

## 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.

---

TFE parvovirus canin : un défi vaccinal. Quelles sont les causes de l'échec vaccinal ? Peut-on réduire le taux d'échec afin d'atteindre l'éradication de la maladie ?

Abstract :

Le virus CPV-2 est à l'origine de la parvovirose chez le chien. Une étude rétrospective à partir de 38 rapports d'autopsie réalisés à la faculté de médecine vétérinaire de Liège a été accomplie lors de ce travail. L'étude s'est basée sur 38 cas de chiots morts de la parvovirose avec un âge moyen des chiots atteints de 13 semaines. Nous nous apercevons dans l'étude que 3 chiots atteints du parvovirus sont en ordre de vaccination. La parvovirose fait partie des vaccins essentiels (« core-vaccine ») au même titre que la maladie de carrée et l'hépatite infectieuse canine. La vaccination s'effectue avec un vaccin atténué, à l'aide d'injections à 8, 12 et 16 semaines ; une injection à 6 semaines n'est pas obligatoire mais peut-être réalisée grâce au vaccin « puppy ». Cependant des échecs à la vaccination sont décrits et sont reconnus dans notre étude. Le rôle de l'immunité maternelle est la cause principale de cet échec. Lors d'une période appelée « immunitary gap », les anticorps d'origine maternelle sont en nombre suffisant pour rendre inefficace la vaccination mais en nombre insuffisant pour protéger le chiot. Cette situation mène à des échecs de la vaccination réalisée pendant cette période. Des erreurs dans la fabrication et le stockage du vaccin et le rôle des variants sont d'autres causes d'échecs également décrites. L'efficacité des vaccins utilisés sur les nouveaux variant CPV-2c est encore en questionnement. Des alternatives pour limiter les échecs vaccinaux existent, notamment pour limiter l'interférence des anticorps maternelles. Ces alternatives sont un vaccin a haut titre viral, un vaccin utilisant la souche CPV-2b, un vaccin intra-nasal et un vaccin low-passage. La vaccination a permis une diminution nette de la circulation du virus ; cependant, une éradication du virus ne semble pas d'actualité.

La forte résistance du virus dans l'environnement, réservoir dans la faune sauvage sont des raisons pour lesquelles le virus persiste. De plus à plus grande échelle la couverture vaccinale n'est pas assez large notamment dans les pays moins développés ce qui explique aussi la persistance du virus.

- I) Présentation du parvovirus
  - a) Taxonomie
  - b) Origine et évolution du virus
  - c) Morphologie du virus
  - d) Pathogénie
- II) Lésions recensées sur une étude rétrospective en autopsie
- III) Vaccination canine contre le parvovirus
  - a) Différents types de vaccin et leur efficacité
    - Les vaccins inactivés
    - Les vaccins atténués
  - b) Protocole de vaccination/recommandations vaccinales
- IV) Echecs de la vaccination
  - a) Rôle de l'immunité maternelle
  - b) Erreurs dans la fabrication et stockage des vaccins
  - c) Protection croisée entre les souches/rôle des variants ?
- V) Les alternatives pour limiter les échecs vaccinaux : → dans la conclusion ?
  - a) Vaccin à haut titre viral
  - b) Vaccin utilisant la souche CPV-2b
  - c) Vaccin intra-nasal
  - d) Vaccin low-passage
- VI) Eradication ? → dans la conclusion
  - a) Les défis

Introduction :

Mise dans le contexte avec quelques chiffres

La parvovirose est une maladie très contagieuse,

## I) Présentation du parvovirus

### a) Taxonomie

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

Le CPV-2 appartient au genre *Protoparvovirus*, membre de la famille *Parvoviridae*, qui a été inclus dans l'espèce (*carnivore*) *protoparvovirus 1*, conjointement avec le virus de la panleucopénie féline (FPV), le virus de vison (MEV) et le raton laveur parvovirus (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*.

### b) Origine et évolution du virus :

L'origine et l'évolution du parvovirus canin de type 2 (CPV-2) reste aujourd'hui encore un débat. De nombreuses recherches ont montré que le CPV-2 était très proche du parvovirus félin (FPV) et quelques publications ont suggéré que le CPV-2 aurait pour origine le FPV. D'autres études suggèrent que les deux virus auraient pour origine un ancêtre commun. (Goddard, Leisewitz, 2010) Les deux virus gardent tout de même un certain nombre de différences, notamment une spécificité d'hôte ayant pour origine une différence au niveau de la séquence génomique codant pour les protéines structurales des virus.

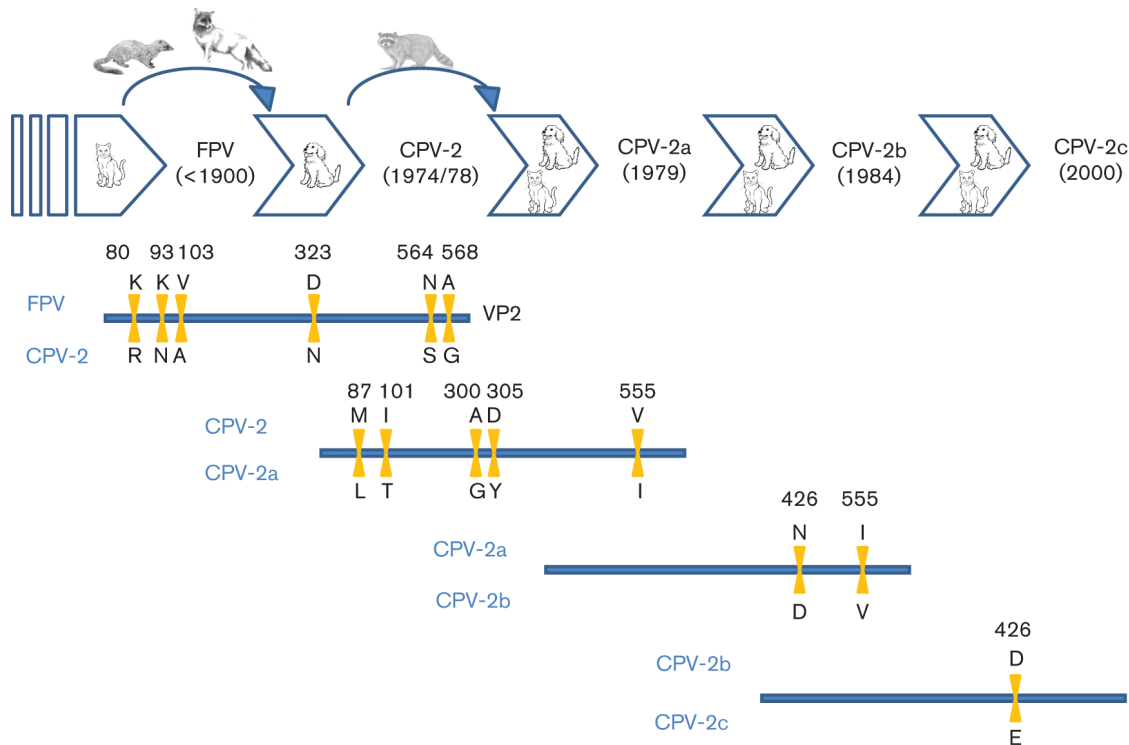
En 1978, des rapports d'éclosions d'une maladie entérique contagieuse inconnue ont été signalés aux États-Unis. L'agent causal a été isolé et les données ont montré qu'il s'agissait d'une nouvelle espèce du genre *Parvoviridae*, CPV-2 ;

Il est apparu comme variante d'un virus similaire mais distinct du FPV. On pense que le CPV est une variante de la gamme d'hôtes du virus de la panleucopénie féline (FPV). Différentes hypothèses pour cette émergence ont été avancées ; ceux-ci incluent une mutation directe du FPV, une mutation d'un virus vaccinale du FPV, et l'adaptation au nouvel hôte canin via des carnivores non domestiques, comme le vison et le renard. Le CPV-2 est probablement apparu lorsqu'il a acquis des mutations qui ont permis de se lier au récepteur canin de la transferrine (TfR) de type 1.

De l'avis de l'auteur, ce dernier est le scénario le plus probable, car ces animaux étaient (et sont) souvent hébergés ensemble dans des fermes à haute densité animale. Fait intéressant, cette évolution a nécessité une substitution consécutive et la mutation parallèle de trois acides aminés clés.

L'émergence du CPV-2 à partir d'un virus de type FPV était très probablement due au fait que le virus acquerrait la capacité de se lier au récepteur de la transferrine canine (TfR), le récepteur du CPV sur les cellules canines. Il a été démontré que le CPV a acquis la gamme d'hôtes canins à la suite de 6 mutations concernant la protéine de surface de la capside virale, VP2. Ces six changements génomiques étaient suffisants pour que le CPV-2 acquière la gamme d'hôtes canine, mais ont perdu

la capacité de se répliquer chez l'hôte félin. Trois différences au niveau des résidus VP2 93 (Lys à Asn), 103 (Val à Ala) et 323 (Asp à Asn) entre FPV et CPV-2 pourraient introduire la gamme d'hôtes canins. Les changements des résidus VP2 80 (Lys en Arg), 564 (Asn en Ser) et 568 (Ala en Gly) étaient associés à la perte de capacité à se répliquer chez les chats.



<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000540#tab2>

Le CPV-2 s'est propagé dans le monde entier, provoquant une pandémie de maladies chez les chiens, les loups et les coyotes. En 1979, une variante du virus, désignée CPV-2a et contenant 5 mutations sur ou près de la surface de la capsid, a émergé et remplacé la souche CPV-2 originale dans le monde entier. On a également vu que le CPV-2a et ses dérivés avaient retrouvé la capacité d'infecter les chats, et il est également devenu le virus le plus courant chez de nombreux autres carnivores. Le CPV-2a est devenu la nouvelle lignée dominante et a subi une évolution supplémentaire, gagnant plusieurs mutations. La souche CPV-2a qui a émergé en 1979 ne diffère que par cinq ou six acides aminés des isolats de CPV-2. Les changements des résidus 87 (Met à Leu), 300 (Ala à Gly) et 305 (Asp à Tyr) ont permis la répllication chez les chats

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.

Les nouveaux types antigéniques CPV-2a et CPV-2b ont été sélectionnés en raison de leur liaison améliorée au récepteur TfR, car il a été démontré que ces types se lient au récepteur plus efficacement que le virus CPV-2 d'origine.

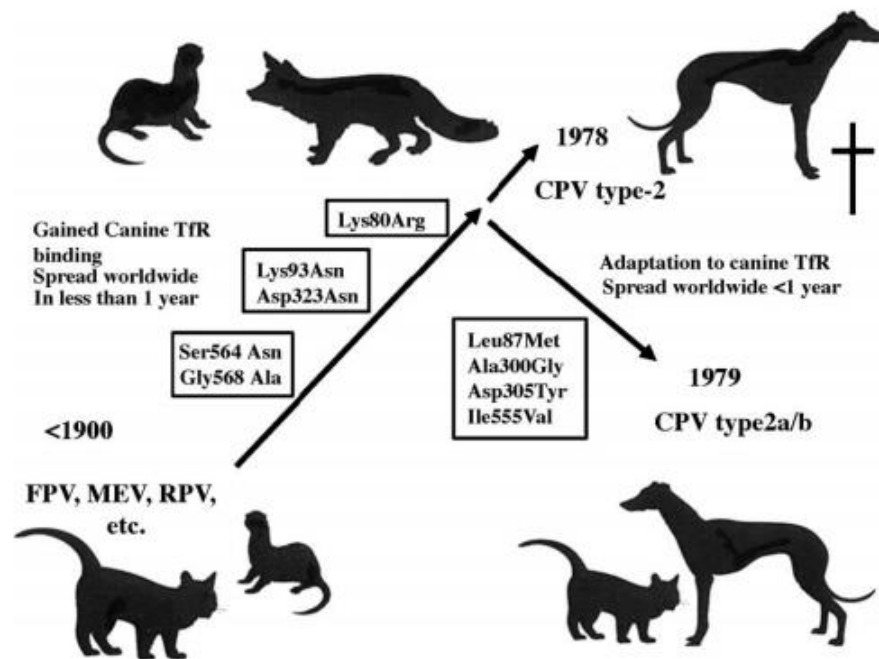


Fig. 1. Cartoon of the evolution of canine parvovirus as a host range mutant from feline panleukopenia virus (FPV), mink enteritis virus (MEV), or raccoon parvovirus (RPV). The original virus type CPV-2 went extinct, and was replaced by the new antigenic types CPV-2a and -2b. Key factors in this evolution were the gaining and adaptation to the canine transferrin receptor (TfR) (modified from Truyen, 1999; Hueffer and Parrish, 2003).

Le remplacement global naturel du CPV-2 par le CPV-2a sur une période de 2 à 3 ans indique que le CPV-2a a un fort avantage épidémiologique par rapport au CPV-2.

On a également vu que le CPV-2a et ses dérivés avaient retrouvé la capacité d'infecter les chats, et il est également devenu le virus le plus courant chez de nombreux autres carnivores. Le CPV-2a est devenu la nouvelle lignée dominante et a subi une évolution supplémentaire, gagnant plusieurs mutations de point commun dans diverses lignées. Certaines de ces mutations ont modifié les propriétés antigéniques de la capsid et ont atteint des fréquences élevées dans les populations virales. La souche CPV-2a qui a émergé en 1979 ne diffère que par cinq ou six acides aminés des isolats de CPV-2. Les changements des résidus 87 (Met à Leu), 300 (Ala à Gly) et 305 (Asp à Tyr) ont permis la répllication chez les chats ( [figures 1 et 2](#) ). D'autres changements sont également survenus dans le gène de la protéine de capsid, les résidus 101 (Ile à Thr), 297 (Ser à Ala) et 555 (Val à Ile), entre initialement le CPV-2 et -2a

Ces deux sous-types ont modifié quelques aspects de la pathologie, notamment avec une augmentation de la virulence. En effet, une excrétion virale des sous types CPV-2a et CPV-2b est 2 à 4 fois plus massive que pour celle du CPV-2. L'incubation est, elle, plus courte : 4 à 5 jours au lieu de 8 jours, et la réponse au traitement est plus difficile avec ces deux sous-types. Actuellement un nouveau variant, le CPV-2c, différent des deux sous-types précités est apparu. Cette souche a été isolé 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). Cette souche est réputée être très virulente, avec une morbidité élevée et une mort rapide. Ce nouveau sous-type est décrit comme étant extrêmement virulent, entraînant une forte morbidité, même sur des chiens vaccinés, ainsi qu'une mort subite. Aujourd'hui le variant CPV-2c se caractérise par sa capacité certaine à se répandre partout dans le monde et par sa capacité à contaminer des chiens vaccinés.

Aujourd'hui, le CPV-2a et le CPV-2b sont toujours les espèces de parvovirus les plus courantes causant des maladies chez les chiens dans le monde.

Le virus de la panleucopénie féline ne se réplique pas dans les cellules canines in vitro et montre une répllication que très limitée chez le chien in vivo. CPV-2, d'autre part, se réplique dans les cellules félines in vitro, mais pas chez les chats in vivo.

Les nouveaux types antigéniques de CPV, en revanche, peuvent se répliquer chez le chat, et lors d'une infection expérimentale, peut 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, et même que le virus infectieux peut être récupéré de ces chats après plusieurs passages aveugles

Le CPV-2 original ne se réplique pas chez les chats, par contre, il se réplique dans des cellules félines *in vitro*. En revanche, les nouvelles variantes du CPV-2 ont également pénétré la gamme d'hôtes félins et sont capables d'infecter et de se répliquer chez les chats, provoquant une maladie impossible à distinguer du FPV.

### c) 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).

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 structurelle 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 viraux et des tropismes tissulaires en influençant la liaison au TfR canin.

La gamme d'hôte est principalement contrôlée par les différences dans les capsides virales et leurs interactions avec le récepteur hôte, le récepteur transferrin type 1 (TfR). Le récepteur de la transferrine est exprimé à haute densité sur des cellules en division active, ce qui aide également à expliquer la pathogenèse particulière de l'infection à parvovirus et de son besoin de tissus actifs

VP2 représentant le déterminant majeur de la gamme d'hôtes et des interactions virus-hôte, et est clivée en VP3 par les protéases de l'hôte.

Le parvovirus nécessite la cellule hôte pour la réplication, en particulier le noyau cellulaire, et lie la cellule hôte par les extrémités double brin du génome. La réplication virale se produit uniquement dans les cellules à division rapide telles que les cellules épithéliales de la crypte intestinale, les cellules précurseurs de la moelle osseuse et les myocardiocytes. La réplication virale entraîne la mort et la perte des cellules en raison de l'échec de la mitose. Toutes les populations de cellules à division rapide ne sont pas affectées de la même manière, ce qui suggère un tropisme viral pour certains organes cibles.

De plus, à la différence du FPV, le CPV-2 est un virus avec un taux de mutation élevé et possède la capacité d'évoluer très rapidement dans le temps.

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

Ils sont extrêmement résistants aux changements de pH et de température et au traitement avec des solvants lipidiques, de la trypsine et la plupart des désinfectants. Les virions peuvent être inactivés par la formaline, l'hypochlorite de sodium, la bêta-propiolactone, l'hydroxylamine, les agents oxydants et l'irradiation aux ultraviolets

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.

## Epidémiologie : ?

Le parvovirus canin de type 1 (CPV-1) ou virus minute canin est répandu dans la population canine mais son expression clinique est souvent limitée aux chiots âgés de moins de trois semaines. Il peut notamment être à l'origine d'une entérite, une pneumonie, une myocardite et une lymphadénite chez les chiots entre 5 et 21 jours de vie (11, 46). Les symptômes associés au virus minute canin (CPV-1) chez le chiot peuvent être bénins ou s'aggraver. Les signes cliniques peuvent ainsi inclure diarrhées, vomissements, incapacité à téter, dyspnée, pleurs constants voire mort subite

### d) Pathogénie :

Le CPV-2 se transmet rapidement entre les chiens par voie oro-fécale (transmission directe). De plus la transmission indirecte est courante par exposition oro-nasale à toutes surfaces ou objets contaminées par des matières fécales (transmission indirecte).

En phase aigüe, 1 gramme de matière fécale peut contenir jusqu'à 10<sup>10</sup> particules virales infectieuses. Sachant que la dose minimale infectante est de l'ordre de 100 particules infectieuses.

La grande résistance du virus dans le milieu extérieur assure la **persistance de l'infection malgré l'absence d'animaux porteurs chroniques (pas d'infection persistante chronique)**. Ainsi, le parvovirus canin peut être transporté sur divers supports (objets ou lieux souillés) sans nécessité d'un contact étroit : les chaussures des propriétaires, les récipients, les insectes volants, le matériel d'élevage ou du matériel vétérinaire.

Les animaux infectés et asymptomatiques représentent une autre source de contamination.

Le CPV-2 se transmet rapidement entre les chiens via la voie oro-fécale. (Ikeda et al, 2002) Cette transmission directe est quasi-exclusivement horizontale et peut dans de rares cas être verticale sous la forme d'une transmission in utero. En effet le parvovirus canin passe très difficilement la barrière placentaire. La transmission indirecte est courante et elle met en jeu tout objet ou surface ayant été contaminé par des selles de chiens à parvovirose.

D'après plusieurs études, l'excrétion fécale du virus a lieu que 3 jours après l'inoculation expérimentale 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.

Une fois liés au TfR, les capsides virales sont efficacement transportées dans les cellules par endocytose (clathrine-médiatisée).

La maladie et la pathologie diffèrent selon l'âge de l'animal infecté, car les virus ne se répliquent que dans les cellules en phase S du cycle cellulaire.

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. Hyperthermie et lymphopénie apparaissent alors en premier lieu dans la mise en place de la maladie. Par la suite, le développement de l'infection dépend fortement de l'âge du chien. Le virus a un tropisme pour les cellules en division.

Chez le nouveau-né, durant les deux premières semaines de vie, les cardiomyocytes sont en division actives et au contraire le cycle de renouvellement des cellules intestinales est lent. Les cardiomyocytes sont donc une cible prioritaire pour le parvovirus canin lorsque celui-ci infecte un chiot nouveau-né dépourvu d'anticorps maternels. Chez le chiot plus âgé, la division des myocytes cesse et ce sont les cellules intestinales qui se divisent activement et deviennent alors la cible prioritaire du virus. Le tropisme du parvovirus dépend donc de l'âge du chien. La myocardite est actuellement très rare, car la majorité des chiots sont immunisés passivement par le colostrum maternel.

Les cellules des cryptes intestinales sont infectées lorsque la virémie se met en place, 3 à 5 jours après l'infection, avec un maximum aux jours 5 et 6. Les portions intestinales touchées sont : iléon et



jéjunum, duodénum dans une moindre mesure. Estomac et côlon sont épargnés. L'excrétion du parvovirus débute avant les premiers signes cliniques de la maladie aux alentours du 3ème jour.

Un pic d'excrétion virale dans les matières fécales s'observe aux jours 5 et 6 ; ce qui correspond à l'apparition des premiers symptômes (qui peuvent se déclencher à partir de J4). Au niveau des intestins, le CPV infecte et entraîne la destruction des cellules germinatives des cryptes intestinales. La nécrose est à l'origine de la perte de l'épithélium, de la destruction des villosités intestinales, de vomissements, de diarrhée par une absorption insuffisante. 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. Comme l'intestin est infecté par voie sanguine, la protection contre le CPV est étroitement associée à la présence d'anticorps neutralisants sériques. De la même façon les anticorps passifs contribuent efficacement à la protection du chiot durant les premières semaines de vie. La réponse immunitaire se met en place en moins d'une semaine et on peut déjà détecter des anticorps circulants au début de phase clinique. La rapidité de la réponse immune est déterminante pour la suite de la maladie. Une mise en place rapide des défenses de l'animal entraînera une atteinte bénigne. Le plus dur pour le chien est de surmonter la phase aigüe. Après cela la guérison est généralement rapide et complète et l'animal est alors protégé à vie.

Les parvovirus ont besoin de cellules hôtes pour leur réplication, en particulier leur noyau. La réplication ne se déroule que dans des cellules à division rapide comme 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 été isolé des poumons, de la rate, du foie, des reins et du myocarde, ce qui montre que l'infection par le CPV est une maladie systémique.

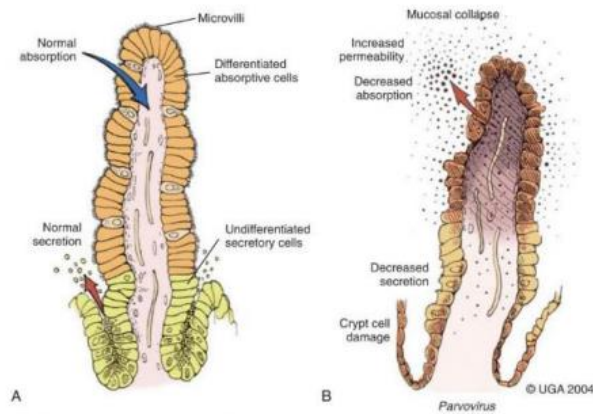
La principale source de virus contaminant est constituée par les chiens malades. Ceux-ci excrètent le virus en grande quantité dans leurs fèces. La fourrure, par le biais du léchage reste également une source non négligeable de parvovirus canin.

L'évolution du parvovirus lui a permis de se répliquer chez le chat, 10% des parvovirus retrouvés chez eux sont non distinguables des sous-types CPV-2a et CPV-2b. Cela représente donc une source secondaire de parvovirus canin, non comparable toutefois à celle provenant des chiens infectés. (Ikeda et al, 2000)

Après la virémie, le CPV-2 se localise principalement dans l'épithélium tapissant la langue, la cavité buccale et l'œsophage ; l'intestin grêle; moelle osseuse; et le tissu lymphoïde, comme le thymus et les ganglions lymphatiques.

Le taux de renouvellement cellulaire lymphoïde et intestinal semble être le principal facteur déterminant la gravité de la maladie : des taux plus élevés de renouvellement cellulaire sont directement corrélés à la réplication virale et à la destruction cellulaire. Facteurs de stress, en particulier parasitaires et des facteurs non spécifiques (par exemple, le sevrage) peuvent prédisposer les chiens à une maladie clinique en augmentant l'activité des cellules muqueuses.

Pendant le sevrage, les entérocytes des cryptes intestinales ont un indice mitotique plus élevé en raison des changements de la flore bactérienne et régime alimentaire, et sont donc plus sensibles au tropisme viral pour se diviser rapidement cellules. Les cellules épithéliales de la crypte intestinale qui mûrissent dans l'intestin grêle migrent normalement de l'épithélium germinal des cryptes vers les extrémités des villosités. En atteignant les extrémités villositaires, elles acquièrent leur capacité d'absorption et aident à assimiler les nutriments. Le parvovirus infecte l'épithélium germinal de la crypte intestinale, provoquant une destruction épithéliale et effondrement villositaire. En conséquence, le renouvellement normal des cellules (généralement 1 à 3 jours dans l'intestin grêle) est altéré, conduisant à la lésion pathologique caractéristique des villosités raccourcies et atrophiées. Pendant cette période d'atrophie villositaire l'intestin grêle perd sa capacité d'absorption, provoquant une diarrhée par malabsorption et perméabilité.



*Figure 7 : A : Différenciation cellulaire le long de la villosité sur un intestin sain. B : Villosité infectée par le parvovirus (Greene, Sykes 2011)*

[https://oatao.univ-toulouse.fr/27361/1/Guillemet\\_27361.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/27361/1/Guillemet_27361.pdf)

Des infections bactériennes secondaires provoquées par des bactéries gram-négatives ou par la flore anaérobie entraînent des complications dues à l'atteinte de la structure de l'intestin. Des bactériémies ou des endotoxémies aboutissant à une CIVD peuvent donc s'ensuivre.

Les changements dans le thymus sont dramatiques. Les lésions sont généralement plus évidentes dans les centres germinaux et le cortex thymique, reflétant le tropisme du CPV pour les populations de cellules mitotiquement actives.

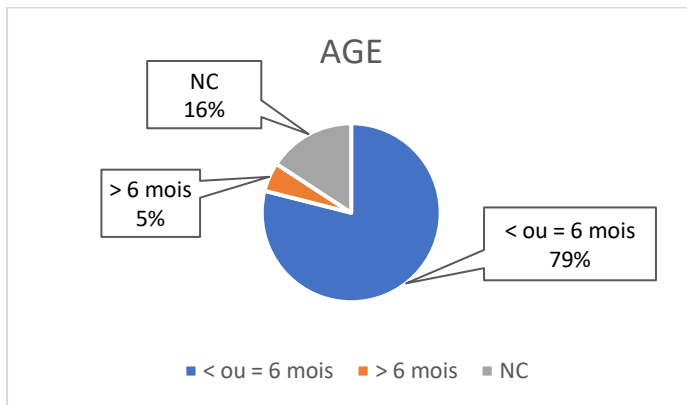
La lymphocytolyse extensive dans le cortex thymique, par rapport à d'autres tissus lymphoïdes, reflète en outre le taux élevé de mitose trouvé dans cet organe, et il n'est donc pas surprenant que les chiots infectés développent une lymphopénie sévère.

## II) Lésions recensées sur une étude rétrospective en autopsie

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 positifs à la souche du parvovirus de terrain et 3 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.

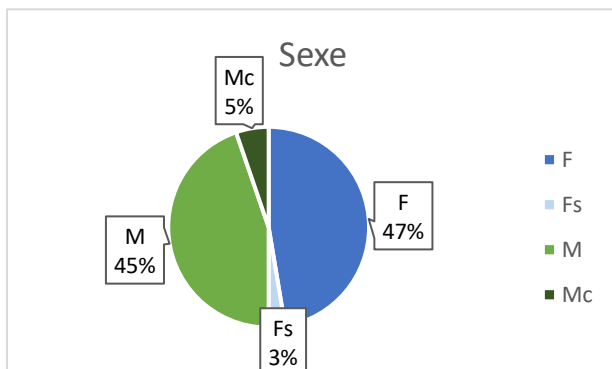
### Age :

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



Dans la littérature, la tranche d'âge regroupant la majorité des cas de parvovirose est 6 semaines à 6 mois (decaro, buonavoglia, 2012). Près de 80% des animaux présents lors de cet étude ont un âge égal ou inférieur à 6 mois, et rentre donc dans la catégorie d'âge la plus décrite pour la parvovirose.

### Sexe :

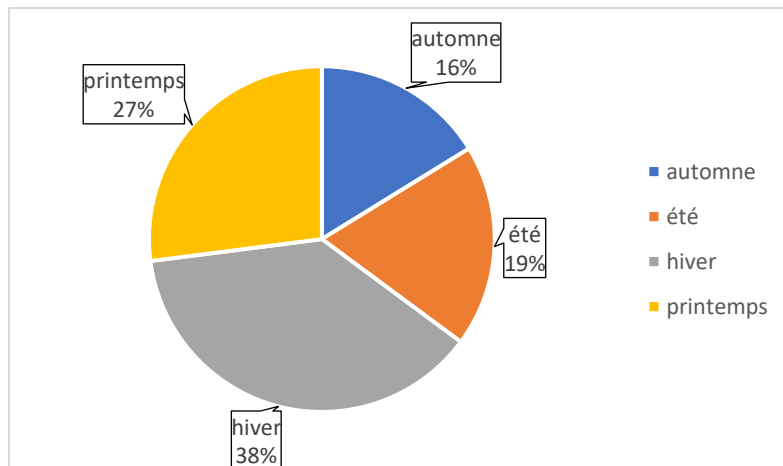


L'étude comprends 50% de mâle et 50% de femelle.

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

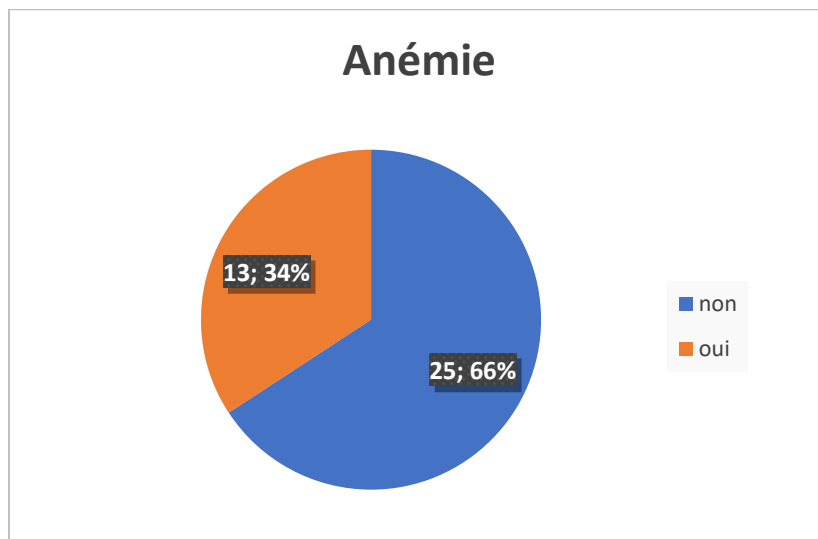
Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que la majorité des chiens présents dans cette étude ont moins de 6 mois, qui est un âge inférieur auquel on préconise de stériliser. (REFERENCE)

### Saison :



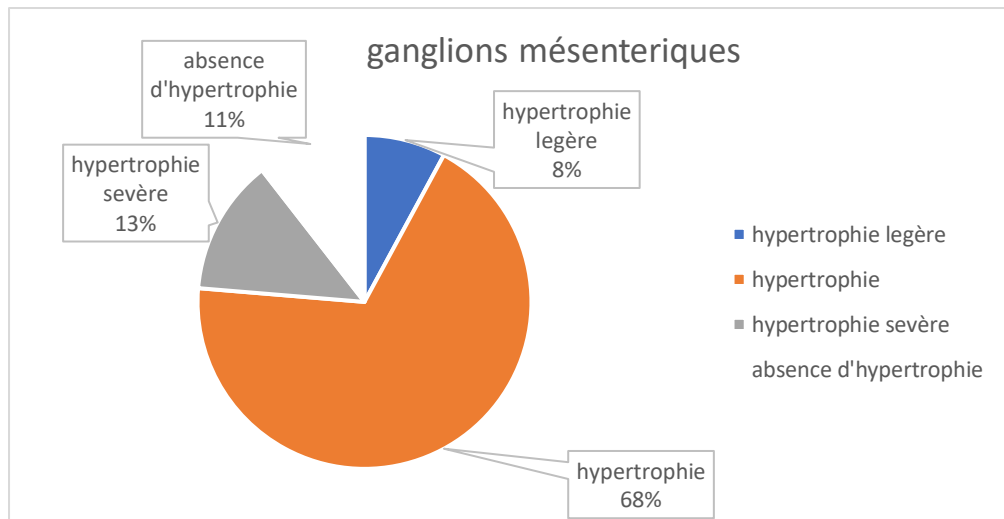
C'est l'hiver que la faculté a reçu le plus de cas de parvovirose, 38% des cas. La deuxième saison la plus représentée est le printemps avec 27%, puis l'été avec 19% et enfin l'automne avec 16%.

#### Anémie :



Une anémie est présente dans 34% des cas. La présence d'anémie ne semble donc pas être systématique lors de la présence de parvovirose. Signes d'anémie à l'autopsie à rajouter ?

#### Ganglions mésentériques :



Une hypertrophie des ganglions mésentériques est visible dans 89% des chiens autopsiés dont une hypertrophie sévère de 13%. 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 estomac :

2 cas de gastrite et 2 cas de congestion gastrique ont été observés.

#### Lésions pulmonaires :

Quelques lésions pulmonaires ont été mises en évidence. 4 cas de pneumonies alvéolaires ont été mises 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  $\frac{1}{4}$  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 13 semaines (naissance 19/11/2020) ; vacciné le 20/01/2021 (à 8 semaines) ; mort le 18/02/2021.
- 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 atteint de la 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. D'après une étude ... A RAJOUTER !

### III) 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.

#### a) Types de vaccin

##### - Vaccins inactivés :

Très peu de vaccins inactivés contre le parvovirus canin sont disponibles 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. Ces formulations ont une faible immunogénicité et nécessitent une administration répétée.

##### - Vaccins atténués :

En revanche, les vaccins vivants atténués sont 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, et une rapidité d'action conséquente. En effet, une protection efficace contre un virus virulent apparaît dès 72h post-vaccination, alors que la réponse met une ou deux semaines à atteindre sa réponse maximale 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, dans la plupart des pays, il n'y a que deux types de VPV qui sont inclus dans les formulations du vaccin vivant atténué, la souche CPV-2 originale ou sa variante CPV-2b. Les deux souches vaccinales sont capables de causer la virémie et de se répliquer dans la muqueuse intestinale, bien qu'à des titres inférieurs à ceux des souches sur le terrain, étant excrété dans les excréments des chiens vaccinés pendant au moins 3 à 4 semaines après la vaccination.

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

Tous les vaccins disponibles sur le marché sont homologués pour administration par voie parentérale. Cependant, certains vaccins expérimentaux et/ou commerciaux ont été proposés pour l'administration intranasale ou orale afin de mieux surmonter l'interférence MDA.

#### b) Protocoles de vaccination

La vaccination contre le parvovirus canin peut débuter à l'âge de 6 semaines avec un vaccin « puppy » chez les chiots. Cette vaccination est optionnelle.

Des virus vaccinaux à titres élevés sont présents dans la plupart des vaccins qui surmontent ainsi plus facilement l'immunité maternelle, même dès l'âge de six semaines chez certains chiots. Avec ces vaccins à titres élevés, la vaccination protège plus de 90 % des chiots dès l'âge de 12 semaines. Certains chiots, moins de 10 %, nés de mères fortement immunisées, peuvent donc ne pas être valablement immunisés à 12 semaines.

Le protocole de vaccination est celui-ci :

- Indépendamment des vaccinations antérieures, il est donc recommandé de compléter les deux injections de primovaccination à 8 et 12 semaines, par l'injection d'une dernière dose

du vaccin à l'âge de 16 semaines.

Une vaccination de rappel à l'âge de 12 mois est essentielle.

- Après la vaccination de base incluant le premier rappel à 12 mois, des revaccinations à intervalle régulier, jusqu'à 3 ans pour certains vaccins, sont recommandées pour assurer la protection.

Les chiots possèdent presque tous une immunité maternelle envers le parvovirus. Celle-ci joue un rôle paradoxal qui est à l'origine du concept du « trou immunitaire », défini comme étant la période au cours de laquelle le chiot n'est plus protégé contre l'infection par l'immunité maternelle, alors que celle-ci interfère encore avec la vaccination. Certains vaccins classiques ne peuvent pas tout à fait contourner ce phénomène et doivent donc être réadministrés à l'âge de 16 semaines, outre la vaccination à l'âge de 12 semaines.

Chez les chiens de plus de 16 semaines, qui ne devraient plus avoir d'interférence avec les titres d'anticorps d'origine maternelle, une seule dose de vaccin vivant atténué est acceptable, bien que l'administration de deux doses à 2-4 semaines d'intervalle soit également envisageable. Une seule injection est nécessaire, du fait de l'utilisation d'un vaccin vivant atténué, suivi de rappel tous les 3 ans.

La vaccination du chien âgé est à moduler selon l'immunocompétence et le risque d'infection du chien. La parvovirose chez un chien âgé n'est pas observé.

#### IV) Echecs de la vaccination

Cependant nous avons vu dans notre étude que des cas de parvovirose sont présent chez des chiots vaccinés correctement. Des échecs de la vaccination sont également décrits dans la littérature.

REFERENCE + CHIFFRE. Bien que la vaccination soit très efficace pour prévenir la maladie, elle possède 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.

##### a) 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. Ceci est effectué principalement pour tenir compte des 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 IHA de la mère.

Chez le nouveau-né le transfert d'anticorps, 90% des anticorps contre CPV-2 sont transférés via le colostrum pendant les premières heures de vie, l'autre minorité est transféré par voie transplacentaire. Le placenta de type endothéliochorial permet la transmission de seulement 5 à 10% des IgG de la mère. Le colostrum, essentiel à la survie d'un chiot, apporte donc 90% des anticorps maternels en traversant la barrière intestinale qui est perméable durant les deux premiers jours de vie.

Le titre maximal en anticorps maternels est atteint à 48h après la naissance puis la cinétique de décroissance logarithmique (FIGURE 40) est définie par l'équation suivante, MORAILLON (1982)  $\text{Log}_{10}(\text{titre IHA chiot}/\text{titre IHA mère}) = ax + b$  121 Avec  $a = \text{pente} = -0,034$   $b = \text{pourcentage théorique de transmission des anticorps maternels} = -0,4$   $x = \text{âge du chiot en jour}$ . La demi-vie des anticorps maternels anti-parvovirus est donc de 8 à 10 jours. La fin de la protection maternelle survient principalement entre la 6e et la 10e semaine de vie. En effet, les chiots nés de mères avec un titre en anticorps faible seront sensibles à l'infection dès la 6e semaine contre la 12e semaine pour les chiots nés de mère avec un titre fort.

Les anticorps d'origine maternelle sont en mesure de bloquer la vaccination active après l'administration des vaccins contre le VCC. Le titre en AOM d'un chiot dépend du titre de la chienne, du volume de colostrum consommé et du temps écoulé depuis la naissance. Les titres d'anticorps diminuent de façon exponentielle au fil du temps, avec des demi-vies spécifiques au CPV dans le sérum allant de 8,3 à 13,5 jours, (bien qu'ils puissent persister pendant 13-15 semaines). L'immunité maternelle représente la première défense des chiots contre les maladies infectieuses. Ainsi, le relais via la vaccination est primordial. Cependant, une vaccination trop précoce sera inefficace car les AOM sont capables d'interférer avec le virus vaccinal en empêchant sa réplication, et donc le développement d'une immunité protectrice.

Il existe une période, connue sous le nom de « trou immunitaire » «immunity gap », généralement d'une durée de 2-3 semaines, au cours de laquelle le titre AOM du chiot tombe en dessous de ce qui est nécessaire pour la protection, mais est en mesure de neutraliser le virus vaccinal.

Une corrélation entre le transfert immunitaire passif, en termes de titre d'anticorps absorbés, et la durée de la protection contre l'infection par parvovirus chez les petits sevrés a été observée. Dans une autre étude, les chiots ayant des titres MDA spécifiques au CPV élevés ont été protégés contre les défis virulents, tandis que les chiots ayant des titres de MDA intermédiaires et faibles ou absents spécifiques au CPV ont développé une maladie bénigne et grave, respectivement.

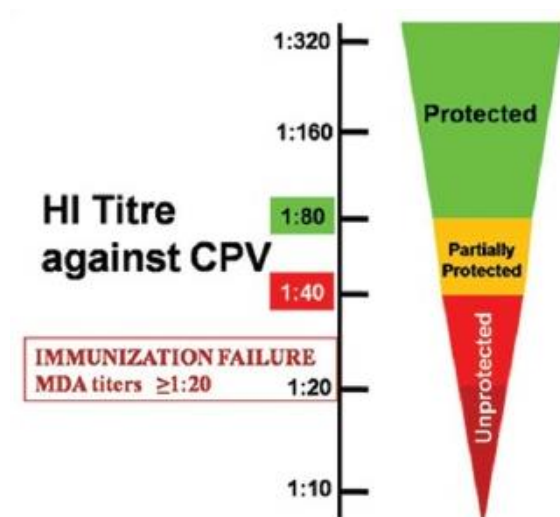
La méthode d'hémagglutination inhibition (HI) permet de connaître le titre en anticorps d'un individu contre le parvovirus, et ainsi de pouvoir quantifier la réponse immunitaire suite à la vaccination ou à une infection naturelle. Cette méthode constitue le gold standard de la quantification du titre en anticorps d'un individu. 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 ou FPV à un titre de



8 unités HA (cf IV.2.b Méthode d'Hémagglutination). Ensuite, le sérum, qui contient un certain titre en anticorps que l'on cherche à déterminer, est dilué par deux plusieurs fois dans un tampon à pH=7.2, en commençant par une dilution 1 :10. Les différentes dilutions de sérum sont mises en contact avec la solution contenant le virus et les érythrocytes. Les titres en anticorps sont finalement exprimés comme la réciproque du sérum avec la plus grande dilution qui inhibe complètement l'hémagglutination (Pratelli et al. 2001).

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. En revanche, les titres de  $\geq 1:80$  sont considérés comme entièrement protecteurs contre l'infection et la maladie. Avec ces titres, équivalents à 2 à 4 demi-vies d'anticorps maternels (environ 2 à 5 semaines), les chiots peuvent ne pas être vaccinés avec succès et rester sensibles à l'infection.

Sur une étude contenant 67 chiots, il a cependant été montré qu'à 8 semaines d'âge, 100% des chiots avaient un titre en anticorps inférieur à 1:80 et n'étaient donc plus protégés contre la parvovirose (Mila et al. 2014).



[Comparative immune responses of pups following modified live virus vaccinations against canine parvovirus \(nih.gov\)](https://www.nih.gov)

La vaccination des chiots avec l'interférence maternelle (HI titres  $>1:20$ ) peut entraîner un manque de séroconversion due à la neutralisation de l'antigène viral vaccinal par les anticorps maternels. Étant donné que seuls les titres HI  $\geq 1:80$  sont considérés comme protecteurs contre l'infection par les souches de terrain

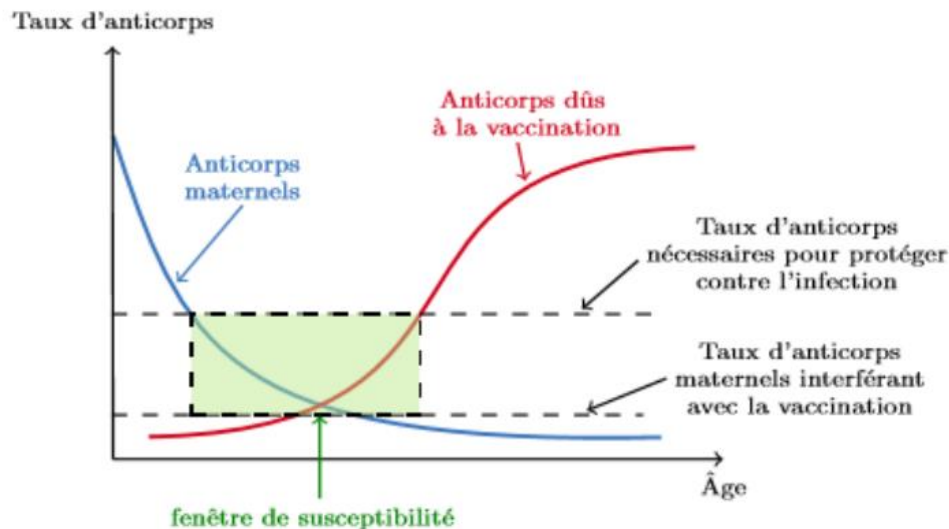


Figure 12 : Evolution du taux d'anticorps en fonction de l'âge de l'individu

Pendant cette période, les chiots peuvent être infectés et parfois développer une maladie. En effet, des études plus récentes ont démontré que les variantes du CPV sont capables d'induire une infection active (et une maladie) même en présence de titres MDA précédemment considérés comme protecteurs, c'est-à-dire 1:80–1:160. De même, certains vaccins sont prétendus conférer une protection chez les chiots avec des titres MDA précédemment signalés comme interférants (N. Decaro, observation personnelle).

D'autres facteurs peuvent également interférer avec la séroconversion (Altman et al., 2017; Roth et Spickler, 2010). Le déclin du titre de l'AMM se produit de façon exponentielle avec une demi-vie d'environ 10 à 14 jours (Mila et al., 2014; Pollock et Carmichael, 1982);

On pense que les résultats de demi-vie plus courts s'expliquent par la déplétion de la MDA due à la réplication virale et à la séquestration des anticorps (Macartney et al., 1988; Mila et al., 2014). À moins qu'un test de titre ne soit effectué, le niveau de MDA au moment de la vaccination est inconnu. Selon les circonstances du chiot, un début de vaccination plus précoce, une revaccination plus fréquente et une vaccination finale plus tardive peuvent aider à réduire le risque d'infection par le CPV. Il existe diverses lignes directrices publiées par des leaders d'opinion clés (KOL), qui fournissent des recommandations pour les protocoles de vaccination pour se protéger contre la maladie du CPV (Australian Veterinary Association, 2018; British Small Animal Veterinary Association, 2019; Day et al., 2016; Ford et al., 2017).

Ainsi, la date de la dernière injection de primovaccination a également une incidence directe sur les échecs de vaccinations (Altman et al. 2017). En effet, les AOM décroissent avec le temps à une cinétique variable. Plus la dernière injection se fait tard, plus la probabilité de ne pas interférer avec les AOM est grande

Les échecs vaccinaux sont relativement fréquents, comme le montre une étude à grande échelle effectuée sur des chiens en Australie en 2012. Parmi la population de chiens ayant contracté la parvovirose, 17% des cas étaient des chiens ayant reçu la dernière injection de primovaccination avant 14 semaines, contre 3,3% qui avaient reçu la dernière injection après 14 semaines. De plus, la grande majorité des cas étaient des chiens de moins de 12 mois, ce qui indique un échec de la primovaccination. L'enjeu de la vaccination nous apparaît donc clairement : la première année de vie du chien est particulièrement à risque, notamment lorsque la primovaccination a été effectuée trop précocement (Ling et al. 2012).

b) Erreurs dans la fabrication et le stockage des vaccins

c) Rôle des variants du CPV

A l'heure actuelle, la souche originale CPV-2 n'existe plus et a été remplacée par 3 variants qui coexistent à des fréquences différentes selon les régions du monde : CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c. Malgré l'apparition de ces mutants, 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. 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. 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, bien qu'ils soient en quantité significativement moins importante que contre la souche originale (Pratelli et al., 2001 ; Cavalli et al., 2008). Ces résultats sont à relativiser car les études ont été menées *in vitro*.

Il semblerait toutefois que la protection croisée contre les variants ne soit pas altérée, car le titre en anticorps atteint tout de même un niveau bien au-dessus du minimum requis. D'ailleurs, la quasi-totalité des études menées *in vivo* ont pu démontrer que les vaccins initiaux visant la souche originale étaient aussi performants sur les variants CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c (Greenwood et al., 1995 ; Spibey et al., 2008).

L'efficacité des vaccins contenant la souche CPV-2b a également été démontrée sur les différents variants (Wilson et al. 2014). Aucun lien direct n'a pu être trouvé entre les échecs de vaccination, la sévérité de la maladie et les souches particulières de CPV impliquées dans l'infection (C. Miranda, Thompson 2016).

Malgré les différentes études qui ont été menées pour s'assurer de la protection croisée entre les souches vaccinales et les souches sauvages, certains auteurs restent sceptiques quant à la qualité des études menées (études menées *in vitro*, taille d'échantillon trop petite, manque de moyens, manque d'étude de terrain...) et affirment qu'on ne peut déclarer avec certitude la réelle efficacité des vaccins actuels sur les nouveaux variants, notamment CPV-2c (HernándezBlanco, Catala-López 2015). Cette protection croisée semble en effet encore en questionnement.

En 2007, une épidémie a été rapportée dans un élevage en Italie, qui a touché des jeunes chiens mais aussi des adultes, qui étaient correctement vaccinés avec la souche originale CPV-2. La souche responsable de l'infection a été identifiée par PCR comme étant le variant CPV-2c. Cette épidémie montre donc deux particularités : l'âge élevé des chiens touchés, ainsi que l'infection chez des chiens correctement vaccinés. Cette souche hautement pathogène semble donc avoir une mauvaise protection croisée avec le vaccin. Même si des études ont montré l'efficacité du vaccin CPV-2 sur les souches CPV-2c, ces études ont été menées dans des conditions contrôlées, avec des inoculations du virus à 28 jours post-vaccination, soit lorsque les titres en anticorps sont maximaux, ce qui ne traduit pas forcément les conditions de terrain. Cet événement pousse à se demander si les vaccins CPV-2 permettent une immunité durable contre les souches hétérologues (Nicola Decaro et al. 2008).

De plus, l'évolution continuelle du virus et la présence de mutations des sites antigéniques pourrait provoquer un défaut d'immunité croisée, comme le montre une étude de terrain menée dans un refuge en Inde qui a recensé 28 cas positifs au CPV sur des chiens correctement vaccinés et ayant des titres en anticorps élevés. Une mutation particulière du virus au niveau du résidu 440 (site essentiel de la reconnaissance antigénique) a été mise en évidence et semble remettre en cause l'efficacité des vaccins actuels sur les nouveaux mutants (Mittal et al. 2014). La capacité du virus à muter et le développement de multiples variants pourraient avoir des implications considérables quant à l'efficacité vaccinale (Truyen 2006). On peut donc se demander s'il ne serait pas intéressant de

développer des vaccins contenant les souches circulant sur le terrain, ou encore des vaccins polyvalents, pour améliorer l'efficacité de la prophylaxie contre CPV-2.

d) Système immunitaire non compétent/les mauvais repondeurs (à finir)

Si l'animal 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. Par exemple, le Rottweiler et le Doberman sont deux races qui sont suspectées d'avoir une prédisposition génétique à ne pas répondre correctement à la vaccination contre CPV-2. De manière générale, ces chiens ne répondant pas à la vaccination contre CPV-2 en raison d'un système immunitaire incompétent constitueraient 1/1000 de la population canine (Day et al. 2016). De plus l'âge avancé ou leur état général (statut sanitaire, nutritionnel ou immunitaire) au moment de la vaccination peuvent être une cause expliquant une non-réponse systématique à la vaccination.

V) Alternatives pour limiter les échecs vaccinaux.

Différentes stratégies ont été proposées pour surmonter l'interférence MDA, y compris

a) La détermination des titres MDA

La titration des AOM à l'âge de 4-6 semaines par le test HI, qui représente la norme de référence pour la détection ou la détermination des titres d'anticorps contre le CPV, peut être utile pour prédire le meilleur moment pour vacciner les chiots, en tenant compte de la courbe de déclin de mda, qui est basée sur la demi-vie de MDA. Par exemple, si un chiot affiche un titre d'anticorps HI de 1:640 à l'âge de 4 semaines, compte tenu d'une demi-vie médiane de MDA de 10 jours, la période optimale pour la vaccination pourrait être estimée approximativement à 10-11 semaines, quand MDA tombera vraisemblablement en dessous des titres de 1:20–1:40. Bien que cette approche puisse être lourde, nécessitant la collecte et l'administration de sérum à un laboratoire spécialisé, la validation future des tests en clinique, actuellement homologués pour l'évaluation de la réponse post-vaccinale aux anticorps, pour la détermination du titre MDA peut faciliter l'utilisation systématique de cette stratégie (P. Dall'Ara, manuscrit en préparation).

b) L'utilisation de vaccins à haut titre viral

L'administration de vaccins contre le VCC par d'autres voies vers les parents peut aider à limiter la neutralisation du virus vaccinal par MDA. Des vaccins expérimentaux, basés sur le MLV CPV-2b, ont été administrés en intranasa et se sont avérés pour surmonter partiellement l'interférence de MDA. Plus récemment, l'administration orale d'un vaccin monovalent CPV disponible dans le commerce s'est également avérée efficace pour surmonter l'interférence de la MDA. Toutefois, aucun vaccin CPV disponible dans le commerce n'est actuellement homologué pour l'administration orale, de sorte que l'administration des vaccins contre le VCC par d'autres voies vers les parents est considérée comme non indiquée sur l'étiquette. En outre, selon les lignes directrices de vaccination du WSAVA, ces voies alternatives de vaccination contre le VCC ne sont pas aussi efficaces que la vaccination parentale (sous-cutanée ou intramusculaire) ; Une étude a donc utilisé un vaccin CPV-2b à bas titre (104,5 DICT50 par dose) par voie intranasale. Les chiots ayant des titres en AOM inférieurs ou égaux à 1:80 ont tous séroconvertis, ce qui a permis de conclure à une efficacité égale à un vaccin utilisant la souche CPV-2b par voie parentérale. Ce qui est également retenu dans cette étude, c'est la meilleure efficacité des vaccins utilisant la souche CPV-2b par rapport à la souche CPV-2 qui montre des résultats beaucoup moins probants (Martella et al. 2005). Cependant, d'autres auteurs affirment

que la vaccination intranasale chez les chiots serait moins efficace que l'administration parentérale pour surpasser les anticorps d'origine maternelle (sûrement dû au fait qu'il y a moins de particules virales atteignant et se répliquant dans les tissus lymphoïdes). Même si de telles expériences n'ont pas été menées chez les chats, on peut considérer que les résultats seront similaires (Richards et al. 2006). Dans tous les cas, les auteurs n'ont pas prouvé l'avantage de la vaccination en intranasale pour contrer les anticorps maternels, mais tout au plus un effet équivalent à la vaccination parentérale.

#### c) D'autres voies d'administration des vaccins.

Une autre stratégie pour surmonter l'interférence MDA est l'utilisation de vaccins à haut titre. Ces vaccins, également disponibles dans le commerce, ont l'avantage de contenir des titres viraux 2-3 fois plus élevés que ceux des vaccins traditionnels, de sorte qu'en présence de titres intermédiaires MDA pas toutes les particules virales sont neutralisées et sont en mesure d'infecter le chien vacciné induisant une réponse immunitaire active. La DICT50 quantifie la quantité de virus nécessaire à infecter 50% des cellules d'un tissu. Une étude a montré des résultats satisfaisants en utilisant un vaccin avec un titre de 107 DICT50 par dose, ce qui a permis une réponse vaccinale chez les chiots ayant des titres en AOM inférieurs à 1:80. Une étude précédente utilisant un vaccin avec un titre de 105 DICT50 n'a provoqué aucune réponse vaccinale chez les chiots ayant des titres en AOM supérieurs à 1:20 (Buonavoglia et al. 1992). L'utilisation du vaccin à haut titre PRIMODOG du laboratoire MERIAL chez des chiots d'élevage de 4 semaines ayant des titres en AOM élevés a permis un taux de séroconversion de 80%, ce qui n'est pas négligeable et ce qui permet de réduire la fenêtre de susceptibilité, surtout dans des zones d'élevage où le virus est endémique (De Cramer et al. 2011).

#### VI) Vers une éradication possible ? → dans la conclusion !

Dans les pays où les programmes de vaccination des chiens sont largement mis en œuvre, la circulation du CDV et du CAdV-1 a été considérablement réduite, de sorte que les flambées causées par ces deux virus ne sont plus signalées que sporadiquement.

il semble y avoir d'importants réservoirs fauniques de CPV, et la transmission virale entre les chiens domestiques et la faune est fréquente et bidirectionnelle.

La vaccination contre le CPV, le CDV et le CAdV-1 n'est pas très pratiquée dans de nombreuses régions du monde, en particulier dans les pays en développement, de sorte que ces zones peuvent représenter des poches d'infections qui peuvent se répercuter sur les pays où la circulation du virus a été réduite. Cela n'explique toutefois pas pourquoi la maladie canine et l'hépatite infectieuse sont bien contrôlées par la vaccination, alors que la parvovirose canine représente toujours une grande menace pour la population canine.

Une explication pourrait être que l'immunité maternelle envers le CPV et la fenêtre de susceptibilité sont plus durables par rapport à la situation pour cdv et CAdV-1. En outre, contrairement au CDV et, dans une moindre mesure, au CAdV-1, où la survie à l'extérieur de l'hôte est relativement de courte durée, le CPV est résilient, respectueux de l'environnement et capable d'exister en dehors de l'hôte dans des environnements favorables pendant 12 mois ou plus. Le CPV est également résistant aux désinfectants couramment utilisés (p. ex. composés d'ammonium quaternaire), bien qu'une solution hypochlorite de sodium de 0,75 % ait montré une bonne efficacité contre le virus. Ces facteurs

présentent un autre défi majeur à l'arrêt de la transmission du CPV, qui est principalement indirecte par les matières fécales. L'impact relatif des réservoirs environnementaux du CPV sur la transmission de la maladie est incomplètement compris. Toutefois, les études qui ont révélé une association entre l'apparition du CPV et les périodes de précipitations plus faibles, suggèrent que de longues périodes sèches peuvent contribuer à la persistance de l'environnement et à un risque accru d'exposition ;

- Une couverture vaccinale trop faible à l'échelle de la population de chiens (plutôt dans les pays défavorisés) qui entretiennent la persistance de la maladie
- Grande résistance du virus dans le milieu extérieur
- Réservoir au niveau de la faune sauvage

#### Conclusion :

La vaccination contre la parvovirose est utilisée à grande échelle pour protéger les individus contre une maladie aux symptômes graves pouvant aboutir à la mort. Aujourd'hui en France, plusieurs millions de chiens et de chats sont vaccinés chaque année contre la parvovirose. Cependant, certains individus ne vont pas répondre à la vaccination. Le principal facteur d'échec, décrit depuis longtemps dans la littérature, est l'interférence avec les anticorps d'origine maternelle lors de la primovaccination du chiot et du chaton. Depuis de nombreuses années, pour limiter ces échecs vaccinaux, les fabricants de vaccins modifient leurs produits en augmentant le titre viral, la souche utilisée, ou encore la voie d'administration. Cependant, le moyen le plus efficace pour limiter cette interférence avec les AOM semble encore de reculer la dernière injection vaccinale à un âge plus avancé, la limite étant donnée actuellement à 16 semaines. Les dernières recommandations WSAVA préconisent même une injection supplémentaire à 6 mois afin d'écartier totalement ce risque. En France, il semble que les vétérinaires aient progressivement évolué vers ces nouveaux protocoles vaccinaux, et la majorité d'entre eux semble maintenant respecter la dernière injection de primovaccination à 16 semaines ou plus. Cependant, l'injection supplémentaire à 6 mois est encore très peu appliquée et semble difficilement justifiable aux yeux du propriétaire.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173204/> : epidemio + diagnostique (+CPV2c)

<https://www.pnas.org/content/102/2/379> evolution virale

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521121/> structure virus

[Complex and Dynamic Interactions between Parvovirus Capsids, Transferrin Receptors, and Antibodies Control Cell Infection and Host Range - PubMed \(nih.gov\)](#) transferrine

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053044/> diagnostic, traitement, prevention

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295477/> vaccination et echec d'immunisation !!  
good

#### Bibliographie :

[1]

[2]

[3]

[4]

[5]

[6]