

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences vétérinaires

# Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

En

Médecine vétérinaire

**THEME**

## Étude bibliographique sur la Parvovirose

**Présenté par :**

Mr Belhadj Mehdi Imed Eddine

Soutenu publiquement, le 15 novembre 2020 Devant le jury :

Mme Mimoune. N	MCA (ENSV)	Présidente
Mr abdelaziz A	MAA (ENSV)	Examineur
Mme Baazizi R	MCA (ENSV)	Promotrice

## DÉDICACES :

*À l'occasion de cette journée mémorable, c'est avec profonde gratitude et sincères expressions que je dédie ce travail à tous ce qui me sont chers :*

*À la mémoire de ma grand-mère*

*Aux deux personnes les plus importantes dans ma vie, à mes très chers parents qui Grâce à leurs tendres encouragements et à leur soutien que je ne trouverai nul part, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments de reconnaissance et d'amour envers eux. Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.*

*À mon cher frère : Abdelnour et à sa femme Zakia ; envers lesquels j'éprouve un grand sentiment de gratitude et de reconnaissance. et a leur petite ange Naela*

*Grace a eu je deviens un oncle*

*À ma chère sœur Aridj et mon frère Ayoub .*

*A Leila et Moufida pour leurs soutiens inestimables et Profonde amitié*

*À tous mes Amies et frère. Rabah, Tirigou Mustapha, Mounir, Issam, Djaafar et chelali ,*

*dr Abdelah*

*Pour être la*

*À toute la famille Belhadj*

*A ma très chère promotrice, Mme Baazizi : pour sa présence, sa simplicité et son efficacité, votre expérience, vos conseils pertinents et vos encouragements continuels one été pour moi un apport précieux et hautement profitable. .*

*A tous mes collègues et amis Ad, Chouaibe , aymen et moh , lobna*

*A mon amis morade et la equipe Vallee de Rome Surtout Jose*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## REMERCIEMENTS

Toute ma gratitude, grâce, et remerciement vont à Dieu le tout puissant qui m'a a donné la force, la patience, le courage, et la volonté pour élaborer ce travail.

A ma promotrice **Dr Bazizi R** : Maitre conférence Classe A à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'avoir accepté de m'encadrer, je la remercie profondément d'avoir été présente à tout moment pour la réalisation de ce travail, pour ses encouragements continuels et motivants, pour son soutien moral et ses remarques pertinentes. Je voudrai également lui témoigner ma sincère gratitude pour sa patience et son énorme gentillesse qui m'ont été précieuses afin de mener ce travail à bon port. Je la remercie pour les excellents et les mémorables souvenirs que nous avons eu, je lui exprime par ces quelques mots ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

Au **Dr Mimoune N** : Maitre conférence classe A à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre jury. Je le remercie profondément pour tous ses efforts, sa disponibilité et ses précieux conseils qui ont contribués à réaliser ce travail. Son aide continuelle m'a donnée la force d'avancer. Veuillez trouver ici l'assurance de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au **M Abdelaziz** : Maitre-assistant classe A à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

Au président ANPCBA : Association Nationale Des Passionnes Du Chien Berger Allemand (annexe FCI) de M'avoir fournie des donnes pour mon travaille

## Déclaration sur l'honneur

Je soussigné(e), Belhadis Mehdi Mechl....., déclare être  
pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie  
d'un document publiés sous toute forme de support, y compris  
l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une  
fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les  
sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Belhadis Mehdi Mechl', written over a horizontal line.

## **RESUME :**

La parvovirose canine est aujourd'hui l'une des maladies infectieuses canines les plus contagieuses. Une enquête épidémiologique sur le territoire nationale au près des médecins vétérinaires praticiens dans une période s'étalant entre Mars 2019 jusqu'au Mai 2019 afin de faire une analyse descriptive des animaux atteints, de la présentation clinique observée et du taux de mortalité mais également de caractériser des facteurs prédictifs de mortalité.

Nos résultats mettent en évidence la présence de plusieurs facteurs favorisant la prédisposition et la sensibilité au parvovirus ont été identifiés à savoir les animaux de moins de six mois, les mâles, les chiens de race Berger Allemand et Rottweiller qui ont un profil d'animaux de compagnie. Ainsi les chiens vaccinés, vermifugés et issus des mères vaccinées semble moins touchés par la parvovirose, nos résultats mettent aussi en exergue l'impact de l'alimentation sur l'apparition et la complication de cette maladie. Le tableau clinique montre principalement une forme entérique aigue présentée par la majorité des chiens, il est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Malgré l'existence d'une vaccination efficace, cette gastro-entérite reste un motif courant de consultation d'urgence.

A la lumière de nos résultats obtenue, il serait intéressant de poursuivre ce type des enquêtes dans des périodes plus au moins long et chez des animaux symptomatique et non symptomatique. Ceci permettra d'acquérir des connaissances approfondies sur l'effet et la propagation de ce virus en tenant compte l'effet de vaccination sur la protection des animaux, en particulier sur les jeunes chiots.

Mots clés : Parvovirus, Chien, Facteurs prédisposant, vaccination.

## **ABSTRACT:**

Canine parvovirus is one of the most contagious canine infectious diseases today. An epidemiological survey on the national territory near the practicing veterinarians in a period extending between March 2019 until May 2019 in order to make a descriptive analysis of the affected animals, the observed clinical presentation and the mortality rate but also of characterize predictive factors of mortality.

Our results highlight the presence of several factors favoring predisposition and susceptibility to parvovirus were identified, namely animals less than six months old, males, German Shepherd and Rottweiler dogs which have a profile of animals of company. Thus vaccinated dogs, dewormed and from vaccinated mothers seem less affected by parvovirus, our results also highlight the impact of food on the onset and complication of this disease.

The clinical picture mainly shows an acute enteric form presented by the majority of dogs, it is associated with high morbidity and mortality. Despite the existence of an effective vaccination, this gastroenteritis remains a common reason for emergency consultation.

In the light of our results obtained, it would be interesting to continue this type of investigations in more or less long periods and in symptomatic and non-symptomatic animals. This will provide in-depth knowledge of the effect and spread of this virus, taking into account the effect of vaccination on the protection of animals, especially on young puppies.

**Keywords:** Parvovirus, Dog, Predisposing factors, vaccination.

## ملخص:

يعتبر فيروس بارفو من أكثر أمراض الكلاب المعدية اليومية. مسح وبائي على الأراضي الوطنية بالقرب من الأطباء البيطريين الممارسين في فترة تمتد ما بين مارس 2019 حتى مايو 2019 من أجل إجراء تحليل وصفي للحيوانات المصابة، والعرض السريري الملحوظ ومعدل الوفيات ولكن أيضًا وصف العوامل التنبؤية للوفيات.

تسلط نتائجنا الضوء على وجود العديد من العوامل التي تفضل الاستعداد والقابلية للإصابة بفيروس بارفو التي تم تحديدها، وهي الحيوانات التي يقل عمرها عن ستة أشهر، والذكور، و الكلاب الراعي الألماني، والروتويلر التي لها سمات حيوانات من شركة. وهكذا تبدو الكلاب الملقحة، المصابة بالديدان ومن الأمهات المحصنات أقل تأثرًا بفيروس بارفو، كما أن نتائجنا تسلط الضوء على تأثير الطعام على ظهور هذا المرض ومضاعفاته. تظهر الصورة السريرية بشكل أساسي شكلاً معويًا حادًا تقدمه غالبية الكلاب، وهو مرتبط بارتفاع معدلات المراضة والوفيات. على الرغم من وجود تطعيم فعال، يظل التهاب المعدة والأمعاء هذا سببًا شائعًا للاستشارة الطارئة.

في ضوء النتائج التي تم الحصول عليها، سيكون من المثير للاهتمام مواصلة هذا النوع من التحقيقات في فترات طويلة أو أقل وفي الحيوانات التي لا تظهر عليها أعراض أو أعراض. سيوفر ذلك معرفة متعمقة بتأثير وانتشار هذا الفيروس مع مراعاة تأثير التطعيم على حماية الحيوانات، خاصة على الجراء الصغيرة.

الكلمات المفتاحية: بارفو ، الكلب ، العوامل المؤدية ، التطعيم

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Evolution des parvovirus au cours du temps. D'après (Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort ;2006/2007).....	4
<b>Figure 2:</b> Récapitulatif des hypothèses concernant l'origine des souches de parvovirus canin. D'après (Vollmer H.2005).....	5
<b>Figure 3:</b> Morphologie du parvovirus canin. D'après (Sgro J-Y et al., 1991).....	10
<b>Figure 4:</b> Organisation du génome et des ARN transcrits de CPV2. D'après (Parrish C et al., 1999). 11	
<b>Figure 5:</b> Model montrant la capside de CPV et le récepteur TfR composé de deux ectodomaines. D'après (Hueffer K et al., 2003).....	13
<b>Figure 6:</b> Pénétration par endocytose du parvovirus dans une cellule. D'après (Harbison et al., 2008).....	13
<b>Figure 7:</b> Entrée d'un virus par endocytose. D'après (Parker J et al., 2001).....	14
<b>Figure 8:</b> Réplication et expression du génome viral. ....	15
<b>Figure 9 :</b> Arbre phylogénétique de 91 séquences du génome de VP2 chez les carnivores domestiques. D'après (Shackelton L et al., 200.....	21
<b>Figure 10:</b> Arbre phylogénétique construit à partir du génome de la protéine VP2 des souches de CPV en fonction de leur répartition mondiale. D'après (Doki M et al., 2006).....	25
<b>Figure 11 :</b> Distribution géographique du parvovirus canin en Europe de l'ouest (nombre de souches identifiées entre parenthèses). D'après (Decaro N et al., 2009 b).....	26
<b>Figure 12:</b> Modes de transmission. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007).....	28
<b>Figure 13:</b> Moyenne des titres fécaux exprimés en log10. Schémas A : chiens infectés par voie veineuse. Schémas B : chiens infectés par voie orale. D'après (Meunier P ; 1985).....	29
<b>Figure 14:</b> Schémas général de la virémie. D'après (Vollmer h ; 2005).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 15:</b> Virémie en fonction du temps. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 16 :</b> Schéma de comparaison entre une villosité normale et une villosité dont les entérocytes ont été infectées par le Parvovirus canin de type 2 (Greene CE et Decaro N.2012). ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 17 :</b> Comparaison de la sévérité des lésions histopathologiques chez des chiens inoculés avec CPV-2a ou 2b. D'après (MOON H et al.,2008). ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 18:</b> Diagnostic différentiel de la parvovirose canine (Lecoindre P et l al., 2010).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 19 :</b> Snap parvo, test rapide. D'après IDEXX laboratories, (2007).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 20 :</b> La technique PCR. D'après (Polycopié de Génétique, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2006/2007).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 21:</b> Apparence caractéristique de l'intestin grêle marqué par immunofluorescence chez un animal atteint de parvovirus. D'après (Savic Jvedenis S et al., 2006).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 22:</b> Parvovirus canin en microscopie électronique avec un excès de TfR pour lier et agréger les virus. D'après (Hafenstein F et al., 2007).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 23 :</b> Protocole de traitement à l'interféron Oméga Félin. D'après VIRBAC Virbagen ND. ....	61

<b>Figure 24:</b> La période critique en fonction du temps. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007) .....	66
<b>Figure 25:</b> Cinétique des anticorps neutralisants après vaccination avec une souche CPV-2. (D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort ,2006/2007) .....	72
<b>Figure 26:</b> Réponse vaccinale de quatre portées de chiots vaccinés avec Novibac DP, à 6 et 9 semaines. D'après (Carmichael et al ;1994) .....	75
<b>Figure 27:</b> Représentation schématique des chimères : insertion d' épitopes à l'extrémité 5' dans la structure protéique de PhMV. D'après (Chandran D et al., 2009) .....	82
<b>Figure 28:</b> Comparaison du pouvoir immunogène de différentes formules vaccinales face à CPV-2 mesuré par inhibition de l'hémagglutination. D'après (Chandran D et al., 2009) .....	83

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Evolution moléculaire et transmission interspécifique du parvovirus au cours du temps. D'après (Martella V et al., 2003). .....	7
<b>Tableau 2:</b> Sensibilité des espèces .....	30
<b>Tableau 3 :</b> Diagnostic différentiel de la parvovirose canine (Lecoindre P et al., 2010).....	45
<b>Tableau 4:</b> Mode de transfert des anticorps maternels au chiot. D'après (Morailon ;1982) .	64
<b>Tableau 5 :</b> Mise à jour du protocole vaccinal aux Etats-Unis. D'après (AAHA Canine Guidelines' for the General Veterinary Practice 2006).....	73
<b>Tableau 6:</b> Résultats des tests de séroneutralisation face à CPV-2 et CPV-2b chez des chiots vaccinés avec des vaccins vivants modifiés CPV-2 (figure A) et CPV-2b (figure B). D'après (Pratelli et al., 2001).....	78
<b>Tableau 7:</b> Observations cliniques et historique vaccinal chez des chiens infectés par le parvovirus. D'après (Calderon MG et al ;2009) .....	87
<b>Tableau 8:</b> Observations cliniques sur des chiots vaccinés puis infectés par CPV-2c et sur des témoins non vaccinés mais infectés. D'après (Spibey N et al., 2007) .....	89
<b>Tableau 9:</b> Taux de protection chez des chiens vaccinés avec CPV-2 ou 2a et CVD (maladie de Carré) après inoculation de CPV-2b et 2c par voie oro-nasale et CVD par voie veineuse. D'après (Schultz R et al., 2009).....	89

## Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Introduction générale

### **CHAPITRE I : PRESENTATION ET EPIDEMIOLOGIE DU PARVOVIRUS CANIN**

<b><u>I.</u></b>	<b><u>HISTORIQUE</u></b> .....	2
<b><u>I.1.</u></b>	<b><u>Découverte du parvovirus canin</u></b> .....	2
<b><u>I.2.</u></b>	<b><u>Découverte des sous types CPV-2a et CPV-2b</u></b> .....	4
<b><u>I.3.</u></b>	<b><u>Découverte du sous-type 2c</u></b> .....	6
<b><u>II.</u></b>	<b><u>Legislation</u></b> .....	8
<b><u>III.</u></b>	<b><u>PRESENTATION DE L'AGENT PATHOGENE</u></b> .....	9
<b><u>III.1.</u></b>	<b><u>Classification</u></b> .....	9
<b><u>III.2.</u></b>	<b><u>Morphologie et génome</u></b> .....	9
<b><u>III.2.1.</u></b>	<b><u>Morphologie</u></b> .....	9
<b><u>III.2.2.</u></b>	<b><u>Génome</u></b> .....	10
<b><u>III.3.</u></b>	<b><u>Propriétés physico-chimiques</u></b> .....	11
<b><u>III.4.</u></b>	<b><u>Le cycle viral</u></b> .....	12
<b><u>III.5.</u></b>	<b><u>Mécanismes de l'immunité face au parvovirus canin</u></b> .....	16
<b><u>III.6.</u></b>	<b><u>Principales différences avec les autres Parvovirus</u></b> .....	17
<b><u>IV.</u></b>	<b><u>Evolution du Parvovirus canin de type 2</u></b> .....	19
<b><u>V.</u></b>	<b><u>EPIDEMIOLOGIE DU PARVOVIRUS CANIN ET DE SES SOUS-TYPES</u></b> .....	22
<b><u>V.1.</u></b>	<b><u>Répartition mondiale</u></b> .....	22
<b><u>V.2.</u></b>	<b><u>Epidémiologie du parvovirus canin</u></b> .....	26
<b><u>V.2.1.</u></b>	<b><u>Source de contamination</u></b> .....	27
<b><u>V.2.1.1.</u></b>	<b><u>Sources principaux</u></b> .....	27
<b><u>V.2.</u></b>	<b><u>Transmission</u></b> .....	27
<b><u>V.3.</u></b>	<b><u>Sensibilité des espèces</u></b> .....	29
<b><u>V.4.</u></b>	<b><u>Voies de pénétration:</u></b> .....	30

<b>V.5. Réceptivité</b> .....	30
<b>V.5.1. Selon l'âge</b> .....	31
<b>V.5.2. Selon la race</b> .....	31
<b>V.6. Selon le sexe</b> .....	31
<b>V.7. Morbidité et mortalité</b> .....	31
<b>VI. Particularité épidémiologique de CPV-2c</b> .....	32
<b>VI.1. Transmission</b> .....	32
<b>VI.2. Réceptivité</b> .....	32
<b>VI.3. Infectiosité</b> .....	32
<b>VI.4. Morbidité et mortalité</b> .....	33

## **CHAPITRE II : PHYSIOPATHOGENIE ET METHODES DE DIAGNOSTIC DES DIFFERENTES SOUCHES DU PARVOVIRUS CANIN**

<b>I. Pathogénie du Parvovirus canin</b> : .....	34
<b>I.1. Physiopathogénie</b> :.....	34
<b>I.1.1. Etapes de l'infection</b> :.....	34
<b>I.1.2. La virémie</b> .....	35
<b>I.2. Les symptômes</b> :.....	37
<b>I.1.1. Forme entérique</b> : .....	37
<b>I.1.1.1. Evolution des signes cliniques</b> .....	37
<b>I.1.1.2. Evolution des paramètres hématologiques</b> .....	38
<b>I.1.1.3. Evolution des paramètres biochimiques</b> .....	38
<b>I.1.1.4. Pronostic et complications</b> .....	39
<b>I.1.2. La forme myocardique</b> .....	40
<b>I.1.2.1. Conditions d'apparition</b> .....	41
<b>I.1.2.2. Evolution clinique</b> .....	41
<b>I.3. Les lésions</b> .....	41
<b>I.3.1. Lésions de la forme entérique</b> .....	41
<b>I.3.1.1. Intestinales</b> .....	41
<b>I.3.1.2. Du tissu lymphoïde</b> .....	43
<b>I.3.1.3. Lésions de la forme myocardique</b> .....	43
<b>II. DIAGNOSTIC DE LA PARVOVIROSE CANINE</b> .....	44
<b>II.1. Diagnostic présomptif</b> .....	44
<b>II.2. Diagnostic différentiel</b> .....	44

<b>II.4. Diagnostic de laboratoire</b> .....	45
<b>II.4.1. Méthode ELISA</b> .....	45
<b>II.4.1.1. Principe</b> .....	45
<b>II.4.1.3. Limites</b> .....	48
<b>II.4.2. Polymerase Chain Reaction</b> .....	49
<b>II.4.2.1. Principes généraux</b> .....	49
<b>II.4.2.2. Sensibilité et spécificité</b> .....	51
<b>II.4.3. Autres outils diagnostiques</b> .....	51
<b>II.4.3.1. Histologie</b> .....	51
<b>II.4.3.2. Visualisation du virus</b> .....	52
<b>II.4.3.3. Sérologie</b> .....	53
<b>II.4.3.4. Hémagglutination</b> .....	53

### **CHAPITRE III : TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE**

<b>I. TRAITEMENTS ET PRONOSTIC</b> .....	57
<b>I.1. <u>Traitement médical symptomatique</u></b> .....	57
<b>I.2. <u>Traitement antiviral</u></b> .....	60
<b>I.3. <u>Coût</u></b> .....	62
<b>I.4. <u>Pronostic</u></b> .....	63
<b>II. MODALITES DE PROTECTION : LA PROPHYLAXIE MEDICALE</b> .....	64
<b>II.1. <u>Immunité maternelle et immunité vaccinale</u></b> .....	64
<b>II.1.1. <u>Immunité maternelle</u></b> .....	64
<b>II.1.2. <u>L'immunité vaccinale</u></b> .....	65
<b>II.2. <u>Les Vaccins</u></b> .....	68
<b>II.2.1. <u>Vaccins hétérologues à base de FPV</u></b> .....	69
<b>II.2.1.1. <u>Vaccin inactivé</u></b> .....	69
<b>II.2.1.2. <u>Vaccin vivant atténué</u></b> .....	70
<b>II.2.2. <u>Vaccins homologues à base de CPV-2</u></b> .....	70
<b>II.2.2.1. <u>Vaccin inactivé</u></b> .....	71
<b>II.2.2.2. <u>Vaccin vivant atténué conventionnel</u></b> .....	71
<b>II.2.2.2.1. <u>Particularités</u></b> .....	71
<b>II.2.2.2.3. <u>Inconvénients</u></b> .....	74
<b>II.2.2.2.4. <u>Avantages</u></b> .....	74
<b>II.2.2.2.5. <u>Innocuité</u></b> .....	75
<b>II.2.2.3. <u>Vaccin atténué haut titre</u></b> .....	76

<b><u>II.2.3.</u></b>	<b><u>Vaccins incluant les nouvelles souches CPV-2a/CPV-2b</u></b>	77
<b><u>II.2.3.1.</u></b>	<b><u>Le vaccin composé des souches CPV-2 (Cornell 780916) et CPV-2a :</u></b>	77
<b><u>II.2.3.2.</u></b>	<b><u>Le vaccin composé des souches CPV-2 (Cornell 780916) et CPV-2b :</u></b>	77
<b><u>II.2.3.2.1.</u></b>	<b><u>Particularités</u></b>	77
<b><u>II.2.3.2.2.</u></b>	<b><u>Protocole vaccinal</u></b>	80
<b><u>II.2.3.2.3.</u></b>	<b><u>Innocuité</u></b>	80
<b><u>II.2.3.3.</u></b>	<b><u>Vaccins peptidiques</u></b>	81
<b><u>II.2.3.4.</u></b>	<b><u>Vaccins recombinants</u></b>	81
<b><u>II.2.3.5.</u></b>	<b><u>Vaccins ADN</u></b>	83
<b><u>II.2.3.6.</u></b>	<b><u>Vaccins par voie intra-nasale et orale</u></b>	84
<b><u>II.3.</u></b>	<b><u>Prophylaxie médicale des carnivores sauvages</u></b>	85
<b><u>II.4.</u></b>	<b><u>Nécessité d'un nouveau vaccin pour le type 2c?</u></b>	86
<b><u>II.4.1.</u></b>	<b><u>Un nouveau vaccin semble nécessaire</u></b>	86
<b><u>II.4.2.</u></b>	<b><u>Les vaccins actuels protègent contre CPV-2c ?</u></b>	88
<b><u>II.5.</u></b>	<b><u>Prophylaxie médicale en élevage</u></b>	90
<b><u>III.</u></b>	<b><u>PROPHYLAXIE SANITAIRE</u></b>	90
<b><u>III.1.</u></b>	<b><u>Prophylaxie sanitaire en élevage sain</u></b>	90
<b><u>III.2.</u></b>	<b><u>Prophylaxie sanitaire en élevage infecté</u></b>	91

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## **Symboles et abréviations**

ADN : Acide Désoxyribo-nucléique    ARN : Acide Ribo-nucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

GB : Globules Blancs

HA : Hémagglutination

MEV : Virus Entérique du Vison

PCR : Polymérisation en chaine

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

ATB : Anibiotique

ECG : Electrocardiogramme

# ***Introduction Générale***

## Introduction générale

La parvovirose canine est une [maladie infectieuse](#) du [chien](#) d'apparition récente. Elle est due à un [parvovirus](#), le [parvovirus canin](#) de type 2 (*Canine ParvoVirus 2* ou CPV 2), transmis entre les animaux par contact direct ou par leurs excréments. Elle se manifeste par des atteintes intestinales ([gastro-entérite](#)), et plus rarement cardiaques, dont l'issue peut être fatale (jusqu'à 91 % de mortalité en l'absence de traitement). La parvovirose n'est pas transmissible à l'espèce humaine (n'est pas une zoonose).

Il existe aussi un parvovirus canin de type 1, appelé [virus minute des chiens](#) (MVC pour *Minute Virus of Canines*) responsable d'avortements (mortalité embryonnaire) et de mortalité néonatale ou chez le chiot de moins de deux mois.

Il s'agit d'une maladie récente, diagnostiquée pour la première fois aux États-Unis et en Australie en 1978. Elle s'est répandue dans le monde entier en un ou deux ans.

Elle est due à un tout petit virus très résistant dans le milieu extérieur ainsi qu'à de nombreux désinfectants. La contagion se fait donc principalement dans le milieu extérieur souillé par les selles de chiens malades. Les chiens attrapent la parvovirose par contact avec des selles de chiens malades.

**Les animaux atteints sont surtout les chiots, les chiens adultes non vaccinés et les chiens en collectivité (élevage, refuge).**

Chez les jeunes animaux, principales victimes de la maladie, les symptômes sont fulgurants : le chiot est atteint d'une diarrhée hémorragique d'odeur nauséabonde caractéristique. Des vomissements sont également possibles.

**Le sujet atteint présente de la fièvre, est très abattu et se déshydrate très rapidement.**

Le virus s'attaque également aux globules blancs du sang, ce qui entraîne une baisse des défenses de l'organisme et donc une sensibilité accrue aux autres infections notamment bactériennes. Chez les chiens adultes, les symptômes sont identiques mais en général moins marqués.

Quant au taux de survie dépend de la précocité du diagnostic, de l'âge du chien et de l'efficacité du traitement. Celui-ci implique habituellement une hospitalisation complète, en raison de la [déshydratation](#) sévère et des atteintes aux intestins et à la [moëlle osseuse](#). Un test pour la parvovirose doit être effectué dès que celle-ci est suspectée, afin de commencer le traitement le plus tôt possible et d'améliorer les probabilités de survie en cas de résultat positif.

En l'absence de traitement, le taux de mortalité approche 91 %. Avec des traitements agressifs, le taux de survie peut atteindre 80 à 95 %, soit un taux de mortalité de 5 à 20 %. Pour les petits

chiens et les jeunes chiots de la plupart des races, le taux de survie est bien plus faible, entre 20 et 50 %.

La prévention est le seul moyen d'assurer la protection des chiots et des adultes, car la parvovirose est extrêmement [virulente](#) et [contagieuse](#).

***Présentation &  
épidémiologie du parvovirus  
canin***

## I. HISTORIQUE

### I.1. Découverte du parvovirus canin

Des études phylogénétiques montrent que tous les types de parvovirus canin découlent d'un même ancêtre commun apparu dans les années 1970, très proche du virus de la panleucopénie féline, mais aujourd'hui toujours non identifié. Nous retracerons donc ici l'historique de ce virus (FIGURE 1).

#### 1928:

Découverte de FPV, parvovirus du chat, autrement appelé virus de la Panleucopénie infectieuse féline ou encore Typhus du chat, des renards et des rats laveurs. (Sassa Y *et al.*, 2006). Ce virus provoque à cette époque une mortalité élevée de l'ordre de 80% chez les chats infectés. En 1947, une épizootie est déclenchée dans le zoo de Londres où les félinés sauvages sont contaminés. (Steinel A *et al.*, 2001). La plupart du temps, on isole aujourd'hui le parvovirus canin chez les chats atteints de typhus. Le virus de la panleucopénie féline tend donc à disparaître.

#### 1970:

Découverte du Parvovirus canin de type 1 CPV-1 ou canine minute virus responsable de troubles de la fertilité ou d'avortements sur des chiennes infectées durant la première moitié de la gestation.

#### 1977 :

Découverte et identification du parvovirus canin CPV-2. Des cas de gastro-entérite contagieuse sont décrits dans l'Etat du Texas aux Etats-Unis chez des chiens de race colley. En 1978, des épizooties localisées au sud des Etats-Unis sont rapportées et se répandent dans tout le pays. Une deuxième vague de diarrhée sévère à fort taux de morbidité se répand ensuite dans le pays et au Canada chez des jeunes chiots. Une panzootie due à CPV-2 se répand alors dans la population canine du monde entier dans les années 1980, tuant des centaines de chiens en quelques mois. Ainsi, l'Australie, la Belgique et les Pays-Bas sont touchés en 1979 puis la France,

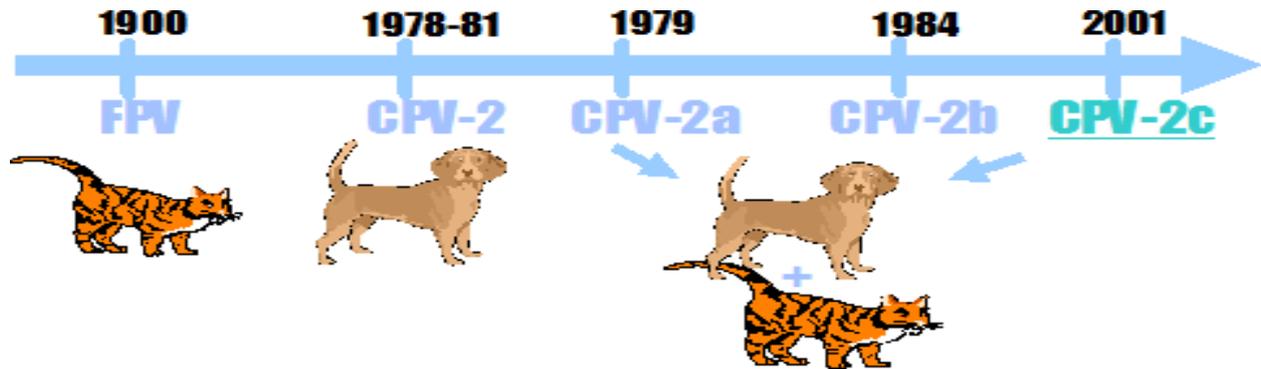
l'Angleterre, l'Amérique du Sud, l'Afrique, l'Indonésie et enfin la Russie rapportent des cas de parvovirose.

Afin de déterminer quand est apparu exactement ce virus, des enquêtes sérologiques ont été effectuées sur des échantillons congelés durant cette période. Ainsi, la sérologie positive la plus ancienne daterait de 1976 en Belgique (Appel M *et al.*, 1978). Cependant, il semblerait que CPV-2

Soit apparu 10 ans avant sa découverte, soit dans les années 1970. Le virus se serait maintenu discret et rare dans les populations durant plusieurs années en accumulant des mutations positives jusqu'à entraîner une panzootie. La croissance exponentielle qu'a connue ce virus s'explique donc par la sélection naturelle positive qui a conduit à son émergence. Sa diffusion aurait ensuite doublé en 5 ans (Shackelton L *et al.*, 2004).

L'origine de CPV-2 est controversée : certains pensent que des mutations de FPV ont donné CPV- 2 ; d'autres suggèrent que CPV-2 viendrait de modifications de souches vaccinales de FPV ou de CPV-1. Enfin, une origine dérivée de virus de la faune sauvage est envisagée. Dans cette dernière hypothèse, CPV-2 serait né chez un carnivore sauvage comme le renard ou le vison qui auraient ainsi hébergé l'ancêtre direct de CPV-2. L'hypothèse du mutant direct de FPV est un scénario identique à celui qui explique l'émergence du MEV (virus entérique du vison) dans les années 1940. (Truyen *et al*) a montré en 1992 que FPV peut se multiplier *in vitro* dans le thymus et la moëlle osseuse canine. Il suffit donc à l'ancêtre de CPV-2 d'acquérir la capacité de se multiplier dans les intestins pour pouvoir se répandre dans la population canine.

Après 1985, CPV-2 se fait de plus en plus rare et sera remplacé par d'autres sous-types. CPV-2 peut être actuellement considéré comme disparu, ayant représenté en quelque sorte, un stade évolutif intermédiaire entre un parvovirus antérieur non identifié et les variants CPV-2a et CPV-2b mieux adaptés à l'espèce canine.



**Figure 1:** Evolution des parvovirus au cours du temps. D'après (Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort ;2006/2007)

## I.2. Découverte des sous types CPV-2a et CPV-2b

1981 :

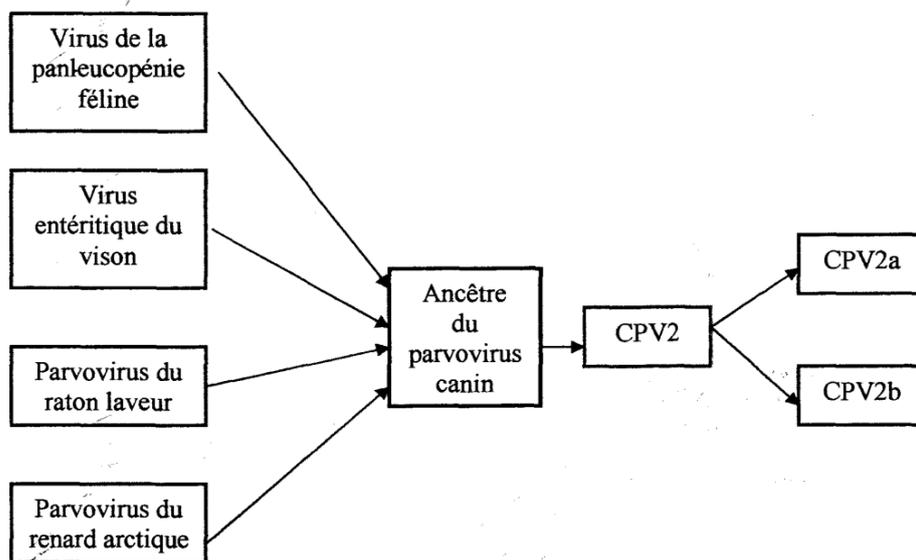
Découverte de CPV-2a. Il semblerait que CPV-2a soit apparu 8 ans avant sa découverte, soit dans les années 1970. Il cohabitait avec CPV-2 et descendrait de ce dernier. CPV-2a peut infecter les hôtes canins et félins à l'inverse de CPV-2 spécifique des canidés. La diffusion spectaculaire du virus dans la population canine et féline fut à l'origine d'une épidémie majeure (avec CPV-2). Elle a été estimée à une multiplication par deux de la quantité de virus en 2,3 ans. (Shackelton L et *al.*, 2004). Après 1985, CPV-2a domine dans certaines régions du monde alors que CPV-2b est majoritaire dans d'autres pays. Il existerait aujourd'hui quatre variants principaux de CPV-2a implantés dans les populations. En effet, CPV-2a peut différer d'un ou deux acides-aminés sur des sites mineurs en fonction des régions du monde où il s'est développé. Par exemple, il existe deux sous-types asiatiques différents du sous-type européen ou du sous-type américain.

1984 :

Découverte de CPV-2b qui descendrait lui aussi de CPV-2 et le remplace totalement, en co-habitant avec CPV-2a, dès 1985. CPV-2 n'existe alors plus que dans les souches vaccinales.

CPV-2b s'est répandu moins rapidement que CPV-2a et ne l'a pas remplacé. Il domine dans certains pays où CPV-2a est minoritaire.

La sélection immunologique a joué un rôle certain dans l'évolution du virus : ces nouveaux types antigéniques ont perdu un épitope neutralisant par rapport à CPV-2. La sélection positive et le fort taux de mutation du parvovirus seraient les deux éléments principalement responsables de l'apparition de nouvelles souches de parvovirus canin. (FIGURE 2)



**Figure 2:** Récapitulatif des hypothèses concernant l'origine des souches de parvovirus canin. D'après (Vollmer H.2005)

### Évolution :

Une étude menée par (Ohshima T *et al.*, 2008) tente de retracer l'historique du parvovirus canin au Japon en analysant 55 souches de CPV récoltées de 1980 à 2006 et congelées. Ils découvrent alors l'apparition de « nouveaux CPV-2a » en 1987 et « nouveaux CPV-2b » en 1997.

Le « nouveau CPV-2a » commence à se développer en 1990 et le « nouveau CPV-2b » est retrouvé de plus en plus fréquemment dès 2000. Ces « nouveaux » sous-types tendraient à remplacer les premiers CPV-2a et 2b dans cette partie du monde. Sur les autres continents, il semble que CPV-2a et 2b aient conservé leur configuration antigénique initiale durant une quinzaine d'années, jusqu'en 2000 où une nouvelle souche apparaît.

### **I.3. Découverte du sous-type 2c**

#### 1997:

Découverte de deux nouvelles souches de parvovirus par (Ikeda *et al.*, 2002) : CPV-2c(a) et CPV- 2c(b), autrement appelées Asp-300, isolées de Léopards au Vietnam et de chiens en Corée.

(TABLEAU 1). Ces souches proviendraient des « nouveaux CPV-2a et 2b » qui auraient subi une mutation entraînant la substitution d'un acide aminé majeur. (Ohshima T *et al.*, 2008)

#### 2000 :

Découverte d'une troisième souche nommée CPV-2c ou GLU-426 par (Buonavoglia *et al.*, 2001) en Italie (TABLEAU 1). Au Vietnam, cette même souche est identifiée pour la première fois en (Nakamura *et al.*, 2004) puis en Espagne, en 2006 (Decaro N *et al.*, 2006 d). De même, en 2006, CPV-2c est retrouvé chez des chiens présentant des symptômes de parvovirose en Inde

(Nandi S *et al.*, 2009) et en Amérique du sud (Uruguay, Brésil) (Perez R *et al.*, 2007). En Allemagne, au Portugal et au Royaume-Uni, CPV-2c est identifié en 2007. (Decaro N *et al.*, 2008 ; Vieira J *et al.*, 2008).

CPV-2c, autrement appelé mutant GLU-426, présente une mutation sur un des sites antigénique majeur. Il pourrait être un mutant échappé d'un vaccin ou il dériverait d'une mutation sur CPV-2b. Il remplacerait déjà CPV-2b dans des pays comme l'Italie où il correspond en 2004 à 60% des souches analysées. (Martella V *et al.*, 2005). Ce nouveau type se répand donc rapidement sur toute la planète et présente une menace sanitaire considérable pour les espèces cibles. (TABLEAU 1

Virus type	Country of origin, year of isolation	Strain	Source animal	Amino acid changes at residue:							
				87	101	265	297	300	305	426	555
FPV	U.S., 1967	FPV-b	Cat	Met	Ile	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn	Val
MEV	U.S., 1975	MEV-b	Mink	Met	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Asn	Val
CPV-2	U.S., 1978	CPV-b	Dog	Met	Ile	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn	Val
	U.S., 1978	CPV-Norden	Dog	Met	Ile	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn	Val
CPV-2a	U.S., 1984	CPV-15	Dog	Leu	Thr	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asn	Ile
	U.S., 1983	CPV-31	Dog	Leu	Thr	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asn	Ile
CPV-2b	U.S., 1984	CPV-39	Dog	Leu	Thr	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asp	Val
	U.S., 1990	CPV-133	Dog	Leu	Thr	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asp	Val
Asp-300 CPV-2	Vietnam, 2000	LCPV-V203	Leopard	Leu	Thr	Thr	Ala	<b>Asp</b>	Tyr	Asp	Val
	Vietnam, 2000	LCPV-V140	Leopard	Leu	Thr	Thr	Ala	<b>Asp</b>	Tyr	Asn	Val
Pro-265 CPV-2	Italy, 2000	CPV-616	Dog	Leu	Thr	<b>Pro</b>	Ser	Gly	Tyr	Asp	Val
	Italy, 2000	W42	Wolf	Leu	Thr	<b>Pro</b>	Ser	Gly	Tyr	Asp	Val
Glu-426 CPV-2	Italy, 2000	136/00	Dog	Leu	Thr	Thr	Ala	Gly	Tyr	<b>Glu</b>	Val
	Italy, 2000	56/00	Dog	Leu	Thr	Thr	Ala	Gly	Tyr	<b>Glu</b>	Val

<sup>a</sup> Recently identified parvovirus mutants are shown in bold.

**Tableau 1:** Evolution moléculaire et transmission interspécifique du parvovirus au cours du temps. D'après (Martella V *et al.*, 2003).

Les trois sous-types CPV-2c, CPV-2c(a) et CPV-2c(b) sont regroupés actuellement dans le sous-type CPV-2c.

En conclusion, trois souches coexistent aujourd'hui sur toute la planète : CPV-2a, 2b et 2c. Aux vues de l'histoire du virus, on comprend que l'épidémiosurveillance du parvovirus canin est fondamentale pour comprendre son évolution et développer des mesures préventives afin de contrôler l'expansion des nouveaux variants pouvant engendrer une panzootie, aujourd'hui redoutée avec l'expansion de CPV-2c.

## II. Legislation

En Algérie il y'a aucunes lois sur le parvovirus dans la législation algérienne mais dans les cas de communication international achat – vente réaliser par quelque éleveur, interférer la législation française des vices rédhibitoire « par l'article 2 de la loi du 22 juin 1989. L'arrêté du 22 août 1990 complète cette loi : En effet, depuis l'épizootie des années 1980, cette maladie rapidement mortelle est dépistée chez les chiots afin d'indemniser les propriétaires et de contrôler la maladie. L'acheteur peut donc exercer un recours vers le vendeur si le chien qu'il vient d'acquérir déclare cette maladie, sous réserve :

- Que la parvovirose ait été suspectée par un vétérinaire dans le délai maximal de cinq jours à dater de la livraison de l'animal. Ce délai est basé sur la durée d'incubation de la maladie : il renforce la nécessité d'un diagnostic rapide. (Le délai de garantie pour engager un expert est fixé à 30 jours) ;
- Qu'un certificat détaillé ait été rédigé ;
- Que des examens complémentaires soient réalisés : mise en évidence du virus dans un échantillon de selles, recherche des anticorps spécifiques dans le sérum (à partir du cinquième jour après infection), recherche des lésions caractéristiques à l'autopsie...

Les critères de suspicion retenus sont l'anorexie, la prostration, la gastro-entérite avec déshydratation, la leucopénie. Les critères de suspicion complémentaires sont l'âge du chien (6 à 8 semaines), la nature hémorragique des selles et la rapidité d'évolution (5 jours).

Cette réglementation est l'occasion de souligner une fois de plus l'importance de la visite d'achat : le délai de garantie très court justifie de recommander à tout acheteur de faire réaliser cette visite au plus tard le cinquième jour après la livraison.

### **III. PRESENTATION DE L'AGENT PATHOGENE**

#### **III.1. Classification**

Le Parvovirus canin fait partie de la famille des Parvoviridae. Le genre Parvovirus appartient à la sous famille des Parvovirinae. En 2014 est proposée une autre classification transforme le genre Parvovirus en ProtoParvovirus (Cotmore SF et *al.*, 2014)

Il existe de nombreux sous-types de Parvovirus. Le Virus de la Panleucopénie Féline (FPV) fut le premier découvert, en 1928. Ce n'est qu'en 1970 que le premier Parvovirus canin fut découvert, le Parvovirus Canin de type 1 (CPV-1), responsable de troubles de la fertilité ou d'avortements chez les chiennes. En 1978, le Parvovirus Canin de type 2 (CPV-2) fut décrit, responsable de gastro-entérite contagieuse. Depuis, trois variants du CPV-2 ont été découverts : le CPV-2a (1981), le CPV-2b (1984) et le CPV-2c (1997) (Sassa Y et *al.*, 2006)

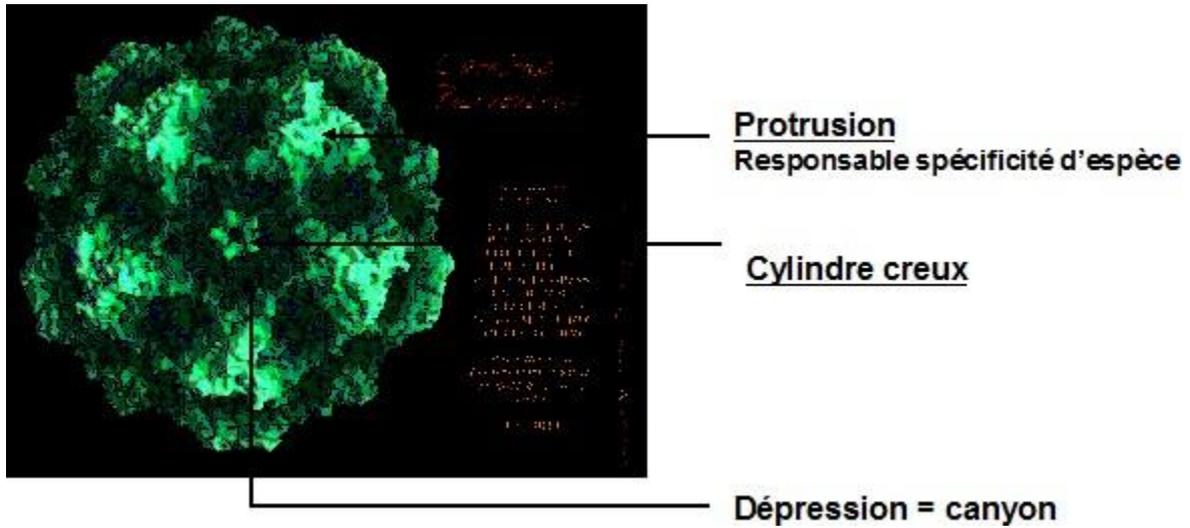
#### **III.2. Morphologie et génome**

##### **III.2.1. Morphologie**

Le Parvovirus canin est un virus à ADN simple brin et sans enveloppe. Son diamètre est d'environ 25 nanomètres. Cette petite taille combinée à une capsidie relativement épaisse explique notamment la stabilité du virus dans le milieu extérieur. Cette capsidie est composée de 60 copies d'une combinaison de trois protéines : VP1, VP2 et VP3 (Tsao J et *al.*, 1991)

VP1 est un antigène interne caractéristique du groupe, VP2 est caractéristique du type et constitue l'antigène de surface du Parvovirus canin. Seule la conjonction de quelques acides aminés serait responsable à la fois de la spécificité d'hôte, de la spécificité antigénique et des propriétés d'hémagglutination (Chang SF et *al.*, 1992)

VP3 ne se retrouve que dans les particules virales contenant de l'ADN, et non dans les autres particules sans ADN représentant près de 20% des particules produites (Llamas-Saiz AL et *al.*, 1996)



**Figure 3:** Morphologie du parvovirus canin. D'après (Sgro J-Y et *al.*, 1991).

### III.2.2. Génome

L'ADN, simple brin, plus ou moins continu et linéaire, de polarité négative, de petite taille (5 kpb) est compacté à l'intérieur de la capsid. (FIGURE 4)

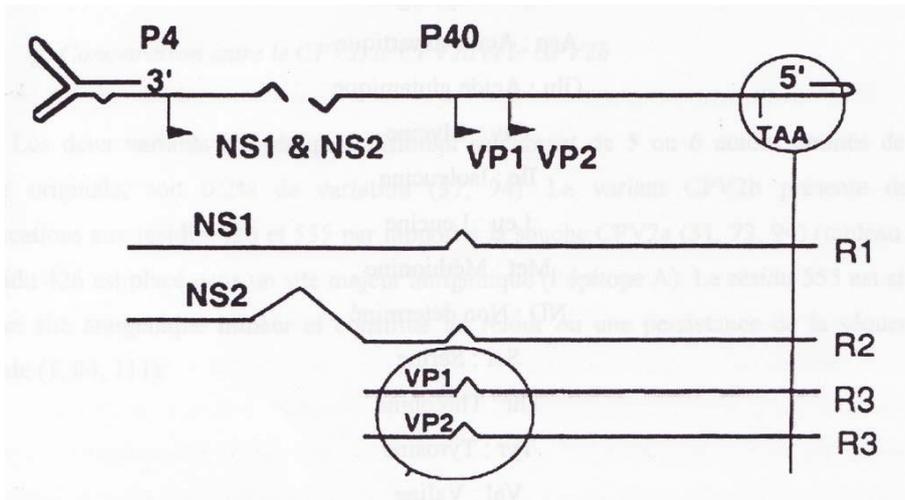
Le génome, de 5323 nucléotides, possède deux promoteurs à l'origine de deux types de protéines :

- La transcription du génome à partir du promoteur P4 qui fournit l'ARNm R2 à l'origine de la protéine NS2 et l'ARNm R1 à l'origine de NS1.
- Le promoteur P40 à l'origine de VP1 et VP2 par traduction de l'ARNm R3.

Une séquence non codante est présente à l'extrémité 5'. On trouve également des séquences palindromiques à l'extrémité 3' qui interviennent dans la réplication de l'ADN.

La totalité de la séquence du parvovirus canin a été identifiée.

Le génome code donc pour trois protéines structurales : VP1, VP2 (protéine majeur de capsid) et VP3 ; et trois protéines non structurales : NS1(réplication et expression du génome), NS2 (assemblage de la capsid) et Rep (réplication du génome). (FIGURE 2).



**Figure 4:** Organisation du génome et des ARN transcrits de CPV2. D'après (Parrish C et al., 1999).

Ce virus à ADN non enveloppé présente une grande stabilité dans l'environnement. Les virus à ADN sont normalement stables. Cependant, les parvovirus mutent beaucoup sur une échelle de temps brève. Ils ont la même capacité de mutation que des virus à ARN ce qui leur confère une grande capacité d'adaptation et d'évolution.

### III.3. Propriétés physico-chimiques

Le Parvovirus canin est extrêmement stable dans le milieu extérieur. Il résiste au pH acide (inférieur à 3), donc à l'acidité gastrique et aux détergents et désinfectants classiques (alcool, éther, ammonium quaternaire, chloroforme...). Thermostable, il peut survivre au froid et à la congélation, aux températures ambiantes (3 mois à 20°C) et à la chaleur (60 minutes à 60°C). Il conserve son pouvoir infectieux plusieurs mois sur des surfaces inertes, sur des aliments ou encore sur le pelage des animaux, ainsi que plusieurs années dans les fèces (AppelMJG., 1987).

Il est cependant inactivé par les ultra-violets (GordonJCet al., 1986), et détruit par une exposition prolongée à l'hypochlorite de sodium (eau de javel) à une concentration supérieure à 3,3%,, au formol à 0,5%, ainsi qu'à la soude caustique (AppelMJG., 1987).

### III.4. Le cycle viral

L'infection virale est aigüe, avec une vitesse de transmission rapide. La charge virale dure peu de temps (quinze jours à trois semaines).

Le virus se localise dans un épithélium muqueux pluristratifié : principalement dans l'épithélium digestif qui présente des récepteurs aux virions. Il entre dans ces cellules où il est amplifié et il dissémine à partir du tube digestif jusque dans les fèces.

Le parvovirus se réplique uniquement dans le noyau des cellules en division, durant la phase S du cycle cellulaire. En effet, il utilise l'ADN polymérase de la cellule infectée pour fabriquer l'ADN double brin temporaire. Cet enzyme est présent uniquement pendant la mitose cellulaire. Ainsi, des types cellulaires particuliers sont visés par les parvoviridae comme les cardiomyocytes du chiot et les cellules de Purkinje du cervelet du chaton, les entérocytes des cryptes, les cellules lymphoïdes et

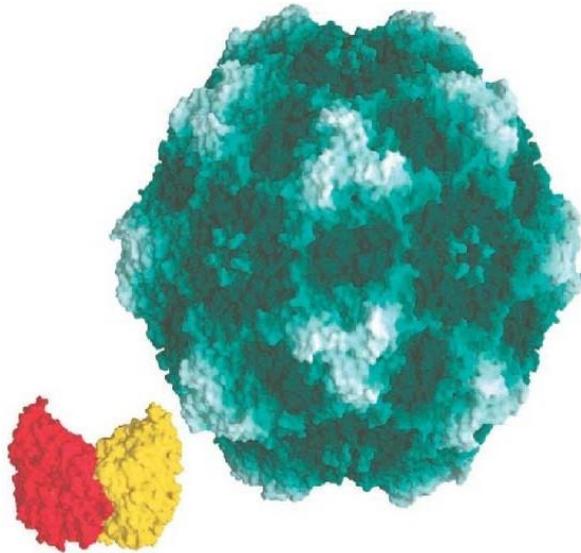
Les cellules souches hématopoïétiques de la moëlle osseuse.

- a) Attachement : à un récepteur cellulaire grâce à des protéines de surface (VP1 et VP2). Le Parvovirus se fixe au domaine apical du récepteur à la transferrine (TfR). (FIGURE 5 et FIGURE 6). Le virus devient alors résistant aux anticorps neutralisants.

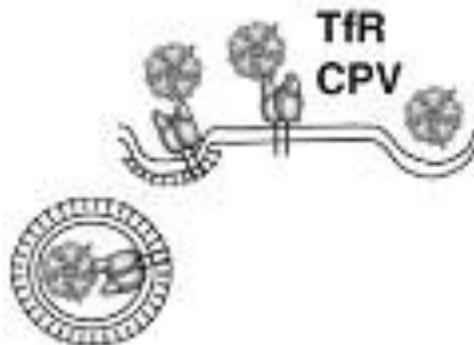
Une étude de (HUEFFER K *et al.*, 2003), montre comment le virus reconnaît les cellules à infecter. Les différentes souches de parvovirus présentent une liaison spécifique à un récepteur transferrine (TfR) situé à la surface des cellules cibles (FIGURE 5). En effet, quand on bloque ce récepteur la capacité d'infection du parvovirus chute de 80 à 100%. La liaison dépendrait surtout du type de cellule, de la souche de virus et de l'espèce infectée mais le pH et la température ont peu d'effet. Les sites qui se fixent à TfR et contrôlent l'efficacité de la liaison aux cellules sont situés au sommet et sur un côté (« l'épaule ») de VP2. Un co-récepteur favoriserait aussi la liaison. La microscopie cryoélectronique et des analyses biochimiques ont permis de découvrir que ce TfR ne peut se lier qu'à certains sites de l'icosaèdre d'un virion ce qui prouve que le parvovirus est asymétrique. (Hafenstein S *et al.*, 2007)

(Hueffer K *et al.*, 2003) montre que si l'on échange les résidus 93 et 323 de la protéine VP2 de FPV avec ceux de CPV, FPV acquiert la capacité de se fixer aux TfR des cellules canines. Réciproquement, CPV modifié se fixe beaucoup moins facilement et infecte peu de cellules canines. Ces résidus jouent donc un rôle

important dans la fixation à TfR et cette liaison est effectivement à l'origine de l'infection des cellules canines mais d'autres mécanismes mineurs doivent aussi exister.



**Figure 5:** Model montrant la capside de CPV et le récepteur TfR composé de deux ectodomains. D'après (Hueffer K et *al.*, 2003).

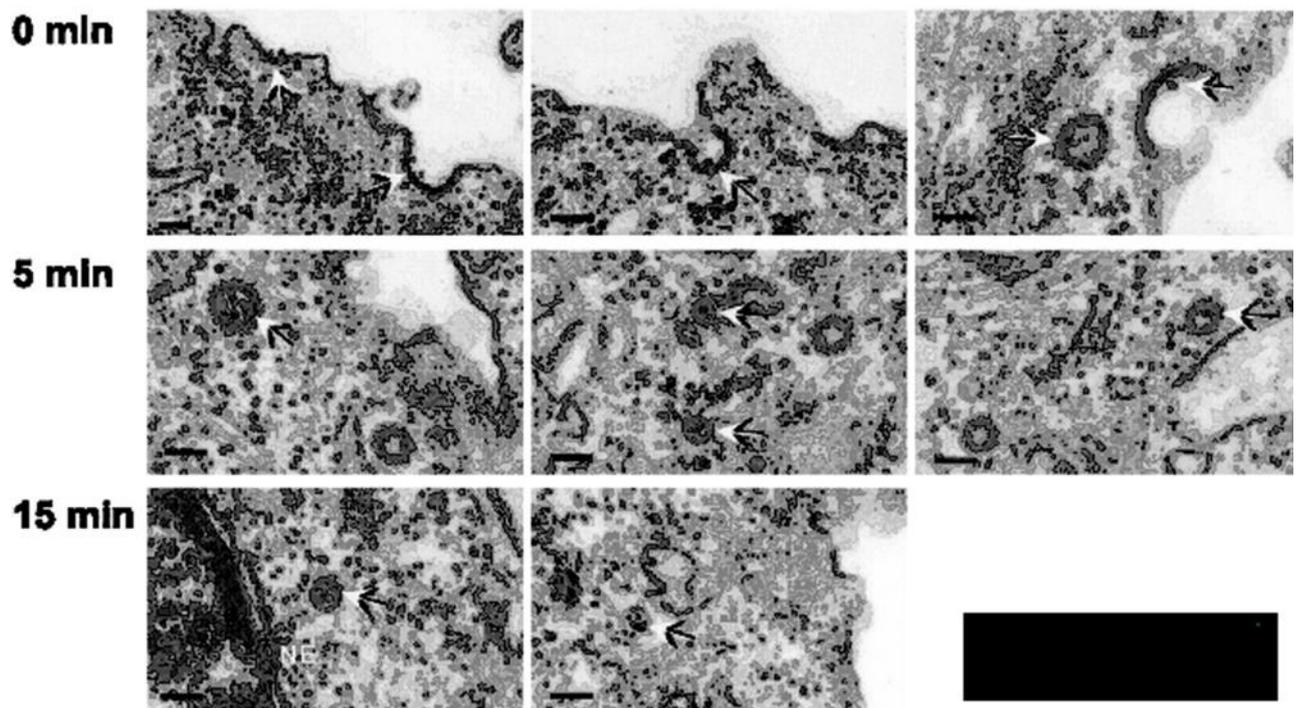


**Figure 6:** Pénétration par endocytose du parvovirus dans une cellule. D'après (Harbison et *al.*, 2008)

- b) Pénétration : entrée dans une cellule en division par endocytose car c'est un virus nu (FIGURE 6 et 7). Le virus s'accroche par son récepteur TfR à la membrane plasmique qui forme un repli individualisé, l'endocyte, puis donne l'endosome 15 minutes après l'infection. Cette endocytose est dépendante d'un médiateur, la dynamine, ainsi que d'un pH acide, une température physiologique et de l'intégrité de microtubules qui permettent la fusion de plusieurs endosomes. L'interaction entre

les protéines virales et les intégrines de la membrane plasmique intégrées dans l'endosome déclenche une acidification qui conduit à la

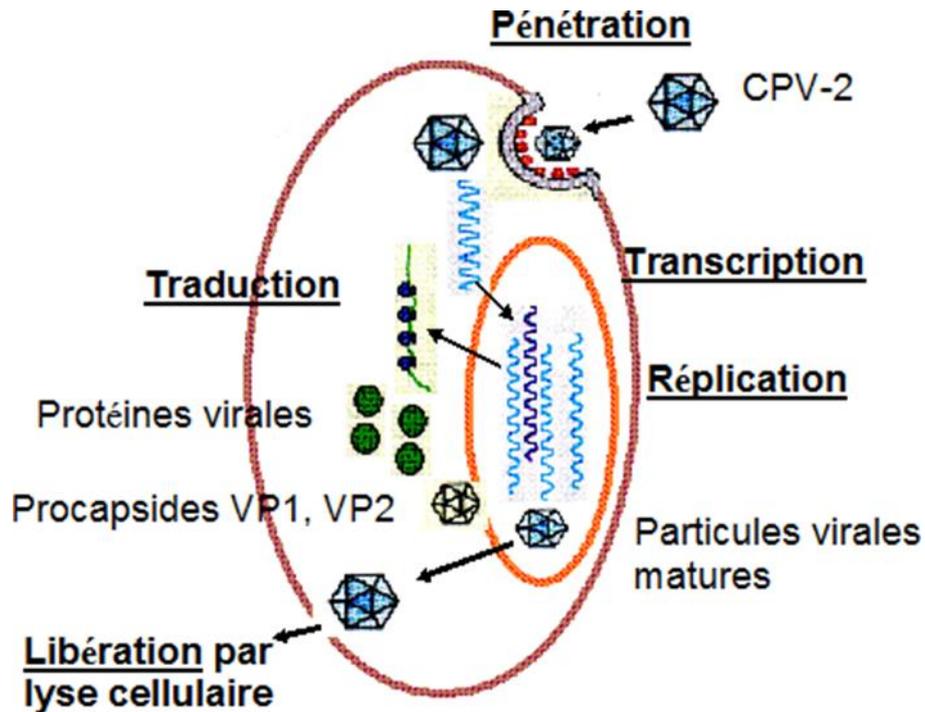
Lyse du lysosome et la libération du génome viral dans le cytoplasme cellulaire. C'est la décapsidation. Lors de cette étape, des anticorps qui se fixeraient sur la capsid pourraient masquer des structures nécessaires à la libération de l'ADN viral. (Vihinen-Ranta M et *al.*, 2000) examine le rôle de la capsid de CPV dans le transport au sein du cytoplasme des cellules à l'aide d'anticorps induisant une fluorescence. Ils constatent alors que des capsides de CPV vides ont la capacité d'aller jusqu'au noyau cellulaire. La capsid jouent donc un rôle essentiel dans l'infection par CPV en conduisant le virus jusqu'à la membrane nucléaire.



**Figure 7:** Entrée d'un virus par endocytose. D'après (Parker J et *al.*, 2001)

- c) Phase d'éclipse : l'ADN est dirigé alors vers le noyau de la cellule et le virus détourne la machine métabolique cellulaire pour produire une à une les différentes molécules essentielles à la formation de nouvelles particules virales efficaces. La séquence N-terminale de la protéine de surface virale VP1 serait responsable de l'entrée de l'ADN et de protéines dans le noyau. Cette séquence N-terminale basique est donc indispensable à la réussite de l'infection cellulaire.

L'ADN du Parvovirus étant monocaténaire, il y a d'abord passage en ADN double brin sous l'effet d'une ADN polymérase fournie par la cellule hôte, puis transcription pour l'obtention des protéines virales (FIGURE 8).



**Figure 8:** Réplication et expression du génome viral.

- d) Production de nouveaux virions : Il y a d'abord synthèse de protéines utiles à la réplication, puis les protéines structurales par expression du génome viral mais aussi réplication directe du génome et retour à l'état de simple brin ADN pour la production de génomes viraux fils. Les éléments ainsi formés s'assemblent pour former de nouveaux virus. (FIGURE 8)
- e) Excrétion : libération à l'extérieur de la cellule des nouveaux virus par lyse de la cellule hôte.

Les conséquences de la répllication virale pour les cellules sont nombreuses et expliquent la virulence de CPV :

- le cycle viral inhibe les transcriptions et la répllication de l'ADN de la cellule hôte.
- le virus se met en compétition avec la cellule hôte pour l'utilisation de son appareil de traduction et les ARN messagers de l'hôte sont détruits.
- l'excrétion du virus entraîne la lyse de la cellule hôte.

(Lalhainen T et al., 2009) ont réalisé une étude utilisant les dernières technologies moléculaires pour tenter de comprendre les modifications intranucléaires imposées par les virus à la cellule hôte lors de la réplication virale en prenant comme modèle le parvovirus canin. La technique FRAP (fluorescence recovery after photobleaching) a permis de mettre en évidence une marginalisation de la chromatine de l'hôte, une modification des propriétés des protéines (histones) et de l'environnement nucléaire conduisant à une augmentation de la mobilité des protéines et à une déplétion de l'attraction entre les chromosomes afin de favoriser la réplication virale et l'hybridation de son ADN.

### **III.5. Mécanismes de l'immunité face au parvovirus canin**

(Nelson C *et al.*, 2007) étudient les mécanismes complexes entre les anticorps et la capsid du parvovirus canin. Le parvovirus peut infecter des cellules de l'hôte même quand des anticorps sont présents. Les anticorps peuvent se lier sans différence d'affinité à deux sites de la capsid : les sites A et B de l'épaule. Ils se fixent aux virions à différentes étapes du cycle viral en agrégeant les virions, en empêchant leur liaison aux membranes des cellules, en bloquant les récepteurs présents à la surface des cellules (TfR) par une modification de leur conformation. Enfin, la phagocytose, l'opsonisation et la mort cellulaire programmée sont autant de mécanismes qui luttent contre l'infection. Au cours de l'évolution du parvovirus, certains sites de fixation des anticorps ont été protégés mais d'autres ont subi des mutations, créant de nouveaux sites antigéniques spécifiques (CPV-2a, 2b, 2c). Environ 20 résidus de la protéine VP2 se situant à l'extrémité N-terminale font protrusion à l'extérieur de la capsid et sont clivés par des protéases de l'hôte pour former VP3, site de fixation des anticorps. Ce site a évolué depuis l'apparition du parvovirus et ne se situe pas exactement au même emplacement chez CPV-2 et CPV-2a, 2b, 2c. Les IGs neutralisent le virus par l'intermédiaire des fragments « Fab » formés de la chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde des anticorps. Certains ont un fort pouvoir neutralisant et d'autres n'ont aucune action. Le pouvoir neutralisant semble dépendre du site de fixation (site B de VP2 plus neutralisant que A), du stade du cycle viral lors duquel le fragment se fixe et de l'interaction avec le récepteur TfR de la cellule hôte. Ainsi, il faut minimum 6 Fabs (sur 25 possibles) sur une capsid pour bloquer la liaison d'un virus avec un récepteur TfR. Le faible nombre de sites permettant une forte neutralisation et le nombre important d'anticorps

nécessaires expliquent que le virus se développe facilement chez des sujets dont l'immunité est basse. De telles études sont essentielles pour la création de vaccins toujours plus performants.

### **III.6. Principales différences avec les autres Parvovirus**

- Comparaison avec le FPV

Le virus de la panleucopénie féline contamine uniquement les chats et les félidés sauvages (tigres, panthères, léopards, lynx) sauf les lions qui semblent être immunisés naturellement.

Il touche un type cellulaire particulier : les cellules de Purkinje du cervelet du chaton, provoquant alors une hypoplasie de cervelet et une ataxie qui ne sont pas décrits avec CPV-2. La moëlle osseuse est aussi très affectée et la leucopénie marquée, associées à une entérite avec des diarrhées rarement hémorragiques contrairement au CPV-2. La transmission verticale est possible pour ce virus. A la fois la fixation aux cellules est similaire à celle de CPV-2, mais le PH de fixation diffère légèrement. (Hueffer K *et al.*, 2003).

- Comparaison avec le parvovirus humain

Le premier parvovirus découvert en 1960 est le parvovirus humain B19 qui comporte trois souches dont les génotypes 1, 2 et 3 ont été séquencés. Les génotypes 1 et 2 sont les plus fréquents et le génotype 3 semble être surtout rencontré en Afrique et au Brésil. Les mutations sont fréquentes et engendrent l'apparition de nouveaux sous-types, tout comme le parvovirus canin. Des études ont montré qu'un même individu peut être infecté par deux souches différentes de parvovirus humain, comme il semble être le cas pour le parvovirus canin. La recherche du virus est réalisée principalement par PCR. Des fragments d'ADN peuvent être retrouvés durant toute la vie de l'individu guéri. Ce virus engendre un syndrome fébrile et un exanthème chez l'enfant, une arthropathie chez l'adulte et peut entraîner la mort chez les sujets immunodéprimés. Le tableau clinique reste varié avec des symptômes neurologiques, cardiaques, hépatiques et hématologiques. Chez les femmes

enceintes, une mort fœtale est constatée. Des études sont réalisées pour développer un vaccin. (Schneider B et al., 2008).

Un nouveau parvovirus humain PARV4 est découvert en 2005 dans le sang et le foie de patients ayant comme symptômes un syndrome fébrile. La diversification des souches de parvovirus chez l'homme montre encore une fois que ce virus ADN simple brin normalement stable a une capacité d'évolution rapide. (Lau S et al., 2008) mettent en évidence la similitude génétique entre PARV4 (63% identiques) et PHoV du porc et BHoV bovin découverts eux aussi récemment à Hong Kong. Ces trois virus seraient très distincts des autres genres et un nouveau genre au sein de la sous-famille des Parvovirinae pourrait être créé : les Hokovirus.

- Comparaison avec les parvovirus des animaux de rente

Peu d'attention était accordée au parvovirus dans les troupeaux car BPV, découvert en 1961, s'exprime rarement de manière pathogène chez les bovins. Cependant, des études récentes ont montré un portage important aux Etats-Unis, de l'ordre de 80% des troupeaux adultes infectés par BPV. (Sandals D et al., 1995). Les principaux symptômes engendrés par BPV2 sont des diarrhées et entérites néonatales chez les veaux privés de colostrum ainsi que des troubles respiratoires lors de surinfections. Des avortements et des momifications embryonnaires sont constatés lors d'infections in utero par BPV3 au cours des trois premiers mois de gestation chez les vaches.

De même chez les porcs, le parvovirus PPV est connu pour engendrer une immunosuppression chronique et favoriser l'apparition de maladies opportunistes et d'avortements, mais il cause rarement des symptômes à lui seul. PPV est présent de manière endémique dans les élevages porcins malgré une vaccination respectée. Il existe des souches peu pathogènes majoritaires et des souches très pathogènes qui causent des dermatites chez les jeunes et des troubles de la fertilité ou des avortements lors d'infection avant 70 jours de gestation. Comme pour CPV, les souches sont différentes en fonction de la région du monde que l'on considère. Le entraîne myocardite et anémie fœtale. De même, le parvovirus porcin, entraîne des avortements, la panleucopénie féline provoque avortement et hypoplasie et le virus minute de la souris donne des avortements et des hypoplasies cérébelleuses. Chez les renards, une

infection *in utero* par le FPV engendre aussi avortement, résorption placentaire ou mort foetale.

Vaccin est réalisé à partir d'une souche non pathogène (PPV-NADL-2). (Zeeuw et al., 2007).

Deux autres types de parvovirus porcins (PHoV) et bovins (BHoV), appartenant au nouveau genre des hokovirus, ont été récemment identifiés. En 2006, Streptococcus suis a engendré une épidémie de PPRSV en Chine favorisée par une infection de PHoV. (Lau S et al., 2008).

Ainsi, les parvovirus des animaux de rente ont peu de similitudes avec le parvovirus canin. Les nouvelles souches détectées semblent encore plus éloignées des souches de CPV-2 et formeraient même un nouveau genre.

- Transmission verticale : CPV-2, une exception

De nombreux Parvovirus peuvent passer la barrière placentaire et atteindre le fœtus contrairement à CPV-2. La transmission verticale existe, par exemple, pour le parvovirus B19 chez l'homme, qui entraîne myocardite et anémie fœtale. De même, le parvovirus porcine, entraîne des avortements, la panleucopénie féline provoque avortement et hypoplasie et le virus minute de la souris donne des avortements et des hypoplasies cérébelleuses. Chez les renards, une infection *in utero* par le FPV engendre aussi avortement, résorption placentaire ou mort foetale.

#### **IV. Evolution du Parvovirus canin de type 2**

Malgré une différence de seulement 6 à 7 acides aminés entre le CPV-2 et le FPV, le

CPV-2 ne semble pas être un variant du FPV. Il semblerait plutôt qu'ils aient un ancêtre commun, inconnu à ce jour (Truyen U et al., 1998). Cette différence expliquerait la spécificité d'espèce de ces deux virus, les mutations portant essentiellement sur la région contrôlant le spectre d'hôte au niveau de la protéine de capsid VP2. En effet, si le FPV peut se multiplier à la fois dans les cellules de chat et celles du thymus des chiens, le CPV-2 ne semble pouvoir se multiplier que dans les cellules canines (Shackelton LA et al., 2005).

Les mutations subies par CPV-2 sont des substitutions, à hauteur de  $1,7 \cdot 10^{-4}$  par site et par an pour la protéine VP2 (Shackelton LA et al., 2005) (FIGURE 8). Ainsi que sont apparus CPV-2a puis CPV-2b, dont la différence n'est que de 5 acides aminés pour la protéine VP2 par rapport à CPV-2 (Martella V et al., 2004). CPV-2a et CPV-2b peuvent se multiplier in vivo sur des cellules de chat. Ces deux variants ont une capacité d'infection supérieure à CPV-2. CPV-2 a été rapidement remplacé par CPV-2a et CPV-2b (Hueffer K et al., 2003).

Découvert plus tard, le CPV-2c serait issu d'une substitution sur l'acide aminé 426 (Martella V et al., 2004). Cette mutation lui offrirait la capacité d'infecter les chiens adultes même vaccinés (Decaro NET al., 2009), avantage sélectif qui expliquerait son émergence indépendante dans différents endroits du monde (Decaro N et al., 2007). Initialement décrit en Italie, le CPV-2c est rapporté au Vietnam en 2004 (Nakamura M et al., 2004), aux Etats-Unis en 2007 (Hong C et al., 2007), puis dans le reste de L'EUROPE (Decaro N et al., 2007). Il existe de nombreux types de CPV-2c, dont les CPV-2c(a) et (b) (Truyen U et al., 2006).

Le Parvovirus canin CPV-2 est un virus dont le taux de mutations élevé a permis de franchir en moins de 40 ans les barrières d'espèce à travers de nombreux variants présents actuellement dans le monde. Ces mutations se font par des mécanismes de substitution et non de recombinaison.



## V. EPIDEMIOLOGIE DU PARVOVIRUS CANIN ET DE SES SOUS-TYPES

### V.1. Répartition mondiale

Le parvovirus circule aujourd'hui de façon enzootique dans le monde entier mais la répartition de ses souches est hétérogène.

Dans le monde

Le type initial du Parvovirus canin (CPV-2) s'était répandu en quelques mois en 1978 dans la plupart des régions du monde sauf en Australie, île isolée. La rapidité de sa diffusion s'expliquant par sa résistance élevée, la facilité de sa transmission oro-fécale, et surtout l'absence d'immunité acquise dans les populations canines. Ainsi, FPV et CPV-2 avaient une répartition mondiale mais aujourd'hui, CPV-2a, 2b et 2c les ont remplacés.

Les études réalisées sur les différents continents ont montré que la prévalence de CPV-2b se maintient en dessous de 20% dans le monde. Cependant, CPV-2b est majoritaire aux Etats-Unis, à Taiwan et au Japon alors que CPV-2a est majoritaire en Europe. La prédominance de souches différentes s'explique par la variété des mutations constatées en fonction de la répartition géographique. En effet, aux Etats-Unis, le 297<sup>e</sup> acide-aminé de VP2 est la Sérotonine alors que le génome code pour de l'Alanine au Japon, en Allemagne et à Taiwan. On parle donc de souches américaines ou de souches asiatiques. (Doki M *et al.*, 2006).

Aux Etats Unis et au Canada, CPV-2 disparaît dès 1983. CPV-2b est majoritaire, contrairement au reste des continents. En effet, en 1991, une étude rapportée par (Doki M *et al.*, 2006) montre que 70 à 80 % des isolats correspondaient au type CPV-2b, contre 20 à 30% pour le CPV-2a. CPV-2c est découvert au Etats-Unis en 2005. Au moins 5 états sont touchés par CPV-2c depuis 2006: Arizona, Californie, Georgie, Oklahoma, et Texas.

En Asie les proportions de CPV-2a et 2b varient d'un pays à l'autre. CPV-2a est majoritaire en Corée à 95% et est la cause de nombreuses infections dans la population canine. CPV-2a et 2b sont très présents chez les chats dans tout le sud-est asiatique, en proportions égales.

Deux nouvelles souches de parvovirus sont découvertes par (Ikeda *et al.*, 2000) : CPV-2c(a) et CPV-2c(b), autrement appelées Asp-300, isolées de Léopards au Vietnam et de chiens en Corée. Ces souches resteront confinées en Asie.

CPV-2c est isolé pour la première fois en Asie au Vietnam en 2004 par (Nakamura *et al.*).

Au Japon, les « nouveaux CPV-2b et CPV-2a » ont remplacé CPV-2a et 2b. CPV-2c n'a pas encore été détecté ou bien il ne cause pas un tableau clinique typique et n'a donc pas encore été recherché. (Ohshima T *et al.*, 2008)

En Australie, CPV-2a reste la souche majoritaire mais CPV-2c se répand tandis que CPV-2b tend à disparaître. (Meers M *et al.*, 2007)

En Amérique du Sud, CPV-2a, 2b et 2c, cohabitent depuis 2003. (Calderon MG *et al.*, 2009) montrent que CPV-2c devient majoritaire par rapport aux deux autres souches en Argentine. De même, (Perez R *et al.*, 2007) met en évidence la domination de CPV-2c par rapport aux deux autres souches dans plusieurs régions d'Amérique du Sud.

En Europe, CPV-2a remplace rapidement CPV-2 mais la progression de CPV-2b fut plus lente en Europe que sur les autres continents. CPV-2a et 2b sont ensuite présents en proportions équivalentes à la même période dans plusieurs pays européens. Cependant, CPV-2b est en règle générale minoritaire en Europe avec une prévalence de 20% environ. (Ganiere *et al.*, 2000)

Italie, de nombreuses études sont menées sur le parvovirus canin. Aujourd'hui, CPV-2a domine dans ce pays et CPV-2c semble remplacer progressivement CPV-2b, d'après une étude menée au cours des 3 dernières années par (Decaro N *et al.*, 2005). En effet, sur 68 isolats de parvovirus récoltés en 2005 en Italie, 38% étaient des CPV-2a, 26% des CPV-2b et 35% des CPV-2c.

En Espagne, CPV-2a complètement disparu depuis 1990. CPV-2a est prévalent

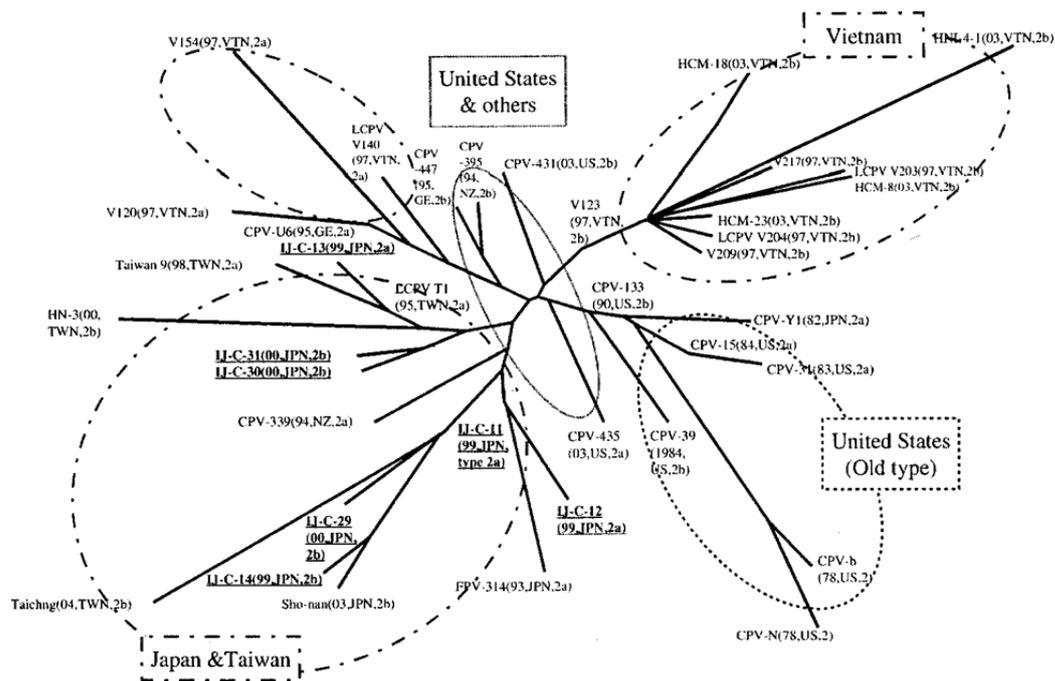
car il représente environ 60% des isolats. CPV-2c remplace CPV-2b qui est de moins en moins souvent isolé. (Decaro N *et al.*, 2005). L'évolution du parvovirus au Portugal est similaire.

En Allemagne, CPV-2 disparaît rapidement et il semble que la proportion de CPV-2a et 2b soit équivalente dans les années 90 puis la prévalence de CPV-2b diminue. CPV-2c est isolé en 2007. (Decaro N *et al.*, 2008)

En Grande-Bretagne, CPV-2a est largement majoritaire dès 1980 (87%). CPV-2c est isolé en 2007 et remplacerait rapidement CPV-2b.

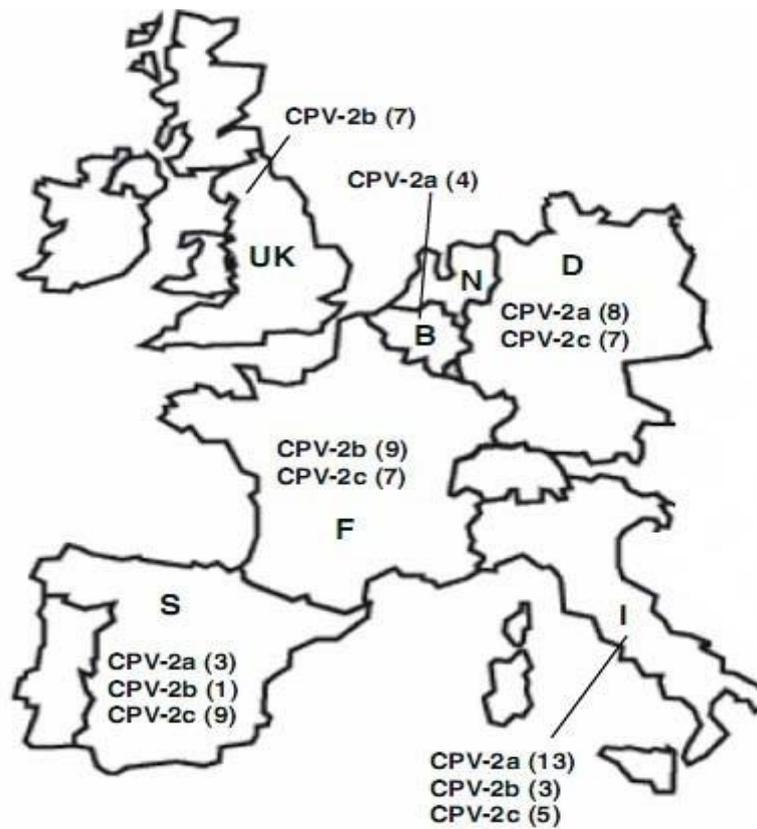
La dernière étude publiée en 2009 par (Decaro *et al.*, 2009 b) est réalisée sur 156 échantillons fécaux provenant de différents pays d'Europe de l'ouest. 133 échantillons proviennent de chiots âgés de moins de 3 mois et 33 proviennent de chiens de plus d'un an. L'on constate alors (FIGURE 10) que CPV-2 a maintenant disparu en Europe. CPV-2a et 2b sont largement prédominants aux Royaume-Unis et en Belgique. CPV-2c est prédominant en Italie et en Allemagne et très fréquent en Espagne et en France.

En France, Depuis 1994, le type CPV-2a, présent dans plus de 80 % des échantillons, apparaît le plus commun. Entre 1986 et 1997, une étude menée par (Ganiere *et al.*, 2000) sur 150 échantillons fécaux de chiots suspects de parvovirose, évalue la proportion de chacun des types de parvovirus en France. Le diagnostic est confirmé par hémagglutination ou par test ELISA. On constate alors que CPV-2 disparaît avec un seul échantillon récolté, soit un taux de 0,7%. CPV-2a, lui, prédomine avec 78% des isolats et CPV-2b reste minoritaire avec 21,3% des isolats. De plus, l'étude montre que la prévalence de CPV-2b diminue dès 1993 et que CPV-2a reste toujours majoritaire. (FIGURE 11). En effet, la proportion CPV-2a/2b en 2001 est de 75% contre 25%.



**Figure 10:** Arbre phylogénétique construit à partir du génome de la protéine VP2 des souches de CPV en fonction de leur répartition mondiale. D’après (Doki M et al., 2006).

(Decaro *et al.*, 2009 b) publie une étude sur la répartition du parvovirus en Europe de l’ouest (FIGURE 11) à partir de 156 échantillons fécaux dont 26 proviennent de France. Il montre alors que CPV-2c représente un fort taux de parvovirus en France : 7 échantillons / 16 se sont révélés être la souche CPV-2c, soit 44% de prévalence. Cependant, le nombre d’échantillons analysés est restreint. D’autres études sont en cours en France pour évaluer plus précisément la prévalence de CPV-2c.



**Figure 11** : Distribution géographique du parvovirus canin en Europe de l'ouest (nombre de souches identifiées entre parenthèses). D'après (Decaro N et al., 2009 b)

## V.2. Epidémiologie du parvovirus canin

## **V.2.1.Source de contamination**

### **V.2.1.1. Sources principaux**

Les chiens et chats contaminés par le Parvovirus canin l'excrètent dans leurs fèces. La multiplication de l'agent pathogène au niveau des entérocytes lui permet de se retrouver en grande quantité dans les matières fécales. Près de 10<sup>9</sup> particules virales par gramme de fèces peuvent être détectées 5 jours après le début de l'infection. Des particules virales sont encore retrouvées par PCR plusieurs semaines après la disparition des symptômes. Les fèces sont la source principale de contamination.

Les animaux récemment infectés asymptomatiques excrètent également le virus et représentent une deuxième source de contamination.

Le virus peut aussi se retrouver en moindre quantité dans les urines, la salive. Le pelage, les surfaces, le matériel médical et d'élevage, si souillés par les excréments, peuvent constituer des sources de contamination non négligeables et restent contaminants longtemps dans le milieu extérieur.

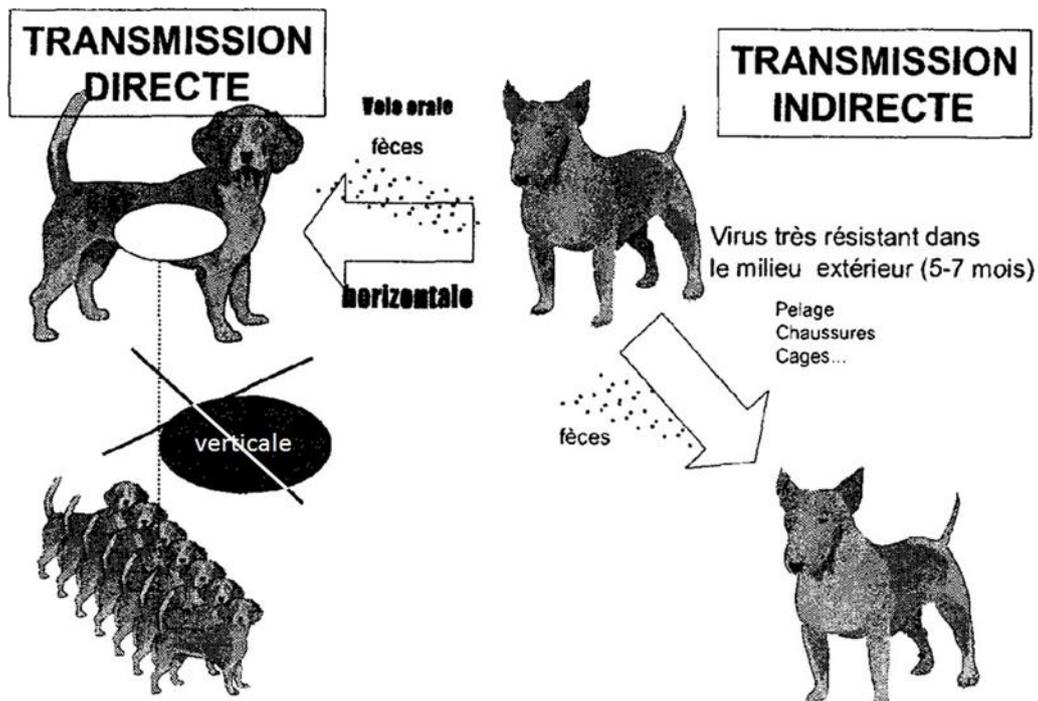
### **V.2.1.2. Sources secondaires ou indirectes**

Les insectes, les rongeurs et l'homme peuvent transporter des particules virales sur de longue distance, et constituer ainsi une source de contamination.

Les chats malades, contaminés par CPV-2a ou CPV-2b, peuvent être considérés comme une source secondaire du Parvovirus canin de type 2 puisque celui-ci peut s'y répliquer. Une étude statistique, faite en 1996, montre néanmoins que seul 10% des Parvovirus isolés chez le chat ne sont pas distinguables d'un point de vue antigénique de CPV-2a et CPV-2b.

Ceci tendrait à montrer que les chats ne constituent qu'une source secondaire marginale du virus.

## **V.2. Transmission**



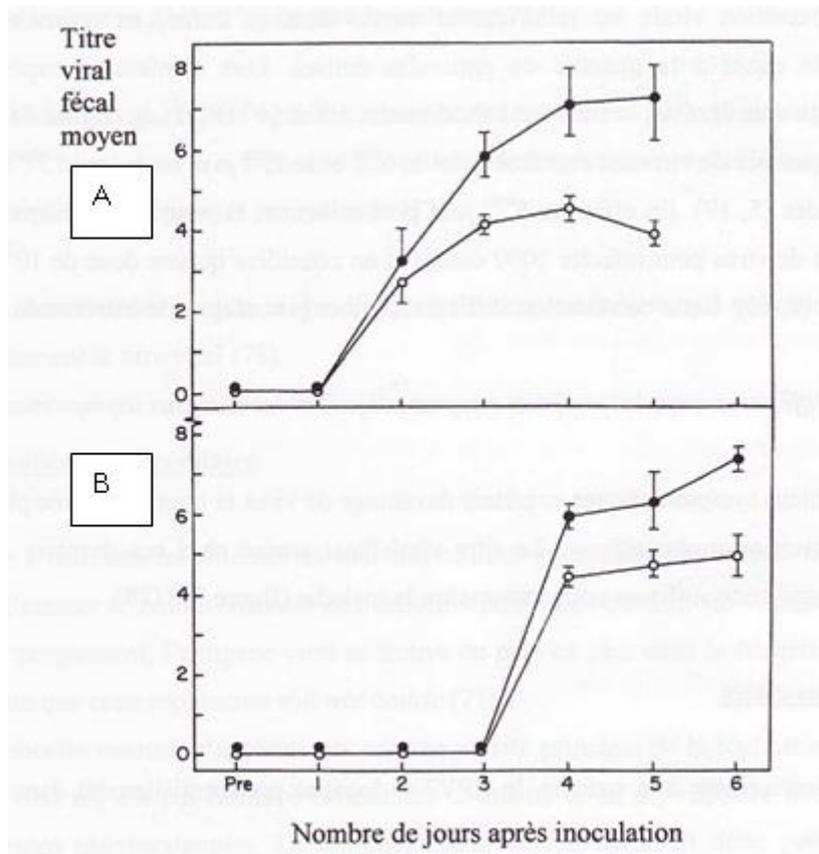
**Figure 12:** Modes de transmission. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007)

La transmission horizontale se fait d'un chien infecté à un chien sain par voie oro-fécale. (Ikeda Y et al., 2002). La transmission verticale est extrêmement rare car le virus ne passe pas la barrière placentaire.

La transmission indirecte se fait par l'intermédiaire de la diarrhée profuse émise qui est très contaminante : un animal excrète dans ses selles 108 à 1011 particules virales par jour. (FIGURE 12). On constate que l'excrétion commence 3 jours post-infection, quand la virémie est intense, et qu'elle est maximale au 6e jour post-infection. (FIGURE 13)

Les chiens guéris excrètent encore 14 jours après disparition des symptômes. Ils risquent donc encore de contaminer d'autres animaux.

Chez le chat, le parvovirus persiste jusqu'à 50 semaines dans les poumons et dans les reins. Les chats semblent donc excréter le virus plus longtemps que les chiens.



**Figure 13:** Moyenne des titres fécaux exprimés en log10. Schémas A : chiens infectés par voie veineuse. Schémas B : chiens infectés par voie orale. D'après (Meunier P ; 1985)

### V.3. Sensibilité des espèces

Les hôtes du parvovirus ont évolué au cours du temps en fonction des mutations survenues.

CPV-2 était restreint aux canidés et en 1980 il est retrouvé dans les populations de coyotes aux Etats-Unis ainsi que chez des dingos en Allemagne et des renards gris en Asie.

Aujourd'hui encore, (Almberg E et al., 2009) met en évidence la présence enzootique de CPV dans les populations de loups et de coyotes nouvellement introduites dans le parc National de Yellowstone aux Etats- Unis. Chez les loups, la séroprévalence est de 100% et chez les coyotes, de 94% d'après un dépistage sur sérum par inhibition de l'hémagglutination. Cependant, CPV serait fatal uniquement chez les jeunes animaux déjà immunodéprimés.

Ainsi, les espèces sensibles naturellement à CPV-2 sont les canidés (le chien, le coyote, le loup, le renard). Les espèces sensibles expérimentalement, par voie parentérale uniquement sont le chat, le furet et le vison. CPV-2 aurait même été retrouvé chez un castor et un porc-épic aux Etats-Unis. (Steinel A et al., 2001)

CPV-2a et 2b touchent les chiens, les chats et les félins sauvages. En effet, 5% de la population féline domestique serait victime de CPV-2a ou 2b. Cependant, une étude de

(Nakamura K et al., 2001) au Japon montre que les chats seraient peu sensibles à CPV-2a et 2b qui se multiplient peu et engendrent rarement des signes cliniques. CPV-2a et 2b touchent des félidés dans les zoos du monde entier : CPV-2a a été isolé d'un tigre de Sibérie dans un zoo allemand, des chats sauvages souffraient d'infection due à CPV-2a aux Etats-Unis, des léopards (*Felis bengalis*) ont présenté une infection à CPV-2b à Taiwan et au Vietnam et des guépards ont été infectés. (Ikeda Y et al., 2002). (TABLEAU 2)

**Tableau 2:** Sensibilité des espèces

<b>VIRUS</b>	<b>ESPECES CIBLES</b>
FPV	Félidés (chat, léopard, lion, tigre, panthère), Mustélidés (vison, furet), Procyonidés (raton- laveur)
CPV-2	Chien
CPV-2a/2b	Chien  Félidés (chat, léopard, lion, tigre, panthère),
CPV-2c	Chat et chien

Des anticorps anti-parvovirus n'ont jamais été mis en évidence chez les humains exposés de manière fréquente et intense à la parvovirose. Le parvovirus ne présente donc aucun danger pour l'homme.

#### **V.4. Voies de pénétration:**

La voie de pénétration principale est la voie orale. L'étape initiale obligatoire est donc l'ingestion de particules virales. On considère que 102 DCIT 50 (dose infectieuse 50% sur culture cellulaire) sont suffisants pour transmettre l'infection.

La voie de pénétration parentérale est fréquemment utilisée expérimentalement. La virémie, l'excrétion et l'apparition des symptômes sont alors avancées de 24 à 48h.

#### **V.5. Réceptivité**

Lors de la première épidémie de parvovirus, la réceptivité était totale chez les adultes comme chez les jeunes. Jusqu'à présent, les animaux adultes étaient pour la plupart immunisés par le biais de la vaccination et les cas cliniques se retrouvaient donc chez les chiots ou les chatons en période critique. Avec CPV-2c, même les adultes vaccinés sont infectés.

### **V.5.1. Selon l'âge**

Actuellement, la plupart des adultes ont développé des défenses immunitaires contre le virus grâce à la pression vaccinale, mis en place depuis la première épidémie.

Les chiots, essentiellement ceux âgés de 6 semaines à 6 mois, sont les plus réceptifs au Parvovirus canin. L'immunité maternelle, transmise passivement lors de la prise colostrale, permet une protection des chiots pendant les premières semaines de vie. Cependant, cette protection est variable car elle dépend de la quantité d'anticorps colostraux ingérés. Des chiots nouveaux nés peuvent contracter la parvovirose, mais cela reste rare.

Dans tous les cas, la parvovirose canine peut se déclencher uniquement lorsque le titre en anticorps maternels est suffisamment bas. Or, le temps de demi-vie de ces anticorps est estimé à 10 jours, ainsi, le titre en anticorps ne fait que diminuer au cours des premières semaines de vie des chiots. Ces chiots deviennent alors réceptifs à l'infection en moyenne entre l'âge de 8 et 12 semaines.

### **V.5.2. Selon la race**

Une étude rétrospective a été menée au Canada sur 283 chiens atteints de parvovirose et 834 chiens sains, entre 1982 et 1991. Cette étude montre que les Rottweilers, les American Pit - Bull Terriers, les Doberman et les Bergers Allemands semblent présenter un risque plus important de développer la parvovirose. Les Cockers et les Caniches Toy ont quant à eux une incidence de la parvovirose significativement plus faible.

### **V.6. Selon le sexe**

Cette même étude montre que les mâles non castrés âgés de plus de 6 mois ont deux fois plus de risques de contracter la parvovirose que les femelles.

Les raisons expliquant ces prédispositions raciales et sexuelles ne sont toujours pas identifiées.

### **V.7. Morbidité et mortalité**

Pendant l'épidémie engendrée par la maladie, la morbidité était de 50% et la mortalité atteignait 50 à 100%. Aujourd'hui, le taux de mortalité est de 10% chez les chiots de 12

semaines et de 1% chez l'adulte quand la maladie est traitée. La guérison ou la mort surviennent dans un délai de 1 à 5 jours après l'infection.

Les différentes souches de parvovirus canin ne présentent pas le même taux de morbidité et de mortalité. En effet, on a constaté une évolution de la pathogénicité des souches au cours du temps, mais aussi une différence entre les souches présentes dans les multiples pays où est étudiée cette maladie. Par exemple, (MOON H et al., 2008) montre, suite à une l'inoculation des différentes souches Coréennes CPV-2a I, 2a V et 2b présentes dans la population canine, que les souches 2a sont plus pathogènes et engendrent une létalité supérieure (60 à 80%) aux souches 2b (20%).

Cependant, il n'y a aucune différence significative de pathogénicité entre les deux sous-types de CPV-2a ( $p=0,1$ ).

De même, la pathogénicité des différentes souches décrite dans les articles américains ou européens est souvent inversée : une souche plus pathogène sur un continent va engendrer les symptômes les moins graves sur l'autre continent. Chaque continent et même chaque pays a des souches caractéristiques (FIGURE 11), engendrant une morbidité et une mortalité différentes.

## **VI. Particularité épidémiologique de CPV-2c**

### **VI.1. Transmission**

La principale voie de transmission est toujours oro-fécale. Il semble cependant que CPV-2c soit contagieux plus longtemps car il reste un grand nombre de particules virales dans les selles au bout de 45j. De plus, des études ont montré que la mutation augmente la stabilité du virus dans l'environnement. (Nakamura et al., 2003).

La mutation de Glu-426 faciliterait sa transmission.

### **VI.2. Réceptivité**

CPV-2c peut infecter les canidés mais aussi les félidés domestiques et sauvages tels les léopards. CPV-2c infecterait plus de chats que CPV-2a/2b et induirait systématiquement des symptômes plus importants. (Ikeda Y et al., 2002). Il semblerait que les animaux adultes soient plus réceptifs à CPV-2c comparé aux autres souches qui touchent plutôt les jeunes. (Nakamura K et al., 2001).

### **VI.3. Infectiosité**

(Vieira MJ et al., 2008) ont mis en évidence la possibilité d'une co-infection CPV-2b/2c. En effet, des analyses PCR ont été effectuées sur quatre portées de chiots atteints de parvovirose au Portugal, et ont révélé deux portées atteintes par CPV-2b, une atteinte par CPV-2c et une portée présentant les deux types de souches : CPV-2b et 2c chez chaque chiot après différentes techniques d'analyse donnant toutes ce même résultat. Un résultat identique a été mis en évidence chez un chat. Cela montre l'évolution rapide du parvovirus et les difficultés qui peuvent se poser concernant les tests diagnostics et les vaccins.

#### **VI.4. Morbidité et mortalité**

La morbidité et la mortalité semblent plus élevées pour CPV-2c que pour les autres souches. Un plan d'alerte a été déclenché aux Etats-Unis depuis 2005. En Amérique du sud, la mortalité serait aussi élevée. Il semblerait que la pathogénicité de CPV-2c chez le chat soit entre celle de FPV, très pathogène, et celle de CPV-2a/2b, presque asymptomatiques.

En Italie, au contraire, il semble que la mortalité soit inférieure avec CPV-2c (Decaro N et al., 2005).

***Physiopathogénie &  
Méthodes De Diagnostic Des  
Différentes Souches Du  
Parvovirus Canin***

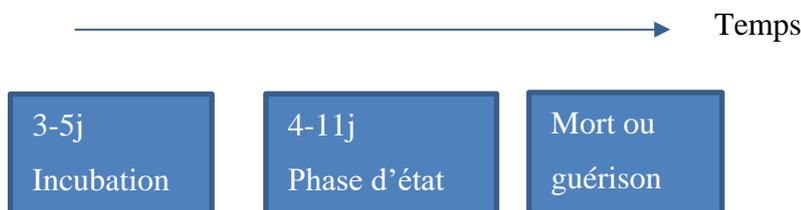
## I. Pathogénie du Parvovirus canin :

### I.1. Physiopathogénie :

#### I.1.1. Etapes de l'infection :

On différencie trois étapes:

- La durée d'incubation : courte, de l'ordre de 3 à 5j, et correspondant au temps nécessaire à la virémie ;
- La phase d'état, durant laquelle les symptômes sont exprimés, dure environ une semaine
- La mort ou de la guérison de l'animal.



- Forme suraigüe, fréquente chez le très jeune chiot, mort en 2 jours ou retrouvé mort sans symptômes préalables.
- Forme aiguë avec déshydratation et complications bactériennes possibles, mort en 5 à 6 jours si aucun traitement n'est administré. C'est par exemple la forme qui a touché la première portée de 7 Bassets Hounds sur laquelle a été isolé le CPV-2c en Espagne en 2006. (Decaro *et al.*, 2006 d)
- Forme inapparente avec aucun symptôme visible mais contamination des congénères possible, fréquente chez le chien adulte.

Les chiots âgés de 6 à 12 semaines sont les plus sensibles au parvovirus car c'est la période critique pendant laquelle l'immunité maternelle ne les protège plus assez et inhibe la réponse immunitaire de la vaccination.

## ii. La virémie

La virémie est l'étape primordiale de la pathogénie de l'infection par le parvovirus. En effet, c'est tout d'abord une maladie systémique car le virus atteint la muqueuse intestinale plutôt par le biais de la circulation sanguine que par la lumière intestinale. Le virus est très résistant dans l'organisme. Le titre viral sérique peut atteindre  $10^4$  à  $10^7$  DCIT/mL chez les animaux symptomatiques. (FIGURE 14).

Après son entrée par voie orale, le virus s'installe dans les amygdales ou dans l'épithélium pharyngé. (FIGURE 15). Il déclenche alors une virémie 2 jours après l'ingestion, qui atteint d'abord l'épithélium lingual, la cavité orale, l'œsophage, l'intestin grêle dès le 4<sup>e</sup> jour mais aussi les nœuds lymphatiques, la rate, le thymus, la moëlle osseuse et les plaques de Peyer. La virémie plasmatique dure 3 jours et semble être due à une lymphocytolyse induite par le virus. A partir des plaques de Peyer, le virus diffuse par voisinage de cellule en cellule pour aller se multiplier dans les cellules intestinales : les entérocytes des cryptes de Lieberkühn qui sont en perpétuelle mitose. En effet, le virus ne se réplique que durant la phase S du cycle des cellules à fort taux de réplication. Ces cellules sont colonisées par voie sanguine mais aussi dans une moindre mesure par voie oro-nasale en passant par la lumière digestive. En effet, on a vu que le virus résiste au pH acide de l'estomac. Les entérocytes sont ensuite lysés par le cycle viral et les symptômes apparaissent. L'intensité de la virémie conditionne donc les lésions et la sévérité des signes cliniques. (Steinel A *et al.*, 2001). Le début de l'excrétion fécale suit de près la virémie ce qui prouve une réplication secondaire du virus dans les intestins.

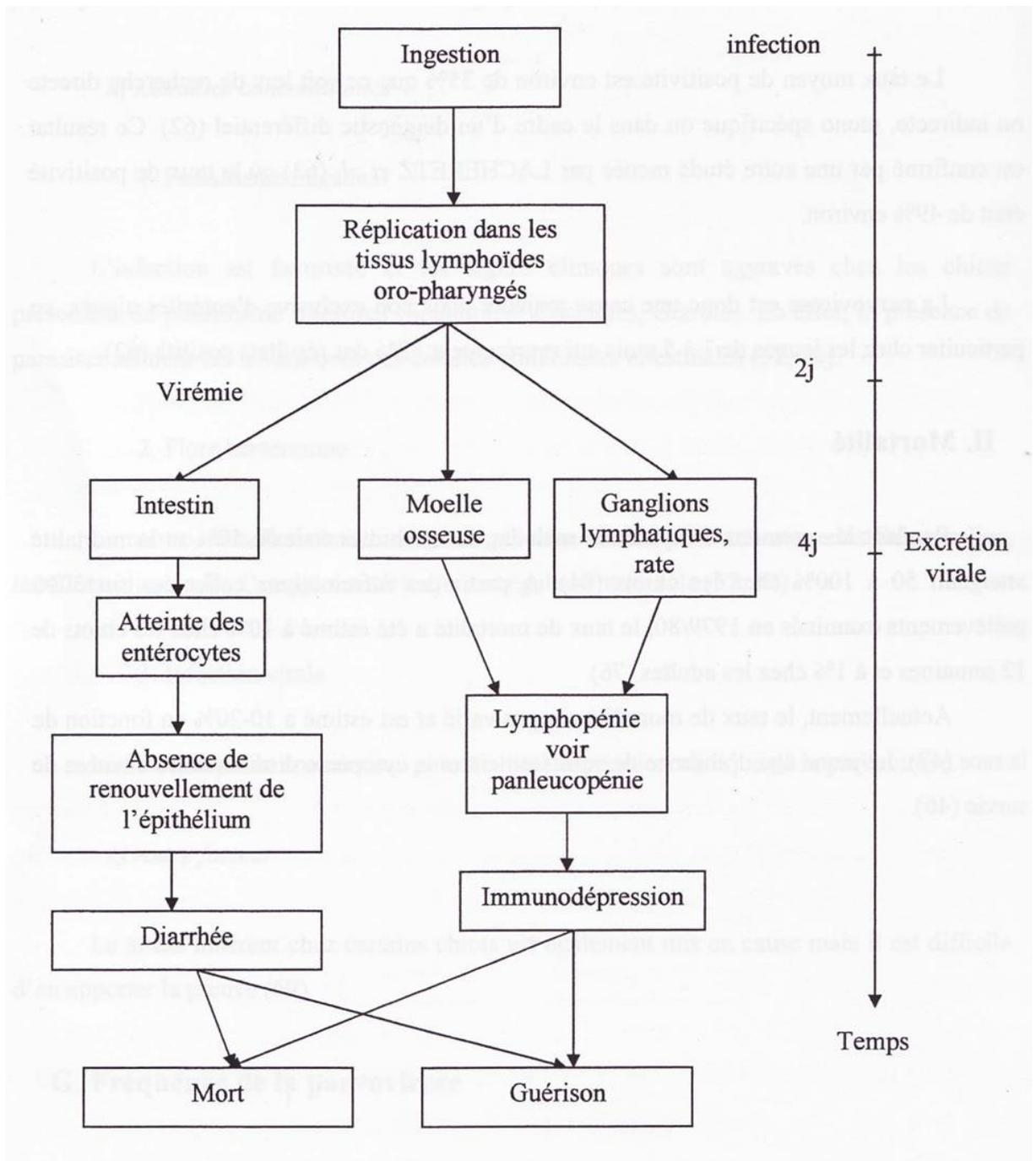
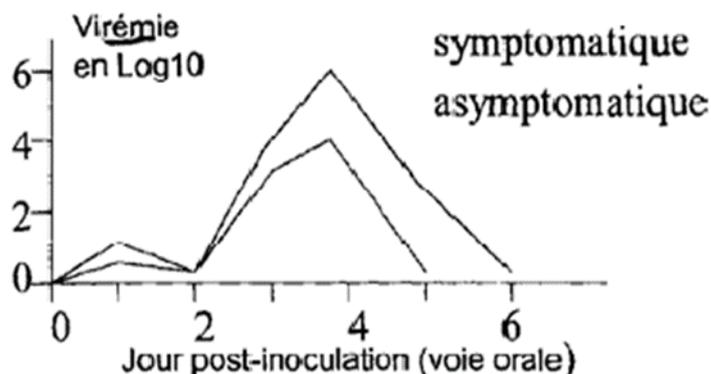


Figure 14: Schémas général de la virémie. D'après (Vollmer h ; 2005)



**Figure 15:** Virémie en fonction du temps. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007)

La quantité de virus présente dans le sang est maximale 4 jours post inoculation lors de tests réalisés pour suivre l'évolution virale du parvovirus.

## **b. Les symptômes :**

### **i. Forme entérique :**

#### **1. Evolution des signes cliniques**

Pour les différentes variantes CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c, le temps d'incubation est de 4 à 6 jours. (Decaro N *et al.*, 2005 ; Spibey N *et al.*, 2008)

Les premiers signes cliniques ne sont pas spécifiques. Il s'agit de léthargie, anorexie, dépression et hyperthermie. Dans les 24 à 48 heures suivantes, des signes plus spécifiques apparaissent, commençant souvent par des vomissements et de la diarrhée, généralement malodorante. Les fèces sont jaunâtres à grisâtres, puis se teintent de noir ou rouge en fonction de la présence respective de méléna ou de sang en nature. La température rectale peut alors atteindre 40°C à 41°C. Une douleur à la palpation abdominale, avec une position algique de l'animal sont souvent présentes. (Prittie J, 2004)

L'augmentation de la perméabilité intestinale entraîne une perte importante en fluide et protéines conduisant à une déshydratation qui survient dans les jours suivants. Dans certains cas, une hypovolémie, voire un choc hypovolémique sont possibles (Goddard A et Leisewitz AL. 2010)

Les symptômes digestifs semblent accrus en présence d'une giardiose (Pollock RV., 1982)

## 2. Evolution des paramètres hématologiques

Une leucopénie est couramment observée (Parrish CR, 1995) Elle peut être grave, avec un nombre de leucocytes sanguins compris entre 500 et 2000 cellules par  $\text{mm}^3$ . Cette leucopénie est surtout due à une lymphopénie majeure et une neutropénie modérée (Lamm CG et Rezabek GB. 2008) apparaissant 3 jours après l'inoculation (Macartney L, 1984) La lymphopénie est un facteur pronostic à l'admission. Une absence de lymphopénie (définie par moins de  $1000 \times 10^3$  lymphocytes par  $\mu\text{L}$  de sang) dans les 48 heures suivant l'admission aurait une valeur prédictive liée à la survie de 100%. Une lymphopénie qui s'accroît dans les premiers jours d'hospitalisation est associée à un pronostic sombre et une lymphopénie qui se normalise peu à peu est associée à un pronostic beaucoup moins réservé (Goddard A et *al.*, 2008)

Une anémie est parfois présente dans les phases tardives et souvent plus sévères de la maladie. La durée de demi-vie des érythrocytes est trop longue pour que cette anémie puisse être expliquée par une atteinte de la moelle osseuse et une anomalie de l'érythropoïèse (Truyen U., 1996) Cette anémie serait due aux pertes sanguines digestives et à un état de stress oxydatif (Panda D et *al.*, 2009)

Une modification de l'hématocrite est possible à cause de la déshydratation

Une thrombopénie est parfois décrite, dont la cause peut être une diminution de production ou une action directe du virus (Truyen U., 1996).

Un statut d'hypercoagulabilité se rencontre chez les malades, causé, entre autre, par la perte d'antithrombine au niveau du tube digestif (Otto CM et *al.*, 2000).

## 3. Evolution des paramètres biochimiques

Les vomissements peuvent entraîner une hyponatrémie et une hypochlorémie (Nappert G et *al.*, 2002) car le contenu gastrique est riche en sodium et en chlore (Brown AJ., 2008). Suite à la diarrhée, une hypokaliémie peut se mettre en place et contribuer à la dépression du malade (Goddard A et Leisewitz AL.2010).

Peuvent être observées : une diminution du pH et des bicarbonates, causée par la perte digestive de bicarbonate et par l'augmentation de la concentration d'acide lactique (Brown AJ et Otto CM.2008). Cette acidose est souvent compensée (Nappert G et *al.*, 2002). Des cas d'alcalose métabolique sont aussi rapportés, probablement dus aux pertes de chlorure d'hydrogène dans les vomissements (Goddard A et Leisewitz AL.2010).

Une hypoalbuminémie secondaire aux pertes digestives est souvent présente (Jacobs RM et *al.*, 1980). Accompagnée d'une hypogammaglobulinémie, elle peut conduire à une diminution des protéines plasmatiques totales.

Une azotémie (augmentation de l'urémie et de la créatinémie) et une augmentation des phosphates inorganiques sanguins sont fréquentes, causées par la déshydratation. L'élévation possible des phosphatases alcalines (PAL) et des transaminases serait due à une au jeune âge des patients (Goddard A et Leisewitz AL.2010).

Une hypoglycémie plus ou moins sévère, engendrée par l'anorexie, et l'inflammation systémique, peuvent conduire à des signes nerveux (Greene CE, et Decaro N.2012).

Secondaire à une hypoperfusion sévère, une hyperlactatémie est souvent notée (Prittie J, 2004).

#### **4. Pronostic et complications**

La destruction de l'épithélium intestinal par le Parvovirus peut entraîner des complications, notamment en augmentant le risque de translocation bactérienne et de bactériémie. En effet, des études ont montré que des *Escherichia coli* pouvaient se retrouver au niveau des poumons et du foie des chiots malades. Les lésions pulmonaires pourraient alors conduire à des syndromes de détresses respiratoires aiguës (Turk J et *al.*, 1990). La production d'endotoxines serait à l'origine à la fois de l'apparition de la diarrhée hémorragique et du développement possible d'un SIRS

(Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique), puis d'un sepsis conduisant au choc septique et à la mort de certains patients (Prittie J,2004). L'augmentation du facteur de nécrose tumorale, présent en quantité mesurable dans le sang dans ces cas-là, serait corrélée à l'augmentation de la mortalité (Otto CM et *al.*, 1997).

Les chiots sont ainsi susceptibles d'être à la fois dans un état d'hypercoagulabilité, d'avoir une altération des endothéliums et des perturbations hémodynamiques (Triade de Virchow). Certains malades

développent alors une CIVD, favorisée par l'effet des endotoxines bactériennes (Greene CE et Decaro N.2012).

Une autre complication est l'intussusception (Goddard A et Leisewitz AL.2010). C'est une urgence chirurgicale.

Le pronostic de la forme digestive de la parvovirose est réservé. La mort peut survenir 2 jours après l'apparition des symptômes comme après une longue hospitalisation (Greene CE et Decaro N.2010). La guérison n'est cependant pas exceptionnelle, même si la mortalité reste élevée (de l'ordre de 15%) (Goddard A et *al.*, 2008).

Hypoxie hépatique causée lors d'hypovolémie sévère. L'élévation des PAL peut aussi être due au jeune âge des patients (Goddard A et Leisewitz AL. 2010).

Une hypoglycémie plus ou moins sévère, engendrée par l'anorexie, et l'inflammation systémique, peuvent conduire à des signes nerveux (Greene CE et Decaro N. 2012).

Secondaire à une hypoperfusion sévère, une hyperlactatémie est souvent notée (Prittie J,2004).

## **ii. La forme myocardique**

### ***I.1.2.1. Conditions d'apparition***

La forme cardiaque de la parvovirose est due à une contamination in utero ou dans les 6 premières semaines de vie des chiots. Généralement, toute la portée est affectée. Une absence de vaccination de la mère ou une quantité de colostrum ingérée insuffisante en seraient responsables. Elle est devenue de plus en plus rare, probablement grâce la vaccination massive des chiens (Waldvogel AS et *al.*,1991).

### ***I.1.2.2. Evolution clinique***

Il s'agit d'une myocardite. La mort peut survenir de manière fulgurante entre 6 semaines et 6 mois, sans symptôme préalable, par une insuffisance cardiaque congestive suraiguë.

Dans d'autres cas, des épisodes de dyspnée, de plaintes, de nausée sont décrits peu avant la mort. Des signes digestifs peuvent être présents avant les signes cardiaques, et parfois sans être suivi de signes cardiaques (Greene CE et Decaro N.2012).

## **I.3. Les lésions**

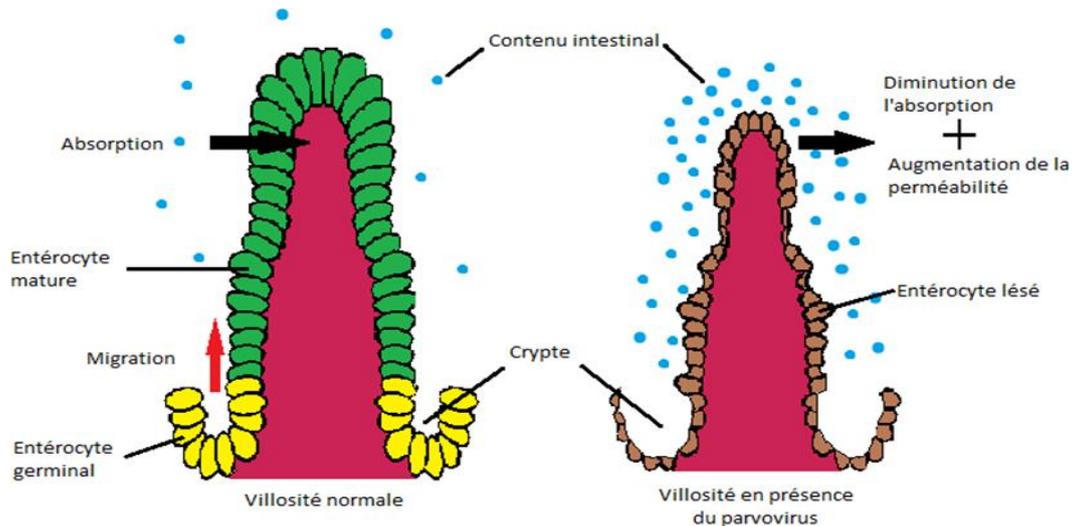
### **I.3.1. Lésions de la forme entérique**

#### **I.3.1.1. Intestinales**

Dans les phases précoces de la maladie, les lésions sont surtout localisées au niveau du duodénum distal, alors qu'elles sont localisées principalement au niveau du jéjunum dans les phases tardives de la maladie. La lumière intestinale est souvent vide mais peut contenir du matériel liquide rouge à noir. La paroi intestinale est épaissie, une décoloration et une congestion segmentaire sont visibles. Il y a présence d'adhérence de fibrine avec la séreuse sous-jacente, ou parfois seulement une rugosité. La muqueuse intestinale est dénudée et peut

être hémorragique (Greene CE et Decaro N.2012). Une atrophie des villosités et une nécrose des cryptes épithéliales de l'intestin grêle sont observées (Macartney L et *al.*, 1984).

Des corps d'inclusion intranucléaires sont visibles dans les cellules épithéliales de l'épithélium squameux de la langue (Matsui T et *al.*,1993).



**Figure 16 :** Schéma de comparaison entre une villosité normale et une villosité dont les entérocytes ont été infectées par le Parvovirus canin de type 2 (Greene CE et Decaro N.2012).

	Cerebrum	Cerebellum	Tonsil	Retropharyngeal lymph node	Thymus	Mesenteric lymph node	Jejunum	Ileum	Colon	Rectum	Myocardium	Liver	Lung	Kidney	Spleen	Bone marrow	Bladder
<b>2a-I</b>																	
1	-	-	+	-	-	++	+++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	++	+	-	++	+++	++	++	+	-	-	-	-	+	+	-
5	-	-	+	-	-	+	++	+++	+	+	-	-	-	-	+	+	-
<b>2a-V</b>																	
1	-	-	+	-	-	+	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	+	-	-	++	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	+	+	-	+	+	++	++	+	-	-	-	-	+	+	-
4	-	-	++	++	-	++	+++	+++	++	-	-	-	-	-	+	+	-
5	-	-	++	++	-	++	++	+++	++	+	-	-	-	-	+	-	-
<b>2b-I</b>																	
1	-	-	+	-	-	++	+	++	++	+	-	-	-	-	+	-	-
2	-	-	+	+	-	+	++	+++	++	+	-	-	-	-	+	-	-
3	-	-	+	+	-	+	+	++	+	-	-	-	-	-	+	-	-
4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-

**Figure 17 :** Comparaison de la sévérité des lésions histopathologiques chez des chiens inoculés avec CPV-2a ou 2b. D'après (MOON H et al.,2008).

### I.3.1.2. Du tissu lymphoïde

Les nœuds lymphatiques thoraciques et abdominaux paraissent hypertrophiés et œdémateux, voire hémorragiques. Les plaques de Peyer sont réactionnelles. Le thymus est atrophié, ainsi que la rate qui présente un aspect hétérogène (Moon H-S et al., 2008). Tous ces organes présentent des lésions de nécroses et de déplétion (Greene CE et Decaro N.2012).

### I.3.1.3. Lésions de la forme myocardique

Les lésions du myocarde ne sont pas toujours présentes. Des rayures blanches sur le myocarde sont visibles, ainsi que des lésions de myocardite non suppurative avec une infiltration multifocale de lymphocytes et de cellules sanguines dans le myocarde (Greene CE et Decaro N.2012). Des corps d'inclusions intranucléaires sont visibles dans les cellules myocardiques, et une minéralisation massive est possible (Agungpriyono DR et *al.*, 1999).

## II. DIAGNOSTIC DE LA PARVOVIROSE CANINE

### II.1. Diagnostic présomptif

Une diarrhée malodorante, hémorragique et d'apparition soudaine doit toujours faire penser à la parvovirose chez un chiot âgé de 6 semaines à 6 mois. Plus généralement, un tableau clinique de gastro-entérite, avec vomissements, anorexie, palpation abdominale douloureuse et dépression, doit faire suspecter la parvovirose.

Le caractère contagieux est aussi un signe de suspicion, que l'on retrouve surtout dans les élevages et les lieux de rassemblement de chiens (concours, exposition...)  
(Greene CE et Decaro N.2012).

Enfin, la présence d'une leucopénie (par lymphopénie et neutropénie) associée à des signes digestifs chez un chiot doit faire suspecter prioritairement une parvovirose.

### II.2. Diagnostic différentiel

Il existe de nombreuses affections, autres que la parvovirose, qui peuvent provoquer l'apparition de diarrhée aiguë. Celles citées dans le Tableau 1 sont les principales (Lecoindre P et *al.*, 2010).

Tableau 3 :Diagnostic différentiel de la parvovirose canine (Lecoindre P et al., 2010)

Origine parasitaire	Helminthes : ascaridiose, ankylostomose
	Protozoaires : coccidioses
Origine infectieuse	Virus : Coronavirose, rotavirose
	Bactéries: Eschérichia coli, Clostridium perfringens, Campylobacter sp, salmonelles
Origine immunitaire	Gastroentérite hémorragique idiopathique
Origine toxique	Intoxication alimentaire : nourriture avariée, AINS, ...
Origine alimentaire	Changement alimentaire brutal
Origine extra-intestinale	Pancréatite

## II.4. Diagnostic de laboratoire

### II.4.1. Méthode ELISA

#### II.4.1.1. Principe

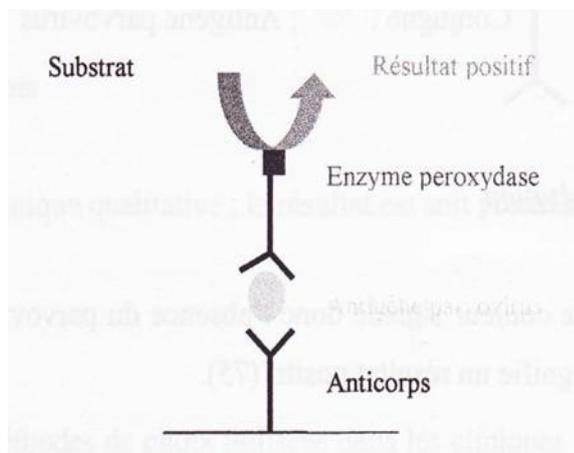
Le prélèvement est un écouvillon fécal dilué dans un tampon fourni par le laboratoire. Post-mortem, un échantillon d'intestin peut aussi permettre un test ELISA.

##### ➤ ELISA « sandwich »

L'antigène viral recherché est pris en sandwich entre 2 anticorps. On utilise le principe de fixation du virus aux anticorps spécifiques. Le premier anticorps est anti-parvovirus, fixant n'importe quel parvovirus présent dans l'échantillon. Une fois l'antigène fixé, le complexe reçoit « un conjugué », c'est-à-dire un deuxième anticorps anti-parvovirus marqué par une peroxydase. L'apport du substrat de cette enzyme révèle la réaction spécifique anticorps-antigène (FIGURE 18). La couleur bleue signale un résultat positif. Il est confronté aux témoins positif et négatif pour vérifier la validité du test.

Il existe un test ELISA sur phase liquide ou solide des selles, utilisant des anticorps monoclonaux ou un antisérum poly clonal, qui permet un diagnostic rapide (FIGURE 35). Ce test a été utilisé dans une étude de (Vieira J et al.2008) pour détecter la présence de parvovirus en clinique chez des chiots. Ces résultats

ont été ensuite confirmés par PCR en temps réel et on a donc pu établir une sensibilité pour ce test rapide de 82,76% par rapport à la PCR.

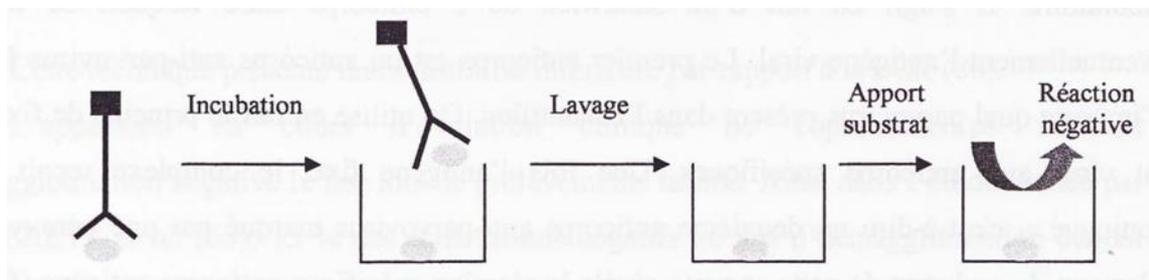


**Figure 18:**Diagnostic différentiel de la parvovirose canine (Lecoindre P et *l al.*, 2010)

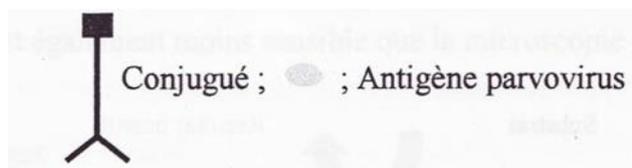
➤ ELISA compétitif

L'échantillon de matières fécales est mélangé avec une quantité suffisante de conjugué. Après une courte incubation, le mélange est transféré dans un puits sur lequel est fixé des antigènes du parvovirus canin. Si l'échantillon à tester contient du parvovirus, le conjugué s'est fixé au virus et il n'est plus disponible pour réagir avec l'antigène fixé sur les puits. Le puits est nettoyé pour éliminer les conjugués non fixés et le substrat de l'enzyme est ajouté. Un changement de couleur signale donc l'absence du parvovirus canin. (Vollmer H. 2005).

(FIGURE 34



Légende :



**Figure 34 :** Principe du test ELISA compétitif. D'après (Vollmer H.2005)

#### II.4.1.2. Intérêt

La méthode ELISA compétitrice présente une meilleure sensibilité que le test sandwich et une meilleure reproductibilité. Le seuil de détection est de 104 à 105 DCIT50 soit un titre hémagglutinant compris entre 320 et 640. La sensibilité est de 87%. (Vieira J et al ;2008)

C'est l'une des méthodes de choix utilisées dans les cliniques vétérinaires. Le support présenté sous forme de kit est adapté pour les praticiens.

Un « canine parvovirus test kit » ayant une bonne spécificité vis-à-vis des parvovirus canin, félin, porcine, bovine et ovine a été élaboré par (Lachretz A et Lejour A ;1990). De plus, il n'y a pas de réaction croisée avec le virus de la maladie de Carré, les Leptospires ou avec l'hépatite de Rubarth. Ce test rapide est SNAP parvo antigen test (Idexx), basé sur des anticorps pouvant détecter les antigènes de CPV à partir d'échantillons fécaux. Le résultat est disponible en 15 min, ce qui permet la mise en place d'un traitement précoce. De plus, cette technique fiable ne dépend ni de la

viabilité des virus ni de ses propriétés hémagglutinantes. Les résultats sont clairs et faciles à interpréter, le coût reste raisonnable : pour SNAP PARVO, les 5 tests

par coffret peuvent être conservés à température ambiante et représentent un coût de 78,49 € soit 15 € par test. (FIGURE 19)



**Figure 19** :Snap parvo, test rapide. D'après IDEXX laboratories, (2007)

(Schmitz S et *al.*, 2009) tente dévaluer la confiance que l'on peut accorder à ces tests en comparant leurs résultats de chaque type de test rapide (SNAP parvo antigen test, FASTest parvo strip et Witness parvo card) à ceux d'une PCR et d'une visualisation par microscopie électronique. La spécificité se révèle bonne (92.2 à 100%) alors que la sensibilité apparaît comme médiocre avec 15.8 à 26.3%. Ces tests sont donc intéressants dans le cadre d'un diagnostic différentiel de gastro- entérite. Si le résultat est positif, l'animal a probablement une parvovirose mais une confirmation par PCR est tout de même conseillée. Si le test est négatif, on ne peut pas exclure cette maladie. L'on doit alors reconsidérer le tableau clinique mais surtout réaliser obligatoirement une PCR pour pouvoir assurer que l'animal n'est pas infecté par le parvovirus.

### II.4.1.3. Limites

Un risque de faux négatifs est connu pour ces tests rapides dont le résultats doit alors toujours être confirmé par un test de laboratoire.

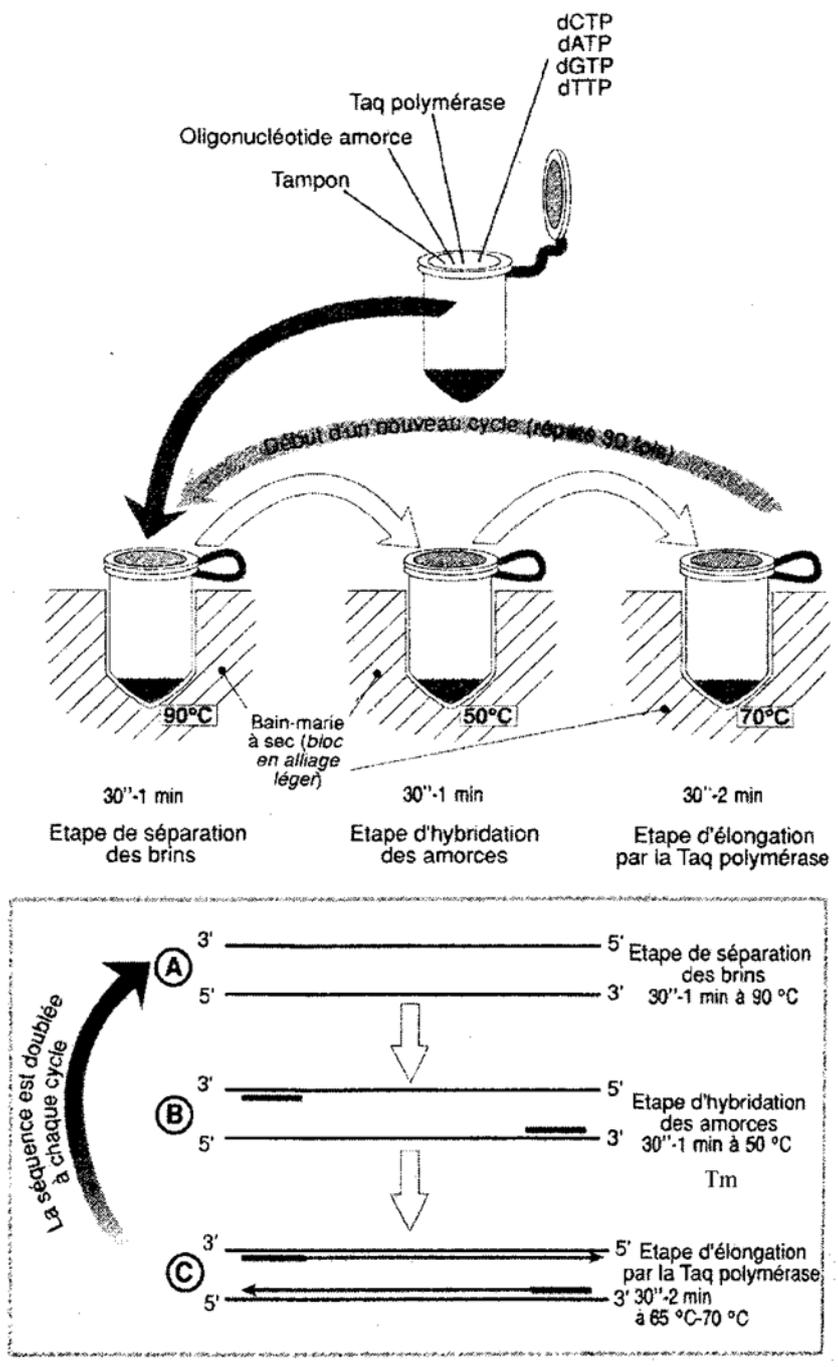
Il existe, dans de rares cas, des faux positifs dus à la présence d'une activité enzymatique intrinsèque aux matières fécales. C'est une technique qualitative uniquement.

## II.4.2. Polymerase Chain Reaction

### II.4.2.1. Principes généraux

La PCR est une technique permettant l'amplification de séquences spécifiques d'ADN. La PCR conventionnelle va permettre la détection de l'ADN viral dans les fèces tandis que la PCR en temps réel permet aussi de quantifier cet ADN viral. Seul un laboratoire spécialisé peut réaliser ces tests.

Principe de réalisation d'une PCR



44

Figure 20 :La technique PCR. D'après (Polycopié de Génétique, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2006/2007)

### **II.4.2.2. Sensibilité et spécificité**

La technique PCR possède une grande sensibilité et une grande spécificité, ce qui la rend particulièrement intéressante pour le diagnostic de la parvovirose. Elle permet la distinction entre les différents variants du Parvovirus canin, et ce jusqu'à 54 jours post inoculation. Elle permet aussi de différencier les faux-positifs dus à la vaccination, notamment grâce à la PCR en temps réel. Cependant, elle ne peut pas se faire en clinique. Elle semble particulièrement intéressante en seconde intention, lors de résultats négatifs des tests rapides à disposition du praticien (Greene CE et Decaro N.2012).

### **II.4.3. Autres outils diagnostiques**

#### **II.4.3.1. Histologie**

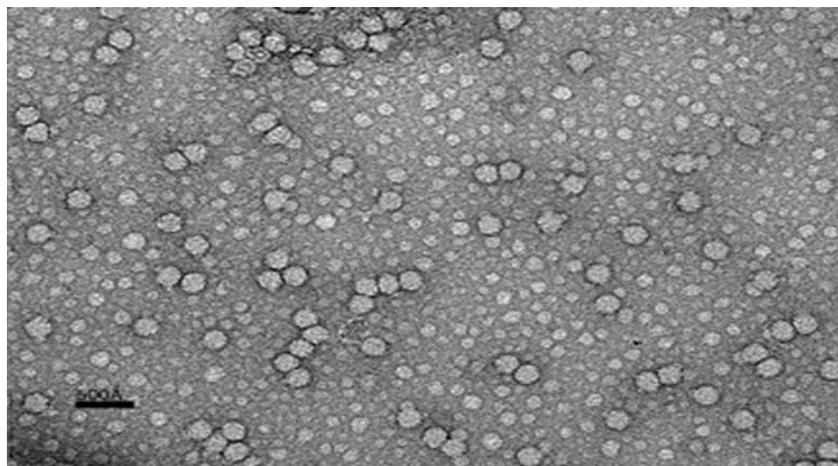
Il est possible d'utiliser des méthodes d'immunofluorescence ou immunohistochimie pour détecter la présence de particules virales dans les différents organes, comme l'immunofluorescence indirecte ((Greene CE et Decaro N.2012). La technique consiste à utiliser un premier anticorps monoclonal spécifique d'un antigène viral puis un second anticorps polyclonal associé à une molécule fluorescente et spécifique de ce premier anticorps. Pour ce type de détection, la langue et l'intestin sont des organes particulièrement intéressant à étudier (McKnight CA et *al.*, 2007).



**Figure 21:**Apparence caractéristique de l'intestin grêle marqué par immunofluorescence chez un animal atteint de parvovirus. D'après (Savic Jvedenis S et al., 2006)

#### II.4.3.2. Visualisation du virus

La visualisation du virus au microscope électronique est possible. Le virus crée des corps d'inclusion intranucléaire dans certaines cellules, comme les cellules basales de l'épithélium pluristratifié de la langue. Ces corps sont souvent basophiles, repoussant la chromatine contre la membrane nucléaire (Matsui T et *al.*, 1993). Cette technique reste peu utilisée pour le diagnostic courant de la parvovirose car elle demande un matériel spécifique coûteux et dépend de l'intégrité des particules virales.



**Figure 22:**Parvovirus canin en microscopie électronique avec un excès de TfR pour lier et agréger les virus. D'après (Hafenstein F et al., 2007)

### II.4.3.3. Sérologie

La détection d'anticorps anti-Parvovirus dans le sang n'est pas une méthode de choix pour le diagnostic de la parvovirose car de nombreux chiens malades sont vaccinés ou ont déjà rencontré le virus. Il est impossible de savoir si l'infection est présente au moment du test.

De même, la détection des antigènes viraux dans le sang est souvent vaine du fait de la virémie transitoire (Greene CE et Decaro N., 2012).

Le Parvovirus canin est un virus qui connaît des mutations fréquentes, se traduisant par l'apparition de nouveaux variants. Cette particularité fait de lui un virus encore largement répandu malgré les protocoles de vaccination mis en place. Par son tropisme particulier pour des cellules à fort pouvoir de division, le Parvovirus canin est à la fois à l'origine d'un déficit immunitaire par leucopénie (atteinte du système

immunitaire) et d'une gastro-entérite hémorragique (atteinte des entérocytes), à l'issue parfois mortelle. Grâce au test de détection disponible en clinique, le diagnostic est souvent rapide et permet de mettre en place un plan thérapeutique dans les plus brefs délais.

### II.4.3.4. Hémagglutination

On applique les propriétés d'hémagglutination du parvovirus canin sous certaines conditions de température et de pH.

Le résidu 323 de la protéine de capsid VP2 détermine le pouvoir d'hémagglutination.

Le parvovirus canin semble capable d'agglutiner les globules rouges de porc, de singe rhésus et de chat avec une réaction optimale à un PH de 7.2 et à une température de 4°C.

L'hémagglutination permet la détection du virus du 7<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour. Cette propriété est mise à profit pour le diagnostic de la parvovirose :

- Soit par test d'hémagglutination qui permet de détecter la présence du virus. L'activité d'hémagglutination estime la quantité d'hémagglutinines virales présentes dans les selles et donne donc un diagnostic.  
L'hémagglutination permet aussi de quantifier le virus par colorimétrie, (Trevor W et *al.*, 1996). Le titre hémagglutinant maximal est obtenu après 4 jours d'incubation et reste constant au-delà de cette limite.
- Soit par un test d'inhibition de l'hémagglutination qui permet de titrer les anticorps sériques.

On utilise généralement une suspension d'érythrocytes de porcs à 1%. Les érythrocytes de porcs sont les plus faciles à se procurer mais ils s'hémo lysent souvent durant leur conservation et s'agglutinent spontanément pour un pH inférieur à 6,5. Ils peuvent être conservés à 4°C pendant maximum 7 jours.

On récolte le surnageant d'un échantillon de fèces de l'animal suspect de parvovirose, homogénéisé dans du PBS et centrifugé. On mélange le surnageant et la suspension érythrocytaire à volume égal dans des puits. L'ensemble est incubé à 4°C pendant 4h. La solution virale subit des dilutions en série de 2 en 2 (1/2, 1/4, 1/8...). Les résultats sont exprimés en titre hémagglutinant : le titre viral correspond à l'inverse de la dernière dilution qui permet une agglutination totale des érythrocytes de porc. (DECARO et *al.*, 2006 c).

L'obtention des résultats est assez rapide, environ 4H. En premier, l'hémagglutination peut être choisie. La sensibilité est de 87% et est meilleure pour de fortes concentrations virales. En effet, à faible concentration virale, des faux négatifs sont induits par les anticorps fécaux qui inhibent la liaison du virus sur les érythrocytes.

Une étude menée par (Savic Jvedenis S et *al.*, 2006 ) montre la confiance que l'on peut accorder à ce test. Le premier jour de l'apparition des symptômes, le test détecte la présence du virus dans les selles de 100% des chiots malades. Cependant, les jours suivants, la sensibilité décroît. En effet, l'excrétion virale est maximale dans les fèces le premier jour de l'expression des symptômes.

La spécificité est de 63% c'est pour cela qu'un test d'inhibition de l'hémagglutination complète souvent ce diagnostic car les réactions non spécifiques sont fréquentes (hémagglutinines non virales). Des faux positifs peuvent donc fausser les résultats de ce test.

La valeur prédictive positive est de 51% et la valeur prédictive négative est de 93%. Ce test est donc plus fiable dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion. (Vollmer H ;2005)

Cette technique présente une sensibilité inférieure par rapport à la PCR, à l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et à microscopie électronique. Les copro-anticorps inhibant l'hémagglutination engendrent des faux négatifs lors de prélèvements



# ***Traitement & Prophylaxie***

## a) TRAITEMENTS ET PRONOSTIC

### I.1. Traitement médical symptomatique

Le traitement médical consiste principalement en un traitement symptomatique pour éviter les pertes protéiques et hydriques souvent responsables de la mort des animaux atteints. L'animal est placé en soins intensifs mais isolé des autres animaux, dans un chenil pour les contagieux. Les soigneurs doivent respecter strictement les règles d'hygiène relatives aux maladies contagieuses dès qu'il y a suspicion de parvovirose.

Le traitement est fondé essentiellement sur la réanimation médicale commune aux diarrhées aiguës, aux vomissements et à la déshydratation. (Morailon A ;1982)

- Une diète hydrique d'au moins 24H permet de laisser les organes digestifs au repos. L'alimentation peut être reprise progressivement lorsque l'état de l'animal le permet. Les repas, hyper digestes et pauvres en graisses, doivent être fractionnés et donnés en petite quantité. Si l'animal refuse de s'alimenter, une sonde naso-oesophagienne peut permettre un gavage régulier.
- Une réhydratation par voie parentérale doit être mise en place impérativement. L'état d'hydratation est apprécié par la persistance du pli de peau et l'enfoncement des globes oculaires. Une augmentation de l'hématocrite signe également une déshydratation. Le choix du soluté perfusé se fait en fonction du ionogramme et du type de déshydratation (intra ou extracellulaire). L'animal est perfusé le plus souvent avec du NaCL 0.9% complétement en potassium en fonction de la kaliémie ou avec du Ringer Lactate. Le débit correspond à son débit d'entretien (60ml/kg/h) plus celui

pouvant compenser le pourcentage de déshydratation de l'animal et les pertes estimées.

- Un des anti-émétiques suivant est administré au moins deux fois par jour :
  - ◆ Métopimazine (VOGALENE®), anti-vomitif central (dérivé des phénotiazines), à la posologie de 0,25 à 1 mg/kg deux fois par jour PO, IV, IM.
  - ◆ Dompéridone (MOTILIUM®), anti-vomitif central et périphérique, à la posologie de 0,5 mg/kg deux fois par jour PO.
  - ◆ Bromure de Prifinium (PRIFINIAL®), anti-vomitif périphérique et anti-diarrhéique (anti-cholinergique), à la posologie de 1 mg/kg/j IV, IM, SC ou 5mg/kg/j PO.
  
- Des anti-diarrhéiques sont parfois administrés mais leur utilisation est déconseillée par les gastro-entérologues car la diarrhée n'est pas due à une augmentation de péristaltisme lors de parvovirose or ils inhibent les contractions péristaltiques, ce qui augmente la durée du transit.
  
- Des anti-acides type Ranitidine (AZANTAC®, 10mg/kg) ou Cimétidine (TAGAMET®, 0,5à 2 mg/kg) sont administrés IV ou PO deux à trois fois par jour.
  
- Les pansements gastriques sont largement utilisés mais n'ont pas prouvé leur efficacité dans ce genre d'affection :

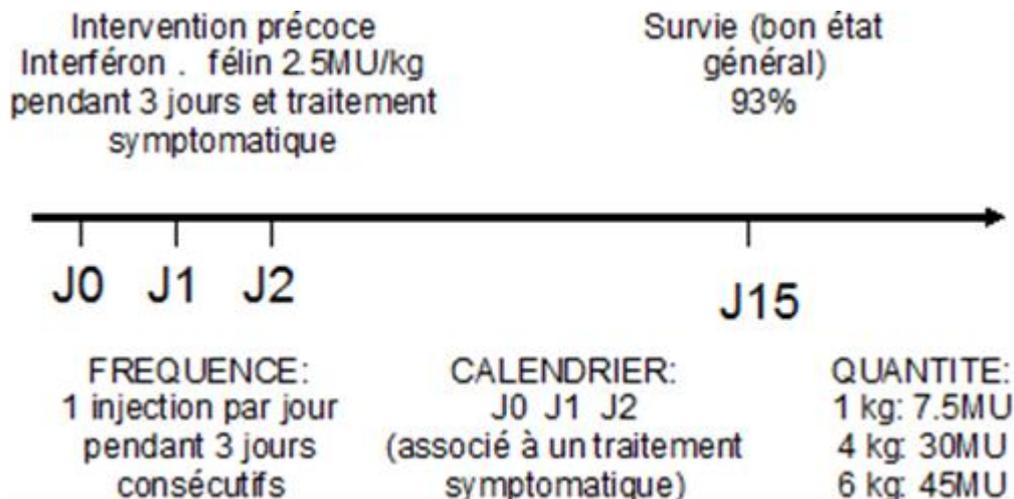
- ◆ Phosphate d'aluminium (PHOSPHALUVET®), pouvoir adsorbant, protecteur de muqueuse gastrique, lutte contre l'hyperacidité, à la posologie de 1 mL/kg trois fois par jour PO.
  - ◆ Sucralfate (ULCAR®), cytoprotecteur, à la posologie de 1/2 à 1 comprimé ou sachet trois fois par jour PO.
- Un pansement intestinal est donné PO pour stopper la diarrhée :
- ◆ Kaolin Pectine (KAOPECTATE®), pouvoir adsorbant des virus et des toxines bactériennes, protecteur de muqueuse intestinale, à la posologie de 5 à 30 mL en fonction du poids de l'animal deux fois par jour PO.
  - ◆ Smectites (SMECTA®, DIARSANYL®), pouvoir adsorbant des virus et des toxines bactériennes, absorption des liquides, pansement intestinal, à la posologie de 1 sachet pour 10 kg ou 1 à 10mL par animal deux fois par jour PO.
- Une antibiothérapie large spectre (Céfalexine 15mg/kg deux fois par jour où Amoxicilline et acide clavulanique 12,5mg/kg deux fois par jour ou gentamycine 2 à 4 mg/kg deux fois par jour) est donnée par voie générale pour limiter les surinfections par passage des bactéries à travers la muqueuse intestinale. En effet, des bactéries comme E. Coli sont régulièrement isolées dans les sérums de chiens atteints de parvovirose.
- Un antibiotique local type Métronidazole (FLAGYL®) peut être administré par voie rectale ou orale trois fois par jour à la posologie de 2,5mg/kg pour limiter les surinfections.
- L'utilisation d'AINS n'est préconisée qu'en cas de forte probabilité de septicémie ou de choc endotoxinique, une fois la volémie rétablie.

- L'utilisation de sérum anti-endotoxines est controversée. ( Dimmit R ;1991) a montré une corrélation significative entre le taux de survie des chiots atteints de parvovirose et le traitement avec du sérum anti-endotoxine d'origine équine (ENDOSERUM®, IMMVAC®). La posologie optimale est de 2ml/kg et le sérum doit être administré simultanément à la prise d'antibiotiques. Il existe un risque de choc anaphylactique, limité si le sérum est injecté lentement et dilué. Il semblerait que les anticorps anti T.N.F.alpha participent aussi aux effets bénéfiques.
  
- L'administration d'un sérum hyper-immun issu de chiens guéris de la parvovirose doit encore faire l'objet de recherches. La meilleure source est un chien sain ayant été affecté par le parvovirus six mois plus tôt. Il est administré à la posologie de 8 à 10 ml/kg IV. Il est recommandé chez les races à risque telles que le Rottweiler.
  
- L'administration du facteur humain « granulocyte-colony stimulating factor » ou G-CSF (NEUPOGEN®), à la posologie de 5µg/kg/j en SC deux à trois fois, est indiqué dans les cas sévères de neutropénie. Il est utilisé par exemple chez des patients subissant une chimiothérapie ou atteints de HIV. Il permet la mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant. Ce traitement controversé permettrait de diminuer le taux de mortalité et la durée d'hospitalisation des chiens mais son coût est élevé. (Monet E. 2001)

## I.2. Traitement antiviral

Un traitement à l'interféron oméga (IFN  $\Omega$ ) est de plus en plus utilisé à la posologie de 2.5Millions d'unités/kg/j pendant 3 j en IV chez des chiots de 1 mois ou plus. (**FIGURE 39**). Il est efficace mais très coûteux. Attention, il ne faut pas vacciner pendant et après le traitement jusqu'à un rétablissement complet de l'animal. L'IFN  $\Omega$  est une cytokine avec une glycoprotéine monomérique dont la structure est proche des IFN  $\beta$  et  $\alpha$ . Le mode d'action n'est pas parfaitement connu mais il pourrait impliquer l'augmentation des défenses non spécifiques de l'organisme. Il agit par inhibition des mécanismes de réplication interne des cellules infectées en détruisant l'ARNm viral et en inactivant les protéines nécessaires à la traduction. (Martin V et *al.*, 2002) ont étudié l'efficacité thérapeutique de l'interféron dans

une expérimentation en double-aveugle sur 10 chiens atteints de parvovirose après inoculation. Les chiens traités à l'interféron montraient alors une amélioration significative de leur score clinique et recouvraient rapidement leurs poids initiaux. De plus, l'interféron  $\Omega$  permet de réduire par 3 ou 4 le taux de mortalité et encore plus chez les animaux non vaccinés. Il n'y a pas d'effet secondaire mais le frein reste son prix élevé.



**Figure 23** : Protocole de traitement à l'interféron Oméga Félin. D'après VIRBAC Virbagen ND.

(Ishiwata K *et al.*, 1998) montre les effets cliniques de l'IFN  $\Omega$  recombinant du chat chez des chiots de 3 à 4 mois infectés expérimentalement par CPV-2.. L'interféron  $\Omega$  recombinant félin est produit dans des larves de verre à soie à l'aide d'un Baculovirus vecteur. Une unité  $\Omega$  /kg/j est administré IV à ces chiens pendant 3 jours consécutifs à partir du quatrième jour post-inoculation et

Du liquide physiologique est administrée au groupe témoins. Le groupe témoin présente toujours de forts signes cliniques après injection tandis ce que le groupe traité à l'interféron le matin présente une amélioration des signes cliniques, dont un arrêt de la diarrhée, dès le soir. L'IFN  $\Omega$  recombinant du chat permet donc une amélioration rapide des symptômes et en particulier de l'entérite causée par CPV-2.

(Kuwabara M et *al.*, 2006) montre l'action de l'IFN  $\Omega$  (KT 80 recombinant du chat) chez 14 chiens sains et 13 chiens atteints naturellement de parvovirus. Une unité  $\Omega$  /kg/j est administré IV à ces chiens pendant 3 jours consécutifs. Des échantillons sanguins sont récoltés à 1 h et à 3 h après injection. Chez les chiens sains, l'activité phagocytaire des cellules sanguines est largement augmentée à 3 h ; l'activité des macrophages diminue légèrement à 1h mais est multipliée par 2 à 3 h ; l'activité des lymphocytes sanguins périphériques (PBL), et en particulier des natural killers (NK) augmente elle aussi. Les chiens CPV positifs sont classés en trois catégories en fonction de leur taux de globules blancs avant traitement. Le groupe présentant le plus fort taux de GB présente la même augmentation d'activité que les chiens sains. Deux chiens sur sept de ce groupe voient leur activité chuter après trois heures, leurs symptômes s'aggravent et ils meurent. Le taux de survie de ce groupe est de 72.5%. Dans le deuxième groupe, tous les chiens meurent sauf un et l'activité de leurs GB a tendance à diminuer une heure après l'injection. L'animal qui survie montre, lui, une augmentation de l'activité de son système immunitaire comparable à celle des chiens sains. Enfin, le troisième groupe qui a le plus faible taux de GB ne répond pas à l'injection, les chiens se dégradent et meurent tous au cours du traitement.

L'IFN  $\Omega$  exercerait donc des effets thérapeutiques non seulement par son action anti-virale mais aussi en stimulant de manière continue le système immunitaire des animaux infectés. Les animaux possédant encore plus de 5.103GB/ $\mu$ L présentent alors une amélioration de leurs symptômes et une baisse de la létalité.

### **I.3. Coût**

Le coût des soins d'un chien de 10 Kg dont le diagnostic de parvovirose est suspecté puis confirmé, revient à un total approximatif de 800€ comprenant (Moraillon., 1982) :

Une consultation d'urgence à 55 €,

Une hospitalisation d'une semaine à 175€ (25€ par jour),

Des examens complémentaires de laboratoire (hémogrammes, numérations formules sanguines, bilan biochimique, pression artérielle...) à 90€,

Un test rapide à 25€, Une analyse PCR à 50€,

Une radiographie abdominale à 50€, Une échographie abdominale à 100€, Une fluidothérapie à 110€,

La pose d'une sonde naso-oesophagienne à 50€,

Des médicaments pour un total approximatif de 150€.

Cette estimation ne tient pas compte des éventuelles complications pouvant engendrer un coût plus important et sans compter un traitement à l'interféron.

En effet, l'IFN  $\Omega$  est un coût conséquent dans le traitement d'une parvovirose. Par exemple, Virbagen oméga 10 MU contenant 5 flacons de 1 mL vaut 505.47€. Cela peut doubler le coût du traitement de la parvovirose : pour un chien de 10Kg, le traitement sur les trois jours consécutifs revient à 758,2 €.

#### **I.4. Pronostic**

Un ionogramme, une biochimie et une numération formule doivent être effectuées tous les deux jours pour pouvoir suivre l'état physiologique du patient et lui administrer au plus vite les traitements nécessaires si d'autres fonctions vitales se dégradent.

Concernant les animaux contaminés, en l'absence de traitements, la mort survient en 48 à 72H suite à l'hypovolémie ou aux complications (septicémie, CIVD). Un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement rapide favorisent le pronostic. Passé 48H, le pronostic s'améliore jusqu'à la guérison rapide et la convalescence qui surviennent en une semaine. Les chiots rescapés présentent un retard de croissance mais les adultes ne conservent aucune séquelle.

## II. MODALITES DE PROTECTION : LA PROPHYLAXIE MEDICALE

### a. Immunité maternelle et immunité vaccinale

Le principal problème de protection des chiots est la persistance d'anticorps maternels qui inhibent, suite à l'injection de vaccin, le développement d'une réponse immunitaire propre au chiot face au vaccin. Or, les anticorps maternels ne sont pas assez nombreux pour le protéger contre une infection virale car ils commencent à décroître : c'est la période critique (FIGURE 24).

#### i. Immunité maternelle

Une chienne immune transfère ses anticorps à ses chiots essentiellement via le colostrum et le placenta (TABLEAU 10). La quantité d'anticorps reçus par le chiot est directement proportionnelle au titre IHA de la mère. 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.

**Tableau 4:** Mode de transfert des anticorps maternels au chiot. D'après (Morailon ;1982)

anticorps des nouveaux nés			
% du titre en anticorps de la mère		% du titre en anticorps du chiot obtenu par voie colostrale	% du titre en anticorps du chiot obtenu par voie transplacentaire
avant la tétée	après la tétée		
5,7	60	90	10

Le titre maximal en anticorps maternels est atteint à 48h après la naissance puis la cinétique de décroissance logarithmique (FIGURE 24) est définie par l'équation suivante, (Moraillon ;1982)

$$\text{Log}_{10}(\text{titre IHA chiot}/\text{titre IHA mère}) = ax+b$$

Avec a=pente=-0,034

B=pourcentage théorique de transmission des anticorps maternels = -0,4 x= 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.

## ii. L'immunité vaccinale

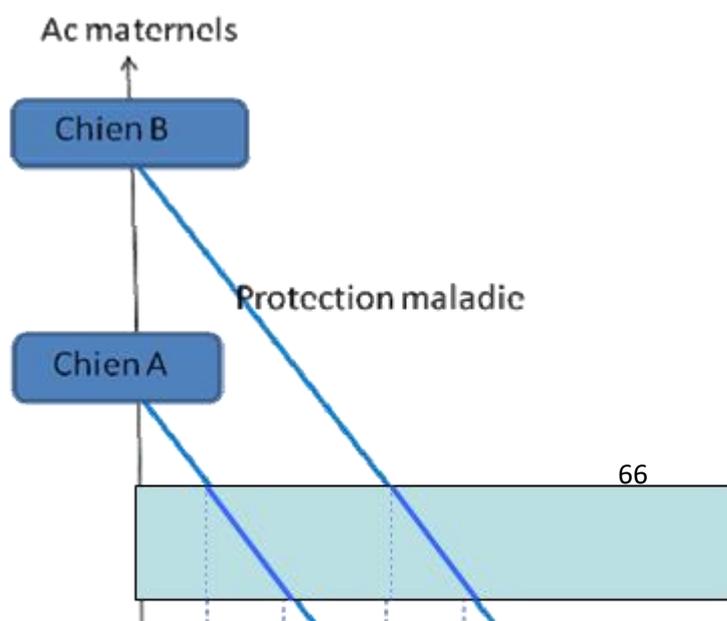
L'immunité vaccinale ne peut donc se mettre en place que si la concentration des anticorps maternels anti parvovirus vaccinal est en dessous d'un seuil spécifique d'interférence. Le titre en anticorps juste inférieur à ce seuil correspond au moment optimal pour la vaccination. Ainsi, l'écart entre le seuil de protection et le seuil d'interférence est la Période Critique. (FIGURE 24).

Il semble que le titre en anticorps maternels seuil, mesuré par IHA, interférant avec l'immunité vaccinale soit de 1/20e. Cependant, une faible quantité d'anticorps maternels résiduels (titre IHA < 10) est capable d'interférer avec la vaccination et peut être inférieure au seuil de détection IHA.

La vaccination échoue alors. Les chiots sont protégés contre l'infection à partir d'un titre en anticorps maternels IHA de 1/80e. Donc entre ces deux titres seuil, les chiots ne sont ni protégés par les anticorps maternels ni par la réponse vaccinale. C'est souvent au cours de cette période, entre 2 et 5 semaines, que les chiots sont contaminés et déclenchent une parvovirose fatale. (Waner T et al., 1996).

Un titre en anticorps inhibant l'hémagglutination supérieur ou égal à 80 est donc considéré comme protecteur. Des titres compris entre 10 et 80 IHA empêchent le développement de la maladie mais pas l'infection et un titre IHA inférieur à 10 entraîne une parvovirose clinique.

Log10 titre



**Figure 24:** La période critique en fonction du temps. D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, (2006/2007)

Seuil de protection contre la maladie

Seuil d'inhibition du vaccin

On constate que la période critique varie d'un chiot à l'autre. En effet, sur la (FIGURE 24), le chien A aura une vaccination efficace dès 1,5 mois alors que le chien B sera protégé par le vaccin seulement à 2,5 mois. La plupart du temps, les chiots nés de mères séronégatives répondent correctement à la vaccination entre un et deux mois. Par contre, les chiots possédant une immunité passive résiduelle au moment de la vaccination ne s'immunisent pas, quelque soit le type de vaccin. La réponse à la vaccination n'est possible que 2 à 4 semaines après la séronégativisation du test IHA, soit à l'âge de 3 mois.

Ainsi, on conseille de vacciner les chiots dès 6 semaines puis à 10 semaines et enfin à 14 semaines.

Une étude menée par (Waner T et *al.*,1996) mesure le titre en anticorps dirigés contre le parvovirus canin chez 10 mères et 40 chiots afin de mettre en place un test rapide pour évaluer si les animaux sont protégés contre le virus. Ce test serait utile durant la phase critique, entre 6 et 16 semaines, phase durant laquelle la protection vaccinale est aléatoire. Les mères sont vaccinées avec un vaccin vivant modifié atténué entre le 30e et le 40e jour de gestation. Les chiots sont vaccinés avec le même vaccin à 6 et 9 semaines. Le titrage en anticorps des mères est réalisé par test ELISA

et par IHA sur du sang prélevé à 55 jours de gestation. Les mêmes techniques sont utilisées sur le sang des chiots prélevé le 1er jour puis aux semaines 2, 4, 6, 9, 12, 16 et 18. Le test ELISA est réalisé sur un support Coombs où est présent l'antigène CPV-2. Le sang est dilué à 1/20e, disposé dans les cupules, incubé pendant 5 minutes et après deux lavages, les anticorps fixés sont révélés par un ligand. Toutes les mères vaccinées présentent un titre en anticorps protecteur et les chiots reçoivent cette immunité. On constate que les anticorps maternels décroissent de manière exponentielle chez les chiots. 47% des chiots vaccinés à la 6e semaine ont une immunité vaccinale suffisante (supérieure à 1/40e), 97% sont protégés après le vaccin à 9 semaines et enfin 100% des chiots sont protégés à 20 semaines. La vaccination fonctionne chez 39% des chiots ayant un titre en anticorps maternels de 1/10e alors que 5% des chiots ayant un titre en anticorps maternels de 1/80e sont protégés. La technique du kit ELISA offre l'opportunité de réaliser un protocole vaccinal adapté en fonction de l'immunité du chiot. Cependant, cette technique est moins sensible que l'hémagglutination qui demande des manipulations de laboratoire poussées.

Les échecs de vaccination face au parvovirus peuvent donc être expliqués de différentes manières :

- D'une part, les chiots peuvent être infectés par le virus durant la période critique, avant que l'immunité vaccinale soit effective et après que les anticorps maternels aient disparu.
- Un défaut dans la vaccination des mères peut aussi être à l'origine d'infections des chiots qui n'ont alors pas l'immunité maternelle.

En conclusion, La réceptivité du chiot au parvovirus est d'autant plus précoce que la mère possède au moment de la mise bas un titre en anticorps faible, que l'ingestion de colostrum par le chiot est restreinte ou tardive, que l'exposition au parvovirus est fréquente, que le chiot reçoit des injections vaccinales trop précoces.

## **b. Les Vaccins**

Un animal infecté et survivant à la maladie développe une immunité acquise solide qui le protégera à vie contre le parvovirus. Cette immunité se traduit par une protection vis-à-vis de l'épreuve virale avec absence d'excrétion dans les selles. De manière similaire, la vaccination entraîne le développement d'une immunité protectrice et semble donc être une bonne méthode de prévention.

Pour avoir un vaccin performant, plusieurs paramètres sont à prendre en compte car ils peuvent influencer la réponse vaccinale : le titre en virus vaccinal, le degré d'atténuation virale, le mode d'administration, la capacité antigénique de la souche.

### **i. Vaccins hétérologues à base de FPV**

Historiquement, on utilisait les vaccins contre la panleucopénie féline inactivés au formol ou atténués pour protéger les chiens contre le parvovirus canin. Le protocole consistait en deux injections à 15 jours d'intervalle. Une lymphopénie pouvait être provoquée par cette vaccination.

#### **1. Vaccin inactivé**

Des études récentes menées par (Ikeda Y *et al.*, 2002) ont montré que les vaccins à base de souche FPV inactivée protègent les chiens et les chats contre les souches de CPV-2a/2b quinze jours après l'injection. Une étude sur la neutralisation croisée des anticorps induits par ces souches de FPV inactivées sur des chats vaccinés montre que des anticorps contre CPV-2a, 2b et 2c sont produits mais en quantité trop faible pour assurer une protection contre ces souches. Ainsi, les vaccins inactivés sont peu efficaces contre CPV-2 et peuvent engendrer des infections sub-cliniques à l'origine d'excrétion virale dans les selles, source de contamination pour les autres animaux.

Cependant, les chats sont aujourd'hui encore parfois vaccinés avec des souches de FPV inactivées même si l'efficacité contre CPV-2a/2b est faible car ces dernières sont peu pathogènes dans cette espèce. Les vaccins à base de FPV ont été conservés car ce sont les

seuls à protéger contre la Panleucopénie féline. En effet, les vaccins à base de CPV-2a ou 2b ne protègent pas contre le typhus. Cependant, l'arrivée de CPV-2c pathogène chez le chat pose un problème. Ainsi, un vaccin à base de CPV-2c chez le chat pourrait peut-être permettre une protection contre FPV et les souches de CPV-2.

## 2. Vaccin vivant atténué

Des vaccins vivants atténués à base de FPV sont aujourd'hui majoritairement utilisés. L'efficacité est fonction de la dose injectée : 105,7 DCIT<sub>50</sub>/dose permet d'obtenir une immunité chez 43% des chiens d'après (Pollock R et Coyne M ;1993). Des titres en anticorps élevés se développeraient uniquement lorsque le vaccin se réplique. Or, la réplication vaccinale est limitée

Comparée à celle qui survient lors d'une infection naturelle. L'échec de la vaccination avec un vaccin FPV atténué s'explique par la persistance des anticorps maternels chez le chiot et par une protection croisée suffisante contre les souches CPV-2a, 2b et 2c. Les chiens vaccinés avec des souches de FPV atténuées ne représentent pas une source d'infection car la quantité excrétée dans les selles est minime.

L'inconvénient majeur avec ce type de vaccin est la quantité nécessaire pour induire une immunité qui est égale à 1000 fois la dose nécessaire avec un vaccin à base de CPV.

### ii. Vaccins homologues à base de CPV-2

Aujourd'hui, la plupart des vaccins utilisés dans le monde sont des vaccins homologues à base de cultures d'une des souches de parvovirus canin.

## 1. Vaccin inactivé

Des vaccins contenant la première souche découverte, CPV-2, inactivée ont été étudiés mais la cinétique de mise en place des anticorps est longue et le taux d'anticorps décline rapidement après 3 semaines. Avec l'utilisation du CPV-2 inerte, il faudrait plusieurs injections même après 12 semaines d'âge. Ainsi, la durée de l'immunité obtenue avec ce type de vaccin est bien inférieure à celle obtenue avec des vaccins homologues atténués.

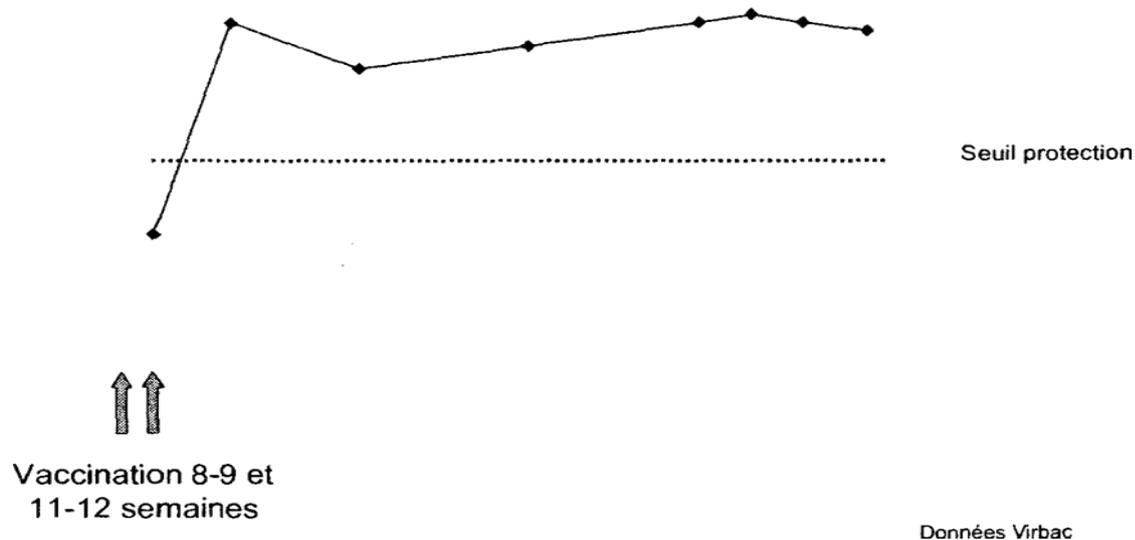
## 2. Vaccin vivant atténué conventionnel

Des vaccins à base de CPV-2 canin isolé ont été créés par James Baker Institute for Animal Research, New York State College of Veterinary.

### a. Particularités

(Carmichael et *al.*, 1994) ont montré dans une étude que tous les chiots vaccinés avec un titre en virus vaccinal supérieur ou égal à 101,2 DCIT<sub>50</sub>/mL ont développé des titres IHA protecteurs. En pratique, les vaccins contiennent 103,2 à 105,2 DCIT<sub>50</sub>/dose. Le titre en anticorps neutralisant est maximal 14 jours après la vaccination et protège dès 7 jours post vaccination. (FIGURE 25).

L'efficacité du vaccin est grande chez les animaux séronégatifs mais elle diminue proportionnellement au taux d'anticorps pré-vaccinal. La durée de l'immunité est de 12 à 24 mois. L'innocuité est grande car des chiens vaccinés avec une dose 50 fois supérieure n'ont pas présenté de signe clinique.

**Cinétique des anticorps neutralisants après vaccination (n = 30)**

**Figure 25:** Cinétique des anticorps neutralisants après vaccination avec une souche CPV-2. (D'après Polycopié de Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2006/2007)

### b. Protocole vaccinal

Ce vaccin vivant atténué à base de souches de CPV-2 est actuellement administré à 6 ou 8 semaines puis toutes les 3 ou 4 semaines jusqu'à l'âge de 12 semaines. Pour les animaux âgés de plus de 16 semaines, une seule injection est pratiquée. Un rappel est conseillé un an plus tard puis tous les deux ans (trois ans peuvent être suffisants). Il semble même que des études aient démontré l'efficacité du vaccin à base de CPV-2 pendant 9 ans sans rappel chez les chiens vaccinés correctement dès leur jeune âge. (Schultz R et *al.*, 2009). (TABLEAU 6). Un test sérologique pourrait donc permettre de diminuer le nombre de chiens à revacciner. Les vaccins à base de CPV-2

Sont actifs contre les souches 2a, 2b et 2c mais n'engendreraient pas toujours une immunité suffisante face aux souches actuelles.

(Schultz R et al ;2009) montre que des vieux chiens vaccinés dès leur jeune âge ont une immunité suffisante pour les protéger même s'il est vrai que la réponse immunitaire s'affaibli

chez les animaux âgés. Par contre, un jeune adulte, mal vacciné à ses débuts, peut mourir d'une maladie virale contre laquelle il est sensé être protégé. Ainsi, il est important de suivre rigoureusement le protocole de primo-vaccination. Seulement 50% des chiens et 25% des chats sont correctement vaccinés aux Etats-Unis.

Un exemple de vaccin largement utilisé est NOVIBAC CHPPiL ND (INTERVET) qui protège contre le parvovirus en inoculant la souche atténuée de CPV-2 154, mais aussi contre la leptospirose, la maladie de Carré, le parainfluenza et l'hépatite de Rubarth. En effet, le vaccin CPV modifié peut-être utilisé en même temps que d'autres valences comme *Leptospira canicola* et *L. icterohaemorrhagiae*, Parainfluenza, Maladie de Carré et Hépatite de Rubarth.

(Vaccins vivants atténués commercialisés en France et fabriqués à partir d'une souche CPV-2 : PARVODOG ND, PARVIGEN ND, DOHYVAC ND, PRIMODOG ND, ENDURACELL PARVO ND, VANGUARD CPV ND, NOVIBAC PARVO-2 ND)

Les protocoles vaccinaux sont réévalués régulièrement aux Etats-Unis et la nouvelle version est publiée à l'intention des vétérinaires. Le protocole pour la parvovirose a été modifié en 2006. (TABLEAU 4)

**Table 1**  
2006 AAHA Canine Vaccination Guidelines<sup>1</sup> for the General Veterinary Practice

Vaccine <sup>2</sup>	Initial Puppy Vaccination <sup>3</sup> (≤16 weeks)	Initial Adult Vaccination (>16 weeks)	Revaccination (Booster) Recommendation	Comments and Recommendations <i>See the second page of the guidelines for definitions of core, noncore, and nonrecommended vaccines</i>
Canine Parvovirus (CPV-2) (MLV)	Administer at 6-8 weeks of age, then every 3-4 weeks until 12-14 weeks of age.	Two doses, 3-4 weeks apart. One dose is considered protective and acceptable.	After a booster at 1 year (unless manufacturer label recommends otherwise), revaccination once every 3 years or more is considered protective.	<b>Core:</b> Although annual boosters are recommended by some vaccine manufacturers, studies have shown protection against challenge (DOI) up to 7 years postvaccination with MLV vaccine. <sup>5,6</sup> Products with CPV-2, regardless of genotype (i.e., CPV-2, 2a, or 2b), all provide excellent protection against field isolates.
Canine Parvovirus (CPV-2) (killed)				<b>Not Recommended:</b> Killed parvovirus products have been shown to be susceptible to maternal antibody interference in puppies as old as 16-18 weeks. Multiple doses (2-5) may be required even in puppies older than 12 weeks. <sup>5</sup>

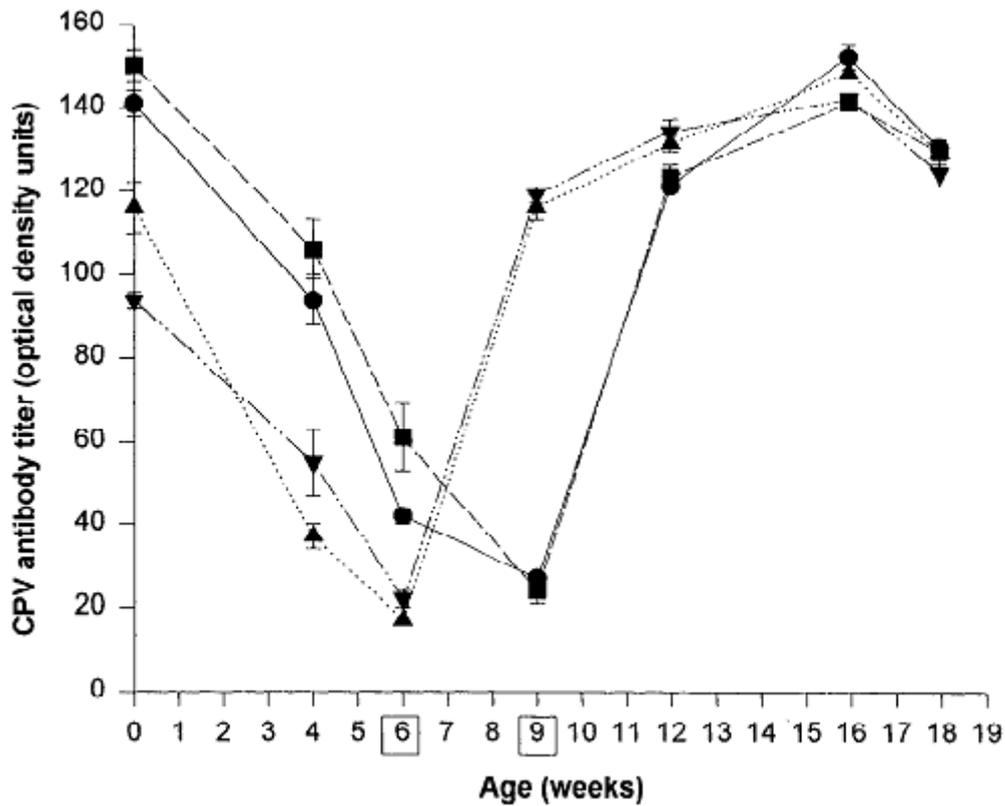
**Tableau 5 :** Mise à jour du protocole vaccinal aux Etats-Unis. D'après (AAHA Canine Guidelines<sup>1</sup> for the General Veterinary Practice 2006)

### c. Inconvénients

Ce type de vaccin peut engendrer une excrétion fécale potentiellement infectieuse. Des études ont montré que les chiens vaccinés avec un vaccin atténué sur passage sur cellules A72 présentent une excrétion du virus entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour post vaccination suffisante pour infecter des chiens mis en contact.

### d. Avantages

La quantité d'anticorps maternels interférant avec la vaccination dépend du type de vaccin. En effet, la période critique est plus longue avec un vaccin inactivé : 4 semaines contre 2 semaines avec un vaccin atténué. A l'heure actuelle, aucun vaccin n'est capable d'immuniser un chiot durant la période critique. (CARMICHAEL et al., 1994) met en évidence l'efficacité aléatoire du vaccin pendant la période critique chez quatre portées de chiots. (FIGURE 26). En effet, on constate que deux portées (▲ et ▼) ont une réponse immunitaire satisfaisante après la première injection, soit à 6 semaines, tandis ce que les deux autres portées (● et ■) ont une réponse immunitaire seulement après la seconde injection à 9 semaines.



**Figure 26:** Réponse vaccinale de quatre portées de chiots vaccinés avec Novibac DP, à 6 et 9 semaines. D'après (Carmichael et al ;1994)

Il existe cependant des études sur les vaccins atténués à haut titre afin de contrecarrer la période critique.

### e. Innocuité

- La mise en cause du vaccin à l'origine de la contamination a été exclue à de nombreuses reprises. Par exemple, (Doki M et al., 2006) isole à partir de prélèvements fécaux 7 souches de parvovirus de chiots infectés entre 60 et 90 jours. Après séquençage du génome de VP2 des 7 souches, on constate que la

souche CPV-2 utilisée pour le vaccin est très différente des souches retrouvées chez les chiots et ne peut donc être la cause de l'infection.

### 3. Vaccin atténué haut titre

Il a été créé d'après l'hypothèse selon laquelle la capacité à surpasser les anticorps maternels dépend du titre infectieux du vaccin, un vaccin atténué à haut titre. Une étude menée par (Burtonboy S et *al.*, 1991) montre que le taux de séroconversion est plus élevé avec un vaccin à plus haut titre chez des chiots de 4 à 11 semaines (100% avec un vaccin titré à 107,6 DCIT50 contre 92% avec un titre à 107,0 DCIT50). L'animal de 11 semaines est immunisé au bout de 7 à 14 jours après la vaccination malgré la présence d'anticorps maternels. Ainsi, 44% des chiots ayant un titre IHA > 32 présentent une séroconversion lors d'une vaccination à haut titre. Le taux de séroconversion est de 84% chez des chiots vaccinés à 8 semaines puis à 12 semaines malgré un titre en anticorps maternels élevé. De plus, l'immunité induite par ces vaccins à haut titre semble durer plusieurs années mais un rappel annuel est conseillé. L'excrétion fécale observée lors de vaccination atténué à haut titre reste faible.

Les vaccins à haut titre sont donc plus efficaces que les vaccins atténués conventionnels et ont permis de diminuer la période critique de 20 jours (car on augmente de 2 dilutions les titres IHA des anticorps maternels soit 32 et 64 contre < à 10 et 20 pour les conventionnels). Elle se situe donc

Entre le 40<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> jour pour les vaccins atténués à haut titre (contre 40<sup>ème</sup> au 70<sup>ème</sup> jour pour les conventionnels).

VANGUARD ND (PFIZER) est un exemple de vaccin vivant atténué haut titre aujourd'hui encore utilisé en clientèle pour son efficacité et son immunité longue durée.

Cependant, actuellement, il serait aussi intéressant d'utiliser des vaccins à base des nouvelles souches CPV-2a et 2b qui ont maintenant remplacé CPV-2.

### **iii. Vaccins incluant les nouvelles souches CPV-2a/CPV-2b**

Il était admis que la vaccination contre l'une des souches de parvovirus induisait une immunité croisée contre les deux autres souches mais des études ont montré que la protection induite n'est pas équivalente pour toutes les souches. De nouveaux types de vaccins vivants modifiés homologues à base de CPV-2a et 2b ont alors été étudiés.

#### **1. Le vaccin composé des souches CPV-2 (Cornell 780916) et CPV-2a :**

Ces souches sont atténuées, elles se répliquent mais ne provoquent pas d'infection. Il existe aujourd'hui peu de vaccin à base de CPV-2a même si elle reste la souche la plus fréquente en Europe.

#### **2. Le vaccin composé des souches CPV-2 (Cornell 780916) et CPV-2b :**

##### **a. Particularités**

Pour fabriquer ces vaccins, des souches virales de CPV-2b sont atténuées par 68 passages sur des cellules de reins de chats jusqu'à ce qu'un titre de cellules de 104,5 DCI50/mL. (MartellaV et *al.*, 2005). Les vaccins à base de CPV-2b sont largement utilisés aux Etats-Unis

et commencent à être utilisés en Europe. Ils ont aujourd'hui une AMM dans plusieurs pays européens et leur extension est recommandée.

(Pratelli A. et *al.*, 2001) révèle les différences significatives entre les titres en anticorps, mesurés par séroneutralisation, chez des chiots vaccinés avec un vaccin vivant atténué à base de CPV-2 ou avec un vaccin vivant modifié CPV-2b. Les titres en anticorps chez les chiots vaccinés par CPV-2 sont 30 fois plus élevés contre la souche virale CPV-2 que contre les souches virales CPV-2a et 2b (TABLEAU 5 A) alors que les chiots vaccinés avec le vaccin contenant CPV-2b présentent des titres en anticorps élevés face à toutes les souches de parvovirus canin. (TABLEAU 5 B) De plus, l'immunité après les deux injections à trois semaines d'intervalle est plus longue avec le vaccin CPV-2b.

**Tableau 6:** Résultats des tests de séroneutralisation face à CPV-2 et CPV-2b chez des chiots vaccinés avec des vaccins vivants modifiés CPV-2 (figure A) et CPV-2b (figure B). D'après (Pratelli et *al.*, 2001)

Figure A

Pup no.	Antibody titer	
	CPV2	CPV2b
1	320	<10
2	10,240	160
3	2,560	160
4	2,560	160
5	20,480	160
6	10,240	320
7	2,560	320
8	1,280	640
9	20,480	1,280
10	5,120	160
11	10,240	320
12	5,120	160
13	2,560	40
14	5,120	160
15	2,560	40
16	10,240	320
17	10,240	160
18	5,120	320
Mean	4,732	162

Figure B

Pup no.	Antibody titer	
	CPV2	CPV2b
19	1,280	640
20	640	640
21	640	640
22	1,280	1,280
23	1,280	640
24	5,120	2,560
25	640	2,560
26	1,280	1,280
27	2,560	640
28	2,560	640
29	640	1,280
30	640	1,280
31	640	1,280
32	640	1,280
33	640	2,560
34	320	1,280
35	640	1,280
36	640	1,280
Mean	940	1,138

(Ohshima T et *al.*, 2008) arrivent aux mêmes conclusions : les vaccins à base des nouvelles souches CPV-2b sont beaucoup plus efficaces actuellement que ceux à base de CPV-2. L'étude est basée sur le sérum de chiots sains de 8 semaines, jamais vaccinés et donc séronégatifs. On les vaccine deux fois à trois semaines d'intervalle avec un vaccin vivant modifié à base de CPV-2 pour un groupe et à base de CPV-2b pour un autre. Une prise de sang est réalisée trois semaines après la première injection et des dilutions sont réalisées pour titrer les anticorps par inhibition de l'hémagglutination. Les résultats montrent que les

anticorps obtenus après la première vaccination sont beaucoup plus efficaces pour le vaccin à base de CPV-2b. Cependant, les anticorps obtenus après la seconde injection sont identiques pour les deux souches vaccinales.

Le vaccin à base de CPV-2b apporte donc une protection plus précoce aux chiots et protège de manière correcte contre les trois souches de parvovirus. De plus, les souches CPV-2a et 2b ayant aujourd'hui remplacé le CPV-2, il semble maintenant essentiel d'induire une protection correcte contre ces deux souches.

### **b. Protocole vaccinal**

Le protocole vaccinal est le même que celui appliqué pour les vaccins vivants homologues atténués à base de CPV-2. C'est la valence parvovirose qui peut être associée à l'adénovirus canin de type 2, au virus de la Maladie de Carré, à la Leptospirose et à la rage. On peut commencer à vacciner à l'âge de 6 semaines et pendant toute la vie de l'animal, même durant la gestation. Les anticorps protègent dès 5 à 6 jours après la vaccination.

Quelques effets secondaires sans conséquence comme un prurit ou une inflammation au site d'injection ont été décrits. Des réactions d'hypersensibilité peuvent être observées occasionnellement. Les vaccins vivants modifiés à base de CPV-2b mis sur le marché en France sont CANIGEN PUPPY 2B ND (Virbac 2004) et DURAMUNE MAX 5 ND (Fort Dodge ; 2008).

### **c. Innocuité**

Une étude menée par (Decaro N et *al.*, 2007 c) a montré l'innocuité du vaccin. En effet, durant la semaine suivant la première injection vaccinale, des chiots présentant des symptômes proches de ceux de la parvovirose comme de la diarrhée et de l'anorexie. L'étude tente alors de différencier les souches de CPV vaccinales ou sauvages présentes dans les

selles de ces animaux. Pour ce faire, des applications MGB sont utilisées. Les souches retrouvées chez les chiens vaccinés à base de CPV-2b atténué sont à 60% CPV-2a, 20% CVPV-2c et les 20% restants présentent des symptômes dus à des infections parasitaires ou bactériennes. Cette étude confirme que dans la plupart des cas de maladie suivant la vaccination, l'infection est due à des souches externes de parvovirus et non à une réversibilité de la virulence du virus modifié contenu dans le vaccin. La première injection de vaccination se faisant durant la période critique, le parvovirus se déclare souvent chez les chiots autour de cette période

### 3. Vaccins peptidiques

Des peptides courts sont synthétisés chimiquement à partir de l'extrémité N-terminale de la protéine VP2. Ils sont couplés à des protéines transporteurs et injectés chez l'hôte pour produire une réponse immunitaire. Ils présentent une sécurité d'emploi et interfèrent peu avec les anticorps maternels. De plus, la distinction entre les animaux vaccinés et infectés est aisée mais leur élaboration reste

Difficile et nécessite l'ajout d'un adjuvant de l'immunité. Ils ne sont pas utilisables actuellement.

(Casal JI ;1995)

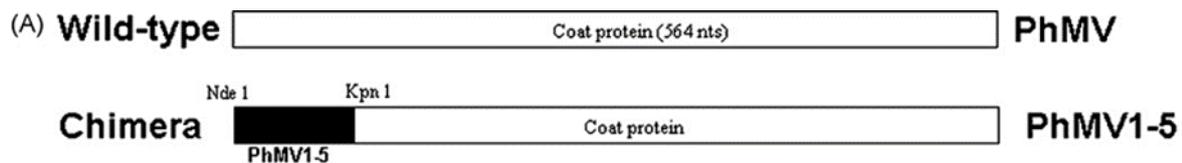
### 4. Vaccins recombinants

- Le gène codant pour la protéine VP2 est inséré dans le génome d'un vecteur vivant, un baculovirus, qui exprime alors l'antigène étranger dans l'organisme vacciné.

Ces vaccins sont plus efficaces que les vaccins inactivés mais moins que les souches atténuées. Ils ne sont pas utilisés actuellement. (Turiso et *al.*, 1992)

- (Chandran D et *al.*, 2009) étudie la possibilité de développer des vaccins inactivés plus efficaces. Pour cela, des vaccins recombinants sont générés à base de virus de plantes dont les

structures sont définies. Par exemple le Physalis Mottle Tymovirus (PhMV) est un virus sphérique à ARN double brin qui est connu pour son extrémité N-terminale très flexible et sa capacité à s'assembler dans les capsides d' E.coli. Une chimère TVLP est donc formée et clonée dans une E.Coli à partir de ce virus dont la partie N-terminale est substituée par des épitopes neutralisants de parvovirus canin (sites antigéniques 1 à 7 situés sur VP2) et de Maladie de Carré (épitope T-cell). (FIGURE 27).

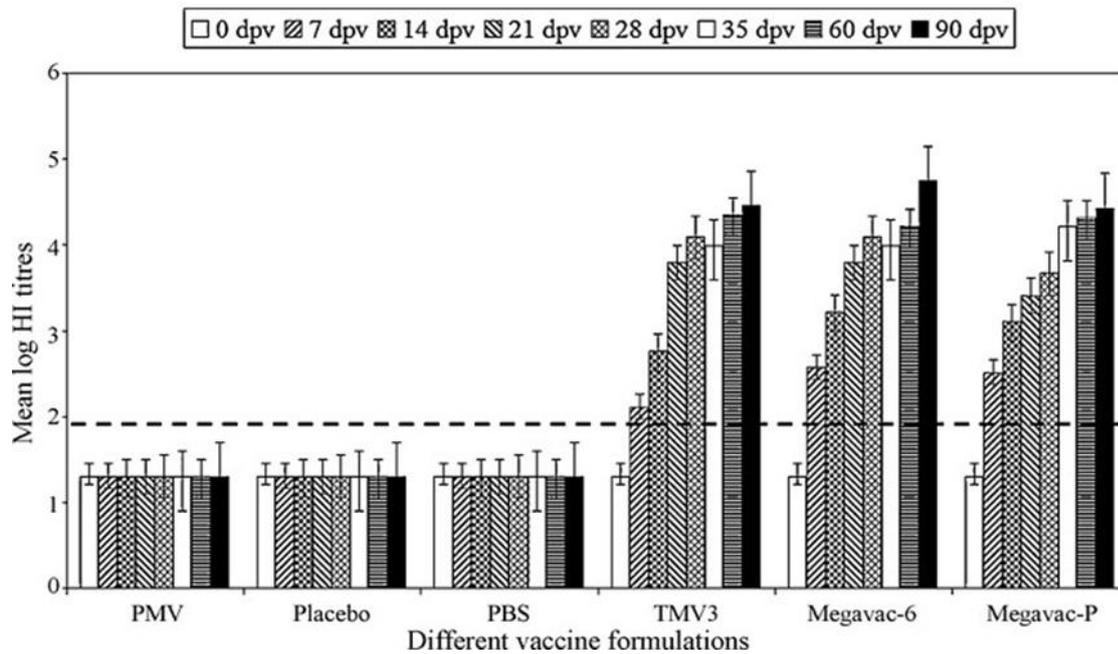


**Figure 27:** Représentation schématique des chimères : insertion d' épitopes à l'extrémité 5' dans la structure protéique de PhMV. D'après (Chandran D et *al.*, 2009)

Différentes combinaisons de ce vaccin sont ensuite testées chez des porcs et chez des chiens. Il apparaît alors que la combinaison PhMV3, contenant les sites antigéniques 1-2,4 et 6-7 de CPV ainsi que l'épitope p35 de CDV, active la meilleure réponse immunitaire, aussi efficace que celle engendrée par les vaccins vivants atténués actuellement utilisés. (FIGURE 28). De plus,

PhMV3 est actif en présence d'anticorps maternels et pourrait donc être une solution pour vacciner au cours de la période critique.

Cette étude met donc en évidence la possibilité d'utilisation de vaccins chimériques TVLP pour induire une immunité efficace contre le parvovirus canin et la maladie de Carré.



dpv = day post vaccination

Megavac 6 et Megavac P sont deux noms déposés de vaccins vivants modifiés à base de CPV-2.

**Figure 28:** Comparaison du pouvoir immunogène de différentes formules vaccinales face à CPV-2 mesuré par inhibition de l'hémagglutination. D'après (Chandran D et *al.*, 2009)

## 5. Vaccins ADN

Un plasmide bactérien non répliquant portant le gène codant pour VP1 et VP2 est injecté dans l'hôte et exprime le gène vaccinant dans le noyau des cellules. Deux injections à deux semaines d'intervalle sont nécessaires pour déclencher une réponse immunitaire suffisante. L'efficacité à long terme n'est pas connue et il existe un risque que le plasmide interagisse avec le génome de l'hôte. L'efficacité du vaccin ne semble pas être affectée par la présence

d'anticorps maternels et la production du vaccin est facile mais il n'est pas encore commercialisé.

## 6. Vaccins par voie intra-nasale et orale

- Des études ont été menées pour tenter d'enrayer l'obstacle à une vaccination efficace posé par les anticorps maternels lors de la période critique. L'association d'un vaccin parentéral et intra- nasal est alors envisagée. Il suffit d'un faible titre en CPV-2b pour déclencher une immunité rémanente par voie parentérale donc un vaccin intra-nasal à base de CPV-2b peut être envisagée. En effet, par voie intra-nasal, seulement un faible titre viral est administré. Une expérience menée par (Martella V et *al.*, 2005) sur des chiots immunisés avec un vaccin vivant modifié à base de CPV-2b par une injection intra-nasale à 5 semaines puis à 7 semaines ont donné des réponses sérologiques positives deux semaines post-vaccination. L'administration intra-nasale de CPV-2b atténué s'est révélée aussi efficace que la parentérale en terme de titre en anticorps développés. Il semble, suite à cette étude que les vaccins par voie intra-nasale à base de souche CPV-2b déclenchent une protection égale à celle engendrée par les vaccins parentéraux à base de CPV-2b malgré une atténuation sur culture cellulaire supérieure. Cette étude montre encore l'intérêt des vaccins vivants modifiés à base de CPV-2b.
- (Chebolu S et Daniel H.2009) mettent pour la première fois en évidence la possibilité d'un vaccin vétérinaire oral à base de chloroplastes transgéniques dans lesquels sont exprimés les antigènes viraux. La mise en place d'une immunité suite à une administration orale serait permise par l'hyperexpression des antigènes vaccinaux du parvovirus dans des chloroplastes de feuilles transgéniques ou dans des plastides de carottes ou de tomates qui ont la capacité de sélectionner certains marqueurs génétiques. Il y a de nombreux

avantages dans la production de protéines recombinantes chez les plantes et elles ne sont jamais l'hôte d'agents infectieux pour le chien ou l'homme.

Le peptide synthétique 2L21, qui confère une protection contre le parvovirus canin, est exprimé dans les chloroplastes de tabac avec une protéine fluorescente et une protéine de la toxine B du choléra. Le peptide 2L21 doit correspondre à 31% des protéines totales de la préparation. L'âge de la plante utilisée entre aussi en compte pour la proportion de protéines. Des tests sur des souris ont déjà montré une immunité efficace contre le parvovirus suite à l'administration intrapéritonéale d'extraits de feuilles avec 2L21. Des études sur l'efficacité de l'administration orale sont en cours.

La limite de ces vaccins reste le coût de fabrication.

### **c. Prophylaxie médicale des carnivores sauvages**

Cependant, l'utilisation de vaccins inactivés est recommandée par sécurité pour les espèces sauvages. Ces vaccins ont l'autorisation d'être utilisés uniquement chez les espèces chez qui ils ont été testés. En Afrique du sud, certains félidés sauvages élevés en captivité et relâchés ont été vaccinés par des souches inactivées de FPV. En Suisse, dans certains zoos, les loups et les félidés sont vaccinés avec des souches de CPV-2 inactivé. Le virus est endémique dans de nombreuses populations d'animaux sauvages. La vaccination à base de souches inactivées de FPV ou de CPV-2 est donc fortement conseillée et de plus en plus pratiquée dans les zoos et chez les animaux qui doivent être relâchés. Cependant, (Sassa Y et *al.*, 2006), montrent au cours d'une étude chez les carnivores sauvages comme le lion, l'ocelot, le lynx, le guépard et le tigre de Sibérie, qu'il n'y a pas de séroneutralisation croisée entre FPV et CPV donc le vaccin à base de FPV inactivé ne protège pas ces animaux contre le parvovirus canin. Ainsi, quatre guépards pourtant vaccinés sont morts suite à une infection par CPV-2a. Cette étude apporte des informations inquiétantes car ces félidés sauvages, sensibles à CPV-2c développent un titre en anticorps très faible contre cette souche virale et sont donc peu immunisés. Dans les zoos, les animaux sauvages sont toujours vaccinés avec des souches inactivées car les souches atténuées engendrent des symptômes. Cependant, une prophylaxie sanitaire optimale est préférable et la vaccination est utilisée en dernier recours, lors de l'émergence de la maladie dans le voisinage. La vaccination des félins sauvages des zoos a

récemment commencé avec des vaccins inactivés CPV-2 mais cela ne semble pas très efficace contre les dernières souches de CPV.

#### **d. Nécessité d'un nouveau vaccin pour le type 2c?**

##### **i. Un nouveau vaccin semble nécessaire**

Des études menées sur de jeunes chiots atteints de CPV-2c ont mis en évidence un échec de la protection induite par les anticorps maternels (Decaro *et al.*; 2006 d). En effet, des chiots de 40 jours, nés de mère vaccinée devraient être protégés contre le parvovirus. De plus, des chiens

Présentant des titrages en anticorps maternels supérieur à 1/80 sont normalement considérés comme protégés contre le parvovirus. Hors certains de ces chiots avaient un titre en anticorps maternels mesuré par IHA supérieur à 1/160, donc conventionnellement considérés comme largement au-dessus du seuil de protection, et présentaient tout de même une infection symptomatique par le parvovirus. Ces chiots auraient donc dû être protégés. Deux hypothèses se posent alors : le taux minimal d'anticorps maternels requis est supérieur pour protéger contre CPV-2c ou le vaccin actuellement utilisé, avec lequel les mères ont été vaccinées, n'est pas efficace pour protéger contre cette nouvelle souche de parvovirus.

En Amérique du sud, plus particulièrement en Uruguay, où le type CPV-2c a déjà remplacé en grande partie les autres sous-types, d'après une étude menée par (Perez R *et al.*, 2007), tous les animaux infectés par le parvovirus et présentant des symptômes graves étaient vaccinés. De même, (Calderon MG *et al.*, 2009) mettent en évidence la fréquence alarmante, depuis 2007, des chiens domestiques vaccinés qui déclarent une parvovirose, le plus souvent d'origine 2c en Argentine. Sur 38 échantillons fécaux, 14 ont révélé par PCR la présence de CPV-2c dont 11 provenaient d'animaux vaccinés avec CPV-2 (TABLEAU 6). Cependant, parmi les 11 animaux vaccinés, 9 étaient âgés seulement de deux mois et n'ont donc pas

bénéficié des deux primo- injections. Les deux autres animaux adultes et correctement vaccinés avec CPV-2 prouvent que la vaccination contre CPV-2c est insuffisante.

**Tableau 7:** Observations cliniques et historique vaccinal chez des chiens infectés par le parvovirus. D'après (Calderon MG et al ;2009)

Strain	Year	Age (month)	Sex	Breed	Vaccination status	Clinical signs	CPV strain	Procedence
Arg 1	2002	NA	NA	R	NA	NA	CPV2a	NA
Arg 2	2003	4	F	D	V (C)	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 3	2003	6	M	R	NV	+	CPV2b	Buenos Aires
Arg 4	2003	4	M	LR	V (I)	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 5	2003	135	M	NA	V (C)	+	CPV2b	Buenos Aires
Arg 6	2003	5	M	MB	V (C)	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 7	2003	NA	F	MB	V (NA)	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 8	2003	6	F	C	V (C)	+	CPV2c	Buenos Aires
Arg 9	2003	5	M	MB	NV	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 10	2003	4	F	R	V (C)	+	CPV2b	Buenos Aires
Arg 11	2003	4	F	MB	V (C)	+	CPV2a	Buenos Aires
Arg 12	2005	NA	M	AD	NA	NA	CPV2c	Buenos Aires
Arg 13	2005	NA	NA	NA	NV	NA	CPV2c	Buenos Aires
Arg 14	2007	1	M	ST	V (C)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 15	2007	NA	M	SFT	V (NA)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 16	2007	3	M	YT	V (C)	NA	CPV2b	Mar del Plata
Arg 17	2007	3	F	P	V (C)	NA	CPV2a	Mar del Plata
Arg 18	2007	2	M	MP	V (C)	+	CPV2a	Mar del Plata
Arg 19	2008	2	M	R	V (C)	+	CPV2c	Buenos Aires
Arg 20	2008	2	NA	AD	V (C)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 21	2008	2	NA	AD	V (C)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 22	2008	2	NA	AD	V (C)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 23	2008	2	NA	AD	V (C)	+	CPV2c	Bahía Blanca
Arg 24	2008	5	M	MB	V (C)	+	CPV2c	Buenos Aires
Arg 25	2008	2	F	MS	V (C)	+	CPV2c	Tandil
Arg 26	2008	2	M	GS	V (C)	+	CPV2c	Río Negro
Arg 27	2008	2	M	GS	V (C)	+	CPV2c	Río Negro

F: female; M: male; MB: mixed breed; LR: Labrador Retriever; GS: German Shepherd; R: Rottweiler; D: Doberman; AD: Argentine Dogo; MS: Miniature Schnauzer; ST: Skye Terrier; YT: Yorkshire Terrier; SFT: Smooth Fox Terrier; C: Cocker; P: Poodle; MP: Miniature Poodle; V: vaccinated; NV: non-vaccinated; C: complete vaccination according to its age; I: incomplete vaccination; NA: no information available; Y: yes.

Une étude menée par (Vieira MJ et al., 2008) au Portugal a montré l'existence de co-infection CPV-2b/2c. Ainsi, les variations antigéniques rapides peuvent affecter négativement l'efficacité des vaccins actuellement présents, en particulier si les mutations surviennent sur les sites antigéniques majeurs comme c'est aujourd'hui le cas avec VP2. La surveillance de l'apparition de nouvelles mutations est donc essentielle et la recherche pour séquencer tous les nucléotides des différentes souches de CPV doit continuer.

En Europe, (Decaro et *al.*, 2009 b) mentionne, dans sa dernière étude, la divergence des avis concernant l'efficacité des vaccins à base de CPV-2 actuellement utilisés. Il explique que, malgré l'existence d'une immunité croisée, des différences antigéniques peuvent diminuer l'efficacité des anciens vaccins à base de CPV-2 face aux nouvelles souches CPV-2c qui deviennent majoritaires en Europe. Des vaccins à base de CPV-2b doivent être développés et légalisés.

## **ii. Les vaccins actuels protègent contre CPV-2c ?**

Cependant, les avis concernant l'utilité d'un nouveau vaccin sont partagés. En effet, une étude menée par (Spibey N et *al.*, 2007) tente de montrer la capacité du vaccin vivant atténué à base de CPV-2 à protéger les chiots efficacement contre CPV-2c. Cette étude est réalisée sur 12 chiots nés de mères non vaccinées et non exposées au parvovirus. Six de ces chiots sont utilisés comme témoins et ne seront pas vaccinés, les six autres sont vaccinés avec une souche CPV-2 154 à 8 puis à 11 semaines. Quatre semaines plus tard, les chiots sont exposés au parvovirus CPV-2c mis dans leur eau de boisson. Un suivi sérologique, clinique et des échantillons fécaux sont réalisés. Les anticorps sont titrés par séroneutralisation et inhibition par hémagglutination. Les chiots non vaccinés présentent les symptômes de parvovirose dès 4 jours après exposition. Trois seront euthanasiés et trois arriveront à guérir de la maladie. Les chiots vaccinés ne présentent aucun symptôme (TABLEAU 7) et aucune modification hématologique (pas de leucopénie). Le titre en anticorps des chiots vaccinés serait similaire à ceux des animaux guéris qui ont développé leur propre système immunitaire naturellement durant la maladie. Ainsi les vaccins à base de CPV-2 assureraient une protection, même contre les nouvelles souches de parvovirus. Cependant, cette étude est peu significative car elle ne considère que douze chiots. De plus, c'est une seule en faveur des vaccins à base de CPV-2 et il a été démontré à maintes reprises que l'immunité croisée entre les différentes souches ne permet pas une protection correcte face à tous les CPVs.

Animal number	Group	Clinical observation (days post-challenge)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5256	Vaccinate	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5260		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9815		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9819		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9823		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9829		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5254	Control	N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	E	-	-	-	-	-	-	-	-
5258		N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	E	-	-	-	-	-	-	-	-
9813		N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	M, RA, BF	PC, RA	RA	N	N	N	N	N	N
9817		N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	E	-	-	-	-	-	-	-	-
9821		N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	M, RA, BF	PC, RA	PC, RA	RA	N	N	N	N	N
9827		N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	M, RA, BF	PC, RA	RA	N	N	N	N	N	N
			N	N	N	N	M, RA, BF	M, RA, BF	M, RA, BF	PC, RA	RA	N	N	N	N	N

N = normal; M = malaise; RA = reduced appetite; BF = blood in faeces; PC = poor condition; E = euthanased.

**Tableau 8:** Observations cliniques sur des chiots vaccinés puis infectés par CPV-2c et sur des témoins non vaccinés mais infectés. D’après (Spibey N et al., 2007)

Une autre étude récente menée par (Schultz R et al., 2009) soulève la question du maintien d’une immunité protectrice contre les souches de CPV actuelles chez les chiens adultes vaccinés depuis leur jeune âge. L’étude montre que des chiens vaccinés avec CPV-2 ou 2a depuis 4 à 9 ans,

chez qui l’on inocule CPV-2c ou 2b par voie oro-nasale, sont protégés à 100%. (TABLEAU 8). Cependant, le nombre de chiens étudié est faible et aucune précision n’est apportée sur le protocole de l’étude.

Challenge viruses	Number of dogs per group	Years since last vaccine given (average)	Type of CPV-2 vaccine component	CPV titre at PC Day 0 (average log <sub>2</sub> )	CDV titre at PC Day 0 (average log <sub>2</sub> )	Age at challenge in years: range and (average)	Outcome (% protection)
CDV-SH, CPV-2b	10	4.5	CPV-2	6.3	6.6	4–8 (6.2)	100
CDV-SH, CPV-2c	10	5.5	CPV-2	7.5	8.4	5–9 (6.8)	100
CDV-SH, CPV-2c	10	5.9	CPV-2a	7.8	8.3	7–8 (7.3)	100
CDV-SH, CPV-2c	10	4.8	CPV-2	8.2	5.1	5–9 (6.8)	100

SH, Synder Hill strain; PC, post challenge.

**Tableau 9:** Taux de protection chez des chiens vaccinés avec CPV-2 ou 2a et CVD (maladie de Carré) après inoculation de CPV-2b et 2c par voie oro-nasale et CVD par voie veineuse. D’après (Schultz R et al., 2009)

Ainsi, même si certaines études démontrent l'efficacité du vaccin vivant atténué à base de CPV-2, encore utilisé aujourd'hui face aux nouveaux sous-types, il semblerait qu'une utilisation plus large de vaccins à base de CPV-2b soit plus sécuritaire. L'utilisation d'un vaccin à base de CPV-2c chez le chat est même envisagée pour assurer une protection contre le parvovirus canin et contre la panleucopénie féline.

### **e. Prophylaxie médicale en élevage**

En élevage ou en collectivité, les chiots doivent être vaccinés tous les 15 jours, voir toutes les semaines, dès la 6e semaine d'âge jusqu'à la 18e. Mais plus que l'âge, c'est le taux d'anticorps maternels qui détermine le moment idéal pour la première injection. Il faut utiliser un vaccin monovalent à titre élevé. Tous les chiens du chenil doivent aussi être revaccinés de façon à homogénéiser le niveau immunitaire, en particulier chez les femelles reproductrices. L'inconvénient majeur de ce protocole lourd reste le coût. En pratique, les éleveurs réalisent souvent 3 injections à 6, 9 et 12 semaines.

## **III. PROPHYLAXIE SANITAIRE**

Comme on a pu l'observer sur le plan épidémiologique, la parvovirose se présente comme une affection hautement contagieuse. La nécessité de réaliser une prophylaxie sanitaire en parallèle d'une prophylaxie médicale est donc plus que jamais indispensable.

### **a. Prophylaxie sanitaire en élevage sain**

En élevage indemne, une prophylaxie sanitaire simple doit être mise en place : la mise en quarantaine des animaux nouvellement introduits permet de limiter l'entrée du virus dans l'élevage. Il doit rester en quarantaine pendant 5 jours, délai qui couvre la durée d'incubation de la maladie. Dès qu'un animal apparaît suspect de parvovirose, un diagnostic de certitudes doit être réalisé. De plus, il faut éviter d'introduire des animaux tant que des chiots de l'élevage ont moins de 20 semaines. La seule autre modalité de protection réellement efficace

est la vaccination. En effet, en élevage, les chiots doivent être vaccinés avant leur sevrage et leur vente.

### **b. Prophylaxie sanitaire en élevage infecté**

Lorsqu'un animal est atteint de parvovirose, il faut prendre beaucoup de précautions d'hygiène car le risque de dissémination est important, en particulier dans les élevages ou les cliniques vétérinaires. Considérant la résistance exceptionnelle du virus dans le milieu extérieur, la prophylaxie sanitaire est essentielle mais difficile. (Polycopié de Virologie, ENVA 2006/2007)

- Dans les cliniques vétérinaires, les patients suspects ou ayant fait l'objet d'un diagnostic de parvovirose doivent être isolés dans une pièce isolée où des cages sont réservées à cet effet. Il faut munir les personnes en contact avec les animaux malades de sur-blouses, sur-chaussures et gants. Le matériel utilisé pour les soins de ces animaux ne doit pas être utilisé avec d'autres patients et doit être désinfecté soigneusement après chaque utilisation. Il est conseillé de laver les animaux avant de les sortir afin d'éliminer les particules virales présentes sur le poil. Une désinfection quotidienne avec de l'eau de javel diluée au 1/30e est indispensable.

- En élevage ou en collectivité infecté, un nettoyage complet des locaux contaminés avec de l'eau chaude sous pression deux fois par semaine est indispensable. Chaque jour, les déjections doivent être éliminées, une désinfection avec de l'eau de javel diluée au 1/30e ou du formol dilué au 1/100e est efficace. Les cadavres doivent être très rapidement éliminés de manière sécuritaire. Durant une épizootie, aucun nouvel animal ne doit être introduit dans l'élevage. Il faut réduire au maximum l'exposition des chiots jusqu'à leur 20e semaine par un isolement strict (et pas de sorties en exposition).

Ces mesures doivent être complétées par une vaccination systématique car elles ne permettent pas d'éliminer totalement la présence du parvovirus.

## ***Conclusion & Perspectives***

Le parvovirus canin reste une maladie fréquente et redoutée dans l'espèce canine car il est responsable de fortes mortalités.

Les contaminations sont souvent indirectes, à partir d'objets ou de lieux souillés, sans nécessité de contact étroit. Il faut donc se méfier du matériel d'élevage ou du matériel vétérinaire.

La prophylaxie médicale, par l'intermédiaire du vaccin, a fait ses preuves. En effet, suite à la panzootie de 1980 et à la mise en place du vaccin, les populations animales infectées ont chuté ces 10 dernières années dans les régions du monde où le protocole vaccinal est correctement suivi. Par exemple, dans les zones urbaines et dans les pays développés qui combattent efficacement ce virus, comme par exemple le Japon, la France, l'Italie et les Etats-Unis, des études montrent la chute du nombre d'infectés par an. De plus, la vaccination diminuerait la réplication virale dans la population canine et donc le nombre de mutations spontanées. Les vaccins commercialisés pour lutter contre la parvovirose canine sont quasi-exclusivement des vaccins à virus vivant homologue modifié préparés avec des souches de CPV-2 ou/et CPV-2b. La durée de la période critique a été diminuée mais reste un obstacle à la protection totale des chiots contre la maladie. Des études continuent d'être menées pour fabriquer de nouveaux vaccins plus efficaces contre les souches actuelles. Et pour limiter le risque d'émergence de nouveaux sous-types permis par la capacité de mutation surprenante du parvovirus canin.

La prophylaxie doit toujours être accompagnée de mesures sanitaires rigoureuses pour assurer une lutte efficace contre la parvovirose. Les chiots ont souvent un déficit énergétique. La nutrition devient alors essentielle dans le traitement à travers une alimentation qui peut être entérale (voie digestive) ou parentérale (voie veineuse). (**Remillard *et al.*, 2001**)

## ***Références Bibliographiques***

## Références bibliographiques

### A

Agungpriyono DR, Uchida K, Tabaru H, Yamaguchi R, Tateyama S. (1999) Subacute massive necrotizing myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Vet Pathol.* ;36(1) :77–80.

Almberg E, Mech D, Smith G, Sheldon J, Crabtree L. (2009) A serological survey of infectious disease in Yellowstone National Park's canid community. *Plos One*, 4, issue 9, 1-11

### B

Brown AJ, Otto CM. (2008) Fluid Therapy in Vomiting and Diarrhea. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*;38(3):653–75.

Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A, Tempesta M, Cavalli A, Buonavoglia D et al. (2001) Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. *J Gen Virol*, 82, 3021-3025

Burtonboy S, Charlier P, Hertoghs J, Lobmann M, Wiseman A, Woods S (1991) Performace of high titre attenuated canine parvovirus vaccine in pups with maternally derived antibody. *Vet Rec*, 128, 377-381

### C

Calderon M G, Mattion N, Bucafusco D, Fogel F, Remorini P, LA Torre J (2009) Molecular characterization of canine parvovirus strain in Argentina: detection of the pathogenic variant CPV2c in vaccinated dogs. *Journal of virological methods*, 159, 141-145

Carmichael L, Schlafler D, Hashimoto A. (1994) Minute virus of canines (MVC, canine parvovirus type-1): pathogenicity for pups and seroprevalence estimate. *J of Vet Diagnostic Investigation*, 6, 165-174

Chandran D, Sahana P, Rani G S, Sugumar P, Shankar C R, Srinivasan V A (2009) Display of neutralizing epitopes of canine parvovirus and a T-cell epitope of the fusion protein of Canine of canine distemper virus on chymeric tymovirus-like particles and it's use as a vaccine candidate both against Canine parvo and Canine distemper. *Vaccine*, 28, 132-139

Chebolu S et Daniel H (2009) Chloroplast-derived vaccine antigens and biopharmaceuticals: Expression, Folding, Assembly and Fonctionnality. *Curr Top Microbiol Immunol*, 332, 33-55.

## D

Decaro N, Campolo M, Desario C, Elia G, Martella V, Lorusso E, et al. (2005) Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals*. ;33(4):261–7.

Decaro N, Desario C, Billi M, Mari V, Elia G, Cavalli A et al. (2009 b) Western European epidemiological survey. *The vet journal*,10

Decaro N, Desario C, Campolo M, Elia G, Martella V, Ricci D, et al.(2005) Clinical and Virological Findings in Pups Naturally Infected by Canine Parvovirus Type 2 Glu-426 Mutant. *J VET Diagn Invest*. 1;17(2):133–8.

Decaro N, Desario C, Elia G, Campolo M, Lorusso A et al. (2007 c) Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration: a clinical and laboratory diagnostic dilemma. *Vaccine*, 25, 1161-1166.

Decaro N, Desario C, Elia G, Roberto S, Martella V, Campolo M et al. (2005) Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. *J Vet Diagn Invest*, 17, 133–138

Decaro N, Desario C, Lucente MS, Amorisco F, Campolo M, Elia G et al. (2008) Specific identification of feline panleukopenia virus and its rapid differentiation from canine parvoviruses using minor groove binder probes. *J Virol Methods*, 147, 67-71.

Decaro N, Desario C, Martella V, Camero M, Manna L, Bellacico A et al. (2006 d) First detection of canine parvovirus type 2c in pups with haemorrhagic enteritis in Spain. *J Vet Med B Infect Dis*,53, 468-472

Decaro N, Martella V, Elia G, Desario C, Campolo M, Buonavoglia D et al. (2006 c) Diagnostic tools based on minor groove binder probe technology for rapid identification of vaccinal and field strains of canine parvovirus type 2b, *J Virol Methods*, 138, 10-16.

Dimmit R (1991) Clinical experience with cross-protective anti-endotoxin antiserum in dogs with parvoviral enteritis, *Canine Pract*, 16, 23-26.

Doki M, Fujita K, Miura R, Yoneda M, Ishikawa Y, Taneno A et al. (2006) Sequence analysis of VP2 gene of canine parvovirus isolated from domestic dogs in Japan in 1999 and 2000. *Comp Immun, Micro Inf Dis*, 29,199-206

## G

Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ.( 2008 ) Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med.*;22(2):309– 16.

Goddard A, Leisewitz AL. Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* (2010);40(6):1041–53.

Govindasaly L, Hueffer K, Parrish C, Agbandje-Mc Kenna M. (2003) Structures of Host Range-Controlling Regions of the Capsids of Canine and Feline Parvoviruses and Mutants. *J. Virol.* 77, 12211-12221

Greene CE, Decaro N. (2012) Canine Viral Enteritis. In : *Infectious Diseases of the dog and the cat.* 4th ed. Elsevier Saunders ; p. 67–80.

## H

Hafenstein S, Laura M, Palermo S, Victor A, Kostyuchenko C, Chuan Xiao M et al. (2007) Asymmetric binding of transferrin receptor to parvovirus capsids. *PNAS*, 104, 6585–6589

Harbison C, Chiorinni J, Parrish C (2008) The Parvovirus capsid odyssey : from the cell surface to the nucleus. *Trends in microbiology*, 16, 208-214

Hong C, Decaro N, Desario C, Tanner P, Pardo MC, Sanchez S et al. (2007) Occurrence of canine parvovirus type 2c in the United States. *J Vet Diagn Invest*, 19, 535-539

## I

IDEXX laboratories [www.idexx.fr/santeanimale/test/parvo](http://www.idexx.fr/santeanimale/test/parvo)

Ikeda Y, Nakamura K, Miyazawa T, Tohya Y, Takahashi E, Mochizuki M. (2002) Feline Host Range of Canine parvovirus: Recent Emergence of New Antigenic Types in Cats, *Emerging Infectious Diseases*, 8, 341-346

## J

Jacobs RM, Weiser MG, Hall RL, Kowalski JJ.( 1980) Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association.* ;16(6):809–14.

Joao Vieira M, Silva E, Oliveira J, Luisa Vieira A, Decaro N, Desario C et al. (2008) Canine parvovirus 2c infection in central Portugal, *J Vet Diagn Invest*, 20, 488-491.

## K

Kuwabara M, Nariai Y, Horiuchi Y, Nakajima Y, Yamaguchi Y, Horioka E et al (2006) Immunological effects of recombinant feline Interferon- $\Omega$  (KT-80) administration in the dog. *Microbiol. Immuno.*, 50, 637-641

## L

Lachretz A et Lejour A (1990) Diagnostic ELISA de la parvovirose canine : sensibilité, spécificité et interférence vaccinale. *Rev.Méd.vét.*, 141, 647-653

Lamm CG, Rezabek GB.( 2008) Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* ;38(4):837–50.

Lau S, Woo P, Tse H, FU C, Au W, Chen X et al. (2008) Identification of novel porcine and bovine parvoviruses closely related to human parvovirus 4. *Journal of General Virology*, 89, 1840-1848

Le Poder S, Eloit M. (2006) Pathologie infectieuse virale des carnivores domestiques et des équidés, Polycopié, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de virologie,

Lecoindre P, Gaschen F, Monnet E,( 2010) Collectif. Gastroentérologie du chien et du chat. Rueil- Malmaison : Editions du Point Vétérinaire;. 575 p.

## M

Macartney L, McCandlish IA, Thompson H, Cornwell HJ. (1984) Canine parvovirus enteritis 1: Clinical, haematological and pathological features of experimental infection. *Vet Rec.*1;115(9):201–10.

Martella V, Cavalli A, Decaro N, Elia G, Desario C, Campolo M et al. (2005) Immunogenicity of an intranasally administered modified live canine parvovirus type 2b vaccine in pups with maternally derived antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 10, 1243–1245

Martella V, Cavalli A, Pratelli A, Bozzo G, Camero M, Buonavoglia D et al. (2004) A canine parvovirus mutant is spreading in Italy. *J Clin Microbiol*, 42, 1333–6.

Martella V, Decaro N, Elia G, Buonavoglia C. (2005) Surveillance activity for canine parvovirus in Italy. *J.Vet.Med*, 52

Martin V, Najbar W, Gueguens S, Grousson D, Eun H-M, Lebreux B et al (2002) Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet. Microbiol.*, 89, 115-127

Matsui T, Matsumoto J, Kanno T, Awakura T, Taniyama H, Furuoka H, et al. (1993) Intranuclear inclusions in the stratified squamous epithelium of the tongue in dogs and cats with parvovirus infection. *Vet Pathol.* ;30(3):303–5.

McKnight CA, Maes RK, Wise AG, Kiupel M. (2007) Evaluation of Tongue as a Complementary Sample for the Diagnosis of Parvoviral Infection in Dogs and Cats. *J VET Diagn Invest.* 1 ;19(4):409–13.

Meers J, Kyaw-Tanner M, Bensink Z, Zwijnenberg R. (2007) Genetic analysis of canine parvovirus from dogs in Australia, *Vet J*, 85, 392-396.

Moon HS, Lee SA, Lee SG, Choi R, Jeoung SY, KIM D et al. (2008) Comparison of the pathogenicity in three different Korean canine parvovirus 2 (CPV-2) isolates, *Vet Microbiol*, 131, 47-56.

Morailon A. (1982) La Parvovirose canine. *Rec. Med. Vet.*, numéro special virose du chien et du chat, 158, 687-705

## N

Nakamura K, Sakamoto M, Ikeda Y, Sato E, Kawakami K, Miyazawa T et al. (2001) Pathogenic Potential of Canine Parvovirus Types 2a and 2c in Domestic Cats. *CVI*, 8, 663-668

Nakamura M et al. (2003) Monoclonal antibodies that distinguish antigenic variants of canine parvovirus. *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, p. 1085–1089

Nakamura M, Tohya Y, Miyawa T, Mochizuki M, Phung HT, Nguyen NH et al. (2004) A novel antigenic variant of canine parvovirus from a Vietnamese dog. *Arch Virol*, 149, 2261–9.

Nappert G, Dunphy E, Ruben D, Mann FA. (2002) Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enteritis. *Can J Vet Res.* Jan;66(1):15–8.

Nelson C, Palermo L, Hafenstein S, Parrish C. (2007) Different mechanisms of antibody-mediated neutralization of parvoviruses revealed using the Fab fragments of monoclonal antibodies. *Virology*, 361, 283–293.

## O

Oshima T, Hisaka M, Kawakami K, Kishi M, Tohya Y, Mochizuki M. (2008) Chronological analysis of canine parvovirus type 2 isolates in Japan. *J Vet Med Sc*, **70**, 769-75.

Otto CM, Drobatz KJ, Soter C. (1997) Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med.* ;11(2):65–70.

Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW.( 2000) Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc.* 15;217(10):1500–4.

## P

Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. (2009) Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Res Vet Sci.*;86(1):36–42.

Parker J, Murphy W, Wang D, O'brien S, Parrish C. (2001) Canine and Feline Parvoviruses Can Use Human or Feline Transferrin Receptors To Bind, Enter, and Infect Cells. *J. Virol.*, **75**,3896-3902

Parker J, Parrish CR. (1997) Canine parvovirus host range is determined by the specific conformation of an additional region of the capsid. *J. Virol*, **71**, 9214-9222

Parrish CR.( 1995) Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillière's Clinical Haematology.*;8(1):57–71.

Paul M, Carmichael L, Childers H, Cotter S, Davidson A, Ford R et al (2006) AAHA Canine Guidelines' for the General Veterinary Practice. [www.AAHA guidelines](http://www.AAHAguidelines)

Pollock R.V.H, Coyne M.J (1993), Canine Parvovirus, *Vet clin North Am. Small. Pract*, 23, 555-568

Pollock RV.( 1982 ) Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell Vet.* Apr;72(2):103– 19

Polycopié de Génétique, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2006/2007

Pratelli A, Cavalli A, Martella V, Tempesta M, Decaro N, Leland E et al. (2001) Canine Parvovirus (CPV) Vaccination: Comparison of Neutralizing Antibody Responses in Pups after Inoculation with CPV2 or CPV2b Modified Live Virus Vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol.* 8, 612–615.

Prittie J. (2004) Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* p. 167–74.

## S

Sandals D, Charles Povey R, Meek A (1995) Prevalence of bovine parvovirus infection in Ontario dairy cattle. *Can J Vet Res*, 59, 81-86

- Sassa Y, Fukui D, Takeshi K, Miyazawa T. (2006) Neutralizing antibodies against feline parvoviruses in nondomestic felids inoculated with commercial inactivated polyvalent vaccines. *Journal of veterinary medical science* , 68, 1195-1198
- Schmitz S, Coenen C, Konig M, Thiel H J, Neiger R (2009) Comparison of three rapid commercial Canine parvovirus antigen detection tests with electron microscopy and polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest*, 21, 344-345
- Schneider B, Ho A, Tolba R, Fischer H, Blu J and Eis-HU A. (2008) Simultaneous persistence of multiple genome variants of human parvovirus B19. *Journal of General Virology*, 89, 164-176
- Sgro J-Y, Tchao J, Chapman M, Agbandge M, Keller W et al (1991) X-Ray structure determination. *Science*, 251, 1446-1454
- Shackelton LA, Parrish CR, Truyen U, Holmes EC. (2005) High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 379–84.
- Spibey N, Greenwood NM, Sutton D, Chalmers WSK,(2008) Tarpey I. Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. *Vet Microbiol.* 1;128(1-2):48– 55.
- Steinel T, Parrish C, Bloom M, Truyen U. (2001) Parvovirus Infections in Wild Carnivores. *Journal of Wildlife Diseases*, 37, 594–607

## T

- Truyen U, Geissler K, Parrish C, Hermanns W, Siegl G. (1998) No evidence for a role of modified live virus vaccines in the emergence of canine parvovirus. *Journal of general virology*, 79, 1153-1158
- Truyen U, Parrish C, James A. (1992) Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. *J Virol*, 66, 5399-5408
- Truyen U. (2006) Evolution of canine parvovirus a need for new vaccines. *Vet Microbiol*, 117, 9–13
- Tsao J, Chapman MS, Agbandje M, Keller W, Smith K, Wu H et al. (1991) The three-dimensional structure of canine parvovirus and its functional implications. *Science*, 22, 1456–1464.

Turiso JAL, Cortes E, Martinez C, Ybanes RR, Simarro I, VELA C. (1992) Recombinant vaccine for canine parvovirus in dogs. *J Virol.*, 66, 174-175

Turk J, Miller M, Brown T, Fales W, Fischer J, Gosser H, et al. (1990) Coliform septicemia and pulmonary disease associated with canine parvoviral enteritis: 88 cases (1987-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 1;196(5):771–3.

## V

Vihinen-Ranta M, Wen Y, Parrish C, James A. (2000) Cytoplasmic Trafficking of the Canine Parvovirus Capsid and Its Role in Infection and Nuclear Transport. *Journal of Virology*, 74, 4853-4859

Vollmer H. (2005) Parvovirose canine: etude épidémiologique et diagnostic moléculaire. Thèse Med vet Lyon, n°70

## W

Waldvogel AS, Hassam S, Weilenmann R, Tratschin JD, Siegl G, Hänichen T, (1991) et al. Retrospective study of myocardial canine parvovirus infection by in situ hybridization. *Zentralblatt Veterinarmedizin Reihe B.* ;38(5):353–7.

Waner T, Naveh A, Wudovsky L, Carmichael L. (1996) Assessment of maternal antibody decay and response to canine parvovirus vaccination using a clinic-based enzyme-linked immunosorbent assay. *J Vet Diagn Invest*, 8, 427-432

## Z

Zeeuw E, Leinecker N, Herwig V, Selbitz HJ, Truwen U. (2007) Study of the virulence and cross-neutralization capability of recent porcine parvovirus field isolates and vaccine viruses in experimentally infected pregnant gilts. *Journal of General Virology* , 88, 420–427