

## Parvovirus canin : un défi vaccinal

**Auteur :** Rousselle, Ambre

**Promoteur(s) :** Cassart, Dominique

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2020-2021

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/12703>

---

### Avertissement à l'attention des usagers :

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

## **PARVOVIRUS CANIN : UN DEFI VACCINAL**

**CANINE PARVOVIRUS : A VACCINE CHALLENGE**

**ROUSSELLE Ambre**

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**Année académique 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

**PARVOVIRUS CANIN : UN DEFI VACCINAL**

**CANINE PARVOVIRUS : A VACCINE CHALLENGE**

**ROUSSELLE Ambre**

Tuteur : Dominique Cassart

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**Année académique 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

## **PARVOVIRUS CANIN : UN DEFI VACCINAL**

**OBJECTIF DU TRAVAIL :** Comprendre les cas d'échec face à la vaccination contre le parvovirus, et prendre en compte les facteurs de risque afin d'envisager une diminution du taux d'échec.

### **RESUME :**

Le parvovirus canin de type 2 est à l'origine de la parvovirose chez le chien. Une étude rétrospective a été réalisée lors de ce travail à partir de 38 rapports d'autopsie collectés à la faculté de médecine vétérinaire de Liège. L'étude s'est basée sur 38 cas de chiots positifs par PCR à la parvovirose avec un âge moyen des chiots atteints de 13 semaines. Nous nous apercevons que 3 chiots de l'étude sont en ordre de vaccination, pour les autres cas les données anamnestiques sont manquantes quant à la vaccination. Le vaccin contre le parvovirus fait partie des vaccins essentiels (« core-vaccine »), le protocole de vaccination s'effectue avec un vaccin atténué, à l'aide d'injections à partir de la 6-8<sup>ème</sup> semaine à des intervalles de 2-4 semaines avec une dernière injection à 16 semaines ou plus. Cependant des échecs à la vaccination sont décrits dans la littérature et sont présents également dans notre étude. L'interférence avec les anticorps d'origine maternelle permet d'expliquer cet échec. Lors d'une période appelée « immaturity gap », les anticorps d'origine maternelle sont en nombre suffisant pour rendre inefficace la vaccination mais en nombre insuffisant pour protéger le chiot. Cette période de 2 semaines s'étale en fonction des chiots et de leurs titres en anticorps d'origine maternelle de la 6<sup>ème</sup> semaine jusqu'à la 16<sup>ème</sup> semaine exceptionnellement jusqu'à la 20<sup>ème</sup> semaine. Les nouvelles recommandations préconisent une injection à 6 mois afin de protéger les chiots avec des hauts titres en anticorps à 16 semaines. L'efficacité des vaccins utilisés sur les nouveaux variant CPV-2c est encore en questionnement.

## **CANINE PARVOVIRUS: A VACCINE CHALLENGE**

AIM OF THE WORK: Understand the failure cases of parvovirus vaccination, and take into account the risk factors to consider a decrease in the failure rate.

SUMMARY: Canine parvovirus type 2 is the cause of parvovirus in dogs. A retrospective study was carried out during this work based on 38 autopsy reports collected at the Faculty of Veterinary Medicine in Liège. The study was based on 38 cases of PCR positive puppies for parvovirus with a mean puppy age of 13 weeks. We find that 3 puppies in the study are in order for vaccination, for the other cases anamnestic data is missing regarding vaccination. The parvovirus vaccine is one of the essential vaccines ("core-vaccine"), the vaccination protocol is carried out with an attenuated vaccine, using injections from the 6-8th week at intervals of 2 -4 weeks with a last injection at 16 weeks or more. However, vaccination failures are described in the literature and are also present in our study. Interference with maternal antibodies explains this failure. During a period known as the "immunity gap", antibodies of maternal origin are in sufficient number to render the vaccination ineffective, but insufficient to protect the puppy. This 2-week period lasts depending on the puppies and their maternal antibody titers from the 6th week until the 16th week exceptionally until the 20th week. The new recommendations recommend an injection at 6 months in order to protect puppies with high antibody titers at 16 weeks. The efficacy of the vaccines used on the new CPV-2c variants is still in question.

### Remerciements :

Je remercie Dominique Cassart, pour m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée.

Je remercie Flavien, qui m'a toujours soutenue dans mes choix, et qui a toujours été là pour moi.

Je remercie Claire, mon binôme depuis la première année à Namur. Inséparable, toujours à l'écoute elle m'a toujours été de bons conseils.

Je remercie mes amies de toujours, Clémence, Anne-Charlotte et Jeanne pour les bons moments passés ensemble et de m'entourer dans les moments difficiles.

Je remercie mon frère, pour son soutien et pour avoir toujours cru en moi.

Je remercie mon groupe clinique, Charlotte, Aude, Alizée, et Alexis pour nos journées de cliniques remplies de rires, de pleurs, de stress mais toujours avec beaucoup d'amour et de bienveillance.

Je remercie mes parents d'avoir tout fait pour que je sois la plus heureuse et la plus épanouie lors de mes études. Un remerciement particulier à toi mon papa sans qui je ne serais pas grand-chose, il était tellement fier de sa fille. Ce diplôme c'est pour lui, pour ma plus belle étoile.

## Table des matières :

### Introduction

1. Présentation du parvovirus
  - 1.1 Taxonomie
  - 1.2 Origine et évolution du virus
  - 1.3 Morphologie du virus
  - 1.4 Pathogénie
2. Lésions nécrotiques recensées sur une étude rétrospective
3. Vaccination canine contre le parvovirus
  - 3.1 Différents types de vaccin et leur efficacité
    - 3.1.1 Les vaccins inactivés
    - 3.1.2 Les vaccins atténués
  - 3.2 Protocole de vaccination/recommandations vaccinales
4. Echecs de la vaccination
  - 4.1 Rôle de l'immunité maternelle
  - 4.2 Rôle des variants
  - 4.3 Système immunitaire non compétent
  - 4.4 Rôle du vétérinaire dans la problématique de l'échec de la vaccination

### Conclusion

### Bibliographie

## Introduction :

Apparue en 1978, la parvovirose reste une cause de morbidité et de mortalité élevée chez les jeunes chiens. (Goddard et Leisewitz, 2010) Le virus en cause est appelé parvovirus canin de type 2 (CPV-2), les 2 mutants les plus impliqués dans la maladie sont le CPV-2a et CPV2-b. Ce virus est très contagieux, avec une incidence accrue dans les refuges, les animaleries et les élevages. Une évolution clinique rapide est caractéristique de la maladie, avec la mort qui peut souvent survenir 2 à 3 jours après l'apparition des signes.

Après une période d'incubation de 3 à 7 jours, la maladie peut être caractérisée par deux formes cliniques, avec d'une part la forme entérique qui comprend des vomissements, une diarrhée hémorragique, une dépression, une perte d'appétit, de la fièvre et une déshydratation chez les jeunes chiens. D'autre part, la myocardite peut être observée après l'infection de chiots nouveau-nés, où les signes cliniques sont observés plusieurs semaines après l'infection. La parvovirose est également caractérisée par une leucopénie à la suite de l'atteinte de la moelle osseuse et d'autres tissus lymphoïdes. (Miranda et Thompson, 2016)

Malgré une vaccination intensive, du moins dans les pays développés, ce virus représente toujours l'une des principales causes de gastro-entérite aiguë et de décès chez les jeunes chiots. (Decaro et al., 2020) Des questions se posent donc ; quelles sont les causes de l'échec vaccinal ? De plus serait-il envisageable et possible de réduire le taux d'échec afin d'atteindre l'éradication de la maladie ?



## 1. Présentation du parvovirus

### 1.1 Taxonomie

Le virus responsable de la parvovirose canine est appelé parvovirus canin de type 2 (canine parvovirus type 2 ; CPV-2).

Le CPV-2 fait partie du genre *Protoparvovirus*, appartenant à la famille *Parvoviridae*, membre de l'espèce (*carnivore*) *protoparvovirus 1*, conjointement avec le virus de la panleucopénie féline (FPV), le virus du vison (MEV) et le parvovirus du raton laveur (RPV).

Le CPV-2 est différent du parvovirus de type 1 (CPV-1), isolé la première fois en 1967 et qui était associé à des résorptions fœtales et à des avortements. Le CPV-2 n'a aucun lien génétique et antigénique avec le parvovirus canin de type 1 (CPV-1), appelé actuellement le virus canin minute (CnMV) et est maintenant inclus dans le genre *Bocavirus*. (Decaro et Buonavoglia, 2012)

### 1.2 Origine et évolution du virus :

Lors des années 1970, le virus est apparu chez les chiens domestiques et s'est propagé causant une pandémie, il a dès lors été identifié en Europe en 1978. (Miranda et Thompson, 2016)

Il est apparu comme variant d'un virus similaire mais distinct du virus de la panleucopénie féline (FPV), (Truyen, 2006) 98% de la séquence ADN de ces 2 virus sont identiques mais pour autant ils n'ont pas les mêmes hôtes. (Miranda et Thompson, 2016)

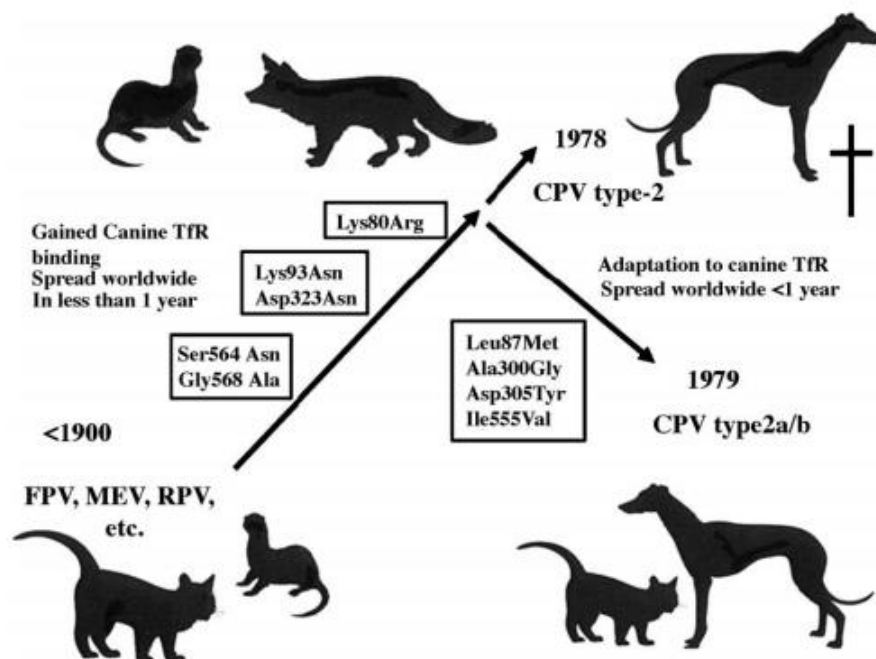
L'émergence du CPV-2 à partir d'un virus de type FPV est due au fait qu'il a acquis des mutations lui permettant de se lier au récepteur de la transferrine canine (TfR), le récepteur du parvovirus canin sur les cellules canines. (Truyen, 2006) Il a été démontré que 6 mutations concernant la protéine de surface de la capside virale, VP2 étaient suffisantes pour que le CPV-2 acquière la gamme d'hôtes canine, et perde la capacité de se répliquer chez l'hôte félin. Trois mutations au niveau des résidus VP2 93 (Lys à Asn), 103 (Val à Ala) et 323 (Asp à Asn) du virus félin ont permis d'introduire la gamme d'hôtes canins (figure 1). Les modifications des résidus VP2 80 (Lys en Arg), 564 (Asn en Ser) et 568 (Ala en Gly) sont associés à la perte de capacité du virus à se répliquer chez les chats. (Truyen, 2006)

Le CPV-2 s'est propagé dans le monde entier, provoquant une pandémie chez les chiens, les loups et les coyotes (figure 1).

En 1979, un variant du virus, désignée CPV-2a a émergé et remplacé la souche CPV-2 originale dans le monde entier (Figure 1). Le CPV-2a a subi une évolution supplémentaire, gagnant plusieurs mutations. Ces mutations ont permis notamment au virus de se répliquer chez le chat suite aux changements des résidus 87 (Met à Leu), 300 (Ala à Gly) et 305 (Asp à Tyr) (figure 1). (Miranda et Thompson, 2016)

La souche originelle CPV-2 a disparu en 1986. CPV-2a a rapidement muté à nouveau et une nouvelle souche, CPV-2b, est apparue en 1984. (Miranda et Thompson, 2016)

Ces nouveaux types antigéniques CPV-2a et CPV-2b sont devenus les souches dominantes en raison de leur liaison améliorée au récepteur TfR, en effet il a été démontré que ces types se lient au récepteur plus efficacement que le virus CPV-2 d'origine. (Truyen, 2006) Il a suffi d'une période de 2 à 3 ans pour remplacer naturellement le virus d'origine par le CPV-2a ce qui montre bien le fort avantage épidémiologique sur le CPV-2. (Miranda et Thompson, 2016)



*Figure 1. Evolution du parvovirus canin. En 1978, apparition du parvovirus canin de type-2 à partir d'un virus du type panleucopénie féline (FPV). Le FPV perd alors sa capacité à se répliquer chez le chat et acquière comme hôte le chien grâce à 6 mutations concernant la protéine de surface VP2 du virus. Ces mutations ont permis au virus de se fixer au récepteur de la transferrine canine, le récepteur du parvovirus sur les cellules canines. En 1979, identification du variant CPV-2a puis CPV-2b à la suite de plusieurs mutations qui lui donne la capacité de se répliquer chez le chat. (Miranda et Thompson, 2016)*

Actuellement un nouveau variant, le CPV-2c, différent des deux sous-types précités est apparu. Cette souche a été isolée pour la première fois sur des chiens en Italie en 2000. Le nouveau variant a ensuite été détecté à partir de 2007 aux Etats-Unis, en Amérique du Sud, puis un peu partout en Europe (Portugal, Allemagne, Royaume Uni).

Les résultats de deux enquêtes épidémiologiques européennes différentes ont montré que le CPV-2c est désormais prédominant en Italie, en Allemagne et en Espagne et est également largement distribué au Portugal, en France et en Belgique, où CPV-2b ou CPV-2a sont plus fréquemment détectés. (Truyen, 2006)

Généralement le parvovirus canin infecte les chiots, on pense que les adultes sont résistants à l'infection en raison de la sensibilité liée à l'âge et de la présence d'une immunité spécifique induite par la vaccination ou des infections antérieures (souvent subcliniques). Bien que la parvovirose soit généralement limitée aux jeunes animaux, elle est récemment devenue un problème également chez les chiens adultes. En dehors des observations personnelles de l'auteur, il existe quelques rapports scientifiques sur la survenue de parvovirose chez les chiens adultes, principalement associée à une infection par le CPV-2c. Un cas de maladie induite par ce variant a même été décrit chez un chien de 12 ans. (Truyen, 2006)

Les nouveaux types antigéniques de CPV, en revanche, peuvent se répliquer chez le chat, et lors d'une infection expérimentale, peuvent même induire une maladie clinique. Le typage rétrospectif des isolats de parvovirus de chats cliniquement atteints a révélé un petit pourcentage (moins de 5%) d'infections au CPV. La signification clinique et épidémiologique de l'infection au CPV chez les chats n'est pas claire, et des rapports indiquent que des séquences génomiques du CPV ont été détectées par PCR dans des cellules sanguines de chats domestiques et sauvages en bonne santé. (Truyen, 2006)

### 1.3 Morphologie du virus

Les parvovirus sont des virus de petite taille (du latin parvus = petit) (diamètre de 25 nm) à ADN simple brin linéaire non enveloppé (5,2 kb). (Miranda et Thompson, 2016)

Son génome d'ADN simple brin contient deux grands cadres de lecture ouverts (ORF). Un ORF code pour les deux protéines non structurales (NS1 et NS2), et l'autre code les deux protéines de capsid (VP1 et VP2). VP2, la protéine structurale la plus abondante, représente 90% de la capsid virale. VP2 est connue pour affecter les propriétés antigéniques, jouant un

rôle important dans le contrôle des gammes d'hôtes virales et des tropismes tissulaires en influençant la liaison au TfR canin. (Miranda et Thompson, 2016)

Tous les parvovirus sont très stables dans l'environnement. Leur absence d'enveloppe explique en grande partie leur résistance aux agents physico-chimiques.

Ils résistent facilement à des variations de pH et de température : ils restent stables pour des pH de 3 à 9 et résistent 60 minutes à 60°C. Leur élimination et la désinfection des sols restent donc très délicates et difficiles : la plupart des désinfectants habituels sont complètement inefficaces sur le parvovirus canin. L'utilisation d'alcools, acides, phénols, éther, chloroforme ainsi que les ammoniums quaternaires est inefficace. Seul le formol à 1%, la soude et l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dilué au 1/30ème peuvent détruire le parvovirus, les conditions étant que l'exposition au produit soit prolongée (environ 1 heure) et qu'il y ait eu une élimination préalable des matières organiques avant la désinfection. (Guillemet, 2021)

#### 1.4 Pathogénie

Les chiens se contaminent par transmission directe oro-fécale ou plus couramment par transmission indirecte lors d'exposition oro-nasale à toutes les surfaces ou objets contaminés par des matières fécales. Les animaux infectés et asymptomatiques représentent une autre source de contamination.

L'excrétion virale commence avant les premiers signes cliniques aux alentours du 3<sup>ème</sup> jour après infection du virus, et l'excrétion se termine en général 14 jours après la disparition des symptômes. Mais l'excrétion peut perdurer jusqu'à 3 à 4 semaines après l'arrêt de la maladie clinique. L'excrétion dans les matières fécales atteint un pic au moment de l'apparition des symptômes aux alentours du 5<sup>ème</sup> jour. (Guillemet, 2021)

La réplication virale débute dans le tissu lymphoïde de l'oropharynx pendant les deux premiers jours de l'infection. La virémie, qu'elle soit libre ou associée aux lymphocytes, démarre 3 à 5 jours après l'infection. Suite à la virémie, l'hyperthermie et la lymphopénie apparaissent. Par la suite, le développement de l'infection diffère selon l'âge du chien, car le virus a un tropisme uniquement pour les cellules en phase S du cycle cellulaire. Effectivement le récepteur de la transferrine est exprimé à haute densité sur les cellules en division active.

Etant donné que la réplication ne se déroule que dans des cellules à division rapide, le virus a pour cible les cellules des cryptes intestinales, les cellules souches de la moelle osseuse, les

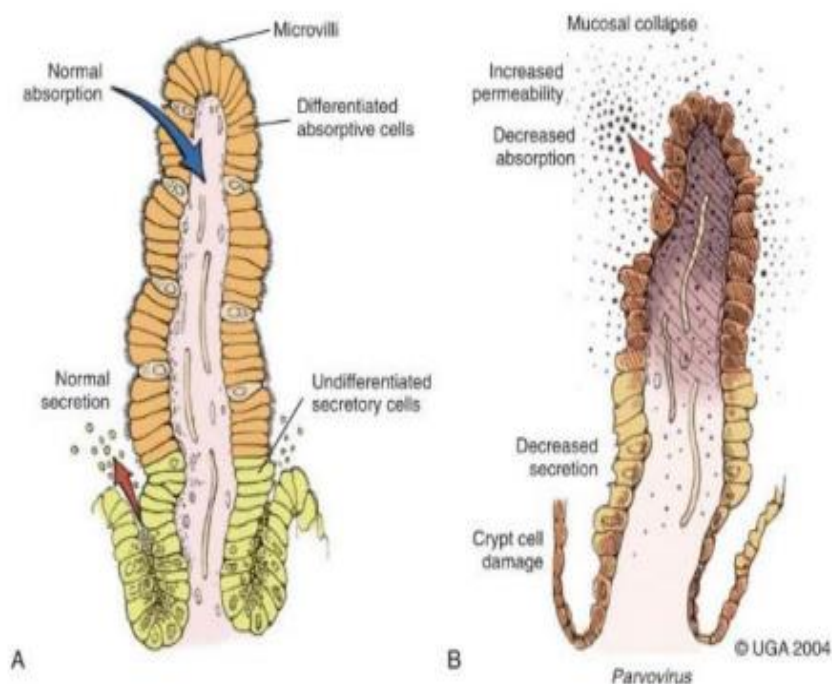
cardiomyocytes et le tissu lymphoïde, comme le thymus et les ganglions lymphatiques. Cette réplication entraîne une mort cellulaire due à l'interruption de la mitose. Le virus a également été isolé des poumons, de la rate, du foie, des reins et du myocarde. (Guillemet, 2021)

Chez le nouveau-né, durant les deux premières semaines de vie, les cardiomyocytes sont les principales cellules cibles du parvovirus. Il s'agit de cellules en division active et au contraire le cycle de renouvellement des cellules intestinales est lent.

Chez le chiot plus âgé, les myocytes cessent de se diviser et ce sont les cellules intestinales qui se divisent activement et deviennent alors la cible prioritaire du virus. (Guillemet, 2021)

Au niveau des intestins, l'iléon et le jéjunum sont les portions les plus touchées, le duodénum est atteint dans une moindre mesure. Le parvovirus canin infecte les cellules germinatives des cryptes intestinales, en migrant vers l'extrémité des villosités cela provoque une destruction de l'épithélium, et une atrophie des villosités intestinales. L'intestin grêle perd alors sa capacité d'absorption provoquant de la diarrhée par malabsorption (Figure 2). Parallèlement, l'infection des organes lymphoïdes entraîne la nécrose et la lyse des cellules des lignées lymphoïdes. On observe alors une lymphopénie et dans les cas les plus graves une panleucopénie.

Pendant le sevrage, les entérocytes des cryptes intestinales ont un indice mitotique plus élevé en raison des changements alimentaires provoquant une modification de la flore bactérienne, et sont donc plus sensibles au virus. (Guillemet, 2021)



*Figure 2. Schéma A : une villosité d'un intestin sain ; B : une villosité infectée par le parvovirus. Le schéma B illustre les lésions intestinales présentes sur une villosité intestinale infectée par le parvovirus. Le virus détruit les cellules de la crypte intestinale, et par migration cela entraîne une destruction de l'épithélium. (Guillemet, 2021)*

Les lésions intestinales secondaires au parvovirus augmentent le risque de translocation bactérienne causant alors des bactériémies ou des endotoxémies progressant en un choc septique et la mort. (Guillemet, 2021)

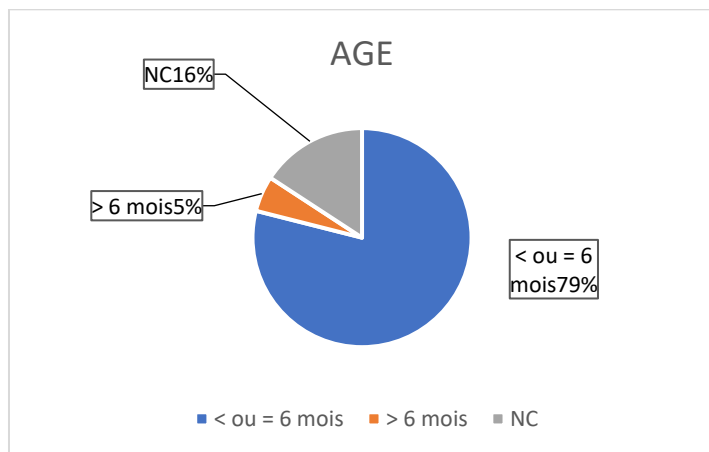
## 2. Lésions nécrotiques recensées sur une étude rétrospective

L'étude est basée sur 38 rapports d'autopsie de cas positifs au parvovirus canin entre le 21/02/2018 et 05/01/2021. Les autopsies ont été réalisées à la faculté de médecine vétérinaire de Liège. 35 cas ont été séquencés et se sont avérés positifs à la souche du parvovirus de terrain ; les 3 cas autres n'ont pas été séquencés pour différencier la souche vaccinale de la souche de terrain. Un cas avec la souche CPV-2c fait partie de l'étude.

L'étude a porté sur l'âge des chiens, le sexe des chiens, la saison, la présence ou non d'anémie, la réactivité des ganglions mésentériques, des lésions au niveau de l'estomac, des intestins, des poumons, des plaques de Peyer, et le statut vaccinal des chiens.

### Age:

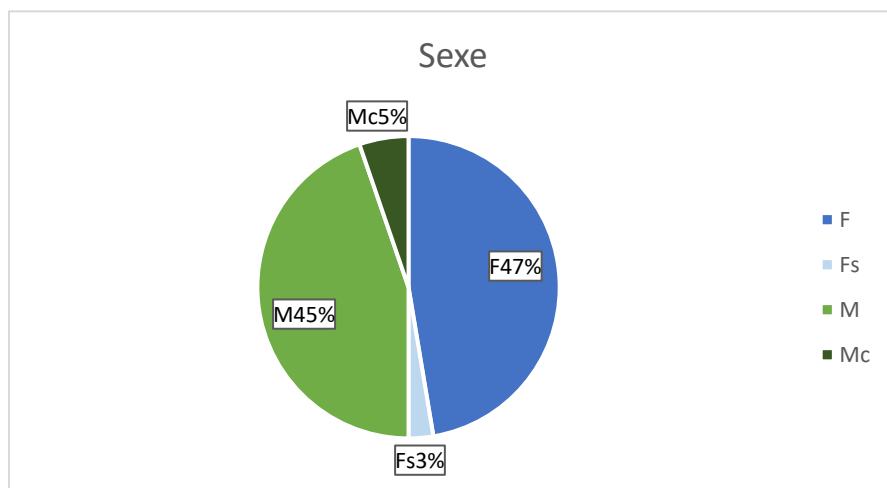
Dans les rapports disponibles, 6 âges sont non communiqués. L'âge moyen des chiens dont l'âge est communiqué est de 13 semaines.



*Figure 3. Schéma de l'âge des chiens représenté dans l'étude.*

Dans la littérature, la tranche d'âge regroupant la majorité des cas de parvovirose est 6 semaines à 6 mois. Près de 80% des animaux présents lors de cette étude ont un âge égal ou inférieur à 6 mois, et rentrent donc dans la catégorie d'âge la plus décrite pour la parvovirose.

### Sexe :



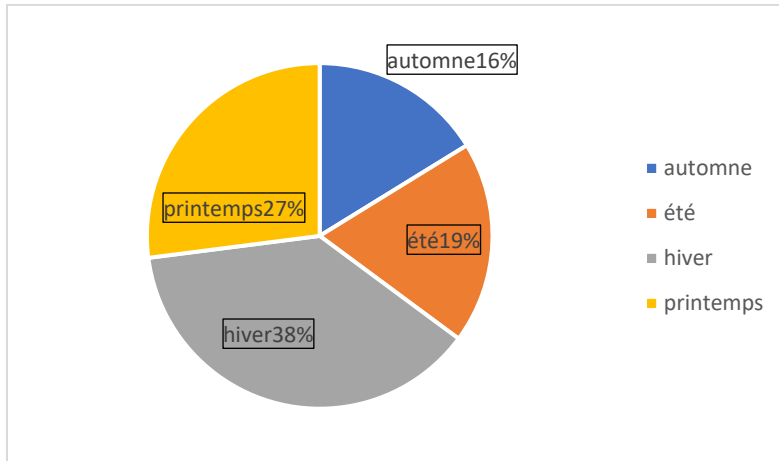
*Figure 4. Schéma représentant le sexe des animaux présent dans l'étude. F : femelle. FS : femelle stérilisée. M : mâle. MC : mâle castré.*

Suite aux résultats on voit que l'étude comprend 50% de mâles et 50% de femelles.

92% des chiens présents dans l'étude ne sont pas stérilisés.

Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que la majorité des chiens présents dans cette étude ont moins de 6 mois, qui est un âge inférieur à celui auquel on préconise de stériliser.

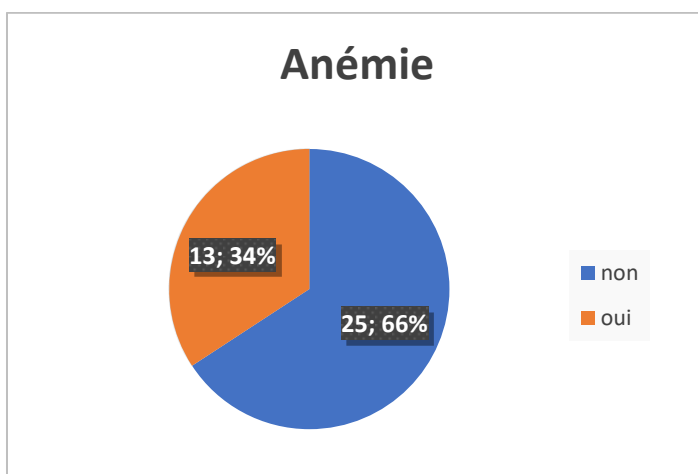
#### Saison :



*Figure 5. Schéma représentant les saisons pendant lesquelles la faculté a reçu les cas d'autopsie présents dans l'étude.*

C'est l'hiver que la faculté a reçu le plus de cas de parvovirose, 38% des cas. La deuxième saison la plus représentée est le printemps avec 27%, puis l'été avec 19% et enfin l'automne avec 16%.

#### Anémie :

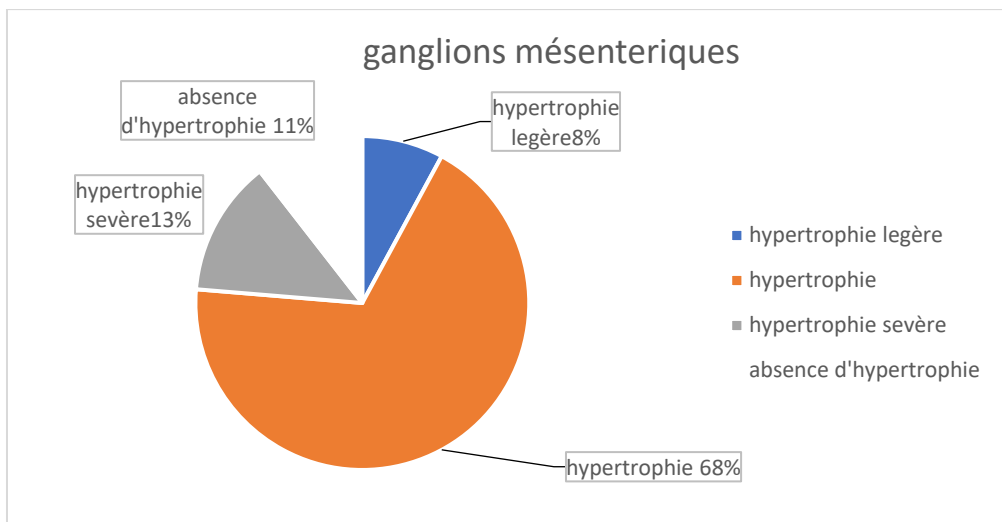


*Figure 6. Schéma représentant la présence d'anémie sur les chiens de l'étude.*



Une anémie est présente dans 34% des cas. La présence d'anémie ne semble donc pas être systématique lors de parvovirose. Cependant, dans la littérature l'anémie est présente dans 60 à 70 % des cas de parvovirose.

#### Ganglions mésentériques :



*Figure 7. Schéma représentant l'hypertrophie des ganglions mésentériques chez les chiens présents dans l'étude.*

Une hypertrophie des ganglions mésentériques est visible pour 89% des chiens autopsiés dont une hypertrophie sévère pour 13% des cas. La présence de ganglions mésentériques hypertrophiés semble donc être quasi-systématique lors de l'infection au parvovirus. Cependant une absence d'hypertrophie ne permet pas d'exclure une parvovirose.

#### Lésions gastriques :

4 cas de gastrites ont été observés. Ces lésions sont atypiques en effet l'estomac est un organe normalement épargné par les lésions dues au parvovirus. Cependant aucun lien n'a été établi entre ces lésions et le parvovirus chez ces chiens, mais les vomissements répétés lors de la maladie peuvent être une explication.

#### Lésions intestinales :

Une entérite aiguë hémorragique est rapportée dans 21 rapports d'autopsie.

### Lésions pulmonaires :

Quelques lésions pulmonaires ont été mise en évidence. 4 cas de pneumonie alvéolaire ont été mis en évidence dont une pneumonie sévère accompagnée de pleurésie aigue séro-hémorragique.

Plaques de Peyer : chez 10 chiots les plaques de Peyer étaient hypertrophiées. Dans presque ¼ des cas on observe à l'autopsie une hypertrophie des plaques de Peyer.

### Statut vaccinal :

Dans 3 rapports d'autopsie sur les 38, l'anamnèse rapporte un historique de vaccination.

- 1) Yorkshire mâle entier de 2 mois. Vacciné à 4,5 et 7 semaines.
- 2) Border collie femelle entière de 11 semaines. Vaccinée à 8 semaines.
- 3) Golden Retriever femelle de 4 mois. En ordre de vaccination.

Les examens complémentaires de ces 3 chiots se sont avérés positifs pour le parvovirus par PCR, le séquençage partiel a révélé qu'il agissait d'une souche de terrain (non vaccinale) du virus CPV-2.

Cependant le nombre de chiens vaccinés et atteints de parvovirose dans notre étude est très probablement sous-estimé. En effet il nous manque les données concernant la vaccination dans l'anamnèse de tous les autres chiens (35/38). Bien que, un contact à posteriori avec le vétérinaire a souvent révélé une vaccination préalable justifiant les séquençage entrepris pour discriminer la souche sauvage de la souche vaccinale. Dans une étude menée en Australie comportant 4960 cas de parvovirus, 12% des chiens soit 594 chiens ont bien été vaccinés. Ces chiens ont donc subi un échec lors de leur vaccination contre le parvovirus. (Altman et al., 2017)

### 3. Vaccination canine contre le parvovirus :

La parvovirose canine fait partie des vaccins dits « essentiels » au même titre que la maladie de Carré et de l'hépatite infectieuse canine, ils sont regroupés dans un vaccin que l'on appelle communément CHP. Les objectifs de la vaccination sont d'atténuer les signes cliniques, réduire l'excrétion virale, rendre la maladie moins sévère et diminuer le temps d'hospitalisation.

### 3.1 Types de vaccin

#### 3.1.1 Vaccins inactivés :

Il existe très peu de vaccins inactivés contre le parvovirus canin sur le marché. La réponse mise en place par ce type de vaccin est majoritairement à médiation humorale et nécessite donc des rappels réguliers. En effet, la protection mise en place est de courte durée. (Decaro et al., 2020)

#### 3.1.2 Vaccins atténués :

En revanche, les vaccins vivants atténués sont très largement utilisés. La réponse mise en place par ce type de vaccin est à médiation humorale et cellulaire de longue durée. Ils induisent donc une immunité forte et durable (> 3 ans), avec des titres en anticorps élevés. De plus une protection efficace contre un virus virulent apparaît dès 72h post-vaccination, alors que la réponse met une ou deux semaines à atteindre son niveau maximal avec un vaccin inactivé. Bien que des questionnements sur une possible réversion du pouvoir pathogène du virus vaccinal causant des signes cliniques aient été posés, aucune étude n'a démontré cette hypothèse.

À ce jour deux types de souches virales sont inclus dans les formulations du vaccin vivant atténué ; la souche CPV-2 originale ou sa variante CPV-2b. (Decaro et al., 2020)

La plupart des vaccins commercialisés sont homologués pour des rappels à intervalle de 3 ans.

Les vaccins disponibles sur le marché sont homologués pour une administration par voie parentérale. (Decaro et al., 2020)

### 3.2 Protocoles de vaccination

Selon le WSAVA (World Small Animal Veterinary Association), les recommandations en matière de vaccination contre le parvovirus sont celle-ci ; en ce qui concerne la primo-vaccination, il est recommandé d'administrer le vaccin toutes les 2 à 4 semaines à partir de l'âge de 6-8 semaines avec une dernière injection à l'âge 16 semaines ou plus. La vaccination avant l'âge de 4 à 6 semaines est déconseillée à cause du risque d'hypoplasie cérébelleuse.

Une injection « booster » est recommandée chez le chien entre 6 mois et 12 mois (le plus proche possible des 6 mois).

Ensuite des rappels de vaccination à intervalle régulier, tous les 3 ans, sont recommandés.

La vaccination du chien âgé est à moduler selon l'immunocompétence et le risque d'infection du chien. (Altman et al., 2017)

#### 4. Echs de la vaccination

Malgré un protocole de vaccination correcte, des cas de parvovirus sont présents dans notre étude. Des échecs de la vaccination sont également décrits dans la littérature.

La vaccination contre le parvovirus possède donc de nombreux enjeux. Nous allons développer dans les paragraphes suivants les facteurs de risques d'échecs de vaccination qui ont été mis en évidence.

Les échecs de vaccination peuvent être liés au vaccin ou à l'hôte.

##### 4.1 Rôle de l'immunité maternelle :

L'interférence des anticorps d'origine maternelle (AOM) est la principale cause d'échec de la vaccination et l'âge au moment de l'administration du vaccin est un facteur de risque important.

Actuellement, les vétérinaires vaccinent les chiots à plusieurs reprises selon un protocole pendant les premiers mois de la vie d'un chiot comme nous l'avons décrit ci-dessus. L'intérêt de ce protocole est de prendre en compte les anticorps d'origine maternelle, qui protègent le chiot contre l'infection mais neutralisent également le virus vaccinal, empêchant le développement efficace de l'immunité acquise.

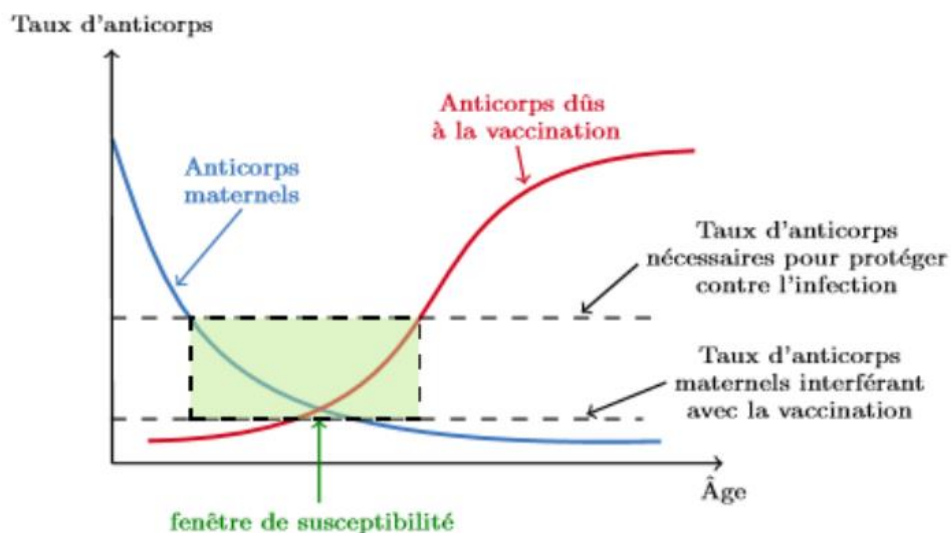
Une chienne transfère ses anticorps à ses chiots essentiellement via le colostrum et le placenta. La quantité d'anticorps reçus par le chiot est directement proportionnelle au titre d'anticorps de la mère.

Chez le nouveau-né, 90% des anticorps contre CPV-2 sont transférés via le colostrum pendant les premières heures de vie, l'autre minorité est transférée par voie transplacentaire. Le

placenta de type endothéliochorial permet la transmission de seulement 5 à 10% des IgG de la mère. (Guillemet, 2021)

Le titre maximal en anticorps maternels est atteint 48h après la naissance puis décroît de manière exponentielle au fil du temps. La demi-vie des anticorps maternels anti-parvovirus dans le sérum est de 8 à 10 jours.

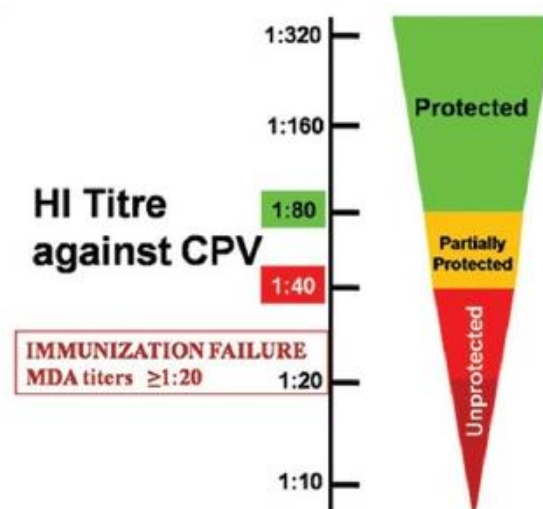
L'immunité maternelle représente la première défense des chiots contre les maladies infectieuses, le relais via la vaccination est primordial à la chute du taux d'AOM. Cependant il existe une période de 2 à 3 semaines appelée « trou immunitaire » (« immunity gap »), au cours de laquelle le taux d'AOM du chiot est suffisant pour interférer avec le virus vaccinal mais pas assez suffisant pour le développement d'une immunité protectrice. (Figure 8). Selon la quantité et la qualité du colostrum ingéré, la fin de la protection maternelle survient principalement entre la 6<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine de vie. En effet, les chiots nés de mères avec un titre en anticorps faible seront sensibles à l'infection dès la 6<sup>ème</sup> semaine contre la 12<sup>ème</sup> semaine pour les chiots nés de mères avec un titre fort. Concernant les chiots avec des titres en AOM très supérieurs, on peut considérer que la vaccination ne sera efficace qu'à partir de 14-16 semaines, et exceptionnellement à partir de 20 semaines. Le titre en AOM d'un chiot dépend du titre en anticorps de la chienne, du volume de colostrum consommé et du temps écoulé depuis la naissance. (Guillemet, 2021)



*Figure 8. Schéma représentant l'évolution du taux d'anticorps en fonction de l'âge du chien. La fenêtre de susceptibilité schématisée en vert, représente la période dite du « trou immunitaire ». Il s'agit d'une période pendant laquelle le taux en anticorps circulant interfère avec la vaccination mais n'est pas nécessaire pour assurer la protection contre l'infection. (Guillemet, 2021)*

Une méthode permet de connaître le titre en anticorps d'un individu contre le parvovirus, et ainsi de pouvoir quantifier la réponse immunitaire suite à la vaccination ou à une infection naturelle, il s'agit de la méthode d'hémagglutination inhibition (HI). Cette méthode est basée sur une caractéristique du parvovirus, sa capacité de s'agglutiner en présence de globules rouges dans des conditions particulières de pH et de température. Les tests d'hémagglutination inhibition sont menés à 4°C en utilisant une solution contenant 1% d'érythrocytes de porc ainsi que le virus CPV-2. Ensuite, le sérum, qui contient un certain titre en anticorps que l'on cherche à déterminer, est dilué dans un tampon à pH=7.2, en commençant par une dilution 1 :10. Les différentes dilutions de sérum sont mises en contact avec une solution contenant le virus et les érythrocytes. Les titres en anticorps sont finalement exprimés comme la réciproque de la dilution la plus élevée de sérum qui inhibe complètement l'hémagglutination. (Jayalakshmi et al., 2019)

Les titres d'inhibition de l'hémagglutination (HI) de  $\geq 1 :20$  sont capables d'interférer avec une réponse immunitaire active après l'administration du vaccin, mais ces titres n'empêchent pas l'infection par un virus virulent. Les chiots avec un titre HI  $< 1 :40$  sont entièrement sensibles. En revanche, seuls les titres de  $\geq 1 :80$  sont considérés comme entièrement protecteurs contre l'infection et la maladie. Ceux entre 1 :40 et 1 :80 sont considérés comme partiellement protégés. (Figure 9) (Jayalakshmi et al., 2019)



*Figure 9. Schéma représentant la protection envers le parvovirus en fonction du titre en anticorps du chien. Lorsque le taux est supérieur à 1 : 80 le chien est considéré comme protégé, à l'inverse lorsqu'il est inférieur à 1 :40 le chien n'est pas protégé. Entre ces 2*

*valeurs le chien est partiellement protégé. HI : Hémagglutination Inhibition. CPV : Canine Parvovirus. (Jayalakshmi et al., 2019)*

Ainsi, la date de la dernière injection de primovaccination a également une incidence directe sur les échecs de vaccinations. Plus la dernière injection se fait tard, plus la probabilité de ne pas interférer avec les AOM est grande. Une étude a montré que 87,7% des chiens qui ont contracté la maladie en étant vaccinés ont reçu leur dernière dose de vaccin avant 16 semaines. Certaines études montrent que les AOM persistent jusqu'au 20 semaines chez certains chiens. Donc dans de rares cas, la dernière injection à 16 semaines n'est pas suffisante. C'est la raison pour laquelle WSAVA recommande une injection à 6 mois afin d'éviter de laisser cette catégorie de chiens sans protection pendant 1 an. (Guillemet, 2021)

De plus les résultats d'un questionnaire destiné aux vétérinaires en France montrent que 56,3% des vétérinaires qui ont répondu effectuent une dernière injection vaccinale après 16 semaines. (Guillemet, 2021)

#### 4.2 Rôle des variants du CPV

Comme nous l'avons précisé dans le travail les vaccins couramment utilisés à l'heure actuelle sont composés pour beaucoup de la souche originale de CPV-2, tandis que certains utilisent le variant CPV-2b.

Dans la plupart des éclosions de CPV-2c signalées chez des chiens adultes jusqu'à présent, les animaux avaient subi les calendriers de vaccination complets, y compris une vaccination de rappel sur une base annuelle. Dans les épidémies avec le variant CPV-2 impliquant des chiens plus jeunes, le protocole de vaccination prévu pour la première année d'âge avait été achevé. (Truyen, 2006) La question de protection croisée entre les différentes souches se pose donc et le fait que la souche utilisée dans le vaccin soit différente de celle trouvée sur le terrain pourrait expliquer une source potentielle d'échecs.

Les opinions actuelles au sujet de cette interrogation divergent. De nombreux auteurs ont suggéré que les anciens vaccins à base de type 2 protègent toujours contre les variants circulant actuellement sur le terrain. A l'opposé, d'autres chercheurs pensent que l'immunité induite par les vaccins CPV-2 est efficace contre le virus homologue (vaccin) mais significativement plus faible contre les variants, permettant ainsi à une souche agressive de

provoquer une infection et même une mortalité chez les chiens "régulièrement" vaccinés. (Truyen, 2006)

Des expériences ont été réalisées afin de tester la réaction croisée entre le CPV-2 original et les variants antigéniques. Des études menées in vitro sur du sérum de chien ont montré la mise en place d'anticorps contre les variants CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c après une vaccination utilisant la souche originale CPV-2. Cette étude a démontré que les titres en anticorps contre les virus hétérologues sont présents en quantité significativement moins importante que la souche originale. (Truyen, 2006)

Malgré cette différence en titre d'anticorps, d'autres études ont montré que les vaccins CPV-2 sont capables de protéger les chiens contre CPV-2c dans des conditions expérimentales. Cependant, ces expériences ont été réalisées dans des conditions contrôlées, avec des inoculations du virus à 28 jours post-vaccination, soit lorsque les titres en anticorps arrivent à leurs niveaux les plus élevés. Cette situation ne traduit pas forcément les conditions sur le terrain, ainsi on ne connaît pas la protection induite par le type d'origine contre le CPV-2c après un long intervalle entre la vaccination et l'infection (lorsque les titres d'anticorps de type 2 pourraient ne pas être suffisamment élevés pour prévenir efficacement l'infection et la maladie causée par une souche de terrain). (Cavali et al., 2008) Cet événement pousse à se demander si les vaccins CPV-2 permettent une immunité durable contre les souches hétérologues.

En conclusion, malgré les différentes études qui ont été menées, il n'existe aucune preuve définitive d'un rôle des variants du CPV dans les échecs vaccinaux.

#### 4.3 Système immunitaire non compétent/les mauvais répondeurs

Plusieurs situations peuvent conduire à un échec de la vaccination dû à l'incompétence du système immunitaire du chien. (Decaro et al., 2020)

Tout d'abord, l'échec de vaccination primaire se produit chez un animal qui ne présente pas un système immunitaire compétent en raison d'un problème génétique. La réponse à la vaccination ne permettra pas de mettre en place une immunité protectrice. Le Rottweiler et le Doberman constituent par exemple deux races qui sont suspectées avoir une prédisposition génétique à ne pas répondre correctement à la vaccination contre CPV-2. L'incidence des



échecs de la vaccination primaire contre le CPV-2 est estimé à 1 chien sur 1000 de la population canine vaccinée. (Decaro et al., 2020)

Des échecs de vaccination secondaires sont également décrits, ils sont associés à la perte de protection précédemment acquise plus rapidement que prévu. Les facteurs liés à l'âge avancé, à une altération de la santé, de la nutrition ou de l'état immunitaire au moment de la vaccination peuvent être des causes expliquant une non-réponse à la vaccination.

#### 4.4 Rôle du vétérinaire dans la problématique de l'échec de vaccination

Outre le fait d'injecter le vaccin, le vétérinaire a un rôle important de communication à propos de ce virus envers le propriétaire. Une étude a montré que dans 46 % des cas l'infection par le parvovirus canin survient dans les 14 jours suivant la vaccination. La séroconversion peut prendre deux semaines à apparaître et atteint un pic à 3-4 semaines, cette information montre la nécessité de faire attention à l'environnement du chiot, même après la dernière vaccination. Le vétérinaire se doit d'informer et d'inviter le propriétaire à rester prudent lors des sorties de son chiot jusqu'à la dernière vaccination et donner encore 14 jours de délai par sécurité.

De plus une sérologie comme solution alternative à l'injection à 6 mois ou aux rappels peut être aussi discutée avec le propriétaire. Dans ce cas, le résultat donne une idée du taux d'anticorps du chien. Ce test permet de vérifier que le chien est bien protégé après la primovaccination et de confirmer que les rappels sont nécessaires. (Altman et al., 2017)

#### Conclusion :

La vaccination contre le parvovirus canin a permis de réduire la circulation du virus. Cependant certains individus ne répondent pas à la vaccination, la principale cause d'échec est l'interférence avec les anticorps d'origine maternelle, pendant la période dite du « trou immunitaire ». Un moyen efficace pour diminuer cette interférence est de reculer la dernière injection vaccinale à 16 semaines ou plus. Les dernières recommandations préconisent même une injection supplémentaire à 6 mois. Si les vétérinaires peuvent s'assurer que tous les chiots reçoivent leur dernière injection de primovaccination à 16 semaines ou plus et que ces chiots ne sont pas exposés aux zones à risque jusque 14 jours après cette injection, alors il est envisageable que les échecs à la vaccination contre le parvovirus canin se réduisent. Néanmoins, l'éradication du virus semble encore loin pour plusieurs raisons, tout

d'abord du fait de sa haute résistance dans le milieu extérieur, la présence du virus dans la faune sauvage et une couverture vaccinale trop faible notamment dans les pays défavorisés ce qui entraîne la persistance de la maladie.

## Bibliographie :

Altman K.D., Kelman M., Ward M.P., 2017. Are vaccine strain, type or administration protocol risk factors for canine parvovirus vaccine failure ? *Veterinary Microbiology*, vol. 210, 8-16.

Cavalli Alessandra, Martella Vito, Desario Costantina, Camero Michele, Bellacicco Anna Lucia, De Palo Pasquale, Decaro Nicola, Elia Gabriella, Buonavoglia Canio, 2008. Evaluation of the Antigenic Relationships among Canine Parvovirus Type 2 Variants. *Clinical and Vaccine Immunology*, vol. 15, n°3, 534-539.

Decaro N, Buonavoglia C, Barrs V.R., 2020. Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication? *Veterinary microbiology*, vol. 247, 108760.

Decaro N, Buonavoglia C, 2012. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary microbiology*, vol. 155, n°1, 1-12.

Goddard Amelia, Leisewitz Andrew L., 2010. Canine parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 40, n°6, 1041-1053.

Guillemet Diane, 2021. Analyse rétrospective des échecs de vaccination contre la parvovirose chez le chiot et le chaton à partir des déclarations de pharmacovigilance reçues entre 2013 et 2018 (Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire) Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT : Toulouse, 141pp.

Jayalakshmi Vasu, Mouttou Vivek Srinivas, Prabhakar Xavier Antony, Jacob Thanislass,2 Vijayalakshmi Padmanaban, and Hirak Kumar Mukhopadhyay, 2019. Comparative immune responses of pups following modified live virus vaccinations against canine parvovirus. *Veterinary World*, vol. 12, n°9, 1422-1427.

Miranda Carla, Thompson Gertrude, 2016. Canine parvovirus: the worldwide occurrence of antigenic variants. *Journal of General Virology*, vol. 97, n°9, 2043-2057.

Truyen Uwe, 2006. Evolution of canine parvovirus—A need for new vaccines? *Veterinary Microbiology*, vol. 117, n°1, 9-13.