combinaison avec des éléments d'anamnèse et de sémiologie, pour orienter, confirmer ou infirmer son diagnostic et ainsi mettre en place une thérapeutique adaptée ou bien mettre un pronostic.

Cependant, cette information est inutile si le résultat ne peut pas être comparé à un intervalle de référence pour la variable biochimique étudiée, ceci afin de déterminer sa normalité ou non.

Nous nous proposons, dans ce travail bibliographique, d'étudier les vaccinations du chien (ami de l'homme) qui le plus souvent en contact avec ce dernier et montre le rôle joué par la vaccination comme prophylaxie médicale.

Nous évoquerons les vaccinations du chien (rage, carré ; leptospirose, parvovirose).

CHAPITRE I :

Anatomie et physiologie du chien

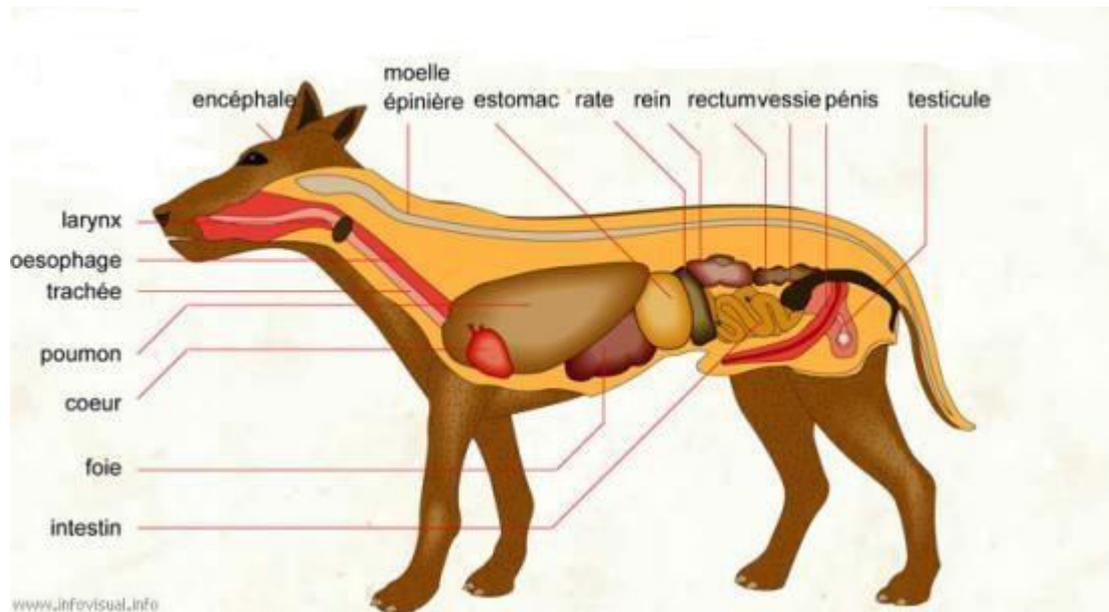


Figure 1 : Anatomie Interne Du Chien ([http : //www.coeur-de-chien-abandonne.org/pages/anatomie-et-morphologie-du-chien.html](http://www.coeur-de-chien-abandonne.org/pages/anatomie-et-morphologie-du-chien.html), 2007)

. Anatomie et physiologie du foie

I.1. Anatomie du foie

Le foie est la glande la plus volumineuse du corps. Chez le chien, il représente de 3 à 3,5% du poids vif. Il est relativement plus volumineux chez les petites races et surtout chez les jeunes sujets. Le foie se place sensiblement au centre du diaphragme. Crânialement, il rejoint à peu près le sixième espace intercostal. A droite, il va jusqu'à la treizième cote et déborde l'arc costale dans la région de l'hypochondre. Il s'étend moins loin caudalement du côté gauche, ne dépassant pas la onzième cote, dans la région de la symphyse costo-chondrale ; il déborde également l'arc costal du côté gauche. Les cellules du foie sécrètent la bile qui est stockée dans la vésicule biliaire, avant de se déverser dans l'intestin grêle. La bile sert essentiellement à digérer les graisses (Barone, 1996).

Il présente deux faces : une face diaphragmatique convexe et une face viscérale concave. Il y a six lobes hépatiques. Entre ces lobes, on trouve la vésicule biliaire qui donne le conduit cholédoque qui s'abouche au duodénum par la papille duodénale. Le foie est maintenu en place contre le diaphragme par la veine cave caudale et par le péritoine qui forme un certain nombre de ligaments qui s'insèrent sur le diaphragme (Claire, 2009).

I.2. Physiologie du foie

Le foie remplit de nombreuses fonctions. Une multitude de dysfonctionnements physiopathologiques peuvent survenir lors d'affection hépatique. Le foie possède cependant une considérable capacité de réserve fonctionnelle et un gros potentiel de régénération : ceci explique que les signes cliniques ne s'observent que lorsque cette réserve est épuisée par une maladie évolutive. Le foie est indispensable pour la digestion, l'absorption, le métabolisme et le stockage de la plupart des nutriments.

Tableau 1 : Principales Fonctions du Foie

Métabolisme
des protéines

Synthèse de l'albumine, des marqueurs de l'inflammation aiguë, des facteurs de coagulation. Régulation du métabolisme des acides aminés. Détoxification de l'ammoniaque et synthèse de l'urée.

Métabolisme
des glucides

Métabolisme et stockage du glycogène
Homéostasie du glucose
Néoglucogenèse

Métabolisme
des lipides

Synthèse des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol.
Oxydation des lipides et production de cétones.
Synthèse des lipoprotéines.
Excrétion du cholestérol et des acides biliaires.

Métabolisme
des vitamines

Stockage et activation des vitamines B, K.
Activation de la vitamine D.
Synthèse de la vitamine C.

Métabolisme hormonal

Dégradation des polypeptides et des hormones stéroïdiennes.

Fonctions de stockage

Vitamines, lipides, glycogène, cuivre, fer, zinc.

Fonctions digestives

Synthèse des acides biliaires et cycle entéro-hépatique.
Digestion ou absorption des lipides.
Absorption des vitamines A, D, E, K.

Détoxification

Ammoniac, médicaments et toxines et excrétion.

II. Anatomie et physiologie du rein

II.1. Anatomie du rein

Les reins sont accolés au plafond de la cavité abdominale où ils sont entourés d'une atmosphère conjonctive généralement adipeuse. Le rein droit est situé au niveau de la dernière thoracique et des deux premières vertèbres lombaires ; le rein gauche est placé plus caudalement, au niveau des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes vertèbres lombaires. Les reins des carnivores sont lisses et plus ou moins en forme de haricot. Contrairement à leur face dorsale, leur face ventrale est tapissée par le péritoine. Les deux reins sont en relation avec les muscles du plafond de la cavité abdominale dorsalement. Cranio-médialement ils peuvent toucher aux glandes surrénales droite et gauche respectivement. Chez la femelle, les pôles caudaux des deux reins sont en contact avec le mésovarium (Barone, 1996)

Ils représentent 0,5 à 1% du poids vif du chien et 25% du débit cardiaque. Le néphron est l'unité fonctionnelle ; le nombre du néphron par le rein chez le chien est égale 400 000 unités. Il est composé de : glomérule, cortex rénal, tubules, vaisseaux, tissu interstitiel cortical et médullaire.

Selon l'innervation etsurtout le système sympathique pour l'innervation de la musculature lisse des artères afférentes et efférentes, artère rénale.

Les reins se situent entre la 13ème vertèbre thoracique (T13) et la 2ème vertèbre lombaire (L2). Le rein droit est classiquement plus crânial que le rein gauche. Radiographiquement, on compare le plus souvent la taille des reins à la longueur de L2. Chez le chien, la taille moyenned'un rein se situe entre 2.5 et 3.5 fois celle de L2. L'ensemble des deux reins représente environ0.5% du poids vif chez le chien) Barone, 1990). Les reins du chien, comme ceux de l'homme, ont une conformation unilobée. Les reins présentent un pôle crânial et un pôle caudal ainsi que des faces latérales et médiales. La face latérale est épaisse et convexe et la face médiale, plus courte, est interrompue par le hile rénal qui se prolonge par un espace appelé sinus rénal (Barone, 1990).

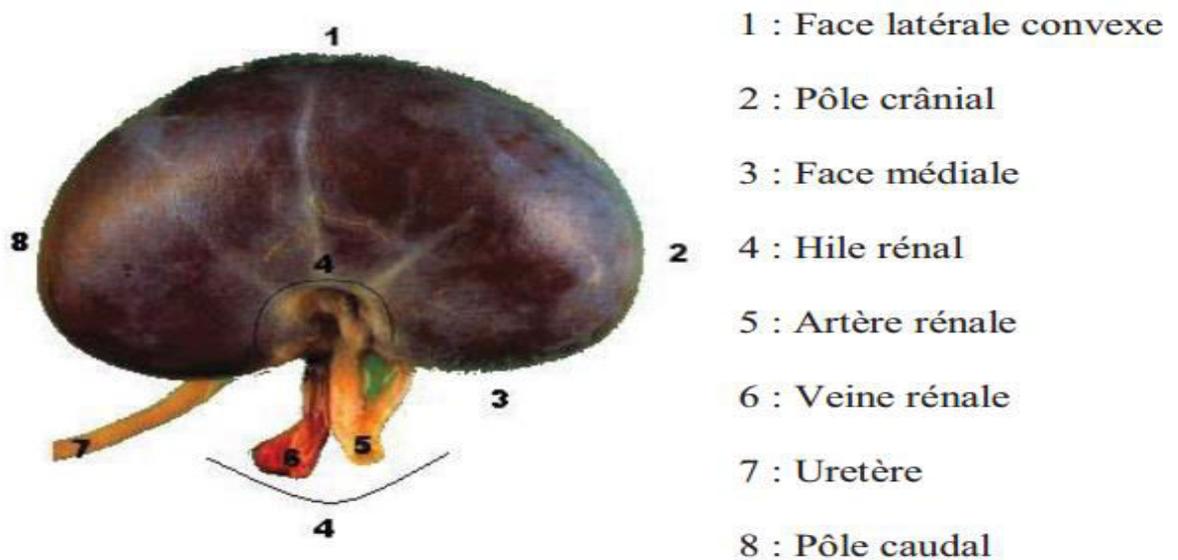


Figure 2 : Anatomie externe du rein de chien (Boyd, 1991).

Le rein est entouré par une capsule fibreuse qui couvre sa surface. Cette capsule est relativement aisée à être retirée, excepté au niveau du sinus rénal. Autour de cette capsule fibreuse on retrouve une capsule adipeuse qui s'étend de la loge rénale jusqu'au sinus rénal. Les reins sont situés dans l'èretropéritoneum et sont fixés aux organes adjacents de la cavité abdominale par le fascia rénal. Les artères et veines, les vaisseaux lymphatiques et les uretères émergents du hile rénal, situé sur la face médiane des reins. Traditionnellement, l'artère rénale est plus dorsale que la veine (Evans, 1993).

II.1.1. Architecture interne du rein

En coupe longitudinale, le rein est composé de trois régions, qui sont, de la plus externe à la plus interne : le cortex rénal, la médulla et le bassinet. Le cortex constitue la partie la plus externe du rein. Elle est rouge foncée, finement granulaire et représente environ la moitié du parenchyme rénal (Barone, 1990). La médulla quant à elle entoure le sinus rénal et apparaît striée en coupe longitudinale. Chez le chien, l'unification des lobes rénaux est beaucoup plus poussée que chez l'homme. Les pyramides rénales qui sont bien distinctes et séparées par les colonnes rénales chez l'homme, sont fusionnées en une couche médullaire continue chez le chien.

L'ensemble des pyramides rénales converge au niveau du sinus rénal en une structure appelée crête rénale (Barone, 1990 ; Evans, 1993).

II.2 Physiologie du Rein

Tableau 2 : Physiologie rénale (Lefebvre, 2017).

1. La Filtration glomérulaire	2. La Fonction tubulaire	3. Fonctions endocrines	4. Fonctions métaboliques
<p>Formation de l'urine primitive :</p> <p>a)-Facteurs de filtration capillaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Pression oncotique. *Pression hydrostatique élevée dans le capillaire. * Nature de filtre glomérulaire. <p>b)-Débit de filtration glomérulaire (DFG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> *2-4ML/Kg/Min <p>c)-Mécanisme très efficace :</p> <ul style="list-style-type: none"> *60-80 L/ jour pour un chien de 25 Kg. <p>B- Nature de l'urine primitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Id. Plasma sauf protéines > 70 kDa. *légères variations dans les concentrations ioniques. *mécanisme physique : <p>a - élimination rénale</p>	<p>2.1 Tubule proximal :</p> <p>A-Site ESSENTIEL (quantitatif) de la réabsorption:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Eau, Na⁺, Cl⁻, K⁺ : 65-70% *HCO₃⁻ : 90% *Ca²⁺, Phosphates : >90% *glucose, Aa, protéines <70 kDa : 100% *Mécanismes saturables, ex : diabète sucré. <p>B-Sécrétion des acides et bases faibles</p> <p>2.2 Anse de Henlé :</p> <p>a- principalement réabsorption Na⁺ et Cl⁻ : 15-25%.</p> <p>b-Réabsorption d'eau (perméabilité sélective).</p> <p>c-Gradient de concentration corticopapillaire.</p> <p>d-Adaptation au milieu désertique.</p> <p>e-Mode d'action de certains diurétiques. –</p> <p>2. 3 Tubule distal et collecteu:</p> <p>a- But : ajuster le volume final</p>	<p>3.1 Erythropoïétine :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Glycoprotéine de la famille des cytokines. *Stimule la prolifération et la différenciation des cellules progénitricesérythropoïétique s. *Produite principalement par le rein et le foie. *Synthèse induite par hypoxie tissulaire. *Application : anémie lors d'insuffisance rénale chronique. <p>3.2 α, 25 Dihydroxycholecalciférol :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Vitamine D3 (calcitriol ou cholecalciférol) *Hypercalcémiant *25-hydroxycholecalciféol produit dans le foie *1α-hydroxylase sur tubule proximal, régulation par la PTH, calcémie, phosphatémie *Synthèse diminuée dans l'insuffisance rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> *Peu documentées chez les animaux domestiques *Métabolisme notamment des protéines et des acides aminés *Ex : inuline, hormone de croissance *Mécanismes néphrotoxiques (ex : myoglobine, gentamicine...) <p>Conclusions : Les conditions requises pour une fonction rénale adéquate sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> *une bonne perfusion *une masse fonctionnelle suffisante *une perméabilité des voies urinaires

des médicaments.

b- diurétique os.

d'urine émise par la réabsorption d'eau et de sodium, en fonction des besoins
b-Réabsorption de Na⁺ et sécrétion de K⁺ (aldostérone)
c-Réabsorption d'eau libre (ADH)
d-Egalement sécrétion de protons.
Volume et composition de l'urine émise : 20 à 40 ml/jour/kg. La densité urinaire est variable selon l'état d'hydratation. L'urine est acide (pH 6-7.5) chez les carnivores car (sulfate/phosphate dans la viande).

3.3 Système rénine-

angiotensine-aldostérone :

- *Système systémique vs local
- *Action très importante sur le contrôle de la fonction glomérulaire
- *Rôle physiopathologique
- *Intérêt des IEC dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

3.4-Autres :

- *Notamment prostaglandines
- *Effets :- Débit sanguin
 - Natriurèse
 - Action de l'ADH
- *Application : effets néphrotoxiques des AINS

III. Anatomie et physiologie du cœur

III.1. Anatomie du cœur

Le cœur est de couleur rouge, comme celle des muscles striés. Les sillons et principaux vaisseaux de sa surface sont cependant couverts de graisse.

Le poids moyen du cœur est difficile à déterminer à cause des grandes différences raciales de format. Il va de 40g pour les petites races, à 400g pour les plus grandes. Il représente en moyenne 0,75% du poids total chez le chien, avec là encore d'importantes variations raciales.

Sa taille est très variable suivant la race également. Le grand axe varie de 6 à 12-13cm et le petit axe de 5 à 11 cm suivant le format de l'animal (Barone, 1996).

Le cœur présente globalement une forme conique. On reconnaît une base dorso-crâniale élargie sur laquelle s'implantent les gros vaisseaux, ainsi qu'un apex pointu dirigé vers l'angle sterno-diaphragmatique et légèrement à gauche du plan médian.

Contrairement à l'homme pour lequel le thorax est aplati dorso-ventralement, le thorax des mammifères domestiques est aplati transversalement. Le cœur des mammifères en quatre cavités

Topographiquement, le cœur est placé dans le médiastin moyen. Il se projette entre la 3^{ème} et la 6^{ème} côte. Dorsalement, la base du cœur atteint le tiers dorsal de la cavité thoracique, soit la moitié de la hauteur totale du thorax. Ventralement, l'apex du cœur est en contact avec le sternum, avec lequel il forme un angle de 40°. Par rapport au plan médian, 3/5 de la masse cardiaque se situe à gauche, *versus* 2/5 à droite (Barone, 1996 ; Degueurce, 2006).

Latéralement, le cœur est en contact avec les poumons et une petite partie de la paroi du thorax. Dorsalement, la base du cœur est séparée de la terminaison de la trachée par le tronc pulmonaire. La base du cœur est également en rapport dorsalement avec les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques et de multiples nerfs. Ventralement, le cœur est reposé sur les domestiques présents donc deux faces (droite et gauche). Par rapport à l'homme, le cœur du chien subit une rotation caudale de 90° : le cœur droit passant en position crâniale et le cœur gauche en position caudale (Barone, 1996, Degueurce, 2006)

Afin d'assurer la circulation indépendante du sang hématosé et du sang non hématosé, le cœur est cloisonné selon son grand axe par le septum cardiaque et selon son petit axe par des orifices s'obstruant grâce à des valves atrio-ventriculaires (Barone.1996 ;Degueurce, 2006)

Le cœur est donc un organe cavitaire divisé sternum. Caudalement, l'apex est contre la face crâniale diaphragme et le lobe accessoire du poumon droit(Barone, 1996 ; Degueurce, 2006).

III.2.Physiologie

cardiaque

Le système cardio-vasculaire permet de fournir du sang hématosé à l'organisme. Ses rôlessont multiples :

- Hématose : oxygénation du milieu intérieur, élimination du CO₂ et désacidification dumilieu intérieur
- Transport de nutriments, élimination des déchets métaboliques
- Transport d'ions et de facteurs humoraux
- Transport de cellules immunitaires
- Thermorégulation...

L'utilisation du sang se fait au moyen d'une filtration capillaire par les organes. Celle-ci dépend de la pression artérielle, régulée en permanence, en tout point du systèmecardiovasculaire (pompe cardiaque et arbre vasculaire) (Tiret, 2006).

Le cœur se relâche et se contracte de façon rythmique, permettant le remplissage des cavités puis l'expulsion du sang dans le tronc pulmonaire et l'aorte. Un cycle complet comprenant une phase d'éjection (systole) et une phase de remplissage (diastole) correspond à une révolution cardiaque. Pendant la diastole, le sang issu des veines pulmonaires et des veines caves afflue dans les atria et dans les ventricules. Pendant la systole, le sang présent dans les atria gagne les ventricules (systole auriculaire) avant d'être éjecté vers le tronc pulmonaire et l'aorte (systole ventriculaire). La durée de chaque phase dépend de la fréquence cardiaque.

Remarque : la perfusion cardiaque se fait lors de la diastole : plus celle-ci est courte, moins le cœur est perfusé. La succession de ces cycles cardiaques permet au cœur d'assurer sa fonction de pompe. Ces mécanismes sont liés à des variations de volumes

et de pressions dans les ventricules au cours du cycle, permettant au sang de circuler selon des gradients de pression.

- Remplissage ventriculaire : Le sang parvient dans l'atrium puis le ventricule.

La

pression ventriculaire est inférieure à la pression atriale, permettant l'ouverture des valves atrio-ventriculaires. On distingue la protodiastole (pression ventriculaire nettement inférieure à la pression atriale), la méso diastole (les pressions tendent à s'équilibrer) et la télédiastole (passage du sang encore présent dans l'atrium par contraction atriale = systole atriale). Il y a augmentation de volume et légère augmentation de pression dans le ventricule.

- Contraction iso volumique : Les ventricules sont remplis de sang, les parois ventriculaires se contractent et la pression ventriculaire devient supérieure à la pression atriale, entraînant la fermeture des valves atrio-ventriculaires. Elle n'est pas encore suffisante pour permettre l'ouverture des valves artérielles. Cette phase correspond à une augmentation de pression sans variation de volume dans le ventricule.

- Ejection ventriculaire : La pression ventriculaire dépasse la pression artérielle, permettant l'ouverture des valves et l'éjection du sang dans les artères. A ce niveau, la pression ventriculaire est maximale et correspond à la pression systolique. Il y a augmentation de pression et diminution de volume dans le ventricule.

- Relaxation iso volumique : Les parois ventriculaires se relâchent, la pression ventriculaire diminue et devient inférieure à la pression artérielle, entraînant la fermeture des valves. Il y a diminution de pression sans variation de volume dans le ventricule (Tiret, 2006).

IV. Système lymphoïde

IV.1. Les Mécanismes de Défense de la Peau Saine contre les Infections Bactériennes

La peau, en contact constant avec le milieu extérieur, joue de nombreux rôles. Deux d'entre eux se révèlent essentiels : le rôle de barrière vis-à-vis des agressions externes (physiques, chimiques et biologiques) et le rôle immunitaire. Ainsi, de part ces fonctions, plusieurs mécanismes de défenses (systémiques ou localisés) sont mis en jeu par cet organe, prévenant l'adhésion, la multiplication et la pénétration des bactéries pathogènes.

IV.1.1. La notion de barrière cutanée physique, chimique et biologique :

La peau joue un rôle de barrière entre l'environnement extérieur et le milieu intérieur. Cette barrière s'exerce dans les deux sens : limitation de la diffusion de l'eau et de toutes autres substances hors de l'organisme et obstacle à la pénétration de microorganismes pathogènes.

IV.1.1.1 Les défenses anatomiques

IV.1.1.1.1 Le pelage

Chez l'ensemble de nos animaux domestiques et particulièrement chez les chiens, le pelage joue le rôle de première ligne de défense contre l'environnement extérieur. Il concourt à la stabilisation du microclimat cutané et permet de piéger les agents pathogènes externes, les empêchant d'atteindre la surface cutanée (Harvey et al. 1994).

IV.1.1.1.2 Le stratum corneum

Le stratum corneum, aussi appelé couche cornée, est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Il est composé de cornéocytes provenant de la différenciation des kératinocytes originaires de la couche basale épidermique. Ces

cornéocytes, sont empilées en strates cellulaires. Ils sont aplatis, anucléés, acytoplasmiques et compacts.

Ces cellules présentent une organisation de filaments de kératine (Proksch et al., 2008) conférée par leur interaction avec une protéine matricielle, la filaggrine (Palmer et al., 2006). Cette dernière est formée à partir de la déphosphorylation et du clivage de laprofilaggrine, régulés par la concentration intracellulaire en calcium. De plus, la filaggrine permet le maintien d'une hydratation suffisante de la couche cornée. En effet, 26sa dégradation est à l'origine du naturalmoisturizing factor (NMF) dans les kératinocytes. Cette protéolyse est régulée par le pH, l'humidité de l'air ambiant et la teneur en eau de cette couche épidermique (Sandilands et al., 2009).

Les kératinocytes sont reliés entre eux par descornéodesmosomes(Al-Amoudi et al., 2005) et sont délimités par une enveloppe cornée insoluble et stable. Cette dernière est composée majoritairement de protéines mais aussi de lipides (Proksch et al., 2008). Sur sa face interne, la couche protéique mesure 10 nm d'épaisseur tandis qu'en face externe, la couche lipidique mesure 5 nm d'épaisseur (Kalinin et al., 2002). L'enveloppe protéique est composée, parmi d'autres protéines, de loricrine et d'involucrine (Kazumasa et al., 2003). Cette dernière sert de support d'attache aux céramides de la couche lipidique, également composée d'acides gras libres et de cholestérol (Proksch et al., 2008).

Des ponts disulfures et iso-peptidiques, formés par l'action de transglutaminases, lient l'ensemble de tous ces éléments structuraux (Nemes et al., 1999). Grâce à sa structure complexe et solide, la couche cornée prévient ainsi mécaniquement la pénétration des agents pathogènes externes.

IV.1.1.1.3 La desquamation du stratum corneum

La desquamation de la couche cornée est permanente. Elle permet l'élimination continue des agents pathogènes externes fixés à sa surface. Pour se faire, l'exfoliation implique tout d'abord une diminution de la concentration intercellulaire en calcium lors de la formation du stratum corneum à partir de la couche sous-jacente, la couche granuleuse (Menon et al., 1985). De plus, ce phénomène physiologique nécessite la dégradation des constituants des cornéodesmosomes (cornéodesmosine, desmogléine 1 et desmocolline 1) (Fluhr et al., 2008) par l'action d'enzymes spécifiques : des sérines protéases (Feingold, 2009), les kallikréines. Les précurseurs de ces dernières, situées dans l'espace intercellulaire, ont une activité dépendante du

pH et de la teneur en eau de la couche cornée : une baisse du pH et une augmentation de la teneur en eau au sein de la couche cornée, facilitent ce processus (Rawlings et al. 2008).

IV.1.1.2 Les défenses chimiques et biochimiques

IV.1.1.2.1 Le pH de la couche cornée

Le pH de la couche cornée des chiens varie physiologiquement entre 5,5 et 7,5 (Meyer et al., 1991). Il existe tout de même des variations significatives selon les races des chiens, leur sexe, leur âge ou même selon la zone du corps (Popa et al., 2011). Par exemple, les grandes races possèdent un pH cutané plus élevé (7,4 en moyenne). Celui des petites races est plus faible (6,3 en moyenne) (Vidal et al., 2009). Au sein de l'épiderme, il existe un gradient de pH qui diminue de la profondeur vers la surface. Cette acidification est due à la production d'acides gras libres provenant de la dégradation des Filament de kératine Desmocolline Desmogléine Plakoglobine et desmoplakine Membrane basale du cornéocyte 1 Espace intercellulaire Cornéocyte 2 Cornéocyte 129 phospholipides membranaires grâce à la phospholipase 2, de l'activité des pompes à protons et des pompes échangeuses d'ion sodium au niveau de la couche granuleuse et, enfin, de l'acide trans-urocanique du NMF (Hachem et al., 2003).

De plus, le pH de la couche cornée participe également à la régulation de la desquamation.

IV.1.1.2.2 - L'émulsion lipido-protéique

Les kératinocytes, les glandes sébacées et les glandes sudoripares produisent une émulsion lipidique et protéique, qui forme un film recouvrant la peau. Ce dernier présente un pH acide, le rendant peu favorable au développement des micro-organismes. Il intervient aussi dans l'imperméabilisation du pelage (Miller et al., 2013). De plus, ces composants agissent sur la croissance de certaines bactéries, en la stimulant ou en l'inhibant, comme c'est le cas, par exemple, des acides gras libres insaturés et des glycosphingo lipides, dérivés des triglycérides du sébum, qui possèdent une activité bactéricide (Lloyd et al., 2007). On y retrouve aussi des

enzymes hydrolytiques comme des protéases, des DNAses et des collagénases, à l'origine de l'arrêt de la multiplication des différents agents pathogènes.

IV.1.1.2.3 La flore cutanée résidante de surface

Cette microflore, parfaitement adaptée à l'écosystème cutané, est non pathogène et colonise toutes les niches. Ces bactéries adhèrent à la surface cutanée grâce à des adhésines. Elles limitent l'implantation des bactéries pathogènes en occupant l'espace, par compétition pour les nutriments disponibles et par interférence bactérienne en synthétisant notamment des lipases. D'autres espèces pouvant être retrouvées occasionnellement, en quantité et en temps limités, forment la flore en transit. Ces bactéries proviennent des flores digestive, génito-urinaire et buccale et peuvent, néanmoins, provoquer une infection cutanée dans certaines situations favorables (Miller et al. 2013 ; Rawlings et al. 2008).

IV.1.2 L'immunité de la peau

La peau possède aussi un rôle dans la défense immunologique contre les infections. Le système immunitaire a la capacité de générer des réponses inflammatoires dirigées contre des molécules étrangères, que ce soit des micro-organismes ou des allergènes. Ces réponses peuvent être non spécifiques, stéréotypées et immédiates : il s'agit de l'immunité innée. Elles peuvent être spécifiques, adaptées, mais différées : c'est l'immunité adaptative (Girolomoni et al., 2005 ; Williams et al., 2012).

IV.1.2.1 L'immunité innée

L'immunité innée repose sur un ensemble de cellules et de molécules capables d'entraîner une réponse rapide contre les agents pathogènes externes. Elle est cependant incapable de créer une mémoire de ces rencontres et n'est donc pas efficace face aux réinfestations.

IV.1.2.1.1 Les toll-likereceptors, les pathogen-associatedmolecularpatterns, et les peptides antimicrobiens

Les toll-likereceptors (TLR), situés sur les kératinocytes et les LT $\gamma\delta$, appartiennent à la famille des patterns recognition receptors (PRR) et sont des

molécules de reconnaissance des pathogen-associated molecular patterns (PAMP). Les PAMP sont des constituants de la membrane cellulaire des bactéries (le lipopolysaccharide, le peptidoglycane et l'acide lipoteichoïque), de la paroi des champignons (zymosan) ou de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral double brin. La liaison des PAMP à un TLR induit un signal d'activation cellulaire, entraînant la libération de peptides antimicrobiens (PAM), de cytokines et de chimiokines et le recrutement de leucocytes. Les PAM sont des protéines cationiques de petite taille (15 à 45 acides aminés). Parmi eux, on y trouve les β -défensines et les cathélicidines 2 et 3 (Sang et al., 2007 ; Van Damme et al., 2009). Ils sont libérés par les kératinocytes spontanément, suite à la liaison d'un PAMP à un TLR ou sous l'action d'interféron γ (IFN- γ) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). Ils peuvent pénétrer la paroi microbienne et en altérer la structure, de manière non spécifique. Leur spectre est large, incluant les bactéries Gram positif et Gram négatif, les champignons et certains virus. Ils ont un pouvoir chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles (PNN) et stimulent la réponse immune innée (Gallo et al., 2002 ; Sang et al., 2007). De plus, ils séquestrent des nutriments, comme le Fe³⁺, indispensable à la prolifération bactérienne (Fluhr, 2009).

IV.1.2.1.2 Les cellules de l'immunité innée

IV.1.2.1.1.1. Les kératinocytes [ALBANESI ET AL., 2005]

Les kératinocytes représentent 85% du poids des cellules de l'épiderme (Muller et al., 1975). En réponse aux signaux transmis par les PAMP et les TLR, ils sécrètent des PAM, un ensemble de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 (IL-1) à l'origine de l'angiogenèse, de l'activation des Natural Killers (NK), des PNN, des macrophages, des lymphocytes T1, T2 et B (LT1, LT2 et LB) ; IL-6 à l'origine de l'activation des LT1, LT2 et LB ; TNF- α qui va, entre autres, recruter les cellules de Langerhans) ou anti inflammatoires (en particulier l'IL-10) et de chimio kinés (comme l'IL-8), qui attirent des cellules inflammatoires circulantes (monocytes, PNN, polynucléaires éosinophiles (PNE) et lymphocytes) et expriment des molécules d'adhésion qui maintiennent et contrôlent l'activation des LT dans l'épiderme. Ils possèdent, néanmoins, une action sécrétrice modératrice et évitent ainsi un emballement de la réponse immunitaire ou permet tout simplement de l'arrêter.

IV.1.2.1.1.2 Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales des veinules post-capillaires permettent le passage tissulaire des cellules circulantes (PNN, PNE, monocytes, lymphocytes) et expriment des récepteurs et des molécules d'adhésion. Prenons pour exemple le mécanisme d'adhérence des LT cutanés. Le faible diamètre des veinules, la pression moindre et des turbulences vont diminuer la vitesse du torrent circulatoire permettant le ralentissement des cellules inflammatoires grâce aux cellules endothéliales. Ces dernières expriment des sélectines permettant l'agglutination des cellules aux parois. C'est le phénomène de « rolling ». Des intégrines (inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM1) et vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1) sont ensuite exprimées et renforcent l'adhésion des lymphocytes aux parois. La production de chimiokines par le foyer inflammatoire, selon un gradient de concentration, va attirer les cellules inflammatoires hors des vaisseaux (Su et al., 2012).

IV.1.2.1.1.3 Les mastocytes

Les mastocytes, qui proviennent de la moelle osseuse, se distribuent dans les tissus conjonctifs en région périvasculaire. Ils contiennent des grains métachromatiques dont la dégranulation concourt à l'entretien et à l'amplification de l'inflammation, provoquant de l'érythème, du prurit et de l'œdème (Galli et al., 2005).

IV.1.2.1.1.4 Les lymphocytes Natural Killers

Les lymphocytes NK sont des lymphocytes de grande taille, contenant dans leur cytoplasme des granulations azurophiles. Ils sont activés notamment par l'IL-1. Ils possèdent une activité cytotoxique spontanée à l'encontre de cellules infectées. Quand les lymphocytes NK reconnaissent, à la surface de ces dernières, une protéine de stress normalement non exprimée, un signal activateur est émis et la cellule cible est lysée par exocytose de composés cytolytiques (Michael et al., 2013).

IV.1.2.1.1.5 Les lymphocytes T $\gamma\delta$

On trouve les LT $\gamma\delta$ dans l'épiderme. Ils représentent environ 5% des LT circulants. Le répertoire de la partie hypervariable V de leur récepteur est très limité. Ce répertoire correspond à des ligands particuliers, exprimés uniquement par des

cellules infectées de l'épithélium, et peut donc reconnaître ses cibles antigéniques sans l'aide de cellules présentatrices d'antigènes (Born et al., 1998).

IV.1.2.1.1.6 Les macrophages

Les macrophages proviennent des monocytes sanguins et sont l'état activé des histiocytes du conjonctif. La migration de ces cellules est guidée par des récepteurs aux chimiokines et des récepteurs aux composants matriciels. Ils peuvent phagocyter différents agents, soit de manière directe via les PRR, soit indirectement par l'intermédiaire de récepteurs aux compléments et aux immunoglobulines. Les macrophages ont aussi un rôle sécrétoire de facteurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, lipides bioactifs et composés de facteurs du complément).

IV.1.2.2 L'immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif dispose d'un vaste réseau composé de cellules et de protéines. Son délai d'action est plus long mais les effecteurs sont spécifiques de l'antigène et gardent la mémoire immunitaire de cette première agression.

IV.1.2.2.1 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes situées dans l'épiderme et les épithéliums des muqueuses. Elles possèdent de nombreuses projections cytoplasmiques (dendrites), qu'elles insinuent entre les cellules épithéliales. Grâce à leur organisation, elles forment un réseau adapté à la captation des antigènes. Chez l'Homme, les cellules dendritiques, issues d'un précurseur médullaire commun aux polynucléaires et aux macrophages, voyagent par voie sanguine avant de s'arrêter dans la peau grâce à l'expression du cutaneousleukocyteantigen (CLA) (récepteur exprimé par la majorité des LT cutanés lors de dermatoses inflammatoires et par 15% des LT circulants) qui se lie à la E-sélectine, exprimée par les cellules endothéliales [NI ET AL., 2009]. Après captation et internalisation de l'antigène, la cellule de Langerhans va migrer vers les nœuds lymphatiques. Immature dans la peau, elle acquiert sa maturité pendant cette migration et va stimuler les LT naïfs en exprimant des molécules de présentation

(protéines des complexes majeurs d'histocompatibilité 1 et 2 (CMH1 et CMH2)), portant des épitopes ou fragments de la protéine étrangère, des molécules de costimulation et en sécrétant des cytokines. Elles activent aussi les LB et les cellules NK (Marchal et al., 1995).

IV.1.2.2.2 Les lymphocytes

On distingue les LB et les LT. Les LB participent à l'immunité humorale en se différenciant en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines spécifiques. Ils sont activés soit par captation d'antigène soluble, soit grâce à une cellule présentatrice d'antigène. Les LT forment un ensemble très hétérogène et possèdent différents profils cytokiniques et donc différents rôles. Activés par les cellules présentatrices d'antigènes, ils se différencient en LT effecteurs et en LT mémoires. Ces cellules activées vont passer dans la circulation sanguine pour migrer vers la peau via la diapédèse et la molécule CLA. Puis, les LT CD 4+ Th1 et les LT CD8+ Tc1 sécrètent de l'IL-2 et de l'IFN- γ et interviennent dans la défense contre les micro-organismes intracellulaires et dans l'induction de réponses immunitaires à médiation cellulaire, tandis que les LT CD4+ Th2 et les LT CD8+ Tc2 sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-5 et interviennent dans l'immunité humorale, les maladies allergiques et dans les défenses contre certaines infections parasitaires. L'épiderme de la peau des chiens contient 2% des lymphocytes cutanés (essentiellement de type CD8+), tandis que le derme contient 98% de ces lymphocytes (majoritairement de type CD4+). Les lymphocytes cutanés ont pour rôle de sécréter des cytokines et chimio kinés pro-inflammatoires ou ont une activité cytotoxique qui permet l'élimination des cellules infectées par des bactéries ou des virus et des cellules modifiées par des mutations ou des agressions chimiques ou physiques. On retrouve en majorité, dans la peau, des LT mémoires. Ces derniers présentent quelques spécificités : ils rentrent plus rapidement dans un cycle de division, nécessitent un signal plus faible pour être activés et pourraient être activés par un plus grand nombre de cellules présentatrices d'antigènes. De plus ils possèdent un répertoire cytokinique plus large et des récepteurs chimiokaniques plus spécifiques (Cavani et al ., 2000.).

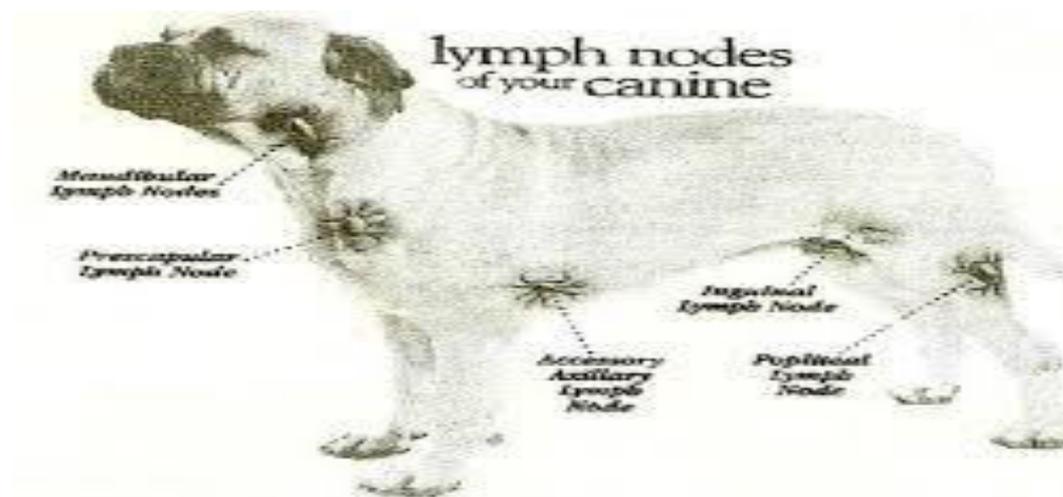


Figure 3 : Les Ganglions Lymphatiques du Chien.

V. LE SANG



Le **sang** irrigue tous les organes ; il leur apporte oxygène et éléments nutritifs et les débarrasse de leurs déchets. Il circule dans les vaisseaux sanguins et est le plus important liquide biologique de notre corps. Il est composé à 55 % de plasma et à 45 % de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

Le sang est un tissu conjonctif liquide formé de populations cellulaires libres, dont le plasma est la substance fondamentale. Le sang irrigue tous les organes. Il circule dans les vaisseaux sanguins et est le plus important liquide biologique de notre corps. Ce liquide sert à diffuser le dioxygène (O_2) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, et à transporter les déchets tels que le dioxyde de carbone (CO_2) ou les déchets azotés vers les sites d'évacuation (intestins, reins, poumons). Il sert également à amener aux tissus les cellules et les molécules du système immunitaire, et à diffuser les hormones dans tout l'organisme.

C'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé hématopoïèse. Le sang des vertébrés est rouge. Il devient rouge clair lors de l'oxygénation dans les poumons ou branchies. De couleur rouge dans les artères, il devient ensuite rouge foncé quand il perd son dioxygène au profit des tissus. Le cœur met le sang en circulation dans tout l'organisme. Il passe par les poumons pour se charger en dioxygène et évacuer le dioxyde de carbone (petite circulation), et ensuite circule à travers le corps via les vaisseaux sanguins (grande circulation). Il libère son oxygène et prend en charge le dioxyde de carbone au niveau des capillaires sanguins qui sont les plus petits vaisseaux sanguins de l'organisme. Dans son état

désoxygéné, sa couleur rouge est moins brillante (comme dans le cas du sang veineux périphérique, par exemple).

Le sang véhicule aussi certains déchets métaboliques (toxiques au-delà d'une certaine dose), ainsi que certains toxiques apportés par les poumons, l'intestin ou la voie transcutanée. Le foie ou les reins extraient une partie de ces toxines, qui sont notamment évacuées sous forme d'urine.

- Une fonction de transport : Le sang (liquide circulant) assure une double fonction de

transport, il distribue l'oxygène et les nutriments nécessaires au fonctionnement et à la survie de toutes cellules du corps et en même temps, récupère le dioxyde de carbone et les déchets (urée) qui résultent de l'activité de tout organe vivant ;

- Le sang est constitué d'un liquide presque incolore très riche en eau (le plasma) dans

lequel baignent des globules rouges, des globules blancs et des coagulants ;

- Le sang s'enrichit en nutriments et reçoit une grande partie de l'eau contenue dans les

aliments ;

- Le sang se débarrasse des déchets collectés (dioxyde de carbone, etc) et s'enrichit en

oxygène dans les poumons ;

- Le sang se débarrasse et de son excès d'eau ; l'urine (de l'eau contenant des déchets)

est « fabriquée » par les reins.

Seuls les globules rouges, qui contiennent de l'hémoglobine, donnent au sang sa couleur rouge. Leur nombre est considérable (4 500 000 par mm³ de sang) et leur fonction essentielle est le transport de l'oxygène. Ce dernier se fixe en effet sur l'hémoglobine

Tableau 3 : valeurs usuels des composants du sang.

Volume	7,2	%	du	poids	corporel.
Temps de coagulation	2,5				minutes.
Globules rouges	- Hémoglobine : 12 à 18 g/100ml.				
	-Érythrocytes : 5,5 à 8,5 10⁶*/mm³*				
	(*: exposant).				
	-Hématocrite : 37 à 55 %.				
Globules blancs	-Leucocytes : 6 à 18 %.				
	-Neutrophiles : 60 à 77 %.				
	-Lymphocytes : 12 à 30 %.				
	-Monocytes : 3 à 10 %.				
	-Éosinophiles : 2 à 10 %.				
	-Basophiles : 0.				

V.1.Les composants du sang du chien

Le sang est le liquide vital qui coule dans les vaisseaux sanguins de votre chien. Il transporte l'oxygène des poumons vers tous les organes et défends l'organisme contre les infections. Il aide aussi à la cicatrisation, en premier lieu des vaisseaux grâce à la coagulation.

V.2.Qu'y a-t-il dans le sang chez un chien ?

Le sang est composé d'un liquide appelé plasma et de cellules avec les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

- Les globules rouges permettent le transport d'oxygène
- Les globules blancs permettent de lutter contre les infections
- Les plaquettes permettent la cicatrisation et la coagulation

- Le plasma contient des protéines et des sels minéraux

V.3.Comment est fabriqué le sang chez le chien ?

Le sang est fabriqué par la moelle osseuse qui est au milieu des os. Toutes les cellules y sont fabriquées, même si certaines cellules vont également séjourner dans d'autres organes (rate, thymus, notamment).

Une fois que les cellules ont fini leur croissance, elles vont atteindre le sang. Dès qu'elles seront usées ou anormales, elles seront éliminées ou détruites. Ces mécanismes permettent de garder le sang constamment en parfaite composition.

La présence de cellules immatures indique donc qu'il y a eu ou qu'il y a un problème important : une destruction ou une perte importante (hémorragie par exemple), une prolifération anormale de ces cellules dans la moelle osseuse, le plus souvent de type cancéreux.

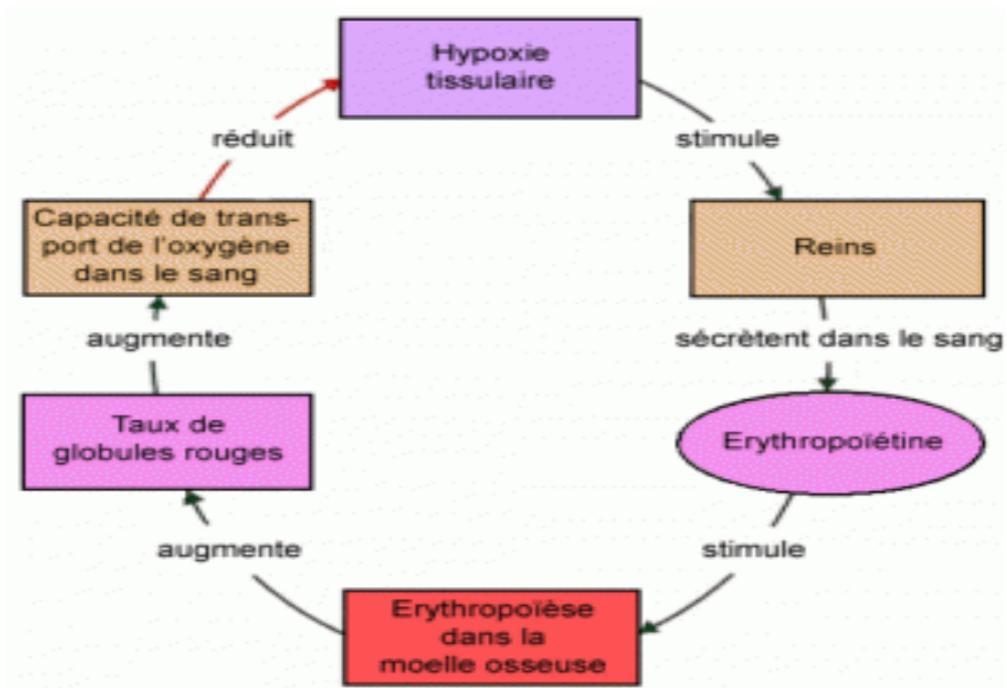


Figure 4 : La fabrication du sang du chien. Article conseils vétérinaire de patrick 2012

*Chez le chien le taux d'hématocrite normal est de 40 à 59 %

Développement des cellules sanguines

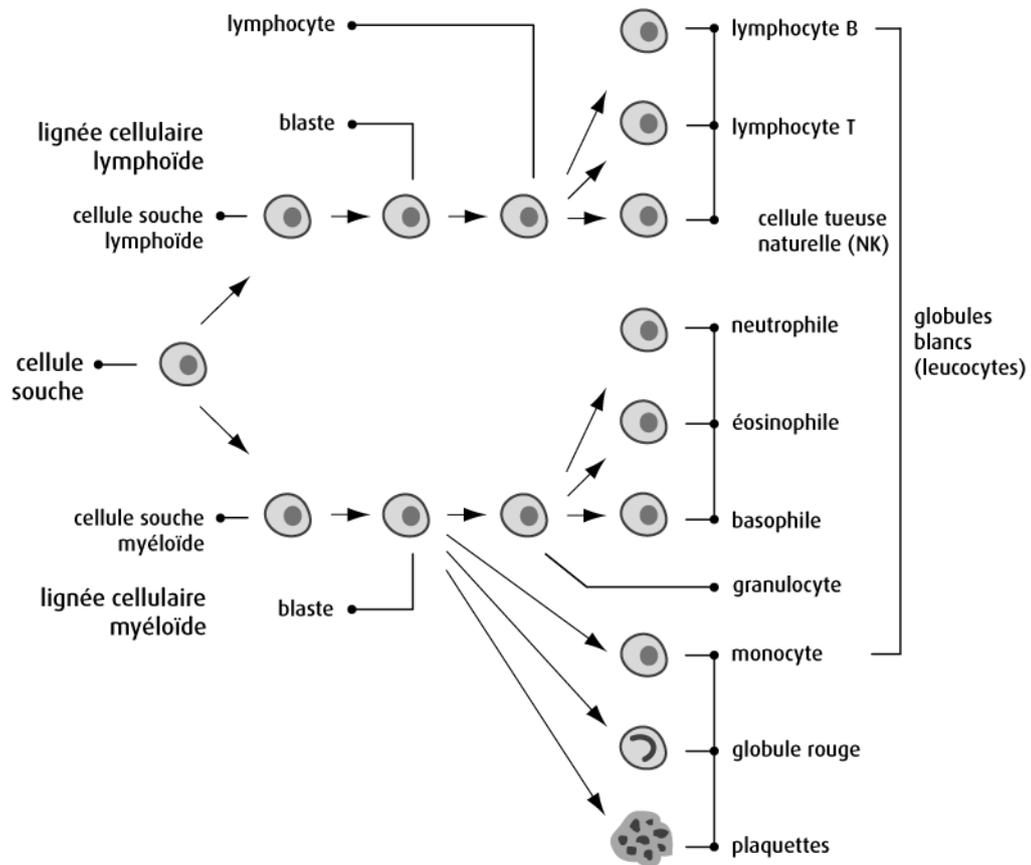


Figure 5 : Développement des cellules sanguines .Marieb (2006).

CHAPITRE II :

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

1. Immunité et système immunitaire

L'immunité se définit comme la capacité d'un organisme à répondre à des agressions par des agents pathogènes (Abbas, Lichtman, Pober, 2000), assurant ainsi un état de résistance à une infection (Tizard, 2009).

Plusieurs systèmes de défense, plus ou moins spécifiques, participent alors au maintien de l'immunité et constituent le système immunitaire. Celui-ci est représenté par deux éléments complémentaires (Tizard, 2009) :

- L'immunité innée est constituée de différents mécanismes non spécifiques permettant de lutter efficacement contre la majorité des agents pathogènes :

- les barrières physiques de l'organisme forment le premier mécanisme de défense de l'organisme. Ainsi, la peau, la flore normale retrouvée au niveau de la peau et des muqueuses, ainsi que des phénomènes mécaniques permettant l'élimination des agents pathogènes (toux, éternuement, et mucus pour le tractus respiratoire vomissement et diarrhée pour le tractus gastro-intestinal ; flux urinaire pour le tractus urinaire) assurent un rôle majeur au sein du système immunitaire,
- la réponse immunitaire innée se met en place de manière rapide, constante et immédiate face à un agent pathogène. En effet, la réaction inflammatoire aiguë provoquée par l'afflux de cellules et d'enzymes sur le site d'infection aboutit à une destruction de l'agent. Cependant, aucune mémoire immunitaire n'est créée lors de cette réaction,

- Enfin, l'immunité adaptative ou acquise est à l'origine d'une réponse immunitaire spécifique, plus efficace, notamment lors d'un contact répété avec un agent pathogène puisqu'elle permet la mise en place d'une mémoire immunitaire. Ainsi, la réponse immunitaire à médiation humorale et la réponse immunitaire à médiation cellulaire sont respectivement dirigées contre les agents pathogènes extracellulaires et intracellulaires. La vaccination vise alors à stimuler ces deux types de réponses immunitaires afin de permettre la mise en place d'une mémoire immunitaire [Tizard, 2009].

II. Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée est liée à des mécanismes immunitaires non spécifiques mettant en jeu des facteurs humoraux (système du complément et certaines cytokines) et cellulaires (cellules Natural killer ou NK, granulocytes, macrophages, monocytes, cellules dendritiques). Elle est caractérisée par sa rapidité de mise en place mais aussi par sa faible durée et sa constance à chaque réinfection (Saalmüller, 2006).

L'activation du système immunitaire inné peut être initiée par différents mécanismes :

- Les cellules immunitaires présentes dans les tissus (macrophages, mastocytes, cellules dendritiques, cellules NK ...) peuvent reconnaître directement un agent pathogène et ainsi être activées. En effet, celles-ci reconnaissent de manière non spécifique des structures communes à beaucoup d'agents pathogènes et très conservées appelées les « pathogen associated molecular patterns » (PAMP),
- Ces mêmes cellules peuvent aussi être activées suite à la reconnaissance de molécules libérées par les cellules infectées au cours de l'apoptose (les alarmines),
- Enfin, les protéines plasmatiques constituant le système du complément peuvent se lier directement à un agent pathogène et ainsi être activées (ce mécanisme est appelé la voie alternative d'activation du complément) [Abbas, Lichtman, Pober 2000].

Ce mécanisme initial déclenche la production de nombreux facteurs solubles par les cellules activées telles que les chémokines (interleukine 8 : IL-8) et les cytokines (interleukine 1 bêta : IL-1 β , interleukine 6 : IL-6, interleukine 12 : IL-12, tumor necrosis factor alpha : TNF α), responsables de la mise en place de l'inflammation par la migration, la concentration et l'activation de nombreux leucocytes sur le site de l'infection. En effet, ces molécules entraînent des modifications locales de la perméabilité vasculaire et l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium des vaisseaux permettant le passage et la migration des cellules immunitaires ainsi que de facteurs solubles (anticorps, composants du système du complément) depuis le compartiment vasculaire vers le site de l'infection (Abbas, Lichtman, Pober, Saalmüller, Tizard, 2006).

Plusieurs types cellulaires et facteurs solubles sont ainsi recrutés et participent à l'élimination de l'agent pathogène :

- Les granulocytes neutrophiles et les macrophages sont à l'origine de la phagocytose de l'agent pathogène et de sa destruction par fusion des lysosomes contenant des

enzymes protéolytiques avec le phagosome. Enfin, les macrophages sécrètent une cytokine (IL-12) qui stimule la production d'interféron gamma (IFN γ) par les cellules NK et les lymphocytes de type T, lui-même activateur des macrophages,

- Les cellules NK lysent les cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaires, les cellules marquées par des anticorps et les cellules ne présentant pas de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) en surface. En effet, elles sécrètent des perforines créant des pores au sein de la membrane cellulaire permettant le passage d'enzymes à l'intérieur de la cellule qui provoquent son apoptose. Enfin, elles produisent des cytokines (IFN γ en majorité) activant les macrophages,

- Le système du complément, en se liant à l'agent pathogène directement ou à des anticorps eux-mêmes liés à ce dernier, induit directement la lyse du complexe formé ou indirectement par phagocytose du complexe par les macrophages (Abbas, Lichtman, Pober, 2000).

Enfin, la réaction immunitaire innée permet une stimulation de la réaction immunitaire adaptative :

- La réaction immunitaire innée permet l'activation des cellules présentatrices d'antigène professionnelles (ou CPA : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes).

Présentes à l'état immature sur les sites d'inflammation, ces cellules phagocytent l'agent pathogène ou les débris cellulaires de cellules infectées détruites et migrent ensuite vers les tissus lymphoïdes. Au cours de leur migration, s'effectue une maturation de ces cellules qui consiste en l'expression de molécules du CMH, de molécules d'adhésion cellulaire et de molécules de costimulation au niveau de la membrane cellulaire. Ces molécules, associées à l'antigène permettent l'activation des lymphocytes T participant à la réaction immunitaire adaptative au niveau des tissus lymphoïdes,

- Le système du complément, lié à un antigène permet l'activation des lymphocytes B au sein des tissus lymphoïdes (Abbas, Lichtman, Pober, Saalmüller, 2006)

Ainsi, la réaction immunitaire non spécifique participe à la mise en place d'une réaction immunitaire adaptative en permettant la stimulation du système immunitaire acquis. Ce mécanisme est utilisé pour la fabrication de certains adjuvants vaccinaux qui visent à améliorer la réaction immunitaire innée (augmentation de l'expression

des molécules de costimulation sur les CPA, sécrétion accrue de cytokines) pour optimiser la réaction immunitaire spécifique (Abbas, Lichtman, Pober, 2000).

III. Réponse immunitaire adaptative ou acquise

Cette réaction immunitaire est spécifique d'un type antigénique et permet l'induction d'une mémoire immunitaire. Sa mise en place requiert plus de temps que dans le cas de la réponse immunitaire innée mais sa durée est plus importante. La vaccination va donc avoir pour but de stimuler ce type d'immunité (Saalmüller, 2006) D'un point de vue général, après un premier contact avec un antigène (injection vaccinale ou infection par le virus sauvage), une réponse immunitaire primaire brève va se mettre en place après un temps de latence relativement important. Une seconde exposition à ce même antigène (deuxième injection vaccinale pour un vaccin à agent inerte ou contact prolongé avec un antigène lors d'utilisation de vaccins à agents vivant ou inerte adjuvé), permet alors l'élaboration d'une réponse immunitaire secondaire durable, avec un temps de latence moindre et plus importante en terme d'intensité. Les caractéristiques de cette réponse immunitaire secondaire témoignent donc de la création de cellules immunitaires à rôle de mémoire lors de la réponse immunitaire adaptative (Rimmelzwann, Osterhaus, Saalmüller, 2006).

III.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire

L'activation des lymphocytes T se fait grâce aux CPA professionnelles ayant participé à la réaction immunitaire innée ou grâce aux cellules infectées par l'agent pathogène dans les organes lymphoïdes périphériques (rate, noeuds lymphatiques, tissu lymphoïde muqueux) [Abbas, Lichtman, Pober, Rimmelzwann, Osterhaus, Saalmüller, 2006).

Les lymphocytes de type CD4+ reconnaissent les antigènes protéiques spécifiques présentés en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) présent sur la membrane cellulaire des CPA professionnelles. Effectivement, après endocytose par la CPA, l'agent pathogène est dégradé en fragments peptidiques qui sont acheminés au réticulum endoplasmique et associés à une molécule du CMH II pour enfin être transportés et présentés au niveau de la membrane cellulaire. En association avec les molécules de costimulation présentes en surface de la CPA, cette voie de présentation de l'antigène dite « exogène » permet donc l'activation des lymphocytes T de type CD4+. S'ensuit alors une multiplication

et une différenciation de ces lymphocytes en cellules effectrices circulantes pouvant être recrutées sur le site d'infection (présence de l'antigène) : les lymphocytes T helper de type 1 (LTh1) ou 2 (LTh2) et en cellules mémoire : les lymphocytes T mémoire. Cette différenciation est orientée par la sécrétion de cytokines par les macrophages et les lymphocytes [Abbas, Lichtman, Pober, Rimmelzwan, Osterhaus, Saalmüller, 2006).

La formation de LTh1, stimulée par les cytokines IL-2 (interleukine 2) et IL-12 produites par les CPA, induit une réponse immunitaire de type cellulaire. En effet, ces lymphocytes sécrètent différentes cytokines (IFN γ , IL-2, IL-12) qui provoquent une augmentation de l'activité phagocytaire et de la sécrétion d'IL-12 par les macrophages. Ce mécanisme permet ainsi une amplification importante de la réaction immunitaire à médiation cellulaire aboutissant à la destruction de l'agent pathogène par les macrophages (Abbas, Lichtman, Pober, 2000).

A l'inverse, la formation de LTh2, stimulée par la cytokine IL-4 (interleukine 4), favorise la mise en place d'une réponse immunitaire à médiation humorale. En effet, la sécrétion d'IL-4, d'IL-5 (interleukine 5), d'IL-6, d'IL-10 (interleukine 10) et de tumor growth factor bêta (TGF β) par les LTh2 inhibe l'activité des macrophages et donc la réponse immunitaire à médiation cellulaire, limitant ainsi d'éventuels effets indésirables liés à celle-ci (Abbas, Lichtman, Pober, Rimmelzwan, Osterhaus, Saalmüller, 2006).

Enfin, les lymphocytes T de type CD8+ peuvent reconnaître un antigène protéique spécifique présenté par voie « endogène » en association avec le CMH I sur les cellules infectées par l'agent pathogène majoritairement, ou grâce à certains adjuvants. De fait, les protéines synthétisées dans la cellule, sont dégradées au niveau du cytosol sous forme de peptides qui sont ensuite transportés au niveau du réticulum endoplasmique, associés au CMH I et présentés au niveau de la membrane cellulaire. Cette reconnaissance, associée à un deuxième signal constitué par les molécules de costimulation présentes sur les CPA ou les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 induit l'activation des lymphocytes T CD8+. Celle-ci se traduit par une multiplication et une différenciation des lymphocytes T CD8+ en lymphocytes T cytotoxiques (LTc) responsables de la lyse des cellules ainsi reconnues et en lymphocytes T de type mémoire. En effet, les LTc libèrent par exocytose des perforines créant des pores dans les cellules infectées et permettant l'entrée de

protéases responsables de l'apoptose cellulaire. Par ailleurs, les LTc sécrètent des cytokines telles que $IFN\gamma$ et $TNF\alpha$ à l'origine d'une augmentation de l'activité des phagocytes (Abbas, Lichtman, Pober, Rimmelzwan, Osterhaus, Saalmüller, 2006).

III.2. Réponse immunitaire à médiation humorale

La reconnaissance d'un antigène par les lymphocytes B peut s'effectuer de différentes manières au sein des tissus lymphoïdes périphériques :

- Dans le cas d'un antigène dit « thymo-dépendant », le lymphocyte B reconnaît

Directement l'antigène, le phagocyte, et par la voie de présentation « exogène », présente un fragment peptidique antigénique, en association avec les molécules du CMH II en surface cellulaire.

Ce complexe est ainsi reconnu par les lymphocytes T de type CD4+ qui sécrètent alors des cytokines (IL-2, IL-4, IL-5) à l'origine de l'activation des lymphocytes B,

- Dans le cas d'un antigène dit « thymo-indépendant », de nature non protéique,

L'activation des lymphocytes B se fait par la reconnaissance directe de l'antigène. Cette activation directe ne permet alors que la production d'anticorps de faible affinité et n'induit pas de stimulation des LT helper, d'où l'absence de formation de cellules mémoire (Abbas, Lichtman, Pober, Saalmüller, Tizard, 2009).

L'activation des lymphocytes B est suivie d'une phase d'expansion clonale et de différenciation aboutissant à la formation de plasmocytes producteurs d'anticorps spécifiques de l'antigène reconnu et de lymphocytes B de type mémoire dans le cas d'un antigène thymo-dépendant. Les anticorps ainsi produits circulent dans le sang et peuvent rejoindre les tissus où ils participent à la destruction de l'agent pathogène selon différents mécanismes :

- Les anticorps peuvent neutraliser l'agent pathogène ou sa toxine en se liant spécifiquement aux antigènes,
- Les anticorps peuvent « marquer » l'agent pathogène en se liant aux antigènes de surface (opsonisation) et ainsi favoriser la destruction par les phagocytes,
- Liés aux antigènes de surface, les anticorps peuvent induire l'activation du complément. Ce mécanisme aboutit à la lyse ou à la phagocytose du complexe ainsi formé l'agent pathogène (Abbas, Lichtman, Pober, Revillard, Saalmüller, 2006).

III.3. Mise en place d'une mémoire immunitaire

La formation de cellules immunitaires dites « mémoire » s'effectue au cours de la réaction immunitaire spécifique, lors de la différenciation des cellules naïves activées. Ces cellules ont une longue durée de vie et forment ainsi une réserve de cellules spécifiques d'un antigène pouvant être sollicitées lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène. Elles permettent alors la mise en place d'une réaction immunitaire plus rapide et plus efficace lors d'un second contact avec ce même agent pathogène. En effet, les cellules mémoires de type B se différencient en cellules productrices d'anticorps ayant une affinité plus importante pour un antigène donné que des lymphocytes B naïfs activés pour la première fois. De la même manière, les cellules mémoires de type T se différencient en cellules T effectrices capables de localiser plus efficacement un site infectieux que les lymphocytes T naïfs (Abbas, Lichtman, Pober, Saalmüller, 2006).

IV. Réponse immunitaire muqueuse

Les réponses immunitaires innées et acquises précédemment décrites se déroulent au sein des tissus de l'organisme suite à la pénétration et à la propagation d'un agent pathogène. Cette pénétration s'effectue alors majoritairement via les surfaces corporelles et les muqueuses. Celles-ci sont donc protégées par des mécanismes immunitaires innés et acquis (Tizard, 2009).

Les tissus lymphoïdes impliqués dans la réponse immunitaire muqueuse peuvent être distingués en sites inducteurs où l'antigène est présenté et la réponse immunitaire initiée, et en sites effecteurs où les réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire sont générées (Tizard, 2009).

Les sites inducteurs correspondent ainsi aux tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) qui contiennent des lymphocytes de type B et T ainsi que des cellules dendritiques permettant l'initiation de la réaction immunitaire (Tizard, 2009).

Au niveau de la muqueuse intestinale, les antigènes sont transportés vers les MALT en passant la barrière épithéliale via des cellules spécialisées : les cellules M ou en passant par des prolongements cytoplasmiques des cellules dendritiques situés entre les cellules épithéliales. Les cellules dendritiques étant, quant à elles, situées dans la sous-muqueuse. Les cellules M ou les cellules dendritiques présentent alors ensuite l'antigène directement aux lymphocytes présents localement (Tizard, 2009).

Suite à la reconnaissance de l'antigène, les lymphocytes B se divisent et se différencient pour produire majoritairement des immunoglobulines A (IgA). Par ailleurs, certains plasmocytes producteurs d'IgA migrent vers le noeud lymphatique régional le plus proche et gagnent ainsi le canal thoracique puis le sang et d'autres MALT. Cette migration permet ainsi une extension de l'immunité muqueuse locale à d'autres muqueuses mais aussi la mise en place d'une immunité systémique (Tizard, 2009).

Les IgA ainsi produites peuvent neutraliser directement l'agent pathogène ou l'opsoniser au niveau de la barrière épithéliale ou de la sous-muqueuse. Leur fonction majeure étant d'exclure l'agent pathogène en l'empêchant d'adhérer à l'épithélium muqueux (Tizard, 2009).

De même que lors de la réaction immunitaire à médiation cellulaire systémique, les lymphocytes T stimulés peuvent être responsables d'une activité cytotoxique directe, ou réguler l'activité des lymphocytes B (Tizard, 2009).

Enfin des immunoglobulines E (IgE) produites par les mastocytes, le système du complément ou des phagocytes stimulés peuvent aussi intervenir pour l'élimination de l'antigène (Tizard, 2009).

V. Optimisation de la réponse immunitaire adaptative

V.1. Adjuvants

L'adjuvant a été défini en 1924 par Ramon comme étant une « substance utilisée en combinaison avec un antigène spécifique qui produit une réaction immunitaire plus importante que l'antigène seul » (Singh, O'hagan, 2003).

Ainsi, l'adjuvant est utilisé pour augmenter l'immunogénicité d'un antigène, augmenter la durée et la vitesse de la réaction immunitaire, moduler la réponse immunitaire à médiation humorale ou cellulaire, favoriser l'induction d'une immunité muqueuse, augmenter la réaction immunitaire chez des individus immatures ou immunodéprimés, permettre de réduire la dose d'antigène nécessaire ou diminuer la compétition antigénique au sein des vaccins multivalents (Singh, O'hagan, 2003).

Ces propriétés peuvent alors être obtenues par différents mécanismes d'actions :

- Augmentation de la présentation de l'antigène en favorisant sa capture par les CPA, en augmentant l'expression des molécules de costimulation ou du CMH à la surface des CPA ou en améliorant la migration des CPA vers les noeuds lymphatiques. Ainsi

certains antigènes forment un dépôt avec l'antigène et ne libèrent ce dernier que de manière très progressive, ou peuvent saturer les cellules de Kupffer au niveau du foie afin de limiter l'élimination de l'antigène par cet organe. D'autres adjuvants imitent les PAMP ou les débris cellulaires libérés par les cellules infectées pour stimuler plus efficacement les CPA,

- Immunomodulation : certains adjuvants activent les cellules dendritiques et les macrophages, permettant ainsi une augmentation de la production de certaines cytokines. Celles-ci sont alors à l'origine d'une stimulation des LT helper et orientent la réponse immunitaire [Spickler, Roth, Tizard, 2009).

Plusieurs types d'adjuvants ont ainsi été développés et agissent donc de différentes manières afin d'améliorer la réponse immunitaire.

V.1.1. Adjuvants minéraux

Les adjuvants minéraux sont en général des sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, sulfate de potassium d'aluminium) sous forme de suspension colloïdale insoluble sur laquelle l'antigène est adsorbé. La réaction inflammatoire au site d'injection est alors améliorée, entraînant la formation d'un granulome riche en macrophages au sein duquel l'antigène est lentement éliminé. Ce type d'adjuvant permet donc de prolonger la stimulation antigénique mais a le défaut d'améliorer essentiellement la réponse immunitaire à médiation humorale et peu la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Enfin, tous les antigènes ne sont pas bien adsorbés par ces substances et ce procédé n'est donc pas applicable à tous les types de vaccins (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, Van Oirschot, Strube, Babiuk, Meloen, 1997).

V.1 .2. Emulsions huileuses

Formées à partir du mélange de deux liquides non miscibles et chimiquement non réactifs, stabilisé par l'ajout de surfactant, les émulsions correspondent à la dispersion de gouttes d'eau dans de l'huile, ou de gouttes d'huile dans de l'eau ou encore de gouttes d'eau dans de l'huile elle-même dispersée dans de l'eau (Aucouturier, Dupuis, Ganne, Spickler, Roth, 2003).

Les huiles utilisées pour la fabrication de ce type d'adjuvants sont essentiellement des huiles animales ou végétales. En effet, les huiles minérales, auparavant très utilisées, ont progressivement été écartées de la fabrication de par le risque de contamination

par des hydrocarbures aromatiques polycycliques carcinogènes (Spickler, Roth, Spickler, Roth, 2003).

Ce type d'adjuvant induit l'apparition d'une réaction inflammatoire locale importante permettant le recrutement de nombreuses cellules immunitaires, possède un effet dépôt plus ou moins important selon la viscosité du mélange et permet enfin, un transport direct de l'antigène aux noeuds lymphatiques via les vaisseaux lymphatiques [Aucouturier, Dupuis, Ganne, Spickler, Roth, 2003).

Ces émulsions permettent ainsi une stimulation de la réaction immunitaire à médiation humorale majoritairement (Spickler, Roth, 2003).

V.1.3. Substances bactériennes et leurs dérivés

Ces adjuvants sont produits à partir d'extraits purifiés de mycobactéries [Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, 1997).

Les lipopolysaccharides, extraits des bactéries de type Gram négatif et après élimination de la fraction lipidique A toxique, présentent une activité immunostimulante générale en activant les lymphocytes B, les macrophages et la production d'IFN γ par les cellules NK et les lymphocytes T (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, Van Oirschot, Strube, Babiuk, 1997).

Le muramyldipeptide (N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine), composant actif du peptidoglycane, permet une activation des lymphocytes B et stimule la prolifération des lymphocytes T. Cependant, des effets secondaires importants (fièvre, arthrite, uvéite), ont conduit au développement de dérivés moins toxiques. Ces dérivés peuvent alors être de nature hydrophile ou lipophile et stimulent alors respectivement une réponse des LTh2 ou des LTh1 (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, Pickler, Roth, 2003).

Enfin, la toxine cholérique ainsi que la toxine thermolabile d'Escherichia coli ne sont pas utilisées du fait de leur toxicité mais pourraient induire une réponse immunitaire muqueuse (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, Pickler, Roth, 2003).

V.3.4. Liposomes

Ces sphères microscopiques sont formées de phospholipides et de molécules de cholestérol, imitant ainsi la membrane cellulaire et contenant l'antigène incorporé dans la lumière ou dans la membrane formée. Elles permettent de délivrer efficacement l'antigène aux CPA qui les endocytent rapidement. Les liposomes sont

donc à l'origine d'une meilleure stimulation de la réaction immunitaire à médiation humorale (Spickler, Roth, 2003).

Construits sur le même modèle que les liposomes, les archaéosomes sont formés à partir de lipides issus d'Archéa (organismes s'apparentant à une bactérie) et permettent une stimulation des réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire (Spickler, Roth, 2003).

V.1.5. Nano- et microparticules

Ces particules solides sont obtenues à partir de polymères biodégradables et forment un dépôt qui libère l'antigène pendant plusieurs mois. Des mélanges de microparticules libérant plus ou moins rapidement l'antigène peuvent donc théoriquement induire une réponse immunitaire primaire et secondaire en une seule administration (Spickler, Roth, 2003). Par ailleurs, ce type d'adjuvant protège l'antigène dans des conditions particulières et notamment en présence de sels biliaires, d'enzymes ou d'acides. Cette propriété permet donc d'envisager l'utilisation de ce type de molécules pour la fabrication de vaccins à administrer par voie muqueuse (Spickler, Roth, 2003).

Enfin, les nano- et microparticules stimulent à la fois la réaction immunitaire à médiation humorale et cellulaire (Spickler, Roth, 2003).

V.1.6. Saponines

Les saponines sont des glycosides triterpènes issus des plantes (*Quillaria saponaria*) dont les activités toxiques et adjuvantes peuvent être séparées par fractionnement moléculaire. Immunomodulateurs, ils induisent une réponse à médiation humorale ou cellulaire [Spickler, Roth, Van Oirschot, Strube, Babiuk, Meloen, 1997].

V.1.7. ISCOM's

Les ISCOM's (immune stimulating complex) sont formés à partir de phosphatidylcholine, de cholestérol et de saponine et ont une action immunomodulatrice permettant de stimuler la réponse immunitaire à médiation

cellulaire majoritairement [Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, Spickler, Roth, 2003).

V.1.8. Copolymères non ioniques

Ces adjuvants synthétiques (polyoxypropylène hydrophobe, polyoxyéthylène) sont surs et induisent une réaction immunitaire à médiation cellulaire en améliorant la présentation de l'antigène (Spickler, Roth, 2003).

V.1.9. Dérivés de polysaccharides

Les dérivés de polysaccharides agissent en saturant les cellules de Kupffer situées au niveau du foie, permettant ainsi de ralentir la dégradation de l'antigène par ce même organe (Spickler, Roth, 2003).

Ainsi, de nombreux adjuvants peuvent être utilisés afin d'améliorer la réaction immunitaire vis-à-vis d'un antigène et peuvent aussi être combinés pour bénéficier de plusieurs modes d'action. Cependant, l'adjuvant devra être choisi en fonction de l'espèce de destination, de l'agent pathogène concerné, de l'antigène, de la voie d'administration et du type d'immunité nécessaire afin d'optimiser au mieux la réponse immunitaire.

CHAPITRE III :

LA VACCINATION

1. Introduction

La vaccination permet, depuis de nombreuses années, la maîtrise des maladies infectieuses graves en activant les mécanismes immunitaires spécifiques contre les infections virales, bactériennes ou les infestations parasitaires (Desmettre,Chapuis, Pastoret, Govaerts, Bazin, 1990).

La première approche de la vaccination a eu lieu en Chine par la découverte de la variolisation, permettant la protection des individus contre la variole. Puis en 1776, Edward Jenner découvre le concept de la vaccination en améliorant la variolisation par l'utilisation de lésions bovines pour protéger l'homme. L. Pasteur précise alors ce concept en atténuant différents microorganismes dont le virus rabique en 1885, assurant ainsi la protection de l'homme contre cette zoonose. En 1923, G. Ramon découvre les anatoxines ainsi que la possibilité d'utiliser des adjuvants pour améliorer la réaction lors de la vaccination. Enfin, en 1924 Salk met au point le premier vaccin inactivé contre la poliomyélite [Desmettre,Chapuis, (Spickler, Roth, 2003).

Au cours des années, la technique s'est ainsi améliorée, notamment par la découverte d'épitopes ou déterminants antigéniques dits « protecteurs » très immunogènes, assurant l'efficacité de la vaccination et permettant le développement de nouveaux vaccins, basés sur ces épitopes. Par ailleurs, la vaccination s'est progressivement étendu des virus, aux bactéries puis aux parasites (Desmettre,Chapuis, Abbas, Lichtman, Pober et al., (Spickler, Roth, 2003).

Actuellement, la vaccination reste le seul moyen de prévenir efficacement l'apparition de maladies infectieuses graves. Dans, ce cadre, la vaccination des carnivores domestiques prend toute son importance, du fait de l'accroissement continue des populations de chiens et de chats et de la demande croissante des propriétaires en matière de soins pour leurs animaux. Dans de nombreux cas, il n'existe pas de traitement contre les maladies virales et seuls les vaccins peuvent éviter ces affections, c'est-à-dire c'est l'introduction d'un vaccin qui renferme un antigène spécifique dont l'administration confère à l'organisme vivant une résistance à une infection naturelle. C'est un acte essentiel pour la protection du chien contre un certain nombre de maladies dont certaines sont très contagieuses et parfois très graves, même mortelles

II. Définition

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires spécifiques adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. La substance active d'un vaccin est un immunogène. La vaccination peut être prophylactique et donc préventive de l'infection ou thérapeutique pour le traitement de patients infectés chroniquement, atteints de cancers ou de pathologies auto-immunes.

La vaccination est un élément important pour favoriser la santé et le bien-être à long terme de votre animal. En effet, les vaccins protègent votre chien contre des maladies potentiellement invalidantes et mortelles telle que la rage, maladie de carré, parvovirus. C'est-à-dire c'est une *méthode de prévention de certaines infections microbiennes, virales ou parasitaires ou tumorale ayant pour but de déterminer une immunité active par introduction dans l'organisme de préparations nommées vaccins* (Eloit, 2006).

II.1.Types de vaccins

On distingue actuellement trois types de vaccins : vivants atténués, inactivés, et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines)

II.1.1.Vaccins à agents vivants :

II.1.1.1. Les vaccins vivants atténués

Ce sont les meilleurs immunogènes. Ils sont généralement obtenus par passages successifs de l'agent infectieux sur des cultures cellulaires visant à atténuer sa virulence.

Ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité mimant l'infection par la souche Microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4+ et CD8+. Le vaccin, étant vivant, est capable de diffuser dans l'organisme et d'induire des réponses dans différents sites anatomiques. Les problèmes majeurs de ces vaccins sont le risque de retour à la virulence (vaccin anti-poliomyélite avec une réversion de type neurovirulence dans 1/500 000 cas de vaccinations) et de transmission d'un individu à l'autre quand le receveur est immunodéprimé.

Ce type de vaccin contient des microorganismes vivants conservant leurs propriétés d'antigénicité et d'immunogénicité mais non pathogènes pour l'animal vacciné. En effet, différents procédés d'atténuation permettent d'éliminer ou de diminuer la virulence des agents [Pearson, Dhein, Gorham, Van Oirschot, Strube, Babiuk, Melen, 1997).

Toutes les techniques utilisées tendent à obtenir une adaptation des microorganismes en vue de leur multiplication dans des conditions différentes (changement d'hôte, de type cellulaire, de conditions de température ou de pH, etc...). Cette évolution se traduit alors par une perte d'adaptation à l'hôte habituel et donc par une diminution, voire une perte de virulence vis à vis de ce dernier (Tizard, 2009). Cependant, ces techniques d'atténuation présentent l'inconvénient de ne pas maîtriser le ou les sites de mutation et donc la possibilité de réversion de virulence ou d'atténuation des propriétés d'immunogénicité (Van Oirschot, Strube, Babiuk, Melen, 1997).

II.1.1.2. Vaccins à agents vivants modifiés par génie génétique

Après identification des gènes responsables de la pathogénicité de l'agent, une étape de mutagenèse dirigée permet la délétion de ces gènes et donc l'obtention de souches vaccinales de pathogénicité et virulence réduites avec un risque de réversion moindre qu'avec des souches vivantes atténuées (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, 1997).

Par ailleurs, après vaccination, l'absence d'anticorps contre le produit du ou des gènes délités induit une différence de profil immunitaire entre animaux vaccinés et infectés très intéressante d'un point de vue diagnostic (Van Kampen, 2001).

II.1.1.3. Vaccins à agents vivants vectorisés

Après isolement des gènes de l'agent pathogène impliqués dans l'induction d'une réponse immunitaire, ceux-ci sont insérés au sein d'un organisme vecteur (bactérie, virus) à gène délité et donc peu ou non pathogène (Van Kampen, 2001).

A titre d'exemple, les poxvirus sont très utilisés en tant que vecteur du fait de leur stabilité (plus de 10% de leur génome peut être déléte et remplacé par des fragments d'ADN étranger sans altération de la viabilité du virus) et de la possibilité d'altérer leur capacité de répliation [(Van Kampen et al., 2001).

II.1.1.4. Immunisation ADN

Après identification des fragments d'ADN impliqués dans l'induction de la réponse immunitaire, ceux-ci sont insérés dans un plasmide bactérien qui agit donc comme un vecteur. Ce plasmide est ensuite injecté par voie intramusculaire, et la cellule hôte exprime alors la ou les protéines vaccinales par transcription en acide ribonucléique messager (ARNm) puis traduction en protéines endogènes vaccinales. Ces protéines sont par la suite présentées sur les molécules du CMH I à la surface des cellules infectées, ou sécrétées permettant ainsi l'induction d'une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire.

De plus, le plasmide persiste dans la cellule hôte sans pouvoir s'y répliquer, d'où une production continue de protéines immunogènes aboutissant à la création d'une immunité durable et d'une mémoire immunitaire.

Par ailleurs, directement produites dans la cellule de l'hôte, les protéines immunogènes ne sont donc pas neutralisées par les anticorps d'origine maternelle. Ceci permet alors de vacciner efficacement de jeunes animaux.

Enfin, il convient de souligner le risque de tels vaccins si le plasmide venait à s'intégrer à l'ADN de l'hôte et pourrait ainsi activer des gènes oncogènes ou inhiber des gènes suppresseurs de tumeurs. On considère cependant que ce risque est faible (Horzinek, Schijns, Deni, Desmettre, Babiuk, Tizard, 2009).

Ces vaccins sont donc considérés comme « intermédiaires », ne partageant pas toutes les propriétés des vaccins à agents vivants.

II.1.1.5. Propriétés des vaccins à agents vivants

II.1.1.5.1. Avantages

Ce type de vaccins induit une stimulation immunitaire similaire à celle engendrée lors d'une infection par le virus sauvage, et donc une immunité généralement plus rapide et plus durable que celle obtenue avec des vaccins à agents inactivés. Une seule injection de primo-vaccination est alors nécessaire et la réplication de l'agent au sein de l'hôte permet une stimulation antigénique persistante de l'immunité à médiation humorale et cellulaire, ainsi que l'établissement d'une mémoire immunitaire. Par ailleurs, ces vaccins, hormis les vaccins à base d'ADN viral, peuvent être administrés par voie naturelle d'infection (muqueuse), à l'origine d'une immunité locale. Enfin, ils sont responsables de très peu d'effets secondaires et

peu coûteux à la production (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk et al. 1997).

II.1.1.5.2. Inconvénients

De par leur capacité de réplication chez l'hôte, ces vaccins, mis à part les vaccins à base d'ADN, présentent certains risques tels que :

- Présence d'une virulence résiduelle liée à une technique de production inadaptée,
- Réversion de virulence par mutation chez l'hôte,
- Persistance chez l'hôte,
- Recombinaison avec d'autres virus,
- Pathogénicité pour d'autres espèces,
- Contamination par d'autres agents (bactéries, virus, mycoplasmes) (Van Oirschot, Strube, Babiuk, Melen, 1997).

Ainsi, il est recommandé d'éviter l'utilisation de vaccins à agents vivants dans le cadre de la vaccination d'animaux immunodéprimés (risque de développement de l'infection), de jeunes âgés de moins de quatre semaines ou de femelles gestantes (activité tératogène potentielle) (Pearson, Dhein, Gorham et al., 1986).

Enfin, des conditions particulières de conservations et de manipulations doivent être respectés (stockage au froid, usage modéré de produits désinfectants) [Pearson, Dhein, Gorham, Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk, 1997).

II.1.2. Vaccins à agents inertes

L'agent contenu dans ce type de vaccin est par définition, incapable de se multiplier chez l'hôte.

II.1.2.1. Les vaccins inactivés

Ils agissent d'agents infectieux entiers inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur.

Ces vaccins sont en général très bien tolérés. Le recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité peut cependant poser des problèmes de tolérance. Ces agents inertes ne diffusent pas. Ils induisent une réponse essentiellement de type anticorps associée à une réponse T CD4+ nécessaire pour que la réponse B soit optimale. L'inactivation de l'agent infectieux par différentes méthodes physiques ou chimiques (Réticulation par le formaldéhyde, alkylation par la bétapropiolactone, etc...) permet d'empêcher sa réplication sans altérer les propriétés d'immunogénicité de celui-ci.

L'association d'un adjuvant est cependant indispensable afin d'améliorer la réaction immunitaire induite en augmentant la rétention et l'activité de l'antigène au sein de l'hôte (Horzinek, Schijns, Denis, Desmettre, Babiuk et al. 1997).

II.1.2.2. Les antigènes vaccinaux purifiés [Vaccins sous-unitaires]

Les antigènes vaccinaux peuvent être des protéines responsables d'une activité du Pathogène (toxines tétanique et diphtérique), inactivées avant leur administration (Anatoxines) mais présentant la même immunogénicité. Il peut également s'agir de protéines cibles des anticorps protecteurs (hépatite B).

La réponse à ce type de vaccin est majoritairement de type anticorps.

Certains antigènes vaccinaux requièrent d'être couplés à des protéines pour augmenter leur immunogénicité. Ainsi les polysaccharides du pneumocoque peuvent stimuler directement des lymphocytes B dans la rate et induire la production majoritairement d'anticorps de type IgM. Ce type de vaccin n'induit pas de réponse mémoire (Vaccin Pneumo 23). Le couplage des polysaccharides à de l'anatoxine diphtérique inactivée permet d'obtenir par contre à la fois une réponse anticorps de type IgG grâce aux lymphocytes T CD4+ stimulés par les cellules dendritiques et une réponse B de type mémoire (Vaccin Prevenar 7 ou 13). c'est à dire Après identification des épitopes ou des protéines responsables de l'induction de la réponse immunitaire, ceux-ci sont obtenus par différentes techniques :

- Purification ou concentration des protéines immunogènes directement à partir de l'agent pathogène,
- Production par génie génétique : les segments génétiques codant pour la protéine Immunogène sont insérés dans un hôte récepteur (bactérie, levure, cellules en culture) qui produit ces protéines. Celles-ci sont ensuite isolées et purifiées : on parle donc de «vaccin peptidique synthétique ».

Ce type de vaccin est donc plus sûr mais nécessite toujours l'ajout d'un adjuvant. Cher à produire, ils pourraient cependant permettre d'améliorer la compatibilité entre vaccins (Van Kampen et al. 2001).

II.1.2.3. Propriétés des vaccins à agents inertes

II.1.2.3.1 Avantages

L'utilisation de vaccins à agents inactivés évite tout risque de virulence résiduelle et de réversion de virulence permettant une utilisation sûre en cours de

gestation ou pour la vaccination de sujets à risque tels que les nouveau-nés privés de colostrum ou les immunodéprimés (Pearson, Dhein, Gorham et al, 1986).

. II.1.2.3.2 Inconvénients

De manière générale, l'absence de réplication chez l'hôte oblige à pratiquer deux injections de primo-vaccination à trois à six semaines d'intervalles en vue d'une protection efficace pendant six mois à un an selon les vaccins. Cependant, certaines spécialités ne nécessitent qu'une seule injection de primo-vaccination. Cette protection est donc plus courte que celle obtenue à l'aide de vaccins à agents vivants et ne concerne que l'immunité à médiation humorale. En effet, l'immunité à médiation cellulaire n'est que peu stimulée par ce type vaccins à haute masse antigénique Enfin, la présence obligatoire d'adjuvants induit une toxicité à l'origine d'effets secondaires locaux et systémiques ainsi que de réactions d'hypersensibilité (Pearson, Dhein, Gorham et al.1986).

Tableau 4 : Différents types de vaccins (Stéphane et al. 2000)

Type de vaccin	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, choléra Fièvre jaune, Grippe (<i>voie nasale</i>), Oreillons, Poliomyélite orale (<i>Sabin</i>), Rotavirus, Rougeole, Rubéole, Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche Grippe (<i>injectable</i>), Hépatite A, Poliomyélite (<i>Salk</i>), Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins synthétiques	Hépatite (protéine recombinante), Pneumocoque.	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae, Pneumocoque (Prevnar ^o)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

III. Vaccins homologues et hétérologues

A l'inverse des vaccins homologues qui dérivent directement de la souche pathogène, les vaccins hétérologues sont fabriqués à partir d'un agent proche de celui contre lequel on désire vacciner et partageant avec lui des épitopes impliqués dans l'induction de la réponse immunitaire.

Cette proximité antigénique permet alors une protection croisée et évite l'utilisation de souches très pathogènes [Vanoirschot ,Strube,et al 1997].

IV. Associations de vaccins et vaccins multivalents

Chaque injection vaccinale est à l'origine d'un stress et éventuellement d'effets secondaires pour l'animal et a bien sur, un coût pour son propriétaire. Il est donc nécessaire d'administrer simultanément plusieurs vaccins, ou d'avoir recours à des vaccins multivalents [Horzinek, schijns1997].

Cependant, il existe des risques d'interactions entre antigènes à prendre en compte. En effet, dans le cas d'une administration simultanée de plusieurs vaccins, les différents antigènes peuvent interagir en augmentant ou en diminuant l'immunogénicité de certains antigènes (synergie ou compétition antigénique). Ainsi, au sein d'un mélange d'antigènes, certains épitopes seraient à l'origine de l'induction de cellules ou de facteurs inhibiteurs et donc immunodominants [Vanoirschot ,Strube,et al 1997].

De la même manière, la sûreté et l'efficacité de chaque combinaison d'antigènes constituant un vaccin multivalent doivent être évaluées. Il est aussi nécessaire de rechercher l'adjuvant optimal en terme d'immunogénicité et de sûreté ; en effet, un adjuvant immunopotentialisateur d'un antigène n'améliorera pas forcément la réaction immunitaire si ce même antigène est combiné à d'autres antigènes [Vanoirschot 1997].

Enfin, la possibilité d'une synergie des effets pathogènes dans le cadre de combinaison d'agents vivants atténués doit être considérée. De fait, certains agents ou sous-unités sont immunodépresseurs et peuvent être à l'origine d'une augmentation de virulence d'autres agents vivants. De même, certaines combinaisons peuvent induire une immunodépression, absente lors de l'injection séparée des différents agents [povey, carman1997].

Il est donc indispensable de toujours se conformer à l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin et de n'associer que des vaccins d'un même producteur disposant de l'AMM pour le vaccin multivalent [Eloit 2006].

V. Voies d'administration

V.1. Injection sous-cutanée

La région dorsale du cou présente un excès de peau permettant de réaliser facilement les injections sous-cutanées. Cependant, l'absorption y est assez faible du fait de la présence de tissu adipeux et de la moindre vascularisation en comparaison au muscle [Person, Dhein, Gorham 1986].

V.2. Injection intramusculaire

Le muscle constitue un site très vascularisé permettant une exposition efficace de l'antigène au système immunitaire. Néanmoins, ce type d'injection s'avère plus complexe car il est nécessaire de bien choisir le site d'injection afin d'éviter une injection dans le tissu interstitiel contenant beaucoup de tissu adipeux [povey, carman1997].

V.3. Injection intradermique

Douloureuse et très technique, ce type d'injection permet toutefois une excellente exposition de l'antigène et nécessite donc que de faibles quantités d'antigènes [povey, carman1997].

V.4. Administration par voie muqueuse

Cette voie est utilisée pour certains vaccins à agents vivants modifiés en utilisant la voie naturelle d'entrée du virus. En effet, elle induit une réponse immunitaire muqueuse (sécrétion locale d'IgA) et systémique. Par ailleurs, dans le cas des jeunes et des nouveau-nés, la neutralisation de l'antigène vaccinal par les anticorps maternels est évitée par ce type d'administration [povey, carman1997].

Cependant, cette voie d'administration ne permet pas l'obtention d'une mémoire immunitaire et s'avère totalement inefficace pour des vaccins à agents inactivés ou particuliers, ou contre des virus se propageant vers des tissus cibles via les systèmes lymphatiques et circulatoires.

La combinaison d'une vaccination par voie parentérale puis par voie muqueuse permet alors à une stimulation complète du système immunitaire [Person, et al 1986]. L'efficacité de plusieurs vaccins de ce type contre les maladies virales des carnivores domestiques a pu être démontrée. Cependant certains ont été abandonnés du fait de l'apparition de signes cliniques dans les heures suivant l'administration ou ont été

réservés à la faune sauvage (vaccin à agent vivant modifié contre la Rage présentant un risque de réversion de virulence et utilisé dans les seuls cas où l'administration parentérale d'un vaccin à agent inactivé est impossible)[Person, Dhein ,Gorham 1986].

VI .Choix d'un protocole de vaccination

VI.1. Vaccination à visée prophylactique ou thérapeutique

La vaccination intervient en tant que prophylaxie médicale afin de prévenir l'apparition de maladies et d'immuniser les animaux contre certains agents, mais aussi afin de diminuer l'incidence des maladies infectieuses sans entraver le diagnostic et l'épidémiosurveillance [Blancou,pastor 1997].

Le vaccin est donc utilisé en vue d'induire une immunité post-vaccinale suffisante pour réduire la mortalité, prévenir ou limiter les signes cliniques liés à une maladie ainsi qu'en vue de diminuer l'excrétion de l'agent pathogène par l'animal infecté, permettant donc de réduire le risque de dissémination. Enfin, la vaccination prévient le développement d'infection chronique et limite, de cette manière, la création d'animaux réservoirs et vecteur de l'infection [Horzinek 1997].

Par ailleurs, la vaccination peut être utilisée à des fins thérapeutiques et peut notamment être utilisée dans le traitement des cancers. Des essais ont ainsi été menés pour la fabrication de vaccins anti-tumoraux à partir de cellules tumorales (irradiées, lysées, infectées par un virus,...) ou d'antigènes tumoraux purifiés. D'autres techniques visent à augmenter la réactivité des cellules immunitaires vis-à-vis des cellules tumorales par la transfection des cellules tumorales avec différents gènes (gène de l'antigène tumoral, gène de cytokines activatrices ou de molécules de costimulation). Ces essais permettent donc d'espérer la mise au point de vaccins anti-tumoraux, malgré le fait que ces techniques restent très complexes et coûteuses [Chabannel.2006].

VI.2. Influence de différents facteurs sur l'efficacité de la vaccination

VI.2. 1. Alimentation

La malnutrition entraîne des dysfonctionnements du système immunitaire. Ainsi, des apports insuffisants d'un point de vue protéique et calorique diminuent les capacités de phagocytose, de production d'anticorps mais aussi la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Une restriction protéique (recommandée en cas d'insuffisance rénale, de shunt porto-systémique et apparaissant lors d'anorexie ou de déséquilibres alimentaires) est donc responsable d'une dégradation de la réponse immunitaire suite à la vaccination [Dhein,gorham 1986].

Par ailleurs, les apports en vitamines et minéraux conditionnent aussi la réponse de l'animal à la vaccination. De fait, des études ont montré que des déficits sévères en acide pantothénique, en acide folique et en pyridoxine diminuent les capacités de production d'anticorps suite à certaines injections vaccinales. De plus, des apports insuffisants en vitamine E et sélénium créent une immunodépression et sont donc responsables d'une baisse de la réponse immunitaire en cas de vaccination [Dhein,gorham 1986].

Enfin, les effets de caroténoïdes tels que la lutéine, améliorent la réponse immunitaire de façon globale (composantes humorale et cellulaire) et auraient donc leur importance dans la composition de la ration alimentaire [Wookim,chew,wong et al2000.].

En pratique, on constate que les déséquilibres alimentaires sont souvent multiples et les effets observés sur la réponse immunitaire sont donc sûrement multifactoriels. Une alimentation équilibrée et apportée en quantité suffisante est ainsi indispensable à l'efficacité de la vaccination [Dhein,gorham 1986].

VI.2. 2. Stress

La manipulation excessive de l'animal, l'exposition à des températures extrêmes, une Anesthésie, une intervention chirurgicale, un parasitisme important, un traumatisme ou des phénomènes néoplasiques peuvent engendrer un stress responsable d'une dégradation de la réponse immunitaire [Dhein,gorham 1986].

VI.2.3.Age

Ayant un système immunitaire en cours de maturation, le nouveau-né est plus sensible à une éventuelle virulence résiduelle de vaccins vivants modifiés. Il est donc

recommandé d'éviter l'utilisation de telles préparations sur des animaux âgés de moins de quatre semaines [povey, carman1997].

L'animal âgé présente, quant à lui, une baisse de la prolifération lymphocytaire associée à des changements au niveau de la composition de la population des lymphocytes T (baisse du ratio CD4/CD8, baisse du pourcentage CD45R+/CD4+) et à une augmentation de la sécrétion d'IgA. Cependant, cette évolution du système immunitaire n'affecte pas les titres en anticorps avant et après vaccination qui restent suffisants pour assurer une protection efficace [Hogenesch,Thompson 2004].

VI.2.4. Influences hormonales

Des déficits en hormone de croissance et en hormone thyroïdiennes sont responsables d'une diminution des réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire. A l'inverse, une augmentation du taux de thymosine (hormone thymique) permet une amélioration de la composante cellulaire de la réponse immunitaire ; une immunodépression est donc induite lors d'atrophie thymique [Dhein,gorham 1986].

Par ailleurs, les effets respectifs de l'œstrus, de la gestation, de la lactation, de la production ou de l'utilisation excessive d'hormones sexuelles (hyperoestrogénisme lié à une tumeur des cellules de Sertoli, apport d'androgènes, de progestérone ou d'oestrogènes exogènes) ne sont actuellement pas clairement définis. La gestation serait associée à une baisse de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, nécessaire pour éviter un rejet du fœtus [Dhein,gorham 1986].

VI.2.5. Médicaments

De nombreuses molécules ont un effet sur le système immunitaire et il est donc recommandé d'éviter de vacciner un animal ayant un traitement en cours, et plus particulièrement s'il s'agit de corticoïdes, de cyclophosphamide ou de cyclosporine A. La vaccination au moyen d'un vaccin antibactérien vivant est aussi à éviter en cas de traitement antibiotique en cours [povey, carman et al 1997]

VI.2.6. Immunodépression

Liée à une maladie intercurrente (maladie infectieuse, métabolique, endocrinienne, etc.....) ou à une immunodéficiences héréditaire, l'immunodépression constitue une contre-indication à la vaccination [Dhein,gorham 1986].

VI.3. Vaccination du jeune et période critique

VI.3.1. Système immunitaire du nouveau-né et immunité passive

A la naissance, le nouveau-né possède un système immunitaire immunocompétent mais immature. En effet, l'interaction entre cellules présentatrices d'antigènes et

lymphocytes T est imparfaite, certaines cytokines ne peuvent pas encore être sécrétées, d'où une réponse immunitaire à médiation cellulaire peu efficace. Ceci se traduit donc par une sensibilité importante aux infections qui va être compensée par un transfert d'immunité indispensable à la survie de l'animal [Pravieux, Poulet et al 2007].

Les carnivores domestiques possédant un placenta de type endothéliochorial qui met en contact l'épithélium du chorion avec l'endothélium des capillaires maternels, le transfert d'anticorps et de cellules immunitaires maternels au cours de la gestation est minime. On considère qu'environ 5 à 10% des immunoglobulines G (IgG) retrouvées chez le nouveau-né ont été transférées via le placenta au cours du derniers tiers de la gestation [Pravieux et al 2007].

Le transfert d'immunité s'effectue alors majoritairement via l'ingestion du colostrum au cours des premières heures de vie du nouveau-né. En effet, après la naissance, la perméabilité de l'intestin est maximale et permet donc le passage des immunoglobulines (IgG majoritairement, mais aussi IgM et IgA), de certaines cellules immunitaires (leucocytes) et probablement de quelques protéines (cytokines) contenues dans le colostrum vers la circulation vasculaire et lymphatique.

Cette perméabilité est liée à la faible concentration en enzymes intestinales protéolytiques ainsi qu'à l'expression transitoire du récepteur FcγRn aux immunoglobulines sur les entérocytes, mais ne persiste qu'environ 24h après la naissance [Davis wurzler 2006].

Cette immunité passive confère donc au nouveau-né une protection initiale contre de nombreux agents pathogènes mais dépend de l'état de santé de celui-ci, comme de l'état de santé et du statut immunitaire de la mère. Les anticorps maternels sont, par la suite, dégradés naturellement au cours du catabolisme protéique, et leur niveau passent en dessous du niveau protecteur entre six et seize semaines selon l'espèce, la quantité d'anticorps produits et absorbés, etc.... A partir de ce moment là, le jeune n'est alors plus protégé grâce aux anticorps maternels [Davis wurzler 2006].

La période critique pour la vaccination se définit alors comme la période au cours de laquelle le taux d'anticorps maternels est insuffisant pour protéger le jeune contre les agents pathogènes mais assez important pour compromettre sa capacité à répondre à la vaccination comme le montre la figure 1. Elle varie ainsi d'un animal à l'autre [Davis wurzler 2006].

Enfin, le lait maternel contient des IgA sécrétoires permettant de maintenir une immunité muqueuse contre les infections à voie d'entrée intestinale [Tizard 2009].

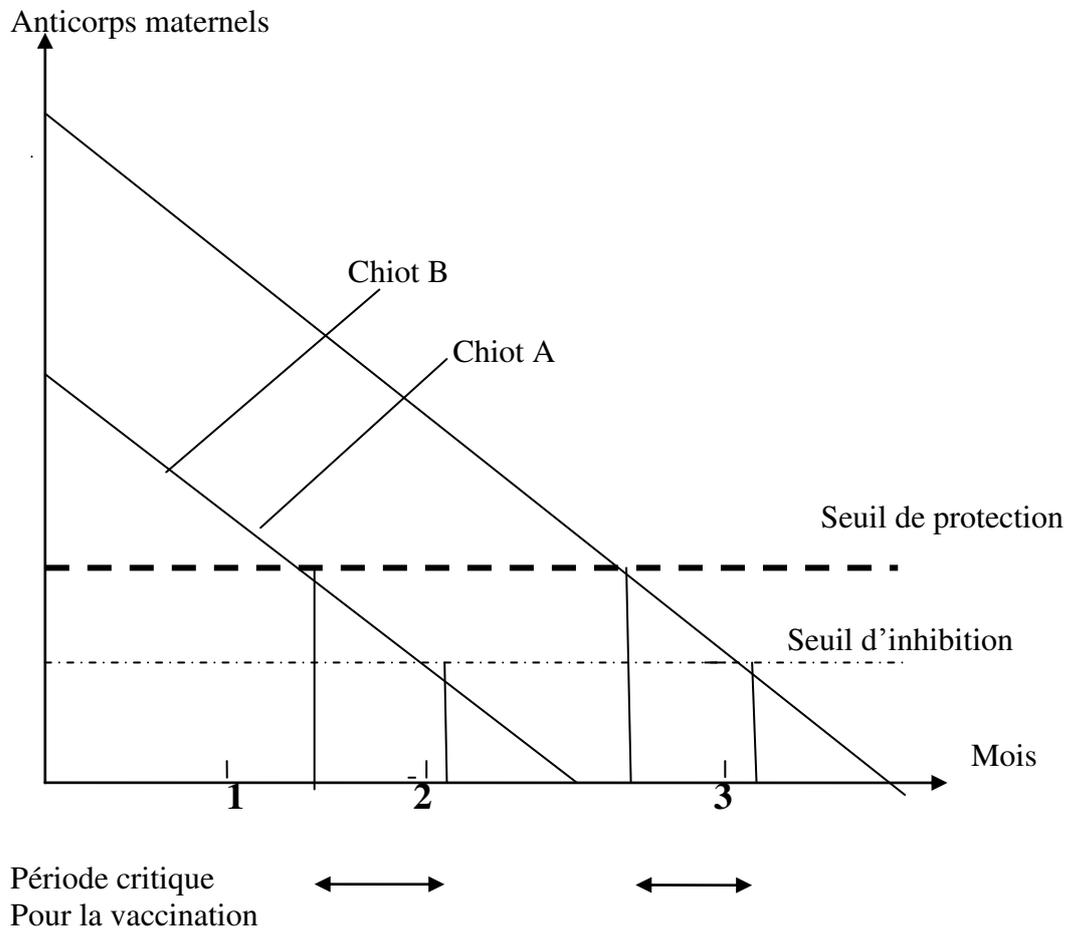


Figure 6 : La réponse immunitaire pendant la vaccination.

VI.3.2. Vaccination du jeune

La présence d'anticorps maternels empêche la reconnaissance de l'agent vaccinal par le système immunitaire du jeune et donc la mise en place d'une réaction immunitaire en se liant aux épitopes de l'antigène vaccinal.

Par ailleurs, on peut estimer la fin de la période critique à partir du temps de demi-vie des anticorps maternels. A titre d'exemple, le temps de demi-vie des anticorps dirigés contre les antigènes du virus de la maladie de Carré est de 8,4 jours et des expériences ont ainsi montré que leur taux devient insignifiant après environ dix à douze semaines (entre six et seize semaines d'âge au maximum). La majorité des chiots âgés de dix à

douze semaines et nés de mères correctement vaccinées n'ont alors plus de protection immunitaire et pourront donc être vaccinés avec succès à cet âge là [Tizard 2009].

Ainsi, il est raisonnable de commencer un protocole de vaccination à partir de six semaines en milieu exposé ou vers neuf semaines dans les conditions habituelles. Les injections peuvent alors être renouvelées toutes les deux à trois semaines jusqu'à l'âge de douze semaines. Cette injection vaccinale à trois mois est considérée comme la première injection de primo-vaccination afin de vacciner avec succès tous les animaux. Par ailleurs, les animaux n'ayant pas reçu de colostrum peuvent être vaccinés à partir de la deuxième semaine d'âge avec des vaccins à agents inactivés (Période à partir de laquelle la capacité de répondre correctement à une stimulation antigénique est acquise), puis toutes les deux à trois semaines jusqu'à l'âge de trois mois [Tizard et al 2009].

Enfin, des stratégies vaccinales ont été élaborées afin d'éviter le problème de la période critique comme l'utilisation de vaccins à haut titre antigénique permettant de neutraliser les anticorps maternels et de stimuler le système immunitaire, ou de vaccins administrés par voie muqueuse. Il convient de souligner que des vaccins en cours de développement (vectorisés, à acide désoxyribonucléique : ADN) permettent aussi de stimuler le système immunitaire du jeune malgré la présence d'anticorps maternels et donc de vacciner de jeunes animaux indépendamment de la présence de ces anticorps [povey, carman 1997].

VI.3.3. Réponse immunitaire post vaccinale classique : anticorps neutralisants

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. Pour beaucoup d'entre eux celle-ci passe par l'induction d'anticorps neutralisants, qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement (sérologies pour les vaccins contre l'hépatite B ou le tétanos). Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par la production d'IgM. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux, le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il

s'agit alors essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande. Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées.

Lors d'un contact avec l'agent infectieux, l'induction de la réponse immunitaire du sujet vacciné est suffisamment rapide pour empêcher l'apparition de manifestations cliniques aboutissant à la protection de la personne vaccinée. La protection vaccinale repose sur l'existence de cellules mémoires induites par la vaccination. Lors de la première administration vaccinale, les cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement. Les cellules B mémoires atteignent leur fréquence maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître également. Les lymphocytes B mémoires contribuent à la production rapide d'anticorps plus affins et à une augmentation du pool de cellules mémoire lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux.

VI.3.4. Que faire avant et après l'injection ?

La vaccination doit être pratiquée sur un animal en bonne santé, correctement déparasité. L'idéal est de penser à vermifuger votre chien 8 jours avant la date du vaccin. La vaccination représente un petit "stress" pour l'organisme ; elle sera mieux tolérée et plus efficace si l'animal est en bonne forme. Afin de s'en assurer, votre vétérinaire procédera à un examen minutieux de l'animal avant de le vacciner.

Penser à lui signaler toute anomalie que vous auriez constatée.

L'injection est en général parfaitement tolérée.

Certains vaccins peuvent s'avérer un peu plus douloureux que d'autres ; ceci est souvent lié à la concentration du vaccin. Votre vétérinaire utilise les vaccins les mieux adaptés à votre chien, même si celui-ci n'apprécie pas toujours...

Dans de rares cas, on peut observer après l'injection une fatigue passagère ou l'apparition d'une petite réaction locale au point d'injection qui disparaît spontanément en quelques jours.

Dans tous les cas, il est recommandé de laisser le chien au repos pendant les 24 heures qui suivent une injection vaccinale.

A retenir

- La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires Adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des Formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes
- Le but des vaccins est d'obtenir une réponse protectrice, basée sur la mémoire Immunologique, reposant sur la production d'anticorps et de lymphocytes effecteurs.
- Les anticorps et les cellules mémoire augmentent à chaque contact antigénique (Rappels vaccinaux).
- Il existe trois types principaux de vaccins : atténués, inactivés, antigènes purifiés.
- Les différentes voies d'administration impliquent de manière variable les cellules Présentatrices d'antigène qui prennent en charge le vaccin.
- Les vaccins inactivés et purifiés sont plus efficaces en présence d'adjuvants.
- La vaccination anti-varioloque a permis d'éradiquer la variole.
- La vaccination génère non seulement une protection individuelle mais également une protection collective en limitant la dissémination des agents infectieux.

VII. Echecs de la vaccination

L'efficacité du vaccin peut être compromise par un mauvais stockage s'il s'agit de vaccin à agent vivant, par l'utilisation excessive d'alcool au point d'injection, par l'emploi de produits chimiques pour stériliser la seringue, par un traitement antibiotique de l'animal dans le cas des vaccins antibactériens vivants ou simplement par le non respect de la voie d'administration recommandée dans l'AMM [Tizard 2009].

De plus, malgré une administration correcte, la vaccination peut échouer si l'animal n'est pas capable de répondre correctement à la vaccination. En effet, la réaction immunitaire est influencée par des facteurs environnementaux et génétiques et, de ce fait, la gamme de réaction immunitaire obtenue sur un large échantillon d'une population animale suit une distribution normale. Ainsi, la réaction immunitaire est moyenne pour la majorité des animaux, excellente pour une faible part de la population et enfin, elle s'avère insuffisante pour quelques sujets. Il est donc impossible de protéger efficacement l'ensemble d'une population animale par la vaccination, même si la part d'animaux dont la réponse immunitaire est insuffisante varie en fonction du vaccin et de la maladie [Tizard 2009].

Par ailleurs, la réaction immunitaire normale peut être compromise lors de parasitisme important, de malnutrition, d'infection virale, de maladie intercurrente, d'hyperthermie ou de stress (gestation, fatigue, températures extrêmes) ou en présence d'anticorps maternels [Tizard 2009].

Enfin, l'efficacité de la vaccination peut être diminuée si l'animal est déjà en incubation de la maladie ou bien si les antigènes contenus dans le vaccin ne sont pas protecteurs pour la souche concernée [Tizard 2009].

VIII. Effets secondaires liées à la vaccination

Les effets secondaires observés sont liés aux propriétés du vaccin (vaccin à agent vivant ou inerte, contamination éventuelle, présence d'adjuvant ou de composants toxiques ou allergisants) et à l'animal vacciné (réaction immunitaire efficace, affections intercurrentes) [povey, carman1997].

Par ailleurs, la mise en place d'un système de pharmacovigilance efficace est indispensable afin de déterminer l'importance et la fréquence de ces effets. Une étude a ainsi été menée au Royaume-Uni entre 1995 et 1999 afin de déterminer la nature des effets secondaires liés à la vaccination, ainsi que leur incidence. Cette étude, dont une partie des résultats est présentée dans les tableaux 1 et 2 conclut ainsi que, malgré l'existence d'effets secondaires plus ou moins graves, étudiés dans la suite de ce paragraphe, le rapport entre le bénéfice et le risque de l'utilisation des vaccins est en faveur d'une poursuite de la vaccination des carnivores domestiques [Gaskell, Gmeyer et al 2002].

Signes cliniques	Nombre d'EIS post vaccinaux 1995-1999 (% du total)	Incidence des EIS post vaccinaux pour 10 000 doses vendues (1995-1999)
Réaction anaphylactique	63 (9,9)	0,018
Hypersensibilité	88 (13,8)	0,028
Urticaire	21 (3,3)	0,007
Réaction locale	40 (4,8)	0,012
Anémie hémolytique à médiation immune	4 (0,6)	0,001
Thrombocytopénie à médiation immune	5 (0,8)	0,002
pemphigus	0 (0)	0
Myasthénie grave	0 (0)	0
OEdème cornéen	6 (0,9)	0,002
Vascularites/ troubles vasculaires cutanés	0 (0)	0
Ostéodystrophie hypertrophique	0 (0)	0
Cellulite	2 (0,3)	0,001
Polyarthrite, polyarthrose, polyarthropathie	17 (2,7)	0,006
Polyneuropathie	0 (0)	0
Manque d'efficacitésupposé	47 (7,4)	0,016

Tableau1 : Nombre et incidence des signes cliniques associés à des effets indésirables (EIS) post vaccinaux chez les chiens au Royaume-Uni entre 1995 et 1999 [Gaskell,Gmeyer et al 2002

Signes cliniques	Nombre d'EIS post vaccinaux 1995-1999 (% du total)	Incidence des EIS post vaccinaux pour 10 000 doses vendues (1995-1999)
Réaction anaphylactique	34 (4,1)	0,026
Hypersensibilité	28 (4,4)	0,022
Réaction locale	133 (15,9)	0,099
Fibrosarcome	26 (3,1)	0,021
Anémie hémolytique à médiation immune	0 (0)	0
Thrombocytopénie à médiation immune	1 (0,1)	0,041
Polyarthrite, polyarthrose, polyarthropathie	59 (7,1)	0,044
Troubles respiratoires et ulcères buccaux	38 (4,6)	0,028
Troubles respiratoires, ulcères buccaux et abattement	8 (1,0)	0,006
Abattement et fièvre ou anorexie	92 (11,0)	0,071
Manque d'efficacité supposé	52 (6,2)	0,027

Tableau 2 : Nombre et incidence des signes cliniques associés à des effets indésirables (EIS) post vaccinaux chez les chats au Royaume-Uni entre 1995 et 1999 [Gaskell, Gmeyer et al 2002].

IX. Réactions systémiques

IX.1. Réaction systémique non spécifique

Elle se traduit par un ensemble de symptômes généraux non spécifiques (anorexie, léthargie, hyperthermie, lymphadénopathie régionale, immunodépression) apparaissant quelques heures après la vaccination, persistant pendant vingt-quatre à trente-six heures et plus fréquemment observée lors de l'utilisation de vaccins multivalents chez des animaux de plus de un an. Cette réaction peut s'expliquer par la réplication de la souche vaccinale lors de l'utilisation de vaccin vivant modifié,

L'exposition aux endotoxines, la réaction immunitaire ou la toxicité de l'adjuvant. Généralement modérée, elle peut cependant, parfois être plus grave et se traduire par une maladie due à des agents pathogènes opportunistes déjà présents à l'état sub clinique et qui se développent à la faveur de l'immunodépression créée par la vaccination [Day, Meyer 2001].

Un choc endotoxinique peut aussi être observé lors de l'utilisation de vaccin contenant des bactéries de type Gram négatives contenant des endotoxines suite à une mauvaise préparation ou à une mauvaise manipulation. Ces endotoxines provoquent la libération de cytokines responsables d'un état de choc, d'une hyperthermie, d'une leucopénie et d'avortement chez les femelles [Povey ;Tizard 2009].

IX.1.1. Hypersensibilité de type I : choc anaphylactique

Après interaction avec l'antigène par l'intermédiaire des IgE, les mastocytes et les Granulocytes basophiles libèrent de nombreuses amines vasoactives lors de leur dégranulation, ce qui provoque la production de médiateurs de l'inflammation et de cytokines [Day, Meyer 2001].

Ceci se traduit généralement chez les carnivores domestiques par de l'urticaire au niveau de la face et des oreilles, des vomissements associés ou non à une diarrhée ainsi qu'une détresse respiratoire apparaissant dans les minutes voire les heures suivant la vaccination (symptômes débutant au plus tard deux à trois heures après l'injection). Cependant, les symptômes peuvent évoluer jusqu'à l'apparition d'un collapsus cardio-vasculaire (aussi appelé choc anaphylactique) dans les cas les plus graves. Le traitement fera alors intervenir des antihistaminiques ainsi que des corticoïdes [Day, Meyer 2001].

Ce type de réaction d'hypersensibilité apparaît souvent lors de la première injection

Vaccinale. En effet, des études ont montré que les chiens vaccinés possèdent des IgG et des IgE dirigées contre certaines protéines bovines présentes dans les préparations vaccinales (résidus de sérum de fœtus de veau utilisé pour la production du vaccin, albumine sérique bovine et IgG bovine). Ces immunoglobulines, via le colostrum maternel, pourraient alors être à l'origine d'une sensibilisation du nouveau-né et donc responsable de la réaction d'hypersensibilité de type I parfois observée lors de la première vaccination. Par ailleurs, cette production d'IgE pourrait constituer un facteur de risque de développement d'atopie ou d'hypersensibilité alimentaire [Day 2007].

IX.1.2. Hypersensibilité de type III

Cette réaction d'hypersensibilité correspond à la formation d'immuns complexes antigène-anticorps se déposant dans les petits capillaires et pouvant être à l'origine d'effets secondaires plus ou moins graves comme l'œdème cornéen pouvant faire suite à la vaccination avec un vaccin à agent vivant contenant l'adénovirus canin de type 1 et lié au dépôt de complexes anticorps-antigène dans la cornée [Meyer 2001].

IX.1.3. Maladie auto-immune

Peu de données sont actuellement disponibles pour expliquer ce phénomène mais des cas d'anémie hémolytique auto-immune, de thrombocytopénie, de ployneuropathie et de polyarthrite suite à la vaccination ont été décrits. Ceux-ci pourraient s'expliquer par une perturbation de l'immunorégulation, une activation immunitaire non spécifique ou un mimétisme moléculaire entre l'agent vaccinal et des protéines de l'hôte suite à la vaccination [Day 2007].

IX.1.4. Immunodépression

Une leucopénie associée à une diminution de la lymphoblastogénèse peut parfois être observée dans les cinq à douze jours suivant la vaccination, mais ces phénomènes pourraient être liés à l'utilisation de certaines souches vaccinales [Meyer 2001].

IX.1.5. Virulence

Une virulence résiduelle peut être observée lors de l'utilisation de vaccins vivants modifiés pour des animaux jeunes ou immunodéprimés se traduisant par des symptômes plus ou moins graves de la maladie. Par ailleurs, ces vaccins peuvent aussi être à l'origine d'avortements chez les femelles gestantes ou de malformations fœtales (hypoplasie cérébelleuse fœtale lors de vaccination de femelles gestantes contre la panleucopénie infectieuse du chat avec des vaccins vivants modifiés par

exemple) [Tizard, Meyer 2001.] Des symptômes de la maladie contre laquelle l'animal a été vacciné peuvent aussi apparaître en cas de non respect de l'AMM du vaccin concernant l'espèce ou la voie d'administration (Exemples de cas d'herpès viroses ou de caliciviroses avec des vaccins à usage parentéral contre

l'herpès virus et le calicivirus félin nébulisés et inhalés par le chat) [Meyer 2001].

Une réversion de virulence peut aussi survenir par mutation dans le cas de vaccins vivants atténués ou par recombinaison avec d'autres vaccins avec des vaccins délétés [povey, carman 1997.].

Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de vaccins à agents vivants modifiés pour la vaccination d'animaux jeunes âgés de moins de quatre semaines, immunodéprimés ou de femelles gestantes [povey, carman 1997.].

IX.1.6. Contamination de vaccin

Une contamination de la préparation vaccinale peut avoir lieu au cours de la fabrication mais aussi au moment de l'administration (contamination par des virus, champignons, mycoplasmes ou bactéries) [Meyer 2001].

IX.2. Réactions locales

IX.2.1. Douleur

Une douleur immédiate peut apparaître au moment de l'administration liée à une injection près d'une structure nerveuse ou aux propriétés de la préparation vaccinale (pH, osmolarité, température) [Meyer 2001].

Après la vaccination, une douleur localisée liée à la réponse inflammatoire au niveau du site d'injection peut survenir. Dans le cas d'une injection au niveau d'un membre postérieur, une boiterie importante peut persister pendant plusieurs semaines (l'animal peut même être non ambulateur lors d'injection dans les deux membres postérieurs) [Meyer 2001].

IX.2.2. Gonflement, nodules, masses bénignes

Un gonflement correspondant à un afflux de liquide interstitiel et de cellules inflammatoires peut apparaître dans les vingt-quatre heures suivant l'injection et persister pendant environ une semaine. De même, un nodule ou une masse peuvent fréquemment être observés et sont liés à la réaction inflammatoire induite par l'antigène, le diluant, l'adjuvant, un contaminant ou des endotoxines éventuellement présents dans le vaccin. En cas de contamination bactérienne ou fongique du vaccin au moment de sa fabrication ou de son administration, un abcès peut éventuellement se former. Enfin, un granulome peut se développer lors de l'utilisation de vaccin

Contenant un adjuvant à effet « dépôt » ; de nature généralement stérile et non douloureux, il disparaît normalement en quelques semaines [Meyer 2001].

Sarcomes associés à la vaccination

IX.2.3. Aucun facteur n'a pu aujourd'hui réellement être mis en cause dans l'apparition de

Fibrosarcomes associés à la vaccination chez le chat ; hormis le traumatisme et la température du vaccin au moment de l'administration (une température d'administration froide est associée à un risque plus important de développement de fibrosarcome). Ces sarcomes, plus agressifs que ceux retrouvés en d'autres sites, apparaissent chez de jeunes animaux en majorité et correspondent initialement à la prolifération de fibroblastes au niveau d'un site d'inflammation chronique ou d'une Plaie en cours de cicatrisation [Kirpensteijn, Meyer 2001].

L'oncogène sis est souvent activé dans les fibroblastes des fibrosarcomes associés à la Vaccination. Cet oncogène code pour un facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Des études ont alors montré que les sarcomes associés à la vaccination ainsi que les lymphocytes présents dans ce type de tumeur expriment PDGF ainsi que son récepteur, alors que les sarcomes indépendants de la vaccination et les lymphocytes de chats exempts de sarcomes associés à la vaccination ne les expriment pas. Les lymphocytes présents dans les sarcomes associés à la vaccination seraient donc sécrétateurs de PDGF qui servirait de facteur de croissance aux fibroblastes,

D'où une perte de contrôle sur la croissance des fibroblastes engagés dans un processus d'inflammation chronique. Par ailleurs, les cellules impliquées dans les sarcomes associés à la vaccination surexpriment FGF-b (cytoplasmic basic fibroblast growth factor) et TGF α (transforming growth factor alpha) alors que le gène p53 suppresseur de tumeur y est généralement muté et donc inefficace.

Ainsi, une réponse inflammatoire locale exagérée et/ou une réponse granulomateuse semble constituer un facteur prédisposant à la formation d'un fibrosarcome. Le vaccin seul ne peut être tenu pour responsable de l'apparition de ces tumeurs dans la mesure où des facteurs locaux et certainement génétiques doivent s'y ajouter [Kirpensteijn, Meyer 2001].

IX.2.4. Alopécie au site d'injection

Correspondant à une réaction d'hypersensibilité de type III, cette alopécie est liée à une vasculopathie cutanée due au dépôt d'immuns complexes [Meyer 2001].

IX.2.5.Réaction locale suite à une administration intra nasale

Les phénomènes impliqués n'ont pas encore été élucidés, mais des ulcères au niveau nasal ou oral, ainsi que des conjonctivites ont pu être observés lors de l'administration de vaccins par voie intra nasale [Meyer 2001].

X.L'efficacité et la sécurité des vaccins

Le

Dr Schultz, un chercheur indépendant américain, spécialisé dans les maladies infectieuses des animaux, a trouvé que sur six vaccins contre la parvovirose du chien, une maladie gastro-intestinale des chiots très grave et souvent fatale, deux seulement étaient efficaces. Une autre étude, hollandaise celle-là, a démontré que sur six vaccins contre la rage, deux étaient totalement inefficaces et deux autres n'étaient qu'emarginalement efficaces). Selon d'autres études indépendantes, certains vaccins contre la leucémie du chat seraient comparables à de l'eau distillée et les meilleurs auraient au plus une efficacité de 25 % à 50 % et non de 90 % à 100 % comme l'affirment les fabricants. Plusieurs autres vaccins sur le marché ne sont pas efficaces pour des raisons qui ont été bien démontrées (péritonite infectieuse du chat, coronavirus du chien, leptospirose du chien).

La grande majorité des études sur l'efficacité sont réalisées par les fabricants et elles

Sont souvent difficiles à interpréter et à comparer, car il n'y a aucune standardisation des protocoles expérimentaux Sur le plan de la sécurité, certains produits sont peu sécuritaires et le nombre de vaccins à usage vétérinaire qui restent sur le marché malgré le fait qu'ils entraînent des conséquences graves est assez élevé. Par exemple, un vaccin contre la maladie du virus corona, une maladie gastro-intestinale du chien, a tué des centaines de chiens, avant d'être retiré du marché et depuis six ans.

XI. Quand vacciner votre chien ?

Votre vétérinaire vous conseillera, selon la région où vous vous trouvez et selon l'activité de votre chien, afin d'adapter le meilleur protocole de vaccination pour votre compagnon. Toutefois nous vous proposons, à titre indicatif, un récapitulatif des maladies ainsi que de leurs vaccins selon d'un article.

CHAPITRE IV :

Les paramètres hématologiques et biochimiques du Chien

1.Urée

L'urée est un déchet azoté issu du catabolisme protéique, qui est produit au niveau hépatique à partir de l'ammoniac. Elle est excrétée à 90 % par filtration glomérulaire rénale et de manière minoritaire par le tractus gastro-intestinal et la peau. Sa concentration plasmatique est soumise à de nombreux facteurs de variation. Le catabolisme protéique, les apports protéiques d'origine alimentaire, l'activité hépatique et la fonction rénale sont autant d'éléments influençant l'urémie (Bellier, 2011).

Une augmentation d'urémie peut être consécutive à toute baisse de la perfusion du rein, qu'elle soit liée à une déshydratation, à une hypovolémie réelle (hémorragie sanguine par exemple) ou relative (état de choc, constitution d'un troisième secteur par exemple).

C'est aussi un marqueur d'insuffisance rénale en tant que marqueur indirect de la fonction glomérulaire. Son augmentation est plus précoce que celle de la créatinémie, mais l'urémie se doit d'être utilisée conjointement à la créatinémie, que ce soit pour augmenter la confiance diagnostique ou bien pour définir l'origine d'une insuffisance rénale. On remarque ainsi qu'une augmentation isolée de l'urémie n'est généralement pas en faveur d'une insuffisance rénale. D'autres facteurs d'augmentation de l'urémie peuvent intervenir comme un traitement à base de corticoïdes ou de tétracyclines, ou un épisode d'hyperthermie. Dans ces cas, l'augmentation de l'urémie sera en général modérée.

L'observation d'une baisse d'urémie est moins fréquente mais elle peut s'observer soit lors d'un défaut de production de l'urée par le foie (insuffisance hépatique, shunt porto systémique, déficit dans l'une des enzymes du cycle de l'urée..), soit lors d'un excès d'élimination rénale (diabète insipide central ou néphrogénique) (Bellier et Stockham, 2008).

2 .Créatinine

La créatinine est un catabolite produit à partir de la créatine musculaire et qui est éliminé par Filtration glomérulaire rénale, sans sécrétion ni réabsorption possible dans l'espèce canine. Sa concentration plasmatique est donc fonction de la masse musculaire de l'individu, de son activité physique, de ses apports protéiques alimentaires et de l'état de sa fonction rénale. C'est un meilleur marqueur de la fonction glomérulaire rénale que l'urémie (Bellier 2011).

En général, une augmentation de la créatinémie est corrélée à un état d'insuffisance rénale, avec une augmentation plus importante lors d'insuffisance rénale d'origine rénale ou post-rénale que lors d'insuffisance rénale d'origine pré-rénale. On observe ainsi une créatinémie

élevée lors d'uropéritoine ou lors d'obstruction urinaire. Une augmentation peut aussi être liée, si elle est modérée, à une activité physique importante (Bellier, 2010).

3. Albumine

L'albumine est une protéine synthétisée par le foie, qui est ensuite excrétée dans le sang et qui a pour fonction de maintenir la pression oncotique et donc la volémie. Elle représente 50 à 60 % des protéines sériques. C'est une protéine qui sert de transporteur non spécifique dans le sang (Michaux, 2011).

Une diminution de l'albuminémie peut être liée à un défaut de production hépatique, ce qui sera alors le témoin d'une insuffisance hépatocellulaire ou à un excès de pertes (hémorragie, tubulopathie ou glomérulopathie, maladie cachectisante, entéropathie exsudative, brûlure).

Une augmentation de l'albuminémie peut être un signe de déshydratation, ou survenir consécutivement à un traitement à base de corticoïdes (Stockham, 2008).

4. Protéines totales

Les protéines plasmatiques sont caractérisées par leur diversité. Il existe plus d'un millier de types de protéines qui ont été caractérisés dans le sérum. Elles remplissent une multitude de fonctions. Elles interviennent dans le maintien de la pression oncotique, dans la coagulation plasmatique, dans les phénomènes de l'immunité acquise, dans le transport de molécules... Certaines protéines possèdent en outre une activité enzymatique. La majorité des protéines sont synthétisées par les hépatocytes (albumine, protéines de la coagulation) avec une exception majeure, les Ig qui sont, elles, synthétisées par les lymphocytes B (Stockham, 2008).

Une hyperprotéïnémie peut résulter, entre autre, d'une déshydratation qui provoque alors une hémococoncentration, d'un phénomène inflammatoire ou d'un phénomène tumoral. Une hypoprotéïnémie peut être causée par une perte protéique (hémorragie, glomérulopathie, entéropathie exsudative), par une maladie cachectisante, par un défaut d'apport de protéines d'origine alimentaire, par un syndrome de malabsorption-maldigestion, ou bien par une insuffisance hépatique (Stockham, 2008).

5. Alanine amino-transférases (ALAT)

L'alanine amino-transférase (ALAT) est une enzyme cytoplasmique libre, présente au sein des hépatocytes. Elle est aussi présente en quantité importante dans les reins et dans une moindre mesure dans le cœur et les muscles squelettiques. Elle possède un rôle enzymatique dans le métabolisme des acides aminés. Le dosage de cette enzyme permet de détecter, lors de son augmentation, un état de cytolyse hépatocellulaire, c'est-à-dire de souffrance hépatique (Michaux, 2011). Les processus à l'origine de cette souffrance hépatique peuvent être variés et la biochimie ne permet pas de les distinguer. Nous citerons pour exemple les processus suivants :- les processus inflammatoires d'origine infectieuse : la leptospirose, la péritonite infectieuse féline,- les processus inflammatoires non infectieux : les hépatites chroniques non infectieuses, la cirrhose hépatique,- les processus néoplasiques : le lymphome, le carcinome hépatocellulaire, les métastases,- les processus dégénératifs,- la toxicité hépatique de certains médicaments : le phénobarbital, les tétracyclines, les glucocorticoïdes (Stockham, 2008)

6. Phosphatases alcalines (PAL)

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes produites par les cellules pariétales des canaux biliaires lors d'augmentation de pression sur celles-ci. Cependant il existe dans le sang deux isoenzymes dont les origines sont variées : hépatique, osseuse, intestinale, rénale, placentaire (Michaux, 2011).

Une augmentation de ces PAL est donc notamment induite lors d'un état de cholestase. L'augmentation des PAL est alors détectable plus précocement que celle de la bilirubinémie ou des acides biliaires. Cependant, on remarque que d'autres affections pathologiques peuvent induire une augmentation des PAL. Lors d'hypercorticisme (maladie de Cushing, hypercorticisme iatrogène) ou de corticothérapie, une augmentation des PAL peut être détectée. De même, certains types de tumeurs osseuses, dont les ostéosarcomes, ainsi que des traumatismes osseux peuvent induire une augmentation des PAL. Cela s'explique par la présence d'une isoforme des PAL d'origine osseuse.

Les traitements à base de thyroxine ou de phénobarbital sont aussi des facteurs d'augmentation des PAL (Stockham, 2008).

7. Gamma-glutamyl-transpeptidases (GGT)

Les Gamma-GT (GGT) sont des enzymes hépatiques servant au transport des acides aminés vers les cellules et dont la concentration sanguine augmente lorsque la pression sur les

cellules pariétales des canaux biliaires augmente. De part leur augmentation, ce sont des marqueurs de cholestase (Michaux, 2011). Cependant, de nombreuses cellules possèdent cette enzyme qui n'est donc pas un marqueur spécifique d'une cholestase. Les cellules acineuses du pancréas, ainsi que certaines cellules tubulaires rénales, présentent notamment une forte activité enzymatique en Gamma-GT (Stockham, 2008). Les principales causes d'augmentation des Gamma-GT sont les phénomènes de cholestase hépatique ainsi que les traitements à base de phénobarbital ou bien de corticostéroïdes (Stockham, 2008).

8. Créatine kinase (CK)

La créatine kinase (CK) est une enzyme cytoplasmique essentiellement présente dans les muscles squelettiques et dans le myocarde. Elle est aussi présente en faible quantité dans le cerveau, le tube digestif et les reins (Stockham, 2008). Une augmentation des CK sanguines signe une cytolyse musculaire, qui peut résulter d'une activité physique importante, d'un décubitus prolongé, d'un traumatisme musculaire (que ce soit une contusion, un hématome, une injection intramusculaire, une biopsie musculaire) ou d'une pathologie musculaire généralisée (myosite, nécrose musculaire, certaines myopathies, déficit en vitamine E ou en sélénium, thrombose veineuse) (Stockham, 2008).

9. Aspartateamino-transférase (ASAT)

L'aspartateamino-transférase (ASAT) est une enzyme qui se trouve à la fois libre dans le cytoplasme des hépatocytes et fixée aux organites. Cette enzyme est aussi présente au sein des cellules musculaires squelettiques et cardiaques, rénales, pancréatiques ou sanguines. Le dosage de cette enzyme permet donc de détecter, lors de son augmentation, un état de cytolyse hépatocellulaire, c'est-à-dire de souffrance du foie (Michaux, 2011). Mais une augmentation peut aussi être, par exemple, le résultat d'une lésion musculaire (lésion traumatique, myosite) ou d'une hémolyse. C'est une enzyme moins spécifique d'une atteinte hépatique que l'ALAT (Stockham, 2008). Les processus à l'origine de la souffrance hépatique peuvent être variés (processus inflammatoire, processus tumoral, nécrose...) et la biochimie ne permet pas de les distinguer (Stockham, 2008).

10. Glucose

Le glucose est la principale molécule énergétique du métabolisme cellulaire. Les apports glucidiques se font par l'alimentation puis par absorption digestive. Le glucose subit alors une mise en réserve, notamment par glycogénogénèse au sein du foie ou bien sous forme de triglycérides dans les adipocytes. Son utilisation se fera ensuite par glycolyse au niveau hépatique. Une autre voie de formation du glucose est la néoglucogénèse. La

glycémie est donc entretenue d'une part par les apports alimentaires et l'absorption intestinale (elle peut être augmentée durant 2 à 4 heures après un repas) et d'autre part par la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques. Plus récemment, il a été découvert qu'il existait chez le chien une autre source de glucose par glycogénolyse provenant du rein (Cersosimo et al 1994).

Le glucose est le témoin de l'équilibre métabolique entre l'anabolisme et le catabolisme. La glycémie est très variable au cours de la journée, selon le moment du prélèvement sanguin, les heures des repas et l'activité physique précédent le prélèvement. De nombreuses hormones participent à la régulation du métabolisme glucidique, dont l'insuline, les catécholamines, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance et le glucagon (Thrall et al., 2012).

L'hyperglycémie peut être liée à un stress (principalement dans l'espèce féline), à un repas récent, à certaines thérapeutiques médicamenteuses (salbutamol, glucocorticoïdes, diazoxide, furosémide, megestrol, œstradiol, nitrofurantoïne), à un diabète sucré ou bien elle peut être artefactuelle (lors d'hyperazotémie, d'hyperlipidémie, d'ictère, d'hémolyse...).

L'hypoglycémie peut être liée à un hyperinsulinisme (iatrogène lors de traitement contre le diabète ou pathologique lors d'insulinome), à une diminution de certains antagonistes de l'insuline (déficit en hormone de croissance, maladie d'Addison), à une insuffisance hépatique, à un phénomène septique, à un état de malnutrition (Stockham, 2008).

11. Triglycérides

Les lipides sanguins sont apportés par l'alimentation puis par absorption digestive. Ils sont ensuite transportés sous forme de chylomicrons (des lipoprotéines, composés complexes de protéines, de triglycérides et de cholestérol) synthétisés par les entérocytes, vers les tissus périphériques. Les triglycérides peuvent aussi être synthétisés par le foie et transportés sous forme de « VeryLowdensitylipoproteins » (VLDL) ou de « Lowdensity lipoprotéines » (LDL) vers les tissus périphériques. Au niveau des tissus périphériques, une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL) permet de dégrader les triglycérides qui sont alors absorbés par les tissus périphériques (foie, muscles). Les triglycérides vont pouvoir servir de source énergétique, notamment pour les muscles, ou être stockés dans les adipocytes. Les triglycérides représentent 95 % des graisses stockées dans les cellules. Le taux sanguin de triglycérides est donc fortement influencé à la hausse par l'état postprandial. On se placera donc toujours chez un individu à jeun de 12h minimum pour interpréter une valeur de triglycérides (Bellier, 2010).

Une hyperlipidémie pourra être consécutive à diverses affections comme un diabète sucré, un hypercorticisme, une hypothyroïdie, une pancréatite, une insuffisance hépatique ou un syndrome néphrotique. Une hyperlipidémie est aussi observée en période postprandiale, ou lors de régime alimentaire riche en lipides (Stockham, 2008).

12. Cholestérol total

Il est à la fois apporté par l'alimentation et synthétisé par différents organes dont le foie et l'intestin. Il ne circule pas librement dans le sérum. Il est transporté depuis le foie vers les tissus périphériques par un certain type de lipoprotéine, les LDL et depuis les tissus périphériques vers le foie grâce à un autre type de lipoprotéines, les HDL. Il entre dans la composition des membranes cellulaires et est le précurseur métabolique des acides biliaires, de la vitamine D et des hormones stéroïdes (Bellier, 2010b).

L'hypercholestérolémie pourra être la résultante de différentes pathologies, une hypothyroïdie, un hypercorticisme, un diabète sucré, une choléstase ou un syndrome néphrotique. Une hypercholestérolémie postprandiale est consécutive à la formation du cholestérol par les entérocytes (Stockham, 2008).

Tableau 6 : Valeurs héματο biochimique du chien.

Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret

Analyses De Laboratoires

Les paramètres	Valeurs usuelles
1. FNS	
1. GR ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,50-8,50
1. HB (g/dl)	12-18
2. HT(%)	37-55
3. VGM (μm^3)	60-77
4. CCMH (g/dl)	30-37,5
5. TCMH (pg)	18,5-30
6. GB ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,50-16,90
1. neutrophiles ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	50-80
2. Eosinophiles ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1-4
3. Basophile ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0-1
4. Lymphocytes ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	20-40
5. Monocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	2-10
6. Plaquettes ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	175-300
1. THT(%)	-
2. IDP(%)	6-10
3. Biochimie	
1. Glycose (g/l)	0,70-1,43
2. Cholestérol (g/l)	0,65- 2,25
3. Triglycérides (g/l)	0,5
4. ALAT (UI/l)	10-100
5. ASAT (UI/l)	0-1
6. Urée (g/l)	0,14-0,567
7. Créa (mg/l)	15-18
8. Protéines totales (g/l)	52-82

Résumé

La mise au point d'un calendrier de vaccination et de vermifugation doit être fondée sur les connaissances des particularités immunologiques, la situation épidémiologique où vit le chien ainsi que sur la nature du vaccin utilisé.

Après avoir passé en série succinctement les notions de généralités d'immunité et de vaccination et de l'antiparasitaire, nous avons abordé les vaccinations et le déparasitage chez le chien en apportant les informations essentielles qu'un praticien doit connaître.

La meilleure manière de lutter contre différentes maladies à connaître le type épidémiologique majeur au niveau d'un pays.

La vaccination est importante pour lutter contre plusieurs maladies.

Reference

- [1] ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. General properties of immune responses *In: Cellular and molecular immunology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 3-16.
- [2] ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS .Innate immunity. *In: Cellular and molecular immunology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 270-290.
- [3] ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Effectors mechanisms of cell-mediated immunity *.In: Cellular and molecular immunology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 291-308.
- [4] ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS .Effectors mechanisms of hum oral immunity. *In Cellular and molecular immunology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 309-334.
- [5] ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Glossary *.In: Cellular and molecular immunology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 468-499.
- [6] ANDRE N. Diagnostic, traitement et prévention du tétanos. *Point Veto*, 2004, 249, 30-34.
- [7] ANDRE FONTAINE G. Canine leptospirosis – do we have a problem? *Veto. Microbien*.2006, **117**, 19-24.
- [8] ANDRE FONTAINE G, GANIERE JP. Leptospirose canine. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 1992, **0900**, 7p.
- [9] AUCOUTURIER J, DUPUIS L, GANNE V. Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine*, 2001, **19**, 2666-2672.
- [10] BERGUES N, BERTAGNOLI S. Aménager en pratique le protocole de vaccination du chiot et du chaton. *Novus .Part Vet.*, 2003, **403**, 83-87.
- [11] BLANCOU J, PASTORET PP. Role of vaccination. *In: PASTORET PP, BLANCOU J,VANNIER P, VERSCHUEREN C, editors. Veterinary vaccinology*. Amsterdam : Elsevier science B.V., 1997, 597-609.
- [12] BOUCRAUT-BARALON C. Coryza contagieux félin. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 2002, **1800**, 7p.
- [13] BOURDOISEAU G. Canine babesiosis in France. *Vet. Parasitol.*, 2006, **138**, 118-125.

- [14] BUONAVOGLIA C, MARTELLA V. Canine respiratory viruses. *Vet. Res.*, 2007, **38**, 355-373.
- [15] CASSELEUX G, FONTAINE E. Gestion de la parvovirose en élevage canin. *Point Vét.*, 2006, **262**, 42-46.
- [16] CHABANNE L. Adjuvants et immunostimulants. *In : Immunologie clinique du chien et du chat*, Issy les Moulineaux: Elsevier-Masson SAS, 2006, 321-337.
- [17] CHAPPUIS G. Control of canine distemper. *Vet. Microbiol.* 1995, **44**, 351-358.
- [18] COX JC, COULTER AR. Adjuvants – a classification and review of their modes of action. *Vaccine*, 1997, **15**, 248-256.
- [19] DAVIS-WURZLER GM. Current vaccination strategies in puppies and kittens. *Vet. Clin. SmallAnim.*, 2006, **36**, 607-640.
- [20] DAY MJ Immune system development in the dog and cat. *J. Comp. Path.*, 2007, **137**, S10-S15.
- [21] DAY MJ. Vaccine side effects: Fact and fiction. *Vet. Microbiol.*, 2006, **117**, 51-58.
- [22] DAY MJ, HORZINEK MC, SCHULTZ RD. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, 2007, **48**, 528-541.
- [23] DHEIN CR, GORHAM JR. Host response to vaccination. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1986, **16**, 1227-1245.
- [24] DESMETTRE P, CHAPUIS G. Vaccins et vaccination. *In: PASTORET PP, GOVAERTS A, BAZIN H, editors. Immunologie animale*, Paris : Flammarion, 1990, 699-708.
- [25] ELOIT M. *Cours de virologie DCEV3*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de Virologie. 2006, 117p.
- [26] ELOIT M. Note d'information DGAL/SDSPA/O2007-8010, 2007, 9p.
- [27] ELOIT M. Note de service DGAL/SDSPA/N2008-8104, 2008, 10p.
- [28] ELOIT M. Rage chez le chien et le chat. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 1998, **0800**, 8p.
- [29] EUN HM, AUBERT A. (Anti-)viral vaccines. *In: PASTORET PP, BLANCOU J, VANNIERP, VERSCHUEREN C, editors. Veterinary vaccinology*. Amsterdam: Elsevier science B.V., 1997, 436-448.
- [30] GASKELL RM, GETTINBY G, GRAHAM SJ, SKILTON D. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet. Rec.*, 2002, **150**, 126-134.

- [31] GIRARD A. Vers un allongement des intervalles de rappel de vaccination ? *Point Vét.*, 2004, **247**, 8-9.
- [32] GORE TC, LAKSHMANAN N, DUNCAN KL, COYNE MJ, LUM MA, STERNER FJ . Three-year duration of immunity in dogs following vaccination against canine adenovirus type 1, canine parvovirus, and canine distemper virus. *Vet. Ther.*, 2005, **6**, 5-14.
- [33] GORE TC, LAKSHMANAN N, WILLIAMS JR, JIRJIS FF, CHESTER ST, DUNCAN KL *teal*. Three-year duration of immunity in cats following vaccination against feline rhino tracheitis, feline calici virus and feline panleukopenia virus. *Vet. Ther.*, 2006, **7**, 213-222.
- [34] HOGENESCH H, THOMPSON S, DUNHAM A, CEDDIA M, HAYEK M. Effect of age on immune parameters and the immune response of dogs to vaccines : a cross-sectional study. *Vet Immunes . Immunopathol .*, 2004, **97**, 77-85.
- [35] HORZINEK MC, SCHIJNS VECJ, DENIS M, DESMETTRE P, BABIUK LA. General description vaccines. *In* : PASTORET PP, BLANCOU J, VANNIER P VERSCHUEREN C, editors. *Veterinary vaccinology* . Amsterdam: Elsevier science B.V., 1997, 131-158.
- [36] KIRPENSTEIJN J. Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? *Vet. Microbia.*, 2006, **117**, 59-65.
- [37] LAKSHMANAN N, GORE TC, DUNCAN KL, COYNE MJ, LUM MA, STERNER FJ. Three-year rabies duration of immunity in dogs following vaccination with a core combination vaccine against canine distemper virus, canine adenovirus type 1, canine parvovirus, and rabiesvirus. *Vet. Ther*, 2006, **7**, 223-231.
- [38] LEGEAY Y. Maladie de Rubarth. *In* : *Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 2002, **0700**, 5p.
- [39] LEGEAY Y. Parvovirose et gastro-entérites infectieuses canines. *In* : *Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 1992, **1000**, 6p.
- [40] MANLEY PA. Capter 16 : Lyme borreliosis. *In*: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editor's *.Saunders manual of small animal practice. 2nd edition*, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 131-132.
- [41] MEYER EK. Vaccine-associated adverse events. *Vet. Clink. North Am. Small Anim. Part.*, 2001, **31**, 493-514.
- [42] MORAILLON A. La panleucopénie féline. *Rec. Med. Vét.*, 1994, **170**, 731-739.

- [43] MORAILLON A. Maladie de Carré. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 2002, **0600**, 9p.
- [44] MORAILLON A. Rétro viroses félines. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 2000, **1500**, 9p.
- [45] PAGES JP. Babésiose du chien en France. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Maladies infectieuses, 2000, **2200**, 11p.
- [46] PEARSON RC, DHEIN CR, GORHAM JR. Vaccines and principles of immunization. *Veto. Clin. Niort Am. Small Animal. Prat.*, 1986, **16**, 1205-1225.
- [47] PERSON JM. Maladie de Lyme chez le chien et le chat. *In : Encyclopédie vétérinaire*, Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, Médecine générale, 1995, **1250**, 4p.
- [48] PETIT S, DEVOS N, GOGNY M, MARTEL JL, PELLERIN JL, POULIQUEN H, PINAULT L, PUYT JD, VANDAËLE E. Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des prés mélanges médicamenteux. *In : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*, 14ème Ed. Maisons Al fort : Les éditions du Point Vétérinaire, 2007, 299-1371.
- [49] POVEY RC, CARMAN PS. Technical basis of vaccination. *In: PASTORET PP, BLANCOUJ, VANNIER P, VERSCHUEREN C*, editors. *Veterinary vaccinology*. Amsterdam: Elsevier science B.V., 1997, 519-580.
- [50] PRAVIEUX JJ, POULET H, CHARREYRE C, JUILLARD V. Protection of newborn animal through maternal immunization. *J. Camp. Pathé.*, 2007, **137**, S32-S34.
- [51] REVILLARD JP. Réponses immunitaires induites par l'introduction d'antigènes dans l'organisme. *In : Immunologie*. 4th ed., Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 219-235.
- [52] RIMMELZWANN GF, OSTERHAUS ADME. The immune réponse. *In : PASTORET PP, BLANCOU J, VANNIER P, VERSCHUEREN C*, editors. *Veterinary vaccinology*. Amsterdam: Elsevier science B.V., 1997, 55-68.
- [53] SAALMÜLLER A New understanding of immunological mechanisms. *Vet. Microbial* . 2006,**117**, 32-38.
- [54] SCHREIBER P, MARTIN V, NAJBAR W, SANQUER A, GUEGUENS, LEBREUX B. Prevention of renal infection and urinary shedding in dogs by a *Leptospira* vaccination. *Vet. Microbial*. 2005, 108, 113-118.

- [55] SHERDING RG. Chapter 6: Feline leukemia virus. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editor's .Saunders manual of small animal practice. 2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 79-87.*
- [56] SHERDING RG. Chapter 9: Feline infectious respiratory disease. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editors. Saunders manual of small animal practice 2nd edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 97- 101.*
- [57] SHERDING RG. Chapter 10: Canine infectious trachea bronchitis (Kennel cough complex). *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editors. Saunders manual of small animal practice .2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 103-105.*
- [58] SHERDING RG. Chapter 11: Canine Distemper. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editors. Saunders manual of small animal practice.2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 106-109.*
- [59] SHERDING RG. Chapter 12: Intestinal viruses. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editor's .Saunders manual of small animal practice. 2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 110-117.*
- [60] SHERDING RG. Chapter 13: Rabies and pseudo rabies. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editor's .Saunders manual of small animal practice. 2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 119-121.*
- [61] SHERDING RG. Chapter 14: Miscellaneous viral diseases. *In: BIRCHARD SJ, SHERDINGRG, editor's .Saunders manual of small animal practice. 2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 122-125.*
- [62] SHERDING RG. Chapter 17: Leptospirosis, brucellosis, and other bacterial infectious diseases. *In: BIRCHARD SJ, SHERDING RG, editors. Saunders manual of small animal practice.2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, 133-137.*
- [63] SINGH M, T. O'HAGAN DT. Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. *Int. J. Parasite.*, 2003, **33**, 469–478.
- [64] SPICKLER AR, ROTH JA. Adjuvant in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. *J. Veto. Interne. Med.*, 2003, **17**, 273–281.
- [65] THEBAULT A. Prophylaxie de l'herpès virose en élevage canin. *Point Vét.*, 2004, **245**, 18-23.
- [66] TIZARD IR .The defense of the body. *In: Veterinary immunology, an introduction. 8th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 1-10.*

- [67] TIZARD IR. How inflammation is triggered. *In: Veterinary immunology, an introduction*. 8thed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 11-27.
- [68] TIZARD IR. B cells and their response ton antigen *.In: Veterinary immunology, an introduction*. 8th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 152-168.
- [69] TIZARD IR. Immunity in the foetus and newborn *.In: Veterinary immunology, an introduction*. 8th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 223-238.
- [70] TIZARD IR. Immunity at body surfaces *.In: Veterinary immunology, an introduction*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 234-246.
- [71] TIZARD IR. Vaccines and their production *.In: Veterinary immunology, an introduction*. 8thed, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 255-269.
- [72] TIZARD IR. The use of vaccines *.In: Veterinary immunology, an introduction*. 8thed .Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 270-285.
- [73] TIZARD IR. Glossary *. In: Veterinary immunology, an introduction*. 8th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, 535-544.
- [74] VAN KAMPEN KR. Recombinant vaccine technology in veterinary medicine. *Vet. Clink. North Am. Small Animal .Pact.*, 2001, **31**, 535-538.
- [75] VAN OIRSCHOT JT, STRUBE W, BABIUK LA, MELOEN RH. Categories of products (mechanism of action advantages/disadvantages) *.In: PASTORET PP, BLANCOU J, VANNIER P, VERSCHUEREN C, editors. Veterinary vaccinology . Amsterdam: Elsevier science B.V., 1997, 257-308.*
- [76] VANDAËLE E. Redéfinir en 2006 les protocoles vaccinaux des chiens. *Point Vet.*, 2006, **269**, 16-17.
- [77] WOOK KIM H, CHEW BP, WONG TS, SOON PARK J, WENG BBC, BYRNE KM et al. Dietary lute in stimulates immune response in the canine. *Vet Immuno. Immunopathol .* 2000,74. 315-327
- [78] Marieb, E. N. (2006).*Essentials of Human Anatomy & Physiology*.(8th Edition) San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings.
- [79] Martini FH, Timmons MJ, Tallish RB. (2012).*Human Anatomy ;(7th Edition) .* San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- [80] Shier, D., Butler, J., & Lewis, R. (1998).*Hole's Essentials of Human Anatomy and Physiology* (6th Edition). Boston: WCB McGraw-Hill.

