HAL open science

L'exposition à l'aluminium par la vaccination des carnivores domestiques et des animaux de rente

Alexandrine Roynel

To cite this version:

Alexandrine Roynel. L'exposition à l'aluminium par la vaccination des carnivores domestiques et des animaux de rente. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04609823

HAL Id: dumas-04609823

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04609823

Submitted on 12 Jun 2024

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE ALFORT
Paris - 1765

Année 2024

L'EXPOSITION À L'ALUMINIUM PAR LA VACCINATION DES CARNIVORES DOMESTIQUES ET DES ANIMAUX DE RENTES

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 23 Avril 2024

par

Alexandrine ROYNEL

sous la direction de

Guillemette CRÉPEAUX

JURY

Présidente du jury :	**Mme Sophie LE PODER**	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	**Mme Guillemette CRÉPEAUX**	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	**Mme Lucie CHEVALLIER**	Maître de Conférences à l'EnvA

École nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du général de Gaulle
94 704 Maisons-Alfort Cedex
01 43 96 71 00
vet-alfort.fr

CC BY NC ND

UPEC Connaissance - Action
UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL VAL DE MARNE

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

version Janvier 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conferences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conferences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoulhes-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conferences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conferences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Sophie LE PODER, Professeure à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Sincères remerciements,

À Mme Guillemette CRÉPEAUX, directrice de cette thèse, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et avoir accepté de m'accompagner dans sa réalisation,
Pour votre disponibilité et votre temps,
Pour vos nombreux conseils et votre aide,
Mes plus sincères remerciements,

À Mme Lucie CHEVALLIER, examinatrice de cette thèse, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir montré un tel enthousiasme pour mon sujet de thèse,
Pour avoir accepté la place d'examinatrice dans mon jury,
Sincères remerciements,

À Mme Blandine MARTIN, soutien indispensable à la réalisation de cette thèse, Vétérinaire

Pour tous les précieux conseils,
Pour tous les encouragements, toute la motivation transmise,
Pour toutes les réponses données à mes questions,
Ma profonde reconnaissance

Liste des figures **3**
Liste des tableaux **5**
Liste des abréviations **9**
Introduction **11**
Première partie : L'aluminium dans la vaccination **13**
1. Les différents types de vaccins 14
A. Les vaccins vivants atténués *14*
B. Les vaccins inactivés *15*
a. Antigéniques 16
b. Sous-unitaires 16
C. Les vaccins recombinants *17*
2. Les adjuvants 17
A. Nécessité des adjuvants *18*
B. Les différents types d'adjuvants *18*
a. Favoriser la distribution du vaccin 19
b. Stimuler la réaction immunitaire 19
C. Les modes d'action des adjuvants *20*
3. Les adjuvants à base d'aluminium et la vaccination 21
A. Origine *21*
B. Mode d'action *22*
C. Utilisation des ABA dans les vaccins *23*
D. Interrogations et découvertes sur les ABA *24*
Deuxième partie : Étude de l'exposition à l'aluminium par la vaccination **28**
1. Enquête auprès des vétérinaires et des propriétaires d'animaux concernant les pratiques vaccinales et leur rapport aux ABA 28
A. Réalisation des sondages *28*
B. Position des vétérinaires par rapport aux ABA *29*
C. Positions des propriétaires par rapport aux ABA *30*
D. Discussion *31*
2. Études des quantités d'aluminium reçues via la vaccination par les animaux de compagnie et de rente 33
A. Récupération des données *33*
B. Répartition des vaccins et des doses correspondantes en aluminium via les ABA par espèce *33*
a. Chien 34
b. Chat 35
c. Bovin 36
d. Ovin 39
e. Caprin 40
f. Porcin 41
g. Lapin 42
h. Équin 43
C. Les doses cumulées pour différents protocoles vaccinaux par espèces *44*
a. Chien 45
b. Chat 51
c. Bovin 58
d. Ovin 65
e. Caprin 67
f. Porcin 68
g. Lapin 71
h. Équin 73

D. Comparaison inter-espèces de l'exposition à l'aluminium par la vaccination *74*
E. Discussion *76*
3. Études des EI des vaccins contenant un ABA, via la pharmacovigilance 76
A. Obtention des données de pharmacovigilance *77*
B. Déclarations de pharmacovigilance par espèce selon l'utilisation ou non d'un ABA *80*
a. Chien 80
b. Chat 81
c. Bovin 81
d. Ovin 82
e. Porcin 83
f. Lapin 84
g. Équin 85
C. Comparaison entre les espèces du taux de déclaration d'effets indésirables pour les vaccins contenant un ABA *86*
D. Discussion *87*
Conclusion 91
Liste des références bibliographiques 93
Annexe 1 : Tableau complet des vaccins félins ayant une AMM en France 99
Annexe 2 : Tableau complet des vaccins canins ayant une AMM en France 106
Annexe 3 : Tableau complet des vaccins bovins ayant une AMM en France 116
Annexe 4 : Tableau complet des vaccins ovins ayant une AMM en France 129
Annexe 5 : Tableau complet des vaccins caprins ayant une AMM en France 135
Annexe 6 : Tableau complet des vaccins porcins ayant une AMM en France 137
Annexe 7 : Tableau complet des vaccins lagomorphes ayant une AMM en France 150
Annexe 8 : Tableau complet des vaccins équins ayant une AMM en France 153
Annexe 9 : Sondage à destination des propriétaires d'animaux concernant la vaccination et l'aluminium (Google Form) 161
Annexe 10 : Sondage à destination des vétérinaires praticiens concernant leurs pratiques de vaccinations et de pharmacovigilance (Google Form) 164

Liste des figures

Figure 1 : Création et fonctionnement d'un vaccin recombinant (d'après Mossie, 2022, traduction libre) 17

Figure 2 : Impact de l'utilisation des adjuvants sur la réaction immunitaire (Di Pasquale *et al.*, 2015), traduction libre) 20

Figure 3 : Intérêt porté par les vétérinaires aux adjuvants présents dans les vaccins utilisés (Sondage personnel, 162 répondants, 2023-2024) 30

Figure 4 : Comment les propriétaires d'animaux perçoivent-ils l'utilisation d'ABA dans les vaccins de leurs animaux (sondage personnel, 214 répondants, 2023-2024) 31

Figure 5 : Affiche du laboratoire Boehringer Ingelheim sur la gamme Purevax 32

Figure 6 : Comparaison inter-espèces entre les quantités cumulées d'aluminium (Al^{3+}) maximales et minimales 75

Figure 7 : Capture d'écran d'exemple des données de pharmacovigilance pour le vaccin Rispoval® 4 (European Medicines Agency, 2012) 79

Figure 8 : Fréquence de déclaration des EI par les vétérinaires (Sondage personnel, 2023-2024, 162 répondants) 88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quantité de vaccins par type vaccinal (d'après « Index des RCP », s. d.).....14

Tableau 2 : Avantages des vaccins vivants atténués et inactivés (d'après Tizard, 2018), traduction libre 15

Tableau 3 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chiens de différents gabarits avec les vaccins utilisant un ABA 35

Tableau 4 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chats de taille moyenne avec les vaccins utilisant un ABA 36

Tableau 5 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les veaux et les bovins adultes de taille moyenne avec les vaccins utilisant un ABA 38

Tableau 6 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les agneaux et les ovins adultes avec les vaccins utilisant un ABA 40

Tableau 7 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chevreaux et les caprins adultes avec les vaccins utilisant un ABA.....41

Tableau 8 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les porcelets et les porcs adultes avec les vaccins utilisant un ABA 41

Tableau 9 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par des lapins de deux poids différents (lapin domestique et lapin d'élevage) avec les vaccins utilisant un ABA.....43

Tableau 10 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par chevaux adultes avec les vaccins utilisant un ABA 44

Tableau 11 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DHPPi/L4 de la gamme Versican® (Zoetis).....46

Tableau 12 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DHPPi-L4 plus la rage de la gamme Versican® (Zoetis) 47

Tableau 13 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination CHPPi/L avec la rage de la gamme Canigen®.....49

Tableau 14 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DAPPi/L + rage de la gamme Eurican®.....50

Tableau 15 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination CHPPi/L4 plus la rage de la gamme Nobivac® 51

Tableau 16 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV de la gamme Feligen® 53

Tableau 17 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV de la gamme Nobivac® 54

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des quantités d'aluminium (Al^{3+}) cumulées reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole vaccinal TC et FeLV selon la gamme de vaccin utilisée 54

Tableau 19 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Feligen® 55

Tableau 20 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Nobivac® 56

Tableau 21 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Versifel® 57

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des quantités d'aluminium (Al^{3+}) cumulées reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole vaccinal TC et FeLV et la rage selon la gamme de vaccin utilisée 57

Tableau 23 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Boehringer Ingelheim 59

Tableau 24 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Intervet/MSD 61

Tableau 25 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Ceva 62

Tableau 26 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Zoetis 64

Tableau 27.1 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un ovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la salmonellose, la clostridiose et la pasteurellose (1/2) 66

Tableau 27.2 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un ovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la salmonellose, la clostridiose et la pasteurellose (2/2) 67

Tableau 28 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un caprin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la clostridiose et la salmonellose 68

Tableau 29 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Ceva 69

Tableau 30 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Boehringer Ingelheim 70

Tableau 31 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Hipra 71

Tableau 32.1 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un lapin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la VHD et la clostridiose (1/2) 72

Tableau 32.2 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un lapin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la VHD et la clostridiose (2/2) 73

Tableau 33 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un cheval de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre le tétanos 74

Tableau 34 : Comparaison inter-espèces entre les quantités cumulées d'aluminium (Al^{3+}) maximales et minimales entre les différents protocoles étudiés 75

Tableau 35 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le chien et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 80

Tableau 36 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le chat et pourcentage relatif à la présence ou non ABA 81

Tableau 37 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le bovin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 82

Tableau 38 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez l'ovin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 83

Tableau 39 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le porcin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 84

Tableau 40 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le lapin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 84

Tableau 41 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez les équidés et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA 85

Tableau 42 : Comparaison inter-espèces entre les différents pourcentages d'EI et de mortalités liées pour les vaccins avec un ABA 86

Liste des abréviations

ABA : Adjuvants à Base d'Aluminium

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ASIA : syndrome auto-immun/auto-inflammatoire induit par les adjuvants (*Autoimmune/autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*)

BVD : Diarrhée Virale Bovine

CHPPi/L // DHPPi/L4 // DAPPi/L : Maladie de Carré, Hépatite de Rubarth, Parvovirose, Parainfluenza, Leptospirose

CHPPi/LR // DHPPi/L4R // DAPPi/LR : Maladie de Carré, Hépatite de Rubarth, Parvovirose, Parainfluenza, Leptospirose, Rage

DIVA : *Differentiation Infected from Vaccinated Animals*

EI : Effet.s Indésirable.s

FeLV : Leucose

FCO : Fièvre Catarrhale Ovine

IBR : Rhinotrachéite Infectieuse Bovine

NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie

Pi/L : Parainfluenza, Leptospirose

R : Rage

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TC : Typhus – Coryza

VHD : maladie virale hémorragique (*Viral Haemorrhagic Disease*)

VRSB : Virus Respiratoire Syncytial Bovin

Introduction

La vaccination est née de la nécessité de protéger les populations, aussi bien humaine qu'animale, contre les maladies infectieuses. Le procédé de vaccination a connu plusieurs évolutions grâce aux avancées de la science. Le but de la vaccination est de préparer le système immunitaire de l'organisme à pouvoir se défendre efficacement contre le ou les pathogènes présents dans le vaccin s'il est un jour rencontré lors d'une infection naturelle. Pour cela, les composants du vaccin stimulent le système immunitaire de l'organisme, sans déclencher la maladie, de façon à ce que l'organisme produise les éléments nécessaires à sa défense en cas d'infection postérieure (Tizard, 2021, 2018).

De nombreux vaccins ne sont pas capables de déclencher une réaction suffisante pour permettre à un organisme d'être bien protégé. Ces vaccins ont besoin d'un élément supplémentaire, appelé adjuvant, pour pouvoir fonctionner. Ces adjuvants sont de différents types et ont plusieurs modes d'action, pour permettre à l'organisme de se protéger efficacement. Parmi ces adjuvants, les plus couramment utilisés sont les sels d'aluminium (Di Pasquale *et al.*, 2015).

Si les normes en médecine humaine concernant l'aluminium sont assez strictes, avec notamment une quantité maximale par vaccin fixée à 0,85 mg/dose (cette valeur correspondant à la dose permettant une bonne efficacité de l'aluminium sans étude liée à la sécurité ou la toxicité éventuelle d'une telle dose) (Angrand *et al.*, 2020), elles sont beaucoup plus floues en médecine vétérinaire. Par ailleurs, les humains comme les animaux, qu'ils soient de compagnie ou de rente, sont de plus en plus vaccinés. L'utilisation massive des vaccins entraîne une interrogation croissante du milieu scientifique notamment par rapport aux risques associés à l'utilisation des adjuvants à base d'aluminium (abrégés sous l'acronyme ABA), qui seront présentés dans ce manuscrit.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'exposition à l'aluminium par les adjuvants des vaccins injectables pour les animaux. Pour restreindre l'étude, au vu du nombre de spécialités disponibles sur le marché, nous nous intéresserons uniquement aux vaccins injectables, ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France datant d'avant 2022, et ce pour les espèces animales suivantes : chien, chat, bovins, ovins, caprins, lagomorphes, porcin et équin. Seront donc exclus tous les vaccins oraux, intranasaux, ainsi que les vaccins destinés aux poissons, aux oiseaux et aux furets.

Le présent travail permet de poser les bases sur la situation de l'exposition à l'aluminium vaccinal par les vaccins vétérinaires disponibles en France, en regardant sa prévalence dans les vaccins, et en répertoriant les doses. Il s'agit de faire une synthèse des différentes données disponibles sur les ABA dans les vaccins et sur la pharmacovigilance associée, mais aussi de faire le point sur le positionnement des vétérinaires et des propriétaires sur ce sujet.

Les quantités d'aluminium ainsi que le protocole vaccinal recommandé présent sur les résumés des caractéristiques du produit (RCP), permettent de connaître la dose d'aluminium à laquelle un animal est exposé au cours de sa vie en fonction de la combinaison vaccinale choisie, mais aussi en fonction de son poids, dans le cas du respect strict des RCP par les utilisateurs du vaccin. L'observation de la notification des effets indésirables (EI) des traitements médicaux, aussi

appelée pharmacovigilance, se développe et permet de connaître les vaccins déclarés comme responsables d'effets indésirables sur les animaux (Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023a ; Woodward, 2009).

Pour étudier l'exposition à l'aluminium par la vaccination, nous décrirons dans ce manuscrit en premier le principe des adjuvants vaccinaux en nous focalisant sur les ABA. Dans une seconde partie, nous discuterons des pratiques vaccinales des vétérinaires et de la perception de ce sujet par les propriétaires d'animaux, avant de nous intéresser à la quantité d'aluminium à laquelle les animaux sont exposés à travers la vaccination, puis nous étudierons finalement les données de la pharmacovigilance concernant les vaccins utilisant des ABA.

Première partie : L’aluminium dans la vaccination

La vaccination permet à l’organisme de rencontrer un antigène d’intérêt ou une version atténuée du pathogène, une première fois, dans un cadre contrôlé. Cela permet le déclenchement de la réponse immunitaire, sans que l’organisme ne soit atteint par la maladie, et le déclenchement d’une mémoire immunitaire afin de permettre une protection de plus ou moins longue durée (Tizard, 2021, 2018).

L’immunité d’un organisme est divisée en deux grandes catégories : l’immunité innée et l’immunité adaptative. L’immunité innée est présente dès le plus jeune âge d’un individu et constitue une réponse rapide et non spécifique à la détection d’un pathogène. L’immunité adaptative intervient dans un second temps mais permet une réponse beaucoup plus spécifique, ainsi que la mise en place d’une mémoire immunitaire. Cette mémoire va permettre de reconnaître plus rapidement l’antigène en cas de nouvelle rencontre et d’avoir une réponse immunitaire plus rapide. La réponse immunitaire adaptative est divisée en deux voies de réponses. La voie Th1 correspond à la réponse immunitaire médiée par les cellules : elle fait appel notamment aux cellules T cytotoxiques et permet de lutter contre les pathogènes intracellulaires. La voie Th2 correspond à la réponse immunitaire à médiation humorale : elle fait appel aux anticorps et permet de lutter notamment contre les pathogènes extracellulaires.

La vaccination est venue en réponse à l’existence de nombreuses épidémies, aussi bien humaines qu’animales, et aux dégâts qu’elles engendrent dans une population (morbidité, mortalité, pertes financières). Si des essais sont effectués depuis très longtemps (la « variolisation » est apparue dans l’Empire ottoman au 18ème siècle), le premier succès de vaccination est classiquement attribué à un médecin du nom d’Edward Jenner, qui réussit à protéger des êtres humains contre la variole en les infectant avec la variole bovine, à la fin du 18ème siècle. Il faudra ensuite attendre la deuxième moitié du 19è siècle et Louis Pasteur pour découvrir les premières techniques d’atténuation de virulence des pathogènes pour les utiliser pour faire des vaccins. Au cours des siècles, et surtout à partir de la seconde moitié du 19è siècle, une meilleure compréhension de la biologie a permis le développement de la vaccination (Flemming, 2020).

La vaccination est un acte pratiqué tous les jours par les vétérinaires (voir par les éleveurs d’animaux de rente) et couramment accepté par les propriétaires d’animaux. Les vaccins sont utilisés pour protéger l’organisme et l’aider à se défendre de plusieurs façons différentes. Ces différents objectifs impliquent une formulation réfléchie en fonction du ou des buts visés pour le vaccin concerné (Di Pasquale *et al.*, 2015 ; Tizard, 2021, 2018).

Dans un premier temps, nous verrons rapidement les différents types de vaccins disponibles en médecine vétérinaire en France. Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons aux adjuvants présents dans les vaccins. La troisième partie concerne les ABA, nous étudierons notamment leur présence dans la vaccination vétérinaire aujourd’hui.

1. Les différents types de vaccins

Il existe plusieurs façons de mettre au point un vaccin. Certains vaccins contiennent une version atténuée du pathogène, là où d'autres contiennent des antigènes ou des éléments relatifs au pathogène (comme des éléments de l'enveloppe). Il existe d'autres types de vaccins qui sont à l'étude et commencent à être utilisés en médecine humaine (comme les vaccins à ARN messager) mais ils n'existent pas encore en médecine vétérinaire. Chaque type de vaccin présente des avantages et des inconvénients et le choix doit être fait fonction de la maladie contre laquelle on souhaite immuniser l'animal (Plotkin, 2014 ; Tizard, 2021).

On note deux types de vaccins très courants sur le marché vétérinaire français : les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés. Sur 215 vaccins ayant une AMM en France, 198 sont des vaccins vivants atténués ou inactivés, soit plus de 90% du marché (Tableau 1). Il existe aussi des vaccins recombinants, plus rares.

Tableau 1 : Quantité de vaccins par type vaccinal (d'après « Index des RCP », s. d.)

Type de vaccin	Vivant atténué	Inactivé	Vivant atténué + Inactivé	Recombinant	Vivant atténué + recombinant	Vivant atténué + Inactivé + Recombinant
Nombre (Pourcentage)	49 (22,8%)	128 (59,5%)	21 (9,8%)	14 (6,5%)	1 (0,5%)	2 (0,9%)

Nous allons maintenant apporter plus de précisions sur les différents types de vaccins, leurs avantages et leurs inconvénients.

A. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins atténués sont nommés ainsi car ils contiennent des organismes vivants dont la virulence a été atténuée par différents procédés (principalement en faisant se développer le pathogène dans une autre espèce que celle à laquelle sera destinée le vaccin, jusqu'à le rendre inapte à déclencher la maladie dans l'espèce en question), le procédé variant selon le type de pathogène et chaque technique présentant ses avantages et ses inconvénients. Ils sont plus immunogènes que les autres types de vaccins, car ils contiennent un pathogène quasiment identiques à celui d'origine. Ils déclenchent la réaction immunitaire classique, principalement contre les pathogènes intracellulaires, la voie Th1 (Tizard, 2021). Parmi leurs avantages majeurs, on note que les vaccins vivants atténués sont moins coûteux à produire, et permettent une protection de plus longue durée, mais également une mise en place plus rapide de l'immunité, à prendre en compte notamment dans la lutte contre une épidémie (Tableau 2).

Les vaccins vivants atténués sont également ceux présentant le plus de risques pour l'animal receveur, car ils peuvent déclencher la maladie ou une infection persistante par retour de virulence. Pour éviter ce retour de virulence, les chercheurs tentent d'obtenir les mutations amenant à l'atténuation du pathogène dans des régions génétiquement stables.

Pour mettre au point un vaccin vivant atténué, il faut réduire la virulence du pathogène, pour l'empêcher de déclencher la maladie. Si le pathogène est trop atténué, il ne permettra pas de mettre en place une immunité suffisante. Si le pathogène n'est pas assez atténué, il peut causer la

maladie. L'atténuation est la clé de la fabrication d'un vaccin vivant atténué (Plotkin, 2014 ; Tizard, 2018).

Tableau 2 : Avantages des vaccins vivants atténués et inactivés (d'après Tizard, 2018), traduction libre

TABLE 24.1 Les mérites relatifs des vaccins vivants et inactivés	
Vaccins Vivants	**Vaccins inactivés**
Moins de doses requises	Stabilité de stockage
Pas besoin d'adjuvants	Pas de virulence résiduelle pouvant causer la maladie
Moins de chance de réaction d'hypersensibilité	Pas de réplication chez le receveur
Induction de l'interféron	Pas d'organisme contaminant vivant
Relativement peu coûteux	Non-contagieux pour les autres animaux
Plus petites doses requises	Sécuritaire pour les patients immunodéficients
Peut être administré par voie naturelle	Facile à stocker
Stimule à la fois la réaction humorale et la réaction médiée par les cellules	Faibles coûts de développements
Protection plus longue	Pas de risque de réversion

Les vaccins vivants atténués sont les premiers vaccins mis au point dans l'histoire de la vaccination. Ils sont très efficaces, car le pathogène est entier et peut donc recréer facilement les mécanismes rencontrés lors d'une infection. Cependant, de nombreux risques de virulence et de déclenchement de la maladie restent présents avec ces vaccins, ce qui a conduit à développer d'autres types de vaccins, comme les vaccins inactivés.

B. Les vaccins inactivés

Le deuxième principal type de vaccin est le vaccin inactivé. Il s'agit de rendre inactif le pathogène, tout en gardant ses antigènes non modifiés de façon à ce qu'il puisse déclencher une réaction immunitaire suffisante et spécifique de ce pathogène chez le receveur. L'inconvénient majoritaire des vaccins inactivés est qu'ils sont assez peu immunogènes (par rapport aux vaccins atténués) et ont donc besoin de plusieurs doses pour déclencher une immunité suffisante : ce sont les doses de rappel. Il existe plusieurs techniques pour produire un vaccin inactivé (inactivation par la chaleur ou encore utilisation uniquement d'antigènes de surface, etc.), qui sont choisies en fonction des caractéristiques du pathogène et de l'immunogénicité des éléments employés dans le vaccin (Tizard, 2018).

Les premiers vaccins inactivés contenaient l'intégralité du pathogène mort, ils présentaient de forts risques toxiques pour le receveur, ce qui a justifié de les remplacer par des vaccins ne contenant qu'une partie du pathogène. Ces vaccins contiennent la plupart du temps des adjuvants pour stimuler la réaction immunitaire car ils ne sont autrement pas assez immunogènes pour procurer une immunité durable.

Ces vaccins inactivés ont plusieurs avantages par rapport aux vaccins vivants atténués. Ils sont plus stables dans le temps et ne présentent pas le risque de déclencher la maladie chez le receveur (Tableau 2).

Un inconvénient majeur des vaccins inactivés est qu'ils stimulent principalement la voie Th2 de la réaction immunitaire adaptative, et sont donc peu efficaces dans la mise en place de l'immunité contre les pathogènes intracellulaires. À noter également que le besoin d'injections répétées et d'utilisation d'adjuvants des vaccins inactivés augmente le risque de réactions allergiques chez le receveur (Tizard, 2021).

Il existe deux catégories principales de vaccins inactivés, les vaccins dits antigéniques et ceux dits sous-unitaires.

a. Antigéniques

Les vaccins inactivés dits antigéniques contiennent des antigènes, spécifiques du pathogène d'intérêt, synthétisés par clonage. Il s'agit de sélectionner au sein de l'élément pathogène d'intérêt un antigène qui va avoir la plus forte immunogénicité possible. L'ADN codant pour cette protéine est extrait, puis implanté dans une bactérie à croissance rapide, avant d'être récolé, purifié et utilisé dans les vaccins (Tizard, 2018).

Cette technique est facile à mettre en place et permet la production d'une grande quantité d'antigènes en peu de temps, mais les antigènes purifiés sont souvent peu immunogènes et la réaction immunitaire déclenchée insuffisante. C'est un type de vaccin qui est très peu utilisé.

b. Sous-unitaires

Les vaccins inactivés dits sous-unitaires, sont utilisés majoritairement contre les maladies bactériennes et ne contiennent qu'une partie du génome du pathogène. Cette partie du génome est sélectionnée pour garder la plus grande immunogénicité possible tout en enlevant les éléments risquant de déclencher des réactions toxiques ou allergiques chez le receveur.

Ces vaccins présentent plusieurs avantages, ils sont moins dangereux, car moins toxiques, et permettent de faire la différence entre les animaux vaccinés et les animaux infectés. C'est ce qu'on appelle le principe DIVA : *Differentiation Infected from Vaccinated Animals*.

Des vaccins inactivés sous-unitaires existent aussi contre les maladies virales. Pour certaines pathologies, ces vaccins sous-unitaires sont peu immunogènes et assez peu utilisés, pour d'autres, l'utilisation des sous-unités d'enveloppe externe des virus permet d'obtenir un vaccin beaucoup plus immunogène, par exemple contre la parvovirose ou la fièvre aphteuse (Tizard, 2021, 2018).

C. Les vaccins recombinants

Les vaccins recombinants sont formés sur la même base que les vaccins inactivés, à partir de séquences ADN issues des pathogènes, codant pour des antigènes immunogènes. Ces séquences ADN sont introduites dans des virus non virulents, souvent des poxvirus, qui sont utilisés comme base dans le vaccin. Une fois dans l'organisme, les virus non virulents produisent l'antigène du pathogène inséré dans leur génome, et déclenchent la réaction immunitaire (Figure 1).

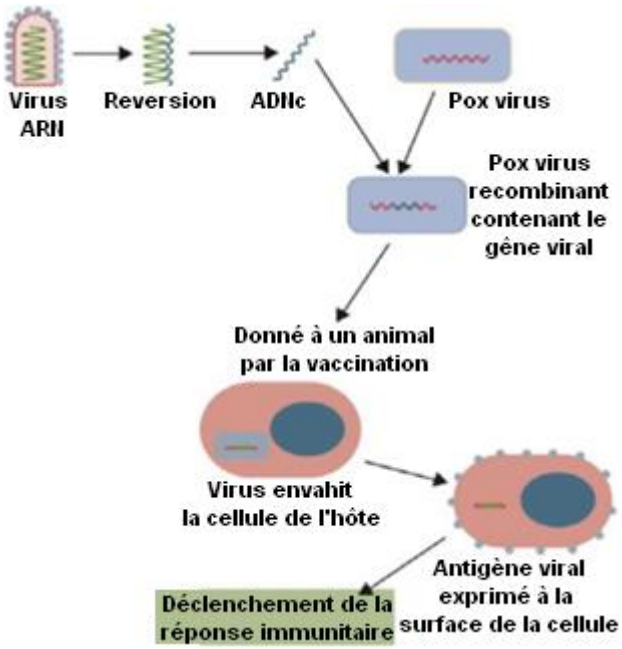

Figure 1 : Création et fonctionnement d'un vaccin recombinant (d'après Mossie, 2022, traduction libre)

Ces vaccins recombinants présentent de nombreux avantages : stabilité, sécurité (pas de risque de retour de virulence) et ils peuvent stimuler le système immunitaire, même en présence d'anticorps maternels chez le jeune animal. Ces vaccins sont également relativement rapides et faciles à produire.

Les poxvirus sont les vecteurs les plus utilisés dans le domaine vétérinaire. Le premier intérêt de ce virus est qu'il possède un grand génome, ce qui lui permet de recevoir une grande quantité d'information génétique. Un second intérêt est que l'utilisation d'un virus comme vecteur permet de déclencher une réponse immunitaire de type Th1 et Th2 en même temps. Le troisième intérêt est que l'immunogénicité est suffisamment importante pour ne pas nécessiter d'adjuvants.

En revanche, on trouve encore peu de vaccins recombinants en France par rapport à d'autres pays comme les États-Unis, mais ils sont prometteurs avec de nombreux avantages et très peu d'inconvénients par rapport aux vaccins inactivés ou atténués.

2. Les adjuvants

Le nom adjuvant vient du latin « *adjuvare* » qui signifie « aider ». Les adjuvants sont des composants qui accroissent ou modulent l'immunogénicité d'un antigène et peuvent ainsi

promouvoir une réponse immunitaire longue et forte (Brunner *et al.*, 2010 ; Di Pasquale *et al.*, 2015).

Le fonctionnement des différents adjuvants n'est pas toujours connu et des études continuent de se pencher sur leurs modes d'action (Awate *et al.*, 2013).

Nous aborderons dans un premier temps le rôle des adjuvants dans les vaccins, puis les différents types d'adjuvants existants et enfin leur mode d'action global.

A. Nécessité des adjuvants

Certains vaccins, notamment ceux inactivés, ont une immunogénicité faible et ne déclenchent pas une réponse immunitaire satisfaisante. Les vaccins vivants atténués n'utilisent que rarement des adjuvants, mais ils ne peuvent pas être utilisés pour toutes les maladies, souvent pour des raisons de sécurité (avec un risque plus ou moins important, selon le pathogène, de retour de virulence), ou de disponibilité du pathogène atténué (Burakova *et al.*, 2018 ; Tizard, 2021).

C'est en 1925 qu'un chercheur, Gaston Ramon, constate que la réaction immunitaire est meilleure si une réaction inflammatoire est induite en même temps que l'injection vaccinale. Afin de maximiser cette réaction, plusieurs substances seront testées. C'est en 1926 qu'un autre chercheur, Alexander Glenny, constate les effets adjuvants de l'alun (aluminium potassium sulfate) et son action inflammatoire dans le vaccin contenant la toxine diphtérique inactivée. C'est l'aluminium qui montrera les meilleurs résultats parmi toutes les substances testées. Suite à cet essai fructueux, l'aluminium devient rapidement un standard dans les vaccins pour stimuler la réaction immunitaire de l'animal (Brunner *et al.*, 2010 ; Di Pasquale *et al.*, 2015).

Le but principal des adjuvants est de stimuler la réaction immunitaire innée, qui stimule à son tour la mise en place de l'immunité adaptative et donc du processus de mémoire immunitaire (Di Pasquale *et al.*, 2015 ; Tizard, 2018).

Certains antigènes sont parfois compliqués à obtenir et, ou, très coûteux. L'utilisation d'un ou plusieurs adjuvants permet le recours à une quantité plus faible d'antigènes ou encore une mise en place d'une immunité satisfaisante avec moins d'injections de rappel (Brunner *et al.*, 2010 ; Di Pasquale *et al.*, 2015).

Pendant longtemps, l'utilisation des adjuvants a reposé sur des bases empiriques, sans réelles études confirmant ou infirmant leur efficacité, et sans compréhension de leur mode de fonctionnement. Depuis, les progrès scientifiques ont permis de mieux comprendre leur fonctionnement (Di Pasquale *et al.*, 2015 ; Tizard, 2021).

Les adjuvants se sont rapidement avérés indispensables dans la composition des vaccins, notamment inactivés, pour permettre à ces vaccins une bonne efficacité. Ils permettent également de réguler la balance entre les voies Th1 et Th2 de la réponse immunitaire (Brunner *et al.*, 2010).

B. Les différents types d'adjuvants

Il existe une grande variété d'adjuvants utilisés dans les vaccins. Parmi les adjuvants les plus connus, il existe les sels d'aluminium, les saponines ou encore les émulsions (comme l'eau dans l'huile). Ces adjuvants sont souvent répartis en deux catégories selon leur fonctionnement : les stimulateurs immunitaires et les transporteurs, anciennement considéré comme des adjuvants

dépôts qui vont agir sur la distribution du vaccin dans l'organisme. Pour une meilleure efficacité, certains vaccins utilisent plusieurs adjuvants différents (Awate *et al.*, 2013 ; Brunner *et al.*, 2010 ; Burakova *et al.*, 2018).

a. Favoriser la distribution du vaccin

Ces adjuvants transporteurs prolongent la préservation des antigènes dans le vaccin, et permettent une stimulation immunitaire plus longue. Parmi ces adjuvants on note notamment les sels minéraux ou encore les émulsions (Burakova *et al.*, 2018).

Les sels minéraux (notamment les sels d'aluminium), ont été les premiers adjuvants utilisés et sont toujours parmi les plus utilisés aujourd'hui. Ces adjuvants forment des nodules inflammatoires au niveau du site d'injection. C'est cette inflammation qui permet d'accroître le recrutement des cellules dendritiques sur le site d'injection. Les sels d'aluminium stimulent principalement la voie Th2, la réponse immunitaire via les anticorps, et sont très peu efficaces dans les vaccins contre les pathogènes intracellulaires (Burakova *et al.*, 2018).

Les émulsions (eau dans l'huile, huile dans l'eau, etc.), forment un dépôt au site d'injection. Certaines émulsions peuvent également favoriser le recrutement et la maturation des cellules de l'immunité. Les émulsions provoquent également la formation de granulome au site d'injection, augmentant la réaction inflammatoire. Les émulsions sont très irritantes et causent des dégâts tissulaires au niveau du point d'injection (Burakova *et al.*, 2018 ; Tizard, 2021).

b. Stimuler la réaction immunitaire

Certains adjuvants contiennent des éléments de micro-organismes, permettant de stimuler la réaction immunitaire. Selon les éléments choisis, ces adjuvants peuvent stimuler les voies Th1 ou Th2 (Di Pasquale *et al.*, 2015).

Les adjuvants dits particulaires permettent de faciliter la phagocytose des antigènes. Les antigènes sont fusionnés à des éléments prêts à la phagocytose ce qui permet de stimuler cette phagocytose et la présentation de l'antigène (Tizard, 2018). Si les ABA ne sont pas classiquement classés dans cette catégorie, ce sont néanmoins des composés particulaires.

Les saponines sont des composés toxiques, et sont purifiées avant de servir d'adjuvants. Les saponines stimulent principalement la voix Th1 et sont utilisables pour lutter contre les pathogènes intracellulaires (Tizard, 2021).

Certains adjuvants sont créés à partir de dérivés bactériens qui stimulent la production des cytokines impliquées dans la différenciation des cellules T pour démarrer la réaction immunitaire adaptative (Awate *et al.*, 2013 ; Burakova *et al.*, 2018).

Les adjuvants polymères agissent sur la capture de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes. Ils ralentissent la dégradation de l'antigène une fois phagocyté pour permettre une meilleure présentation (Awate *et al.*, 2013 ; Burakova *et al.*, 2018).

Les cytokines sont étudiées comme potentiels adjuvants. Elles montrent une bonne efficacité, mais le coût de production est pour l'instant trop élevé pour permettre un développement de masse. Le phosphate de calcium présente également une bonne efficacité en tant qu'adjuvant, et est moins irritant que l'aluminium (Burakova *et al.*, 2018 ; Tizard, 2021).

Chaque type d'adjuvant à sa spécificité et son fonctionnement et son utilisation va dépendre du pathogène contre lequel on veut produire le vaccin en priorité.

C. Les modes d'action des adjuvants

Les adjuvants ont différents mécanismes d'action : formation de dépôt, induction de cytokines, recrutement de cellules immunitaires, stimulation de la phagocytose et de la présentation antigénique, stimulation du transport de l'antigène vers les nœuds lymphatiques. Selon l'adjuvant choisi, le mécanisme sera différent et le choix de l'adjuvant doit être adapté au pathogène contre lequel on souhaite protéger l'individu (Awate *et al.*, 2013 ; Tizard, 2021) (Figure 2).

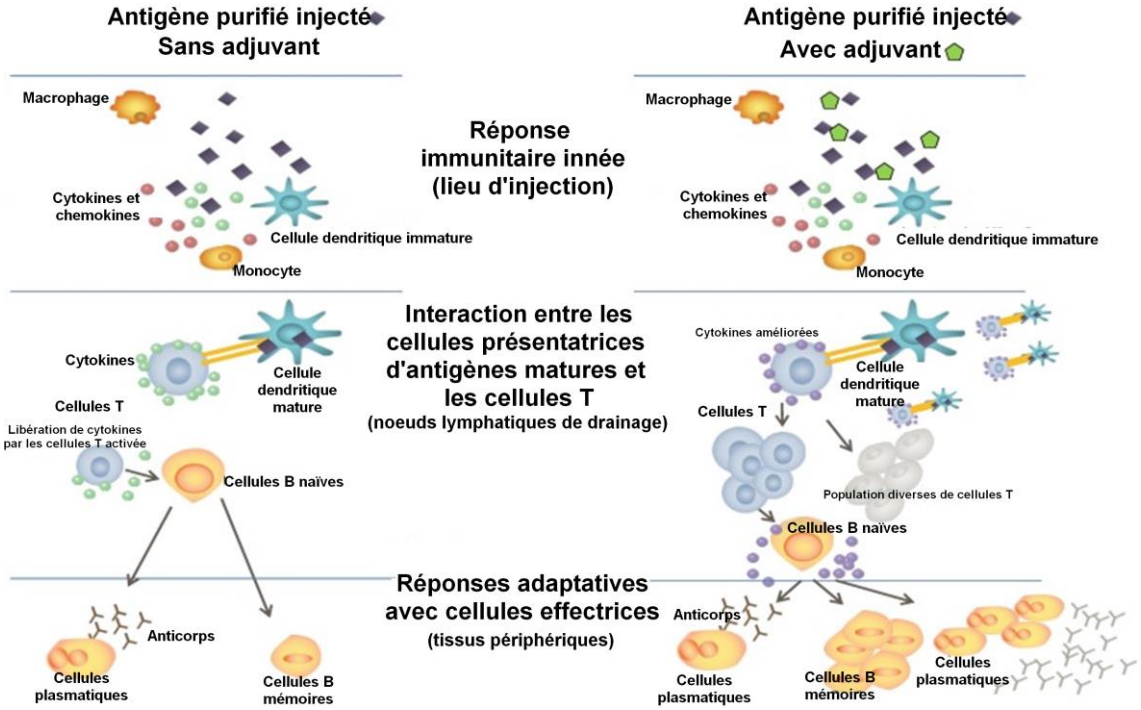

Figure 2 : Impact de l'utilisation des adjuvants sur la réaction immunitaire (Di Pasquale *et al.*, 2015), traduction libre)

Les adjuvants peuvent jouer sur la rapidité ou l'intensité de la réponse immunitaire. En effet, c'est la réponse immunitaire innée qui détermine l'intensité et la qualité de la réponse immunitaire adaptative. Le vaccin doit donc d'abord déclencher la réponse immunitaire innée. L'adjuvant ajouté dans les vaccins trop peu immunogènes remplace les effets d'une infection dans le corps pour stimuler l'immunité innée, et donc indirectement l'immunité adaptative. Cette stimulation permet aussi aux adjuvants de moduler la durée et l'intensité de la réponse immunitaire innée (Awate *et al.*, 2013 ; Tizard, 2021).

Le fonctionnement de certains adjuvants, notamment les ABA, a été attribué longtemps à l'effet dépôt. Ces adjuvants formeraient un dépôt dans les tissus au niveau de la zone d'injection pour libérer l'antigène lentement, et ainsi augmenter la durée de la réaction immunitaire. Il a depuis été montré que même en retirant ces dépôts, l'effet de la vaccination n'est pas impacté (Awate *et al.*, 2013 ; Tizard, 2021). L'effet dépôt n'est donc pas le mode de fonctionnement des ABA. En revanche, l'inflammation causée au site d'injection par ces ABA participe bien à leur fonctionnement et est à distinguer de l'effet dépôt.

D'autres adjuvants, comme les émulsions, sont très irritants et causent des dommages cellulaires et tissulaires au point d'injection. Ces dommages entraînent la formation de molécules qui signalent leurs présences, ce qui stimule alors la réaction immunitaire (Tizard, 2021).

Certains adjuvants stimulent la réaction immunitaire par d'autres moyens. Certains agissent sur les cellules présentatrices d'antigènes pour favoriser la capture de l'antigène, stabiliser l'antigène phagocyté, augmenter sa durée et l'efficacité de sa présentation. D'autres vont par exemple induire la maturation des cellules dendritiques (Awate *et al.*, 2013 ; Burakova *et al.*, 2018).

L'adjuvant parfait doit être capable de préserver la forme de l'antigène suffisamment longtemps (mais pas de manière exagérée), favoriser la production des cytokines impliquées dans la réaction immunitaire, et générer une réponse immunitaire efficace à la fois sur la voie Th1 et Th2. Aucun adjuvant ne remplit actuellement tous ces critères. Des études sont en cours pour mettre au point des combinaisons d'adjuvants permettant de répondre à ces critères (Burakova *et al.*, 2018).

3. Les adjuvants à base d'aluminium et la vaccination

Les ABA ont été les premiers à être utilisés et sont toujours largement utilisés de nos jours. Pendant longtemps, leur mode d'action n'était pas connu. Aujourd'hui, il reste encore des incompréhensions sur le fonctionnement de ces molécules adjuvantes, constituées principalement de l'oxyhydroxyde d'aluminium (AlOOH, Alhydrogel®) et de l'hydroxyphosphate d'aluminium ($AlOHPO_4$, Adju-Phos®). Ils sont utilisés pour former des gels, dans la plupart des vaccins, sur lesquels l'antigène vaccinal pourra venir s'adsorber (HogenEsch *et al.*, 2018 ; Shardlow *et al.*, 2018).

Nous verrons dans un premier temps les différents ABA existants puis leur mode d'action. Nous décrirons ensuite l'utilisation actuelle des ABA dans les vaccins. Et enfin, nous nous intéresserons aux différentes problématiques soulevées par l'utilisation des ABA ainsi que les découvertes les plus récentes sur les ABA.

A. Origine

Les sels d'aluminium ont été utilisés pour la première fois en 1926, pour un vaccin contre la diphtérie en médecine humaine. Depuis ils ont été largement utilisés dans de nombreux vaccins. Les ABA ont été utilisés dans les vaccins pour animaux à partir des années 60. Parmi les avantages des ABA, on note : leur efficacité comme adjuvant pour de nombreux vaccins et leur faible coût de production. Même si les ABA sont très peu efficaces pour stimuler la réaction immunitaire contre les pathogènes intracellulaires, ils restent les plus utilisés sur le marché (Angrand *et al.*, 2022 ; Di Pasquale *et al.*, 2015 ; HogenEsch *et al.*, 2018 ; Lindblad, 2004).

Le premier ABA a été l'alun, nom donné à une solution de disulfate d'aluminium et de potassium. Cette solution a été mélangée avec une solution contenant les antigènes d'intérêts, causant la précipitation des antigènes liés au sel d'aluminium. Cette précipitation, injectée à des cochons d'Inde, a montré une meilleure production d'anticorps, par rapport à l'injection des antigènes seuls (HogenEsch, 2013 ; HogenEsch *et al.*, 2018).

La précipitation a longtemps été utilisée comme technique pour introduire l'aluminium comme adjuvant dans un vaccin. Mais cette technique a été abandonnée car peu reproductible et difficile à contrôler. La technique de précipitation a donc été remplacée petit à petit par la technique de

l'adsorption, notamment avec des gels préformés à base d'aluminium (HogenEsch *et al.*, 2018 ; Lindblad, 2004).

L'oxyhydroxyde d'aluminium (couramment appelé hydroxyde d'aluminium) est obtenu en mélangeant une solution d'aluminium, généralement $AlCl_3$ ou [$AlK(SO_4)_2$], avec de l'hydroxyde de sodium. Ce mélange est ensuite déshydraté. Cette déshydratation entraîne la cristallisation de l'hydroxyde d'aluminium, possédant des capacités adjuvantes. Selon le degré de cristallinité, la surface et la capacité d'adsorption sont différentes. Le pH influence également la capacité adjuvante de l'hydroxyde d'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium est composé de nanoparticules mesurant 2,2 x 4,5 x 10 nm (Shardlow *et al.*, 2018). Ces nanoparticules s'assemblent en agrégat pour former des nanofibres. L'hydroxyde d'aluminium possède une large surface d'adsorption pour les antigènes, allant de 300 à 500 m^2/g selon la formulation et le processus de cristallisation utilisés. L'hydroxyde d'aluminium a une surface chargée positivement (De Miguel Moral, 2022 ; HogenEsch *et al.*, 2018 ; Masson *et al.*, 2017).

L'hydroxyphosphate d'aluminium (couramment appelé phosphate d'aluminium) est obtenu en mélangeant une solution d'aluminium, généralement $AlCl_3$ ou [$AlK(SO_4)_2$], avec une solution de phosphate trisodique [$Na_3(PO_4)$], ou en mélange des sels d'aluminium à une solution de phosphate, avant de faire précipiter le tout avec de l'hydroxyde de sodium [Na(OH)]. Le phosphate d'aluminium est non cristallin et il a une surface chargée négativement. Le pH influence également la capacité adjuvante du phosphate d'aluminium. Le phosphate d'aluminium présente une capacité d'adsorption des antigènes plus faible que l'hydroxyde d'aluminium (De Miguel Moral, 2022 ; HogenEsch *et al.*, 2018 ; Masson *et al.*, 2017).

L'hydroxyde d'aluminium est solubilisé plus lentement, il est également plus facilement phagocyté par les cellules et présente une toxicité différente pour ces cellules de la phagocytose, par rapport au phosphate d'aluminium. Ces différences impliquent aussi une différence dans la réaction de l'organisme à ces deux adjuvants (Masson *et al.*, 2017).

Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium est un autre ABA, plus récemment développé et très peu étudié (Masson *et al.*, 2022).

B. Mode d'action

Les ABA ont comme principal mode d'action l'adsorption des antigènes à leur surface. Cette adsorption est variable selon l'adjuvant, l'antigène et le milieu (Gherardi *et al.*, 2015 ; HogenEsch *et al.*, 2018).

Les ABA sont composés de particules primaires à l'échelle du nanomètre. Ces particules forment des agrégats, notamment dans une solution de chlorure de sodium. Ces agrégats se rompent lorsque la solution est mélangée et se reforment après. L'agrégation est plus forte en cas de stockage de longue durée, entraînant une légère baisse de la capacité d'adsorption de l'ABA au bout de plusieurs mois (HogenEsch *et al.*, 2018).

L'adsorption de l'antigène sur un ABA est supposée limiter l'adsorption de l'antigène aux parois de la fiole ou de la seringue et donc limiter la perte de matériel immunogène avant la vaccination. L'adsorption peut se produire par réaction hydrophobe, interactions électrostatiques ou par échange de ligands. Ces différentes réactions sont plus ou moins puissantes selon l'adjuvant choisi (HogenEsch *et al.*, 2018).

Par ailleurs, l'adsorption de l'antigène sur un ABA permet de le rendre particulaire : cela permet une meilleure phagocytose, une plus grande stabilité de l'antigène et donc une meilleure présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes. Malgré des études montrant que le retrait des dépôts à plus ou moins court terme n'impacte en rien l'efficacité de la vaccination (Hutchison *et al.*, 2012 ; Schijns, 2000), certaines études continuent de le présenter comme un mode d'action des ABA (HogenEsch *et al.*, 2018 ; Lindblad, 2004).

À l'inverse, une trop forte adsorption peut nuire à l'efficacité du vaccin et empêcher le développement d'une réponse immunitaire correcte. Lors du processus d'adsorption, l'antigène voit sa structure lentement modifiée pour maximiser la zone de contact avec l'adjuvant. Ce changement de conformation peut modifier l'efficacité de l'antigène dans le déclenchement d'une réaction immunitaire. En effet, c'est la forme de l'antigène qui est reconnue par les cellules immunitaires, une modification de cette forme entraîne une moins bonne reconnaissance de l'antigène et donc un défaut de déclenchement de la réaction immunitaire. La complexité des antigènes rend difficile la prédiction de l'adsorption avec un ABA (HogenEsch, 2013 ; HogenEsch *et al.*, 2018).

Les ABA, une fois injectés, stimulent la différentiation des monocytes en cellules dendritiques, la maturation de ces cellules dendritiques et leur migration vers les nœuds lymphatiques après la prise en charge de l'antigène (Gherardi *et al.*, 2015).

Les ABA stimulent et amplifient la réaction immunitaire, principalement la voie Th2, donc la production d'anticorps, mais agissent peu sur la réponse médiée par les cellules avec les cellules T cytotoxiques. Pour pallier ce défaut, et permettre une stimulation de la voie Th1 en plus de la Th2, les ABA sont parfois combinés à d'autres adjuvants, capables eux de stimuler la voie Th1, comme les saponines (Angrand *et al.*, 2020 ; HogenEsch *et al.*, 2018).

C. Utilisation des ABA dans les vaccins

Depuis les années 90, autant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, l'implication des ABA est suspectée dans plusieurs maladies (par exemple le fibrosarcome chez le chat). Ces suspicions ont entraînées un courant de défiance et une nécessité scientifique de renforcer les connaissances sur ces adjuvants. Si l'utilité des vaccins n'a pas été remise en cause pour ce problème, il apparait nécessaire d'étudier le fonctionnement des ABA et leurs effets sur l'organisme.

Si de nombreux travaux scientifiques sont disponibles sur le sujet, on trouve malgré tout du contenu aussi bien critique que rassurant sur le sujet (Masson *et al.*, 2017). Par exemple, si l'OMS pointe en 2004 le manque d'informations concernant l'innocuité des adjuvants, et met en lumière la nécessité de faire davantage d'études sur le sujet, l'avis présenté aujourd'hui est beaucoup plus tranché. Selon le site de l'OMS : « Il a été démontré que l'aluminium ne provoque pas de problèmes de santé à long terme », sans que l'origine de cette affirmation ne soit précisée (OMS, 2020).

Les vaccins en médecine humaine contiennent en moyenne entre 0,2 et 0,8 mg d'aluminium (Al^{3+}) par dose (HogenEsch, 2013 ; HogenEsch *et al.*, 2018). Les vaccins pour les animaux contiennent entre 0,6 et 37,5 mg d'aluminium par dose (Annexes 1 à 8), pour des animaux faisant parfois sensiblement le même poids qu'un être humain, voire ayant un poids inférieur. De plus, il n'y a pas de doses de sécurité concernant les ABA. Il existe des recommandations en médecine

humaine, qui sont basées sur l'efficacité adjuvante et non sur les conséquences potentielles des ABA, et rien en médecine vétérinaire (Angrand *et al.*, 2022 ; Masson *et al.*, 2022).

Sur 135 vaccins adjuvés ayant une AMM en France dans les espèces d'intérêts pour ce travail de thèse, 78 le sont avec un ABA, soit 57,8 %. Sur la totalité des vaccins ayant une AMM sur le marché français dans les espèces d'intérêts, les vaccins avec un ABA représentent 36,3 % des vaccins disponibles (Annexes 1 à 8). On observe une légère prévalence des vaccins adjuvés (62,8 %) par rapport aux non-adjuvés avec une légère prévalence des ABA pour les vaccins adjuvés. Cependant, on note malgré tout l'apparition d'autres adjuvants dans les vaccins (Montanide, Neocryl).

Les ABA sont donc toujours fortement utilisés dans les vaccins vétérinaires. Malgré l'apparition de nouveaux adjuvants sur le marché, ils restent majoritaires. Plusieurs études (HogenEsch, 2013 ; HogenEsch *et al.*, 2018 ; Lindblad, 2004) indiquent que les ABA sont sécuritaires et peuvent être utilisés sans risques. Elles indiquent également que les effets secondaires observés avec les vaccins adjuvés viennent probablement des autres composants de ces vaccins, comme le thiomersal, ou de toxines bactériennes venant de la préparation antigénique et non des ABA. Certains de ces auteurs recommandent, considérant la longue durée d'utilisation des ABA, de comparer tous les nouveaux adjuvants potentiels aux ABA, mais aussi d'utiliser en priorité les ABA comme adjuvant de tout nouveau vaccin développé. Les ABA sont selon eux, la référence indispensable de la vaccination (HogenEsch *et al.*, 2018).

Cependant, ces études encourageant l'utilisation des ABA n'apportent pas de preuve de l'innocuité de ces adjuvants, puisqu'elles sont basées uniquement sur leur utilisation empirique massive qui, d'après les auteurs, suffirait à prouver leur non-dangerosité, ou *a minima*, une balance bénéfices-risques en faveur de leur utilisation.

D. Interrogations et découvertes sur les ABA

L'aluminium est un métal toxique (Igbokwe *et al.*, 2019). Parmi les maladies associées à une exposition à l'aluminium chez l'homme, on note des pneumonies interstitielles, des thromboses, de l'anémie, la maladie d'Alzheimer, de l'infertilité, des diabètes, des maladies inflammatoires intestinales, des troubles cognitifs (Igbokwe *et al.*, 2019). Si l'aluminium est considéré comme toxique, on peut se demander quels sont les résultats de l'injection des ABA dans l'organisme via la vaccination.

En médecine humaine, la répétition des vaccins dans un court laps de temps est aussi suspectée d'être impliquée dans le développement du syndrome de la guerre du Golfe. Au moins un quart des soldats concernés par ces vaccinations répétées ont développé des symptômes de fatigue chronique, de douleurs musculosquelettiques et de troubles cognitifs. Parmi les vaccins administrés, plusieurs contenaient des ABA, posant la question d'un lien entre ces adjuvants et le développement de ces symptômes (Steele, 2000).

Par ailleurs, les ABA sont reconnus impliqués dans le développement de la myofasciite à macrophages dès les années 2000 (Gherardi *et al.*, 2001), après que des particules d'adjuvant aient été retrouvées au niveau des lésions présentes chez les patients atteints de cette maladie, et ce plusieurs mois voire plusieurs années après les dernières vaccinations. Cette maladie serait liée à cette bio-persistance anormalement longue, parfois une dizaine d'années, des ABA, potentiellement liée à un déficit d'élimination de l'aluminium préexistant chez certains individus

(Exley *et al.*, 2009 ; Gherardi *et al.*, 2001). Cette persistance de plusieurs mois à plusieurs années d'un composé pro-inflammatoire est considérée logiquement comme problématique. La myofasciite à macrophages a été reproduite chez les souris, les rats, les moutons et les singes par injection intramusculaire de vaccins humains ou vétérinaires contenant un ABA. À partir de cette reconnaissance d'implication, l'innocuité des ABA a été et est toujours remise en cause (Angrand *et al.*, 2020 ; Gherardi *et al.*, 2019, 2015 ; Masson *et al.*, 2022). Les ABA ont aussi été reconnus comme responsables de la formation de granulomes pouvant évoluer en abcès en cas d'injection sous-cutanée (Angrand *et al.*, 2020 ; Gherardi *et al.*, 2015 ; Valtulini *et al.*, 2005).

En France, les quantités d'aluminium injectées via la vaccination sont considérées comme très faibles par de nombreux professionnels de santé en comparant les chiffres de la vaccination à l'aluminium auquel l'être humain est exposé par son environnement (alimentation par exemple). Cependant, s'agissant de sources d'aluminium différentes, entre l'aluminium de l'environnement et l'aluminium particulaire d'un adjuvant, ces données ne sont pas comparables et on ne peut pas en déduire que la dose d'exposition par la vaccination est faible. Si un individu reçoit l'ensemble des vaccins obligatoires et recommandés, il reçoit dans sa vie entre 2,5 et 7,7 mg d'aluminium via la vaccination. Les vaccinations rapprochées peuvent entraîner une accumulation d'aluminium, surtout chez les enfants qui sont exposés très tôt aux ABA (Angrand *et al.*, 2022). Des études montrent une accumulation d'aluminium au niveau cérébral chez les personnes atteintes de certains troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, sans pour autant le relier à la vaccination (Batisse, 2014 ; Igbokwe *et al.*, 2019). En effet, l'aluminium étant présent dans l'environnement et rencontré couramment notamment via l'alimentation, il peut être difficile *a posteriori* de définir l'origine de l'aluminium présent dans l'organisme. Cependant, l'impact des ABA ne peut pas non plus être exclu.

Par ailleurs, dans les années 90 les vétérinaires ont noté une augmentation du nombre de cas de sarcomes félins, particulièrement au niveau du site d'injection vaccinale. Cette augmentation a coïncidé avec l'augmentation de l'utilisation de vaccins adjuvés. De l'aluminium a été retrouvé dans certains de ces sarcomes, laissant supposer une relation entre leur développement et les ABA. Des études histologiques ont été réalisées sur des tumeurs prélevées chez des chats atteints de sarcomes (Kass *et al.*, 2003), avec ou sans vaccination, mais n'ont pas mis en évidence un lien entre les ABA et le développement de sarcomes. Dans une autre étude, les cellules contenues dans des fibrosarcomes sur 20 félins différents ont été prélevées et étudiées (Madewell *et al.*, 2001). Sur 20 tumeurs, 5 présentaient des éléments particulaires métalliques dans le cytoplasme de certaines cellules. Les éléments ont été analysés pour un seul échantillon et sont revenus comme étant de l'aluminium. Si cette étude a permis une éventuelle suspicion, l'échantillon était trop faible pour une quelconque conclusion. En revanche, grâce à cette étude, un lien a été fait entre le développement de sarcomes et une inflammation chronique sur un site d'injection (que les injections soient des vaccins ou d'autres injections comme des médicaments) (Di Pasquale *et al.*, 2015 ; HogenEsch, 2013 ; Kass *et al.*, 2003). Aucune étude n'a prouvé à ce jour l'implication claire des ABA dans le développement des sarcomes félins, mais l'hypothèse est toujours considérée et l'absence d'adjuvants, sans mention spécifique des ABA, de certains vaccins est devenue un argument de vente pour certains laboratoires.

D'autres études, menées par Asín et Valtulini, décrivent un lien entre les ABA et la formation de granulomes chez le mouton ou le porc principalement, mais aussi chez le chien, le chat, les bovins ou encore les lapins, qui peuvent persister plusieurs mois à plusieurs années après

l'injection vaccinale. Les granulomes sont fréquents en médecine vétérinaire et sont considérés comme un effet indésirable acceptable, car souvent sans conséquence durable pour l'animal. Les granulomes sont cependant plus fréquents sur les animaux vaccinés que sur les animaux qui reçoivent uniquement un ABA (Asín *et al.*, 2019) ce qui pose la question de la part d'implication réelle des ABA dans la formation de ces granulomes. Ces granulomes apparaissent en cas d'injection sous-cutanée de vaccins utilisant un ABA. Si les recommandations pointent plutôt des injections intramusculaires pour éviter ces granulomes, les dégâts causés aux muscles par la réaction immunitaire entraînent des pertes financières trop importantes pour les animaux de rente (Asín *et al.*, 2019 ; Valtulini *et al.*, 2005).

La seule étude expérimentale réalisée à ce jour dans le but d'étudier l'élimination des ABA après injections, est réalisée sur seulement 6 lapins (2 par adjuvant et 2 animaux témoins), et n'a testé les concentrations que sur 28 jours. Seul un faible pourcentage de la quantité d'aluminium injectée (5,6 % pour l'hydroxyde d'aluminium et 22% pour le phosphate d'aluminium) est excrété via les urines au bout de 28 jours (Flarend *et al.*, 1997). De plus, les études en charge de montrer l'innocuité des ABA ont longtemps été réalisées sur l'aluminium soluble, et/ou basées sur l'absorption orale d'aluminium sur les animaux, avec un fonctionnement et une résorption complément différents de l'aluminium présent dans les vaccins, rendant les résultats inexploitables (Gherardi *et al.*, 2019 ; Masson *et al.*, 2017). Ces études ont notamment soulevé la question de l'élimination de l'organisme et des voies d'excrétions de l'aluminium contenu dans les ABA.

Il existe des études contradictoires sur les possibles effets secondaires des vaccins utilisant un ABA. Si certaines pointent l'innocuité de ces adjuvants au regard de leur longue utilisation sans conséquences scientifiquement prouvées, d'autres montrent que la distribution de l'aluminium dans de nombreux organes y compris le cerveau ne peut pas être sans conséquence. L'état actuel de la recherche sur les ABA et les informations contradictoires selon les sources rendent difficile une prise de décision arrêtée sur l'utilisation des ABA, et pointent la nécessité de continuer les recherches.

De plus, des scientifiques espagnols alertent sur le risque d'un lien entre le développement d'un syndrome ASIA (syndrome auto-immun/auto inflammatoire induit par les adjuvants) avec les ABA chez les moutons. Les sujets atteints du syndrome présentent des symptômes nerveux avec une méningoencéphalite en phase aigüe, puis une phase de récupération. La phase chronique, qui semble déclenchée par des facteurs externes (notamment une température extérieure basse) se manifeste par une hyperexcitation suivie par un abattement marqué, de la cachexie, une tétraplégie et la mort. Le syndrome ASIA est mis en évidence lors de l'épidémie de fièvre catarrhale ovine dans les années 2000. Cette épidémie conduit à une vaccination massive avec des vaccins contenant des ABA et à une plus grande fréquence d'observation de ce syndrome (Asín *et al.*, 2019 ; Luján *et al.*, 2013).

Dans le cas du syndrome ASIA, les chercheurs ont montré la présence d'aluminium dans le sang des animaux atteints par rapport aux animaux sains. De l'aluminium est également retrouvé dans les nœuds lymphatiques drainant la région d'injection, en quantité importante comparée à ce qui est trouvé sur des animaux non vaccinés. Ils ont également évoqué un risque de transport de l'aluminium des vaccins dans d'autres organes, jusque dans le système nerveux central (Asín *et al.*, 2019 ; Luján *et al.*, 2013). Des expériences sont réalisées pour essayer de mettre en évidence l'impact des vaccins adjuvés à l'aluminium, mais parfois sur un petit nombre d'animaux (par exemple seulement 3 agneaux par groupes dans une partie de l'étude de 2013 (Luján *et al.*,

2013)). On note également l'importance du facteur temps. Dans plusieurs expériences, les animaux ont reçu en quelques mois l'équivalent de plusieurs années d'injections, ce qui doit être pris en compte pour l'analyse des résultats (« Index des RCP », s. d.).

Par ailleurs, d'autres travaux sur les animaux ont montré que l'aluminium contenu dans les vaccins se retrouve dans les organes lymphoïdes, mais aussi dans le foie, la rate ou le cerveau. Cette accumulation au niveau cérébral pourrait être plus marquée chez le jeune qui présente une barrière hémato-encéphalique plus perméable qu'un adulte. Une fois dans ces organes, les ABA déclenchent une réaction immunitaire et inflammatoire, pouvant entraîner notamment une neurotoxicité (Gherardi *et al.*, 2019, 2015 ; Masson *et al.*, 2022). Les expériences montrent aussi que ces ABA peuvent entraîner des changements de comportement, et sont persistants dans l'organisme (Masson *et al.*, 2022). Les ABA présentent deux risques majeurs quand ils sont administrés, en particulier chez le jeune : un risque toxique par action au niveau du système immunitaire et du système nerveux à tout âge et toute phase du développement, et un risque d'EI dans leur activation du système immunitaire dans des périodes critiques du développement cérébral en suractivant le système immunitaire, induisant la production de molécules comme les cytokines qui vont influer sur le développement cérébral. De plus, il faut considérer la vaccination des animaux dans leurs premières semaines de vie, mais également la vaccination des mères pendant la gestation, avec le risque d'un passage de l'aluminium des adjuvants de la mère jusqu'au tissu cérébral du fœtus qui à ce jour n'a pas été étudié (Angrand *et al.*, 2022).

Deuxième partie : Étude de l’exposition à l’aluminium par la vaccination

Dans le contexte décrit précédemment, et face aux questions posées sur la sécurité des ABA, il apparait important d’étudier l’exposition des animaux à ces composés.

Il est possible de trouver plus ou moins facilement la quantité d’aluminium administrée via une injection vaccinale, dans le RCP des vaccins. Afin de connaître l’exposition des animaux à l’aluminium par la vaccination, il faut prendre en compte l’ensemble des injections reçues par un organisme au cours de sa vie.

Dans les vaccins humains, l’agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (la FDA), émet dans les années 1960 une norme visant à limiter la quantité maximum d’aluminium dans une dose de vaccin à 0,85 mg, sur des critères d’efficacité, et non de sécurité. Cependant, il n’y a pas de telle norme en médecine vétérinaire, où les taux sont très variables mais peuvent être importants, jusqu’à 37,5 mg par injections (Masson *et al.*, 2022, Annexe 6). De plus, l’élimination et la dissémination de l’aluminium contenu dans les adjuvants ne sont pas connues, il apparait donc important de ne pas considérer uniquement l’injection unique, mais bien l’ensemble des injections auxquelles un animal peut être exposé au cours de sa vie.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à deux sondages réalisés dans le cadre de cette thèse pour recueillir des données sur les pratiques vaccinales et les ABA, des vétérinaires, mais aussi des propriétaires. Dans un second temps, nous regarderons la répartition des vaccins par espèce, les protocoles vaccinaux et les doses cumulées d’aluminium apportées par la vaccination. Enfin, nous étudierons les EI des vaccins rapportés, notamment par l’étude des données de pharmacovigilance.

1. Enquête auprès des vétérinaires et des propriétaires d'animaux concernant les pratiques vaccinales et leur rapport aux ABA

Afin d’établir une base de l’intérêt des propriétaires des animaux vaccinés au regard des adjuvants, mais aussi des pratiques des vétérinaires en termes de vaccination et de pharmacovigilance, deux sondages ont été réalisés.

Dans un premier temps, nous verrons l’organisation de ces sondages et les catégories des répondants. Puis nous nous intéresserons à la position des vétérinaires interrogés sur leur pratique vaccinale et les ABA. Nous étudierons ensuite le rapport des propriétaires à la vaccination et leurs éventuelles inquiétudes concernant les ABA. Et enfin, nous regarderons les conclusions et limites de ces sondages.

A. Réalisation des sondages

Les deux sondages ont été créés via *Google Form* (Google, 2024) et ont été diffusés du 27 octobre 2023 au 27 février 2024, soit pendant 4 mois. Sur cette période, on a obtenu 162 réponses

de cabinets ou cliniques vétérinaires, et 214 réponses de propriétaires d'animaux. Les réponses ont ensuite été centralisées et synthétisées sous forme de graphiques pour la plupart des questions, et sous forme de résumé pour les questions à texte libre. Les questions exactes des deux sondages ont été mises en Annexe 9 pour le sondage à destination des propriétaires et en Annexe 10 pour le sondage à destination des vétérinaires.

Les deux sondages ont été diffusés via des réseaux personnels (famille, amis, réseaux sociaux), pour le sondage à destination des propriétaires et via des réseaux professionnels (clinique vétérinaire de stage, collègues de travail, réseau de vétérinaires faisant appels à la société Alvetis) pour le sondage à destination des vétérinaires. Il a été demandé à tous les cabinets et toutes les cliniques vétérinaires contactés d'afficher s'ils le souhaitaient le questionnaire à destination des propriétaires dans leurs salles d'attente, via une affiche créée avec un QR code donnant accès au questionnaire. Concernant le questionnaire à destination des vétérinaires, il était demandé une seule réponse par clinique ou cabinet.

Parmi les cliniques et cabinets vétérinaires interrogés, l'âge moyen des vétérinaires de la structure se situe entre 30 et 40 ans pour la moitié des répondants. Il n'y a qu'un petit pourcentage de structures constituées majoritairement de vétérinaire de moins de 30 ans, et 43,9 % de structures composées de vétérinaires de 40 ans et plus. Tous les établissements, sauf un, ont une clientèle au moins en partie canine (chien et chat), et 82,7 % d'entre eux ont une activité exclusivement canine ou canine et Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC).

Concernant les propriétaires interrogés, il s'agit à 93.4 % de propriétaires de chiens ou de chats. Le reste des sondés est constitué de propriétaires de NAC ou de chevaux, il n'y a pas eu d'éleveurs parmi les répondants bien que ceux-ci aient fait partie de la population cible de ce sondage. La catégorie d'âge la plus représentée (42,1 % des répondants), concerne les personnes âgées de 20 à 30 ans. Il y a eu très peu de gens plus jeunes (3,3 % de gens âgés de moins de 20 ans), 19,2 % de gens entre 30 et 40 ans et 35,5 % de gens de 40 ans et plus.

B. Position des vétérinaires par rapport aux ABA

Les vétérinaires sont les premiers concernés par la présence d'ABA dans les vaccins pour animaux. En effet, ce sont eux qui sont au premier rang pour en discuter avec les propriétaires et parler des inquiétudes qu'ils peuvent avoir compte tenu des informations disponibles sur ces adjuvants en libre accès. Or, quand il est demandé à ces vétérinaires s'ils font attention aux adjuvants éventuellement présents dans les vaccins qu'ils utilisent la réponse est très mitigée (Figure 3).

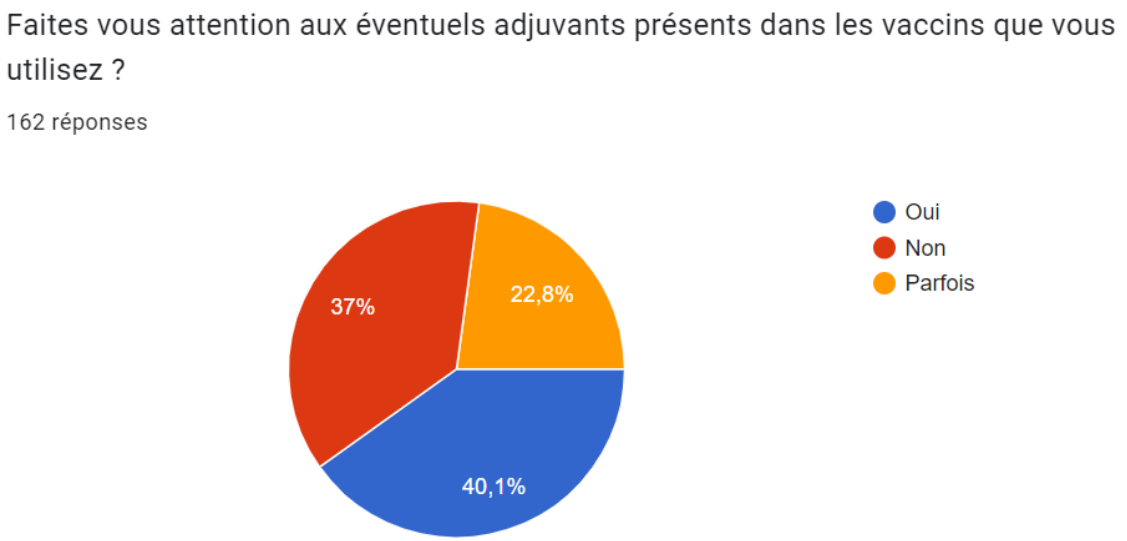

Figure 3 : Intérêt porté par les vétérinaires aux adjuvants présents dans les vaccins utilisés (Sondage personnel, 162 répondants, 2023-2024)

On peut voir que sur l'ensemble des vétérinaires interrogés, 40,1 % déclarent faire attention aux adjuvants présents dans les vaccins qu'ils injectent, contre 37 % jamais et 22,8 % parfois seulement. En revanche, quand on demande à ces mêmes vétérinaires s'ils ont déjà entendu parler de problèmes de santé liés à l'utilisation d'aluminium dans les vaccins, ils sont 67,9 % à en avoir déjà entendu parler. La quasi-totalité des réponses libres demandant de préciser les problèmes de santé liés à l'aluminium dans les vaccins évoque la question du fibrosarcome félin.

S'il existe de nombreuses problématiques soulevées par des études scientifiques concernant l'utilisation d'ABA, surtout depuis les 20-25 dernières années (Masson *et al.*, 2022), il y a encore assez peu d'impact dans la profession vétérinaire. Ce qui peut aussi s'expliquer par l'aspect encore récent des études réalisées comparé à la longévité d'utilisation des ABA, de même que l'absence de consensus claire fourni par les autorités de santé, et de la nécessité de conduire davantage d'études. Le problème le plus connu des vétérinaires reste le fibrosarcome du chat, pour lequel aucun lien n'a été prouvé à ce jour entre l'apparition du fibrosarcome et les ABA.

C. Positions des propriétaires par rapport aux ABA

Sur l'ensemble des propriétaires interrogés, 93 % déclarent faire régulièrement vacciner leur animal. En revanche, ils sont 19 % à ne pas savoir contre quoi leur animal est vacciné ni avec quel vaccin. Ils sont également 96 % à ne pas choisir le ou les vaccins prodigués à leur animal, et tous les propriétaires concernés indiquent faire confiance à leur vétérinaire pour choisir pour eux le vaccin à faire à leur animal. On note donc une importance toute particulière du vétérinaire dans ce cas puisque les propriétaires s'en remettent à son jugement et à ses compétences pour protéger leur animal de compagnie.

Quand on parle aux propriétaires de la présence d'aluminium dans les vaccins (Figure 4), on constate qu'il y a une réelle demande d'informations au sein de la population.

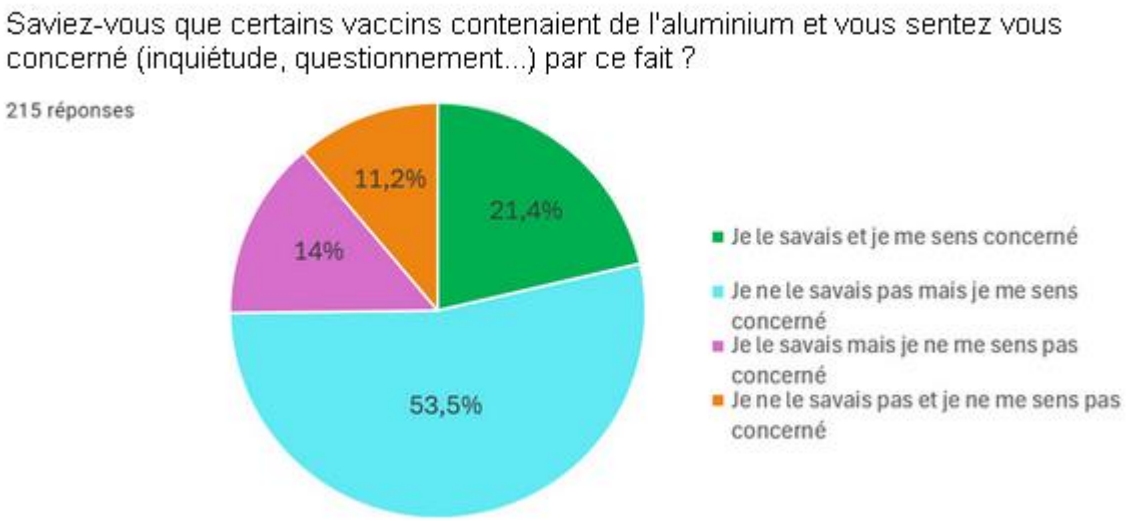

Figure 4 : Comment les propriétaires d'animaux perçoivent-ils l'utilisation d'ABA dans les vaccins de leurs animaux (sondage personnel, 214 répondants, 2023-2024)

On remarque que si 64,7 % des personnes ignoraient la présence d'aluminium dans les vaccins, 82,7 % de ces personnes ont déclaré se sentir concernées par cette utilisation et avoir au moins des questions. Sur l'ensemble des propriétaires interrogés, 74,9% se sentent concernés par l'utilisation d'aluminium dans les vaccins de leurs animaux. Ainsi, il y a un réel besoin d'informations et d'assurance au sein des propriétaires, pour laquelle l'interlocuteur de référence est en premier lieu le vétérinaire.

Malgré plus de 74 % de propriétaires qui se sentent concernés par la présence d'aluminium dans les vaccins, le sondage montre que seuls 8,9 % des propriétaires ont déjà entendu parler de problèmes liés aux ABA chez les animaux, avec là aussi en premier lieu, le fibrosarcome félin. Même si les propriétaires ne connaissent pas d'EI rapportés comme ayant un lien avec les ABA, ils se sentent quand même concernés par leur présence dans les vaccins de leurs animaux.

D. Discussion

On constate qu'il y a une opposition entre les vétérinaires et les propriétaires sur le sujet des ABA. Si les vétérinaires semblent au courant d'au moins une partie des problèmes potentiellement liés aux ABA, il semble y avoir un impact assez limité sur leurs pratiques de vaccination. À l'inverse, les propriétaires semblent beaucoup moins informés de ces problèmes, mais se sentent très concernés, avec le besoin d'obtenir des réponses de la part de leur vétérinaire.

Il faut noter en premier lieu que les résultats de ce sondage ne sont pas le reflet de l'ensemble de la population vétérinaire, le taux de participation restant très faible (à peine plus de 2 % selon les chiffres de l'ordre). De plus, les vétérinaires répondant travaillent dans des cliniques majoritairement canines. À ajouter que les articles scientifiques actuels ne permettent pas de trancher sur le cas de ces adjuvants, comme le montre la première partie de cette thèse, même si on trouve de plus en plus d'études scientifiques montrant l'impact des ABA sur l'organisme il n'y a pas de décision arrêtée officiellement, rendant compliquée une prise de position par les professionnels du milieu. Il en va de même pour la réponse des propriétaires d'animaux, qui ne concerne qu'une très faible proportion d'entre eux, mais aussi qui ne concerne que les

propriétaires d'animaux de compagnie. Il pourrait également être utile d'interroger les vétérinaires sur leurs outils de formation sur le sujet, savoir comment ils actualisent leurs connaissances à propos des adjuvants.

Il serait intéressant d'interroger à nouveau les vétérinaires comme les propriétaires à plus grande échelle pour avoir des résultats plus représentatifs de la situation réelle. Ces sondages permettent cependant de donner une première idée de la situation actuelle en France quant à l'avis des propriétaires et des vétérinaires sur l'aluminium dans les vaccins.

De nombreux vétérinaires, à l'occasion du sondage, alertent sur les ruptures observées sur les vaccins. En effet, il apparait difficile de se soucier de la question de l'adjuvant quand il est déjà compliqué de se procurer un vaccin contre la ou les valences recherchées pour pouvoir s'occuper de sa clientèle. Si des solutions sont apportées pour proposer d'autres adjuvants que les ABA, il y aura toujours ce risque de rupture qui empêche le choix des vétérinaires.

On note cependant que des laboratoires pharmaceutiques utilisent le fait de ne pas avoir d'adjuvant comme un argument marketing (Figure 5, (Ingelheim, 2019). Même si les ABA ne sont pas directement cités dans cet argumentaire, la gamme Purevax est la seule gamme qui n'en contient pas.

Figure 5 : Affiche du laboratoire Boehringer Ingelheim sur la gamme Purevax

2. Études des quantités d'aluminium reçues via la vaccination par les animaux de compagnie et de rente

Le nombre de vaccins adjuvés avec un ABA, ainsi que la quantité d'aluminium présente dans chaque vaccin, sont très variables d'une espèce à l'autre en France. Afin d'étudier ces variations, et de pouvoir caractériser les quantités d'aluminium reçues par les espèces d'intérêt par la vaccination, les RCP de chaque vaccin sont étudiés et utilisés.

Dans un premier temps, nous expliquerons comment les données ont été recueillies. Puis nous nous intéresserons à la prévalence des ABA au sein des vaccins par espèce et les quantités d'aluminium associées. Finalement, nous regarderons les doses cumulées que peuvent donner différents protocoles vaccinaux pour chaque espèce.

A. Récupération des données

La liste des vaccins ayant une AMM en France dans les espèces considérées ainsi que toutes les informations (à l'exception des données de pharmacovigilance) qui sont présentées dans les annexes 1 à 8, sont obtenues à partir de l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France, gérés par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et l'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), qui centralise entre autres, tous les vaccins disponibles (ANSES, 2023).

Les données concernant l'utilisation des ABA dans certains vaccins, et notamment concernant la quantité utilisée sont parfois difficiles, voire impossibles à obtenir. Par exemple, dans l'un des vaccins, Eurican® DAP-LR du laboratoire Boehringer Ingelheim, l'adjuvant aluminique utilisé est classé dans la catégorie des excipients et non des adjuvants, ce qui fait qu'il n'y a pas d'obligation de donner la quantité. De plus, dans certains vaccins, la quantité d'adjuvants est donnée en mL voir en mg de produit utilisé et non en concentration, impliquant des calculs pour arriver à obtenir cette concentration et pouvoir réaliser les calculs à suivre.

B. Répartition des vaccins et des doses correspondantes en aluminium via les ABA par espèce

Sur 215 vaccins ayant une AMM en France pour les espèces considérées, on note 135 vaccins adjuvés (soit 62,7 %), dont 78 contenants au moins un ABA, ce qui représente 57,8 % des vaccins adjuvés et 36,3 % de la totalité des vaccins (Annexes 1 à 8). Les vaccins adjuvés sont légèrement majoritaires sur le marché, et parmi eux, ce sont les ABA qui sont le plus fréquemment utilisés. Parmi les vaccins adjuvés avec un ABA, on note 3 vaccins utilisant de l'alun, 2 utilisant un mélange d'oxohydroxyde d'aluminium et d'hydroxyphosphate d'aluminium, 3 utilisant l'hydroxyphosphate d'aluminium et 70 utilisant l'oxohydroxyde d'aluminium. L'ABA majoritairement utilisé en médecine vétérinaire est donc l'oxohydroxyde d'aluminium qui représente 89,7 % des ABA.

Nous allons voir quelle proportion de vaccins est adjuvée et quelle proportion contient un adjuvant à base d'aluminium, pour chaque espèce d'intérêt : chien, chat, bovin, ovin, caprin, porcin, lapin, équidé. Nous allons également les comparer pour voir s'il y a une variation entre les espèces ou si les valeurs sont plutôt constantes.

Parmi tous les vaccins contenant un ABA, ils ne sont pas tous formulés avec la même quantité d'aluminium. Cette quantité peut parfois présenter de gros écarts (de 0,35 mg par dose pour certains vaccins à 37,5 mg par dose dans d'autres). De plus, la quantité contenue dans le vaccin en lui-même ne permet pas toujours de caractériser l'impact sur l'animal, il faut surtout regarder la quantité rapportée au poids de l'animal, que l'on nomme dose d'exposition, exprimée en mg/kg. En effet, une dose de 2 mg d'aluminium ne va pas représenter la même chose sur un chien de 2 kg que sur un bovin de 700 kg.

Les doses d'exposition présentées dans cette partie ainsi que la partie suivante, sont extraites des RCP des différents vaccins. Cependant, il n'y a eu aucune vérification expérimentale de ces quantités, et il a été montré en médecine humaine, que les quantités d'ABA ne sont pas toujours exactes en pratique par rapport à la RCP (Shardlow *et al.*, 2021). De plus, les quantités présentées dans les différents tableaux peuvent être à la fois de l'oxohydroxyde d'aluminium ou de l'hydroxyphosphate d'aluminium, voire les deux pour 2 des vaccins bovins présentés – pour savoir l'adjuvant utilisé, se reporter aux Annexes 1 à 8 –.

Nous allons voir les quantités reçues par animal pour chacune des espèces étudiées pour chaque vaccin utilisant un ABA.

a. Chien

Le chien est l'un des animaux avec le taux de vaccination le plus élevé en France. Les vaccins pour chiens représentent à eux seuls 20 % des vaccins disponibles en France (44/215, Annexe 1 à 8). Sur 44 vaccins ayant une AMM chez le chien on note :

- 19 vaccins adjuvés soit 43,2 %
- Dont 18 vaccins contenant un ABA, soit 94,7 % des vaccins adjuvés et 40,9 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez le chien.

On peut voir que si chez le chien il y a un peu moins de vaccins adjuvés que dans la moyenne inter-espèce, la quasi-totalité (94,7 %) de ABA ce qui fait que la proportion de vaccins utilisant un ABA est légèrement plus élevée que la moyenne.

Chez le chien, on compte 18 vaccins contenant un ABA, qui sont présentés avec la quantité correspondante d'aluminium dans le tableau 3. Le vaccin Eurican® DAP-LR du laboratoire Boehringer Ingelheim, est exclu de ce tableau, car l'hydroxyde d'aluminium a été caractérisé comme excipient et la quantité n'est pas précisée. Les quantités par injection varient de 0,6 mg à une quantité inconnue, car dans le cas du Versiguard® Rabies des laboratoires Zoetis, il n'est précisé qu'une quantité minimale de 2 mg d'aluminium, mais pas de maximum.

Dans le tableau 3, la dose a été calculée pour trois gabarits de chien : petit chien (2 kg poids adulte), chien moyen (20 kg poids adulte) et grand chien (50 kg poids adulte). En effet, chez le chien on utilise la même dose de vaccin, ainsi que le chien fasse 1 kg ou 80 kg, il n'y a pas de différences en termes de quantité d'ABA reçue. Or, cela donne des doses reçues en mg/kg complètement différentes selon le gabarit concerné.

Tableau 3 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chiens de différents gabarits avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un chien de petite taille (2 kg) en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un chien de taille moyenne (20 kg) en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un chien de grande taille (50 kg) en mg/kg
Canigen® CHPPi-LR	1,35 – 1,65	0,68 – 0,83	0,068 – 0,083	0,027 – 0,033
Canigen® LR	1,35 – 1,65	0,68 – 0,83	0,068 – 0,083	0,027 – 0,033
Eurican® DAPPi-LR	0,6	0,3	0,03	0,012
Eurican® LR	0,6	0,3	0,03	0,012
Merilym® 3	2	1	0,1	0,04
Nobivac® Rage	0,68 – 1,03	0,34 – 0,52	0,034 – 0,052	0,014 – 0,021
Pneumodog®	0,6	0,3	0,03	0,012
Rabigen® Mono	1,35 – 1,65	0,68 – 0,83	0,068 – 0,083	0,027 – 0,033
Rabigen® Multi	1,35 – 1,65	0,68 – 0,83	0,068 – 0,083	0,027 – 0,033
Rabisin®	1,7	0,85	0,085	0,034
Rabisin® Multi	1,7	0,85	0,085	0,034
Versican® Plus DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,9 – 1,1	0,09 – 0,11	0,036 – 0,044
Versican® Plus DHPPi/L4R	1,8 – 2,2	0,9 – 1,1	0,09 – 0,11	0,036 – 0,044
Versican® Plus L4	1,8 – 2,2	0,9 – 1,1	0,09 – 0,11	0,036 – 0,044
Versican® Plus Pi/L4	1,8 – 2,2	0,9 – 1,1	0,09 – 0,11	0,036 – 0,044
Versican® Plus Pi/L4R	1,8 – 2,2	0,9 – 1,1	0,09 – 0,11	0,036 – 0,044
Versiguard® Rabies	Minimum 2	Minimum 1	Minimum 0,1	Minimum 0,04
Moyenne	1,43 – 1,64	0,72 – 0,82	0,072 – 0,082	0,029 – 0,033

On constate que si les quantités d'aluminium reçues par la vaccination sont assez importantes dans le cas des petits chiens, elles sont très faibles dans le cadre des gros chiens. On a donc le risque d'une très grande disparité de réactions chez les chiens en fonction du gabarit.

b. Chat

Le chat est un animal de plus en plus présent dans les foyers français. Cependant, le chat étant l'exemple le plus connu concernant les effets secondaires potentiellement imputables à l'aluminium, on s'attend à ce qu'il n'y ait que très peu de vaccins en contenant.

Sur 26 vaccins ayant une AMM chez le chat on note :

- 12 vaccins adjuvés soit 46,2 %
- Dont 11 vaccins contenant un ABA, soit 91,7 % des vaccins adjuvés et 42,3 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez le chat.

On peut voir dans le tableau que malgré les doutes concernant la possible implication de l'aluminium dans le développement de tumeur chez le chat, on retrouve encore de nombreux vaccins en utilisant, puisque l'aluminium représente la grande majorité (91,7 %) des adjuvants utilisés.

Chez le chat, on compte 11 vaccins contenant des ABA parmi les vaccins concernés par les protocoles vaccinaux recommandés, qui sont présentés dans le Tableau 4. Il s'agit exclusivement de vaccins contenant les valences rage ou leucose - pour le Feligen® CRP/R et le Leucofeligen® FeLV/RCP, les vaccins Feligen® CRP et Leucofeligen® RCP n'en contiennent pas-. Sur ces 11 vaccins, 6 ont une AMM pluri-espèces : les vaccins contenant uniquement la valence rage. Les quantités d'aluminium présentes dans ces vaccins varient de 1 mg à une valeur inconnue, puisque là encore le vaccin Versiguard® Rabies des laboratoires Zoetis n'a qu'une quantité minimale d'aluminium d'indiquée sur sa RCP, mais aucune limite supérieure.

Dans le tableau 4, les doses en mg/kg ont été calculées pour un chat de gabarit et de poids moyen, estimé à 5 kg. Un seul gabarit de poids est réalisé, car l'écart entre les individus est plus restreint par rapport aux chiens comme vu précédemment.

Tableau 4 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chats de taille moyenne avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un chat de 5 kg en mg/kg
Feligen® CRP/R	1,35 – 1,65	0,27 – 0,33
Leucofeligen® FeLV/RCP	1	0,2
Leucogen®	1	0,2
Leukocell® 2	1,52	0,3
Nobivac® Leufel	1	0,2
Nobivac® Rage	0,68 – 1,03	0,14 – 0,21
Rabigen® Mono	1,35 – 1,65	0,27 – 0,33
Rabigen® Multi	1,35 – 1,65	0,27 – 0,33
Rabisin®	1,7	0,34
Rabisin® Multi	1,7	0,34
Versiguard® Rabies	Minimum 2	Minimum 0,4
Moyenne	1,33 – 1,45	0,27 – 0,29

On remarque que les doses, à poids similaires, sont globalement proche entre les chiens et les chats.

c. Bovin

Dans cette partie, nous allons voir la répartition des vaccins avec un ABA dans les vaccins des bovins. Il existe de nombreux vaccins disponibles pour les bovins avec des utilisations très variables d'un élevage à un autre.

Sur 55 vaccins ayant une AMM chez les bovins on note :

- 43 vaccins adjuvés soit 78,2 %
- Dont 36 vaccins contenant un ABA, soit 83,7 % des vaccins adjuvés et 65,5 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez les bovins.

On constate que chez les bovins, une majorité des vaccins (78,2 %) sont adjuvés et parmi ces vaccins, 83,7 % le sont avec un ABA, soit 65,5% de la totalité des vaccins possibles (contre 36,3 % en inter-espèce). Les bovins sont donc plus exposés à l'aluminium par la vaccination que d'autres espèces.

Les bovins font partie des espèces pour lesquelles il y a le plus de vaccins contenant un ABA, 36 vaccins en contiennent pour des quantités allant de 1,4 à 37,5 mg par injection. Ces vaccins concernent de nombreuses maladies différentes.

Dans le tableau 5, les doses d'aluminium contenues dans chaque vaccin sont présentées pour un veau de moins de 4 mois et de moins de 100 kg -pour correspondre aux différentes normes des RCP imposant des variations de quantités d'aluminium selon le poids et l'âge- ainsi que pour une femelle adulte, plusieurs vaccins étant à destination des femelles en reproduction, de 700 kg.

Tableau 5 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les veaux et les bovins adultes de taille moyenne avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un veau de 100 kg et moins de 4 mois en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un bovin adulte de 700 kg en mg/kg
Aftovaxpur®	15	0,15	0,021
Bluevac® 1	24	0,24	0,034
Bluevac® 4	24	0,24	0,034
Bluevac® BTV	24	0,24	0,034
Bovalto® Pastobov	4,2	0,042	0,006
Bovalto® Respi 3	8	0,08	0,011
Bovalto® Respi 4	8	0,08	0,011
Bovilis Bovigrip®	37,5	0,38	0,054
Bovilis® Blue-8	24	0,24	0,034
Bovilis® BVD	6,0 – 9,0	0,060 – 0,090	0,0086 – 0,013
Bovilis® IBR Marker Inac	6,0 – 8,8	0,060 – 0,088	0,0086 – 0,013
Bovilis® Rotavec Corona	2,45 – 3,32	0,024 – 0,033	0,0035 – 0,0047
Bravoxin®	6,052 – 8,188	0,061 – 0,082	0,0086 – 0,012
Bravoxin® 10	6,052 – 8,188	0,061 – 0,082	0,0086 – 0,012
BTVPUR® 4-8	2,7	0,027	0,0039
Coglamune®	2,76 – 4,15 (< 200 kg) 5,52 – 8,30 (> 200 kg)	0,028 – 0,042	0,0079 – 0,012
Coglavax®	4,15 – 5,54 (< 100 kg) 8,30 – 11,08 (> 100 kg)	0,042 – 0,055	0,012 – 0,016
Covexin® 10	6,08 – 8,18	0,061 – 0,082	0,0087 – 0,012
Imocolibov®	3,5	Femelles gestantes uniquement	0,005
Miloxan®	4,2 (< 4 mois) 8,4 (> 4 mois)	0,042	0,012
Nobivac® Rage	0,68 – 1,03	0,03	0,0043
Rabisin®	1,7	0,017	0,0024
Rabisin® Multi	1,7	0,017	0,0024
Rispoval® 2	24,36	0,24	0,035
Rispoval® 3	24,36	0,24	0,035
Rispoval® 4	20	0,20	0,029
Rispoval® IBR Marker Inactivatum	14 - 24	0,14 – 0,24	0,020 – 0,034
Rispoval® Pasteurella	2,580	0,026	0,0037
Salmopast®	1,4 (< 4 mois) 3,5 (> 4 mois)	0,014	0,0050
Scourguard® 3	7,308	Femelles gestantes uniquement	0,010
Syvazul® BTV	8,32	0,083	0,012
Trivacton® 6	3,5	Femelles gestantes uniquement	0,005
Versiguard® Rabies	Minimum 2	Minimum 0,02	0,0029
Zulvac® 1 + 8 Bovis	4	0,04	0,0057
Zulvac® BTV	4 (Pour BTV 1/8)	0,04	0,0057
	8 (pour BTV 4)	0,08	0,011
Zulvac® SBV	4	0,04	0,0057
Moyenne	9,89 – 9,98 (< 4 mois et < 100 kg) 9,83 – 10,61 (> 4 mois et > 100 kg)	0,099 – 0,10	0,014 – 0,015

On constate que chez les bovins les doses d'aluminium par la vaccination en mg/kg sont relativement faibles par rapport aux autres espèces, malgré des quantités de départ plus importantes. Cela est à mettre en lien avec le poids des bovins, plus élevé que pour la plupart des autres espèces animales étudiées dans cette thèse.

d. Ovin

Cette partie présente la répartition des vaccins disponibles en France avec une autorisation de mise sur le marché concernant les moutons. Comme pour tous les animaux de rente, il n'y a pas de protocole recommandé pour les vaccinations, mais des protocoles mis en place au cas par cas, selon les spécificités de l'élevage.

Sur 22 vaccins ayant une AMM chez les ovins on note :

- 17 vaccins adjuvés soit 77,3 %
- Dont 16 vaccins contenant un ABA, soit 94,1 % des vaccins adjuvés et 72,7 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez les ovins.

On constate que comme chez les bovins, on a une grande proportion de vaccins adjuvés (77,3 %) et plus encore, de vaccins utilisant un ABA, 72,7 % de la totalité des vaccins. La prévalence des ABA dans les vaccins pour ovins peut expliquer leur présence dans plusieurs études sur le sujet (Asín *et al.*, 2019 ; De Miguel Moral, 2022 ; Luján *et al.*, 2013).

Les ovins sont l'espèce pour laquelle le pourcentage de vaccins utilisant un ABA sur la totalité de vaccins est le plus important. Le tableau 6 présent les doses d'aluminium contenues dans les 16 vaccins utilisant un ABA.

Le tableau 6 présente également les doses reçues par animal pour un agneau de 30 kg soit 3 mois environ, car certains vaccins utilisent des doses plus faibles pour les animaux jeunes, et pour une brebis adulte de 80 kg.

Pour le vaccin Ovilis® Pastovax, la RCP indique 500 mg d'Alhydrogel®, or, sur la fiche technique de ce produit n'est disponible qu'une dose d'Al en mg/mL. La masse volumique de l'Alhydrogel® étant de 2 420 kg/m^3 soit 2420 mg/mL, on en déduit un volume correspondant d'Alhydrogel® dans ce vaccin de 0,21 mL. Ce volume correspond à une dose de 1,89 à 2,31 mg par injection.

Tableau 6 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les agneaux et les ovins adultes avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un agneau de 30 kg (soit 3 mois) en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un mouton de 80 kg en mg/kg
Aftovaxpur®	7,5	0,25	0,093
Bluevac® 1	12	0,40	0,15
Bluevac® 4	12	0,40	0,15
Bluevac® BTV	12	0,40	0,15
Coglamune®	2,76 – 4,15	0,092 – 0,14	0,035 – 0,052
Inmeva®	5,29	0,18	0,076
Ovilis® PASTOVAX	1,89 – 2,31	0,063 – 0,077	0,024 – 0,029
Primun® Bluetongue S1-8	3,816	0,13	0,048
Rabisin®	1,7	0,057	0,021
Rabisin® Multi	1,7	0,057	0,021
Salmopast®	0,7 (< 4 mois) 1,4 (> 4 mois)	0,023	0,018
Versiguard® Rabies	2	0,067	0,025
Zulvac® 1 + 8 Ovis	4	0,13	0,050
Zulvac® 8 Ovis	4	0,13	0,050
Zulvac® BTV	4	0,13	0,050
Zulvac® SBV	2	0,067	0,025
Moyenne	4,83 – 4,95 (< 4 mois) 4,88 – 4,99 (> 4 mois)	0,16 – 0,17	0,061 – 0,062

On constate qu'en moyenne les quantités d'aluminium apportées par une dose de vaccin chez les ovins sont légèrement supérieures à celles apportées chez les bovins, mais restent faibles par rapport au poids comparé aux carnivores domestiques. Cependant, sur des animaux de même poids, les moutons sont susceptibles d'être plus exposés à l'aluminium que les carnivores domestiques, mais moins que les bovins.

e. Caprin

Cette partie présente la répartition des vaccins ayant une autorisation pour être utilisés sur les chèvres. Cependant, le marché caprin est un petit marché et il y a très peu de vaccins qui ont été développés au point d'obtenir une autorisation spécifique pour l'espèce. Il est possible que d'autres vaccins, notamment des vaccins à destination des ovins, soient utilisés sur les chèvres dans le cadre du principe de la cascade, ce qui peut grandement faire varier l'ensemble des chiffres déterminés pour les caprins. Le principe de la cascade permet à un vétérinaire, dans le cas où il n'existe pas un médicament ayant les indications souhaitées dans l'espèce souhaitée, de prescrire un autre médicament à la place, même s'il n'a pas les indications et/ou l'autorisation d'utilisation sur l'espèce concernée.

Sur 5 vaccins ayant une AMM chez les caprins on note :

- 3 vaccins adjuvés soit 60 %

- Dont 3 vaccins contenant un ABA, soit 100 % des vaccins adjuvés et 60 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez les caprins.

Il est difficile d'avoir un résultat interprétable sur seulement 5 vaccins, mais on note cependant que les trois vaccins adjuvés disponibles sont adjuvés avec un ABA.

Le tableau 7 présente les différentes quantités d'aluminium pour chaque vaccin pour un chevreau de 30 kg soit moins de 4 mois, ainsi que pour un adulte de poids moyen à 70 kg.

Tableau 7 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les chevreaux et les caprins adultes avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un chevreau de 30 kg (< 4 mois) en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour une chèvre de 70 kg (> 4 mois) en mg/kg
Coglamune®	2,76 – 4,15	0,092 – 0,14	0,039 – 0,059
Salmopast®	0,7 (< 4 mois) 1,4 (> 4 mois)	0,023	0,020
Versiguard® Rabies	2	0,067	0,029
Moyenne	1,82 – 2,28 (< 4 mois) 2,05 – 2,52 (> 4 mois)	0,061 – 0,076	0,029 – 0,036

Compte tenu du très faible nombre de vaccins disponibles pour cette espèce, il est difficile de tirer des conclusions des chiffres obtenus par rapport aux autres espèces.

f. Porcin

Cette partie présente la répartition des vaccins pour les porcins. Les porcins sont l'espèce animale pour laquelle il y a le plus de vaccins disponibles en France (28,9 %).

Sur 62 vaccins ayant une AMM chez le porc on note :

- 52 vaccins adjuvés soit 83,9 %
- Dont 16 vaccins contenant un ABA, soit 30,8 % des vaccins adjuvés et 25,8 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez le porc.

Si là encore comme chez les autres espèces de rente, on a un pourcentage de vaccins adjuvés légèrement supérieurs au pourcentage inter-espèces, on a comparativement moins de vaccins contenant de l'aluminium comme adjuvant.

Les vaccins pour les porcins représentent à eux seuls plus d'un quart de la totalité des vaccins injectables ayant une AMM en France dans les espèces étudiées, soit 62 vaccins. En revanche, si une grande majorité de ces vaccins utilisent un adjuvant, 25 % de ces vaccins adjuvés contiennent un ABA, ce qui est moindre par rapport aux autres espèces. Le tableau 8 présente ces différents vaccins ainsi que leur quantité d'aluminium, le tout rapporté pour le poids d'un porcelet de 10 kg et d'une truie adulte de 200 kg.

Tableau 8 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par les porcelets et les porcs adultes avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du	Quantité d'aluminium (Al^{3+})	Quantité d'aluminium (Al^{3+})	Quantité d'aluminium

vaccin	dans une dose (mg)	reçue pour un porcelet de 10 kg (1 mois) en mg/kg	(Al^{3+}) reçue pour une truie de 200 kg en mg/kg
Coglamune®	1,38 – 2,08 (porcelets) 2,76 – 4,15 (porcs charcutiers) 5,52 – 8,30 (truies)	0,14 – 0,21	0,027 – 0,042
Ecoporc® SHIGA	Maximum 3,5	Maximum 0,35	Maximum 0,018
Enteroporc® COLI	4	Femelle gestante uniquement	0,020
Enteroporc® COLI AC	4	Femelle gestante uniquement	0,020
Eryseng®	5,29	Pour la reproduction	0,026
Eryseng® PARVO	5,29	Pour la reproduction	0,026
Neocolipor®	1,4	Femelle gestante uniquement	0,0070
Parvoruvax®	4,20	Pour la reproduction	0,021
Porcilis® Lawsonia	2	0,2	0,010
Porcilis® PCV M Hyo	1	0,1	0,0050
Suiseng®	5,30	Femelle gestante uniquement	0,027
Suiseng® Coli/C	5,30	Femelle gestante uniquement	0,027
Suiseng® Diff/A	6,36	Femelle gestante uniquement	0,032
Suvaxyn® Reprojesky	1,06	0,11	0,0053
Vepured®	2,117	0,21	0,011
Versiguard® Rabies	2	0,2	0,010
Moyenne	1,72 – 1,82 (porcelets) 2,06 – 2,26 (porcs charcutiers) 3,65 – 3,82 (truies)	0,17 – 0,18	0,018 – 0,019

On constate que les quantités d'aluminium injectées par vaccination sont globalement similaires entre les porcins et les autres espèces de rentes : bovin, ovin et caprin. Ils présentent également des valeurs inférieures à celles retrouvées chez les carnivores domestiques.

g. Lapin

Cette partie montre la répartition des vaccins dans les différentes catégories déjà présentées chez le lapin. Comme pour la chèvre, il y a assez peu de vaccins disponibles chez le lapin, mais il y a beaucoup moins de variation via le principe de la cascade, car la plupart des maladies contre lesquelles les lapins sont vaccinés sont spécifiques de l'espèce.

Sur 8 vaccins ayant une AMM chez le lapin on note :

- 5 vaccins adjuvés soit 62,5 %

- Dont 3 vaccins contenant un ABA, soit 60,0 % des vaccins adjuvés et 37,5 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez le lapin.

Chez le lapin, on peut voir que les pourcentages obtenus sont globalement assez proches de ceux obtenus pour l'ensemble des espèces réunies.

Comme chez la chèvre, le marché des lagomorphes étant petit, tout comme le nombre de maladies contre lesquelles ils sont vaccinés – trois – il n'y a qu'un petit nombre de vaccins disponibles, dont seulement trois qui contiennent ABA. Le tableau 9 présente la quantité d'aluminium reçue théoriquement par injection des trois vaccins concernés. Deux poids de lapins sont considérés dans ce tableau, un petit lapin de 2 kg pour les lapins domestiques et un lapin de 5 kg pour les races géantes.

Tableau 9 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par des lapins de deux poids différents (lapin domestique et lapin d'élevage) avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un lapin de 2 kg en mg/kg	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un lapin de 5 kg en mg/kg
Coglamune®	1,38 – 2,08	0,69 – 1,04	0,28 – 0,42
Fatrovax® RHD	0,83	0,42	0,17
Filavac® VHD K C+V	0,35	0,18	0,07
Moyenne	0,85 – 1,09	0,43 – 0,54	0,17 – 0,22

On constate que les quantités d'aluminium reçues par injection sont plus importantes pour un lapin d'élevage que pour les autres animaux de rentes, jusqu'à dix fois la dose en mg/kg, et encore plus pour un petit lapin domestique, qui a, en général, un poids inférieur à 5 kg. Cependant, les doses restent légèrement plus faibles que celles obtenues chez le chien ou le chat.

h. Équin

Cette partie présente la répartition des vaccins chez les équidés. Les vaccins concernent principalement les chevaux de loisirs et de compétitions, mais aussi les chevaux d'élevage destinés à la boucherie.

Sur 24 vaccins ayant une AMM chez le cheval on note :

- 18 vaccins adjuvés soit 75,0 %
- Dont 8 vaccins contenant un ABA, soit 44,4 % des vaccins adjuvés et 33,3 % de l'ensemble des vaccins disponibles chez le cheval.

On trouve de nombreux vaccins adjuvés chez le cheval, mais parmi ces vaccins, il y en a un peu moins que pour l'ensemble des espèces qui utilisent un ABA.

Sur 24 vaccins disponibles chez le cheval, on en compte huit qui contiennent un ABA. Le tableau 10 présente les quantités dans ces différents vaccins ainsi que la dose en mg/kg pour un cheval adulte d'un poids estimé à 420 kg. On note que sur les huit vaccins contenant un ABA, six sont des vaccins contre la rage qui sont pluri-espèces. Autrement, il n'y a que les laboratoires Zoetis qui ont utilisé de l'aluminium dans certains de leurs vaccins de la gamme Equip®.

Tableau 10 : Dose d'aluminium (Al^{3+}) reçue par chevaux adultes avec les vaccins utilisant un ABA

Nom commercial du vaccin	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) dans une dose (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue pour un cheval de 420 kg en mg/kg
Equip® FT	4,50 – 5,50	0,011 – 0,013
Equip® T	4,50 – 5,50	0,011 – 0,013
Nobivac® Rage	0,68 – 1,03	0,0016 – 0,0025
Rabigen® Mono	1,35 – 1,65	0,0032 – 0,0039
Rabigen® Multi	1,35 – 1,65	0,0032 – 0,0039
Rabisin®	1,7	0,0040
Rabisin® Multi	1,7	0,0040
Versiguard® Rabies	2	0,0048
Moyenne	2,22 – 2,59	0,0053 – 0,0062

Les chevaux sont l'espèce pour laquelle la quantité d'aluminium reçu par un vaccin en moyenne va être la plus faible, jusqu'à cinquante fois moins d'aluminium en mg/kg par rapport aux chats par exemple.

C. Les doses cumulées pour différents protocoles vaccinaux par espèces

Nous avons vu qu'il y avait de grandes variations de la quantité d'aluminium présente dans les vaccins, en fonction du vaccin choisi. Mais un animal reçoit rarement une injection unique de vaccin dans sa vie. Plusieurs études montrant une rémanence de l'aluminium au sein de l'organisme, il est donc intéressant d'estimer les quantités cumulées d'aluminium atteint via la vaccination pour un animal vacciné tout au long de sa vie (Gherardi *et al.*, 2019, 2015 ; Masson *et al.*, 2022).

Les quantités d'aluminium ainsi que les protocoles vaccinaux justifiant le nombre d'injections retenues sont établis à partir des RCP de chaque vaccin présentes sur le site de l'ANSES et sont détaillés dans les Annexes 1 à 8. Les doses cumulées sont calculées en additionnant les quantités présentes dans chaque vaccin à chaque injection. La clairance des ABA n'étant pas connue, aucune élimination n'est considérée dans ces calculs. Il est possible que dans la pratique, les doses cumulées soient inférieures de par une élimination par l'organisme de l'aluminium, qui reste à quantifier. On note également que les doses cumulées sont calculées via les doses indiquées dans les RCP.

Pour les chiens et les chats, les doses cumulées seront calculées par gamme de vaccin, donc par laboratoire, selon les recommandations vaccinales des instances vétérinaires.

Pour les autres espèces, il n'y a pas de recommandations, la vaccination dépend principalement de l'élevage ainsi que des maladies présentes dans la région. Sans consensus, les protocoles étudiés seront basés sur les vaccins contenant un ABA pour évaluer l'exposition liée aux vaccins.

Pour les animaux de rente, il existe de nombreux vaccins à destination des femelles en gestation afin de participer à l'immunité des petits dès la naissance. Les tableaux sont réalisés pour des animaux femelles, afin de présenter l'ensemble des vaccins contenant un ABA. Cependant, la présence de ces vaccins réservés aux femelles dans les calculs fait que la dose d'exposition sera plus forte que pour un mâle. La dose cumulée des mâles sera inférieure à celle calculée dans les tableaux à suivre pour les animaux de rente.

Pour le calcul des doses cumulées, nous utilisons les protocoles vaccinaux indiqués dans les RCP pour établir un calendrier vaccinal sur la vie de l'animal. Les quantités d'aluminium des différentes injections sont ensuite additionnées petit à petit jusqu'à obtenir le résultat global. Ces valeurs sont également divisées par le poids de l'animal à chaque injection pour déterminer la quantité d'aluminium en mg/kg.

Nous allons voir les différents protocoles vaccinaux concernant les différentes espèces d'intérêt avant de comparer les résultats entre les espèces.

a. Chien

Les recommandations des vétérinaires concernant la vaccination concernent une protection contre les maladies suivantes : la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth, la Parvovirose, le virus parainfluenza, la leptospirose. Ces maladies sont présentées sous les initialises CHPPi/L ou DHPPi/L4 ou encore DAPPi/L selon les laboratoires. La rage est également considérée bien que non obligatoire en France, car la vaccination est quand même pratiquée et obligatoire pour certaines races, en plus des autres valences précitées. Ces vaccins sont alors notés CHPPi/LR ou DHPPi/LR ou DAPPi/LR. Pour compléter les protocoles vaccinaux, on utilise parfois des vaccins notés Pi/L qui contiennent les valences leptospirose et parainfluenza.

Le chien utilisé dans les tableaux est un chien de taille moyenne, 25 kg à l'âge adulte, estimé à 6 kg à 2 mois et 10 kg à trois mois, avec une espérance de vie de 12 ans.

- *Protocoles vaccinaux ne contenant pas la rage*

Pour les protocoles vaccinaux sans la rage, seul le protocole de la gamme Versican® de chez Zoetis sera étudié, car pour les autres gammes, ces vaccins ne contiennent pas d'ABA.

Le tableau 11 présente la vaccination du chien contre la maladie de Carré, l'hépatite de Rubarth, la Parvovirose, le virus parainfluenza, et la leptospirose avec la gamme vaccinale Versican® de chez Zoetis.

Tableau 11 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DHPPi/L4 de la gamme Versican® (Zoetis)

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte
2 mois	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37
3 mois	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,18 – 0,22	3,6 – 4,4	0.36 – 0.44
15 mois	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	5,4 – 6,6	0,22 – 0,26
2 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	7,2 – 8,8	0,29 – 0,35
3 ans	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	9,0 – 11,0	0,36 – 0,44
4 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	10,8 – 13,2	0,43 – 0,53
5 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	12,6 – 15,4	0,50 – 0,62
6 ans	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	14,4 – 17,6	0,58 – 0,70
7 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	16,2 – 19,8	0,65 – 0,79
8 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	18,0 – 22,0	0,72 – 0,88
9 ans	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	19,8 – 24,2	0,79 – 0,97
10 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	21,6 – 26,4	0,86 – 1,06
11 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	23,4 – 28,6	0,94 – 1,14
12 ans	DHPPi/L4	1,8 – 2,2	0,067 – 0,088	25,2 – 30,8	1,01 – 1,23

Sur la vie d'un chien de taille moyenne, on a donc jusqu'à 1,23 mg/kg de dose cumulée d'aluminium en suivant le protocole de vaccination de la gamme Versican® Plus. Cette dose est plus de 10 fois supérieure à celle reçue par un être humain en France (Angrand *et al.*, 2020). Pour un chien de petite taille (1 kg âge adulte), on arrive à des doses de 25 à 30 mg/kg pour un chien de 12 ans, soit plus de 25 fois plus que chez l'être humain en France.

- *Protocoles vaccinaux avec la valence antirabique*

Dans la gamme Versican® Plus des laboratoires Zoetis, il y a deux possibilités pour la vaccination rage. Il existe le vaccin Versiguard® Rabies qui va venir compléter les valences DHPPi-L4 (noté DHPPi-L4 + Rabies). L'autre consiste en un vaccin complet, Versican® Plus DHPPi-L4R. Les deux formulations possibles sont avec un rappel tous les 3 ans, sauf pour les valences Pi (Parainfluenza) et L4 (Leptospirose) qui ont un rappel annuel. On note que dans la gamme Versican® Plus, tous les vaccins contenant une valence rage mélangée à une autre valence ont une AMM valable à partir de 8 semaines, contre 12 semaines pour tous les autres vaccins et les recommandations officielles. Dans le tableau 12, choix est fait de respecter les recommandations officielles et de ne pas vacciner l'animal contre la rage avant 12 semaines.

Pour calculer la quantité d'aluminium pour la vaccination utilisant le vaccin Versican® Plus DHPPi-L4 et Versiguard® Rabies, on additionne la quantité d'aluminium présent dans les deux vaccins, soit respectivement 1,8 – 2,2 mg et 2 mg, soit un total de 3,8 – 4,2 mg par injection combinée des deux vaccins.

Tableau 12 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DHPPi-L4 plus la rage de la gamme Versican® (Zoetis)

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte
2 mois	DHPPi-L4	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37
	DHPPi-L4	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37	1,8 – 2,2	0,30 – 0,37
3 mois	DHPPi-L4 + Rabies	3,8 – 4,2	0,38 – 0,42	5,6 – 6,4	0,56 – 0,64
	DHPPi-L4R	1,8 – 2,2	0,18 – 0,22	3,6 – 4,4	0,36 – 0,44
15 mois	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	7,4 – 8,6	0,30 – 0,34
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	5,4 – 6,6	0,22 – 0,26
2 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	9,2 – 10,8	0,37 – 0,43
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	7,2 – 8,8	0,29 – 0,35
3 ans	DHPPi-L4 + Rabies	3,8 – 4,2	0,15 – 0,17	13,0 – 15,0	0,52 – 0,60
	DHPPi-L4R	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	9,0 – 11,0	0,36 – 0,44
4 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	14,8 – 17,2	0,59 – 0,69
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	10,8 – 13,2	0,43 – 0,53
5 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	16,6 – 19,4	0,66 – 0,78
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	12,6 – 15,4	0,50 – 0,62
6 ans	DHPPi-L4 + Rabies	3,8 – 4,2	0,15 – 0,17	20,4 – 23,6	0,82 – 0,94
	DHPPi-L4R	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	14,4 – 17,6	0,58 – 0,70
7 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	22,2 – 25,8	0,89 – 1,03
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	16,2 – 19,8	0,65 – 0,79
8 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	24,0 – 28,0	0,96 – 1,12
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	18,0 – 22,0	0,72 – 0,88
9 ans	DHPPi-L4 + Rabies	3,8 – 4,2	0,15 – 0,17	27,8 – 32,2	1,11 – 1,29
	DHPPi-L4R	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	19,8 – 24,2	0,79 – 0,97
10 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	29,6 – 34,4	1,18 – 1,38
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	21,6 – 26,4	0,86 – 1,06
11 ans	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	31,4 – 36,6	1,26 – 1,46
	Pi/L4	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	23,4 – 28,6	0,94 – 1,14
12 ans	DHPPi-L4 + Rabies	3,8 – 4,2	0,15 – 0,17	35,2 – 40,8	1,41 – 1,63
	DHPPi-L4R	1,8 – 2,2	0,072 – 0,088	25,2 – 30,8	1,01 – 1,23

On constate qu'utiliser un vaccin mélangeant directement la valence rage avec les autres valences du protocole permet de diminuer la quantité d'aluminium reçue de 10 mg. Il semble donc plus intéressant de privilégier le vaccin complet DHPPi-L4R pour réduire les quantités reçues d'adjuvants.

Dans la gamme Canigen® des laboratoires Virbac, on a également deux possibilités pour la valence rage. On peut utiliser un vaccin de la gamme contenant la valence, Canigen® CHPPI/LR ou Canigen® LR. On peut aussi utiliser un autre vaccin du même laboratoire faisant uniquement la rage (Rabigen® mono ou Rabigen® multi). On note que si les vaccins faisant exclusivement la rage ont un rappel tous les 3 ans, les vaccins aux multiples valences sont avec un rappel annuel y compris pour la rage.

Il est difficile d'obtenir un calendrier vaccinal exact pour l'ensemble de la gamme. En effet, si on utilise les vaccins Canigen® CHPPi d'un côté et le vaccin Canigen® LR ou Canigen® L4 ou L avec le Rabigen® mono ou multi, les valences CHP sont à faire tous les 3 ans. Or si on utilise le vaccin Canigen® CHPPi-LR, l'ensemble des valences sont à refaire annuellement, car il n'existe pas de vaccins dans cette gamme couvrant les valences parainfluenza, leptospirose et rage. On peut cependant couvrir ses valences via le Canigen® Pi/L et le Rabigen® mono ou multi. Seule la valence rage contenant de l'aluminium, cela n'influence pas les calculs.

Le tableau 13 présente les deux protocoles retenus. Un premier utilisant le vaccin Canigen® CHPPi/L (en alternance avec le Canigen® Pi/L) associé à un autre vaccin contenant la valence rage, le Rabigen® mono ou le Rabigen® multi (les deux contenant la même quantité d'aluminium). L'autre protocole utilisant le vaccin Canigen® CHPPi/LR (sauf à deux mois, où l'injection sera faite comme recommandé dans la RCP avec le Canigen® CHPPi/L).

Tableau 13 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination CHPPi/L avec la rage de la gamme Canigen®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte
2 mois	CHPPi/L	0	0	0	0
	CHPPi/L	0	0	0	0
3 mois	CHPPi/L + R	1,35 – 1,65	0,14 – 0,17	1,35 – 1,65	0,14 – 0,17
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,14 – 0,17	1,35 – 1,65	0,14 – 0,17
15 mois	Pi/L + R	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	2,70 – 3,30	0,11 – 0,13
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	2,70 – 3,30	0,11 – 0,13
2 ans	Pi/L	0	0	2,70 – 3,30	0,11 – 0,13
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	4,05 – 4,95	0,16 – 0,20
3 ans	CHPPi/L	0	0	2,70 – 3,30	0,11 – 0,13
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	5,40 – 6,60	0,22 – 0,26
4 ans	Pi/L + R	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	4,05 – 4,95	0,16 – 0,20
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	6,75 – 8,25	0,27 – 0,33
5 ans	Pi/L	0	0	4,05 – 4,95	0,16 – 0,20
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	8,10 – 9,90	0,32 – 0,40
6 ans	CHPPi/L	0	0	4,05 – 4,95	0,16 – 0,20
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	9,45 – 11,55	0,38 – 0,46
7 ans	Pi/L + R	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	5,40 – 6,60	0,22 – 0,26
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	10,80 – 13,20	0,43 – 0,53
8 ans	Pi/L	0	0	5,40 – 6,60	0,22 – 0,26
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	12,15 – 14,85	0,49 – 0,59
9 ans	CHPPi/L	0	0	5,40 – 6,60	0,22 – 0,26
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	13,50 – 16,50	0,54 – 0,66
10 ans	Pi/L + R	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	6,75 – 8,25	0,27 – 0,33
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	14,85 – 18,15	0,59 – 0,73
11 ans	Pi/L	0	0	6,75 – 8,25	0,27 – 0,33
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	16,20 – 19,80	0,65 – 0,79
12 ans	CHPPi/L	0	0	6,75 – 8,25	0,27 – 0,33
	CHPPi/LR	1,35 – 1,65	0,054 – 0,066	17,55 – 21,45	0,70 – 0,86

On peut voir que dans ce protocole, contrairement à celui présenté dans le tableau 12, c'est le vaccin multivalent qui donne la plus forte quantité cumulée d'aluminium : plus de deux fois plus. Cependant, c'est cohérent avec une administration annuelle par rapport à une administration tous les trois ans pour le protocole utilisant la vaccination antirabique séparément.

Dans la gamme Eurican® des laboratoires Boehringer Ingelheim, on a également deux possibilités pour vacciner un chien contre la rage. Le tableau 14 va présenter les deux protocoles possibles. Le premier protocole va utiliser directement les vaccins de la gamme, le vaccin Eurican® DAPPi-LR ou le vaccin Eurican® LR avec le vaccin Eurican® DAPPi, les deux ayant le même protocole associé à la même quantité d'aluminium, noté DAPPi-LR. L'autre protocole va utiliser un autre vaccin du laboratoire, le vaccin Rabisin® (ou Rabisin® multi qui a la même quantité d'aluminium et le même protocole), noté DAPPi-L + R. Les vaccins Rabisin® sont eux avec un rappel tous les 3 ans, contre tous les ans pour la gamme Eurican®. Comme dans le tableau

précédent, la première injection vaccinale à 2 mois est effectuée comme conseillé dans les RCP avec un vaccin ne contenant pas la valence rage.

Tableau 14 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination DAPPi/L + rage de la gamme Eurican®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte
2 mois	DAPPi-L	0	0	0	0
	DAPPi-L	0	0	0	0
3 mois	DAPPi-L + R	1,7	0,17	1,7	0,17
	DAPPi-LR	0,6	0,06	0,6	0,06
15 mois	DAPPi-L + R	1,7	0,34	3,4	0,14
	DAPPi-LR	0,6	0,024	1,2	0,048
2 ans	DAPPi-L	0	0	3,4	0,14
	DAPPi-LR	0,6	0,024	1,8	0,072
3 ans	DAPPi-L	0	0	3,4	0,14
	DAPPi-LR	0,6	0,024	2,4	0,096
4 ans	DAPPi-L + R	1,7	0,34	5,1	0,20
	DAPPi-LR	0,6	0,024	3,0	0,12
5 ans	DAPPi-L	0	0	5,1	0,20
	DAPPi-LR	0,6	0,024	3,6	0,14
6 ans	DAPPi-L	0	0	5,1	0,20
	DAPPi-LR	0,6	0,024	4,2	0,17
7 ans	DAPPi-L + R	1,7	0,34	6,8	0,27
	DAPPi-LR	0,6	0,024	4,8	0,19
8 ans	DAPPi-L	0	0	6,8	0,27
	DAPPi-LR	0,6	0,024	5,4	0,22
9 ans	DAPPi-L	0	0	6,8	0,27
	DAPPi-LR	0,6	0,024	6,0	0,24
10 ans	DAPPi-L + R	1,7	0,34	8,5	0,34
	DAPPi-LR	0,6	0,024	6,6	0,26
11 ans	DAPPi-L	0	0	8,5	0,34
	DAPPi-LR	0,6	0,024	7,2	0,29
12 ans	DAPPi-L	1,7	0,34	10,2	0,41
	DAPPi-LR	0,6	0,024	7,8	0,31

Pour cette gamme de vaccin, quelle que soit la formulation choisie, les quantités cumulées d'aluminium sont plus faibles par rapport aux deux précédemment étudiées.

Concernant la gamme Nobivac® des laboratoires Intervet, il n'y a qu'une seule combinaison possible, consistant en une vaccination annuelle avec 3 vaccins : le Nobivac® CHPPi, le Nobivac®

L4 et le Nobivac® Rage. Le protocole est noté CHPPi-L4R dans le tableau 15 présentant les calculs de dose cumulée d'aluminium pour ce protocole.

On note cependant que dans la RCP du vaccin Nobivac® CHPPi, il est indiqué de refaire la valence parainfluenza tous les 6 mois. Or il n'y a pas de vaccin faisant uniquement cette valence dans ce laboratoire. Le vaccin de chez Intervet contenant la valence parainfluenza (Nobivac® CHPPi) n'utilisant pas d'ABA, il n'apparait dans le tableau que tous les 3 ans pour des raisons de simplicité.

Tableau 15 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chien de taille moyenne pour un protocole de vaccination CHPPi/L4 plus la rage de la gamme Nobivac®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chien de 25 kg poids adulte
2 mois	CHPPi + L4	0	0	0	0
3 mois	CHPPi + L4 + R	0,68 – 1,03	0,068 – 0,10	0,68 – 1,03	0,068 – 0,10
15 mois	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	1,36 – 2,06	0,054 – 0,082
2 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	2,04 – 3,09	0,082 – 0,12
3 ans	CHPPi + L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	2,72 – 4,12	0,11 – 0,16
4 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	3,40 – 5,15	0,14 – 0,21
5 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	4,08 – 6,18	0,16 – 0,25
6 ans	CHPPi + L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	4,76 – 7,21	0,19 – 0,29
7 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	5,44 – 8,24	0,22 – 0,33
8 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	6,12 – 9,27	0,24 – 0,37
9 ans	CHPPi + L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	6,80 – 10,30	0,27 – 0,41
10 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	7,48 – 11,33	0,30 – 0,45
11 ans	L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	8,16 – 12,36	0,33 – 0,49
12 ans	CHPPi + L4 + R	0,68 – 1,03	0,027 – 0,041	8,84 – 13,39	0,35 – 0,54

Ce protocole donne des quantités cumulées d'aluminium similaires à celles obtenues par les autres protocoles vaccinaux des autres laboratoires, à l'exception de la gamme Eurican® des laboratoires Boehringer Ingelheim qui présente une quantité cumulée nettement inférieure à celle des autres laboratoires.

b. Chat

Parmi les protocoles vaccinaux classiques recommandés chez le chat, on en trouve 3 différents selon les conditions de vie de l'animal. Si le chat vit en intérieur strict, il est recommandé de le vacciner contre le syndrome coryza (rhinotrachéite infectieuse, Calicivirose), noté RC et le typhus (panleucopénie infectieuse) noté P, dans les noms des vaccins. Si le chat a accès à l'extérieur, il est conseillé de le vacciner également contre la leucose, noté FeLV. Si le chat est amené à voyager à l'étranger, ou à aller dans un endroit nécessitant ce vaccin, il doit être

également vacciné contre la rage. La vaccination rage est de plus en plus rare en France chez le chat, elle ne concerne qu'une minorité d'animaux voyageant à l'étranger principalement.

Pour des raisons de compréhension, le protocole contenant les valences coryza et typhus ne sera pas noté RCP comme il l'est normalement, mais sera noté TC pour ne pas être confondu avec le résumé des caractéristiques du produit, également abrégé RCP.

Le protocole vaccinal du chat d'intérieur (TC), ne sera pas présenté dans les tableaux suivants, car aucun des vaccins disponibles sur le marché français n'utilise d'ABA. Les protocoles présentés contiendront la valence leucose dans un premier temps puis les valences leucose et rage dans un second temps.

Les vaccins de la gamme Purevax® des laboratoires Boehringer Ingelheim ne sont pas présentés dans cette partie, car aucun de ces vaccins n'utilise d'ABA.

Pour les calculs de dose en mg/kg, pour un chat adulte estimé à 5 kg, son poids est estimé à 2 mois à 1,5 kg et son poids à 3 mois à 2 kg.

- *Protocoles vaccinaux ne contenant pas la rage*

Les vaccins de la gamme Versifel® (laboratoire Zoetis) n'utilisent pas d'ABA dans leurs vaccins pour ce protocole sans la rage, ils ne sont donc pas présents dans cette partie.

Dans la gamme Feligen® de chez Virbac, pour le protocole TC/FeLV et TC /FeLV/Rage, il existe plusieurs combinaisons possibles pour chaque vaccination. On peut utiliser le vaccin TC /FeLV en alternance avec le vaccin TC. On peut aussi utiliser le vaccin TC annuellement ainsi que le vaccin Leucogen® de la même gamme tous les 3 ans. Les deux protocoles de vaccination donnent des quantités d'aluminium identiques, justifiant la présence d'un seul protocole dans le tableau 16.

Tableau 16 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV de la gamme Feligen®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
2 mois	TC + FeLV	1	0,67	1	0,67
3 mois	TC + FeLV	1	0,5	2	1,0
15 mois	TC + FeLV	1	0,2	3	0,6
2 ans	TC	0	0	3	0,6
3 ans	TC	0	0	3	0,6
4 ans	TC + FeLV	1	0,2	4	0,8
5 ans	TC	0	0	4	0,8
6 ans	TC	0	0	4	0,8
7 ans	TC + FeLV	1	0,2	5	1,0
8 ans	TC	0	0	5	1,0
9 ans	TC	0	0	5	1,0
10 ans	TC + FeLV	1	0,2	6	1,2
11 ans	TC	0	0	6	1,2
12 ans	TC	0	0	6	1,2
13 ans	TC + FeLV	1	0,2	7	1,4

On constate que la quantité d'aluminium en dose cumulée apportée par ce protocole est équivalente, en mg/kg aux quantités apportées par plusieurs protocoles chez le chien (Tableaux 11, 12 et 15).

Pour les vaccins de la gamme Nobivac® (partagé entre les laboratoires Virbac et Intervet), il n'y a qu'une seule combinaison possible pour vacciner le chat avec les valences TC/FeLV : le Nobivac® Tricat Trio avec le Nobivac® Leufel. Ce protocole est présenté dans le tableau 17. Si le Nobivac® Leufel est à rappel annuel, la valence contre le typhus (T) à un rappel tous les 3 ans. Le rappel annuel pour les autres valences (C) sera donc effectué à l'aide du vaccin Nobivac® Ducat.

Tableau 17 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV de la gamme Nobivac®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
2 mois	TC + FeLV	1	0,67	1	0,67
3 mois	TC + FeLV	1	0,5	2	1,0
15 mois	C + FeLV	1	0,2	3	0,6
2 ans	C + FeLV	1	0,2	4	0,8
3 ans	C + FeLV	1	0,2	5	1,0
4 ans	TC + FeLV	1	0,2	6	1,2
5 ans	C + FeLV	1	0,2	7	1,4
6 ans	C + FeLV	1	0,2	8	1,6
7 ans	TC + FeLV	1	0,2	9	1,8
8 ans	C + FeLV	1	0,2	10	2,0
9 ans	C + FeLV	1	0,2	11	2,2
10 ans	TC + FeLV	1	0,2	12	2,4
11 ans	C + FeLV	1	0,2	13	2,6
12 ans	C + FeLV	1	0,2	14	2,8
13 ans	TC + FeLV	1	0,2	15	3,0

Le fait d'avoir un rappel annuel de la leucose dans cette gamme entraîne une augmentation de la quantité cumulée administrée d'aluminium chez le chat, jusqu'à la doubler.

Dans le tableau 18, on compare les doses cumulées apportées par les deux protocoles vaccinaux utilisés. On constate que sur les deux protocoles disponibles pour ces valences vaccinales, les doses cumulées vont du simple au double, avec des quantités importantes comparées à celles reçues par le chien.

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des quantités d'aluminium (Al^{3+}) cumulées reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole vaccinal TC et FeLV selon la gamme de vaccin utilisée

Gamme vaccinale	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
Feligen®	7	1.4
Nobivac®	15	3,0

Il arrive également que les chats soient vaccinés contre la rage et on note (Annexe 1) que la plupart des vaccins contre la rage contiennent des ABA.

- *Protocoles vaccinaux contenant la valence antirabique*

Dans la gamme Feligen®, pour la rage, on peut reprendre les protocoles précédents du tableau 16 et ajouter un autre vaccin du même laboratoire, le Rabigen® (mono ou multi) ou bien on peut utiliser le vaccin TC/R de la gamme Feligen® associé au vaccin Leucogen®. Les deux possibilités donnant lieu à la même dose d'aluminium, aux mêmes injections à la même période de vie, une seule version est présentée dans le tableau 19.

Pour le calcul de la quantité d'aluminium administrée en cas de vaccination contre la leucose et la rage en même temps, on additionne les quantités d'aluminium dans chacun des deux vaccins soit respectivement : 1,0 et 1,35 – 1,65 mg par injection, ce qui fait donc 2,35 – 2,65 mg par injection double.

Tableau 19 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Feligen®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
2 mois	TC + FeLV	1	0.67	1	0,67
3 mois	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	1,18 – 1,33	3,35 – 3,65	1,68 – 1,83
15 mois	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	0,47 – 0,53	5,70 – 6,30	1,14 – 1,26
2 ans	TC	0	0	5,70 – 6,30	1,14 – 1,26
3 ans	TC	0	0	5,70 – 6,30	1,14 – 1,26
4 ans	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	0,47 – 0,53	8,05 – 8,95	1,61 – 1,79
5 ans	TC	0	0	8,05 – 8,95	1,61 – 1,79
6 ans	TC	0	0	8,05 – 8,95	1,61 – 1,79
7 ans	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	0,47 – 0,53	10,40 – 11,60	2,08 – 2,32
8 ans	TC	0	0	10,40 – 11,60	2,08 – 2,32
9 ans	TC	0	0	10,40 – 11,60	2,08 – 2,32
10 ans	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	0,47 – 0,53	12,75 – 14,25	2,55 – 2,85
11 ans	TC	0	0	12,75 – 14,25	2,55 – 2,85
12 ans	TC	0	0	12,75 – 14,25	2,55 – 2,85
13 ans	TC + FeLV + R	2,35 – 2,65	0,47 – 0,53	15,10 – 16,90	3,02 – 3,38

Avec ce protocole de vaccination pour un chat d'extérieur, avec la rage, on arrive donc à une quantité cumulée de plus de 3 mg/kg pour un chat de 5 kg, soit le double de la quantité cumulée la plus forte des différents protocoles chez le chien. Or, les chats sont des animaux pour lesquels les ABA sont suspectés de participer à l'apparition de fibrosarcomes.

Dans la gamme Nobivac®, pour la vaccination rage, il existe le Nobivac® Rage avec un rappel annuel en plus des vaccinations vues dans le tableau précédent 17. Ce protocole est présenté dans le tableau numéro 20. Pour le calcul de la quantité d'aluminium administrée en cas de

vaccination contre la leucose et la rage en même temps, on additionne les quantités d'aluminium dans chacun des deux vaccins, soit respectivement : 1 et 0,68 – 1,03 mg par injection, ce qui fait donc 1,68 – 2,03 mg par injection double.

Tableau 20 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Nobivac®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
2 mois	TC + FeLV	1,0	0,67	1,0	0,67
3 mois	TC + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,84 – 1,02	2,68 – 3,03	1,34 – 1,52
15 mois	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	4,36 – 5,06	0,87 – 1,01
2 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	6,04 – 7,09	1,21 – 1,42
3 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	7,72 – 9,12	1,54 – 1,82
4 ans	TC + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	9,40 – 11,15	1,88 – 2,23
5 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	11,08 – 13,18	2,22 – 2,64
6 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	12,76 – 15,21	2,55 – 3,04
7 ans	TC + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	14,44 – 17,24	2,89 – 3,45
8 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	16,12 – 19,27	3,22 – 3,85
9 ans	C + FeLV+ R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	17,80 – 21,30	3,56 – 4,26
10 ans	TC + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	19,48 – 23,33	3,90 – 4,67
11 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	21,16 – 25,36	4,23 – 5,07
12 ans	C + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	22,84 – 27,39	4,57 – 5,48
13 ans	TC + FeLV + R	1,68 – 2,03	0,34 – 0,41	24,52 – 29,42	4,90 – 5,88

Avec ce protocole dans cette gamme, nous arrivons à une quantité cumulée d'aluminium de près de 6 mg/kg.

Dans la gamme Versifel® (de chez Zoetis), on retrouve de l'aluminium uniquement dans le Versiguard® Rabies (Tableau 21). Le Versifel® CVR (équivalent au TC des autres gammes) et le Versifel® FeLV sont les deux vaccins utilisés dans le reste du protocole.

Tableau 21 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole de vaccination TC plus FeLV plus la rage de la gamme Versifel®

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
2 mois	TC + FeLV	0	0	0	0
3 mois	TC + FeLV + R	2	1,0	2,0	1
15 mois	C + FeLV + R	2	0,40	4,0	0,8
2 ans	C + FeLV	0	0	4,0	0,8
3 ans	C + FeLV + R	2	0,40	6,0	1,2
4 ans	TC + FeLV	0	0	6,0	1,2
5 ans	C + FeLV + R	2	0,40	8,0	1,6
6 ans	C + FeLV	0	0	8,0	1,6
7 ans	TC + FeLV + R	2	0,40	10,0	2,0
8 ans	C + FeLV	0	0	10,0	2,0
9 ans	C + FeLV+ R	2	0,40	12,0	2,4
10 ans	TC + FeLV	0	0	12,0	2,4
11 ans	C + FeLV + R	2	0.40	14,0	2,8
12 ans	C + FeLV	0	0	14,0	2,8
13 ans	TC + FeLV + R	2	0,40	16,0	3,2

On retrouve des valeurs de doses cumulées comparables à celles obtenues avec la gamme Feligen®.

Le tableau 22 rassemble les valeurs de doses cumulées obtenues pour les différents protocoles étudiés, permettant de vacciner les chats avec les valences TC, FeLV et rage.

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des quantités d'aluminium (Al^{3+}) cumulées reçues par un chat de taille moyenne pour un protocole vaccinal TC et FeLV et la rage selon la gamme de vaccin utilisée

Gamme vaccinale	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un chat de 5 kg poids adulte
Feligen®	15,10 – 16,90	3,02 – 3,38
Nobivac®	24,52 – 29,42	4,90 – 5,88
Versifel®	16	3,2

Dans les gammes vaccinales, deux sont très proches en termes de quantité cumulées alors que la dernière est plus de trois fois supérieure. Dans tous les cas, ces quantités sont 2 à près de 10 fois supérieures à celles observées chez le chien.

c. Bovin

Pour les bovins, il n'y a pas de protocole vaccinal recommandé par les autorités compétentes, car les vaccins utilisés dans un élevage dépendent de l'épidémiologie de la région ainsi que de l'élevage. Très souvent en pratique, on note que les éleveurs vaccinent contre les pathologies qui sont présentes dans l'élevage ou auxquelles ils ont déjà été confrontés.

Dans ce cadre, pour établir les vaccins étudiés, nous avons choisi de nous intéresser en priorité à ceux dirigés contre les pathologies les plus représentées dans l'arsenal vaccinal : vaccins contre les pathologies respiratoires, vaccins contre la diarrhée virale bovine (BVD), vaccins contre les diarrhées néonatales et vaccins contre la Clostridiose (entérotoxémie). Il existe également plusieurs vaccins contre la fièvre catarrhale ovine (FCO), mais ces vaccins sont utilisés principalement pour l'export ou en cas d'épidémie donc rarement en routine, ils n'apparaitront pas dans le tableau. Les vaccins contre la rhinotrachéite virale bovine (IBR), la fièvre aphteuse et la trichophytose sont également exclus. Les vaccins contre les mammites sont exclus des tableaux à suivre, car aucun des deux disponibles inclus dans cette thèse n'est adjuvé avec un ABA.

Pour les calculs, nous nous baserons sur des femelles (certains vaccins ne concernant que les femelles pendant la gestation). Nous considérerons une vache avec un poids de 50 kg à 2 semaines, 65 kg à 1 mois, 100 kg à 2 mois, 150 kg à 4 mois, 200 kg à 6 mois, 300 kg à 12 mois, 350 kg à 15 mois et 500 kg à 2 ans, avec un poids adulte de 700 kg, pour un âge de mise en réforme vers 7 ans. Pour des raisons de simplicité et de variabilités inter-races très importantes, il n'y a pas de distinction de faite sur cette vache type entre les animaux en filière lait et en filière viande.

Concernant les injections vaccinales réalisées pendant la gestation, c'est le poids adulte de 700 kg qui est retenu. Le passage des ABA vers le fœtus n'est pas connu et celui-ci ne sera donc pas considéré comme étant affecté par cette vaccination. Cependant, rien ne prouve que l'aluminium contenu dans les adjuvants ne peut pas circuler jusqu'au fœtus et cela pourrait entraîner une variation dans les calculs présentés dans les tableaux concernant les vaccins suivants : Trivacton® 6, Scourgard® 3.

Pour le laboratoire Boehringer Ingelheim, entre autres la gamme Bovalto®, il y a plusieurs vaccins disponibles contre les maladies d'intérêt. Pour les diarrhées néonatales, il n'y a qu'un vaccin disponible, le Trivacton® 6. Contre la clostridiose, il n'y a aussi qu'un seul vaccin disponible, le Miloxan®. Contre la pasteurellose, on peut utiliser le Bovalto® Pastobov ou le Bovalto® Respi 3 (qui contient la valence contre la pasteurellose, mais aussi contre le virus respiratoire syncytial bovin et le virus parainfluenza 3) et/ou le Bovalto® Respi 4 (qui contient la valence BVD en plus des valences contenues dans le 3). Les deux vaccins Bovalto® Respi 3 et 4 ont la même quantité d'ABA, ils sont donc présentés dans la même ligne du tableau. Dans le tableau 31 nous allons étudier deux protocoles en partant sur une vaccination la plus complète possible pour avoir une limite maximale, le Trivacton® 6 et le Miloxan® associés au Bovalto® Pastobov, ou le Trivacton® 6 et le Miloxan® associés à un Bovalto® Respi. Pour le Trivacton® 6, on comptera deux injections à la première mise bas (estimée à 2 ans), puis une seule pour les gestations suivantes. On estime

également 5 veaux sur la période de production de la vache, répartis sur les années dans le tableau, car le poids est considéré identique en moyenne sur la période adulte.

Tableau 23 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Boehringer Ingelheim

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte
2 semaines	Bovalto® Respi	8	0,16	8	0,16
	Rien	0	0	0	0
4/5 semaines	Bovalto® Respi + Miloxan®	12,20	0,19	20,20	0,31
	Bovalto® Pastobov + Miloxan®	8,4	0,13	8,40	0,13
8/9 semaines	Miloxan®	4,2	0,042	24,40	0,24
	Bovalto® Pastobov + Miloxan®	8,4	0,084	16,80	0,17
6 mois	Bovalto® Respi	8	0,040	32,40	0,16
	Rien	0	0	16,80	0,084
1 an	Miloxan®	8,4	0,028	40,80	0,14
	Bovalto® Pastobov + Miloxan®	12,6	0,042	29,40	0,098
2 ans	Trivacton® 6 + Miloxan®	15,4	0,031	56,20	0,11
	Bovalto® Pastobov + Trivacton® 6 + Miloxan®	19,6	0,039	49,00	0,098
3 ans	Trivacton® 6 + Miloxan®	11,9	0,017	68,10	0,097
	Bovalto® Pastobov + Trivacton® 6 + Miloxan®	16,1	0,023	65,10	0,093
4 ans	Trivacton® 6 + Miloxan®	11,9	0,017	80,00	0,11
	Bovalto® Pastobov + Trivacton® 6 + Miloxan®	16,1	0,023	81,20	0,12
5 ans	Miloxan®	8,4	0,012	88,40	0,13
	Bovalto® Pastobov + Miloxan®	12,6	0,018	93,80	0,13
6 ans	Trivacton® 6 + Miloxan®	11,9	0,017	100,30	0,14
	Bovalto® Pastobov + Trivacton® 6 + Miloxan®	16,1	0,023	109,90	0,16
7 ans	Trivacton® 6 + Miloxan®	11,9	0,017	112,20	0,16
	Bovalto® Pastobov + Trivacton® 6 + Miloxan®	16,1	0,023	126,00	0,18

Les quantités cumulées d'aluminium apportées par les adjuvants chez les bovins sont relativement faibles en comparaison des autres espèces, sans doute en lien avec le poids beaucoup plus important d'un bovin par rapport aux autres espèces étudiées (excepté les chevaux, qui reçoivent des quantités cumulées assez faibles également, voir tableau 33).

Concernant le laboratoire Intervet/MSD, concernant les valences d'intérêt, on trouve un vaccin contre les pathogènes respiratoires (VRSB, Pi3 et *Manheimia haemolytica*), le Bovilis® Bovigrip, un vaccin contre la BVD le Bovilis® BVD, et un vaccin contre la clostridiose, le Bravoxin®. Concernant les diarrhées néonatales, il y a un vaccin disponible, le Bovilis® Rotavec Corona. Les protocoles associés à ces vaccins sont présentés dans le tableau 24.

Les autres vaccins proposés par ce laboratoire ne contiennent pas d'ABA. Comme pour le précédent tableau, on considère une première mise-bas aux alentours de 2 ans avec 5 veaux répartis sur les années de production de la vache. Pour le Bovilis® Bovigrip, il faut refaire une primo-vaccination avant chaque période à risque, que l'on estime une fois par an à l'approche de l'hiver. Pour le calcul de la quantité d'aluminium, on multipliera par deux celle contenue dans une injection, soit 37,5 mg multipliés par 2, soit 74 mg d'aluminium.

Tableau 24 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Intervet/MSD

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte
2 semaines	Bravoxin® + Bovilis® Bovigrip	43,552 – 45,688	0,87 – 0,91	43,552 – 45,688	0,871 – 0,914
6 semaines	Bravoxin® + Bovilis® Bovigrip	43,552 – 45,688	0,54 – 0,57	87,104 – 91,376	1,089 – 1,142
8 mois	Bovilis® BVD	6 - 9	0,024 – 0,036	93,104 – 100.376	0,372 – 0,402
9 mois	Bovilis® BVD	6 - 9	0,022 – 0,033	99,104 – 109,376	0,360 – 0,398
12 mois	Bravoxin® + Bovilis® Bovigrip	43,552 – 45,688	0,145 – 0,152	142,656 – 155,064	0,476 – 0,517
15 mois	Bovilis® BVD	6 - 9	0,017 – 0,026	148,656 – 164,064	0,425 – 0,469
2 ans	Bravoxin® + Bovilis® Rotavec Corona + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	52,002 – 58,008	0,104 – 0,116	194,658 – 222,072	0,389 – 0,444
3 ans	Bravoxin® + Bovilis® Rotavec Corona + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	52,002 – 58,008	0,074 – 0,083	246,660 – 280,008	0,352 – 0,400
4 ans	Bravoxin® + Bovilis® Rotavec Corona + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	52,002 – 58,008	0,074 – 0,083	298,662 – 338,016	0,427 – 0,482
5 ans	Bravoxin® + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	49.552 – 54.688	0,071 – 0,078	348,214 – 392,704	0,497 – 0,561
6 ans	Bravoxin® + Bovilis® Rotavec Corona + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	52,002 – 58,008	0,074 – 0,083	400,216 – 450,712	0,572 – 0,644
7 ans	Bravoxin® + Bovilis® Rotavec Corona + Bovilis® BVD + Bovilis® Bovigrip	52,002 – 58,008	0,074 – 0,083	452,218 – 508,720	0,646 – 0,727

Concernant ce protocole, les quantités cumulées d'aluminium sont supérieures à celles vues précédemment, mais elles restent dans les mêmes valeurs, voire inférieures à celles obtenues chez les carnivores domestiques.

Concernant le laboratoire Ceva, on trouve peu de vaccins ayant une AMM pour les bovins, dont seulement deux possédant un ABA, Coglamune® et Coglavax®, les deux permettant de lutter contre la clostridiose. Le Coglavax® contient plus de souches différentes de Clostridies. Les deux vaccins ne contenant pas la même quantité d'aluminium, ils sont tous les deux présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Ceva

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte
2 semaines	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,055 – 0,083	2,76 – 4,15	0,055 – 0,083
	Coglavax®	4,15 – 5,54	0,083 – 0,11	4,15 – 5,54	0,083 – 0,11
6 semaines	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,034 – 0,052	5,52 – 8,30	0,069 – 0,10
	Coglavax®	4,15 – 5,54	0,052 – 0,069	8,30 – 11,08	0,10 – 0,14
1 an	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,018 – 0,028	11,04 – 16,60	0,037 – 0,055
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,028 – 0,037	16,60 – 22,16	0,055 – 0,074
2 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,011 – 0,017	16,56 – 24,90	0,024 – 0,036
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,017 – 0,022	24,90 – 33,24	0,036 – 0,047
3 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,0079 – 0,012	22,08 – 33,20	0,032 – 0,047
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,012 – 0,016	33,20 – 44,32	0,047 – 0,063
4 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,0079 – 0,012	27,60 – 41,50	0,039 – 0,059
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,012 – 0,016	41,50 – 55,40	0,059 – 0,079
5 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,0079 – 0,012	33,12 – 49,80	0,047 – 0,071
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,012 – 0,016	49,80 – 66,48	0,071 – 0,095
6 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,0079 – 0,012	38,64 – 58,10	0,055 – 0,083
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,012 – 0,016	58,10 – 77,56	0,083 – 0,11
7 ans	Coglamune®	5,52 – 8,30	0,0079 – 0,012	44,16 – 66,40	0,063 – 0,095
	Coglavax®	8,30 – 11,08	0,012 – 0,016	66,40 – 88,64	0,095 – 0,13

Pour ce protocole, on arrive encore à des quantités cumulées d'aluminium relativement faible en comparant aux autres espèces.

Concernant le laboratoire Zoetis, toutes les valences retenues pour cette thèse sont disponibles dans leurs vaccins. Cependant, le vaccin ne contenant que la BVD ne sera pas étudié dans le tableau, car il ne contient pas d'ABA. Nous allons étudier dans le tableau 26 un protocole complet. On trouve le vaccin contre la pasteurellose (Rispoval® Pasteurella), le vaccin contre les maladies respiratoires Pi3 et VRSB (Rispoval® 2 ou 3, le 3 contenant la BVD mais sans modification de la quantité d'aluminium présente), le vaccin contre les diarrhées néonatales (Scourgard® 3) et le vaccin contre la clostridiose (Covexin® 10). Pour les vaccins Rispoval®, la

longévité de l'immunité n'est pas connue, mais la RCP recommande de vacciner avant chaque période à risque, nous allons donc partir sur une vaccination annuelle après la primo-vaccination pour les calculs à suivre. Pour le vaccin Rispoval® Pasteurella il n'y a pas de calendrier vaccinal établi au-delà de la primo-vaccination. Cependant, la RCP indique une durée d'immunité de 4 mois, nous considèrerons donc qu'il est nécessaire de refaire cette vaccination annuellement avant chaque période à risque pour les calculs du tableau.

Pour le Scourgard® 3, on comptera deux injections à la première mise bas (estimée à 2 ans), puis une seule pour les gestations suivantes. On estime également 5 veaux sur la période de production de la vache, répartis sur les années dans le tableau sans incidence, car le poids est considéré identique en moyenne sur la période adulte.

Tableau 26 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un bovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Zoetis

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un bovin de 700 kg poids adulte
2 semaines	Covexin® 10	6,06 – 8,18	0,12 – 0,16	6,06 – 8,18	0,12 – 0,16
6 semaines	Covexin® 10	6,06 – 8,18	0,075 – 0,10	12,12 – 16,36	0,15 – 0,20
3 mois	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella	26,94	0,22	39,06 – 43,30	0,31 – 0,35
4 mois	Rispoval® 2 ou 3	24,36	0,16	63,42 – 67,66	0,42 – 0,45
12 mois	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Covexin® 10	33,00 – 35,12	0,11 – 0,12	93,42 – 102,78	0,31 – 0,34
2 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Scourgard® 3 + Covexin® 10	40,308 – 42,428	0,081 – 0,085	133,728 – 145,208	0,27 – 0,29
3 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Scourgard® 3 + Covexin® 10	40,308 – 42,428	0,058 – 0,061	174,036 – 187,636	0,25 – 0,27
4 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Scourgard® 3 + Covexin® 10	40,308 – 42,428	0,058 – 0,061	214,344 – 230,064	0,31 – 0,33
5 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Covexin® 10	33,00 – 35,12	0,047 – 0,050	247,344 – 265,184	0,35 – 0,38
6 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Scourgard® 3 + Covexin® 10	40,308 – 42,428	0,058 – 0,061	287,652 – 307,612	0,41 – 0,44
7 ans	Rispoval® 2 ou 3 + Rispoval® Pasteurella + Scourgard® 3 + Covexin® 10	40,308 – 42,428	0,058 – 0,061	327,960 – 350,040	0,47 – 0,50

Pour les bovins, les variations importantes de protocole vaccinal d'un élevage à un autre, voire même d'un animal à un autre selon sa destination, font qu'il est compliqué d'obtenir un unique protocole permettant de comparer les différentes gammes entre elles. Cependant, on note que même en utilisant simultanément tous les vaccins d'une même gamme contre les maladies classiques, on arrive principalement à des doses inférieures ou égales à celles obtenues par la vaccination des chiens et des chats.

Ces valeurs sont cependant indicatives, car les éleveurs et les vétérinaires peuvent très bien être amenés à utiliser des vaccins de gammes différentes, ce qui peut entraîner une augmentation ou une diminution de la quantité cumulée d'aluminium reçue.

Les mêmes problèmes d'imprécision due à l'absence de protocole constant de vaccination se retrouvent chez l'ensemble des animaux de rente.

d. Ovin

Chez les ovins, on trouve des vaccins disponibles contre la fièvre aphteuse, la Fièvre Catarrhale Ovine (FCO), la salmonellose, la pasteurellose, la chlamydiose, la toxoplasmose, l'ecthyma contagieux et la clostridiose. Les vaccins contre la fièvre aphteuse et la FCO sont principalement utilisés en cas d'épidémie et n'ont pas vocation à être utilisé de façon régulière. Ils ne seront donc pas inclus dans les tableaux à suivre. Les vaccins contre la chlamydiose seule, la toxoplasmose et l'ecthyma contagieux n'apparaissent pas dans les tableaux, car ils ne contiennent pas d'ABA. Les vaccins restants, contre la pasteurellose, la clostridiose et la salmonellose sont étudiés dans les tableaux 27.1 et 27.2.

Dans les tableaux 27.1 et 27.2, deux protocoles seront étudiés. Dans chaque protocole on trouve le vaccin contre la pasteurellose (Ovilis® Pastovax), le vaccin contre la clostridiose (Coglamune®). Il y a deux vaccins contre la salmonellose disponibles, le Salmopast®, ainsi que le vaccin Inmeva® qui permet aussi de développer l'immunité contre la chlamydiose. Pour les injections à plus de 1 vaccin, les quantités d'aluminium de chaque vaccin ont été additionnées directement dans le tableau.

Pour les calculs, nous nous sommes basés sur un mouton adulte avec un poids de 80 kg, et un âge à la réforme aux alentours de 8 ans (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2019a). On considère que le mouton pèse 4 kg à une semaine, 5 kg à deux semaines, 9 kg à un mois, 15 kg à six semaines, 30 kg à trois mois, 40 kg à cinq mois, 45 kg à six mois, 65 kg à un an et 80 kg ensuite. Concernant les dates de vaccination, le Salmopast® est refait à un an, soit 6 mois après la fin de la primo-vaccination pour simplifier le tableau (compatible avec la RCP qui indique un an maximum entre chaque rappel).

Tableau 27.1 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un ovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la salmonellose, la clostridiose et la pasteurellose (1/2)

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un ovin de 80 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un ovin de 80 kg poids adulte
1 semaine	Salmopast®	0,7	0,18	0,7	0,18
	Rien	0	0	0	0
2 semaines	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,55 – 0,83	3,46 – 4,85	0,69 – 0,97
	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,55 – 0,83	2,76 – 4,15	0,55 – 0,83
4 semaines	Salmopast®	0,7	0,078	4,16 – 5,55	0,46 – 0,62
	Rien	0	0	2,76 – 4,15	0,55 – 0,83
6 semaines	Coglamune® + Ovilis® Pastovax	4,65 – 6,46	0,31 – 0,43	8,81 – 12,01	0,59 – 0,80
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax	4,65 – 6,46	0,31 – 0,43	7,41 – 10,61	0,49 – 0,71
3 mois	Ovilis® Pastovax	1,89 – 2,31	0,063 – 0,077	10,70 – 14,32	0,36 – 0,48
	Ovilis® Pastovax	1,89 – 2,31	0,063 – 0,077	9,30 – 12,92	0,31 – 0,43
5 mois	Inmeva®	5,29	0,13	15,99 – 19,61	0,40 – 0,49
	Rien	0	0	9,30 – 12,92	0,23 – 0,32
6 mois	Inmeva®	5,29	0,12	21,28 – 24,90	0,47 – 0,55
	Rien	0	0	9,30 – 12,92	0,21 – 0,29
1 an	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,15 – 0,18	31,22 – 36,65	0,48 – 0,56
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,093 – 0,12	15,35 – 20,78	0,24 – 0,32
2 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	41,16 – 48,40	0,51 – 0,61
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	21,40 – 28,64	0,27 – 0,36
3 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	51,10 – 60,15	0,64 – 0,75
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	27,45 – 36,50	0,34 – 0,46
4 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	61,04 – 71,90	0,76 – 0,90
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	33,50 – 44,36	0,42 – 0,55

Tableau 28 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un ovin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la salmonellose, la clostridiose et la pasteurellose (2/2)

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un ovin de 80 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un ovin de 80 kg poids adulte
5 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	70,98 – 83,65	0,89 – 1,05
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	39,55 – 52,22	0,49 – 0,65
6 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	80,92 – 95,40	1,01 – 1,19
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	45,60 – 60,08	0,57 – 0,75
7 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	90,86 – 107,15	1,14 – 1,34
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	51,65 – 67,94	0,65 – 0,85
8 ans	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Inmeva®	9,94 – 11,75	0,12 – 0,15	100,80 – 118,90	1,26 – 1,49
	Coglamune® + Ovilis® Pastovax + Salmopast®	6,05 – 7,86	0,076 – 0,098	57,70 – 75,80	0,72 – 0,95

On arrive donc rapidement à des quantités cumulées importantes d'aluminium chez les ovins, surtout étant donné qu'il s'agit là de calculs pour un mouton de grande taille, 80 kg, et que les quantités au kg seront donc plus importantes chez les animaux de plus petit gabarit.

e. Caprin

Concernant les caprins, il n'y a que très peu de vaccins ayant une AMM en permettant l'utilisation dans l'espèce. Les vaccins disponibles sont pour les maladies suivantes : la clostridiose (Coglamune®), l'ecthyma contagieux (Ecthybel®), la salmonellose (Salmopast®), la rage (Versiguard® Rabies), et les mammites (Vimco®). Les vaccins contre les mammites et l'ecthyma sont exclus du tableau suivant, car ils ne contiennent pas d'ABA. La vaccination contre la rage ne sera pas présentée, car elle est anecdotique dans l'espèce caprine. Dans le tableau 28, le protocole présenté correspond à une vaccination contre la clostridiose et la salmonellose.

Pour le poids, c'est une chèvre de 70 kg poids adulte qui a été choisi, soit un poids de 5 kg à 1 semaine, 6 kg à 2 semaines, 9 kg à 4 semaines, 15 kg à deux mois, 50 kg à 1 an. La moyenne

d'âge des chèvres de réforme à l'abattoir étant de 4 ans, ce sera l'âge limite considéré dans le tableau (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2019b).

Tableau 29 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un caprin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la clostridiose et la salmonellose

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un caprin de 70 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un caprin de 70 kg poids adulte
1 semaine	Salmopast®	0,7	0,14	0,7	0,14
2 semaines	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,46 – 0,69	3,46 – 4,85	0,58 – 0,81
4 semaines	Salmopast®	0,7	0,078	4,16 – 5,55	0,46 – 0,62
2 mois	Coglamune®	2,76 – 4,15	0,18 – 0,28	6,92 – 9,70	0,46 – 0,65
1 an	Salmopast® + Coglamune®	4,16 – 5,55	0,083 – 0,11	11,08 – 15,25	0,22 – 0,31
2 ans	Salmopast® + Coglamune®	4,16 – 5,55	0,059 – 0,079	15,24 – 20,80	0,22 – 0,30
3 ans	Salmopast® + Coglamune®	4,16 – 5,55	0,059 – 0,079	19,4 – 26,35	0,28 – 0,38
4 ans	Salmopast® + Coglamune®	4,16 – 5,55	0,059 – 0,079	23,56 – 31,9	0,34 – 0,46

On reste ici sur des quantités cohérentes avec celles reçues par les bovins, mais avec une longévité plus courte. Comme sur les ovins, 70 kg représente un poids élevé pour une chèvre, et de nombreux caprins plus petits peuvent donc être exposés à des quantités cumulées plus importantes.

f. Porcin

Parmi les nombreuses maladies pour lesquelles il existe un vaccin chez le porc, plusieurs sont exclues de la suite de cette partie, car il n'existe aucun vaccin contenant un ABA, ils ne seront donc pas apparents pour ne pas surcharger les tableaux. C'est le cas de la salmonellose, la grippe porcine, la maladie de Glasser, le SDRP, l'actinobacillose, et la rhinite atrophique progressive. D'autres maladies sont exclues, car l'utilisation des vaccins est ponctuelle, en cas d'épidémie dans la région, comme la rage, la fièvre aphteuse ou encore la peste porcine. Concernant la maladie d'Aujeszky, elle est également exclue, car elle ne concerne que les élevages extérieurs dans les zones à risque. Deux autres maladies sont exclues : l'iléite et la maladie de l'œdème, car les vaccins fonctionnent avec une unique injection, dont la quantité d'aluminium reste faible face au reste du protocole vaccinal complet.

L'animal pris en compte dans les tableaux sera une truie, car plusieurs vaccins ne sont utilisables que sur les femelles pendant la reproduction. Le poids adulte est estimé aux alentours de 200 kg, avec un poids à 2 semaines de 4,5 kg, 20 kg à huit semaines, 100 kg à six mois, 130 kg à 7 mois, 160 kg à 10 mois, 170 kg à 11 mois ainsi qu'une première mise-bas aux alentours d'un an à 180 kg. L'âge moyen des truies de réforme à l'abattoir étant de 33 mois, le tableau ira

jusqu'à 3 ans et on comptera 5 mises bas sur la carrière de la truie, soit une tous les 6 mois entre 1 et 3 ans.

Pour le laboratoire Ceva, dans les vaccins d'intérêt contenant des ABA on trouve le Parvoruvax® contre la parvovirose et l'érysipèle, ainsi que le Coglamune® contre la clostridiose et les vaccins Enteroporc® Coli ou Coli Ac pour les femelles gestantes qui permettent d'immuniser le porcelet respectivement contre les diarrhées à *Escherichia coli* et contre les diarrhées à *E. coli* et à *Clostridium perfringens*. Le problème d'établir un protocole avec ces trois vaccins est qu'il n'y a pas de précisions sur l'immunité de la mère pour les vaccins Enteroporc® et pas de précisions sur la durée d'immunité chez les porcelets pour le Coglamune® qui peut également être utilisé pendant la gestation. Il est donc difficile de savoir si on peut utiliser les trois vaccins en même temps ou si deux seulement suffisent pour protéger la truie. Dans le tableau 29, le choix a été fait de ne proposer qu'un seul protocole, en utilisant l'Enteroporc® Coli, qui n'agit que sur les *E. coli* et n'est donc pas présent dans un des deux autres vaccins étudiés. Ce choix n'impacte en rien les calculs, car l'Enteroporc® Coli et l'Enteroporc® Coli Ac utilisent tous les deux la même quantité d'aluminium. Pour la vaccination contre la parvovirose et l'érysipèle, le vaccin n'a pas de minimum d'âge, cependant il est déconseillé de le faire avant 6 mois à cause du risque de persistance d'anticorps maternels, et la primo-vaccination doit être terminée au moins une semaine avant la saillie.

Tableau 30 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Ceva

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte
2 semaines	Coglamune®	1,38 – 2,08	0,31 – 0,46	1,38 – 2,08	0,31 – 0,46
8 semaines	Coglamune®	1,38 – 2,08	0,069 – 0,10	2,76 – 4,16	0,14 – 0,21
6 mois	Parvoruvax®	4,2	0,042	6,96 – 8,36	0,070 – 0,084
7 mois	Parvoruvax®	4,2	0,032	11,16 – 12,56	0,086 – 0,097
11 mois	Enteroporc® Coli	4	0,024	15,16 – 16,56	0,089 – 0,097
1 an	Coglamune® + Parvoruvax®	13,72 – 16,50	0,076 – 0,096	28,88 – 33,06	0,16 – 0,18
1 an et demi	Enteroporc® Coli + Parvoruvax®	8,2	0,041	37,08 – 41,26	0,19 – 0,21
2 ans	Coglamune® + Enteroporc® Coli + Parvoruvax®	13,72 – 16,50	0,069 – 0,083	50,80 – 57,76	0,25 – 0,29
2 an et demi	Enteroporc® Coli + Parvoruvax®	8,2	0,041	59,00 – 65,96	0,30 – 0,33
3 ans	Coglamune® + Enteroporc® Coli + Parvoruvax®	13,72 – 16,50	0,069 – 0,083	72,72 – 82,46	0,36 – 0,41

Concernant le laboratoire Boehringer Ingelheim, il n'y a qu'un seul vaccin disponible dans les maladies d'intérêt, contenant un ABA, le Neocolipor®, à destination des femelles gestantes pour protéger les porcelets à naître contre les diarrhées à *E. coli*, (Tableau 30).

Tableau 31 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Boehringer Ingelheim

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte
11 mois	Neocolipor®	1,4	0,0082	1,4	0,0082
1 an	Neocolipor®	1,4	0,0078	2,8	0,016
1 an et demi	Neocolipor®	1,4	0,0070	4,2	0,021
2 ans	Neocolipor®	1,4	0,0070	5,6	0,028
2 an et demi	Neocolipor®	1,4	0,0070	7,0	0,035
3 ans	Neocolipor®	1,4	0,0070	8,4	0,042

Pour le laboratoire Boehringer, il existe des vaccins contre les autres maladies vues pour cette espèce, mais sans ABA, ce qui conduit à un taux final très faible en comparaison d'autres laboratoires comme Ceva.

Pour le laboratoire Intervet/MSD, il n'y aura pas de tableau, car dans les maladies d'intérêt, il n'y a qu'un seul vaccin disponible contenant un ABA, le Porcilis® PCV M HYO qui permet de vacciner contre la circovirose et la mycoplasmose. Or, ce vaccin n'a pas de rappel, il n'est fait qu'en deux injections, pour un total de 2 mg d'aluminium sur ces deux injections. Ce qui sur un adulte représente 0,01 mg/kg, une quantité très faible par rapport aux autres protocoles.

Parmi les autres laboratoires commercialisant des vaccins à destination des porcins, le laboratoire Hipra commercialise plusieurs vaccins contre les maladies d'intérêts contenant un ABA (Tableau 31). Un vaccin contre l'érysipèle et la parvovirose, le Eryseng® Parvo, un vaccin contre les diarrhées néonatales à *E. coli* et à *C. perfringens*, Suiseng® Coli C, et un dernier vaccin, agissant aussi contre les diarrhées néonatales à *Clostridium* mais une autre souche de *C. perfringens* et *C. difficile,* le Suiseng® Diff/A. Le tableau 31 présente un protocole utilisant les trois vaccins sur le même animal.

Tableau 32 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par une truie de taille moyenne pour un protocole de vaccination chez les laboratoires Hipra

Âge de la vaccination	Vaccins	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un porcin de 200 kg poids adulte
6 mois	Eryseng® Parvo	5,29	0,053	5,29	0,053
7 mois	Eryseng® Parvo	5,29	0,041	10,58	0,081
10 mois	Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	11,7	0,073	22,28	0,14
11 mois	Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	11,7	0,069	33,98	0,20
1 an	Eryseng® Parvo	5,29	0,029	39,27	0,22
1 an et demi	Eryseng® Parvo + Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	16,99	0,085	56,26	0,28
2 ans	Eryseng® Parvo + Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	16,99	0,085	73,25	0,37
2 an et demi	Eryseng® Parvo + Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	16,99	0,085	90,24	0,45
3 ans	Eryseng® Parvo + Suiseng® Coli C + Suiseng® Diff/A	16,99	0,085	107,23	0,54

C'est le protocole qui apporte la plus grande quantité cumulée d'aluminium, chez la truie. Cependant, les valeurs restent cohérentes avec ce qui est observé dans les autres espèces.

g. Lapin

Pour les lapins, il y a très peu de vaccins disponibles en France, cela est probablement lié au fait qu'il y a très peu de maladies contre lesquels les lapins sont vaccinés, qu'ils soient d'élevage ou de compagnie. Dans les maladies contre lesquelles on vaccine les lapins, on note la myxomatose, contre laquelle tous les vaccins disponibles sont sans ABA. On note également la maladie virale hémorragique (VHD), contre laquelle on trouve deux vaccins de deux laboratoires différents contenant des ABA. La dernière pathologie est la clostridiose, contre laquelle il existe un seul vaccin ayant une AMM lapin, des laboratoires Ceva, qui contient un ABA.

Dans le cadre de l'étude d'exposition de cette thèse, nous allons réaliser 4 protocoles différents. Un protocole avec uniquement la vaccination VHD pour les deux vaccins (Fatrovax® VHD et Filavac® VHD K C + V), un protocole avec uniquement la vaccination contre la clostridiose (Coglamune®), et un protocole pour des animaux recevant les deux vaccinations en même temps.

Pour cette thèse, nous allons étudier ces protocoles pour un lapin de taille moyenne, aux alentours de 3 kg en poids adulte. Nous estimons un poids à 10 jours aux alentours de 150 gr, un poids à 2 semaines de 220 gr, un poids à 28 jours à 450 gr environ, 500 gr à 7 semaines, et un

poids de 850 gr à 10 semaines, ainsi qu'une durée de vie de 10 ans environ (LEBAS François, 2016).

Dans les tableaux 32.1 et 32.2, pour le protocole VHD et VHD + clostridiose, le premier chiffre correspond au vaccin Fatrovax® et le second au vaccin Filavac®.

Tableau 33 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un lapin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la VHD et la clostridiose (1/2)

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un lapin de 3 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un lapin de 3 kg poids adulte
2 semaines	Clostridiose	1,38 – 2,08	6,27 – 9,45	1,38 – 2,08	6,27 – 9,45
	VHD				
	VHD + Clostridiose	1,38 – 2,08 (Clostridiose uniquement)	6,27 – 9,45	1,38 – 2,08	6.27 – 9.45
28 jours	Clostridiose				
	VHD	0,83 // Non utilisable	1,84 // Non utilisable	0,83 // Non utilisable	1,84 // Non utilisable
	VHD + Clostridiose	0,83 // Non utilisable (VHD uniquement)	1,84 // Non utilisable (VHD uniquement)	2,21 – 2,91 // 1,38 – 2,08	4,91 – 6,47 // 3,07 – 4,62
7 semaines	Clostridiose	1.38 – 2,08	2,76 – 4,16	2,76 – 4,16	5,52 – 8,32
	VHD				
	VHD + Clostridiose	1,38 – 2,08 (Clostridiose uniquement)	2,76 – 4,16	3,59 – 4,99 // 2,76 – 4,16	7,18 – 9,98 // 5,52 – 8,32
10 semaines	Clostridiose				
	VHD	Déjà fait // 0,35	Déjà fait // 0,41	0,83 // 0,35	0,98 // 0,35
	VHD + Clostridiose	Non utilisable // 0,35	Non utilisable // 0,41	3,59 – 4,99 // 3,11 – 4,51	4,22 – 5,87 // 3,66 – 5,31
1 an	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	4,14 – 6,24	1,38 – 2,08
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	1,66 // 0,70	0,55 // 0,23
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	5,80 – 7,90 // 4,84 – 6,94	1,93 – 2,63 // 1,61 – 2,31
2 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	5,52 – 8,32	1,84 – 2,77
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	2,49 // 1,05	0,83 // 0,35
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	8,01 – 10,80 // 6,57 – 9,37	2,67 – 3,60 // 2,19 – 3,12
3 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	6,90 – 10,40	2,30 – 3,47
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	3,32 // 1,40	1,11 // 0,47
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	10,22 – 13,72 // 8,30 - 11,80	3,41 – 4,57 // 2,77 – 3,93
4 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	8,28 – 12,48	2,76 – 4,16
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	4,15 // 1,75	1,38 // 0,58
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	12,43 – 16,63 // 10,03 – 14,23	4,14 – 5,54 // 3,34 – 4,74

Tableau 34 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un lapin de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre la VHD et la clostridiose (2/2)

Âge de la vaccination	Valences	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un lapin de 3 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un lapin de 3 kg poids adulte
5 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	9,66 – 14,56	3,22 – 4,85
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	4,98 // 2,10	1,66 // 0,7
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	14,64 –19,54 // 11,76 – 16,66	4,88 – 6,51 // 3,92 – 5,55
6 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	11,04 – 16,64	3,68 – 5,55
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	5,81 // 2,45	1,94 // 0,82
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	16,85 – 22,45 // 13,49 – 19,09	5,62 – 7,48 // 4,50 – 6,36
7 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	12,42 – 18,72	4,14 – 6,24
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	6,64 // 2,80	2,21 // 0,93
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	19,06 – 25,36 // 15,22 – 21,52	6,35 – 8,45 // 5,07 – 7,17
8 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	13,80 – 20,80	4,60 – 6,93
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	7,47 // 3,15	2,49 // 1,05
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	21,21 – 28,27 // 16,95 – 23,95	7,07 – 9,42 // 5,65 – 7,98
9 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	15,18 – 22,88	5,06 – 7,63
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	8,30 // 3,50	2,77 // 1,17
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	23,48 – 31,18 // 18,68 – 26,38	7,83 – 10,39 // 6,23 – 8,79
10 ans	Clostridiose	1,38 – 2,08	0,46 – 0,69	16,56 – 24,96	5,52 – 8,32
	VHD	0,83 // 0,35	0,28 // 0,12	9,13 // 3,85	3,04 // 1,28
	VHD + Clostridiose	2,21 – 2,91 // 1,73 – 2,43	0,74 – 0,97 // 0,58 – 0,81	25,69 – 34,09 // 20,41 – 28,81	8,56 – 11,36 // 6,80 – 9,60

Pour l'un des vaccins étudiés, le Filavac®, les quantités cumulées reçues sont équivalentes à celles reçues par les chiens ou les chats par exemple. Cependant pour les autres protocoles, elles sont largement (jusqu'à 10 fois) supérieures.

h. Équin

Chez les chevaux, bien qu'il existe de nombreuses maladies contre lesquelles ils puissent être vaccinés, il n'y a que deux maladies contre lesquelles les vaccins utilisent un ABA. La première est la rage, qui ne sera pas présenté dans le tableau suivant, car la vaccination rage est peu pratiquée en France. La seconde est le tétanos, contre lequel il existe le vaccin Equip® T et le vaccin Equip® FT (qui fait également la grippe équine), qui utilisent un ABA. Il n'y aura qu'un seul vaccin présenté dans le tableau 33, car les deux vaccins ont le même protocole vaccinal et comprennent la même quantité d'aluminium.

Pour les calculs, nous utilisons un cheval de 500 kg poids adulte, soit 225 kg à 5 mois, 250 kg à 6 mois, 400 kg à un an et demi. On estime une durée de vie à 25 ans, pour un usage de loisir et non de consommation.

Tableau 35 : Doses cumulées d'aluminium (Al^{3+}) reçues par un cheval de taille moyenne pour un protocole de vaccination contre le tétanos

Âge de la vaccination	Valence	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) reçue (mg/kg) pour un cheval de 500 kg poids adulte	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg)	Quantité d'aluminium (Al^{3+}) cumulée (mg/kg) pour un cheval de 500 kg poids adulte
5 mois	Tétanos	4,5 – 5,5	0,020 – 0,024	4,5 – 5,5	0,020 – 0,024
6 mois	Tétanos	4,5 – 5,5	0,018 – 0,022	9,0 – 11,0	0,036 – 0,044
18 mois	Tétanos	4,5 – 5,5	0,011 – 0,014	13,5 – 16,5	0,034 – 0,041
4 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	18,0 – 22,0	0,036 – 0,044
7 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	22,5 – 27,5	0,045 – 0,055
10 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	27,0 – 33,0	0,054 – 0,066
13 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	31,5 – 38,5	0,063 – 0,077
16 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	36,0 – 44,0	0,072 – 0,088
19 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	40,5 – 49,5	0,081 – 0,099
22 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	45,0 – 55,0	0,090 – 0,11
25 ans	Tétanos	4,5 – 5,5	0,009 – 0,011	49,5 – 60,5	0,099 – 0,12

Chez les chevaux, les valeurs de doses cumulées sont relativement faibles pour un cheval de poids moyen.

Il existe une grande variété de vaccins faisant appel à des ABA, et autant de protocoles différents, protégeant contre un panel de maladie. Une sélection a été faite dans ces protocoles, pour les différentes espèces.

D. Comparaison inter-espèces de l'exposition à l'aluminium par la vaccination

Afin de comparer les doses cumulées reçues par les différentes espèces, on prend pour chaque espèce le protocole apportant la plus faible quantité d'aluminium et celui apportant la plus forte quantité pour avoir les extrêmes (Tableau 34). Il est difficile de comparer les résultats puisqu'ils sont obtenus pour différents protocoles vaccinaux, cependant ils permettent de donner une tendance générale de l'exposition des différentes espèces à l'aluminium par les vaccins reçus.

La quantité minimale choisie ici est celle du protocole vaccinal amenant le moins d'aluminium. Cependant, dans la plupart des cas, il existe des moyens d'obtenir certains de ces protocoles avec uniquement des vaccins sans ABA.

Tableau 36 : Comparaison inter-espèces entre les quantités cumulées d'aluminium (Al^{3+}) maximales et minimales entre les différents protocoles étudiés

Espèce	Quantité cumulée d'aluminium (Al^{3+}) minimale entre les différents protocoles en mg	Quantité cumulée d'aluminium (Al^{3+}) minimale entre les différents protocoles rapportée au poids de l'espèce concernée (en mg/kg)	Quantité cumulée d'aluminium (Al^{3+}) maximale entre les différents protocoles en mg	Quantité cumulée d'aluminium (Al^{3+}) maximale entre les différents protocoles rapportée au poids de l'espèce concernée (en mg/kg)
Chien	7,8	0,31	35,2 – 40,8	1,41 – 1,63
Chat	7	1,4	24,52 – 29,42	4,90 – 5,88
Bovin	66,4	0,095	508,072	0,727
Ovin	138,8	1,73	152,7	1,91
Caprin	23,56	0,34	31,9	0,46
Porcin	8,4	0,042	107,23	0,54
Lagomorphe	20,41	6,80	34,09	11,36
Équin	49,5	0,099	60,5	0,12

On constate que les quantités cumulées au sein d'une même espèce sont très variables, pouvant aller du simple à plus de 10 fois la dose pour certains protocoles. On note également que plus les animaux vaccinés sont de petits gabarits (chats et lagomorphes notamment), plus les quantités cumulées d'aluminium sont importantes par rapport aux autres espèces (Figure 6).

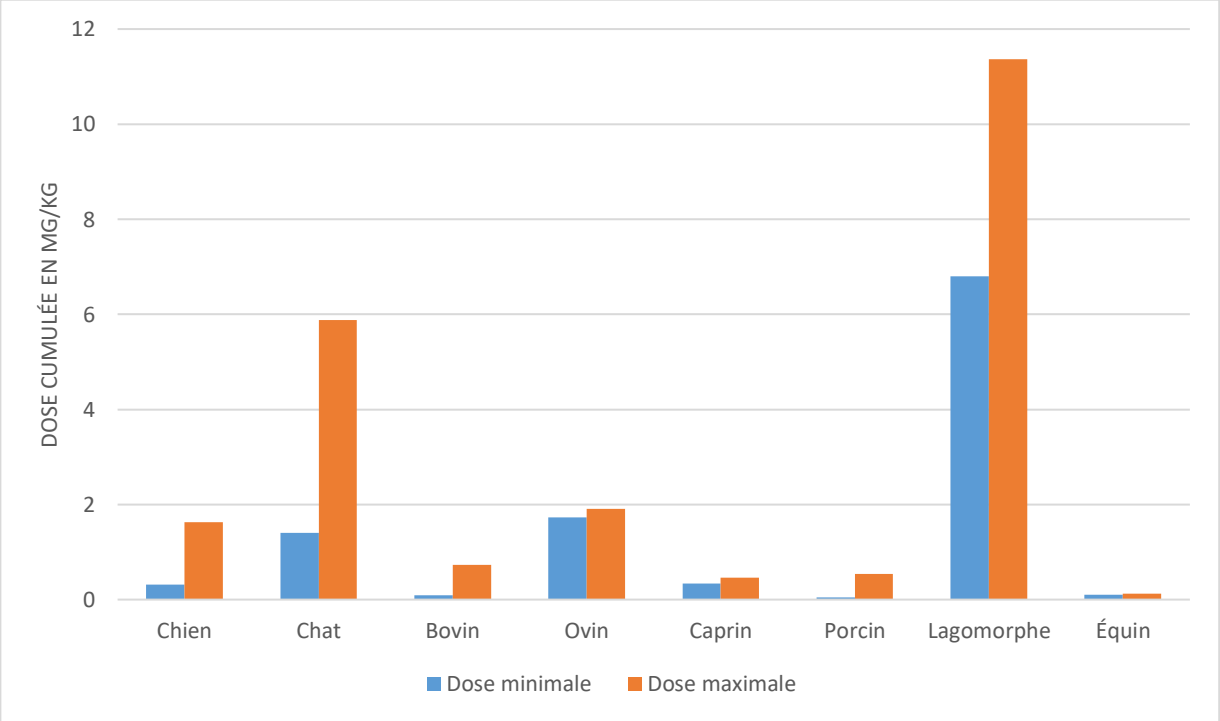

Figure 6 : Comparaison inter-espèces entre les quantités cumulées d'aluminium (Al^{3+}) maximales et minimales

A l'exception des ovins, qui sont susceptibles de recevoir des quantités cumulées d'aluminium via les ABA plus importantes, on constate effectivement que plus le poids de l'animal vacciné est élevé, plus la dose cumulée est faible quand elle est rapportée en mg/kg.

Ce sont les équidés qui reçoivent le moins d'aluminium en quantité cumulée, malgré le fait que leur longévité étant la plus importante, cela augmente la quantité reçue. Chez les équidés, la quantité d'aluminium dans les vaccins semble plus faible que pour les autres espèces, ajouté au fait qu'il y a moins de maladies communes contre lesquelles ils sont vaccinés. Lapin et Caprins reçoivent en cumuler quasiment la même quantité alors qu'un lapin est beaucoup plus petit qu'une chèvre. L'espèce qui en reçoit le plus en termes de quantité cumulée est l'espèce bovine, mais leur poids imposant fait que la dose rapportée en mg/kg est beaucoup plus faible que pour les autres espèces. Parmi les plus petits animaux, le calcul pour le chien étant basé sur un animal de 25 kg, les chats et les lapins, on constate que ce sont ceux qui reçoivent la plus forte dose d'aluminium via la vaccination, jusqu'à près de 10 fois plus par rapport à d'autres espèces.

E. Discussion

Les résultats présentés sont une estimation des quantités cumulées d'aluminium par la vaccination pour différentes espèces. Si les protocoles sont assurés pour les chiens et les chats, avec les recommandations officielles émises, les possibilités sont infinies pour les autres espèces et il est compliqué d'obtenir un chiffre précis.

De plus, les quantités utilisées pour les calculs sont celles indiquées sur les RCP. Or, il a été montré en médecine humaine que les quantités d'aluminium effectivement présentes dans les vaccins, pouvaient grandement varier par rapport à ce qui était indiqué sur le RCP (Shardlow *et al.*, 2021). On peut alors supposer que le même phénomène est présent dans les vaccins vétérinaires.

De plus, les RCP en médecine vétérinaire sont parfois imprécises. Entre la variété des modalités utilisées pour donner la quantité (hydroxyde d'aluminium exprimé en mg de produit alors même que sur la notice du produit il n'est indiqué qu'une quantité d'aluminium en mg/mL), qui ne fait que compliquer les calculs), et les imprécisions (pour certains vaccins il n'est indiqué qu'une quantité minimale d'aluminium, sans que l'on sache jusqu'à quelle quantité cela peut aller). On a donc des variations qui peuvent être très importantes, entre les RCP et la réalité. Il pourrait être intéressant de vérifier la cohérence entre les RCP, et les quantités effectivement présentes dans les vaccins grâce à une étude de dosage randomisé sur différents lots de vaccins et la comparaison des résultats obtenus avec les indications des RCP.

Les quantités d'aluminium dans les vaccins sont donc très variables selon les protocoles, mais également imprécises. Compte tenu des études réalisées sur les ABA et les doses parfois importantes constatées, les EI rapportés concernant les vaccins sont à considérer pour évaluer l'impact des ABA sur leur apparition. En effet, les études récentes parlent du syndrome ASIA, ou d'autres impacts sur l'organisme liés aux ABA, comme présenté dans la première partie. Il est donc important de s'intéresser aux déclarations d'EI, et donc à la pharmacovigilance, pour évaluer un possible lien entre la présence d'un ABA dans un vaccin et les EI constatés sur l'animal.

3. Études des EI des vaccins contenant un ABA, via la pharmacovigilance

D'après l'article R5146-41-2 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance vétérinaire « a pour objet la surveillance du risque d'EI imputables aux médicaments vétérinaires et survenant chez l'animal ». La pharmacovigilance vétérinaire ne concerne pas uniquement l'enregistrement

des EI signalés chez l'animal, mais également l'évaluation et l'analyse de ces EI, ainsi que la réalisation d'études et de travaux en lien avec la sécurité des médicaments vétérinaires.

La pharmacovigilance est un domaine très vaste aux objectifs multiples : « pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un évènement indésirable inattendu ou déjà connu, mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue afin de prendre ensuite si nécessaire les mesures adéquates de gestion du risque, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) », selon l'ANSES (ANSES, 2024). Il y a de nombreuses variantes de la définition de la pharmacovigilance, mais l'idée reste toujours de recenser et d'analyser les EI, qu'ils soient attendus ou non, d'un médicament vétérinaire.

Dans un premier temps nous expliquerons comment les données de pharmacovigilance ont été obtenues. Puis nous regarderons les données de pharmacovigilance pour chaque espèce d'intérêt. Nous comparerons ensuite les résultats obtenus chez ces espèces dans un troisième temps. Et enfin, nous présenterons les suites et limites de cette évaluation des déclarations de pharmacovigilance.

A. Obtention des données de pharmacovigilance

Les données présentées dans les tableaux suivants ainsi que dans les annexes concernant la pharmacovigilance ont été obtenues via le site « adrreports » (European Medicines Agency, 2012), la base de données européenne des rapports d' EI susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments (Figure 7). Ce site rassemble l'ensemble des déclarations de pharmacovigilance, autant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, effectuées en Europe.

Il a donc fallu sélectionner chaque vaccin, puis trier dans ce vaccin les déclarations de pharmacovigilance effectuées par les vétérinaires dans l'espèce d'intérêt sur l'année 2022. Un comptage manuel des animaux concernés par ces déclarations est alors effectué pour obtenir les chiffres présentés dans les différents tableaux (Annexes 1 à 8). Les déclarations prises en compte via le logiciel sont celles effectuées par les vétérinaire sur l'année 2022, l'ANSES a reçu un peu moins de 1500 signalements d'EI concernant les vaccins (ANSES-ANMV, 2023). Chaque signalement peut concerner un seul comme plusieurs individus et peut également concerner plusieurs médicaments ou vaccins simultanément.

Les EI identifiés dans les déclarations sont très variables. Les détails concernant les EI sont à la charge du déclarant, et sont en conséquence plus ou moins précis. Dans les tableaux suivants (Tableaux 35 à 42 inclus), nous avons regroupé sous la dénomination « effets indésirables », les EI en tant que tels (réactions anormales à la vaccination), mais également les déclarations faites pour manque d'efficacité.

La mortalité suite aux EI rapportés inclut : la mort de l'animal, sans assistance médicale, suite aux EI entraînés par le vaccin, ainsi que les éventuelles euthanasies motivées par les EI.

Les caprins sont exclus de cette partie de l'étude. En effet, sur la partie considérée, il n'y a pas de déclaration de pharmacovigilance faite concernant les vaccins ayant une AMM caprins. La population caprine étant relativement faible en France, et les vaccins disponibles peu nombreux, il est impossible de savoir si cette absence de déclaration est due à une absence d'EI ou une absence de déclaration au vu du peu d'animaux concernés.

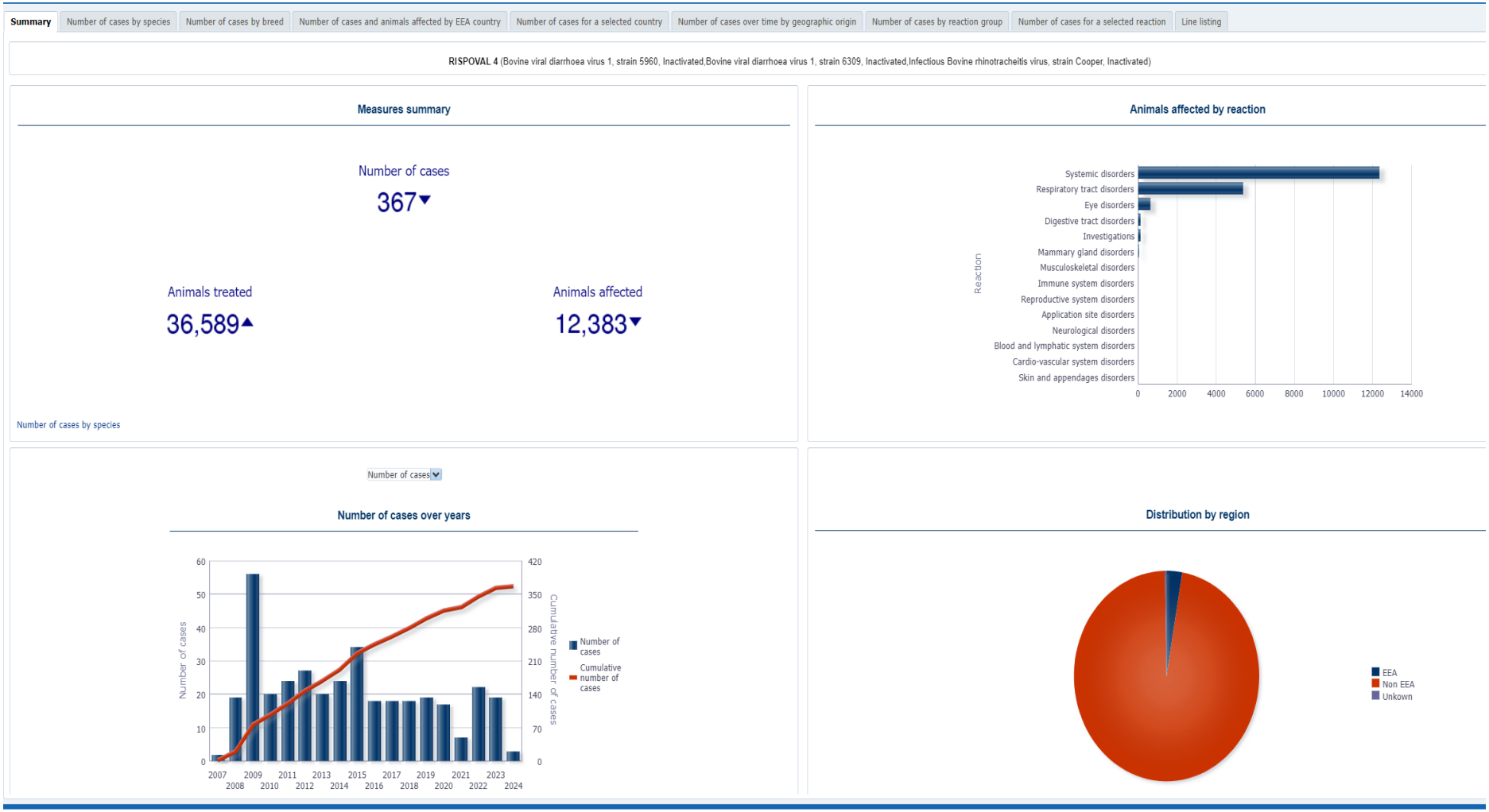

Figure 7 : Capture d'écran d'exemple des données de pharmacovigilance pour le vaccin Rispoval® 4 (European Medicines Agency, 2012)

Concernant les habitudes de déclaration des EI, autant par les propriétaires que par les vétérinaires, des questions ont été posées dans les sondages présentés plus haut et sont présentées dans la partie d.

B. Déclarations de pharmacovigilance par espèce selon l'utilisation ou non d'un ABA

a. Chien

Les EI chez le chien ont été étudiés et des publications ont montré que les EI arrivaient plus fréquemment chez les chiens de petite taille (Moore *et al.*, 2005 ; Woodward, 2009). Les auteurs ont mis cet effet en lien avec le fait que les doses vaccinales sont uniques, quel que soit le poids du chien, ce qui fait qu'un petit chien reçoit proportionnellement une plus grande concentration de tous les composants vaccinaux par rapport à un gros chien. Les EI ont aussi été caractérisé plus fréquents avec des injections répétées d'un vaccin, avec les rappels notamment.

Les chiens sont l'espèce pour laquelle il y a eu le plus de déclarations de pharmacovigilance sur l'année 2022, tout médicaments confondus, et parmi ces déclarations, 30 % concernaient les vaccins. (ANSES-ANMV, 2023)

Les EI ont été triés par catégories de vaccins, sans adjuvant, avec un adjuvant non aluminique et avec un ABA. Les résultats sont présentés dans le tableau 35. Chez le chien on compte 25 vaccins non adjuvés (soit 56,8 %), 1 vaccin contenant un adjuvant non aluminique (soit 2,3 %), et 18 vaccins contenant un ABA (soit 40,9 %).

Tableau 37 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le chien et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	684	176	25,7 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	22	2	9,1 %
Vaccins avec des ABA	594	60	10,1 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	45,7 %	25,2 %	

Or rage, on compte 6,03 millions de chiens ayant été vaccinés au cours de l'année 2022 (Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b), ce qui fait 0,02 % d'EI rapportés sur les vaccins réalisés, soit une quantité infime. Une partie de ces EI est grave, car 25 % des animaux atteints de ces effets indésirables meurent.

Chez le chien, les vaccins avec un ABA représentent 40,9 % des vaccins disponibles pour 45,7 % des EI, ce qui est cohérent en termes de proportions. En revanche, le taux de mortalité lié à ces EI semble plus faible que pour les vaccins non adjuvés car il est de 10,1 % pour les vaccins avec un ABA contre plus de 25 % pour les vaccins non adjuvés. Il y a donc plus d'EI graves rapportés pour les vaccins non adjuvés que pour les vaccins utilisant un adjuvant quel qu'il soit.

b. Chat

De nombreuses publications scientifiques se sont intéressées aux EI potentiels de la vaccination chez les chats, notamment depuis la suspicion de lien entre les ABA et les fibrosarcomes chez le chat.

À l'inverse des chiens, cette fois les EI sont davantage rapportés pour les animaux jeunes plutôt que pour les chats les plus légers comme c'est le cas chez le chien. En effet, une étude (Monier, 2020) montre que plus d'un quart des EI chez le chat concerne les chats entre 3 et 4 kg.

Les chats sont la deuxième espèce entraînant le plus de déclarations de pharmacovigilance, avec 17 % de ces déclarations concernant la vaccination (ANSES-ANMV, 2023).

Les pourcentages d'EI et de la mortalité de ces effets chez le chat sont présentés dans le tableau 36. Pour rappel, chez le chat, on compte 14 vaccins non adjuvés (soit 53,8 %), 1 vaccin avec un adjuvant non aluminique (soit 3,8 %) et 11 vaccins contenant un ABA (soit 42,3 %).

Tableau 38 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le chat et pourcentage relatif à la présence ou non ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	532	79	14,8 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	11	0	0 %
Vaccins avec des ABA	130	14	10,8 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	19,3 %	15,1 %	

Chez le chat, on estime à 3,1 millions le nombre d'animaux vaccinés sur l'année 2022 (Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b) ce qui correspond à 0,02 % d'EI, comme chez le chien, une quantité très faible. Cependant, on remarque que si la répartition des vaccins est à peu près similaire entre le chien et le chat, le chat présente un pourcentage de mortalité suite aux EI plus faible. On note également que la proportion d'EI rapportés liés à l'utilisation de vaccins utilisant des ABA est plus faible (plus de moitié moins) que chez le chien.

c. Bovin

Les bovins sont l'espèce animale pour laquelle il y a le plus de déclarations de pharmacovigilance derrière les chiens et les chats. Ce sont les vaccins qui font l'objet du plus grand nombre de déclarations de pharmacovigilance dans cette espèce, avec 45,7 % des déclarations de pharmacovigilance sur les bovins concernant les vaccins (ANSES-ANMV, 2023). Cependant, un sondage adressé aux vétérinaires, montre que la plupart, 87 %, n'effectue que rarement une déclaration de pharmacovigilance voire jamais concernant les bovins (Bureau, 2022).

Le taux de vaccination est extrêmement variable selon la catégorie d'animaux concernée (femelles reproductrices, veaux de boucheries, etc.), mais la plupart des valences concernent

environ 1 million d'animaux, soit un taux de vaccination pouvant être équivalent à celui des chats (Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b).

Le tableau suivant (Tableau 37) présente la répartition des EI et de la mortalité liée selon le type de vaccin. Chez les bovins, on note 12 vaccins non adjuvés (soit 21,8 %), 7 vaccins avec un adjuvant non aluminique (soit 12,7 %) et 36 vaccins contenant un ABA (soit 65,5 %).

Tableau 39 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le bovin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	461	30	6,5 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	485	98	20,2 %
Vaccins avec des ABA	2725	311	11,4 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	74,2 %	70,1 %	

Chez les bovins, le taux d'EI concernant les vaccins avec un ABA est nettement supérieur à celui observé chez les chiens et les chats. Les vaccins avec un ABA représentent 65,5 % des vaccins pour 74,2 % des EI ce qui tendrait à montrer une légère prévalence. En revanche, la mortalité associée à ces EI, pour les vaccins avec un ABA, reste similaire à celle observée chez les chiens et les chats.

d. Ovin

Les ovins sont la quatrième espèce en termes de nombre de déclarations de pharmacovigilance effectuée sur l'année 2022, tous médicaments confondus. Les taux de vaccinations sont en revanche plus faibles comparés aux autres espèces vues précédemment. Malgré tout, les déclarations de pharmacovigilance concernant les vaccins correspondent à 36 % de l'ensemble des déclarations effectuées dans l'espèce sur l'année 2022 (ANSES-ANMV, 2023 ; Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b). Comme chez les bovins, 88,7 % des vétérinaires ne font que rarement ou jamais de déclarations de pharmacovigilances chez les ovins (Bureau, 2022).

Dans le tableau suivant (Tableau 38) sont présentés les résultats de pharmacovigilance des vaccins pour l'année 2022 chez les ovins. On compte dans cette espèce 5 vaccins non adjuvés (soit 22,7 %), 1 vaccin avec un adjuvant non aluminique (soit 4,5 %) et 16 vaccins utilisant un ABA (soit 72,7 %).

Tableau 40 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez l'ovin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	588	3	0,5 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	0	0	0 %
Vaccins avec des ABA	130	17	11,6 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	18,1 %	85,0 %	

Par rapport à leur prévalence en termes de nombre de vaccins, les vaccins adjuvés contenant un ABA représentent une faible proportion des déclarations d'EI. En revanche, les vaccins avec un ABA représentent une grande majorité des morts suite à un effet indésirable dû à la vaccination sur l'année 2022. Cependant, le taux de mortalité sur les effets indésirables des vaccins contenant des ABA reste similaire aux autres espèces.

Il faut rappeler que la plupart des vaccins contenant de l'aluminium chez les ovins concernent des valences assez peu fréquemment utilisées comme la FCO ou la rage, ce qui peut expliquer une plus faible proportion des EI constatés.

e. Porcin

Les porcins sont la sixième espèce en termes de nombre de déclarations de pharmacovigilance sur l'année 2022, avec 76 % des déclarations concernant les vaccins. Les porcins sont l'espèce pour laquelle les déclarations de pharmacovigilance sont les plus centrées sur les vaccins. Le taux de vaccination des porcins est supérieur à celui des autres espèces, avec des taux pouvant aller jusqu'à 100 % pour les vaccins les plus courants, soit plusieurs millions d'individus vaccinés sur l'année 2022 (ANSES-ANMV, 2023 ; Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b).

Le tableau suivant (Tableau 39), présente la répartition des déclarations de pharmacovigilance selon les catégories vaccinales. L'espèce porcine, en plus d'être l'espèce avec le taux de vaccination le plus haut, est aussi l'espèce qui compte le plus de vaccins disponibles. Sur tous ces vaccins, on note 10 vaccins non adjuvés (soit 16,1 %), 36 vaccins avec un adjuvant non aluminique (soit 58,1 %) et 16 vaccins avec un ABA (soit 25,8 %). La majorité des vaccins sont donc adjuvés, mais sans aluminium, et c'est aussi la catégorie de vaccins pour laquelle on a le plus de déclarations de pharmacovigilance.

Tableau 41 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le porcin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	4437	200	4,5 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	10359	794	7,7 %
Vaccins avec des ABA	1111	59	5,3 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	7,0 %	5,6 %	

On note que la quantité d'animaux atteints par des EI est nettement supérieure à ce qui est observé dans les autres espèces. Sur les vaccins destinés aux porcelets, il y a 20 millions d'animaux vaccinés en 2022, ce qui peut expliquer le nombre important d'animaux indiqué dans ce tableau. (Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b)

Le taux de mortalité suite aux EI des vaccins chez les porcins est légèrement plus faible que dans les autres espèces, et similaire entre les différentes catégories vaccinales. Cependant, en termes de proportions, les vaccins avec un ABA ne représentent qu'une petite proportion des EI associés à la vaccination.

f. Lapin

Concernant les lapins, dans ce tableau sont rassemblées les déclarations de pharmacovigilance concernant les lapins de chair et les lapins domestiques, car les données de pharmacovigilance utilisées ne font pas la distinction entre les deux. Chez les lapins, les déclarations concernant les vaccins représentent 49 % des déclarations de pharmacovigilance (ANSES-ANMV, 2023). En revanche, il n'y a pas de données disponibles sur le nombre de lapins vaccinés sur l'année 2022.

Le tableau ci-après (Tableau 39) indique la répartition des EI et de la mortalité liées selon les catégories vaccinales. Chez le lapin, il n'y a que 8 vaccins ayant une AMM en France. Sur ces 8 vaccins, 3 ne contiennent pas d'adjuvants (soit 37,5 %), 2 contiennent un adjuvant sans aluminium (25 %) et 3 contiennent un ABA (37,5 %).

Tableau 42 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez le lapin et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	1475	1449	98,2 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	117	117	100,0 %
Vaccins avec des ABA	1013	1013	100,0 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	38,9 %	39,3 %	

Peu importe la classe vaccinale chez le lapin, la quasi-totalité des EI déclarés s'est soldée par la mort du ou des animaux concernés par la déclaration. Il n'est cependant pas possible de savoir si les EI sont plus graves dans cette espèce, ou si le faible taux de déclaration fait que, seuls les EI mortels sont déclarés.

Concernant les taux relatifs aux vaccins avec un ABA, ils sont cohérents avec leur rapport de classe vaccinale. Cependant, le nombre de déclarations est très faible chez le lapin et il est difficile d'en tirer de vraie conclusion. Par exemple, les 1013 animaux morts des suites d'EI liés à des vaccins avec des ABA, sont en fait inclus dans un seul signalement en provenance d'un seul lot au sein d'un élevage.

g. Équin

Les équidés représentent la quatrième espèce en termes de nombre de déclarations de pharmacovigilance, avec 23,8 % des déclarations concernant les vaccins. Le taux de vaccination des chevaux, pour le Tétanos et la Grippe équine, qui sont les deux maladies principales, est autour des 70 % de la population d'équidés en 2022 (ANSES-ANMV, 2023 ; Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires, 2023b).

Le tableau suivant (Tableau 41) montre la répartition des EI déclarés en 2022 selon le type de vaccin. La population d'équidés en France étant plus faible que les autres populations vues précédemment, il est cohérent que le nombre d'animaux atteint soit plus faible également. Chez les chevaux, on note six vaccins non adjuvés (soit 25 %), dix vaccins avec un adjuvant sans aluminium (soit 41,7 %) et huit vaccins contenant un ABA (soit 33,3 %).

Tableau 43 : Nombre d'EI et de morts déclarés par les vétérinaires sur l'année 2022 chez les équidés et pourcentage relatif à la présence ou non d'ABA

Type de vaccin	Nombre d'animaux atteints d'EI sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites de ces EI sur l'année 2022	Pourcentage de mort sur le nombre d'EI
Vaccins sans adjuvant	77	1	1,3 %
Vaccins avec des adjuvants non aluminique	44	1	2,3 %
Vaccins avec des ABA	11	0	0 %
Pourcentage concernant les vaccins avec un ABA par rapport aux vaccins ne contenant pas d'aluminium	8,3 %	0 %	

On constate que chez les chevaux, il y a très peu de mortalité déclarée suite à des EI de vaccins, seuls 2 animaux sur l'année 2022, ce qui semble indiquer que chez les chevaux, la plupart des EI sont moins graves que dans d'autres espèces.

Les vaccins non adjuvés comptent le plus d'EI déclarés alors même que ce sont les vaccins quantitativement les moins présents pour l'espèce. Et ce, alors même que tous les vaccins disponibles avec les valences des deux maladies d'intérêts contiennent un adjuvant (qu'il soit à base d'aluminium ou non) et que ce sont les vaccins les plus utilisés (Annexe 8). Chez les chevaux, on semble donc avoir davantage d'effets indésirables avec des vaccins non adjuvés.

C. Comparaison entre les espèces du taux de déclaration d'effets indésirables pour les vaccins contenant un ABA

Les déclarations de pharmacovigilance ainsi que leur répartition dans les différentes catégories de vaccins sont très variables d'une espèce à une autre. Le tableau suivant (Tableau 42) permet de synthétiser et de comparer plus facilement les pourcentages obtenus sur les déclarations de pharmacovigilance dans les espèces d'intérêts.

Tableau 44 : Comparaison inter-espèces entre les différents pourcentages d'EI et de mortalités liées pour les vaccins avec un ABA

Espèce	Pourcentage de vaccins contenant de l'aluminium sur la totalité des vaccins pour l'espèce	Pourcentage d'EI constatés avec des vaccins adjuvés à l'aluminium par rapport à la totalité dans l'espèce sur l'année 2022	Pourcentage de morts suite à des EI constaté avec des vaccins adjuvés à l'aluminium par rapport à la totalité dans l'espèce sur l'année 2022
Chien	40,9 %	45,7 %	10,1 %
Chat	42,3 %	19,3 %	10,8 %
Bovin	65,5 %	74,2 %	11,4 %
Ovin	72,7 %	18,1 %	11,6 %
Porcin	25,8 %	7,0 %	5,3 %
Lagomorphe	37,5 %	38,9 %	100 %
Équin	33,3 %	8,3 %	0 %

La mortalité reste à peu près similaire entre les différentes espèces, exception faite pour les lapins et les chevaux. Pour les lapins, les données sont issues d'un seul signalement de pharmacovigilance, ce qui peut expliquer la totalité du chiffre ainsi que l'impossibilité d'en tirer une quelconque conclusion. Pour les chevaux, il est à noter que la grande majorité des vaccins

contenant de l'aluminium (six sur les huit disponibles) sont des vaccins antirabiques et donc très peu utilisés sur les chevaux, ce qui peut expliquer le peu de signalements et donc l'écart par rapport aux autres espèces. Le pourcentage de mort suite à des EI vaccinaux est également un peu plus faible chez les porcins.

Hormis chez les bovins, les vaccins avec un ABA ne sont pas responsables de la majorité des EI post-vaccination. Chez les bovins, les vaccins avec un ABA représentent la majorité des vaccins disponibles, il parait donc cohérent qu'ils provoquent également le plus d'EI. Il n'y a cependant pas de différences statistiques entre les différentes espèces, hormis avec le lapin mais la provenance d'un seul signalement exclu une quelconque conclusion statistique. Dans plusieurs espèces, le pourcentage d'EI liés aux vaccins avec un ABA est cohérent avec la prévalence de ces vaccins dans ceux disponibles pour les espèces. Pour d'autres espèces, les pourcentages d'EI liés à ces vaccins utilisant un ABA sont plus faibles. C'est le cas du chat, pour lequel il faut noter que beaucoup de chats reçoivent une protection contre le Typhus et le Coryza, via des vaccins qui ne contiennent pas d'aluminium. On retrouve la même chose pour les ovins ou les équins, pour lesquels une majorité de vaccins contenant un ABA sont au final très peu utilisés dans l'espèce, ce qui explique un nombre d'EI rapportés plus faibles.

D. Discussion

Il y a plusieurs éléments à prendre en compte entre les chiffres présentés dans les tableaux de cette partie et la réalité sur le terrain concernant les EI. De nombreux vétérinaires ne déclarent pas les EI, quand ils sont au courant de leur existence ce qui n'est pas toujours le cas, et encore moins quand il s'agit d'EI jugés peu importants (hyperthermie temporaire, fatigue passagère, gonflement à la zone d'injection, etc.). Il faut aussi pondérer le nombre d'animaux atteints d'effets indésirables au nombre d'animaux ayant reçu le vaccin en question, statistiquement, un vaccin utilisé sur 5 millions d'animaux a plus de risque d'avoir davantage d'EI recensés que celui utilisé sur seulement 5 000 animaux. Il faut également prendre en compte qu'il ne s'agit que de liens suspectés entre l'administration du médicament, ici les vaccins, et l'apparition de l'EI. Les déclarations de pharmacovigilance ne prennent pas en compte l'état de santé de l'animal avant l'utilisation du produit, pas plus qu'elles ne prennent en compte la possible administration concomitante de plusieurs produits. Il faut également noter que la base de données nationale de pharmacologie vétérinaire n'est devenue exhaustive pour les cas non graves (n'entraînant pas ou non susceptible d'entraîner la mort) qu'en octobre 2022. Tous ces éléments font qu'il est possible que les chiffres réels soient différents des chiffres présentés dans les tableaux précédents (Tableaux 35 à 42), mais qu'ils peuvent donner une tendance.

Il serait intéressant d'obtenir un rapport du nombre d'EI déclarés/100 000 animaux vaccinés, mais le nombre d'animaux vacciné n'est pas disponible dans toutes les espèces, et les chiffres sont souvent énoncés par maladie ce qui rend compliqué les calculs notamment en ce qui concerne les vaccins multivalents. Obtenir les doses vendues de chaque vaccin, en estimant que chaque vaccin vendu a permis de vacciner un animal, permettrait d'approcher ce calcul.

De plus, un rapport en médecine humaine de 2010, le rapport Lazarus (AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY, 2010), montre que moins de 1% des EI liés à la vaccination sont effectivement rapportés aux autorités de santé. L'hypothèse peut être émise que les chiffres sont similaires en médecine vétérinaire, et que la grande majorité des EI vaccinaux ne sont pas rapportés.

Pour estimer les déclarations d'EI vaccinaux en médecine vétérinaire en France, la question a été posée aux vétérinaires ainsi qu'aux propriétaires dans les sondages réalisés dans le cadre de cette thèse. Concernant les propriétaires, pour ceux ayant observé des EI sur leur animal, il leur a été demandé s'ils avaient rapporté cette conséquence à leur vétérinaire. Et si certains l'ont fait, en plus de ceux qui ont dû consulter notamment pour des réactions allergiques graves, beaucoup disent ne pas le signaler, notamment pour les petits EI tels que l'abattement, un épisode de vomissement ou un gonflement sur la zone d'injection.

Pour ce qui est des vétérinaires, dans le questionnaire il leur était demandé leur fréquence de déclaration des EI vaccinaux (Figure 5). Les résultats sont très partagés entre les vétérinaires.

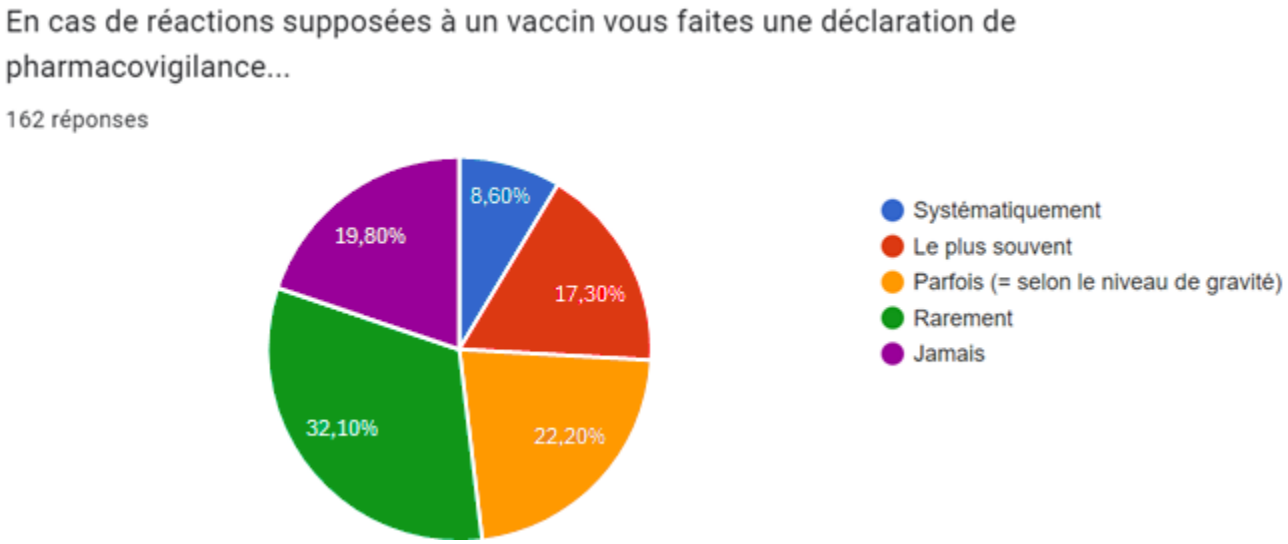

Figure 8 : Fréquence de déclaration des EI par les vétérinaires (Sondage personnel, 2023-2024, 162 répondants)

Si 8,6 % des vétérinaires déclarent faire systématiquement des déclarations de pharmacovigilance, ils sont près de 20 % à ne jamais faire de déclarations de pharmacovigilance sur des vaccins. Parmi ces vétérinaires, certains indiquent dans les zones de suggestions libres ne pas trouver pertinent de faire de la pharmacovigilance, car les réactions sont « fréquentes » et souvent peu graves, simplement liés à une réaction allergique. On a donc un défaut de déclaration justifié, mais qui rend compliqué l'établissement de statistiques réalistes sur les EI liés aux vaccins. De la même façon, les vétérinaires ne déclarant que rarement ou parfois les EI, soit 54,3 % des vétérinaires interrogés, indiquent pour la plupart ignorer toutes les réactions types œdème de Quincke ou réaction au point d'injection.

En considérant que tous les propriétaires ne vont pas informer leur vétérinaire de l'existence d'un EI, et que seuls 8,6 % des vétérinaires vont le déclarer, on a donc une sous-estimation très importante du nombre réel d'EI liés aux vaccins. De plus, les chiffres du nombre de déclarations de pharmacovigilance chez les animaux de rente, pour un nombre de vaccinations globalement équivalent à ceux des chiens ou des chats, semblent indiquer un taux de déclaration encore plus faible dans ces espèces.

Il faut également corréler ces valeurs de pharmacovigilance à la fréquence d'utilisation des vaccins, le nombre de doses vendues. Par exemple, chez le chien, sur les 4 gammes disponibles

de vaccination classique (hors vaccination rage), 3 ne contiennent pas d'ABA. Il est donc probable que plus d'animaux soient vaccinés selon ce protocole avec des vaccins ne contenant pas d'ABA.

L'idéal serait d'avoir accès à la quantité de doses vendues pour chaque vaccin en plus des informations déjà recueillies, ce qui n'a pas été possible dans le cadre de cette thèse, les différents laboratoires ayant refusés de communiquer leurs chiffres. Ce nombre de doses permettrait de pouvoir analyser plus précisément le nombre de déclarations de pharmacovigilance et d'en tirer de nouvelles conclusions, qui pourraient être différentes de celles présentées ici. Il serait utile également de réaliser cette étude sur une plus longue période de temps, pour avoir un échantillon plus important.

Différents documents scientifiques (Monier, 2020 ; Moore *et al.*, 2005 ; Woodward, 2009) se sont intéressés notamment au délai d'apparition des potentiels EI liés à la vaccination. Si une grande majorité des EI, jusqu'à 80 % pour les réactions allergiques, arrivent dans l'heure suivant la vaccination, d'autres effets peuvent mettre plus d'un mois pour se déclarer (comme les réactions au point d'injection). Or, plus le temps est long entre la vaccination et l'EI, plus il y a de risque que l'effet en question ne soit pas attribué à la vaccination et qu'il n'y ait donc pas de déclaration de pharmacovigilance.

Conclusion

Afin de permettre aux vaccins d'avoir l'efficacité nécessaire, et de déclencher la réaction immunitaire permettant la protection des individus, il faut parfois avoir recours à des composés additionnels appelés des adjuvants. Ces adjuvants amplifient la réaction immunitaire déclenchée par la vaccination. Parmi ces adjuvants, on retrouve notamment des composés à base d'aluminium qui sont les plus utilisés dans la composition des vaccins.

Les ABA sont utilisés depuis près d'un siècle, mais ce n'est que depuis les années 2000 qu'on note un nombre croissant d'études les concernant, notamment en termes de sécurité d'utilisation. Des EI décrits comme étant liés à ces adjuvants ont poussé une partie du monde scientifique à s'y intéresser de plus près.

L'objectif de cette thèse était de caractériser l'exposition à l'aluminium, par la vaccination, en France, des espèces suivantes : chien, chat, bovin, ovin, caprin, porcin, lagomorphe et équin. Il s'agissait avant tout d'établir la liste des vaccins disponibles en France, leur contenu en aluminium et d'étudier les quantités cumulées d'aluminium reçues par les animaux au cours de leur vie en suivant le schéma vaccinal recommandé par les RCP des différents vaccins. Il s'agissait également de s'intéresser aux EI des vaccins, et d'étudier la possibilité d'un lien entre la quantité d'EI et les ABA.

Le premier constat obtenu, à travers deux sondages réalisés au cours de cette thèse, concerne la position des vétérinaires et des propriétaires des animaux concernant les ABA, principalement en ce qui concerne les chiens, les chats et les lapins de compagnie. Les vétérinaires connaissent une partie du sujet, pour autant, ils semblent assez peu sensibles à la question. Ils sont possiblement en attente de plus de réponses de la part des chercheurs ou des agences réglementaires quant à la sécurité des ABA. 40 % seulement des vétérinaires interrogés font attention aux adjuvants présents dans les vaccins qu'ils utilisent alors qu'ils sont 67,9 % à avoir déjà entendu parler de problèmes liés à l'utilisation d'ABA. Chez les propriétaires d'animaux, c'est l'inverse, ils ne sont que 8,9 % à avoir déjà entendu parler d'EI liés à l'aluminium vaccinal, mais sont 73,8 % à se sentir concernés par l'utilisation de ces adjuvants et à vouloir plus d'informations.

Concernant les vaccins disponibles en France, dans les espèces d'intérêt, on constate que plus d'un tiers d'entre eux (36,3 %) utilisent un ABA. Les doses contenues dans les vaccins sont très variables, autant entre les spécialités formulées pour une même espèce qu'entre les spécialités formulées pour différentes espèces (de 0,35 à 37,5 mg). On note également que pour certains vaccins, les doses exactes d'aluminium ne sont pas précisément renseignées, avec seulement un minimum indiqué ou des quantités de gel adjuvant et non de l'adjuvant en lui-même, voir non indiquées.

Tous ces défauts d'indication rendent compliqué l'établissement formel de calculs de doses d'exposition pour les différentes espèces. Cependant, les calculs réalisés mettent en évidence des taux très variables, mais surtout très importants, jusqu'à plusieurs centaines de mg d'aluminium, pour des animaux ayant pourtant des durées de vie assez courte, car ce sont des animaux de production, partant à l'abattoir vers 6/8 ans, voir avant. Les quantités reçues par ces animaux,

encore plus ceux destinés à la consommation humaine, sont importantes et posent question, considérant qu'il n'y a que très peu de données sur l'élimination de l'aluminium des adjuvants. On peut alors se demander notamment, si les grandes quantités d'aluminium administrés aux animaux destinés à la consommation ne risquent pas également de présenter un risque pour la santé humaine, au-delà d'un risque pour l'animal en lui-même.

Les déclarations de pharmacovigilance sont de plus en plus nombreuses chaque année. Malgré cela, les données et études déjà réalisées montrent que le nombre d'EI dus à la vaccination est grandement sous-estimé. En effet, seuls 8,6 % des vétérinaires indiquent déclarer systématiquement toute réaction à un vaccin, contre plus de 50 % qui ne le font jamais ou rarement. Les valeurs de pharmacovigilance obtenues sur l'année 2022 ne permettent pas d'établir une conclusion précise. Certaines espèces, notamment les chats, semblent moins touchées que d'autres par les EI de l'aluminium, mais il faudrait corréler les déclarations avec l'utilisation des vaccins concernés pour interpréter plus précisément ces résultats.

Afin de poursuivre les investigations commencées par cette thèse, il y aurait plusieurs directions à explorer. Il serait intéressant d'obtenir davantage de données sur les animaux de rente : en termes de position des éleveurs et des vétérinaires ruraux vis-à-vis des adjuvants contenus dans les vaccins et des protocoles vaccinaux réellement mis en place dans les élevages afin de comparer les résultats à ceux présentés ici, davantage centrés sur les animaux de compagnie.

Une autre direction à suivre serait d'obtenir les chiffres de vente de l'ensemble des vaccins étudiés ici, afin de pouvoir réellement comparer les données de pharmacovigilance en fonction de la fréquence d'utilisation du vaccin en question.

Il a été également prouvé en médecine humaine, que dans le cas de plusieurs vaccins, les quantités réelles d'aluminium présent dans le vaccin, n'étaient pas celles indiquées dans le RCP. Il serait donc intéressant de doser la quantité d'aluminium dans les vaccins en contenant à destination des animaux pour voir si la même problématique se retrouve en médecine vétérinaire.

Les publications scientifiques s'intéressant au fonctionnement, à l'élimination et aux conséquences sur l'organisme des ABA sont de plus en plus nombreuses. Mais au-delà d'étudier ces adjuvants pour savoir si la poursuite de leur utilisation est raisonnable d'un point de vue de santé, il convient aussi de chercher d'éventuelles solutions de remplacement. Ces solutions peuvent prendre la forme de nouveaux adjuvants, ou de revenir à des adjuvants déjà utilisés, comme le phosphate de calcium, mais également la forme de nouveaux types de vaccins ne nécessitant pas, ou moins d'adjuvants, comme les vaccins recombinants qui sont en développement.

Liste des références bibliographiques

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (2010) Electronic Support for Public Health–Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP:VAERS). *In AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY*. [https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf] (consulté le 07/03/2024).

ANGRAND, L., ELNAR, A.A., AUTHIER, F.-J., *et al.* (2020) Exposition à l'aluminium vaccinal en France en 2018. *Annales Pharmaceutiques Françaises* vol. 78, n° 2, p. 111-128. [https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.01.002]

ANGRAND, L., MASSON, J.-D., RUBIO-CASILLAS, A., *et al.* (2022) Inflammation and Autophagy: A Convergent Point between Autism Spectrum Disorder (ASD)-Related Genetic and Environmental Factors: Focus on Aluminum Adjuvants. *Toxics* vol. 10, n° 9, p. 518. [https://doi.org/10.3390/toxics10090518]

ANSES (2024) Dispositif national de pharmacovigilance vétérinaire. *In ANSES*. [https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/] (consulté le 13/03/2024).

ANSES (2023) Index des RCP. *In Index des médicaments vétérinaires autorisés en France*. [https://www.ircp.anmv.anses.fr/index.aspx?] (consulté le 25/11/2023).

ANSES (2023) Rapport de l'Anses : Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM - Rapport annuel 2022. *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [https://www.anses.fr/fr/content/anmv-ra-pharmacovigilance2022] (consulté le 29/03/2024).

ANSES-ANMV (2023) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2022. n° 8. ANSES, ANMV. [https://www.anses.fr/fr/content/anmv-ra-pharmacovigilance2022] (consulté le 11/11/2023)

ASÍN, J., MOLÍN, J., PÉREZ, M., *et al.* (2019) Granulomas Following Subcutaneous Injection With Aluminum Adjuvant-Containing Products in Sheep. *Veterinary Pathology* vol. 56, n° 3, p. 418-428. [https://doi.org/10.1177/0300985818809142]

ASÍN, J., PASCUAL-ALONSO, M., PINCZOWSKI, P., *et al.* (2020) Cognition and behavior in sheep repetitively inoculated with aluminum adjuvant-containing vaccines or aluminum adjuvant only. *Journal of Inorganic Biochemistry* vol. 203, p. 110934. [https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110934]

AWATE, S., BABIUK, L.A., MUTWIRI, G. (2013) Mechanisms of Action of Adjuvants. *Frontiers in Immunology* vol. 4, p. 114. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00114]

BATISSE, E. (2014) L'aluminium, un produit dangereux pour la santé présent en thérapeutique et en cosmétique: mythe ou réalité? Thèse de pharmacie humaine. Université de Lorraine Faculté de Pharmacie.

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL. (2019) Purevax®. *In Boehringer Ingelheim*. [https://www.boehringer-ingelheim.com/animal-health/products/purevaxr] (consulté le 28/03/2024).

BRUNNER, R., JENSEN-JAROLIM, E., PALI-SCHÖLL, I. (2010) The ABC of clinical and experimental adjuvants—A brief overview. *Immunology Letters* vol. 128, n° 1, p. 29-35. [https://doi.org/10.1016/j.imlet.2009.10.005]

BURAKOVA, Y., MADERA, R., MCVEY, S., *et al.* (2018) Adjuvants for Animal Vaccines. *Viral Immunology* vol. 31, n° 1, p. 11-22. [https://doi.org/10.1089/vim.2017.0049]

BUREAU, A. (2022) Pratiques de pharmacovigilance des vétérinaires chez les animaux de production. Thèse de médecine vétérinaire. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

DE MIGUEL MORAL, R. (2022) Advances in the field of aluminum-based adjuvants in sheep : clinicopathological and immunological studies and interaction with small ruminant lentiviruses. Thèse doctorale de médecine vétérinaire. Université de Zaragoza.

DI PASQUALE, A., PREISS, S., TAVARES DA SILVA, F., *et al.* (2015) Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* vol. 3, n° 2, p. 320-343. [https://doi.org/10.3390/vaccines3020320]

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2012) Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments. *In EUROPEAN MEDICINES AGENCY*. [https://www.adrreports.eu/vet/fr/search.html#] (consulté le 16/11/2023).

EXLEY, C., SWARBRICK, L., GHERARDI, R.K., *et al.* (2009) A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Medical Hypotheses* vol. 72, n° 2, p. 135-139. [https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.09.040]

FLAREND, R.E., HEM, S.L., WHITE, J.L., *et al.* (1997) *In vivo* absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine* vol. 15, n° 12, p. 1314-1318. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X(97)00041-8]

FLEMMING, A. (2020) The origins of vaccination. *Nature Research*. [https://doi.org/10.1038/d42859-020-00006-7]

GHERARDI, R.K., COQUET, M., CHERIN, P., *et al.* (2001) Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* vol. 124, n° 9, p. 1821-1831. [https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1821]

GHERARDI, R.K., CRÉPEAUX, G., AUTHIER, F.-J. (2019) Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmunity Reviews* vol. 18, n° 7, p. 691-705. [https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.006]

GHERARDI, R.K., EIDI, H., CRÉPEAUX, G., *et al.* (2015) Biopersistence and Brain Translocation of Aluminum Adjuvants of Vaccines. *Frontiers in Neurology* vol. 6, p. 4. [https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00004]

GOOGLE (2024) Google Forms. *In Google*. [https://docs.google.com/forms/u/0/] (consulté le 13/03/2024).

HOGENESCH, H. (2013) Mechanism of Immunopotentiation and Safety of Aluminum Adjuvants. *Frontiers in Immunology* vol. 3, n° 406, p. 1-13. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00406]

HOGENESCH, H., O'HAGAN, D.T., FOX, C.B. (2018) Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *NPJ Vaccines* vol. 3, n° 1, p. 1-11. [https://doi.org/10.1038/s41541-018-0089-x]

HUTCHISON, S., BENSON, R.A., GIBSON, V.B., *et al.* (2012) Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *The FASEB Journal* vol. 26, n° 3, p. 1272-1279. [https://doi.org/10.1096/fj.11-184556]

IGBOKWE, I.O., IGWENAGU, E., IGBOKWE, N.A. (2019) Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology* vol. 12, n° 2, p. 45-70. [https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007]

KASS, P.H. (2018) Prevention of Feline Injection-Site Sarcomas: Is There a Scientific Foundation for Vaccine Recommendations at This Time? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vaccines and Immunology vol. 48, n° 2, p. 301-306. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.007]

KASS, P.H., SPANGLER, W.L., HENDRICK, M.J., *et al.* (2003) Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 9, p. 1283-1292. [https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1283]

LEBAS F. (2016) Cuniculture: Biologie du Lapin chapitre 7.4 : Lapereaux Conception-Sevrage. *In Cuniculture.info*. [http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-4.htm] (consulté le 02/03/2024).

LINDBLAD, E.B. (2004) Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunology and Cell Biology* vol. 82, n° 5, p. 497-505. [https://doi.org/10.1111/j.0818-9641.2004.01286.x]

LUJÁN, L., PÉREZ, M., SALAZAR, E., *et al.* (2013) Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunologic Research* vol. 56, n° 2-3, p. 317-324. [https://doi.org/10.1007/s12026-013-8404-0]

MADEWELL, B.R., GRIFFEY, S.M., MCENTEE, M.C., *et al.* (2001) Feline Vaccine-associated Fibrosarcoma: An Ultrastructural Study of 20 Tumors (1996–1999). *Veterinary Pathology* vol. 38, n° 2, p. 196-202. [https://doi.org/10.1354/vp.38-2-196]

MASSON, J.-D., ANGRAND, L., BADRAN, G., *et al.* (2022) Clearance, biodistribution, and neuromodulatory effects of aluminum-based adjuvants. Systematic review and meta-analysis: what do we learn from animal studies? *Critical Reviews in Toxicology* vol. 52, n° 6, p. 403-419. [https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2105688]

MASSON, J.-D., CRÉPEAUX, G., AUTHIER, F.-J., *et al.* (2017) Adjuvants aluminiques des vaccins : analyse critique des études toxicocinétiques de référence. *Annales Pharmaceutiques Françaises* vol. 75, n° 4, p. 245-256. [https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.04.004]

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE (2019a) Le bien-être et la protection des chèvres. *In Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire*. [https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-et-la-protection-des-chevres] (consulté le 03/03/2024).

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE (2019b) Le bien-être et la protection des moutons. *In Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire*. [https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-et-la-protection-des-moutons] (consulté le 03/03/2024).

MONIER, M. (2020) Les effets indésirables graves des vaccins chez le chat : étude rétrospective des déclarations de pharmacovigilance. Thèse de médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

MOORE, G.E., GUPTILL, L.F., WARD, M.P., *et al.* (2005) Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 227, n° 7, p. 1102-1108. [https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1102]

MOSSIE, T. (2022) Review on Recent Advance in Veterinary Vaccine. *Advances in Animal and Veterinary Sciences* vol. 10, p. 148-154. [https://doi.org/10.11648/j.avs.20221005.14]

OMS (2020) Comment les vaccins sont-ils développés ? *In Organisation Mondiale de la Santé*. [https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed] (consulté le 15/03/2024).

PLOTKIN, S. (2014) History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 111, n° 34, p. 12283-12287. [https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111]

SCHIJNS, V.E. (2000) Immunological concepts of vaccine adjuvant activity. *Current Opinion in Immunology* vol. 12, n° 4, p. 456-463. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915(00)00120-5]

SHARDLOW, E., LINHART, C., CONNOR, S., *et al.* (2021) The measurement and full statistical analysis including Bayesian methods of the aluminium content of infant vaccines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* vol. 66, p. 126762. [https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126762]

SHARDLOW, E., MOLD, M., EXLEY, C. (2018) Unraveling the enigma: elucidating the relationship between the physicochemical properties of aluminium-based adjuvants and their immunological mechanisms of action. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* vol. 14, p. 80. [https://doi.org/10.1186/s13223-018-0305-2]

STEELE, L. (2000) Prevalence and Patterns of Gulf War Illness in Kansas Veterans: Association of Symptoms with Characteristics of Person, Place, and Time of Military Service. *American Journal of Epidemiology* vol. 152, n° 10, p. 992-1002. [https://doi.org/10.1093/aje/152.10.992]

SYNDICAT DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT ET DIAGNOSTIC VÉTÉRINAIRES (2023) Observatoire national de la vaccination des animaux. [https://www.simv.org/] (consulté le 15/11/2023).

SYNDICAT DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT ET DIAGNOSTIC VÉTÉRINAIRES (2023) Pharmacovigilance | SIMV. *In SIMV*. [https://www.simv.org/pharmacovigilance] (consulté le 27/10/2023).

TIZARD, I.R. (2021) Vaccines for veterinarians. St. Louis, Missouri, Elsevier.

TIZARD, I.R. (2018) Veterinary immunology, 10th Ed. St. Louis, Missouri, Elsevier.

VALTULINI, S., MACCHI, C., BALLANTI, P., *et al.* (2005) Aluminium hydroxide-induced granulomas in pigs. *Vaccine* vol. 23, n° 30, p. 3999-4004. [https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.058]

WOODWARD, K.N. (Éd.) (2009) Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell.

Annexe 1 : Tableau complet des vaccins félins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Feligen® CR	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8/9 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Feligen® CRP	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8/9 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 3 ans pour CR, Annuel pour P	Virbac	53	13
Feligen® CRP/R	Vivant atténué et inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie	Gel d'hydroxyde d'aluminium	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* 1 injection à partir de 12 semaines (1	Virbac	1	1

		infectieuse + Rage	3%		injection à 8/9 semaines pour les valences CRP) *Rappel :* 1 an après la primovaccination puis annuel pour CRP et tous les 3 ans pour la rage			
Fevaxyn® Pentofel	Inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Leucose + Chlamydophilose	EMA-31, Néocryl, Emulsigène SA	0	*Primo-vaccination :* à partir de 9 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Zoetis	11	0
Leucofeligen® FeLV/RCP	Vivant atténué et inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Leucose	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis 3 ans pour la leucose, annuel pour les autres valences	Virbac	43	5
Leucogen®	Inactivé	Leucose	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Virbac	16	2
Leukocell® 2	Inactivé	Leucose	Alhydrogel 2%, Quil A,	1.52	*Primo-vaccination :* à partir de 9 semaines,	Zoetis	0	0

			thiomersal		2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel			
Nobivac® Ducat	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet MSD	1	0
Nobivac® Leufel	Inactivé	Leucose	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	45	3
Nobivac® Rage	Inactivé	Rage	Phosphate d'aluminium 2% + Thiomersal 0.1 mg	0,68 – 1,03	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Nobivac® Tricat Trio	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8/9 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel pour CR, 3 ans pour P	Intervet MSD	43	0
Purevax® FeLV	Recombinant	Leucose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/5 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	12	4
Purevax® Rabies	Recombinant	Rage	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 12	Boehringer Ingelheim	0	0

					semaines, une dose *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans			
Purevax® RC	Vivant atténué et inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 3 ans maximum	Boehringer Ingelheim	3	0
Purevax® RCP	Vivant atténué et inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis 3 ans	Boehringer Ingelheim	155	35
Purevax® RCP Ch	Vivant atténué et inactivé	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Chlamydophilose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis 3 ans sauf pour la chlamydophilose (1 an)	Boehringer Ingelheim	24	1
Purevax® RCP Ch FeLV	Vivant atténué et inactivé et recombinant	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Leucose + Chlamydophilose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel : 1* an après la primo-vaccination	Boehringer Ingelheim	34	3

					puis tous les 3 ans, sauf Chlamydophilose et la leucose avec rappel annuel			
Purevax® RCP FeLV	Vivant atténué et inactivé et recombinant	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Leucose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination, annuel pour leucose, tous les 3 ans pour les autres valences	Boehringer Ingelheim	74	14
Rabigen® Mono	Inactivé	Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Virbac	9	2
Rabigen® Multi	Inactivé	Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3% + Thiomersal	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Virbac	0	0
Rabisin®	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Boehringer Ingelheim	10	1

Rabisin® Multi	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Boehringer Ingelheim	0	0
Versifel® CVR	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse	Aucun	0	*Primo-vaccination : p*as d'âge minimum, injection toutes les 3/4 semaines jusqu'à 12 semaines *Rappel :* annuel	Zoetis	51	3
Versifel® CVR-C	Vivant atténué	Calicivirose + Rhinotrachéite virale + Panleucopénie infectieuse + Chlamydophilose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* toutes les 3/4 semaines jusqu'à 12 semaines (minimum 2) *Rappel :* annuel	Zoetis	33	3
Versifel® FeLV	Inactivé	Leucose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 9 semaines, 2 doses à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la première injection puis tous les 3 ans	Zoetis	51	3
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* 1 an après	Zoetis	6	0

					la primo-vaccination puis tous les 2 ans			

Annexe 2 : Tableau complet des vaccins canins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Canigen® CH	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Canigen® CH/L	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Canigen® CHP	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Virbac	0	0

Canigen® CHP/L	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	64	28
Canigen® CHPPi	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans (sauf parainfluenza : annuel)	Virbac	71	19
Canigen® CHPPi/L	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans, sauf parainfluenza et leptospirose : annuel	Virbac	72	29
Canigen® CHPPi-LR	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose + Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* annuel	Virbac	1	0
Canigen® L	Inactivé	Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	3	0

Canigen® L4	Inactivé	Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet	114	22
Canigen® LR	Inactivé	Leptospirose + Rage	Hydroxyde d'aluminium hydraté 3%	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, une injection (primo-vaccination leptospirose à faire à partir de 8 semaines) *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Canigen® Pi/L	Vivant atténué et inactivé	Parainfluenza + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Eurican® DAP	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 2 ans	Boehringer Ingelheim	1	0
Eurican® DAP L multi	Vivant atténué et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	9	3
Eurican® DAP-LR	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth +	Hydroxyde d'aluminium	Non communiqué	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose	Boehringer Ingelheim	0	0

		Parvovirose + Leptospirose + Rage			*Rappel :* annuel (voir semestriel pour la leptospirose)			
Eurican® DAPPi	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	23	1
Eurican® DAPPi/L	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	39	5
Eurican® DAPPi/L multi	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	5	3
Eurican® DAPPi-LR	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose + Rage	Hydroxyde d'aluminium	0,6	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une dose *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	1	0
Eurican® L	Inactivé	Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 3/5 semaines d'intervalle (minimum 12 semaines)	Boehringer Ingelheim	30	1

					Rappel : annuel			
Eurican® L-Multi	Inactivé	Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	20	6
Eurican® LR	Inactivé	Leptospirose + Rage	Hydroxyde d'aluminium	0,6	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, une injection (rappel à effectuer 1 mois avant ou après pour la leptospirose) *Rappel :* annuel (ou semestriel pour la leptospirose selon le risque épidémiologique)	Boehringer Ingelheim	1	0
Letifend®	Recombinant	Leishmaniose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, une dose *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	30	4
Merilym® 3	Inactivé	Borréliose	Hydroxyde d'aluminium	2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel (mais pas d'étude réalisée)	Boehringer Ingelheim	4	0
Nobivac® CHP	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans	Intervet MSD	0	0
Nobivac®	Vivant	Maladie de Carré	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à	Intervet	0	0

CHPPi	atténué	+ Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza			partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle (minimum 12 semaines) *Rappel :* tous les 3 ans, sauf parainfluenza tous les 6 mois	MSD		
Nobivac® DP PLUS	Vivant atténué et recombinant	Maladie de Carré + Parvovirose	Aucun	0	*Protocole :* à partir de 4 semaines, une injection avant relais à partir de 8 semaines avec un autre vaccin	Intervet MSD	34	20
Nobivac® L4	Inactivé	Leptospirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet MSD	65	7
Nobivac® Parvo	Vivant atténué	Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle, ou 1 seule si chiot de plus de 12 mois *Rappel :* tous les 3 ans	Intervet MSD	0	0
Nobivac® Puppy CP	Vivant atténué	Maladie de Carré + Parvovirose	Aucun	0	*Protocole :* à partir de 6 semaines, une injection avant relais à partir de 8 semaines avec un autre vaccin	Intervet MSD	0	0
Nobivac® Rage	Inactivé	Rage	Phosphate d'aluminium 2% +	0,68 – 1,03	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection	Intervet MSD	0	0

			Thiomersal 0.1 mg		*Rappel :* annuel			
Nobivac® Respira BB	Inactivé	Toux de Chenil	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet MSD	3	1
Parvigen®	Vivant atténué	Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Pirodog®	Inactivé	Piroplasmose	Saponine	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel ou semestriel selon les risques épidémiologiques	Boehringer Ingelheim	22	2
Pneumodog®	Inactivé	Toux de chenil	Hydroxyde d'aluminium	0,6	*Primo-vaccination :* à partir de 4 à 6 semaines, 2 injections à 2/3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	35	1
Primodog®	Vivant atténué	Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 doses à 6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 2 ans	Boehringer Ingelheim	47	22
Rabigen®	Inactivé	Rage	Gel	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à	Virbac	27	5

Mono			d'hydroxyde d'aluminium 3%		partir de 3 mois, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans			
Rabigen® Multi	Inactivé	Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Virbac	0	0
Rabisin®	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* Un an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Boehringer Ingelheim	38	8
Rabisin® Multi	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Boehringer Ingelheim	0	0
Vanguard® CPV	Vivant atténué	Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle, ou 1 seule si chiot de plus de 12 mois *Rappel :* annuel	Zoetis	6	0
Versican® Plus DHP	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2	Zoetis	0	0

		Rubarth + Parvovirose			injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans			
Versican® Plus DHPPi	Vivant atténué	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans (sauf pour la valence parainfluenza : annuel)	Zoetis	48	5
Versican® Plus DHPPi/L4	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose	Hydroxyde d'aluminium	1,8-2,2	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans sauf parainfluenza et leptospirose qui nécessitent un rappel annuel	Zoetis	238	32
Versican® Plus DHPPi/L4R	Vivant atténue et inactivé	Maladie de Carré + Hépatite de Rubarth + Parvovirose + Parainfluenza + Leptospirose + Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,8 – 2,2	*Primo-vaccination :* à partir de 8/9 semaines, deux injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans, sauf parainfluenza et leptospirose qui sont annuels	Zoetis	157	15
Versican® Plus L4	Inactivé	Leptospirose	Hydroxyde d'aluminium	1,8-2,2	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Zoetis	50	4

Versican® Plus P	Vivant atténué	Parvovirose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 doses à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans	Zoetis	0	0
Versican® Plus Pi	Vivant atténué	Parainfluenza	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 doses à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Zoetis	0	0
Versican® Plus Pi/L4	Vivant atténué et inactivé	Parainfluenza + Leptospirose	Hydroxyde d'aluminium	1,8 – 2,2	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Zoetis	27	0
Versican® Plus Pi/L4R	Vivant atténué et inactivé	Parainfluenza + Leptospirose + Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,8 – 2,2	*Primo-vaccination :* à partir de 8/9 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 ans pour la rage, annuel pour parainfluenza et leptospirose	Zoetis	0	0
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* tous les 3 ans	Zoetis	15	0

Annexe 3 : Tableau complet des vaccins bovins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Aftopor®	Inactivé	Fièvre Aphteuse	Émulsion E/H/E	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Boehringer Ingelheim	0	0
Aftovaxpur®	Inactivé	Fièvre Aphteuse	Hydroxyde d'aluminium	15	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Boehringer Ingelheim	0	0
Bluevac® 1	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine (0.05 mg)	24	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois et demi, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	0	0
Bluevac® 4	Inactivé	FCO	Hydroxyde	24	*Primo-vaccination :* à	Autre	0	0

			d'aluminium + Saponine Quil A (0.05 mg)		partir de 2 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	laboratoire		
Bluevac® BTV	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine Quil A (0.05 mg)	24	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	0	0
Bovalto® Pastobov	Inactivé	Pasteurellose	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal (0.2 mg)	4,2	*Primo-vaccination :* à partir de 4 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel, avant chaque période à risque	Boehringer Ingelheim	0	0
Bovalto® Respi 3	Inactivé	Pathologies respiratoires (Manheimia, PI3, VRSB)	Hydroxyde d'aluminium + Saponine de Quillaia (Quil A) 0.4 mg	8	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* 6 mois après la primo-vaccination	Boehringer Ingelheim	592	29
Bovalto® Respi 4	Inactivé	Pathologies respiratoires (Manheimia, PI3, VRSB) + BVD	Hydroxyde d'aluminium + Saponine de Quillaia (Quil A) 0.4 mg	8	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* 6 mois après la fin de la primo-vaccination	Boehringer Ingelheim	588	43
Bovela®	Vivant atténué	BVD	Aucun	0	*Primo-vaccination :* au moins 3 semaines avant l'insémination ou	Boehringer Ingelheim	12	4

					la saillie *Rappel :* annuel			
Bovigen Scour®	Inactivé	Diarrhées néonatales à Rotavirus, Coronavirus et *E.coli*	Montanide ISA 206 VG (huile minérale)	0	*Calendrier vaccinal :* 1 injection 12 à 3 semaines avant la date prévue du vêlage, à refaire à chaque gestation	Autre Laboratoire	122	17
Bovigen® T	Vivant atténué	Trichophytose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 jour, 2 injections à 5/14 jours d'intervalle *Rappel :* 2 à 4 semaines après la primo-vaccination en cas de symptômes	Virbac	157	20
Bovilis Bovigrip®	Inactivé	Pathologies respiratoires (Manheimia, PI3, VRSB)	Hydroxyde d'aluminium + Quil A (saponine) 0.189 – 0.791 mg	37,5	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* refaire une primo-vaccination avant chaque période à risque	Intervet/MSD	0	0
Bovilis® Blue-8	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Quil A (saponine) 0.05 mg	24	*Primo-vaccination :* à partir de 2,5 mois, deux injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet/MSD	0	0
Bovilis® BVD	Inactivé	BVD	Hydroxyde et Phosphate d'aluminium	6,0 – 9,0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 mois, 2 injections à 4 semaines	Intervet/MSD	0	0

					d'intervalle *Rappel :* 1 injection 6 mois après la fin de la primo-vaccination puis annuel			
Bovilis® IBR Marker Inac	Inactivé	IBR	Hydroxyde et phosphate d'aluminium	6,0 – 8,8	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Intervet/MSD	0	0
Bovilis® IBR Marker Live	Vivant atténué	IBR	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 1 injection *Rappel :* 6 mois après la primo-vaccination puis annuel	Intervet/MSD	0	0
Bovilis® Ringvac	Vivant atténué	Trichophytose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 jour, 2 injections à 10/14 jours d'intervalle *Rappel :* inutile, vacciner seulement les animaux non vaccinés par primo-vaccination	Intervet/MSD	0	0
Bovilis® Rotavec Corona	Inactivé	Diarrhées néonatales à Rotavirus, Coronavirus et *E.coli*	Hydroxyde d'aluminium + Huile minérale légère (1.40 mL)	2,45 – 3,32	*Calendrier vaccinal :* 1 injection 12 à 3 semaines avant la date prévue du vêlage, à refaire à chaque gestation	Intervet/MSD	286	74
Bravoxin®	Inactivé	Clostridiose	Alun +	6,052 – 8,188	*Primo-vaccination :* à	Intervet/MSD	8	8

			Thiomersal (0.1 – 0.36 mg)		partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 à 12 mois			
Bravoxin® 10	Inactivé	Clostridiose	Alun + Thiomersal (0.1 – 0.36 mg) + formaldéhyde	6,052 – 8,188	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 à 12 mois	Intervet/MSD	9	9
BTVPUR® 4-8	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine (30 UH)	2,7	*Primo-vaccination :* à partir de 1 mois, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	15	3
Coglamune®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	2,76 – 4,15 (< 200 kg) 5,52 – 8,30 (> 200 kg)	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	0	0
Coglavax®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	4,15 – 5,54 (< 100 kg) 8,30 – 11,08 (> 100 kg)	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	115	0
Coroniffa® RC	Inactivé	Diarrhées néonatales à Rotavirus et Coronavirus	Huile légère de paraffine	0	*Primo-vaccination :* Entre 1 et 3 mois avant la mise bas, 2 injections à au moins 2 semaines d'intervalle avec la deuxième dans	Boehringer Ingelheim	0	0

					les jours précédents la mise bas *Rappel :* à chaque gestation, 2 à 6 semaines avant lamise bas pour les laitières, le jour de la mise bas pour les allaitantes			
Covexin® 10	Inactivé	Clostridiose	Alun	6,06 – 8,18	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 à 12 mois	Zoetis	0	0
Coxevac®	Inactivé	Fièvre Q	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 9 mois, avec 2 injections à 3 semaines d'intervalle	Ceva	131	1
Hiprabovis® IBR Marker Live	Vivant atténué	IBR	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Autre Laboratoire	8	1
Hiprabovis® SOMNI/LKT	Inactivé	Pathologies respiratoires (Manheimia et Histophilus)	Paraffine liquide (8.2 mg)	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle	Autre Laboratoire	320	63

					Rappel : refaire une primo-vaccination à terminer 3 semaines avant les périodes à risque			
Iffavax® IBR	Inactivé	IBR	Thiomersal (<0.50 mg)	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 jours, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* 4 à 6 mois après la primo-vaccination puis annuel	Boehringer Ingelheim	1	1
Imocolibov®	Inactivé	Infections à *E.coli*	Hydroxyde d'aluminium	3,5	*Primo-vaccination :* 1 injection 2 à 6 semaines avant lamise bas. À répéter si la mise bas n'a pas lieu dans les 6 semaines *Rappel :* à chaque nouvelle mise bas, 2 à 6 semaines avant.	Boehringer Ingelheim	46	6
Miloxan®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	4,2 (< 4 mois) 8,4 (> 4 mois)	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	12	6
Mucosiffa®	Vivant atténué	BVD	Aucun	0	*Primo-vaccination :* 1 injection à 2/3 mois, une deuxième à 5/6 mois *Rappel :* à un an puis annuel	Ceva	1	0

Nobivac® Rage	Inactivé	Rage	Phosphate d'aluminium 2% + Thiomersal 0.1 mg	0,68 – 1,03	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, une injection *Rappel :* annuel	Intervet MSD	0	0
Rabisin®	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Rabisin® Multi	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Rispoval® 2	Vivant atténué	Pathologies respiratoires (PI3 + VRSB)	Gel d'hydroxyde d'aluminium	24,36	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* 6 mois après la primo-vaccination puis 3 semaines avant chaque période à risque	Zoetis	1	1
Rispoval® 3	Vivant atténué et inactivé	Pathologies respiratoires (VRSB, PI3) + BVD	Alhydrogel 2 %	24,36	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, 2 injections à ¾ semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois, au moins 3 semaines avant la période à risque	Zoetis	484	53

Rispoval® 4	Vivant et inactivé	Pathologies respiraoitres (PI3 + VRSB) + IBR + BVD	Alhydrogel 2%	20	*Primo-vaccination :* à partir de 3 lois, 2 doses à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* refaire le schéma de la primo-vaccination tous les 6 mois, avant les périodes à risque	Zoetis	4	1
Rispoval® BVD	Vivant atténué	BVD	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 jour, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* 2 injections à 3 semaines d'intervalle après 4 mois puis annuel	Zoetis	0	0
Rispoval® IBR Marker Inactivatum	Inactivé	IBR	Hydroxyde d'aluminium + Quil A (0.250 mg)	14 à 24	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 2 injections à 3/5 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Zoetis	0	0
Rispoval® Pasteurella	Inactivé	Pasteurellose	Hydroxyde d'aluminium + huile de paraffine + amphigène base (huile de paraffine + lécithine de soja)	2,580	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 1 injection au moins 2 semaines avant la période à risque *Rappel :* 1 injection au moins 2 semaines avant la période à risque	Zoetis	271	60

Rispoval® RS	Vivant atténué	VRSB	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 semaine, 2 injections à 4 semaines d'intervalle, puis une à 4 mois d'âge (si la primo-vaccination est faite avant) *Rappel :* non renseigné	Zoetis	0	0
Rispoval® RS-BVD	Vivant atténué	VRSB + BVD	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 semaine, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle, puis 2 autres après 4 mois d'âge à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* non renseigné	Zoetis	152	4
Salmopast®	Inactivé	Pasteurellose + Salmonellose	Hydroxyde d'aluminium + Formaldéhyde (< 1.5 mg)	1,4 (< 4 mois) 3,5 (> 4 mois)	*Primo-vaccination :* à partir de 8 jours, 2 injections à 2/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel (2 à 4 semaines avant la date présumée de mise bas)	Boehringer Ingelheim	141	3
Scourguard® 3	Vivant atténué + Inactivé	Diarrhées néonatales à Rotavirus, Coronavirus et *E.coli*	Alhydrogel 2% + Thiomersal	7,308	*Primo-vaccination :* chez la femelle gestante, 2 injections à 2 semaines d'intervalle, la deuxième 2 à 3 semaines avant la mise bas *Rappel :* annuel	Zoetis	0	0
Silirum®	Inactivé	Paratuberculose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à	Autre	0	0

					partir de 1 mois, 1 injection *Rappel :* non étudié	Laboratoire		
Startvac®	Inactivé	Mammites	Paraffine liquide (18.2 mg)	0	*Primo vaccination :* 1 injection 45 jours avant la date prévue de mise bas, une seconde 1 mois plus tard et une troisième 2 mois après la seconde *Rappel :* à chaque gestation	Autre Laboratoire	16	8
Syvazul® BTV	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine semi-purifiée (0.2 mg)	8,32	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Autre Laboratoire	0	0
Tricholor®	Vivant atténué	Trichophytose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 jour, 2 injections à 10/14 jours d'intervalle *Rappel :* tous les 2 ans en cas de risque	Ceva	0	0
Trivacton® 6	Inactivé	Diarrhées néonatales à Rotavirus, Coronavirus et *E.coli*	Hydroxyde d'aluminium + Saponine (1.5 mg)	3,5	*Primo-vaccination :* chez la femelle gestante, 1 injection 1/2 mois avant la mise bas et une dans les jours précédant la mise bas *Rappel :* 1 injection quelques jours avant la	Boehringer Ingelheim	153	15

					mise bas			
Ubac®	Inactivé	Mammites	Montanide ISA	0	*Primo-vaccination :* 1 injection 60 jours avant vêlage, puis 21 jours avant vêlage et 15 jours après vêlage *Rappel :* primo-vaccination à répéter à chaque gestation	Autre Laboratoire	26	9
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 2 ans	Zoetis	0	0
Zulvac® 1 + 8 Bovis	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine	4	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* selon l'épidémiologie	Zoetis	0	0
Zulvac® BTV	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Quil A	4 (Pour BTV 1/8) 8 (pour BTV 4)	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* BTV 1 : annuel BTV 8 : 2 injections à 3 semaines d'intervalle tous les ans BTV 4 : 2 injections à 3 semaines d'intervalle	Zoetis	0	0

					tous les 6 mois			
Zulvac® SBV	Inactivé	Schmallenberg	Hydroxyde d'aluminium + Quil A	4	*Primo-vaccination :* à partir de 3,5 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel, 2 injections à 3 semaines d'intervalle	Zoetis	0	0

Annexe 4 : Tableau complet des vaccins ovins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvants	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Aftopor®	Inactivé	Fièvre Aphteuse	Émulsion E/H/E	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Boehringer Ingelheim	0	0
Aftovaxpur®	Inactivé	Fièvre Aphteuse	Hydroxyde d'aluminium	7,5	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Boehringer Ingelheim	0	0

Bluevac® 1	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine (0.05 mg)	12	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois et demi, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	0	0
Bluevac® 4	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine Quil A (0.05 mg)	12	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois, 1 injection *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	0	0
Bluevac® BTV	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine Quil A (0.05 mg)	12	*Primo-vaccination :* à partir de 2 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Autre laboratoire	0	0
Cevac® Chlamydia	Vivant atténué	Chlamydiose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* 1 injection, 1 à 2 mois avant la saison de lutte *Rappel :* à chaque saison de lutte	Ceva	28	0
Coglamune®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	2,76 – 4,15	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	0	0

Ecthybel®	Vivant atténué	Ecthyma contagieux	Aucun	0	*Primo-vaccination :* 1 injection 3 à 4 semaines avant la mise bas *Rappel :* annuel, hors gestation	Boehringer Ingelheim	560	3
Inmeva®	Inactivé	Chlamydiose + Salmonellose	Hydroxyde d'aluminium + DEAE Dextran	5,29	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle (à commencer au moins 5 semaines avant l'accouplement) *Rappel :* maximum annuel (ou 2 semaines avant l'accouplement)	Autre Laboratoire	73	0
Ovilis® Chlamydia	Vivant atténué	Chlamydiose	Aucun	0	*Primo vaccination :* 1 injection, un mois avant la saison de lutte *Rappel :* toutes les 3 saisons de reproductions	Intervet/MSD	0	0
Ovilis® PASTOVAX	Inactivé	Pathologies respiratoires à *Mannheimia haemolytica* + Pasteurellose	Alhydrogel	1,89 – 2,31	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel, 4/6 semaines avant la mise bas pour une immunisation passive	Intervet/MSD	0	0

Ovilis® Toxovax	Inactivé	Toxoplasmose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 1 injection 3 semaines avant l'accouplement *Rappel :* tous les 2 ans selon l'élevage	Intervet/MSD	0	0
Primun® Bluetongue S1-8	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + LPS d'*E. coli*	3,816	*Primo-vaccination :* à partir de 3 mois, une injection *Rappel :* non communiqué	Autre Laboratoire	0	0
Rabisin®	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Rabisin® Multi	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Salmopast®	Inactivé	Pathologies respiratoires à *Mannheimia haemolytica* + Pasteurellose + Salmonellose	Hydroxyde d'aluminium + Formaldéhyde (< 1,5 mg)	0,7 (< 4 mois) 1,4 (> 4 mois)	*Primo-vaccination :* dès 8 jours, 2 injections à 2/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	57	17

Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* 1 an après la primo-vaccination puis tous les 2 ans	Zoetis	0	0
Vimco®	Inactivé	Mammites	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 mois, 5 semaines avant la mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* refaire une primo-vaccination à chaque gestation	Autre Laboratoire	0	0
Zulvac® 1 + 8 Ovis	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Saponine	4	*Primo-vaccination :* à partir de 1,5 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* selon la situation épidémiologique	Zoetis	0	0
Zulvac® 8 Ovis	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Quil A	4	*Primo-vaccination :* à partir de 1,5 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* selon l'épidémiologie	Zoetis	0	0

Zulvac® BTV	Inactivé	FCO	Hydroxyde d'aluminium + Quil A	4	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* 1 injection annuelle pour BTV 1/8, 2 injections à 3 semaines d'intervalle annuellement pour BTV 4	Zoetis	0	0
Zulvac® SBV	Inactivé	Schmallenberg	Hydroxyde d'aluminium + Quil A	2	*Primo-vaccination :* à partir de 3,5 mois (ou 14 jours avant la mise à la reproduction), une dose *Rappel :* tous les 6 mois (ou 14 jours avant chaque mise à la reproduction)	Zoetis	0	0

Annexe 5 : Tableau complet des vaccins caprins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Coglamune®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	2,76 – 4,15	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	0	0
Ecthybel ®	Vivant atténué	Ecthyma contagieux	Aucun	0	*Primo-vaccination :* une injection hors gestation *Rappel :* annuel, hors gestation	Boehringer Ingelheim	0	0
Salmopast®	Inactivé	Pathologies respiratoires à Mannheimia haemolytica + Pasteurellose + Salmonellose	Hydroxyde d'aluminium + Formaldéhyde (< 1,5 mg)	0,7 (< 4 mois) 1,4 (> 4 mois)	*Primo-vaccination :* des 8 jours, 2 injections à 2/4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection	Zoetis	0	0

					Rappel : 1 an après la primo-vaccination puis tous les 2 ans			
Vimco®	Inactivé	Mammites	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 mois, 5 semaines avant la mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* refaire une primo-vaccination à chaque gestation	Autre Laboratoire	0	0

Annexe 6 : Tableau complet des vaccins porcins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Aftopor®	Inactivé	Fièvre Aphteuse	Émulsion E/H/E	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 4 mois	Boehringer Ingelheim	0	0
CircoMax Myco®	Recombinant	Circovirose + Mycoplasmose	Metastim	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 jours, 2 injections à 3 semaines d'intervalle	Zoetis	108	49
Circovac®	Inactivé	Circovirose	Huile de paraffine légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, une injection *Rappel :* pour les femelles, 2 injections à 3/4 semaines au moins 2 semaines avant la saillie, puis au moins 2 semaines avant la mise	Ceva	241	192

					bas (refaire la dernière injection à chaque gestation)			
Coglamune®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	5,52 – 8,30 (truies) 2,76 – 4,15 (porcs charcutiers) 1,38 – 2,08 (porcelets)	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	0	0
Coglapest®	Vivant atténué	Peste porcine	Aucun	0	*Protocole vaccinal :* une injection en période à risque	Ceva	0	0
Ecoporc® SHIGA	Recombinant	Maladie de l'œdème	Hydroxyde d'aluminium	Maximum 3,5	*Primo-vaccination :* à partir de 4 jours, une seule injection	Ceva	900	1
Entericolix®	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli* et *Clostridium*	Huile minérale légère	0	*Primo-vaccination :* pendant la gestation, 2 injections à 7 et 4 semaines avant la mise bas *Rappel :* à chaque gestation, une dose 4 semaines avant chaque mise bas	Autre Laboratoire	1	1
Enteroporc® COLI	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli*	Hydroxyde d'aluminium	4	*Primo-vaccination :* à 5 semaines avant la mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection à chaque gestation, 2 semaines avant la mise	Ceva	0	0

					bas			
Enteroporc® COLI AC	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli* et *Clostridium*	Hydroxyde d'aluminium	4	*Primo-vaccination :* à 5 semaines avant la date prévue de mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection 2 semaines avant chaque mise bas	Ceva	0	0
Eryseng®	Inactivé	Erysipèle	Hydroxyde d'aluminium	5,29	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 3/4 d'intervalle, avec la deuxième à faire 3/4 semaines avant l'accouplement *Rappel :* une injection 2/3 semaines avant chaque accouplement	Autre Laboratoire	0	0
Eryseng® PARVO	Inactivé	Parvovirose + Erysipèle	Hydroxyde d'aluminium	5,29	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 3/4 d'intervalle, avec la deuxième à faire 3/4 semaines avant l'accouplement *Rappel :* une injection 2/3 semaines avant chaque accouplement	Autre Laboratoire	39	4
Hyogen®	Inactivé	Mycoplasmose	Paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, 1 injection	Ceva	223	184

Ingelvac® CircoFLEX	Inactivé	Circovirose	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 1 injection	Boehringer Ingelheim	170	25
Ingelvac® ERY	Inactivé	Erysipèle	Montanide ISA 201 VG	0	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle. *Rappel :* tous les 5 mois	Boehringer Ingelheim	0	0
Ingelvac® MycoFLEX	Inactivé	Mycoplasmose	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, 1 injection	Boehringer Ingelheim	170	25
Ingelvac® PRRSFLEX	Vivant atténué	SDRP	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 17 jours, 1 injection	Boehringer Ingelheim	0	0
Mhyosphere® PCV ID	Recombinant	Circovirose + Mycoplasmose	Huile minérale légère	0	*Primo-vaccination : à* partir de 3 semaines, 1 injection	Autre Laboratoire	1000	1
Neocolipor®	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli*	Hydroxyde d'aluminium	1,4	*Primo-vaccination :* une injection 5 à 7 semaines avant la mise bas, puis une 2 semaines avant la mise bas *Rappel :* une injection avant chacune des mises bas suivantes	Boehringer Ingelheim	0	0
Parvoruvax®	Inactivé	Parvovirose	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	4,2	*Primo-vaccination :* 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle, à terminer au moins 1 semaine avant la saillie *Rappel : t*ous les 6 mois	Ceva	10	0
Parvovax®	Inactivé	Parvovirose	Excipient	0	*Primo-vaccination :* 2	Ceva	0	0

			huileux + Thiomersal		injections à 2/3 semaines d'intervalle, à terminer au moins 10 jours avant la saillie *Rappel :* 6 mois après la primo-vaccination puis tous les 2 ans			
Pestiffa®	Vivant atténué	Peste porcine	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 jours, une injection puis une seconde après selon la destination de l'animal *Rappel : t*ous les 2 ans	Boehringer Ingelheim	0	0
Porcilis® Actinoporc	Inactivé	Actinobacillose	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 injections à 4 semaines d'intervalle	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® AR-T DF	Inactivé	Rhinite atrophique progressive	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines avant la mise bas, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection 2 à 4 semaines avant la mise bas	Intervet/MSD	54	0
Porcilis® Begonia Aujeszky Diluvac	Vivant atténué	Aujeszky	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 10 semaines, 2 injections à au moins 2 semaines d'intervalle (avec la deuxième après 14 semaines d'âge)	Intervet/MSD	0	0

					Rappel : tous les 4 mois			
Porcilis® Begonia Aujeszky Idal	Vivant atténué	Aujeszky	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 10 semaines, 2 injections à au moins 2 semaines d'intervalle (avec la deuxième après 14 semaines d'âge) *Rappel :* tous les 4 mois	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® Begonia Aujeszky Unisolve	Vivant atténué	Aujeszky	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 10 semaines, 2 injections à au moins 2 semaines d'intervalle (avec la deuxième après 14 semaines d'âge) *Rappel :* tous les 4 mois	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® ColiClos	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli* et *Clostridium*	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à 6/8 semaines avant la mise bas, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel : à* chaque gestation, une injection 2 à 4 semaines avant la mise bas	Intervet/MSD	221	4
Porcilis® Ery + Parvo	Inactivé	Parvovirose + Erysipèle	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à partir de 20 semaines, maximum 2 semaines avant la mise à la	Intervet/MSD	51	3

					reproduction 1 injection (rappel à 4 semaines contre l'érysipèle) *Rappel :* maximum 2 semaines avant chaque mise à la reproduction			
Porcilis® Ery + Parvo + Lepto	Inactivé	Parvovirose + Erysipèle + Leptospirose	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* 6/8 semaines avant la date d'insémination, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet/MSD	299	5
Porcilis® Glasser	Inactivé	Maladie de Glasser	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 semaines, 2 injections à 2 semaines d'intervalle. Pour les truies : 6/8 semaines avant la date de mise bas, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection 2/4 semaines avant la mise bas	Intervet/MSD	2520	10
Porcilis® Lawsonia	Inactivé	Iléite	Acétate de dl-α-tocophérol + paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, une injection	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® Lawsonia ID	Inactivé	Iléite	Acétate de dl-α-tocophérol + paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, une injection	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® M	Inactivé	Mycoplasmose	Acétate de dl-	0	*Primo-vaccination :* à	Intervet/MSD	520	0

HYO			α-tocophérol		partir de 1 semaine, 2 injections à 3 semaines d'intervalle			
Porcilis® M HYO ID ONCE	Inactivé	Mycoplasmose	Acétate de dl-α-tocophérol + paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, une injection	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® PCV	Inactivé	Circovirose	Acétate de dl-α-tocophérol + paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3/5 jours, 2 injections à 2/3 semaines d'intervalle	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® PCV ID	Inactivé	Circovirose	Acétate de dl-α-tocophérol + paraffine liquide légère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, une injection	Intervet/MSD	20	0
Porcilis® PCV M Hyo	Inactivé	Circovirose + Mycoplasmose	Hydroxyde d'aluminium + Huile minérale légère	1	*Primo-vaccination :* à partir de 3 jours, 2 injections à 18 jours minimum d'intervalle	Intervet/MSD	162	54
Porcilis® Porcoli Diluvac Forte	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli*	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à 6/8 semaines avant la mise bas, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* 2 à 4 semaines avant chaque mise bas	Intervet/MSD	0	0
Porcilis® PRRS	Vivant atténué	SDRP	Acétate de dl-α-tocophérol	0	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, une injection, puis pour les cochettes une seconde 2/4 semaines avant la mise à la	Intervet/MSD	187	102

					reproduction *Rappel :* tous les 4 mois			
Progressis®	Inactivé	SDRP	Excipient huileux	0	*Primo-vaccination :* Au moins 3 semaines avant saillie, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* à 60/70 jours de chaque gestation	Ceva	0	0
ReproCyc® ParvoFLEX	Inactivé	Parvovirose	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 3 semaines d'intervalle devant être terminées au moins 3 semaines avant l'insémination *Rappel :* tous les 6 mois	Boehringer Ingelheim	1	0
Respiporc® FLU 3	Inactivé	Grippe porcine	Carbomère 971 P NF	0	*Primo-vaccination :* à partir de 56 jours, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 4 mois si la vaccination est effectuée avant 96 jours, sinon tous les 6 mois	Ceva	86	8
Respiporc® FLUpan H1N1	Inactivé	Grippe porcine	Carbomère 971 P NF	0	*Primo-vaccination :* à partir de 56 jours, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* non étudié	Ceva	86	8
Salmoporc®	Vivant atténué	Salmonellose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à 6 et 3 semaines avant la	Ceva	0	0

					mise bas, 2 injections *Rappel :* 3 semaines avant chaque mise bas			
Stellamune® Mono	Inactivé	Mycoplasmose	Amphigen + Drakeol 5	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 jours d'âge, une injection	Autre Laboratoire	0	0
Stellamune® Mycoplasma	Inactivé	Mycoplasmose	Amphigen base + Drakeol 5	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 jours, 2 injections à 2/4 semaines d'intervalle	Autre Laboratoire	0	0
Suigen® APP 2,9,11	Inactivé	Actinobacillose	Montanide ISA 35 VG	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 semaines, 2 doses à 3 semaines d'intervalle	Virbac	0	0
Suigen® Rota Coli	Inactivé	Troubles digestifs à Rotavirus et *E. coli*	Montanide ISA 25 VG	0	*Primo-vaccination :* 2 injections à 2/4 semaines d'intervalle, à terminer au moins 2 semaines avant la mise bas *Rappel :* une injection 2/4 semaines avant chaque mise bas	Virbac	0	0
Suiseng®	Inactivé	Troubles digestifs à *E. coli* et *Clostridium*	Gel d'hydroxyde d'aluminium	5,3	*Primo-vaccination :* à 6 semaines avant la date prévue de mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection 3 semaines avant chaque mise bas	Autre Laboratoire	0	0
Suiseng®	Inactivé	Troubles digestifs	Gel	5,3	*Primo-vaccination :* à 6	Autre	0	0

Coli/C		à *E. coli* et *Clostridium*	d'hydroxyde d'aluminium + extrait de ginseng		semaines avant la date prévue de mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* une injection 3 semaines avant chaque mise bas	Laboratoire		
Suiseng® Diff/A	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium + extrait de ginseng	6,4	*Primo-vaccination :* à 6 semaines avant la mise bas, 2 injections à 3 semaines d'intervalle *Rappel :* 3 semaines avant chaque mise bas	Autre Laboratoire	0	0
Suvaxyn® Circo	Recombinant	Circovirose	Squalane + Poloxamer 401 + Polysorbate 80	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, une injection	Zoetis	0	0
Suvaxyn® Circo + MH RTU	Recombinant	Circovirose + Mycoplasmose	Squalane + Poloxamer 401 + Polysorbate 80	0	*Primo-vaccination :* à partir de 3 semaines, 1 injection	Zoetis	4401	177
Suvaxyn® CSF Marker	Recombinant	Peste porcine	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 semaines, 1 injection	Zoetis	0	0
Suvaxyn® M HYO	Inactivé	Mycoplasmose	Carbopol 941	0	*Primo-vaccination :* à partir d'une semaine, 2 injections à 2 semaines d'intervalle	Zoetis	0	0
Suvaxyn® M HYO Mono	Inactivé	Mycoplasmose	Carbopol 941 + Squalane	0	*Primo-vaccination :* à partir de 7 jours, une	Zoetis	0	0

					injection			
Suvaxyn® PRRS MLV	Vivant atténué	SDRP	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 1 jour, une injection. Pour les femelles, 1 injection 4 semaines avant la mise à la reproduction *Rappel :* tous les 6 mois	Zoetis	4429	200
Suvaxyn® Reprojesky	Inactivé	Aujeszky	Gel d'hydroxyde d'aluminium + Huile minérale + Mannide monooléate + Polysorbate 80	1,06	*Primo-vaccination :* à partir de 13 semaines, 2 injections à 3/4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois pour les verrats, entre 7 et 3 semaines avant mise bas pour les truies	Zoetis	0	0
Syvac® Ery Parvo	Inactivé	Parvovirose + Erysipèle	Montanide ISA 201 VG	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle (la deuxième injection se fait 2/3 semaines avant l'accouplement chez les femelles) *Rappel :* tous les 5 mois (2/3 semaines avant l'accouplement chez les femelles)	Autre Laboratoire	0	0
Unistrain® PRRS	Vivant atténué	SDRP	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 4 semaines, une injection. Pour les	Autre Laboratoire	8	0

					jeunes truies, une injection 4 semaines avant la mise à la reproduction. *Rappel :* pour les truies, 2 semaines avant chaque mise à la reproduction ou 60 jours après chaque accouplement ou tous les 4 mois			
Vepured®	Inactivé	Maladie de l'œdème	Hydroxyde d'aluminium	2,117	*Primo-vaccination :* à partir de 2 jours, une seule injection	Autre Laboratoire	0	0
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* un an après la primo-vaccination puis tous les 2 ans	Zoetis	0	0

Annexe 7 : Tableau complet des vaccins lagomorphes ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvant.s	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Coglamune®	Inactivé	Clostridiose	Hydroxyde d'aluminium	1,38 – 2,08	*Primo-vaccination :* à partir de 2 semaines, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Ceva	0	0
Dervaximyxo®SG33	Vivant atténué	Myxomatose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 4 semaines, 2 injections à 6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 4 mois	Boehringer Ingelheim	0	0

Eravac®	Inactivé	VHD	Huile minérale	0	*Primo-vaccination :* à partir de 30 jours, une injection *Rappel :* annuel	Autre Laboratoire	117	117
Fatrovax® RHD	Inactivé	VHD	Hydroxyde d'aluminium	0,83	*Primo-vaccination :* à partir de 28 jours, une injection *Rappel :* annuel	Autre Laboratoire	0	0
Filavac® MYX L JF613	Vivant atténué	Myxomatose	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 35 jours, une injection *Rappel :* tous les 4 mois	Autre Laboratoire	113	113
Filavac® VHD K C+V	Inactivé	VHD	Hydroxyde d'aluminium	0,35	*Primo-vaccination :* à partir de 10 semaines, une injection *Rappel :* annuel	Autre Laboratoire	1013	1013
Lapinject® VHD	Inactivé	VHD	Huile minérale + Thiomersal	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 semaines, 1 injection *Rappel :* annuel	Ceva	0	0

Nobivac® Myxo-RHD PLUS	Recombinant	Myxomatose + VHD	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 semaines, une injection *Rappel :* annuel	Intervet MSD	1362	1336

Annexe 8 : Tableau complet des vaccins équins ayant une AMM en France

Nom du vaccin	Type de vaccin	Maladie.s concernée par le vaccin	Adjuvants	Quantité d'aluminium par injection en mg	Protocole vaccinal	Laboratoire	Nombre d'animaux atteints d'effets indésirables sur l'année 2022	Nombre d'animaux morts des suites d'un effet indésirable sur l'année 2022
Equilis® Prequenza	Inactivé	Grippe équine	Iscom-Matrice	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* 5 mois après la primo-vaccination puis tous les 12 mois	Intervet/MSD	0	0
Equilis® Prequenza TE	Inactivé	Tétanos + Grippe équine	Iscom-Matrice	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* pour la valence tétanos, 17 mois après la primo-vaccination puis tous les 2 ans. Pour la grippe équine suivre les recommandations du	Intervet/MSD	6	0

					vaccin Equilis® Prequenza			
Equilis® StrepE	Vivant atténué	Gourme	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 3 mois	Intervet/MSD	0	0
Equilis® TE	Inactivé	Tétanos	Iscom-Matrice	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* 17 mois après la primo-vaccination puis tous les 2 ans	Intervet/MSD	0	0
Equilis® West Nile	Inactivé	West Nile	Iscom-Matrice	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 3/5 semaines d'intervalle *Rappel :* annuel	Intervet/MSD	0	0
Equip® Artervac	Inactivé	Artérite virale	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 9 mois, 2 injections à 3/6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois	Zoetis	0	0
Equip® EHV 1-4	Inactivé	Rhinopneumonie et avortement	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 6 mois. 3 injections à 2 mois d'intervalle à partir du 5ème mois de	Zoetis	70	0

					gestation pour immuniser contre l'avortement			
Equip® F	Inactivé	Grippe équine	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* 5 mois après la primo-vaccination puis annuel	Zoetis	0	0
Equip® FT	Inactivé	Tétanos + Grippe équine	Phosphate d'aluminium	4,50 à 5,50	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* pour la grippe, rappel 5 mois après la primo-vaccination puis annuel. Pour le tétanos, rappel 1 an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Zoetis	48	0
Equip® Rotavirus	Inactivé	Troubles digestifs à Rotavirus	Aucun	0	*Protocole vaccinal :* A chaque gestation, 1 injection à 8, 9 et 10 mois de gestation	Zoetis	0	0
Equip® T	Inactivé	Tétanos	Phosphate d'aluminium	4,50 à 5,50 mg	*Primo-vaccination :* A partir de 5 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* un an après la primo-vaccination puis tous les 3 ans	Zoetis	0	0

Equip® WNV	Inactivé	West Nile	Huile SP	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 3/5 semaines d'intervalle *Rappel :* Annuel (mais non validé)	Zoetis	0	0
Equishield® EHV	Inactivé	Rhinopneumonie et avortement	Montanide ISA 35 VG	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 3 injections, les 2 premières à 4 semaines d'intervalle et la dernière 3 mois après la deuxième. Pour la gestation, une injection à 2 mois, une entre 5 et 6 mois, et une dans le 9ème mois de gestation *Rappel :* tous les 6 mois. Pour les juments gestantes, la primo-vaccination est à refaire à chaque gestation	Autre Laboratoire	0	0
Nobivac® Rage	Inactivé	Rage	Phosphate d'aluminium 2% + Thiomersal 0.1 mg	0,68 – 1,03	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, une injection *Rappel :* annuel	Intervet MSD	0	0
Pneumequine®	Inactivé	Rhinopneumonie et avortement	Aucun	0	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle. Pour les juments reproductrices,	Boehringer Ingelheim	7	1

					2 injections à 1 mois d'intervalle (à commencer avant la saillie), puis une 3ème, 6 mois après la seconde *Rappel :* annuel. Pour les juments reproductrices, rappel tous les 6 mois à 1 an, à effectuer au début de la deuxième moitié de la gestation suivant			
Proteq® Flu	Recombinant	Grippe équine	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5/6 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* 5 mois après la primo-vaccination puis annuel.	Boehringer Ingelheim	3	1
Proteq® Flu TE	Recombinant + Inactivé	Tétanos + Grippe équine	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5/6 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle *Rappel :* 5 mois après la primo-vaccination puis annuel pour la valence grippe et tous les 2 ans pour la valence tétanos	Boehringer Ingelheim	35	0
Proteq® West Nile	Recombinant	West Nile	Carbomère	0	*Primo-vaccination :* à partir de 5 mois, 2 injections à 4/6 semaines d'intervalle	Boehringer Ingelheim	0	0

					Rappel : annuel (mais non validé)			
Rabigen® Mono	Inactivé	Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3%	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, une injection *Rappel :* annuel	Virbac	11	0
Rabigen® Multi	Inactivé	Rage	Gel d'hydroxyde d'aluminium 3% + Thiomersal	1,35 – 1,65	*Primo-vaccination :* à partir de 6 mois, une injection *Rappel :* annuel	Virbac	0	0
Rabisin®	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Rabisin® Multi	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium + Thiomersal	1,7	*Primo-vaccination :* à partir de 4 mois, 2 injections à 1 mois d'intervalle *Rappel :* annuel	Boehringer Ingelheim	0	0
Strangvac®	Inactivé	Gourme	Quil A	0	*Primo-vaccination :* à partir de 8 mois, 2 injections à 4 semaines d'intervalle *Rappel :* tous les 2 mois en cas de risque élevé d'infections	Autre Laboratoire	0	0
Versiguard® Rabies	Inactivé	Rage	Hydroxyde d'aluminium	Minimum 2	*Primo-vaccination :* à partir de 12 semaines, une injection *Rappel :* un an après la	Zoetis	0	0

					primo-vaccination puis tous les 2 ans			

Annexe 9 : Sondage à destination des propriétaires d'animaux concernant la vaccination et l'aluminium (Google Form)

Ce sondage concernait les propriétaires de toute espèce animale confondue, y compris des animaux de rente. Cependant, seules des réponses de propriétaires d'animaux domestiques (chiens, chats, NAC et chevaux) ont été obtenues. 206 réponses de propriétaires d'animaux ont été obtenues.

Pour quels animaux remplissez vous ce questionnaire ? *

- ◯ Chiens
- ◯ Chats
- ◯ NAC (Nouveaux Animaux de Compagnie = Lapins hors élevage, Furets)
- ◯ Bovins
- ◯ Equins
- ◯ Petits Ruminants (Moutons, Chèvres)
- ◯ Monogastriques (Porcins, Lapins d'élevage)

Dans quelle tranche d'âge vous situez vous ? *

- ◯ < 20 ans
- ◯ Entre 20 et 30 ans
- ◯ Entre 30 et 40 ans
- ◯ Entre 40 et 50 ans
- ◯ > 50 ans

Faites vous régulièrement vacciner votre animal ou vos animaux (calendrier de rappel déterminé avec votre vétérinaire) ? *

- Oui
- Non

Savez-vous quel vaccin est utilisé pour votre animal.vos animaux et contre quelle.s maladie.s il protège ? *

- Oui
- Non

Choisissez vous le vaccin de votre animal.vos animaux ? (choix de la marque/du laboratoire) *

- Oui
- Non

Si oui pour quelle.s raison.s ?

Votre réponse

Saviez- vous que certains vaccins contenait de l'aluminium et vous sentez vous concerné (inquiétude, questionnement...) par ce fait ? *

- ◯ Je le savais et je me sens concerné
- ◯ Je le savais mais je ne me sens pas concerné
- ◯ Je ne le savais pas mais je me sens concerné
- ◯ Je ne le savais pas mais je ne me sens pas concerné

Avez-vous déjà entendu parler de problèmes de santé liés à l'aluminium dans les vaccins **chez les animaux** ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui le.lesquels ?

Votre réponse

Votre animal ou vos animaux ont-ils déjà mal réagit à un vaccin (réaction allergique, œdème de Quincke, troubles digestifs, troubles neurologiques etc) ? *

- ◯ Oui
- ◯ Non

Si oui quelle.s réactions ? L'aviez vous signalé à votre vétérinaire ?

Votre réponse

Annexe 10 : Sondage à destination des vétérinaires praticiens concernant leurs pratiques de vaccinations et de pharmacovigilance (Google Form)

Quels sont les animaux pris en charge dans votre clinique pour la vaccination ? *

- [ ] Chien/chat
- [ ] NAC
- [ ] Bovins
- [ ] Equidés
- [ ] Petits ruminants
- [ ] Monogastriques

Quelle est la tranche d'âge moyenne des vétérinaires de la structure ? *

- ( ) < 30 ans
- ( ) Entre 30 et 40 ans
- ( ) Entre 40 et 50 ans
- ( ) 50 ans et plus

Faites vous attention aux éventuels adjuvants présents dans les vaccins que vous utilisez ?

- ◯ Oui
- ◯ Non
- ◯ Parfois

Avez vous déjà entendu parler de problèmes liés à la présence d'aluminium dans les vaccins pour animaux ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui quel.s problème.s ?

Votre réponse

Quel protocole vaccinal appliquez vous en canine ? *

- ◯ Je ne fais pas de canine
- ◯ Je suis la RCP du vaccin que j'utilise
- ◯ Recommandations des organismes internationaux (par exemple chez le chien rappel de CHPPi tous les 3 ans)
- ◯ Rappel annuel
- ◯ Autre

En cas de réactions supposées à un vaccin vous faites une déclaration de pharmacovigilance... *

- ◯ Systématiquement
- ◯ Le plus souvent
- ◯ Parfois (= selon le niveau de gravité)
- ◯ Rarement
- ◯ Jamais

L'EXPOSITION À L'ALUMINIUM PAR LA VACCINATION DES CARNIVORES DOMESTIQUES ET DES ANIMAUX DE RENTES

AUTEUR : Alexandrine ROYNEL

RÉSUMÉ :

L'objectif de cette thèse est d'étudier les quantités d'aluminium auxquelles sont exposés les animaux domestiques et de rente au travers de la vaccination. Pour cela, les quantités d'aluminium dans chaque vaccin contenant un adjuvant à base d'aluminium sont établies et des calculs de doses cumulées sur la vie de l'animal sont réalisés. Les déclarations de pharmacovigilance sont également étudiées sur l'année 2022, de même que les positions des vétérinaires et des propriétaires sur le sujet des adjuvants à base d'aluminium.

Si les propriétaires sont majoritairement concernés par le sujet, les vétérinaires semblent plus dans l'expectative d'une réponse des autorités de santés. Les calculs montrent une exposition très importante des animaux à l'aluminium, notamment en comparant aux quantités présentes dans les vaccins en médecine humaine, y compris pour les animaux destinés à la consommation. La pharmacovigilance vaccinale vétérinaire est encore trop faible pour permettre de tirer de réelles conclusions entre la présence d'aluminium dans les adjuvants vaccinaux et la survenue d'effets indésirables.

L'exposition importante à l'aluminium par la vaccination des animaux montrée dans cette thèse, ainsi que les publications mettant en garde sur de possibles atteintes organiques et effets indésirables, appellent à davantage d'études centrées sur le sujet pour déterminer le niveau exact de sécurité de ces adjuvants à base d'aluminium pour les animaux receveurs, mais également pour les consommateurs de denrées issues des animaux de rente.

MOTS CLÉS :

ALUMINIUM – EXPOSITION – ADJUVANTS – VACCINATION – CARNIVORE DOMESTIQUE – ANIMAL DE RENTE

JURY :
Présidente : Pr LE PODER Sophie
Directrice de thèse : Dr CRÉPEAUX Guillemette
Examinatrice : Dr CHEVALLIER Lucie

École nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du général de Gaulle
94 704 Maisons-Alfort Cedex
01 43 96 71 00
vet-alfort.fr

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE ALFORT
Paris - 1765

ALUMINUM EXPOSURE THROUGH VACCINATION IN DOMESTIC CARNIVORE ANIMALS AND LIVESTOCK

AUTHOR: Alexandrine ROYNEL

SUMMARY:

This thesis purpose is to study the exposure of domestic and large animals to aluminum through vaccination. To do so, aluminum amount in each vaccine containing an aluminum-based adjuvant is established and cumulative doses for the animal life are calculated. Pharmacovigilance data for 2022 are also studied, as well as owners and veterinarians opinions on aluminum based adjuvants.

If the owners are mainly concerns with this topic, veterinarians seem to be more in the expectation of an answer from health authorities. Calculations show an important exposure to aluminum of the animals, especially compared with the amount found in human vaccines, including for animals intended for consumption. Veterinary vaccine pharmacovigilance is for now too small to draw any conclusion between the attendance of aluminum in vaccinal adjuvants and the occurrence of side effects.

The major aluminum exposition of animals through vaccination shown in this thesis, and the numerous publication warning about possible organic affections and side effects, call for more studies focusing, in order to determine a security level for those aluminum-based adjuvants for receiving animals, but also for consumers of large animal products.

KEYWORDS:

ALUMINUM – EXPOSITION – ADJUVANTS – VACCINATION – DOMESTIC CARNIVORE – LIVESTOCK

JURY:
Chairperson: Pr LE PODER Sophie
Thesis Director: Dr CRÉPEAUX Guillemette
Reviewer: Dr CHEVALLIER Lucie

École nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du général de Gaulle
94 704 Maisons-Alfort Cedex
01 43 96 71 00
vet-alfort.fr

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE ALFORT
Paris - 1765