République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et
De la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

ENSV
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE
ALGER

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة

ECOLE NATIONALE SUPERIEUR VETERINAIRE

Projet de fin d'étude

En vue de l'obtention du

Diplôme de Docteur vétérinaire

Synthèse bibliographique sur les principales pathologies virales chez les canidés sauvages en captivité : aspect clinique et diagnostic

Réalisé Par :

LEGHMIZI Sarah
KASMI Younes

Soutenu le : 31/10/2021

Les membres de jury :

Président :	Dr. KHELAF Djamel	Professeur
Promotrice :	Pr. AIT OUDHIA Khatima	Professeur
Co-promoteur :	Dr. BAROUDI Djamel	Maitre de conférences A
Examinateur :	Dr. BAAZIZI Ratiba	Maitre de conférences A

Année Universitaire : 2020/2021

Remerciements

En préambule à notre projet, on remercie et tout d'abord Dieu le plus puissant à pouvoir nous aider à conquérir notre travail et nous donner le courage, la patience et la volonté durant ces longues années d'études et ces longs mois pour terminer ce mémoire.

Puis ce travail ne serait pas achevé sans l'aide et l'encadrement de nos honorables Promoteurs ; Dr BAROUDI Djamel, qu'on le remercie pour le temps qu'il a consacré au bon déroulement de ce mémoire, son encouragement et tous les efforts qu'il nous a fournis ainsi que sa disponibilité et sa patience. On remercie aussi notre Professeur AIT OUDHIA.

Nos remerciements au Dr. KHELAF Djamel pour sa gentillesse, de nous avoir fait l'honneur d'être présent en tant que président de jury.

Nos remerciements vont ainsi au Dr. BAAZIZI Ratiba pour sa gentillesse, de nous avoir fait l'honneur d'examiner notre document.

Nos vifs remerciements s'adressent à tous les profs de l'ENSV qui nous ont aidés tout au long de notre cursus, pour leurs générosités et leur patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Dédicaces

Je tiens à dédire, avec un grand plaisir, ce modeste travail :

A mes chers parents qui m'ont appris à combattre et à avancer et pour leurs sacrifices :

A celle la plus chère de ma vie, à la femme la plus combattante, a celle qui m'a arrosé de tendresse et d'amour, qui m'a fait de moi une femme forte.

A celui qui m'as fait de moi une femme courageuse, à mon héros, mon support qui m'a dirigé tout au long de ma vie, celui que je considère l'idéal homme, qui m'a appris beaucoup de chose et que je continuerai toujours à apprendre avec lui.

A ma chère sœur et mon petit adorable frère…..

A mes chères spéciale amies : BENHAMIDA Rayane, ABDELBAKI Youmna Yasmine, OURDACHE Sonia, pour tout le soutiens et le courage que vous m'avez apporté quoique ce soit son origine.

A tous mes chers amis que j'ai rencontrés tout au long de mon cursus Vétérinaire, pour leur gentillesse et pour leur personnalité et à qui je leur souhaite tous plus de succès et dont je garde toujours mes souvenirs avec vous…..

A tous mes amis de l'Association ALPHA et que j'admire beaucoup leur présence, gentillesse, conseils, et que je suis si heureuse de les avoirs connus, de travailler avec eux. On ne cesse jamais d'apprendre ensemble….

Sans oublier de remercier mon binôme KASMI Younes pour le travail d'équipe qu'on a fait…

Et enfin, à toutes ces gentilles et aimables personnes qui occupent chacun d'eux une place dans mon cœur, je vous aime et je resterai toujours heureuse et chanceuse de vous avoir dans ma vie.

LEGHMIZI Sarah….

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

IFN : Interférons

CDV : Canine Distemper Virus (Virus de la maladie de Carré)

EDTA : Ethylènediaminetétraacétique

RT-PCR : Reverse Transcription Polymérase Chain Reaction (Transcription inverse par amplification en chaine par polymérase)

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

ELISA : Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay (Dosage Immuno-enzymatique)

NS : NonStructural protein

VP : Major Capsid protein

PCR : polymérase chain réaction

Anti-h2: Anti Histaminique 2

ADV: Adenovirus

CIVD: Coagulation Intravasculaire Disséminée

MDCK : Madin Darby Caine Kidney cells

CHLP : vaccin contre la maladie de Carré, Hepatite de Rubarth, Leptospirose et Parvovirose

HIC : Hépatite Infectieuse Canine

CAV : Canine AdenoVirus

MVE : Murray Valley Encephalitis Virus (Virus de l'encéphalite de Murray Valley)

ORF : Open Reading Frame

TfR : Transférine

RDPV : Raccoon Dog Parvovirus

BFPV : Blue Fox Parvovirus

MEV : Mink Enteritis Virus (Virus de l'entérite de vison)

VAV : Vaccin Vivant Atténué

CPV : Canine Parvovirus

MVC : Minute Virus of Canine

FPV : Feline Panleukopenia Virus

RPV : Raccoon ParvoVirus

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification de la famille des Paramyxoviridae 4

Tableau 2: Réceptivité et sensibilité des carnivores sauvages a la maladie de Carre 7

Tableau 3: Classification de l'agent pathogène (CPV) 21

Tableau 4: Classification de l'agent pathogène (CAV) 59

Tableau 5: Trois syndromes pathologiques de la maladie de RUBARTH 66

Tableau 6: Protocole de vaccination des vaccins essentiels.....77

Liste des Figures

Figure 1: Structure générale du parvovirus canin et Structure d'un coronavirus.....23

Figure 2: Répartition géographique de trois variants de CPV sur la base de 426 résidus détectés chez les chiens domestiques dans le monde.....24

Figure 3: Répartition géographique de trois variants de CPV sur la base de 426 résidus détectés chez les chiens domestiques dans le monde.....25

Figure 4: Sites cibles de réplication d'agents pathogènes viraux entériques sélectionnés.....30

Figure 5: Transmission du virus rabique dans le cas du cycle canin.....46

Figure 6: Posture d'agressivité chez un chien, signe indicateur de rage.....46

Figure 7: Cycle épidémiologique de la rage vulpine.....47

Figure 8: Pathogénie de la rage : exemple du chien.....50

Figure 9: Diffusion du virus rabique au cours des différentes phases de la maladie.....52

Figure 10: La Structure d'un Adénovirus Canin.....60

Figure 11: Chien Jeune Adulte avec un œdème cornéen d'un foyer Italien d'infection à CAV-1.....65

Figure 12: Kératite du Renard Roux (Vulpes vulpes), souvent due à un Adénovirus.....65

Figure 13: histopathologie au niveau du Rein et Le foie chez un Renard Roux avec infection hépatite canine.....68

Figure 14: l'Infection des hépatocytes et des cellules endothéliales par le CAV-1.....69

Plan du travail

Introduction 1

CHAPITRE I : Etude de la Maladie de Carré 2

1. Définition 3

2. Etiologie 3

2.1. Historique 3

2.2. Classification 4

2.3. Structure 5

3. Epidémiologie chez les Canidés sauvages 6

3.1. Espèces réceptives et sensibles 6

4. Pathogénie 7

3.1. Infection systémique 8

3.2. Infection du système nerveux central 9

3.3. Canidés 11

3.3.1. Forme bénigne 11

3.3.2. Forme aiguë généralisée 11

3.3.3. Manifestations neurologiques 12

3.3.4. Autres symptômes 12

3.2. Chez les autres canidés 13

5. Méthodes de diagnostic 13

4.1. Diagnostic clinique 13

4.2. Diagnostique de laboratoire 14

4.2.1. Microscopie électronique 14

4.2.2. Génétique moléculaire : RT-PCR (reverse transcription – polymerase chain reaction) 14

4.2.3. ELISA 15

4.3. Diagnostic différentiel 15
6. Diagnostique 17
6.1. Diagnostique Post-mortem 17
6.2. Diagnostique Ante-mortem 17
7. Traitement 18
8. Prophylaxie 18
8.1. Sanitaire 18
8.2. Médicale 19
CHAPITRE II : Etude de la Parvovirose 19
1. Définition 20
1.1. Historique 20
2. Etiologie 20
2.1. Classification de l'agent pathogène 20
2.2. Historique et description de l'agent pathogène 21
3. Epidémiologie 23
3.1. Espèces réceptives et sensibles 23
3.2. Source et transmission 25
4. Pathogénie 27
5. Clinique 30
5.1. Symptômes 30
5.1.1. Myocardite 32
5.2. Lésions 33
5.2.1. Entérite 33
5.2.1.1. Histologie 33
5.2.2. Myocardite 34
5.2.2.1. Histologie 34
6. Diagnostique 34

6.1. Laboratoire 35

6.1.1. Numération globulaire complète 35

6.1.2. Tests biochimiques sériques 35

6.1.3. Profil de coagulation 36

6.2. Imagerie 36

6.2.1. Radiographie simple 36

6.2.2. Résultats échographiques 36

6.3. Tests microbiologiques 36

6.3.1. ELISA antigénique fécal parvovirus 36

6.3.2. Test d'hémagglutination 37

6.3.3. Diagnostic moléculaire utilisant la réaction en chaîne par polymérase 37

6.3.4. Microscopie électronique fécale 37

6.3.5. Isolement de virus 38

6.3.6. Sérologie 38

7. Traitement 38

7.1. Vaccination et immunisation 39

8. Prophylaxie 40

8.1. Sanitaire 40

8.2. Médicale 41

8.3. Sur la Santé Publique 41

CHAPITRE III : Etude de la Rage 43

1. Définition 44

2. Agent responsable 44

3. Epidémiologie 44

3.1. Différents cycles épidémiologiques 44

3.1.1. Cycle canin, vecteur de rage urbaine 45

3.1.2. Cycle sylvatique, vecteur de rage sylvatique 47

3.2. La situation épidémiologique dans le monde 48

3.2.1. Rage canine 48

4. Pathogénie 49

5. Symptômes 51

5.1. Symptômes présentés par le chien 51

5.2. Symptômes présentés par le renard 53

6. Diagnostic 53

7. Traitement 54

8. Prophylaxie 54

8.1. Sanitaire 54

8.2.1. Vaccins disponibles contre la rage ..... Error! Bookmark not defined.

CHAPITRE IV : Etude de l'Hépatite de RUBARTH 57

1. Définition 58

1.1. Historique 58

9. Epidémiologie 58

2.1. Classification de l'agent pathogène 58

2.2. L'Agent Pathogène 59

2.3. Epidémiologie 61

2.4. Transmission 61

10. Pathogénie 63

11. Clinique 64

4.1. Symptômes 64

4.2. Lésions 66

12. Diagnostique 69

5.1. Clinique 69

5.2. Laboratoire 69

5.2.1. Numération Globulaire Complète 69

5.2.2. Test Biochimique Sérique 70

5.2.3. Analyse d'Urine 70

5.2.4. Profile de Coagulation 70

5.2.5. Tests Microbiologiques 70

5.3. Diagnostic Sérologique 71

5.4. Diagnostic Moléculaire à l'aide de PCR 71

5.5. Macroscopie et Histopathologie 71

5.6. Diagnostique différentiel 72

13. Traitement 73

14. Prophylaxie 74

7.1. Sanitaire 74

7.1.1. Contrôle sanitaire et choix des animaux 74

7.1.2. Alimentation 75

7.1.3. Eloignement des autres animaux 76

7.1.4. Biosécurité du Personnel 76

7.1.5. Prévention des risques sur la santé humaine 76

7.2. Médicale 77

CONCLUSION 79

RESUME

La reconnaissance de la rage, la parvovirose , la maladie de Carré et la maladie de Rubarth chez les canidés n'est pas suffisante pour les contre carrer, les stratégies de lutte et de traitements doivent être étendue aux autre animaux ainsi qu'à l'homme, pour cela les vétérinaires devront maitriser les symptômes mais également les tests de laboratoire étant donné la nature insidieuse que peuvent prendre les dits symptôme, les tests les plus pratique sont la PCR et l'ELISA qui doivent être appliqué aux animaux pour pouvoir atteindre des résultats optimaux , qui sont des élément nécessaire pour le diagnostic différentiel. En ce qui concerne le traitement pour la rage qui est une maladie transmissible à l'homme (zoonose) il en existe pas pour guérir après l'apparition des premiers symptômes, à partir du moment où ceux-ci apparaissent, la mort est inévitable, pour la maladie de carré il n'existe pas de traitement antiviral spécifique on peut avoir recours à des antibiotiques à large spectre, tant dis que pour la parvovirose et la maladie de Rubarth. On peut conseiller des traitements de soutien médical car le traitement antiviral n'a pas prouvé son efficacité. La prophylaxie et la vaccination constitue les meilleurs moyens de lutte contre ces maladies-là. Le but de cette étude est de rassemblé le plus d'information sur les quatre maladies et leur aspect chez les canidés sauvages afin d'instaurer différentes stratégies contre celle-ci.

Mots-clés : principales Pathologies Virales, Canidés Sauvages, en Captivité

Abstract

The recognition of rabies, parvovirus, distemper and Rubarth's disease in canines is not sufficient to counter them, control and treatment strategies must be extended to other animals as well as to human, for this the veterinarians will have to control the symptoms but also the laboratory tests given the insidious nature that the said symptoms can take, the most practical tests are the PCR and the ELISA which must be applied to the animals to be able to reach optimal results, which are necessary for the differential diagnosis. Regarding the treatment for rabies which is a disease transmissible to humans (zoonosis) there is none to cure after the appearance of the first symptoms, from the moment they appear, death is inevitable, for distemper there is no specific antiviral treatment, broad spectrum antibiotics can be used, both for parvovirus and Rubarth's disease. Supportive medical treatment may be advised because antiviral therapy has not been shown to work. Prophylaxis and vaccination are the best ways to fight these diseases. The aim of this study is to gather as much information as possible on the four diseases and their appearance in wild canines in order to establish different strategies against them.

ملخص

إن التعرف على داء الكلب ، والفيروس الصغير ، والسل ، ومرض روبارث في الأنياب لا يكفي لمكافحتها ، ويجب أن تمتد استراتيجيات المكافحة والعلاج لتشمل الحيوانات الأخرى بالإضافة إلى الإنسان ، لذلك سيتعين على الأطباء البيطريين التحكم في الأعراض ولكن أيضًا الاختبارات المعملية نظرًا للطبيعة الخبيثة التي يمكن أن تأخذها الأعراض المذكورة ، فإن الاختبارات الأكثر عملية هي ELISA و PCR .والتي يجب تطبيقها على الحيوانات حتى تتمكن من الوصول إلى النتائج المثلى ، والتي تعتبر ضرورية للتشخيص التفريقي (لا يوجد علاج له بعد ظهور الأعراض الأولى ، فمن لحظة حيواني المنشأ فيما يتعلق بعلاج داء الكلب وهو مرض ينتقل إلى الإنسان) ظهورها ، لا مفر من الموت ، لأنه لا يوجد علاج محدد مضاد للفيروسات يمكن أن نلجأ إليه. بالنسبة للمضادات الحيوية واسعة الطيف ، يقول كلاهما أنه بالنسبة لمرض بارفو ومرض روبارث يمكننا أن ننصح بعلاج الدعم الطبي لأن العلاج المضاد للفيروسات لا يثبت فعاليته. والوقاية والتطعيم خير وسيلة للسيطرة على هذه الأمراض. الهدف من هذه الدراسة هو جمع أكبر قدر ممكن من المعلومات عن الأمراض الأربعة وظهورها في الأنياب البرية من أجل وضع استراتيجيات مختلفة ضده .

Introduction

Carnivore ou *Carnivora*, est un ordre de la classe des Mammifères, comportant deux sous-ordres : Caniformes (Caniformia) et les Féliformes (Feliformia), regroupant respectivement la famille des Canidés et des Félidés. Ces deux familles sont les plus connus dans le monde par les deux espèces domestiques qui sont respectivement ; le chien et le chat. La famille des canidés est décrite pour une première fois en 1817 **(Fisher, 1817),** comporte 36 espèces et 16 genres répartis dans différents parties du monde sauf l'Antarctique et les Iles océaniques **(Poppelin, 2010)**. Phylogénétiquement, le chien se dérive du Loup Gris (*Canis lupus*) **(Padilla, 2015).**

Nombreuse espèces de ces canidés sont aujourd'hui menacées de disparition par la prédation de l'homme mais également de certaines maladies virales qui y jouent un rôle important. Les canidés sauvages comme le chien domestique, sont exposés à de nombreux maladies virales infectieuses qui peuvent être transmis soit par des vecteurs, par contacte indirecte ou par contacte directe suite à une contamination inter-espèce. Les virus sont très variables : ils ont du génome ADN ou d'ARN, simple ou double brin, avec ou sans enveloppe. Quatre maladies virales importantes abordées : la Rage, Maladie du Carré, l'Hépatite de RUBARTH et la Parvovirose Canine.

La Rage est une zoonose, hautement contagieuse et mortelle, causée par un genre de virus de la famille des Rhabdovirus, le Lyssavirus. Les canidés sauvages et domestiques sont des reservoires géographiques et la transmission de la rage peut se faire des canidés sauvages vers les domestiques comme le chien, ainsi que l'homme qui peut être infectés accidentellement. Plusieurs populations de canidés restent en danger vu l'introduction et la propagation des souches de chien domestique. La maladie n'est pas éradicable mondialement, mais une vaccination préventif peut être conseillé. Le contrôle de la Rage dans la faune sauvage se fait par une vaccination par voie orale grâce à des vaccins recombinants.

Le Parvovirose est due au parvovirus canin, c'est une maladie qui touche les jeunes animaux, une grande mortalité juvénile a été constaté avec une morbidité et une mortalité importante surtout chez les animaux en captivité. La prévention de Parvovirose par des vaccins vivants modifiés, est indiquer dès le premier âge, mais il n'est pas recommander de vacciner les louveteaux à crinière.

La maladie de carré est une menace pour les canidés sauvages car le virus peut être introduit et maintenu au sein de population domestique. D'autres cas ont été aperçus chez des espèces de canidés sauvages, suite à l'utilisation des vaccins vivant modifiés. Comme le virus de la maladie de carré, l'adénovirus responsable de l'Hépatite de RUBARTH provoque les mêmes signes cliniques. Chez certains espèces, cette dernière est surnommée « Encéphalite du Renard » **(Padilla, 2015).**

CHAPITRE I : Etude de la Maladie de Carré

1. Définition

L'agent étiologique de la maladie de Carré fut d'abord isolé chez le chien domestique. Les propriétés et la pathogénie de ce virus, appartenant à la famille des Paramyxoviridae et apparenté au virus de la rougeole, ont bien été étudiées chez le chien domestique, jusqu'à l'obtention d'un vaccin vivant modifié permettant de contrôler la maladie de Carré à travers le monde. Néanmoins le chien domestique n'est pas le seul carnivore hôte de ce virus et les symptômes ont également pu être observés chez une variété de carnivores. Les outils de diagnostic se sont alors développés pour mieux comprendre et mieux caractériser le virus de la maladie de Carré chez l'ensemble des carnivores.

2. Etiologie

2.1. Historique

La maladie de Carré serait apparue chez le chien en Europe (Espagne) au XVIIIe siècle en provenance d'Asie ou du Pérou. Son étiologie virale a été établie par Henri Carré en 1905 .Cette origine virale a été controversée à l'époque compte tenu de la mise en évidence fréquente de Bordetella bronchiseptica dans l'appareil respiratoire de chiens présentant de la toux. Puntoniconfirme néanmoins la nature viral en préparant, en 1923, un premier vaccin inactivé à partir de broyat d'organes. Il faut attendre ensuite 1948 et les progrès de la virologie moderne pour que de nombreux travaux, effectués dans le monde entier, permettent de préparer un vaccin inoffensif et efficace contre la maladie de Carré. Chappuis (1994) cite alors les travaux de V.J. Cabasso, H. Brindrich, D.A. Haig, G.Rockborn, J.R. Gorham, J.A. Baker, J.H. Gillepsie pour la préparation et le développement des vaccins vivants modifiés. Enfin il fait référence à M. Appel pour ses travaux sur la physiopathologie de la maladie de Carré, et J.M. Adams et P. Goret pour leurs travaux relatif à l'antigénicité croisée avec les virus de la rougeole et de la peste bovine. La maladie de Carré était dans les années 1950-1960 la seule « maladie du chien » à entraîner, en dehors de la rage, une mortalité importante. Puis elle a semblé être contrôlée de manière adéquate par la vaccination pratiquée de manière massive à partir des années 1960. Néanmoins depuis les années 1980, on observe la réapparition de nouveaux cas de maladie de Carré chez le chien en France et en 1989, la maladie de Carré a été introduite dans la liste des vices rédhibitoires de l'espèce canine **(Moraillon, 2002).** Par ailleurs, le fait que plusieurs espèces de carnivores soient sensibles au virus de la maladie de Carré rend l'éradication de cette maladie à répartition mondiale peu probable. Ces dernières années, des progrès dans les moyens de diagnostic et de contrôle de l'immunité vaccinale ont été réalisés. On constate surtout l'apparition de nombreuses publications sur des infections par le virus de la maladie

de Carré, ou virus apparenté, chez des espèces, appartenant surtout à l'ordre des Carnivores, non connues préalablement pour être réceptives et/ou sensibles au virus **(Osterhaus et al, 1988).**

2.2. Classification

Le virus de la maladie de Carré (ou CDV pour Canine Distemper Virus) appartient à la famille des Paramyxoviridae, sous-famille des Paramyxovirinae et au genre Morbillivirus **(Meulemans, 2000).**

Tableau 1: Classification de la famille des Paramyxoviridae () .

Sous-famille : ***Paramyxovirinae***	
Genre : *Morbillivirus*	
Exemples :	Virus de la rougeole
	Virus de la maladie de Carré
	Virus de la peste bovine
	Virus de la peste des petits ruminants
	Virus de la maladie des phoques
	Morbillivirus des cétacés
Genre : *Paramyxovirus* ou *Respirovirus*	
Exemples :	Virus parainfluenza humain types 1 et 3
	Virus parainfluenza bovin type 3
	Virus de Sendai
Genre : *Rubulavirus*	
Exemples :	Virus des oreillons
	Virus parainfluenza humain types 2 et 4
Genre : *Henipavirus*	
Exemples :	Virus Hendra
	Virus Nipah
Genre : *Avulavirus*	
Exemple :	Virus de la maladie de Newcastle
Sous-famille : ***Pneumovirinae***	
Genre : *Pneumovirus*	

Le genre Morbillivirus **(Tableau 1)** comprend quatre virus agents de quatre maladies bien connues :

- La maladie de Carré chez le chien domestique et les carnivores ;
- La rougeole chez l'homme ;
- La peste bovine chez les artiodactyles (bovins, buffles, bovidés sauvages) ;
- La peste des petits ruminants chez les petits ruminants (moutons, chèvres).

2.3. Structure

Les paramyxovirus sont des virus à ARN (acide ribonucléique) d'assez grande taille et enveloppés. Les particules virales sont très polymorphes (pléimorphes), globuleuses ou filamenteuses, et mesurent 100 à 700 nm. L'enveloppe lipoprotéique renferme la nucléocapside à symétrie hélicoïdale. Cette nucléocapside renferme et protège le génome viral constitué d'ARN simple brin non segmenté à polarité négative (**Appel, 1987**). Les différentes protéines codées par le génome sont des protéines d'enveloppe ou des protéines associées à la nucléocapside (**Diallo, 1990**).

- La protéine N (nucléoprotéine) enveloppe et protège le génome viral. Elle est phosphorylée. Elle est considérée comme l'antigène majeur des réactions croisées.
- La protéine P (polymérase) joue un rôle dans la transcription de l'ARN. Elle est phosphorylée.
- La protéine L (large protéine) est associée à l'ARN viral et aux autres protéines de nucléocapside.
- La protéine H (hémagglutinine) est un facteur d'attachement. Elle porte la spécificité d'espèce virale.
- La protéine F (fusion) permet la fusion entre le virus et la cellule hôte ainsi que la fusion entre cellules infectées adjacentes.
- La protéine M (matrice) joue un rôle important lors de la maturation virale et sert de lien entre la nucléocapside et les protéines d'enveloppe.

Les protéines N, P et L constituent la nucléocapside. Les protéines F et H se situent à la face externe de l'enveloppe. La protéine M se situe à la face interne de l'enveloppe

3. Epidémiologie chez les Canidés sauvages

3.1. Espèces réceptives et sensibles

Toutes les familles de Carnivores terrestres **(Tableau 2)** sont réceptives au virus de la maladie de Carré **(DEEM SL, 2000)**. Il en est ainsi de toutes les espèces de Canidés, Mustélidés et Procyonidés, ainsi que certaines espèces de Félidés, Hyénidés, Ursidés et Viverridés **(DEEM SL, 2000)**. Elle a également été décrite chez des Pinnipèdes (Otariides et Phocidés) **(GREENE CE, 2006)**, ainsi que chez des non-carnivores. Les Porcs (Sus scrofadomesticus) sont porteurs sains, mais une encéphalite fatale a été observée chez un Pecari a collier (Tayassutajacu), ainsi que chez un Macaque du Japon (Macacafuscata) **(GREENE CE, 2006)**.

La maladie de Carre est répandue dans le monde entier. Les Canidés sauvages les plus souvent trouvés séropositifs sont les Loups **(JOHNSON, 1994)** et les Coyotes **(CYPHER, 1998)** en Amérique du Nord, les Renards roux **(TRUYEN, 1998)** en Europe, les Lycaons **(CREEL, 1997)** et les Chacals en Afrique. En Alaska, une cyclicité de la séroprévalence a été mise en évidence chez des loups (pendant deux ans le taux de séropositivité est supérieure a 30 % puis il reste inferieur a 20 % pendant un a deux ans). Ce profil évoque une succession d'épizooties courtes entrecoupées de périodes inter-épizootiques.

Dans la nature, la maladie a été diagnostiquée chez des Renards gris (Urocyoncinereoargenteus) et roux. Une épizootie a décimé plus de 70 % d'une population de Chiens viverrins au Japon en 1991**(MACHIDA, 1993)**. Une mortalité de jeunes animaux consécutive à cette maladie a été suspectée chez le Loup en milieu naturel ; cette hypothèse serait corroborée par l'absence de séropositivité chez les louveteaux.Une épizootie de maladie de Carre chez des chiens domestiques de la réserve de Masai-Mara, au Kenya, a été contemporaine d'une diminution des populations de Lycaons, Otocyons et Chacals de la région, sans que la relation de cause à effet ait pu être formellement établie. Enfin, la maladie de Carre est considérée comme une des menaces infectieuses les plus importantes pesant sur le Lycaon, causant la mort de toute une meute sauvage en 1996, même si un taux élevé de séropositivité peut être observer chez des meutes libres sans maladie associée **(CREEL, 1997)**.

En captivité, plusieurs épizooties ont causé la mort de Loups a crinière et de Renards crabiers dans des zoos brésiliens entre 1989 et 1993. La maladie a également été décrite chez des Renards roux, gris (Urocyoncinereoargenteus) , nains (Vulpes macrotis), polaires , Chiens viverrins , Dingos , Chiens des buissons , Loups a crinière , Lycaons **(Hofmeyr, 1956)** Otocyons **(Hofmeyr, 1956).**

La gravité de l'atteinte est variable en fonction des espèces : la mortalité approche 100% chez le Furet domestique (Mustelaputoriusfuro), alors que 50 à 70 % des Chiens domestiques infectes restent porteurs asymptomatiques. En 1994, une épizootie a touché 30% des Lions (Panthera leo) du parc du Serengeti (population estimée à 3000 individus), 50% en seraient morts**.**

Dans les populations naïves, des épizooties peuvent se déclencher, touchant à la fois les jeunes et les adultes. Dans les zones de population ou la maladie de Carré est enzootique, on observe une plus forte incidence de la maladie chez les jeunes, vers 3-4 mois, ce qui correspond à la période de diminution du taux d'anticorps maternels, et vers 6 mois, liée a l'augmentation de l'exposition lors de la dispersion des jeunes , ce qui peut conférer a la maladie en milieu naturel un aspect saisonnier (fin de la saison de reproduction et périodes d'émancipation) **(DAVIDSON, 1992).**

Tableau 2: Réceptivité et sensibilité des carnivores sauvages a la maladie de Carré **(JOSEPH ; 2006)**

(sur fond gris les espèces de l'étude, les cases vides correspondent à l'absence de données)

Famille	Espèce	Sérologie positive	Sensibilité et lésions
Canidés	Chacal (*Canis adustus, C. mesomelas, C. aureus*)	Oui	
	Coyote *(Canis aureus)*	Oui	Oui
	Loup *(Canis lupus)*	Oui	Oui
	Renard crabier *(Cerdocyon thous)*		Oui
	Loup à crinière *(Chrysocyon brachyurus)*		Oui
	Lycaon *(Lycaon pictus)*	Oui	Oui
	Chien viverrin *(Nyctereutes procyonoides)*	Oui	Oui
	Otocyon *(Otocyon megalotis)*		Oui
	Chien des buissons *(Speothos venaticus)*		Oui
	Renard gris (*Urocyon cinereoargenteus*)	Oui	Oui
	Renard polaire *(Vulpes lagopus)*		Oui
	Renard nain *(Vulpes macrotis)*		Oui
	Renard véloce (*Vulpes velox*)	Oui	
	Renard roux *(Vulpes vulpes)*	Oui	Oui
	Fennec (Vulpes zerda)		Oui

4. Pathogénie

Ce sont les travaux de Appel qui ont permis d'identifier les différentes étapes de la pathogénie du virus de la maladie de Carré et de comprendre les particularités des manifestations cliniques de l'infection **(Moraillon, 2002)**. Le protocole a consisté à infecter expérimentalement des chiots à l'aide d'une souche sauvage par contamination aérienne. Il a nécessité ensuite d'euthanasier un certain pourcentage de chiots chaque jour et de détecter par immunofluorescence les territoires dans lesquels se trouvait le virus à chaque moment de l'infection. La cinétique de l'infection a été ainsi étudiée.

3.1. Infection systémique

Lors de l'exposition naturelle, le virus de la maladie de Carré est transmis par les aérosols et entre en contact avec l'épithélium du tractus respiratoire supérieur. La voie respiratoire est donc la voie naturelle d'infection. En 24 heures, le virus se multiplie dans les macrophages des tissus lymphoïdes oropharyngés. Deux à quatre jours après l'infection, il atteint les organes lymphoïdes suivants : les amygdales et les noeuds lymphatiques bronchiques et rétropharyngiens. Cette réplication initiale se poursuit par la phase de virémie. Quatre à six jours après l'infection, le virus se localise dans tous les tissus lymphoïdes, la rate, la lamina propria de l'estomac et des intestins, les noeuds lymphatiques mésentériques et les cellules de Küpffer du foie. Il infecte alors les lymphocytes B et T **(Appel, 1998)**. La virémie et la prolifération généralisée du virus aux organes lymphoïdes correspondent cliniquement à une hyperthermie initiale (pas toujours mise en évidence) et à une leucopénie sévère (lymphopénie primaire et immunodépression). 8 à 9 jours après l'infection, le virus infecte les tissus épithéliaux et nerveux, probablement par voie hématogène. Cette dissémination du virus dépend de la réponse immunitaire de l'animal infecté.

Par contre, l'excrétion du virus débute environ 7 jours après l'infection, au moment de la colonisation des tissus épithéliaux. Cette excrétion virale peut se produire dans toutes les excrétions corporelles (salive, jetage oculaire et nasal, urine, matières fécales), même chez les animaux atteints subcliniquement. L'évolution de l'infection dépend alors de la réponse immunitaire de l'animal infecté et varie selon 3 modalités. Chez les animaux ayant une forte réponse immunitaire 7 à 14 après l'infection, la guérison est précoce avec parfois l'absence de signes cliniques et le virus est éliminé de la majorité des tissus. Les immunoglobulines G se sont montrées efficaces pour neutraliser le virus extracellulaire et inhiber les infections intercellulaires **(McInnes *et al*., 1992)**. Chez les animaux développant une réponse immunitaire intermédiaire entre 9 et 14 jours après l'infection, le virus infecte les tissus épithéliaux. Des signes cliniques peuvent se développer mais également régresser avec l'augmentation du titre en anticorps neutralisants.

Lors de la guérison, le virus est généralement éliminé des tissus mais peut persister pendant un certain temps dans les tissus de la choroïde, les neurones, les coussinets plantaires (tissus intertégumentaires). La guérison est ensuite associée à l'acquisition d'une immunité à long terme et à l'arrêt de l'excrétion virale. L'immunité acquise peut néanmoins être compromise si l'animal est à nouveau exposé à une grande charge virale ou à une souche très virulente, ou en cas de stress ou d'immunosuppression. De plus, cette immunité diminue au cours du temps et n'est donc pas acquise à vie. Les animaux ayant une réponse immunitaire faible ou absente entre 9 et 14 jours après l'infection montrent une infection virale de la majorité des tissus dont la peau **(Harder, 1995)**, les épithéliums des

tractus respiratoire, gastro-intestinal et urogénital, les glandes endocrines et exocrines. L'immunodépression qui empêche la formation d'anticorps est due à l'atteinte massive du système lymphohistocytaire par le virus.

Les signes cliniques sont alors généralement sévères, mortels et le virus peut persister dans les tissus après la mort. Les événements de la pathogénie du virus de la maladie de Carré dépendent de la souche virale en cause et peuvent être différés de 1 à 2 semaines. Des études sérologiques chez des chiens ont montré que les titres en anticorps des animaux infectés étaient inversement proportionnels à la sévérité de la maladie. Seuls les animaux produisant des anticorps dirigés contre l'enveloppe virale semblaient être capables d'éviter l'infection persistante du système nerveux central. L'issue de l'infection du système nerveux central semble dépendre de l'apparition d'immunoglobulines G circulants dirigés contre la glycoprotéine H **(Kiryu, 1992)**. Les infections bactériennes secondaires, même si elles ne semblaient pas coopérer à la sévérité de l'infection du système nerveux central et à la mortalité dans cette étude, jouent probablement un rôle important en compliquant les signes cliniques d'atteinte des tractus respiratoire et gastro-intestinal .Il n'existe pas de lésions macroscopiques pathognomoniques de la maladie de Carré. L'atrophie du thymus doit faire suspecter une infection par le virus de la maladie de Carré. Les lésions d'entérite, de bronchopneumonie, de myocardite, d'hépatite, de néphrite dégénérative ne sont pas caractéristiques car elles peuvent être dues aux infections bactériennes secondaires **(Stanton *et al.*, 2004)**.

3.2. Infection du système nerveux central

L'infection virale du système nerveux central dépend de la réponse immunitaire de l'hôte. Le virus atteint probablement le système nerveux central de la plupart des animaux infectés et virémiques, même en l'absence de signes neurologiques, via le liquide céphalorachidien ou en traversant la barrière hémato-méningée. Les anticorps neutralisants et les dépôts de complexes immuns peuvent faciliter la propagation du virus dans le système nerveux central par les endothéliums vasculaires. Le virus peut infecter les cellules endothéliales des méninges, les cellules épithéliales du plexus choroïde du 4ème ventricule et les cellules de l'épendyme du système ventriculaire **(Alexander, 1995)**. Les antigènes viraux sont d'abord détectés dans les endothéliums vasculaires du système nerveux central et les astrocytes périvasculaires. Le virus peut ensuite être présent dans le liquide céphalorachidien via les lymphocytes infectés et par la suite se répandre dans les structures périventriculaire et subpial. La circulation du virus dans le liquide céphalo-rachidien explique la distribution précoce des lésions dans les zones subépendymales, telles que

le cortex cérébral, le tractus optique, les pédoncules cérébelleux et la moelle épinière .Certain nombre de facteurs, dont l'âge et l'immunocompétence de l'hôte au moment del'exposition, des propriétés neurotropes et immunosuppressives de la souche virale, et dumoment où les lésions peuvent être observées. Une encéphalite aigue ou chronique peut se produire indépendamment et une phase aigüe peut progresser en une phase chroniquenotamment dans les cas où l'animal survit.L'encéphalite aiguë, qui se produit précocement chez les animaux jeunes ouimmunodéprimés, est caractérisée par des lésions directes. Le virus cause des lésionsmultifocales dans la matière blanche et la matière grise Les lésions de la substance grise résultent de l'infection et de la nécrose neuronale, et peuvent aboutir à une polioencéphalomalacie. Néanmoins, la cytolyse des neurones peut êtreminimale.Les lésions de la substance blanche, caractérisées par des dommages de la myéline, sont associées à la réplication du virus dans les cellules gliales **(Meulemans, 2000)**. Les processus inflammatoires sont minimaux, certainement liés à une immaturité physiologique du système immunitaire, une immunosuppression induite par le virus ou une phase précoce de la maladie. Par microscopie électronique, la démyélinisation non-inflammatoire dans des lésions aiguës semble être associée à l'infection des macrophages et des cellules de l'astroglie plutôtqu'à l'infection des oligodendrocytes, cellules produisant la myéline. La réplication active du virus se produit dans le système nerveux central et les lésions contiennent alors les séquences d'ARNm et les protéines virales détectables par hybridation in situ et immunohistochimie, respectivement .Dans les cultures de cellules primaires de cerveau de chien, bien que les protéines virales et les nucléocapsides sont difficilement mises en évidence dans les oligodendrocytes par immunohistochimie, le génome viral complet peut être détecté dans les oligodendrocytes par hybridation in situ. Cette infection restreinte (absence de cytolyse) mène à un dysfonctionnement métabolique et une dégénération morphologique des oligodendrocytes, qui pourrait être responsable des lésions de démyélinisation observées in vivo lors d'encéphalite aigue **(Moraillon, 2002)**.

L'encéphalite chronique correspond à une encéphalomyélite progressive démyélinisante. Elle est associée à la présence d'anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré interagissant avec les macrophages infectés dans les lésions du système nerveux central. L'activation des macrophages infectés entraîne alors la libération de radicaux libres et la destruction des oligodendrocytes et de la myéline.

D'autres mécanismes sont également suspectés d'intervenir lors d'encéphalite chronique due au virus de la maladie de Carré tels que l'augmentation de la concentration en anticorps anti-myéline (processus auto-immun). Le complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II) exprimé par les cellules de la microglie lorsqu'elles sont activées par les lymphocytes T infectés (produisant une cytokine, l'IFN-γ) pourrait également intervenir. D'après **Greene et Appel (1998)**, une augmentation des IFN-γ peut être

observée lors d'infection virale et le CMH II est exprimé de manière plus importante lors de maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaque chez l'homme.

3.3. Canidés

La maladie de Carré est bien connue chez les chiens domestiques. 50 à 70% des chiens infectés sont atteints sub-cliniquement et se débarrassent du virus sans développer la maladie **(Greene et Appel, 1998).**

3.3.1. Forme bénigne

La forme bénigne de la maladie est connue chez le chien domestique. Elle consiste, en général, en une maladie bénigne, avec un abattement non spécifique, une anorexie partielle, une hyperthermie et une atteinte du tractus respiratoire supérieur **(Greene et Appel, 1998).** Le jetage nasal et oculaire bilatéral séreux peut devenir muco-purulent avec l'apparition d'une toux et d'une dyspnée. Ces signes cliniques chez ces chiens atteints sub-cliniquement sont souvent difficiles à distinguer de la toux de chenil.

3.3.2. Forme aiguë généralisée

La maladie de Carré est plus facilement reconnaissable dans sa forme aiguë généralisée. Elle peut se produire chez les chiens de tout âge avec un faible statut immunitaire mais ce sont en général les chiots entre 12 et 16 semaines (perte des anticorps maternels) ou des chiots plus jeunes (absence d'ingestion des anticorps maternels) qui sont atteints. La forme aiguë généralisée a un taux de mortalité élevé chez les chiens domestiques avec une période d'incubation variant de une semaine à un mois ou plus **(Appel, 1987)**. La durée de la maladie clinique varie, également, de une à six semaines et dépend de nombreux facteurs. La maladie de Carré se traduit par une courbe de température biphasique. Un premier pic de température apparaît 3 à 7 jours après l'infection. Cette hyperthermie initiale persiste 1 à 2 jours et correspond à la première phase de virémie. Puis elle disparaît et réapparaît dans un délai qui, selon la souche virale en cause, peut varier de 12 à 21 jours **(Moraillon, 2002)**. Les symptômes précoces apparaissent alors. Les signes précoces de la maladie sont en rapport avec les systèmes respiratoire et gastro-intestinal. On observe une conjonctivite bénigne et un jetage oculo-nasal, séreux à mucopurulent suivis d'une toux sèche devenant rapidement humide et productive, une pneumonie ou bronchopneumonie associée (souvent à *Bordetellabronchiseptica*), une gastroentérite sous forme de diarrhée parfois hémorragique et de vomissements, de l'anorexie et de l'apathie, enfin une déshydratation

sévère puis un mauvais état général. Le chien peut mourir subitement de cette maladie systémique, mais une thérapeutique de soutien adéquate peut réduire la mortalité notamment liée aux infections bactériennes secondaires.

3.3.3. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques commencent habituellement 1 à 3 semaines après la maladie systémique, mais elles ne se développent pas chez tous les chiens. Ces symptômes nerveux peuvent également coïncider avec la maladie systémique ou alors, plus rarement, apparaître des semaines ou des mois plus tard. Ils peuvent également apparaître soudainement sans antécédent de maladie systémique **(Greene et Appel, 1998).** Qu'ils soient aigus ou chroniques, les signes neurologiques sont généralement progressifs. On peut alors observer une détérioration des signes nerveux sous forme de rechutes chroniques avec des rémissions intermittentes et un épisode terminal aigu de dysfonctionnement neurologique. Les symptômes nerveux varient selon la zone du système nerveux central touchée. Une hyperesthésie et une rigidité cervicale peuvent être observées lors d'inflammation méningée. Des convulsions, des atteintes vestibulaires ou cérébelleuses, une paraparésie ou tétraparésie ou paralysie, une ataxie, un changement de comportement, des myoclonies sont des signes classiques d'atteinte nerveuse. « L'encéphalite du vieux chien » peut apparaître sous forme d'un dysfonctionnement neurologique, moteur et mental, progressif et chronique chez des chiens âgés (de plus de six ans) souvent fatal **(Appel, 1987).** Les complications neurologiques sont les facteurs les plus importants à prendre en compte pour le pronostic et la guérison.

3.3.4. Autres symptômes

Les chiens malades peuvent également présenter une hyperkératose des coussinets plantaires (appelé « hard pad disease ») et de la truffe **(Appel, 1987),** et des lésions oculaires telles qu'une uvéite, une choriorétinite, une inflammation du nerf optique (cécité, diminution des réflexes photomoteurs) **(Greene et Appel, 1998).** Chez les jeunes chiens, une cellulite juvénile, des lésions osseuses métaphysaires et une hypoplasie de l'émail dentaire (irrégularité de la surface des dents) peuvent être observées (**Greene et Appel, 1998**). Chez les chiots infectés avant l'éruption de la dentition permanente des lésions sévères de l'émail dentaire, de la dentine et des racines dentaires peuvent se produire. On peut alors observer une irrégularité de l'émail ou de la dentine, une éruption partielle, une oligodontie ou une hypoplasie de l'émail dentaire. Les chiots infectés durant leur croissance peuvent développer une ostéosclérose métaphysaire des os longs. Les chiens de grandes races entre 3 et 6 mois sont les plus

communément affectés. La découverte de produits de la transcription du virus de la maladie de Carré dans les cellules osseuses de jeunes chiens atteints d'ostéodystrophie hypertrophique conforte cette hypothèse d'atteinte osseuse. La maladie de Carré pourrait également être responsable de l'arthrite rhumatoïde chez le chien. Ainsi, des anticorps anti-Carré et des antigènes du virus de la maladie de Carré associés en complexes immuns peuvent être trouvés en quantité élevée dans le liquide synoviale des chiens atteints d'arthrite rhumatoïde **(Greene et Appel, 1998)**. L'infection transplacentaire est possible chez le chien. Alors que chez la mère l'infection est bénigne ou inapparente, les chiots présentent des symptômes nerveux dans les 4 à 6 premières semaines de leur vie. Selon le stade de la gestation où l'infection se produit, des avortements, des naissances prématurées ou des chiots fragiles sont observés. Les chiots infectés in utero et guéris peuvent souffrir d'une immunodéficience permanente **(Greene et Appel, 1998).**

3.2. Chez les autres canidés

Bien que la sensibilité varie chez les autres canidés non domestiques, les signes cliniques aigus ressemblent souvent à ceux décrits chez le chien. Les symptômes de la maladie de Carré ont déjà été rapportés chez des lycaons en Afrique **(Alexander *et al.*, 1996),** chez des chiens viverrins au Japon **(Machida *et a.l*, 1993)**, chez des renards et des loups à crinière captifs **(Ayroud*et al*, 1992 ; Rego *et a.l*, 1997)**. La maladie vaccinale induite a également été décrite chez des chiens de buisson **(McInnes *et al.*, 1992).**

5. Méthodes de diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

La suspicion puis le diagnostic de la maladie de Carré sont fondés sur l'observation des signes cliniques, surtout pour les formes classiques de la maladie. En canine, le diagnostic de la maladie de Carré est réputé difficile mais plus facile dans les effectifs que chez un animal isolé. Le diagnostic clinique repose sur six symptômes principaux **(Maurer, 1999)** :

- **Hyperthermie** persistante ou biphasique,
- **Jetage** oculo-nasal,
- **Symptômes respiratoires** : rhinite, toux, pneumonie,
- **Symptômes digestifs** : diarrhée, vomissements, anorexie, dysorexie,

- **Symptômes nerveux** : myoclonies, tics, crises convulsives, ataxie, hyperesthésie, rigidité musculaire, vocalises,
- **Symptômes cutanés** : papulovésicules, hyperkératinisation de la truffe, des coussinets plantaires, des lèvres, des paupières, des oreilles et de l'anus.

Dans les formes nerveuses isolées, le diagnostic clinique est plus difficile en raison des symptômes très polymorphes. Chez les animaux sauvages, des comportements anormaux tels que l'activité diurne chez des espèces nocturnes, l'interaction inadéquate avec des humains ou l'agressivité peuvent suggérer la maladie de Carré **(Maurer, 1999)**. La chronologie et la durée des signes cliniques (2-3 semaines) sont des éléments intéressants à suivre et à prendre en compte pour aider au diagnostic clinique. Néanmoins certains individus montrent seulement des signes ou des lésions macroscopiques bénins, atypiques ou non spécifiques. Des procédures de diagnostic supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer la maladie de Carré. Chez les mammifères marins, les signes cliniques ne sont pas suffisamment caractéristiques. On peut Suspecter la maladie de Carré lors de mortalités et d'échouages massifs mais les examens de laboratoires restent essentiels.

4.2. Diagnostique de laboratoire

4.2.1. Microscopie électronique

L'examen de prélèvements d'organes (poumon, rate) ou de fèces par microscopie électronique permet d'observer les nucléocapsides caractéristiques des agents du genre *Morbillivirus*.

4.2.2. Génétique moléculaire : RT-PCR (reverse transcription –polymerase chain reaction)

Le principe réside dans l'identification et l'amplification d'un gène codant pour une protéine du virus de la maladie de Carré à partir de l'ARN viral présent dans les cellules mononucléées de sang périphérique. Des amorces spécifiques de l'ARN viral recherché sont utilisées. Elle s'applique à des échantillons sanguins prélevés sur tube EDTA et conservés à +4°C mais tous les prélèvements biologiques peuvent convenir (cellules conjonctivales, urine, liquide céphalo-rachidien, lavage broncho-alvéolaire, tissus) avec cette technique (RT-PCR in-situ). Elle nécessite néanmoins un équipement et des réactifs spéciaux et onéreux (séquences d'amorces pour l'amplification, sondes pour la révélation) **(Maurer, 1999)**. Il s'agit d'une technique relativement récente, rapide, sensible et spécifique pour détecter le virus de la maladie de Carré et les morbillivirus en général. Cette technique de diagnostic

permet une mise en évidence directe du virus quels que soient le stade clinique (plusieurs jours avant l'apparition des symptômes jusqu'à plusieurs semaines d'évolution clinique), les symptômes ou le statut vaccinal de l'animal. Chez les animaux vaccinés, l'utilisation d'une sonde spécifique des souches vaccinales permet de les différentier des souches sauvages **(Moraillon, 2002)**. Il s'agit d'une technique très sensible bien que les faux négatifs existent notamment en l'absence de virémie. La RT-PCR permet dans de nombreuses études de mettre en évidence des ARN viraux spécifiques même sur des prélèvements d'organes issus de carcasses autolysées **(Stanton *et al*, 2004)**. Le séquençage des produits de la RT-PCR permet ensuite de fournir des séquences nucléotidiques qui peuvent être comparées à celles des autres morbillivirus connues (étude phylogénique).

4.2.3. ELISA

On mélange le sérum à tester à des antigènes spécifiques du virus de la maladie de Carré fixés sur un support puis on réalise un rinçage. Un conjugué permet ensuite de colorer la préparation lorsque celle-ci contient des anticorps dirigés contre le virus de la maladie de Carré. Il existe de nombreuses variantes pour cette technique. La méthode ELISA permet de distinguer les différentes classes d'immunoglobulines, IgM et IgG. Chez le chien, lors d'une infection au virus de la maladie de Carré, les IgM sont les premiers anticorps à apparaître et leur taux augmente au cours des trois premières semaines. Les IgG n'apparaissent qu'à partir de la quatrième semaine après l'infection. Lors de la guérison, les IgG sont prédominantes alors que les IgM restent moyennes. La présence d'IgM permet donc de mettre en évidence une infection ou une vaccination récente. Un titre élevé en IgG peut être ambigu et indiquer soit une infection antérieure, soit une infection récente, soit une vaccination **(Greene et Appel, 1998).**

4.3. Diagnostic différentiel

La rage est la maladie la plus importante à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la maladie de Carré chez les carnivores sauvages montrant des signes cliniques nerveux centraux. Elle doit toujours être prise en compte en raison du danger qu'elle représente pour la santé publique. La maladie de Carré est souvent diagnostiquée chez les carnivores soumis au diagnostic de laboratoire de la rage. Les deux maladies peuvent être concomitantes notamment dans les zones d'enzooties de rage **(Williams, 2000)**. Dans le cas de la rage, les symptômes nerveux ne sont pas associés à des signes cliniques digestifs ou respiratoires et la mort intervient dans les 3 à 5 jours suivants l'apparition des signes cliniques **(Moraillon, 2002)**. La pseudorage (herpesvirus de la maladie d'Aujeszky), l'hépatite de Rubarth, (adénovirus canin 1), les infections à parvovirus font également partie du diagnostic différentiel de la

forme nerveuse de la maladie de Carré **(Williams, 2000)**. Lors de maladie d'Aujeszky, le prurit et les signes nerveux centraux sont les signes cliniques les plus caractéristiques. La maladie d'Aujeszky se caractérise par une évolution vers la mort en 48 heures. Lors de parvovirose, il n'y a pas de signes respiratoires et nerveux. Le parvovirus responsable du typhus chez les félidés peut néanmoins être responsable d'ataxie chez les jeunes chatons. L'hépatite de Rubarth est une maladie systémique qui se traduit par des symptômes digestifs, respiratoires et nerveux. L'hyperthermie initiale est très élevée et les maxillaires symptômes digestifs sont associés à une réaction des amygdales et des ganglions sous-maxillaires **(Moraillon, 2002)**. Microscopiquement, des corps d'inclusion intranucléaires peuvent être observés dans les cellules de l'endothélium vasculaire et les lésions du système nerveux central sont caractérisées par une vasculite plus ou moins associée à une gliose, alors que lors de maladie de Carré, une nécrose neuronale, une inflammation lymphoplasmocytaire et une démyélinisation peuvent être observées dans le système nerveux central avec des corps d'inclusion intranucléaires et intracytoplasmiques dans les neurones et les cellules de l'astroglie. Les infections bactériennes (botulisme, tétanos, listériose), les infections fongiques (cryptococcose), les infections à protozoaires (toxoplasmose, coccidiose), les infections parasitaires (nématode, trématode), les affections dégénératives ou tumorales (astrocytome, lymphosarcome), les traumatismes (accident de la voie publique), les intoxications (plomb, éthylène glycol, méthylmercure) et les affections physiométaboliques (cétose, ischémie) peuvent également intervenir dans le diagnostic différentiel de la forme nerveuse de la maladie de Carré chez les carnivores sauvages. Les encéphalites infectieuses sont peu communes chez les félidés, on connaît des encéphalites dues à la cryptococcose et à la toxoplasmose. Les infections systémiques telles que le virus de la leucose féline ou le virus de la péritonite infectieuse féline (coronavirus) affectent également le système nerveux central des félidés **(Blythe *et al*., 1983)**. Pour les autres formes, il faudra distinguer la maladie de Carré de la toux de chenil (adénovirus canin 2) associée à des mycoplasmes ou à *Bordetellabronchiseptica*lors d'atteinte respiratoire. Les infections par *Pasteurella* et *Mycoplasma*sont également responsable d'atteinte respiratoire. Dans la forme digestive, il faut distinguer la maladie de Carré de la parvovirose, coronavirose, de l'hépatite de Rubarth, des entérites bactériennes (*Pasteurella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, E. coli), parasitaires ou à protozoaires (coccidiose, cryptosporidiose). Chez les carnivores marins, le diagnostic différentiel de la maladie de Carré comprend l'Influenza A, la pasteurellose et les infections à mycoplasmes pour la forme respiratoire, ainsi que la salmonellose, la brucellose (avortement), les infections à herpesvirus, les infections à calicivirus, les infections parasitaires et les intoxications **(Kennedy, 2000)**.

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic Post-mortem

Le diagnostic post-mortem de la maladie de Carré est généralement aisé lors de suspicion clinique. L'histopathologie peut mettre en évidence les lésions typiques (cellules syncytiales, encéphalite non suppurée, pneumonie) et des corps d'inclusion caractéristiques des infections morbillivirales. L'examen au microscope électronique permet d'observer les nucléocapsides également caractéristiques des morbillivirus. L'immunohistochimie et la RT-PCR permettent un diagnostic fiable par un marquage spécifique des antigènes et des ARN viraux, respectivement. Les méthodes de génétiques moléculaires telles que la RT-PCR sont utiles lorsque les seuls prélèvements obtenus sont issus de carcasses autolysées pour lesquelles l'histopathologie et l'immunohistologie sont difficiles à interpréter (Stanton *et al*, 2004). L'isolement du virus est difficile à mettre en oeuvre. Il est réalisé sur des systèmes cellulaires particuliers in vitro. Il peut également faire intervenir des animaux d'expérimentation pour un isolement in vivo. L'isolement et la RT-PCR sont très utiles lorsqu'un diagnostic définitif et une caractérisation du morbillivirus en cause sont désirés. Les études phylogéniques permettent alors de déterminer les séquences nucléotidiques du virus et de comparer ces séquences à celles connues des autres morbillivirus déjà isolés. Les difficultés de suivi et de prélèvements sur les animaux sauvages dans leur milieu naturel, les qualités variables des prélèvements obtenus font que l'utilisation de multiples tests de diagnostic est devenue une stratégie dans de nombreuses publications pour détecter et caractériser les infections morbillivirales chez les animaux sauvages **(Stanton *et al.*, 2004).**

6.2. DiagnosticAnte-mortem

Le diagnostic ante-mortemest plus difficile. De nombreuses publications utilisent la sérologie chez les animaux sauvages, c'est-à-dire des tests de diagnostic mettant en évidence la présence d'anticorps spécifiques. Ces études visent à déterminer la séroprévalence dans le but de mieux comprendre l'épidémiologie de la maladie de Carré notamment lorsqu'elles sont accompagnées de données démographiques. Elles déterminent la séroprévalence et le statut immunitaire des populations de carnivores sauvages (population indemne ou infection enzootique dans une population). Ces enquêtes sérologiques permettent de déterminer les espèces de carnivores sauvages réceptives au virus de la maladie de Carré telles que les ours **(Follman *et al.*, 1996)** ou les hyènes **(Alexander *et al.*, 1995 ; Harrison *et al*, 2004)**. Néanmoins ces enquêtes ne permettent pas d'observer les manifestations cliniques de la maladie et donc ne permettent pas déterminer la sensibilité des espèces de carnivores sauvages à la maladie de Carré. L'interprétation des résultats de sérologie est plus délicate sur un individu isolé et

suspect de maladie de Carré. Les anticorps neutralisants sont généralement absents ou faibles lors d'une infection aigue et les animaux meurent avant de développer un titre en anticorps neutralisants mesurable. Les titres en anticorps neutralisants élevés peuvent être présents chez les animaux plusieurs mois (voire plusieurs années) après une infection par le virus de la maladie de Carré ou après une vaccination ou lors de maladie subaiguë (encéphalite chronique). Une cinétique peut alors aider à l'interprétation des résultats. Le diagnostic ante mortem chez un animal isolé peut également faire appel à la cytologie (mise en évidence de corps d'inclusion), à l'immunocytologie (mise en évidence des antigènes viraux) et à l'isolement du virus à partir de frottis sanguins, conjonctivaux, vaginaux. Ces examens peuvent être utiles dans les phases aigues et précoces de la maladie mais peuvent être négatifs dans les formes subaiguës et chroniques **(Maurer, 1999).**

7. Traitement

Le traitement est uniquement symptomatique (**WILLIAMS, 2001**). Une antibiothérapie adaptée a la forme clinique dominante (atteinte respiratoire ou digestive) doit être mise en place pour limiter les complications bactériennes (**WILLIAMS, 2001**). On y associe une fluidothérapie, des anti-convulsivants ou des corticoïdes pour limiter l'inflammation du système nerveux Le pronostic est toujours réservé, d'autant plus lors de forme nerveuse, et l'euthanasie est alors souvent recommandée **(GREENE, 2006)**.

8. Prophylaxie

8.1. Sanitaire

Des mesures de quarantaine a l'introduction de tout nouvel animal et l'isolement strict des malades sont indispensables. Les désinfectants courants sont suffisants pour détruire le virus **(GREENE, 2006)**.
Une séparation efficace des animaux réceptifs et sensibles de la collection et vis-à-vis des animaux domestiques ou sauvages libres est indispensable. Elle doit interdire l'intrusion de Ratons-laveurs, de Fouines ou de Renards potentiellement malades ou excréteurs a proximité des enclos et a plus forte raison à l'intérieur. Ces visiteurs nocturnes, attires par la nourriture, représentent en effet la source la plus fréquente de contamination des animaux captif. Deux jeunes Loups a crinière rejetée par leur mère ont été contamines par la chienne domestique qui faisait office de mère adoptive, sans que celle-ci ou que ses propres chiots, probablement immunises par le colostrum, n'aient été atteints **(CABASSO, 1953).**

8.2. Médicale

Des vaccins existent depuis de nombreuses années pour les Chiens domestiques. Les vaccins tues ont été remplacés par des vaccins vivants ou obtenus par génie génétique. Il existe un vaccin vectorisé disposant d'une AMM pour les Furets aux Etats-Unis d'Amérique. Des vaccins ont également été développés pour les Visons d'élevage. La vaccination a été utilisée chez de nombreux Carnivores sauvages, mais les risques de maladie vaccinale demeurent importants avec les vaccins vivants.

CHAPITRE II : Etude de la Parvovirose

1. Définition

1.1. Historique

A partir de 1978, les cliniciens ont commencé à détecter un profil épidémiologique de gastro-entérite parmi des groupes de chiens et même des colonies, ce profil appartient à un agent infectieux avec une durée d'incubation courte. Selon le schéma clinique et typique observé cet agent pathogène du chien apparait que c'est le Parvovirus Canin **(Pollock et Coyn, 1993).** Cette nouvelle maladie virale infectait non seulement les chiens mais aussi les espèces Canines **(Appel *et al.*, 1979)**. Les analyses antigéniques et génétiques ainsi que les similitudes cliniques entre l'infection par le FPV (FelinePanleukopenia Virus) chez le chat et le nouveau virus qui est le Parvovirus canin type 2 (CPV-2), permet de le distinguer du Parvovirus Canin type 1 (CPV-1) qui est le Minute Virus of Canin (MVC) **(Steinel*et al.*, 2001).**

La Parvovirose, depuis les années 1970, est considéré comme une maladie pathogène très contagieuse des chiens et de tous les canidés sauvages. Décrite la première fois en 1977 en USA **(Afshar, 1981 ; Touratier, 1979)** puis dans divers pays tels que le Canada, l'Australie, la Hollande, la Grande-Bretagne, la France (1979) l'Allemagne (1980), la Suède, l'Italie et la Hongrie (1981).

2. Etiologie

2.1. Classification de l'agent pathogène

Tableau 3: Classification de l'agent pathogène (CPV) **(Wikipedia)**

Royaume	*Monodnavirie*
Royaume	*Shotokuvirae*
Embranchement	*Cossaviricota*
Classe	*Quintoviricetes*
Ordre	*Piccovirales*
Famille	*Parvoviridae*
Genre	*Protoparvovirus*
Espèce	*Carnivore protoparvovirus 1*
Virus	**Parvovirus Canin**

2.2. Historique et description de l'agent pathogène

L'agent pathogène est le Parvovirus Canin 2 (CPV-2), qui appartient à la famille des Parvoviridea du genre Protoparvovirus. Le CPV-2 ainsi que le virus de la panleucopénie féline (FPV), le virus de l'entérite de vison (MEV) et le parvovirus du raton laveur (RPV), appartiennent au genre des Carnivores Protoparvovirus 1, selon le Comité international de taxonomie des virus **(Tijssen*et al.*, 2011).**

Les parvovirus sont des petits virus nus avec de petites capsides icosaédriques non enveloppées (~25 nm de diamètre) d'où le nom de « Parvus » qui signifie « Petit » en latin **(McCAW, Hoskins, 2006) (figure 1)**. Le virus a un génome d'ADN linéaire, à simple brin avec d'environ 5 200 nucléotides, qui comprend deux principaux cadres de lecture ouverts (ORF), codant pour les protéines non structurales (NS1 et NS2) et la capside protéines (VP1 et VP2). Les variations des acides aminés de cette dernière sont responsable de la répartition des hôtes au sein de l'espèce des Carnivore Parvovirus 1, en

déterminant l'affinité du virus à son récepteur cellulaire et enfin la capacité à infecter plus particulièrement les Canidés, les Félidés ou d'autres Carnivores **(Allison *et al.*, 2016).**

Ces virus sont très stables et résistants dans l'environnement, jusqu'à plus d'un an dans une température ambiante, et la plupart des désinfectants usuels ne permettent pas de les inactiver **(Green, 2006 ; Sykes, 2014)**. Il a été démontré que le Parvovirus Canin (CPV-2) dérive probablement du virus de la panleucopénie féline (FPV) ou d'un virus proche **(Frolich, 2002 ; Steinel *et al.*, 2001).** Le CPV-2 est probablement apparu lorsqu'il a acquis des mutations qui ont permis de se lier au récepteur canin de la transferrine (RDPVR) de type 1 **(Truyen *et al.*, 1996)**. En 1979, le CPV-2 a été muté en CPV-2a puis en CPV-2b en 1984 et enfin, le variant le plus récent qui est le CPV-2c, détecté la première fois en Italie en 2000 puis il s'est dispersé dans le monde entier sauf en Australie (**Sykes, Jane E., 2014**).

Les relations phylogénétiques entre les isolats de CPV-2 de chiens et les virus de chats (FPV), de l'entérite du Vison (Mustela vison -MEV), de Raton-Laveur (Procyonlotor) (Raccoon Parvovirus – RPV), du Chien viverrin (Nyctereutesprocyonoides) (Raccoon Dog Parvovirus – RDPV) et de Renard polaire (Blue fox parvovirus-BFPV), ont montré que tous les CPV provenaient d'un seul ancêtre commun, et que les souches étaient pour la plupart similaires aux virus de différents animaux sauvages, y compris les Ratons-Laveurs et les Renards **(Allison *et al.*, 2012, 2013)**. Selon des observations expérimentales menées sur des souches de FPV isolées chez les Chiens des buissons montrent qu'ils sont asymptomatiques chez le Chien domestique alors que les souches FPV provenant de Chats sauvages (Felissylvestris) du même parc zoologique provoquent des symptômes chez ces mêmes Chiens **(Chappuis, Lernould, 1987)**, ces résultats donc ont amenés à suspecter que la faune sauvage présente un rôle dans le transfert interspécifique du virus vers le Chien et l'apparition du CPV-2 en 1978 **(Truyen *et al.*, 1998)**, par l'intermédiaire des renards, plus proches phylogénétiquement parlant des Félidés que les membres du genre Canis **(Steinel*et al.*, 2001).**

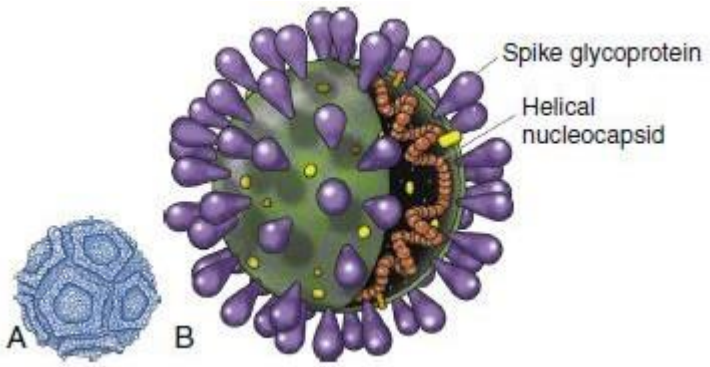

Figure 1: Structure générale du parvovirus canin et Structure d'un coronavirus **(Sykes, 2014).**

3. Epidémiologie

3.1. Espèces réceptives et sensibles

Dès son apparition vers 1974-1978, le Parvovirus canin (CPV) s'est répandu rapidement dans le monde entier et a atteint simultanément Chiens domestiques et faune sauvage **(Barker, Parrish, 2001 ; Steinel*et al.*, 2001).** Le CPV-2 a été détecté en premiers lieu chez des chiens, les premier sujets séropositifs ont été collecté en Grèce pendant 1974 **(Koptopoulos *et al.*, 1986).** Puis, en 1976, des rapports de Belgique **(Burtonboy *et al.*, 1979)** et les Pays-Bas **(Osterhaus *et al.*, 1980)** suivis de rapports indiquant que le virus s'était répandu dans le monde entier **(Appel *et al.*, 1979).** Après la réputation mondiale de la maladie, les premiers Canidés sauvages libres testés séropositifs vis à vis des Parvovirus sont des Coyotes (Canislatrans) aux Etats-Unis d'Amérique en 1979 **(Thomas, *et al.*, 1984)**, puis des Loups gris (Canis lupus) en Alaska au début des années 1980 **(Barker, Parrish, 2001)** et des Renards roux (Vulpes vulpes) en Europe **(Schwers *et al.*, 1983)**. Des épizooties ont été décrites aussi chez le Loup (Canis lupus), le Loup à crinière (Chrysocyonbrachyurus), le Renard mangeur de crabe (Cerdocyonthous), le chien de brousse (Speothosvenaticus). Chez les Coyotes (Canislatrans) le CPV à causer la mort aux jeunes lors de leur premier contact avec la maladie **(Thomas *et al.*, 1984)**. En plus des canidés, cinq autres familles de Carnivores sont touchés par le Parvovirus de sous-groupe Félin : les Félidés, les Mustélidés, les Procyonidés, les Ursidés et les Viverridés **(Sykes, 2014).** La maladie a également été observée dans les collections de Canidés sauvages en captivité.

Or que chez certaines populations libres de canidés, l'infection par le CPV existe de façon enzootique, une atteinte asymptomatique ou des signes clinique modéré et moins graves avec guérison clinique **(Popelin, 2010)**.

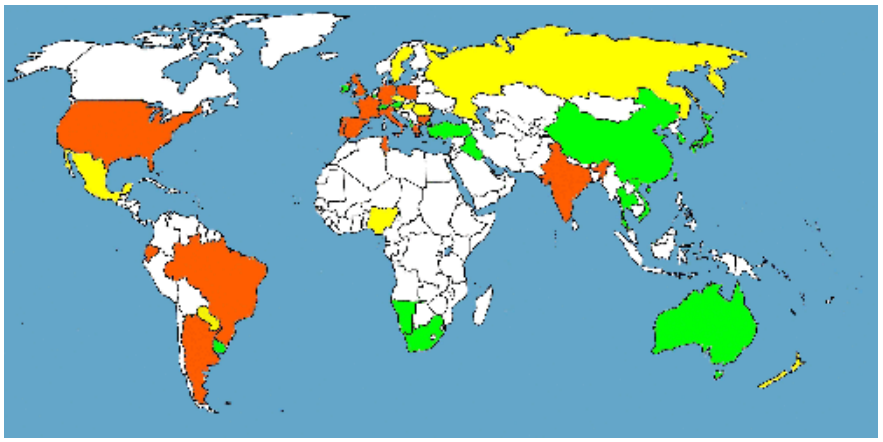

Figure 2: Répartition géographique de trois variants de CPV sur la base de 426 résidus détectés chez les chiens domestiques dans le monde.Orange : présence de trois variants du CPV. Vert : présence de deux des trois variants du CPV. Jaune : présence de l'un des trois variants du CPV **(Miranda et Thompson, 2016)**

Une forte séropositivité est retrouvée chez des Coyotes libres, en première position avec un taux de (66 à 100 %) **(Cypher*et al.*, 1998 ; Gese *et al.*, 1997)** et de (65 %) chez les Loups. Ces pourcentages accrus de séropositivité sont liés à la forte immunogénicité du virus et la longue persistance des anticorps (supérieure à 1 an), ainsi qu'à des réexpositions régulières. Ces taux sont plus élevées chez les adultes avec une probabilité d'exposition très haute au virus, que chez les jeunes où on peut observer une mortalité accrue au virus **(Johnson *et al.*, 1994)**.

Chez les jeunes animaux de 6 semaines à 6 mois, et en particulier ceux de moins de 12 semaines, des signes cliniques graves et plus sévères sont observés et donc une réapparition de la maladie de façon cyclique pendant le printemps puis une disparition **(Barker, 2001).** Chez les coyotes, les entérites observés sont pas toujours dus au Parvovirus Canin mais peut être une cause d'une co-infection avec le Coronavirus Canin **(Zarnke*et al.*, 1984-2000)**.

Le CPV-2 n'est pas le seul virus isolé, d'autres souches de Parvovirus ont été retrouvés chez plusieurs espèces de canidés, par exemple chez les Renards roux en Europe, la souche de Parvovirus retrouvée, est intermédiaire entre le CPV et le FPV **(Truyen *et al.*, 1998)**. Le Renards polaire a été infectés par une souche qui est le Parvovirus du Renard polaire (Blue Fox Parvovirus – BFPV), il est proche du FPV et MEV mais se diffère du CPV-2 **(Veijalainen, 1986 ; Veijalainen et Smeds, 1988).** Cette apparition de nouvelles souches, peut être traduit par la grande capacité des Parvovirus à se multiplier et franchir les barrières de différents espèces, au niveau des parcs zoologiques, les espèces

animales issues de zones géographiques distinctes, sensibles au même souche virale, sont regroupés et rassemblés dans le même parc zoologique, ce qui par conséquence, contribue à la circulation virale et le déclanchement de la parvovirose **(Popelin, 2010).**

Dans le cas des chiens, les chiots non immuniser de moins de 6 mois sont plus susceptibles à attraper la maladie avec des signes cliniques sévères qui peuvent finir par la mort, par contre, chez les chiens adultes non immunisés l'infection est moins grave avec excrétion du virus dans l'environnement**.** En Amérique du Nord, les rottweilers, les pitbulls terriers américains, les pinschers dobermans, les épagneuls springer anglais et les chiens de berger allemands semblent courir un risque accru de développer une entérite parvovirale **(Houston *et al.*, 1982-1991 ; Glickman *et al.*, 1985).**

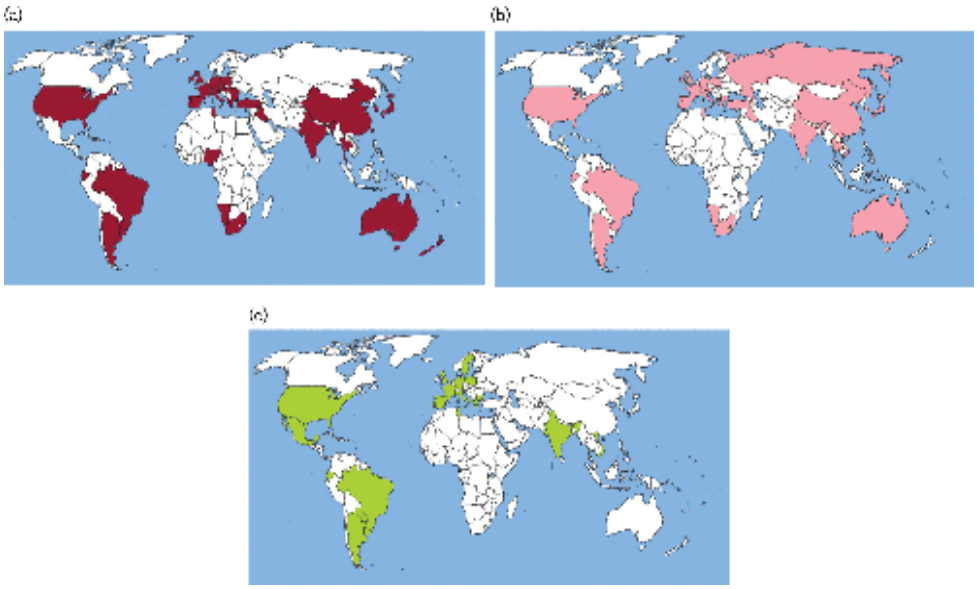

Figure 3: Répartition géographique de trois variants de CPV sur la base de 426 résidus détectés chez les chiens domestiques dans le monde. Rouge : présence du variant (a). Rose : présence du variant (b). Vert : présence du variant (c). **(Miranda et Thompson, 2016)**

3.2. Source et transmission

La durée d'incubation de maladie est de 7 à 14 jours. Le virus est excrété dans les fèces des animaux infectés en très grande quantité (plus de 1 Milliards de virus/g de Fèces) avec une durée

d'excrétion de 7 à 12 jours. L'excrétion débute 3 à 4 jours après la contamination et en quelques jours avant le début des signes cliniques L'excrétion s'arrête après quatre semaines de guérison clinique, ce délai est seulement reconnu chez les chiens qui peuvent être des porteurs sains (ainsi que les Visons), pas encore chez les autres espèces **(Barker, Parrish, 2001).** Les Chiens vaccinés excrètent la souche vaccinale pendant quelques jours **(McCAW, Hoskins, 2006).**

Le CPV est très résistant dans le milieu extérieur plusieurs années, dans un environnement, surfaces ou tous objets humide et frais, non exposé au soleil, et six mois dans les fèces, mais il reste sensible aux désinfectants tels que : Hypochlorite de sodium, soude et glutaraldéhyde. Il résiste à la congélation **(Barker et Parrish, 2001).**

La transmission du virus se faits principalement par voie fécale-orale, soit de façon directe avec un animale infecté **(Williams et Thorne, 1996)**, ou et dans la plupart des cas, de façon indirecte lors de contact avec les fèces contaminés ou par l'intermédiaires de l'environnement ou d'objets souillés **(Barker et Parrish, 2001 ; Steinel *et al.*, 2001).** Autre mode de contamination touche généralement les animaux solitaires dans la nature, en s'exposant à des zones contaminés comme les zones de marquage. Autre types de transmission qui est la transmission interspécifique par le simple partage de même environnement ou par prédation **(Barker et Parrish, 2001).**

Par conséquent, le contact avec un virus qui persiste dans l'environnement est un important moyen de transmission.

Les insectes et les rongeurs peuvent également servir de vecteurs mécaniques pour le virus **(Sykes, 2014).**Au niveau des parcs zoologiques, le virus peut être introduit par la circulation de rongeurs ou de diptères vecteurs mécaniques **(Barker et Parrish, 2001)** ou encore par des Carnivores sauvages ou domestiques qui peuvent se trouver à l'intérieur du parc **(Cubas, 1996)**. Les Chiens des visiteurs ou du personnels peuvent être porteurs sains ou récemment vaccinés, donc excréteurs de CPV, ainsi que les Renards, Fouines et Martres sont les carnivores les plus potentiels à excréter le CPV en Europe **(Steinel *et al.*, 2001)** et les Ratons-laveurs en Amérique du Nord. La nuit, les Chats errants ou les Carnivores sauvages entrent souvent dans les enclos lorsque les animaux sont enfermes, ça peut que ces chats sont porteurs ou infectés par le virus de Panleucopénie qui sont suspectés d'avoir contaminé les chats sauvages et les chiens des buissons atteints de Parvovirose à FPV au zoo de Mulhouse en 1982 **(Chappuis et Lernould, 1987)**. La contamination se fait par le personnel qui circule d'un enclos à un autre et donc transportation du virus ou des locaux communs contaminés comme les locaux de soins ou de quarantaine non correctement désinfectés **(Steinel *et al.*, 2001)** ou encore par l'utilisation de matériaux souillés (matériel de nourriture par exemple) **(Williams et Thorne, 1996)**.

La saison peut jouer aussi un rôle dans la transmission du CPV, dans certaines zones géographiques une distribution saisonnière a été reportée chez les chiens qui peuvent ramener le virus de l'extérieur ou être contaminés. Au Canada, en mois de Juillet, Aout et Septembre, les chiens était trois fois plus susceptible d'être diagnostiqué d'une entérite parvovirale, comparativement au reste de l'année **(Houston *et al.*, 1982-1991)**. Dans d'autres régions, le facteur de la saison peut avoir un effet différent ou peut ne pas exister **(Kalli *et al.*, 2010 ; Brady *et al.*, 2012).** Le sexe joue aussi un rôle, les males sont plus susceptible a développer un entérite parvovirale que les femelles **(Houston *et al.*, 1982-1991)**. Selon une étude faite à l'Australie, il y a une corrélation entre les grappes d'entérite parvovirale et les régions de désavantage socioéconomique relatif **(Brady *et al.*, 2012).**

Enfin, La transmission entre les carnivores domestiques et sauvages peut également se produire facilement, alors qu'une transmission directe par contact étroit ou prédation sur des carnivores plus petits a été proposée, les virus sont probablement facilement transmis sur de longues distances par des vecteurs passifs **(Barker et Parrish, 2001).**

4. Pathogénie

Le CPV-2 se propage de façon très rapide au sein d'une population de canidés, soit par transmission directe par voie fécale-orale (exposition direct au virus ou vomissures) ou une transmission indirect grâce au vecteur infectés ou objets contaminés par les matières fécales. L'excrétion fécale du virus débute le 3ème jour après l'inoculation et se poursuit pendant 3 à 4 semaines après les signes cliniques ou subcliniques **(Johnson et Smith, 1983)** puis elle diminue considérablement après 7 jours **(Macartney *et al.*, 1984 (2)).**

Apres une exposition oro-nasale au virus, une première réplication se fait au niveau du tissu lymphoïde de l'oropharynx, des ganglions lymphatiques mésentériques et du thymus. Puis, 3 à 4 jours après l'infection le virus se propage de façon hématogène et se dissémine dans les cryptes intestinales de l'intestin grêle **(Meunier *et al.*, 1985)**. Une virémie plasmatique marquée est observée 1 à 5 jours après l'infection. Après la virémie, le Parvovirus Canin se retrouve au niveau de l'épithélium tapissant la langue, la cavité buccale et l'œsophage, l'intestin grêle, moelle osseuse, et le tissu lymphoïde, tel que le thymus et les ganglions lymphatiques **(Meunier *et al.*, 1985).** On note que le CPV a été isolé des poumons, de la rate, du foie, des reins et du myocarde, ce qui prouve que la parvovirose est une maladie systémique **(Appel *et al.*, 1980).**

D’autres auteurs ont suggéré que la réplication virale primaire dans les tissus nasopharyngés peut être importante dans la pathogenèse de cette maladie **(Potgieter *et al.*, 1981).** Toutefois, la considération que les ganglions lymphatiques mésentériques comme un site primaire de réplication du CPV, n’a pas été vraiment démontré. L'accès au ganglion lymphatique mésentérique pourrait avoir eu lieu en association avec des cellules migrantes du tissu lymphoïde associé à l'intestin, ou via la lymphe intestinale **(Meunier *et al.*, 1985 (1)).** Bien que le site d'entrée du virus à travers l'épithélium intestinal n'ait pas été défini, il a déjà été démontré que l'épithélium modifié recouvrant les plaques de Peyer était le site d'entrée du réovirus chez la souris **(Wolf *et al.*, 1981)** et pourrait avoir été la voie d'entrée du parvovirus canin.

Des facteurs déterminants peuvent aggraver la maladie, le taux de renouvellement des cellules intestinales et lymphoïdes est un de ces facteurs principaux car un taux élevé à une relation cohérente directe avec la réplication du virus et à la destruction des cellules. Le stress, les facteurs parasitaires et non spécifiques comme le sevrage, peuvent eux aussi augmenter l’activité des cellules muqueuses et donc l’apparition des signes cliniques chez les chiens **(Smith-Carr *et al.*, 1997).** Pendant le sevrage, les entérocytes des cryptes intestinales ont un index mitotique plus élevé, en raison des modifications de la flore bactérienne et du régime alimentaire, et sont donc plus sensibles au tropisme viral pour les cellules à division rapide **(Houston, Ribble et Head, 1996).** Les cellules épithéliales des cryptes intestinales qui mûrissent dans l'intestin grêle migrent normalement de l'épithélium germinatif des cryptes aux extrémités des villosités. En atteignant les pointes villeuses, elles acquièrent leur capacité d'absorption et aident à assimiler les nutriments. Le parvovirus infecte l'épithélium germinatif de la crypte intestinale, provoquant une destruction épithéliale et un collapsus villositaire. En conséquence, le renouvellement cellulaire, qui est normalement de 1 à 3 jours dans l’intestin grêle, subira une altération, entraînant par la suite des lésions pathologiques au niveau des villosités aboutissant à une atrophie et leur raccourcissement **(Smith-Carr *et al.*, 1997 ; Pollock et Coyn, 1993)**. Pendant cette période d'atrophie villositaire, l'intestin grêle perd sa capacité d'absorption. La mal absorption et l’augmentation de la perméabilité intestinale est dû aussi a une neutropénie après une séquestration des neutrophiles au niveau du tractus gastro intestinale. La neutropénie peut résulter aussi d’une infection de la moelle osseuse **(Sykes, 2014).**

Les changements dans le thymus sont dramatiques. Les lésions sont généralement plus évidentes dans les centres germinatifs et le cortex thymique, reflétant le tropisme du CPV pour les populations cellulaires mitotiquement actives. La lymphocytolyse étendue dans le cortex thymique, par rapport à d'autres tissus lymphoïdes, reflète en outre le taux mitotique élevé trouvé dans cet organe, et il n'est donc pas surprenant que les chiots infectés développent une lymphopénie sévère **(Smith-Carr *et al.*, 1997).**

Les infections bactériennes secondaires du tractus gastro-intestinal, qui peuvent être suivies d'une translocation bactérienne, d'une bactériémie et d'une endotoxémie, jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la maladie. La candidose muqueuse a également été décrite chez les chiots atteints d'entérite parvovirale (**Sykes, 2014)**

Le CPV-2 dans certain cas aura deux formes, la forme commune qui est « l'entérite parvovirale » et une autre forme qui touche surtout les chiots non immunisés, « la forme myocardite ». En revanche, la pathogenèse de la myocardite à CPV n'est pas encore démontrée. L'infection orale des nouveau-nés privés de colostrum entraîne la même phase initiale de virémie et de lymphopénie mais dans ce cas le virus se localise au niveau du myocarde où, à ce moment, l'activité mitotique est prédominante et le virus semble persister dans le muscle ce qui fais qu'une myocardite non suppurée se développe chez les sujets de trois à trois semaines et demi d'âge. En fonction de la gravité et de l'étendue de la myocardite, les chiots atteints peuvent mourir très rapidement en cas d'insuffisance cardiaque aiguë, généralement entre trois et six semaines, ou peuvent développer une insuffisance cardiaque subaiguë, qui peut ne pas devenir cliniquement apparente avant plusieurs mois ou même une année ou plus .

Pour conclure, en règle générale, si les animaux atteints d'entérite, ils n'attraperont pas de myocardite et vice versa. Cependant, chez les animaux de quatre à six semaines atteints d'entérite à CPV, c'est-à-dire infectés vers l'âge de trois à quatre semaines, malgré qu'il n'y a pas une myocardite active, on peut trouver des fois des corps d'inclusion de CPV dispersés dans les noyaux des cellules myocardiques. Ce phénomène peut être traduit par l'acquisition de la maladie au moment où la multiplication de cellules myocardiques s'arrête, si bien que le virus atteint le cœur mais il n'est pas capable de se multiplier de tel sorte qu'il peut provoquer une pathologie significative. De même, chez les chiots privés de colostrum infectés par le CPV à la naissance, il y a une réplication du virus dans l'intestin à l'âge de 7 à 10 jours, ce qui n'est pas normalement appréciable avant le développement, à trois à quatre semaines, d'une myocardite typique. Chez ces chiots, il semble que le virus atteigne l'intestin mais, à cet âge, l'activité mitotique intestinale est insuffisante pour favoriser le développement d'une pathologie entérique sévère **(Irene *et al.*, 1981).**

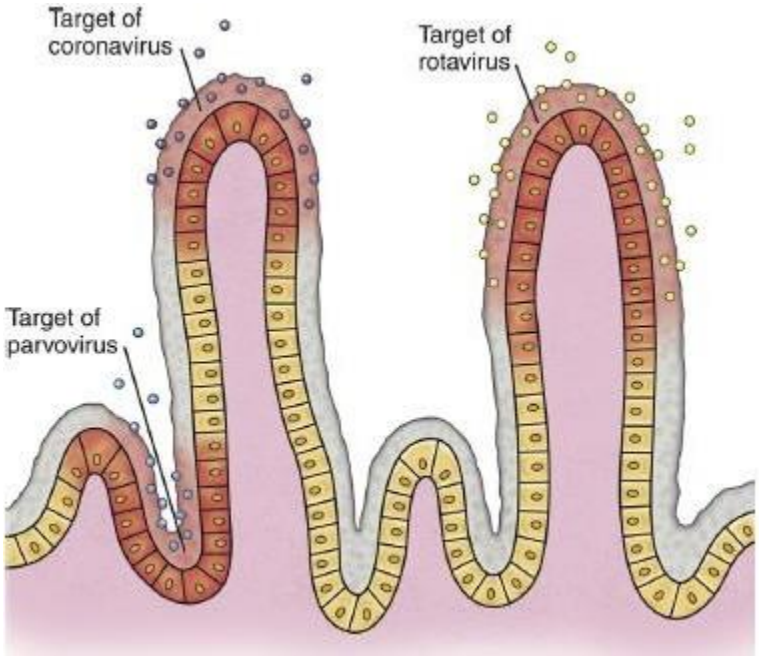

Figure 4: Sites cibles de réplication d'agents pathogènes viraux entériques sélectionnés. Les virus entériques les plus pathogènes, tels que le parvovirus canin, se répliquent et détruisent les cellules épithéliales des cryptes **(Sykes, 2014)**.

5. Clinique

5.1. Symptômes

La gravité des signes cliniques dépend de facteurs tels que la souche virale et l'immunité de l'hôte, qui est affectée par des facteurs de stress tels que le sevrage et le surpeuplement, les anticorps maternels et la présence d'infections concomitantes telles que d'autres infections entériques virales et parasitaires. Les infections subcliniques sont probablement répandues. La période d'incubation de l'entérite parvovirale canine est de 7 à 14 jours sur le terrain, mais des périodes d'incubation plus courtes peuvent arriver jusqu'à 4 jours, ont été observées avec des infections expérimentales **(Sykes, 2014).**

L'infection se traduit classiquement par une gastro-entérite et une leucopénie. La gravité de l'atteinte peut varier d'un portage asymptomatique (fréquent chez le Chien) à une entérite fatale **(Barker et Parrish, 2001; McCAW et Hoskins, 2006).** Les signes cliniques peuvent varier du cas asymptomatique, fréquent chez les adultes par ailleurs en bonne forme, au chien dysentérique suraigu qui s'effondre et meurt dans les 24 heures **(Irene *et al.*, 1981)**. Certains animaux peuvent être retrouvés morts

sans signe précurseur **(Barker et Parrish, 2001),** d'autres peuvent présenter des signes cliniques sans diarrhée.

Le tableau clinique se présente par un abattement, une anorexie associée à une hyperthermie, des vomissements **(Barker et Parrish, 2001; McCAW DL et Hoskins, 2006),** qui sont souvent sévères et prolongés, parfois même accompagnés de taches de sang, et de nombreux praticiens soupçonnent au début la présence d'un corps étranger jusqu'à ce que la diarrhée se développe **(Irene *et al.*, 1981)**.La diarrhée est généralement observée dans les 24 à 48 heures, liquide, hémorragique, nauséabonde avec présence de mucus et de fibrine, entraînant une déshydratation importante, un déséquilibre acido-basique, une anémie et une hypoprotéinémie **(Barker et Parrish, 2001; McCAW et Hoskins, 2006)**. Les matières fécales peuvent varier, soit simplement molle ou pâteuse, dans les cas bénins à fortement hémorragique. La température rectale est variable mais les ganglions lymphatiques superficiels en particulier dans la tête et le cou, et les amygdales sont souvent légèrement hypertrophiés. Au début de l'infection, il peut y avoir une leucopénie (principalement une lymphopénie) mais souvent, au moment où les signes cliniques sont évidents, cette phase est passée et il y a, à la place, une leucocytose réactive dans laquelle de grandes cellules lymphoblastiques peuvent être observées à l'examen de frottis sanguins. La leucopénie est transitoire et inconstante avec le CPV **(Barker et Parrish, 2001).**

Les chiens atteints d'entérite parvovirale canine présentent des signes de troubles de la coagulation, avec une diminution des activités antithrombine, une prolongation du temps de céphaline activée, une augmentation de l'amplitude maximale de la thromboélastographie et une augmentation des concentrations de fibrinogène. Pour les chiennes gestantes, L'infection par des variants du CPV-2 au début de la gestation peut entraîner l'infertilité, la résorption ou l'avortement **(Sykes, 2014).**

La mort survient en 24 à 72 heures ou en quelques jours, souvent suite à une surinfection bactérienne, une coagulation intra-vasculaire disséminée **(McCAWet Hoskins, 2006)**, ou encore une insuffisance rénale aiguë **(Mann *et al.*, 1980)**. Une bactériémie secondaire peut être associée à une défaillance multiviscérale et à la mort aussi.

La morbidité et la mortalité varient en fonction de l'âge des animaux, de la sévérité de l'épreuve et de la présence de problèmes de maladie intercurrents, et Le taux de mortalité est plus élevé chez les jeunes que chez les adultes **(Barker et Parrish, 2001; McCAW et Hoskins, 2006)**. Chez les chiots de 12 semaines, une mortalité moyenne de 10 % se produit. Chez les adultes par ailleurs en bonne forme physique, la mortalité globale dans la population est probablement inférieure à 1 %, mais peut augmenter lors d'un stress ou une immunodépression **(McCandlish *et al.*, 1981)**. Les Loups à crinières et les Chiens des buissons sont à l'écart de cette règle car chez lesquels la maladie est souvent fatale pour les adultes

(Mann *et al.,* 1980). Inversement, une épizootie dans un élevage de Chiens viverrins a tué plus de 1000 chiots âgés de 2 à 5 semaines sans qu'aucun individu adulte n'ait présenté de symptômes **(Neuvonen *et al.,* 1982).**

D'autres cas rare de parvovirose constaté chez des chiots est L'hypoplasie cérébelleuse rapportée chez les chiens après une infection in utero **(Schatzberg *et al.,* 2003)**, mais elle est plus fréquente chez les chatons infectés par le FPV. Une infection généralisée a été signalée chez des chiots nouveau-nés, avec une hémorragie et une nécrose dans le cerveau, le foie, les poumons, les reins, les tissus lymphoïdes et le tractus gastro-intestinal **(Lenghaus et Studdert, 1982)**. Ces signes neurologiques chez les chiots peuvent résulter d'une hypoxie secondaire à une myocardite, une hypoglycémie ou une thrombose ou une hémorragie intracrânienne. La possibilité d'une co-infection avec le CDV (maladie de Carré) doit également être envisagée. L'ADN des variantes du CPV-2 a également été détecté dans le système nerveux central **(Decaro*et al.,* 2007)** et il y a eu de rares rapports de leucoencéphalo malacie en association avec l'infection **(Sykes, 2014).**

Chez le Renard polaire, des différences ont été décrits en fonction de l'agent impliqué. Un cas d'entérite et de leucopénie imputé au FPV a été décrit chez un Renard polaire en 1943 (Phillips 1943, cité par **Steinel *et al.,* 2001 ; Veijalainen, 1986)**, sans que l'étiologie ait pu être formellement confirmée.

5.1.1. Myocardite

Elle touche les jeunes chiens en générale, est du surtout au problème de litière. Dans une étude sur une portée infectée, 70 % des chiots de huit semaines d'âge, sont mort d'une insuffisance cardiaque, les 30 % restants ont subi des changements pathologiques qui peuvent les conduire à la mort après des mois ou des années plus tard **(Irene *et al.,* 1981)**. Les chiots qui sont infectés in utero ou jusqu'à l'âge de 2 semaines peuvent développer une myocardite virale, ce qui entraîne des signes de mort subite ou d'insuffisance cardiaque congestive **(Sykes, 2014)**. On peut constater diffèrent degré de myocardite ; une Insuffisance cardiaque aiguë avec détresse respiratoire peut toucher les chiots de 4 à 8 semaines d'âge ; une insuffisance cardiaque subaiguë touche les chiots de plus de 8 semaines qui peuvent présenter une tachypnée ou dyspnée surtout à l'effort, cyanose ou pâleur avec des extrémités froides, un abdomen gonflé avec une hépatomégalie (due à une congestion veineuse) et une ascite **(Irene*et al.,* 1981)**.

5.2. Lésions

5.2.1. Entérite

Les lésions observées en générale, sont tous pareils chez tous les canidés. On note Lors de l'autopsie des cas mortels d'entérite, la carcasse est mince et déshydratée **(Irene *et al.*, 1981)**. La présence d'hémorragies segmentaires de l'intestin **(Barker et Parrish, 2001** ; **(McCAW et Hoskins, 2006)**, une muqueuse épaissie, œdémateuse, congestive, parfois décolorée, nécrotique, recouverte d'exsudats fibrineux. Chez les jeunes chiots les intestins peuvent paraître blanchis. L'iléon est souvent le plus sévèrement affecté bien que les lésions duodénales soient généralement importantes chez les animaux ayant des vomissements prolongés **(Irene *et al.*, 1981)**.Le contenu intestinal et stomacal est sombre, hémorragique et très aqueux. Les plaques de Peyer sont bien visibles. Les nœuds lymphatiques mésentériques sont hypertrophiés et congestifs. Chez les jeunes chiens il y a fréquemment une atrophie thymique.

La moelle osseuse est pâle et gélatineuse. On observe une congestion et un œdème pulmonaires, voire des hémorragies pulmonaires **(Barker et Parrish, 2001 ;McCAW et Hoskins, 2006)**.

5.2.1.1. Histologie

L'examen histologique lors d'entérite, révèle une dégénérescence sévère avec nécrose et desquamation des cellules épithéliales des cryptes intestinales, des zones d'aplasie des cryptes avec dilatation des cryptes restantes et raccourcissement ou perte totale des villosités et collapsus muqueux. Les organismes d'inclusion sont difficiles à trouver. Une nécrose superficielle étendue avec invasion bactérienne secondaire est fréquente **(Irene*et al.*, 1981)**. En résumé, atrophie des villosités intestinales, une érosion de la muqueuse et une nécrose des entérocytes des cryptes **(Fletcher, 1979)**.

Dans les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, il existe une lymphocytolyse sévère, souvent avec la formation de nodules histiocytaires de coloration pâle dans les zones des follicules germinaux des tissus lymphoïdes **(Irene *et al.*, 1981)** avec parfois une nécrose et une involution du tissu lymphoïde (nœuds lymphatiques, plaques de Peyer, thymus, rate). La moelle osseuse est hypocellulaire **(Fletcher, 1979)**. Des inclusions intranucléaires peuvent être observées **(Barker et Parrish, 2001** ; **(McCAW et Hoskins, 2006)**.

5.2.2. Myocardite

Examen post-mortem des chiots atteints de myocardite qui sont décédés subitement ou en cas d'insuffisance cardiaque aiguë peuvent révéler un œdème pulmonaire sévère avec liquide mousseux dans l'arbre trachéobronchique. En microscopie, une myocardite sévère et diagnostiqué. La lésion la plus précoce, en 3 à 4 semaines, est une dégénérescence focale des fibres myocardiques avec œdème interstitiel et réaction sarcolemmale mais cela est rapidement suivi d'un infiltrat cellulaire interstitiel mononucléaire intense, 4 à 6 semaines après, Des corps d'inclusion intranucléaires basophiles sont couramment présents dans les myocytes cardiaques aux stades précoces et la microscopie électronique montre des particules de parvovirus dans ces noyaux. Chez les animaux plus âgés, de plus de 8 semaines, l'atteints d'insuffisance cardiaque subaiguë, provoque, à part l'œdème pulmonaire, hydrothorax, hydropéricarde et ascite avec l'élargissement et la congestion. Le cœur est hypertrophié, dilaté avec des stries pâles ou des plaques de fibrose plus nettes sur la paroi cardiaque **(Irene *et al.*, 1981)**.

5.2.2.1. Histologie

L'examination histologique montre que ces lésions ont une longue durée avec des cicatrices myocardiques étendues mais peu d'infiltration cellulaire. Cela confirme que l'infection initiale a eu lieu des semaines, voire des mois auparavant. Les tissus lymphoïdes dans les cas de myocardite présentent une hyperplasie réactive plutôt qu'une lymphocytolyse ; indiquant à nouveau que l'infection initiale a lieu quelque temps avant le développement de la myocardite **(Irene*et al.*, 1981).**

6. Diagnostic

Le diagnostic d'une myocardite est généralement simple par le calcule de taux des sujets jeunes de 3 à 8 semaines, morts subitement. Un électrocardiographe peut être utilisé pour le dépistage des chiots infectés. Chez les chiots individuelle, le diagnostic peut se poser sur la détresse respiratoire comme une pneumonie aigue et parfois une cardiopathie congénital. Les poumons et le foie peuvent aussi présenter œdème pulmonaire et congestion veineuse passive, qui indiqueront une insuffisance cardiaque **(Irene*et al.*, 1981)**.

L'autopsie, avec l'examen histopathologique du muscle cardiaque sont nécessaires. Dans les cas tardifs des changements peuvent être relativement focale et plusieurs sites devraient être examinés.

Les tissus intestinaux ou lymphoïdes peuvent également être mis en culture, si l'animal est mort rapidement, car ensuite les virus sont masqués par la réaction immunitaire **(Barker et Parrish, 2001; McCAW et Hoskins, 2006)**.

Dans le cas de diagnostic clinique de l'entérite, il peut être confondu avec d'autres causes, des similitudes précoces avec les corps étrangers intestinaux peut permettre d'avoir une difficulté à distinguer le cas dysentérique suraigu du cas gastro-entérite aiguë hémorragique classique. Toutefois, et dans certains cas, il est impossible de faire la différence entre le CPV et les autres causes de vomissements et diarrhée qui sont due à des troubles alimentaires par d'autres virus, par exemple le coronavirus, ou des bactéries, par exemple la salmonelle ou le campylobacter **(Irene*et al.*, 1981)**.

6.1. Laboratoire

6.1.1. Numération globulaire complète

Les anomalies les plus courantes trouvées sont la leucopénie, la neutropénie et la lymphopénie. Des neutrophiles toxiques et une monocytopénie peuvent également être présents. Selon une étude faite sur les chiens, un tiers sont seulement touchés par la leucopénie. La présence de leucopénie appuie un diagnostic d'entérite parvovirale, elle peut se développer après l'apparition de signes gastro-intestinaux, lorsque les chiots sont amenés pour la première fois à un examen. La neutrophilie et la monocytose peuvent mener a une leucocytose chez certains chiens. D'autres infections gastro-intestinales graves telles que la monellose sal peuvent provoquer une leucopénie ainsi qu'une diarrhée mais qui n'est pas vraiment spécifique pour la détection de la maladie Une thrombocytose ou, moins fréquemment, une thrombocytopénie peuvent également survenir **(Iris *et al.*, 2010)**. Une anémie qui peut soit être régénérative ou devenir régénérative, est notée chez certains chiots, à cause de la perte sanguine gastro-intestinale **(Sykes, 2014).**

6.1.2. Tests biochimiques sériques

Le panel de biochimie sérique chez les chiens atteints d'entérite parvovirale montre souvent une hypoprotéinémie, une hypoalbuminémie et une hypoglycémie. Une légère hyperglycémie a également été rapportée. Des anomalies électrolytiques telles que l'hyponatrémie, l'hypochlorémie et l'hypokaliémie peuvent survenir. Parfois, une déshydratation sévère entraîne une azotémie pré-rénale. Les chiots atteints de septicémie bactérienne peuvent développer des activités enzymatiques hépatiques accrues et une hyperbilirubinémie **(Sykes, 2014).**

6.1.3. Profil de coagulation

Seulement un nombre précis de chiens atteints d'entérite parvovirale, ont présenté des anomalies de la coagulation. Les résultats incluent un temps de thromboplastine partielle activé prolongé, une activité antithrombine réduite, des concentrations de fibrinogène accrues et une amplitude maximale de thromboélastographie accrue. Aucune augmentation des D-dimères ou des produits de dégradation de la fibrine n'a été signalée. D'autres recherches sont nécessaires pour une meilleure compréhension des anomalies de la coagulation qui peuvent survenir lors d'atteinte d'entérite parvovirale**(Sykes, 2014).**

6.2. Imagerie

6.2.1. Radiographie simple

Une radiographie abdominale simple est généralement réalisée chez les chiens atteints d'entérite parvovirale pour évaluer la présence d'un corps étranger gastro-intestinal. Elle peut montrer des détails séreux médiocres (souvent en raison d'un manque de graisse intra-abdominale chez les chiots) et un tractus gastro-intestinal rempli de liquide et de gaz **(Sykes, 2014).**

6.2.2. Résultats échographiques

Les résultats de l'échographie abdominale dans l'entérite parvovirale canine ne sont pas spécifiques mais peuvent inclure un épaississement de la muqueuse gastro-intestinale, un épanchement péritonéal léger, une distension liquidienne du tractus gastro-intestinal et une diminution de la motilité gastro-intestinale. Une lymphadénopathie mésentérique légère peut être présente. L'échographie abdominale est utile pour confirmer un diagnostic d'invagination intestinale secondaire **(Sykes, 2014).**

6.3. Tests microbiologiques

6.3.1. ELISA antigénique fécal parvovirus

Le test d'ELISA est effectué sur un échantillon d'écouvillonnage rectal. Plusieurs tests sont disponibles, et bien qu'ils détectent toutes les variantes du CPV-2, y compris le CPV-2c, leurs sensibilités et spécificités varient. L'excrétion du virus est transitoire ce qui peut être un problème pour la sensibilité du test puisque l'anticorps présent peut se lier à l'antigène viral de sorte qu'il n'est pas disponible pour la réaction avec le test. Les tests disponible dans le marché commerciale sont : antigène SNAP Parvo,

FASTestParvoStrip et WitnessParvoCard. Le taux de sensibilité de ces tests est plus élevé que ceux réalisés par les tests PCR **(Schmitz *et al.*, 2009)**. Dans une autre étude, la sensibilité des trois tests mentionnés, au diffèrent variants de CPV (CPV-2a, CPV-2b, CPV-2c) et réalisés sur des échantillons contenant des charges élevées d'ADN de CPV, sont de plus en plus élevés **(Decaro *et al.*, 2010)**. Il a était constaté qu'on peut avoir des risques des risques importants de faux négatifs si le prélèvement est réalisé plus de 5 à 7 jours après le début des signes cliniques et des faux positifs possibles chez les animaux vaccinés, 5 à 12 jours après vaccination **(Barker et Parrish, 2001; McCAW et Hoskins, 2006)**.

6.3.2. Test d'hémagglutination

C'est le test le plus simple et le plus rapide. Le parvovirus canin agglutine les érythrocytes, et donc la présence du virus dans les selles peut être détectée par un simple test d'hémagglutination qui consiste à mélanger une suspension de matières fécales avec des érythrocytes porcins. L'agglutination des érythrocytes dans une plaque à micropuits ou sur une lame indique la présence de parvovirus dans les selles. Une étude approfondie est nécessaire pour la connaissance de la sensibilité et la spécificité de ce test **(Sykes, 2014).**

6.3.3. Microscopie électronique fécale

La microscopie électronique fécale est encore proposée par certains établissements pour le diagnostic de l'entérite virale. Elle généralement utilisés lors d'une suspicion d'entérite virale et que le diagnostic posés par les tests PCR ou tests antigénique n'est pas valable. Pour que le résultat soit positif,

il faut la présence d'une grande quantité de virus en plus d'une expertise technique est nécessaire pour identifier avec précision le virus dans les selles. Le délai d'exécution peut être lent **(Sykes, 2014)**.

6.3.4. Isolement de virus

Cette technique d'isolement est difficile malgré qu'il est possible d'isoler les variantes de parvovirus des cellules canines et félines, le problème c'est que le virus présente des effets cytopathiques minimes, c'est pour cette raison que c'est rare d'utiliser cette technique pour le diagnostic d'une entérite. Il demeure important en tant qu'outil de recherche **(Mochizuki *et al.*, 2008).**

6.3.5. Sérologie

Les anticorps anti CPV-2 peuvent être mesurés en laboratoire en utilisant l'inhibition de l'hémagglutination. De plus, un test ELISA en clinique est disponible pour la mesure semi-quantitative des anticorps anti CPV-2. Ces tests sont généralement utilisés pour évaluer la nécessité d'une vaccination, plutôt que pour le diagnostic de l'entérite à CPV-2, car les chiens affectés sont soit séronégatifs, soit ont déjà reçu une vaccination ou des anticorps matériels qui vont confondre le sérodiagnostic précoce **(Sykes, 2014)**.

7. Traitement

Le traitement de la parvovirose, implique un soin de soutien et une prise en charge bien adapté, qui se résume à la mise en œuvre d'un traitement de soutien et l'isolement des animaux atteints **(Barker et Parrish, 2001 ; McCAW et Hoskins, 2006)** en plus d'un traitement des infections bactériennes secondaires avec des médicaments antimicrobiens.

Dans les cas bénins d'entérite, seul un traitement antiémétique/anti-diarrhéique symptomatique standard peut être nécessaire **(Irene *et al.*, 1981)**. La fluidothérapie est cruciale ; elle permet simultanément l'apport de liquide et la correction du déséquilibre électrolytique **(Barker et Parrish, 2001 ; McCAW et Hoskins, 2006)** ainsi que le maintien de concentrations glycémiques adéquates, les liquides doivent être administrés par voie intraveineuse et complétés au besoin par du chlorure de potassium et du dextrose. Une surveillance nécessaire de la concentration de la glycémie doit être faite au moins 2 fois par jours, et une surveillance plus fréquente peut être indiquée en cas d'hypoglycémie. L'administration de fluides sous-cutanés et de médicaments antimicrobiens à domicile peut parfois entraîner un rétablissement, dans le cas où le propriétaire ne peut pas payer les frais de l'hôpital, mais ce

traitement est interdis aux chiots présentant des vomissements ou une déshydratation, et les fluides sous-cutanés ne doivent pas contenir de dextrose car il est hyper-osmotique **(Sykes, 2014)**. Il est utile de prévenir les surinfections bactériennes principalement à Escherichia coli et Clostridium perfringens, avec une association béta-lactamine – aminoside, dès que la déshydratation est corrigée. On peut utiliser des anti-émétiques et des anti-diarrhéiques **(Fletcher *et al.*, 1979)**. Chez les animaux sévèrement dysentériques en collapsus circulatoire, une transfusion de sang total ou de volume plasmatique peut être utilisée de préférence aux mélanges d'électrolytes, pour une courte durée, une corticothérapie intraveineuse intensive a également été utilisée pour inverser le choc circulatoire. Puisque les chiens sont souvent déprimés à cause de la destruction virale de tissu lymphoïde et l'invasion bactérienne secondaire de la paroi intestinale, une utilisation de la chimiothérapie de soutien antibiotique ou antibactérien est conseillée. Une autre thérapie utilisée pour la restauration de la flore intestinale qui est une préparation de lactobacilles.

Un traitement avec des antiémétiques, des anti-H2, des transfusions de sang total ou de plasma, des colloïdes ou une nutrition parentérale partielle ou totale peut être indiqué chez certains chiens. Les interventions chirurgicales invasives et l'utilisation de solutions de nutrition parentérale doivent être évitées chez les chiots atteints de neutropénie sévère.

Pour les cas de myocardite, le seul traitement est le repos total renforcé par une oxygénothérapie et des médicaments antiarythmiques. Chez les chiens souffrant d'insuffisance cardiaque subaiguë répondent à ce traitement malheureusement il peut qu'ils rechutent de façon invariable, par contre il est rarement indiqué chez ceux atteint d'insuffisance cardiaque aigue. Donc le traitement de myocardite n'est pas recommandé dans ce cas-là **(Irene *et al.*, 1981).**

L'alimentation est importante pour une immunisation, la rénutrition précoce, par sonde naso-oesophagienne, accél ère la guérison, elle peut être mise en œuvre chez les espèces sauvages **(Fletcher *et al.*, 1979)**. L'utilisation de sérum hyper-immun est coûteuse mais efficace; des interférons félins ont déjà été utilisés chez des Chiens avec de bons résultats **(McCAW et Hoskins, 2006)**.

7.1. Vaccination et immunisation

L'immunisation avec des vaccins viraux vivants atténués fournit une immunité stérile qui peut durer toute la vie de l'animal. Les deux types de vaccins sont disponibles, le vaccin vivant atténué et le vaccin inactivé. Les vaccins vivants atténués ne doivent jamais être administrés aux chiennes gestantes car ils peuvent provoquer une maladie chez le fœtus en développement. Les chiennes gestantes doivent

être testées avant la vaccination pour confirmés si elles possèdent des anticorps contre le CPV ou non, et la vaccination ne peut être effectuée que si le résultat est négatifs. L'utilisation de vaccins inactivés n'est pas recommandée dans les environnements contaminés, car la fenêtre de vulnérabilité qui est la période où l'anticorps maternel interfère avec la capacité du vaccin à stimuler une réponse immunitaire efficace sans mais empêcher l'infection par un virus de terrain virulent, et le délai d'apparition de la protection sont trop longs. Des quantités minimes sont excrétées du tractus intestinal après l'immunisation mais il ne permet pas l'immunisation des autres chiots infectés **(Sykes, 2014)**.

8. Prophylaxie

8.1. Sanitaire

La prévention de l'entérite à CPV-2 nécessite une immunisation et des procédures appropriées de quarantaine, d'isolement, de nettoyage et de désinfection. La meilleur prévention sanitaire est la mise en quarantaine de 30 jours minimum est nécessaire avant l'introduction de tout nouvel animal, avec réalisation de différents tests tel que ELISA sur fèces ou bien un protocole de vaccination. Il faut éviter de présenter dans un même enclos plusieurs espèces sensibles. L'accès au parc doit être le plus hermétique possible vis à vis des Carnivores libres ou errants (Chats, Renards, Fouines, Ratons-laveurs), qui peuvent s'introduire dans les enclos la nuit, lorsque les animaux sont rentrés, et disséminer le virus **(Barker et Parrish, 2001)**. Puisque le Parvovirus est très résistants aux désinfectants, l'hypochlorite de sodium dilué en utilisant une part d'eau de javel dans trente parts d'eau, est efficace, à condition d'effectuer un nettoyage de toute trace de matière organique, puis on laisse agir 10 minutes au minimum **(McCAW etHoskins, 2006)**. Une autre utilisation du formaldéhyde dilué au 1/100^{e} ou encore des solutions virucides du commerce (ex : Parvocide®, Virkon® (VETOQUINOL)) peuvent être employées pour la désinfection des enclos ou les pédiluves. L'eau bouillante inactive rapidement le virus ; en revanche un simple nettoyage à l'eau chaude est insuffisant **(Barker et Parrish, 2001)**.

Effectuer des bains pour les chiots récupérés, aide à éliminer le virus qui persiste sur le pelage. Il ne faut pas oublié que les insectes qui se trouvent au niveau des enclos sont responsables de la transmission du virus donc une lutte contre les rongeurs et les insectes vecteurs peuvent également être utilisée pour empêcher la propagation du virus dans l'environnement. Dans les zones herbeuses extérieures et sales, il est difficile ou impossible à désinfecter de manière adéquate, donc que les animaux immunisés ont le droit de circuler sur ces zones. La prévalence et l'impact des infections virales

entériques peuvent également être réduits par l'élimination régulière de la contamination fécale, l'exposition prolongée des surfaces contaminées au soleil et au séchage, et l'élimination des facteurs de stress tels que le surpeuplement, le transport, la mauvaise nutrition et les infections concomitantes telles que les parasites intestinaux **(Sykes, 2014)**.

8.2. Médicale

Une meilleure prévention médicale et efficace est une bonne immunisation par différents types de vaccins disponibles pour différents espèces animales : Chien (CPV), Chat (FPV) et Vison d'élevage (MVE) **(Barker et Parrish, 2001)**. La vaccination est mondialement utilisée chez les chiens domestiques, elle a une protection sur une grande échelle que même les variations génétiques de CPV [CPV-2a (1980), CPV-2b (1984) et CPV-2] n'ont aucun effet négatif sur l'efficacité de la vaccination **(Barker et Parrish, 2001 ; McCAW et Hoskins, 2006).**

L'administration initiale de vaccin se fait toutes les 3 à 4 semaines de 6 à 8 semaines, jusqu'à 14 à 16 semaines au plus tôt (16 à 20 semaines en élevage), en raison de la persistance de titres suffisants d'anticorps maternels chez certains chiots. Puis, un rappel de vaccination doit être effectué à l'âge d'une année puis tous les 3 ans. Les chiots doivent être isolés dans l'environnement familial jusqu'à 7 à 10 jours après le dernier rappel. Des études ont été fait sur l'efficacité de vaccin contre le CPV, par rapport au variant CPV-2c, et des inquiétudes expriment que les vaccins contre le CPV actuellement disponibles pourraient ne pas offrir une protection adéquate contre l'infection à CPV-2c, en raison de rapports d'entérite à CPV-2c chez des chiens vaccinés (**Decaro *et al.*, 2008)**. Cependant, des études de provocation expérimentale ont démontré une forte protection contre la provocation par CPV-2c lorsque les chiens sont immunisés avec des vaccins contenant le CPV-2.

Les chiots qui sont incomplètement vaccinés ne doivent pas être introduits dans des environnements où il y a eu des antécédents d'entérite parvovirale et une désinfection adéquate de l'environnement ne peut être garantie **(Sykes, 2014)**.

8.3. Sur la Santé Publique

Les agents pathogènes viraux entériques des chiens, y compris les variantes du CPV-2, n'infectent pas les humains. Cependant, d'autres causes infectieuses de gastro-entérite chez les chiots peuvent être zoonotiques et des co-infections avec ces agents pathogènes peuvent survenir. Les précautions utilisées

pour prévenir les zoonoses entériques sont regroupés dans une seule solution suffisante, qui est l'isolement **(Sykes, 2014)**.

CHAPITRE III : Etude de la Rage

1. Définition

La rage est une maladie infectieuse, virulente, inoculable en général par une morsure. Cette maladie commune à l'Homme et à la plupart des mammifères est due à un rhabdovirus neurotrope : le virus rabique. Sur le plan clinique, elle est caractérisée, après une longue période d'incubation, par une encéphalomyélite mortelle en règle générale, accompagnée, le plus souvent, de signes d'excitation, d'agressivité ou de paralysies. Sur le plan histologique, la signature de l'infection rabique est constituée par la présence d'inclusions cytoplasmiques acidophiles dans certaines cellules nerveuses : les corps de Negri.

2. Agent responsable

La rage est une encéphalite aiguë fatale causée par un virus à ARN enveloppé du genre Lyssavirus, appartenant à la famille des Rhabdoviridae **(RUPPRECHT, 1999**). Plusieurs sérotypes (ou génotypes) existent ; c'est le sérotype 1 qui est le plus répandu et le responsable de la rage chez les mammifères terrestres **(RUPPRECHT, 1999**) et l'homme. Les autres sérotypes infectent les chauves-souris (Chiroptères) en Afrique (sérotypes 2 à 4), Europe (sérotypes 5 et 6) et Australie (sérotype 7).On distingue différents variants, ou biotypes, au sein du sérotype 1, chacun s'étant adapté plus particulièrement à une espèce hôte **(ARTOIS, 1996).**

Le virus rabique est fragile dans le milieu extérieur. Il est sensible à la plupart des désinfectants usuels (eau de Javel, ammonium quaternaire, savon), ainsi qu'à la chaleur (dès 50°C) et à la dessiccation. S'il disparaît vite d'un corps en décomposition laissé au soleil, il peut survivre plusieurs jours dans l'encéphale, protégé par la boite crânienne, voir plusieurs mois dans les carcasses gelées de Renards dans la toundra **(ARTOIS, 1996).**

3. Epidémiologie

3.1. Différents cycles épidémiologiques

Toutes les espèces animales à sang chaud sont sensibles naturellement à la rage, mais leur réceptivité au virus est légèrement différente. Elle est principalement fonction du facteur l'espèce, la sensibilité aux différentes souches du sérotype « virus rabique » étant différente. D'autres critères

interviennent également, comme l'âge (les jeunes sont plus sensibles) et la sensibilité individuelle (**ANDRE-FONTAINE *et al.*, 1985**).

De ces particularités découlent des cycles épidémiologiques différents, en fonction de l'espèce considérée, et donc de la souche virale la contaminant. Le mode de transmission du virus rabique est toujours direct, horizontal et se fait lors de l'excrétion salivaire (pré et symptomatique) à l'occasion de morsures entre animaux.

3.1.1. Cycle canin, vecteur de rage urbaine

Dans le cycle de la rage « citadine » ou rage des rues, c'est le chien qui est le plus fréquemment atteint, en particulier s'il est errant. Ce cycle se rencontre principalement dans les pays en cours de développement Dans certains cas, le chat peut également être impliqué, de même que d'autres espèces domestiques. La rage est alors souvent absente ou très rare chez les animaux sauvages dans les régions concernées (essentiellement en Afrique et en Asie).

La rage canine sévit de manière enzootique, avec des variations saisonnières de l'incidence mensuelle de la maladie. La densité de cas de rage est en général faible, la maladie étant disséminée dans le pays et les cas pouvant apparaître à grande distance les uns des autres. Ceci est souvent dû à des fugues d'animaux enragés qui vont contaminer d'autres animaux à plusieurs dizaines de kilomètres de leur point d'origine. Les chaleurs des femelles sont également responsables d'une augmentation des rencontres entre mâles et femelles, ainsi que de combats entre mâles. On trouve ici une explication partielle des pics saisonniers de l'incidence de la maladie. Ce type de cycle est rencontré dans les pays ayant un niveau sanitaire assez bas, cas de beaucoup de pays d'Asie, d'Amérique du sud ou d'Afrique.

Les sources virulentes de ce cycle sont constituées (**TOMA *et al.*, 2009**) :

- Des animaux malades, source essentielle du virus,
- Des animaux excréteurs pré-symptomatiques, source très insidieuse, avant l'apparition des premiers signes cliniques
- Des animaux porteurs chroniques guéris, de portée épidémiologique nulle tant l'événement est exceptionnel.

La substance principale porteuse de virus est la salive, transmise d'animal à d'animal lors d'une morsure **(Figure 7).** Les autres substances susceptibles de contenir du virus rabique (lait, urines, fèces, sueur, larmes) ont un rôle minime à nul dans la transmission de la rage. En revanche, la consommation

d'organes d'un cadavre mort de rage peut être à l'origine d'une contamination du consommateur, quel qu'il soit. Le virus est en effet assez résistant en milieu protéique, contrairement à l'air libre, où il est relativement fragile (**ANDRE-FONTAINE *et al.*, 1985).**

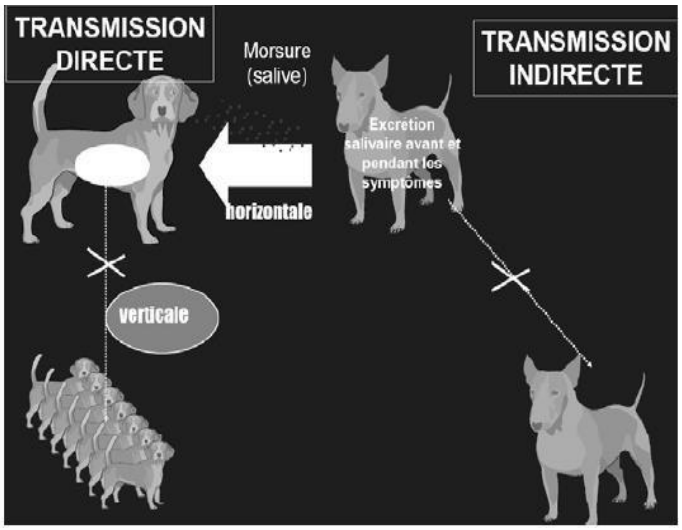

Figure 5: Transmission du virus rabique dans le cas du cycle canin **(ELOIT *et al*., 2006)**

La modalité de contagion la plus habituelle est la morsure **(Figure 7)**. Celle-ci ne conduira pas obligatoirement à une rage clinique de la victime. En effet, la protection locale par les vêtements de l'homme ou bien la fourrure de l'animal mordu constitue une première barrière efficace à ce mode de transmission. La région mordue influence également : les régions fortement innervées ou proches des centres nerveux sont ainsi plus à risques **(ANDRE-FONTAINE *et al.*, 1985)**. Un contact avec une peau abîmée ou une muqueuse est également une voie d'entrée possible du virus.

Figure 6: Posture d'agressivité chez un chien, signe indicateur de rage **(www.toutoupourlechien.com)**

3.1.2. Cycle sylvatique, vecteur de rage sylvatique :

Dans les pays où la rage canine a été éradiquée, de nombreuses espèces sauvages peuvent aussi être infectées par le virus rabique et assurer sa transmission par la suite. L'espèce animale vectrice essentielle de la rage dans un pays est généralement la plus sensible et la plus abondante. Selon les pays, les espèces concernées sont différentes : le renard roux en Europe centrale, les moufettes en Amérique du Nord… **(RUPPRECHT, 2008**)

En France par exemple, près de 80% des cas de rage enregistrés jusqu'en 1997 étaient dus à des renards. Le renard est en effet très sensible au virus rabique vulpin : il faut 40 000 fois moins de virus vulpin en voie intramusculaire pour transmettre la maladie au renard qu'à la souris **(TOMA *et al.*, 2009)**. C'est également l'espèce la plus abondante parmi les carnivores sauvages, et la plus adaptée aux biotopes de l'Europe centrale. La distribution spatio-temporelle du virus via un renard contaminé se fait alors au gré du comportement de celui-ci envers ses congénères: comportement territorial, comportement sexuel… Il peut parfois contaminer d'autres espèces au cours de son cycle, mais cela reste « secondaire » **(Figure 9).**

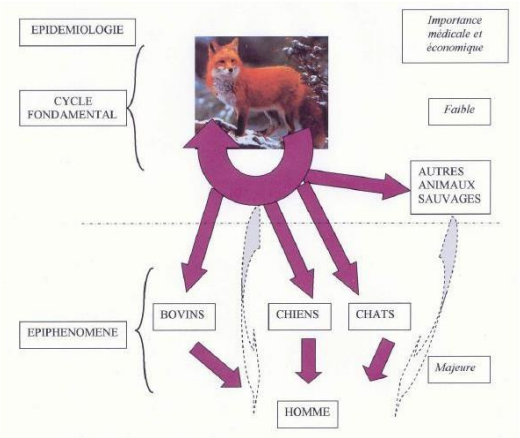

Figure 7: Cycle épidémiologique de la rage vulpine **(TOMA *et al.*, 2009)**

Deux périodes de l'année sont particulièrement à risque et sont directement conditionnées par la reproduction du renard : la période du rut (décembre à février) et lors de la prise d'indépendance des renardeaux vers 4 mois (second semestre) (**ANDRE-FONTAINE et al., 1985)**. En région d'enzootie, la densité rabique est proportionnelle à la densité de population vulpine. Le domaine vital des renards est d'environ 400 hectares, où ils vivent et se déplacent. Un renard contaminé pourra donc transmettre son

virus rabique aux animaux rencontrés dans un rayon de 2 à 4 kilomètres. Le virus progresse donc de cette façon au cours d'une année d'environ 25 à 50 kilomètres.

En comparaison avec le cycle de la rage des rues, les sources virulentes sont les mêmes avec quelques petites différences. Ainsi chez le renard, le délai d'apparition du virus rabique dans la salive peut être très augmentée par rapport à chez le chien, jusqu'à 29 jours avant l'apparition des premiers symptômes **(AFSSA, 2009)**. Les modalités de transmission sont les mêmes que pour le cycle canin (principalement la morsure).

3.2. La situation épidémiologique dans le monde

3.2.1. Rage canine

En régression dans les pays développés, la rage humaine dus à des canidés enragés continue de faire de nombreuses victimes dans le tiers monde, où la rage canine reste un problème grave. En France et en Europe de l'Ouest, la rage canine a disparu de manière enzootique dans les années 1930. Elle a été contrôlée dans le reste de l'Europe grâce à des mesures sanitaires et prophylactiques strictes dans les années 1980-1990, ainsi que grâce à l'application de traitements post exposition sur des humains contaminés.

Mais même dans les conditions de pays indemnes ou quasiment indemnes de rage, la réapparition de nouveaux cas importés est possible. Preuve en est la perte récente du statut indemne de rage depuis 2001 de la France pour deux ans suite à la découverte d'un cas de rage canine. Cela a commencé par la découverte d'un cas de rage canine en Août 2004 à Bordeaux. La plupart des cas sporadiques de rage canine observés en Europe sont ainsi issus d'introductions illégales sur le territoire de chiens en phase d'incubation **(BICOUT et ARTOIS, 2005)**. Ces événements sont peu fréquents, mais il est difficile d'en apprécier la gravité des conséquences dans les pays indemnes de rage en temps normal.

Dans les pays dont le niveau sanitaire est plus bas, tels ceux du pourtour méditerranéen, la rage canine continue d'être une menace pour l'être humain. 99% des décès suite à une contamination par la rage canine sont enregistrés en Afrique et en Asie **(SINGH et SANDHU, 2008).** 40 000 à 70 000 personnes en meurent dans les pays en développement, sur les sept millions exposés chaque année **(ZINSSTAG *et al.*, 2007)**. Pour montrer l'importance du problème, on peut remarquer que le virus tue globalement plus de personne que la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise.

Le problème de la rage est souvent peu pris en considération dans ces pays, et des mesures efficaces de lutte ne sont pas entreprises, n'étant pas une priorité. Cela concerne très souvent les pays ne disposant pas

des moyens nécessaires pour conduire une lutte efficace contre la rage. Pourtant, en Afrique par exemple, l'OMS estime que le chien peut être mis en cause dans 88% des cas de rage humaine. Cette constatation peut être étendue au niveau mondial : la grande majorité des contaminations humaines est due à des morsures par des chiens enragés. La rage sylvatique est en effet peu propice à la transmission du virus via des morsures du renard à l'homme. Le chien, par sa position d'animal domestique privilégié, est tout particulièrement en premier plan de la transmission du virus. Dans les pays en voie de développement, le chien est encore souvent synonyme de gardien de l'habitation, ce qui favorise son contact avec l'humain via des morsures. La proportion de chiens errants est également fréquemment beaucoup plus élevée dans ces pays que dans ceux de niveau sanitaire plus élevé **(RUPPRECHT *et al.*, 2008)**.

La répercussion économique dans ces pays est très importante, à cause du coût des vaccins, des dépenses indirectes pour les patients, du coût de la lutte au niveau des canidés si elle existe…Pour information, le total des coûts (direct et indirect) des traitements humains
post exposition a été estimé en Afrique à 40 dollars par traitement. Certains pays d'Asie ont cependant réussi grâce aux méthodes de lutte à éliminer la rage de leur territoire, tel le Japon, qui est indemne depuis 1957. La Malaisie est elle quasiment indemne depuis 1955, grâce à un programme de contrôle très rigoureux mis en place en 1952. Taiwan a de son coté éliminé la maladie en 1961. Des progrès ont été observés en Chine jusqu'en 1996, où la rage a ré-émergée **(RUPPRECHT *et al.*, 2008)**.

4. Pathogénie

Principalement transmis par morsure, le virus rabique ne peut passer la barrière d'une peau saine. Il a besoin d'une porte d'entrée sous forme d'une quelconque lésion traumatique ou encore via les muqueuses. Les morsures sont soit l'effet d'une espèce sauvage comme le renard, ou bien celle d'un animal domestiqué enragé comme le chien. Pour les espèces les plus sensibles que sont les carnivores, un simple léchage d'une peau **lésée** suffit pour contaminer **(AFSSA, 2008)**.

Le virus se multiplie localement à son point d'inoculation, les myocytes, et y reste plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Ceci définit sa période d'incubation. Sa multiplication est alors si faible dans ces sites périphériques qu'on ne peut détecter aucune réponse immunitaire de la part de l'hôte. De plus, cette multiplication dans le muscle n'est observable que dans le cas de l'inoculation d'une souche sauvage. Le virus dissémine ensuite de façon centripète via les terminaisons nerveuses motrices et sensitives des synapses neuro-musculaires et neuro-tendineuses à proximité de la morsure. La diffusion ascendante du virus devient alors rapide dans le flux axonal des fibres nerveuses, sans qu'il n'y ait de dissémination ni sanguine ni lymphatique. On parle donc de virus neurotrope, ce qui est très particulier à

cette infection rabique Il y a ensuite réplication du virus dans le ganglion dorsal,puis progression ascendante dans la moelle épinière jusqu'à l'encéphale **(TORDO, 1999).**

Une fois installé dans le système nerveux central, il s'y multiplie rapidement dans ces différentes structures, les neurones étant les cellules de l'organisme les plus sensibles au virus. On peut à ce moment observer des signes d'encéphalite suite à cette multiplication. La destruction neuronale y reste cependant limitée, sans inhibition des synthèses protéiques **(MORIMOTO *et al.*, 1999).**

Les symptômes observés seraient en fait dus à:

- Des défauts de neurotransmission (liaison du virus au récepteur nicotinique de l'ACH et faible affinité de la sérotonine à son récepteur),
- l'induction de monoxyde d'azote synthétase, dont le produit (NO) est neurotoxique.

Dans une troisième étape, il rejoint par diffusion descendante centrifuge, via le système nerveux sensoriel et autonome, des organes périphériques tel les glandes salivaires, la rétine ou la cornée. Le virus rabique infecte donc aussi bien neurones moteurs (sauf sympathiques) que sensoriels. On peut donc classifier son déplacement au sein de l'organisme en 2 flux :

- un flux rétrograde de la terminaison vers le noyau des corps cellulaires,
- un flux antérograde des corps cellulaires vers les dendrites et axones.

La réplication virale importante observée dans les glandes salivaires permettra la production de nombreuses particules virales, excrétées pour transmettre ensuite la rage à un autre animal (***Figure 5***).

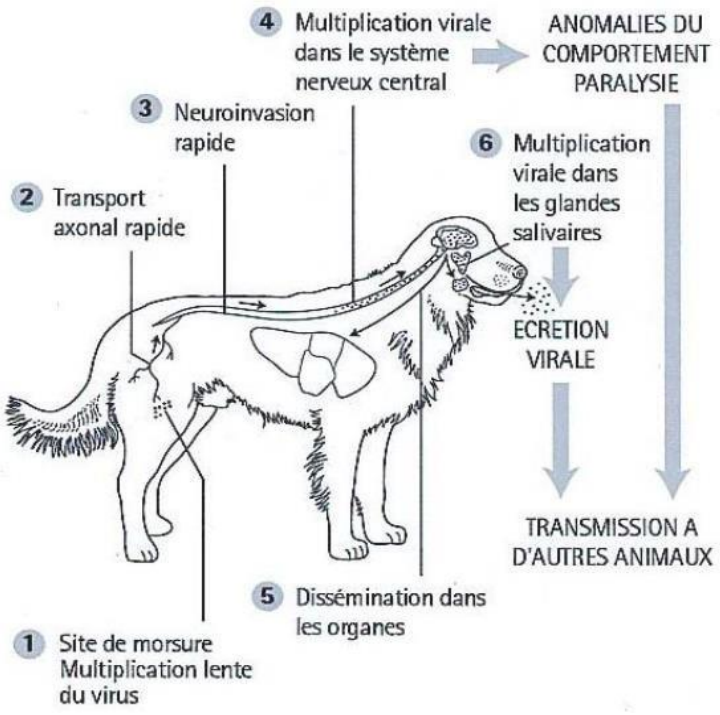

Figure 8: Pathogénie de la rage : exemple du chien **(DECOSTER *et al.*, 2003)**

Si l'on prend l'exemple du chien, la concentration en virus rabique dans la salive augmente au cours du temps, et est donc en relation avec le moment d'apparition des premiers symptômes. On estime chez le chien que le virus apparaît dans la salive **(ANDRE-FONTAINE *et al*., 1985):**

- Quelques heures à 3 jours avant les premiers symptômes dans 80% des cas,
- 4 à 5 jours avant les premiers symptômes dans 15% des cas,
- 5 à 8 jours avant les premiers symptômes dans 5% des cas.

Dans la quasi-totalité des cas, la durée de virulence pré-symptomatique de la salive est donc inférieure à 10 jours. L'excrétion salivaire précède donc l'apparition des symptômes et peut débuter plus d'une semaine avant l'expression des signes cliniques. Dans de très rares cas, on a vu que ce délai pouvait aller jusqu'à 13 jours avant l'apparition des premiers symptômes. Ce délai fut atteint par un chien contaminé par une souche européenne pour KONRADI en 1916 et sur un chien infecté par une souche éthiopienne pour FEKADU et al. en 1982.

5. Symptômes

5.1. Symptômes présentés par le chien

La période d'incubation varie en moyenne de 30 à 60 jours, avec des écarts observés potentiellement très importants (minimum 15 jours et jusqu'à plusieurs années au maximum). Tout dépend de la multiplication au site d'entrée, de la dose virale inoculée, du lieu de la morsure et de la souche virale. Ainsi, plus le site de la morsure est éloigné du cerveau, plus la période d'incubation sera longue **(*Figure 6).***On a donc de grandes incertitudes au sujet de la longueur de l'incubation chez le chien, ce qui pose bien des problèmes au niveau diagnostic par la suite (**BARRAT et ROLLIN, 1985**).

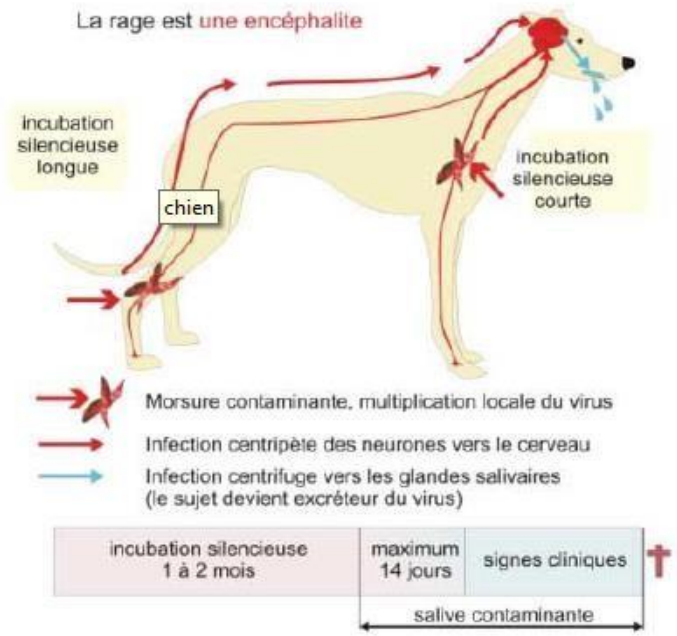

Figure 9: Diffusion du virus rabique au cours des différentes phases de la maladie **(DECOSTER *et al.*, 2003)**

Autant l'incubation de la maladie peut être longue, autant la maladie en elle-même est courte. Son évolution est rapide (en moyenne 4 à 5 jours) et inexorablement mortelle. La durée de la maladie clinique chez le chien est donc rarement supérieure à 7 jours. Une exception a été notée dans le foyer de Saint André-le-Gay en Isère (2008), où l'évolution clinique s'est étendue sur une période de 11 jours avant la mort du chien **(AFSSA, 2009).**

On peut définir deux phases différentes de la rage : celle « furieuse » ou agressive, et celle paralytique, avec une grande variété de types cliniques entre ces deux extrêmes **(BOUHANNA, 2003)**. La rage est une des maladies les plus polymorphes qui puissent exister d'un point de vue symptomatique. La distinction entre les deux formes de rage citée plus haut n'a donc qu'une valeur relative. Les deux phases peuvent en effet se succéder chez un même animal, la terminaison constante de la maladie étant toujours la paralysie. Les modifications comportementales sont généralement très impressionnantes chez les carnivores. Cela fait que le virus rabique est assez unique en son genre. C'est en effet un des seuls pour lesquels le pouvoir pathogène, qui augmente l'agressivité de l'animal infecté, est un avantage sélectif. L'agressivité de l'animal devient alors un moyen de faciliter la transmission du virus. On peut donc observer un grand polymorphisme avec alternance de phases d'hyperactivité/prostration et de périodes épileptiques pouvant conduire au coma ou à la mort.

On observe lors de la première phase (inexistante chez les herbivores ou rongeurs, inconstante chez les carnivores) :

- de l'hyperthermie,
- de la nervosité,
- des jappements particuliers,
- de l'hypersalivation.
- une paralysie qui débute par le train postérieur ou par les mâchoires.

Le « signe du bâton » permet de mettre cette phase en évidence : le chien mord le bâton qu'on lui présente et ne le lâche plus. Cette phase dure de deux à dix jours, quatre à cinq jours étant le temps le plus classique.

La rage paralytique se traduit-elle par : l'incoordination, la parésie, la paralysie des membres, une procidence de la membrane nictitante, une paralysie des mâchoires puis une paralysie complète. Le chien est alors apathique puis sombre dans le coma pour mourir très rapidement.

5.2. Symptômes présentés par le renard

Le signe essentiel de la maladie est le changement notable d'habitude ou de comportement des animaux. Ils perdent toute prudence naturelle, n'hésitent pas à se rapprocher des habitations humaines, entrant dans les villages. On peut les rencontrer en plein jour en train d'errer dans la campagne sans chercher à fuir. Leur rythme d'activité ainsi que leurs déplacements sont modifiés. Ils sont également victimes d'une agressivité les conduisant à attaquer parfois d'autres carnivores tels des chiens, ou même, rarement, l'homme **(BARRAT et ROLLIN, 1985).**

La membrane nictitante est procidente chez les renards enragés. De même que chez le chien, la maladie aboutit fréquemment à une paralysie totale se terminant inexorablement par la mort au bout de 3-4 jours. Grâce à des données obtenues chez des animaux contaminés par des souches d'origine vulpine, la durée maximale à risque d'excrétion salivaire chez le renard infecté peut être fixée à 40 jours avant la mort **(AFSSA, 2009**).

6. Diagnostic

Le diagnostic de la rage est compliqué par le polymorphisme de ses symptômes, dans lesquels dominent les troubles nerveux **(BOUHANNA, 2003)**. La règle fondamentale concernant la maladie est qu'elle conduit inexorablement à la mort de l'animal considéré, dans un délai de 3 jours à une semaine

maximum. En revanche, la longueur et l'incertitude de la durée d'incubation de la maladie complique le diagnostic, notamment par rapport au contexte épidémiologique nécessaire à celui-ci. Sur l'animal malade, aucun diagnostic expérimental n'est possible. De même, sur un animal en bonne santé, aucun dépistage n'est possible.

Aucune lésion macroscopique n'a de valeur spécifique pour le diagnostic expérimental de la rage. Au niveau microscopique, les lésions d'encéphalomyélite virale et les lésions ganglionnaires sont non spécifiques mais orientent vers la maladie. La seule lésion microscopique spécifique du passage du virus est la présence de corps de Négri, soit des inclusions éosinophiliques intracytoplasmiques en particulier dans la corne d'Ammon **(MESLIN et KAPLAN, 1999)**. Ceux-ci ne sont pourtant présents que dans 70 à 80% des cas de rage **(DECOSTER *et al*., 2003).**

Le diagnostic histologique (recherche des corps de Négri) est d'ailleurs le mode de recherche historique de la rage **(TIERKEL et ANASTASIU, 1999)**. On lui préfère aujourd'hui la recherche des antigènes viraux par immunofluorescence dans les cornes d'Amon de l'encéphale **(DEAN *et al.*, 1999***)*, ou l'isolement du virus en culture de neuroblastome puis immunofluorescence (**WEBSTER et CASEY, 1999**).

7. Traitement

Aucun traitement n'existe, la maladie est systématiquement mortelle une fois les symptômes apparus.

8. Prophylaxie

8.1. Sanitaire

Concernant les animaux domestiques ou sauvages détenus en captivité, des mesures règlementaires nationales existent pour prévenir l'importation d'un animal en incubation dans un pays indemne (certificat sanitaire, quarantaine). Tout Mammifère importe en provenance d'un pays non indemne peut être en incubation de rage ; si l'animal n'est pas vacciné, une quarantaine de six mois est préconisée **(CALLE , 2003).**

Dans les pays d'enzootie rabique, le contrôle des Chats et Chiens errants est primordial. La gestion des espèces sauvages potentiellement vectrices est beaucoup plus difficile. La méthode consistant à tenter à réduire drastiquement la densité de leurs populations pour Limiter la propagation du virus s'est trouvée confrontée à des difficultés pratiques, financières et éthiques.

En outre, les espèces vectrices sont souvent les espèces les plus fréquentes dans une zone géographique donnée, en raison de leurs capacités d'adaptation de leur prolificité (Renard, Chacal, Raton-laveur…). Les populations se reconstituaient donc rapidement dès l'arrêt de l'abattage. Cette méthode a été abandonnée en Europe et en Amérique du Nord au profit de la prophylaxie médicale (cf. paragraphe suivant et III. D.) **(TOMA, 2005).**

En parc zoologique, dans les zones d'enzootie rabique, les animaux ne doivent avoir aucun contact avec les espèces sauvages autochtones. Cependant, s'il est envisageable d'empêcher l'accès aux petits Carnivores libres, il est en revanche beaucoup plus difficile de créer des barrières totalement hermétiques vis-à-vis des Chauve-souris ou des Rongeurs.

8.2. Médicale

La prophylaxie médicale est basée sur la vaccination des animaux domestiques et sauvages. En France, des vaccins inactives adjuves permettent d'immuniser les Chiens, Chats et bétail. Cette vaccination, très encadrée sur un plan règlementaire, n'est valide que si l'animal est correctement identifie et à condition d'être dument enregistré sur un certificat de vaccination (Cerfa) ou sur le passeport de l'animal. De même, en France, chiots et chatons ne doivent pas être vaccines avant 3mois révolus ; la vaccination n'est valable que 3 semaines après la première injection et le rappel est annuel au jour près.

Si aucune AMM n'existe pour les Carnivores sauvages détenus en captivité, leur vaccination est toutefois obligatoire avant leur entrée dans le territoire s'ils proviennent d'un pays tiers, associée à un titrage des anticorps sériques. Cette mesure est définie par l'arrêté ministériel du 19 juillet 2002 "fixant les conditions sanitaires pour l'importation et le transit, sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre-mer, des animaux vivants et de certains de leurs produits vises à l'article L. 236-1 du code rural **(TOMA, 2005)**.

Si un animal enragé (ou suspect de rage) entre en contact avec un mammifère captif vacciné, on procède immédiatement à un rappel de vaccination et on le place sous surveillance pendant 90 jours. S'il n'était pas vacciné, il doit être euthanasie.

La valeur de l'animal peut justifier une dérogation à l'euthanasie ; il doit alors être placé en quarantaine stricte pendant six mois minimum. Si aucun signe ne se déclare, il peut être vacciné un mois avant la fin de la quarantaine, afin d'être protégé lors de sa sortie **(RUPPRECHT, 1999).** Le contrôle de la maladie passe aussi et principalement par le contrôle des espèces sauvages réservoirs. La vaccination de ces animaux s'est avéré la technique la plus efficace, bien supérieure aux mesures de chasse et de destruction. Elle est effectuée par voie orale : des vaccins antirabiques sont insères dans des appâts alimentaires et répandus par hélicoptère dans une zone donnée. Les vaccins vivants attenues ont été remplacés par des

vaccins recombinants, afin d'éviter tout risque de rage vaccino-induite, chez l'espèce cible ou chez des espèces non-cibles qui peuvent consommer l'appât **(RUPPRECHT, 1993)**. Cette technique a permis l'éradication de la rage vulpine en France, et un contrôle de la maladie dans plusieurs régions des Etats-Unis d'Amérique. En France, elle est règlementée par le décret du 27 juin 1996 **(TOMA, 2005)**.

CHAPITRE IV : Etude de l'Hépatite de RUBARTH

1. Définition

1.1. Historique

L'Hépatite Infectieuse Canine a était identifié comme une maladie entité des chiens par le scientifique et le vétérinaire Carl Sven RUBARTH **(RUBARTH, 1947)** en 1947, qui a décrit la maladie pour la première fois grâce à sa publication des résultats de 20 ans presque de recherches, et d'où le nom de « Hépatite de RUBARTH ». Toutefois, il faut mentionner qu'avant lui, on 1930, COWDRY et SCOTT **(Cowdry et Scott, 1930)**, et on 1937, DEMONBREUN **(Demonbreun, 1937)** ont suspecté qu'une telle maladie survient chez les chiens quand ils ont découvert des inclusions internucléaires dans les cellules hépatiques et endothéliales de deux animaux. Etant donné qu'ils n'ont pas pu expliquer la présence de ces inclusions à la lumière des connaissances actuelles, ils ont prédit qu'un virus filtrable jusqu'à présent non reconnu serait l'agent responsable, autrement que la maladie pourrait être attribué à la maladie de Carré.

L'Hépatite de RUBARTH ou l'Hépatite Infectieuse Canine est une maladie infectieuse, très contagieuse. Elle était révélée pour la première fois chez Les Renards, en 1925 par GREEN, pour cela ils l'ont donné le nom d'« Encéphalite du renard » **(Woods, 2001).**

Au cours des 10 années suivantes, l'HIC a été décrite dans le monde entier, notamment aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en Australie, au Japon, au Brésil et dans toute l'Europe.

9. Epidémiologie

2.1. Classification de l'agent pathogène:

Tableau 4: Classification de l'agent pathogène (CAV) **(wikipedia)**

Règne	*Bamfordvirae*
Embranchement	*Preplasmiviricota*
Classe	*Tectiliviricetes*
Ordre	*Rowavirales*
Famille	*Adenoviridae*
Genre	*Mastadenovirus*
Espèce	***Canine mastadenovirus A***
Synonymes	
• *Canine adenovirus A* • *Canine adenovirus* • *Canine adenovirus 1* (CAV-1) • *Canine adenovirus 2* (CAV-2)	

2.2. L'Agent Pathogène

L'agent causal est un virus qui appartient à la famille des ADENOVIRIDEA, genre Mastadenovirus. Il existe deux types : type-1 (CAV-1) responsable de l'Hépatite Infectieuse et type-2 (CAV-2) responsable de la Laryngotrachéite Infectieuse.

Le CAV-1 est un virus à ADN double brin, non enveloppé, proche antigéniquement au CAV-2, cette relation antigénique est très importante surtout pour la vaccination où les vaccins contenants le CAV-2 protège contre l'infection au CAV-1 et vice-versa **(Balboni *et al.*, 2013)**. **(Figure 10)**

Le CAV-1 provoque également des signes chez les Loups, Coyotes, Mouffettes et les Ours, ainsi que l'Encéphalite chez les Renards, mais la diversité des hôtes sauvages n'est pas assez grande que le Virus de la maladie de Carré **(Hudson et Mansi, 1953).**

L'adénovirus canin de type-1 peut survivre plusieurs mois à température ambiante, il est très résistant dans l'environnement et aux désinfectants usuels, mais peut être désactivé par ceux inactivant le parvovirus canin et sensible à la chaleur (5 minutes à 50-60°C) **(Greene, 2006b ; Sykes, 2014a).**

Selon une étude, les variations génétiques qui ont été identifiés précédemment **(Walker *et al.*, 2016b)** à la suite d'une dérive génétique par rapport à des zones géographiques, proposant un taux variable de divergence dans différents gènes de CAV-1. Cela indique que les séquences des souches de CAV-1 circulant chez les animaux sauvages, diffèrent entre elles et entre les séquences rapportées chez les chiens domestiques en Europe **(Ranieri, 2019).**

Dans le nord de la Norvège, des recherches sur les caractéristiques du CAV-1, ont été concentré sur la présence de deux gènes: Hexon et Fibre (gènes qui codent pour les protéines structurelles), ces gènes provoquent la réponse immunitaire ce qui influe sur la pathogénicité et l'infectiosité. Puis, ces deux gènes sont soumis a une pression sélective élevée et donc sont théoriquement plus variable et ce qui les rends aptes à la caractérisation du virus génétiquement différent **(Balboni *et al.*, 2019b)**.

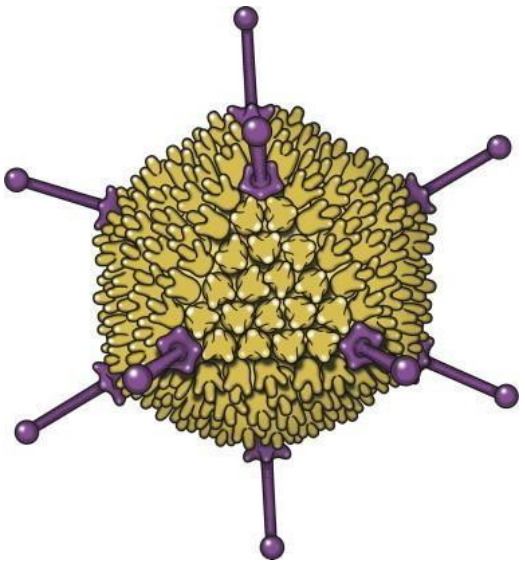

Figure 10: La Structure d'un Adénovirus Canin. Virus non enveloppé, Icosaédrique avec des fibres (violet) qui rayonnent vers l'extérieur du virion **(Sykes, 2014b).**

.

2.3. Epidémiologie

L'hépatite infectieuse canine est une maladie cosmopolite qui touche les canidés sauvages mais peut affecter les ours et quelques miphitidés et mustélidés **(Greene, 2006b ; Sykes, 2014a)**.

Selon les études sérologiques une variabilité de portage parmi les Canidés sauvages dans la nature, dans différents pays. Une forte prévalence de 100 % chez les Coyotes **(Gese *et al.*, 1997)**a été constatée en Amérique du Nord, avec une faible mortalité et des infections asymptomatiques **(Greene, 2006a)**. Par contre, en Europe le taux de prévalence est faible lors d'une étude qui a été faite sur les Renards roux **(Truyen *et al.*, 1998)**. Une Prévalence faible chez les Coyotes (10%) et (14%) chez les Renards Roux, selon une étude en Madison (Wisconsin, comté de Dane), et seulement 3% des Renards Roux ont été testés positivement pour le CAV à Wisconsin selon **(Amundson et Yuill, 1981).**

En Italie, une étude a été faite sur les Renards Roux en liberté, la découverte de l'infection au CAV-1 montre que les Renards sont exposés naturellement au virus ce qui peut représenter un problème pour les autres animaux sauvages et les chiens domestiques **(Balboni *et al.*, 2013)**.

En UK, le Renard Roux est le seul canidé en liberté et considéré comme le principale excréteur de la faune de CAV-1 **(Balboni *et al.*, 2019a)**.

2.4. Transmission

La contamination se fais de façon direct, en contact avec les sécrétions des individus malades (salive, urines, fèces) ou de façon indirecte, par des matériaux contaminés (mains, vêtements, ustensiles,…) vu la longue survie du virus dans le milieu extérieur. Aux parcs zoologiques, les puces et les tiques sont également un vecteur mécanique potentiel **(Pouille, 2020 ; Popelin, 2010).**

Les Renards Roux ont été adapté à la vie urbaine comme les chiens domestiques, c'est la raison que la contamination entre ces deux espèce est généralement par contacte directe, rarement de façon indirecte **(Pouille, 2020).**

La transmission virale Renard-Chien peut se produire en deux différentes manières: Soit des espèces sauvages infectées transmettent le virus aux chiens domestiques non vaccinés, soit une transmission du virus des chiens domestiques infectés aux animaux sauvages sensibles **(Woods, 2001)**. Par conséquent, la présence des Renards infectés qui vivent sur les marges des zones urbaines et viennent en contact avec les animaux domestiques peut augmenter le risque d'introduction du virus et le développement de la maladie chez les chiens domestiques, surtout pour ceux qui ne sont pas proprement

vaccinés. D'un autre côté, vu que la maladie n'a pas été complètement éradiquée chez les chiens malgré une vaccination généralisée, la détection des Renards positives peut dépendre sur la transmission du virus à partir des chiens infectés. Une importante source d'infection pour les Renards peut également être représentée par des chiens de chasse importés des zones endémiques ayant un statut sanitaire incertain ce qui permet la transmission de l'infection aux espèces sauvages. Cette dernière hypothèse pourrait représenter une importante voie de diffusion virale dans des zones précédemment indemne de CAV-1 **(Balboni *et al.*, 2013)**.

De plus, des séquençages génétiques de souches isolées chez des renards infectés montrent que ces dernières étaient identiques ou très similaires à d'autres souches référencées ces 20 dernières années chez le chien domestique. Donc le virus peut être transmis facilement du Renard au Chien **(Pouille, 2020).**

Les Adénovirus ont été aussi découverts récemment chez les chauves-souris (Bat ADV), et certains de ces souches d'adénovirus montrent une corrélation génétique stricte avec l'Adénovirus canin, suggérant une possibilité de transmission entre espèces d'Adénovirus à partir des chauves-souris aux mammifères carnivores. L'Adénovirus des chauves-souris peut s'être d'abords adapté pour se répliquer dans un hôte sauvage, tel que le Renard, et alors seulement serait-il transmis aux chiens **(Balboni *et al.*, 2013).**

En conclusion, les Renards peuvent transmettre le virus aux chiens domestiques et pourraient être une hôte réceptive pour les virus canins. Par conséquence, pour une évolution épidémiologique des CAV et un contrôle de l'émergence d'HIC, il faut veiller à ce que la surveillance de la diffusion du CAV soit attentive, dans la faune sauvage.

Dans le cas des Loups sauvages, jusqu'à maintenant aucune preuve de contamination ou de transmission de virus du Loup au Chien. Par contre, la transmission Chien-Loup peut être possible, une Louve européenne est morte, en Mai 2015, d'une infection au CAV-1, la souche incriminée a était apparenté à celle des chiens domestiques, Renards et Loups sauvages d'Italie selon des analyses phylogénétiques **(Dowgier *et al.*, 2018)**. Une étude sur les Loups ibériques en Espagne, **Millán *et al.* (2016)**, a révélé la circulation maintenue du CAV-1 au sein de cette population ainsi que ce virus peut être enzootique chez ces Loups.Aucun lien entre la prévalence du virus et les paramètres indiquant l'anthropisation de l'environnement n'a pu être déterminé **(Balboni *et al.*, 2013).**

10. Pathogénie

Après l'exposition au virus par voie oronasale, une réplication virale conduit à une sévère amygdalite et pharyngite. Le virus se trouve après au niveau du sang dont il cause une virémie et atteigne les premières cellules : les cellules endothéliales et les hépatocytes **(De Jonge *et al.*, 2020)**. Les principaux organes touchés par le CAV-1 sont: le foie, les reins et les yeux. La réplication virale hépatocellulaire provoque une nécrose généralisée. Une réponse immunitaire d'anticorps suffisante pour éliminer le virus et régénération complète du foie. Lorsqu'un titre d'anticorps neutralisant partiel est présent 4 à 5 jours après l'infection, l'inflammation hépatique persistante se poursuit et une hépatite chronique active se développe, entrainant finalement une fibrose hépatique. Lorsque le taux d'anticorps est constamment bas, une nécrose hépatique extensive est apparue puis la mort **(Greene, 2012).**

A l'intérieur du corps, le virus cible les cellules endothéliales. Au niveau des reins, une réplication virale première touche le system capillaire du glomérule. En raison de la formation de complexe immun, la glomérulonéphrite se développe avec une protéinurie transitoire. Chez les chiens guéris, le virus persiste dans l'épithélium tubulaire rénal entraînant une excrétion virale urinaire pendant plusieurs mois **(Greene, 2012)**. Une néphrite interstitielle légère non évolutive peut être présente après la guérison**.**

Des lésions oculaires peuvent se développer dans 20% des cas de chiens après s'être remis d'une maladie naturelle. Dans un premier lieu, la réplication virale apparait au niveau de l'endothélium de l'Iris, et la face interne de la cornée. Cela se traduit par une uvéite légère avec souvent une photophobie au cours de la maladie clinique ou subclinique. À un stade ultérieur, une kérato-uvéite plus sévère avec œdème cornéen se développe. Après la séroconversion (à 6-7 jours après l'infection), les complexes immuns (hypersensibilité de type III) endommagent l'endothélium cornéen provoquant un œdème cornéen (« œil bleu »)**.** Aucune réplication virale n'est présente à ce stade **(De Jonge *et al.*, 2020).**

Dans les cas graves, le blocage de l'angle de filtration irido-cornéen peut provoquer un glaucome. Une complication fréquente de la maladie aiguë est la coagulation intravasculaire diffuse (CIVD). La CIVD se développe en raison de lésions endothéliales étendues avec une coagulation sanguine intravasculaire systémique et une consommation secondaire des facteurs de coagulation et des thrombocytes. En raison des lésions endothéliales systémiques et de la CIVD, des pétéchies généralisées, des saignements ecchymotiques et un œdème peuvent se développer dans tout le corps **(Greene, 2012).**

11. Clinique

4.1. Symptômes

L'Hépatite Infectieuse Canine touche beaucoup plus les chiens de moins de 1ans mais peut toucher les chiens non vacciné de tout âge **(Green, 2012).** La période d'incubation est de 2 à 5 jours. Dans la phase précoce, la première manifestation constatée est une fièvre biphasique (<40°). Des signes cliniques généraux communs sont constaté dans les cas les moins graves, tels que : tachycardie, polydipsie, hyperventilation, vomissement, bien que plusieurs chiens ne montrent aucun signe de maladie. L'évolution clinique est variable, la maladie peut se développer de façon très rapide aboutissant à la mort dans quelques heures après le début des signes cliniques **(De Jonge *et al.*, 2020)**, le cas des animaux les plus sévèrement affectés, après une période d'incubation de quelques jours à une semaine. Les autres récupèrent après 5 à 7 jours en règle générale **(Green, 2006a ; Woods, 2001)**. Le taux de mortalité peut allez jusqu'à 10% - 30% des animaux après une durée d'évolution de deux semaines dans le cas d'une infection aigue.

L'infection initiale a lieu par la voie nasopharyngée, conjonctivale ou oropharyngée, puis une réplication au niveau des amygdales et enfin une virémie pour atteindre les différents tissus et organes cible du virus.

Chez le Chien et le Renard, on observe en premier lieu une atteinte des voies respiratoires supérieures (rhinite et pharyngite) et profonde (pneumonie) en plus d'une anorexie, peuvent apparaître après 2 à 6 j d'incubation, viennent ensuite des signes de gastro-entérite (diarrhée mucoïde à hémorragique), d'encéphalite (dépression ou hyperexcitabilité, paralysie, convulsions, coma), des œdèmes sous-cutanés, une lymphadénopathie et une atteinte vasculaire (pétéchie, ecchymoses, épistaxis) **(Green, 2006a ; Woods, 2001)**. L'encéphalite semble prédominante chez l'Ours et le Renard. Chez un jeune Coyote, une hypothermie et une déshydratation marquée associée à une conjonctivite purulente bilatérale et des convulsions toniques avec opisthotonos ont conduit à l'euthanasie en moins de 24 h **(Popelin, 2010).**

Au niveau de l'œil et dans les cas non mortels, des signes ophtalmologiques peuvent se mettre en place, il s'agit d'une kératite avec conjonctivite et écoulement purulent ou d'une uvéite avec œdème de cornée, responsable de l'aspect caractéristique « d'œil bleu » **(Green, 2006a ; Woods, 2001),** ces signes sont beaucoup plus fréquent chez le Renard **(Figure 11 et 12).**

Figure 11: Chien Jeune Adulte avec un œdème cornéen d'un foyer Italien d'infection à CAV-1 **(Decaro, Italy)**

Figure 12: Kératite du Renard Roux (Vulpes vulpes), souvent due à un Adénovirus **(Artois *et al.*, 1996)**

,.

Le virus se réplique dans les noyaux des cellules hôtes où la formation des réseaux de cristallins de virions. Au niveau du foie, le virus affecte, en premier lieu, les cellules de Kupffer puis se propage aux hépatocytes **(Sykes, 2014b)** . Trois syndromes pathologiques chevauchants ont été déterminés selon **(Pouille, 2020)** :

Tableau 5: Trois syndromes pathologiques de la maladie de RUBARTH

Atteinte Suraiguë	**Atteinte Aigue (plus fréquente)**	**Atteinte Chronique**
Collapsus cardiovasculaire, coma, mort en 24-48h	Fièvre, amygdalite, conjonctivite, œdème cornéen, uvéite, inappétence, léthargie, polydipsie, vomissement, hématémèse, diarrhée avec sang en nature ou méléna, pétéchies, hématurie, toux, tachypnée, dyspnée, ictère, signes neurologiques (ataxie, crise d'épilepsie, cécité, nystagmus)	Mort dû à insuffisance hépatique après plusieurs mois

4.2. Lésions

Les lésions post mortem dans les cas aigus spontanément fatals, sont généralement évocatrices d'un diagnostic global sérieux d'HIC. Le foie est légèrement hypertrophié, friable et turgescent sombre marbré de jaune avec parfois des congestions **(Cullen et Stalker, 2016)**. La paroi de la vésicule biliaire est épaissie en raison de l'œdème, qui est considéré comme une caractéristique pathognomonique **(De Jonge *et al.*, 2020)**. Les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés, œdémateuses et hémorragiques. Des saignements pétéchiaux et ecchymotique peuvent être présents au niveau des surfaces séreuses ; généralement on trouve des petites quantités de liquide sérosanguineux à l'intérieur de l'abdomen. D'autres lésions macroscopiques variables sont constatées dans d'autres organes et comprennent principalement des hémorragies. Les principaux organes cibles par CAV-1 sont : cerveau, poumons et les os chez les jeunes chiens **(Cullen et Stalker, 2016)**.

Les lésions histologiques au niveau du foie sont représentés par des foyers de nécrose centro-lobulaire, avec des corps d'inclusion virales profonds intranucléaire acidophilique, dispersés dans de nombreux hépatocytes ainsi que les cellules de Kupffer, cependant, pour d'autres organes, elles sont généralement le résultat des lésions endothéliales et CIVD consistant en une hémorragie et un œdème.

Les inclusions virales sont aussi observées dans le glomérule rénal et rarement dans l'épithélium tubulaire. La néphrite interstitielle focale est souvent présente longtemps après l'infection **(Cullen et Stalker, 2016).** Les nœuds lymphatiques et la rate sont réactifs et congestionnés avec des infiltrats de cellules mononuclées et de nombreux follicules lymphoïdes avec une nécrose centrale **(Greene, 2012)**. La réplication du CAV-1 dans les noyaux des cellules hôtes permet l'apparitiond'une sévère condensation et margination de la chromatine nucléaire avec formation des corps d'inclusion. Ces virions sont libérés par la lyse cellulaire, ce qui conduit à la fin à des lésions tissulaires et une coagulation intravasculaire disséminée **(Sykes, 2014b)**.

Chez le Renard, on trouve plutôt une congestion généralisée non spécifique **(Woods, 2001)**. Chez un Coyote, on a observé un œdème pulmonaire modéré, un foie friable, jaunâtre et hypertrophié et une hyperhémie intestinale avec un exsudat muqueux **(Marler *et al.*, 1976).**

Au niveau de l'œil, les lésions histologiques sont bilatérales bien que généralement l'intensité inégale explique le fait de constater une manifestation unilatérale. Histologiquement une uvéite antérieure est présente avec des cellules lymphocytaires et plasmatiques autour des vaisseaux au niveau de l'iris et le corps ciliaire. Il se trouve qu'il y a une dégénérescence hydropique de l'endothélium cornéen avec œdème stromal secondaire. Une inclusion virale internucléaire peut être rarement constatée. D'autres complications non communes telles que la kératite interstitielle avec fibrose, synéchie postérieure et glaucome (obstruction de l'angle) **(De Jonge *et al.*, 2020)**.

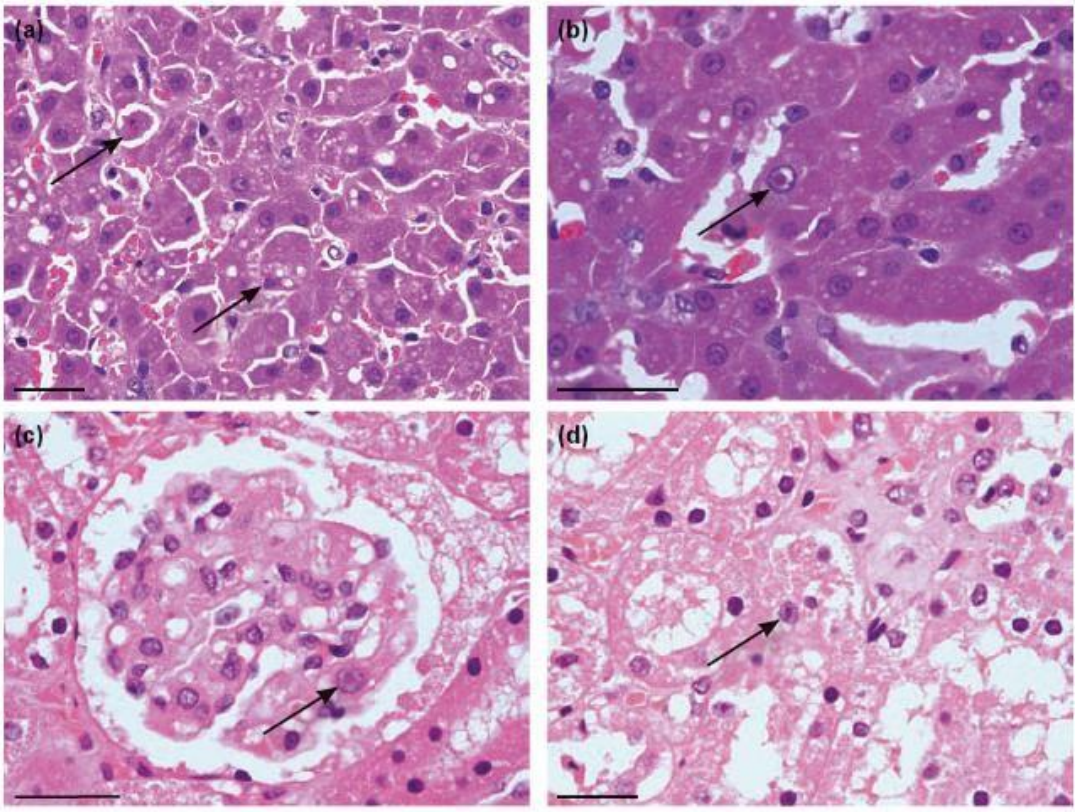

Figure 13: histopathologie au niveau du Rein et Le foie chez un Renard Roux avec infection hépatite canine. (a) dissociation et nécrose (flèches) des hépatocytes. (b) corps d'inclusions intranucléaires (flèche) dans un hépatocyte. (c) corps d'inclusions intranucléaires (flèche) dans un glomérule rénal. (d) corps d'inclusions intranucléaires (flèche) dans une cellule épithéliale tubulaire rénale, avec nécrose tubulaire rénale. Hématoxyline et éosine. Bars = 50 µm **(Thompson *et al.*, 2013)**.

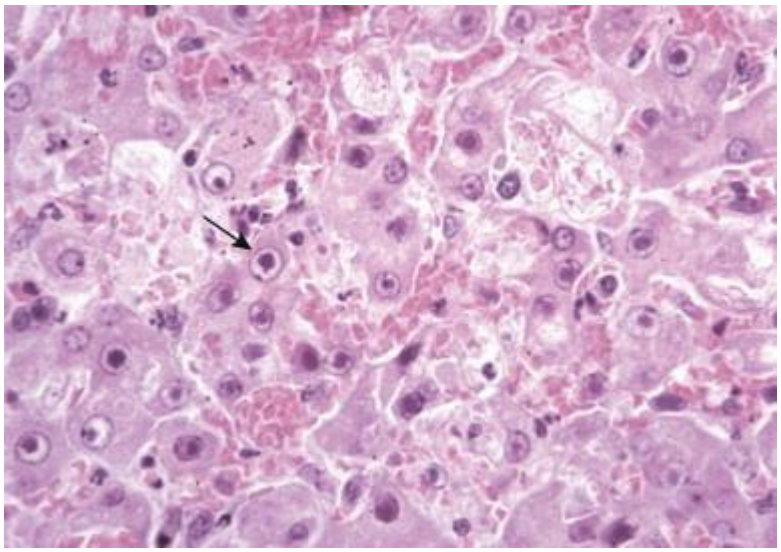

Figure 14: l'Infection des hépatocytes et des cellules endothéliales par le CAV-1produits des inclusions intranucléaires basophilies caractéristiques entourées d'une zone claire qui les sépare de la chromatine marginale (flèche). [Hématoxyline et éosine] **(Crowell, 2012).**

12. Diagnostic

5.1. Clinique

En premier lieu, l'HIC doit être suspecté chez tous chiens de moins d'un an qui présentent de la fièvre, des signes respiratoires, gastro-intestinaux, et hépatiques et certainement chez des jeunes chiens qui développent un œdème cornéen. La confirmation ante-mortem est possible grâce à des tests sérologiques par isolement viral (culture facile à partir de n'importe quel tissu ou sécrétion dès le début de la virémie) **(Sykes, 2014b ; Green, 2006a)**. En post-mortem les lésions macroscopiques et histologiques sont vraiment indicatives ; la confirmation peut être fait par l'immunohistochimie, immunofluorescence ou Réaction en chaine par Polymérase (PCR) **(Greene, 2012).**

5.2. Laboratoire

5.2.1. Numération Globulaire Complète

L'examen sanguin révèle une leucopénie, lymphopénie et neutropénie, ce sont les principaux évocateurs de l'Hépatite de RUBARTH, on note aussi une anémie, augmentation des globules rouges nucléés et une thrombocytopénie modérée à sévère.

D'abord on constate une lymphopénie, puis la neutropénie apparaisse qui s'aggrave progressivement jusqu'aboutissant à la mort. Augmentation de l'Alanine Transaminase (AlT) et l'Aspartate Amino-Transférase (AST) se développe ultérieurement. Ainsi que des anomalies de coagulation compatibles avec la CIVD sont généralement apparente durant la phase virémique. Lymphocytose et leucocytose peut survenir dans le processus de la régénération **(De Jonge, 2020 ; Sykes, 2014b)**.

5.2.2. Test Biochimique Sérique

Des changements au niveau du sérum biochimique, une hyper-bilirubinémie, hypoglycémie et hypo-albuminémie. Pour faciliter le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique chez des sujets exprimant des signes neurologiques, on peut déterminer la concentration sérique de l'ammoniaque **(Sykes, 2014b)**.

5.2.3. Analyse d'Urine

Les analyses urinaires chez des chiens représentant une HIC peut révéler une protéinurie, cylindrurie hyaline et granuleuse, hématurie et bilirubinurie **(Sykes, 2014b)**.

5.2.4. Profile de Coagulation

Suite à la thrombocytopénie, des anomalies de coagulation reflètent la présence de CIVD et d'une insuffisance hépatique et incluent un temps de Quick prolongé, temps de Céphaline activée nettement prolongée, diminution de l'activité du facteur VIII (Facteur anti-hémophilique A, favorise la coagulation du sang), hypofibrinogénémie, augmentation des produits de dégradation du fibrinogène **(Sykes, 2014b)**.

5.2.5. Tests Microbiologiques

- **Isolation Virale**

Le CAV-1 peut être isolé de différents types de cellules, comme les cellules MDCK (Madin-Darby Canine Kidney ou Cellules Rénales de Madin-Darby). Chez les chiens en phase aigüe, tout fluide corporel ou tissu est susceptible de contenir une quantité suffisante pour l'isolement virale. La présence de CAV-1 est confirmée par la technique de l'immunocoloration. Cette technique d'isolement n'est pas toujours recommandéé par les laboratoires commerciaux de diagnostic vétérinaire **(Sykes, 2014b)**.

5.3. Diagnostic Sérologique

Les tests sérologiques sont basés sur la détection des IgG et les IgM contre le CAV-1, ce qui inclut les tests d'ELISA, l'Hémagglutination-inhibition et la neutralisation sérique. Malheureusement, les chiens atteignent d'une maladie aigue, mort avant qu'ils développent des anticorps contre le virus. Par contre, chez ceux qui sont guéris de la maladie, l'historique récent de la vaccination peut compliquer l'interprétation de la sérologie des deux phases, aiguë et de convalescence. Lors d'absence d'un historique de vaccination, une multiplication par quatre du titre sur une période de 2 à 3 semaines ainsi que des signes cliniques compatibles sont en faveur du diagnostic d'HIC. Par conséquent, Les titres qui suivent l'infection naturelle peuvent être plus élevés que ceux qui suivent la vaccination **(Sykes, 2014b)**.

5.4. Diagnostic Moléculaire à l'aide de PCR

Les tests PCR pour la détection du CAV-1 se font pour des tests nasaux, rectales et écouvillonnage oculaire et sang, ainsi que sur des tissues obtenus de l'autopsie. Ceci inclue des tests qui différencient entre le CAV-1 et le CAV-2 et représente un des moyens les plus rapides dans le diagnostic ante-mortem. Les tests de PCR sur échantillon d'urine peuvent être plus difficiles à interpréter que d'autres à cause de la présence d'un potentiel d'excrétion chronique de ce site en l'absence de signes cliniques. L'avantage des tests qui détectent spécifiquement le CAV-1, c'est qu'ils font la différence entre le CAV-1 virulent et le virus vaccinal, car tous les vaccins contre l'HIC ne contiennent que le CAV-2 **(Sykes, 2014b)**.

5.5. Macroscopie et Histopathologie

Les lésions macroscopiques retrouvés chez des chiens malades inclus une ascite teintée ou un hémo-abdomen : un foie légèrement hypertrophie, congestionné ou marbré ; une splénomégalie légère ; les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, congestionnés et œdémateux, ainsi des dispositions de fibrine au niveau de la surface des viscères abdominaux. Au niveau de la vésicule biliaire, la paroi est nettement épaisse et œdémateuse. Dans différentes viscères peut apparaitre des pétéchies et des hémorragies ecchymotiques sous-séreuses, un liquide sanglant peut se trouver dans le tractus intestinal. Les organes parenchymateux peuvent contenir un thrombus de fibrine

Au niveau du cerveau, on peut observer des hémorragies pétéchiales ou des zones de décoloration grise. On note aussi la présence d'une consolidation pulmonaire multifocale et/ou un liquide pleural séro-sanguineux **(Sykes, 2014b)**.

Les résultats histologiques sont variables, ils dépendent de l'évolution de l'infection ainsi que sur la souche virale.

- Chez le Chien, la présence de nécrose hépatocellulaire et des corps d'inclusions virales intracellulaires au niveau des hépatocytes et les cellules de Kupffer, sont les principaux résultats caractéristiques trouvés de l'HIC en plus un infiltrat cellulaire inflammatoire mixte. Une fibrose observée chez des chiens représentant une lésion chronique hépatique, aussi une néphrite interstitiel, accumulation focale des neutrophiles et des cellules mononucléaires peuvent exister. Des preuves d'hémorragies, thrombose et nécrose sont les résultats de la CIVD. Dans le cas d'une atteinte encéphalite, une légère spongiose, nécroses des neurones et une inflammation autour d'un vaisseau sanguin avec des cellules mononucléaires. Dans les vaisseaux méningés, la corné, les glomérules rénaux et les amygdales, des corps d'inclusions peuvent être trouvés. Une immunochimie est utilisée pour la détection de virus dans les tissus **(Sykes, 2014b).**

- Chez les Renards des études ont été faites dans différents pays. En Royaume Unis, l'étude histopathologique sur les Renards Roux (*Vulpes vulpes*) chez trois sujets, a révélé une vascularite qui est considéré comme une caractéristique essentielle dans l'infection par l'HIC, mais dans cette étude ils ont remarqué qu'elle n'est pas une constatation majeure. Une présence de nécrose dans les hépatocytes et les cellules endothéliales de tubule rénal sont aussi évidents et qui peut être moins sévère chez le chiens que les chez le Renard **(Woods 2001)**. D'autres retrouvailles ont été constatées chez les trois renards tels que la nécrose et la dissociation généralisées des hépatocytes, la présence des corps d'inclusions intranucléaires typiques au CAV-1 au niveau du foie, glomérule et tubules contournée proximale du rein et les cellules endothéliales vasculaires **(Thompson *et al.*, 2010)**. Une étude sur les Renards Gris (*Urocyoncinereoargenteus*) a révélé la présence de gros corps d'inclusion internucléaires éosinophiles dispersés dans tout le foie et ils ont déplacé la chromatine dans les hépatocytes (**Gerhold *et al.*, 2007**).

On peut ajouter au diagnostic et aux signes évocateurs de l'Hépatite Infectieuse, la présence d'un œdème cornéen unilatéral dramatique, l'anamnèse peut suggérer une période transitoire légère de maladie systémique avant l'apparition des signes ophtalmiques de 1 à 3 semaines. Par rapport à la pupille on peut constater, en comparant avec l'autre œil saine, une anisocorie (différence de diamètre entre les pupilles des deux yeux) accompagné d'un myosis en raison d'une uvéite antérieure **(Michelle, 2000)**.

5.6. Diagnostique différentiel

Toutes les espèces sensibles à l'hépatite de RUBARTH étant également sensibles à la Rage et la maladie de Carré. Le diagnostic différentiel avec ces deux maladies, ce pose surtout sur l'immunofluorescence avec la recherche des anticorps spécifiques mais peut aussi être effectuer par la

sérologie et l'histologie, principalement lors d'une atteinte nerveuse, dans le cas de la rage on constate la présence des corps de Negri, pou la maladie de Carré ; présence des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques dans les neurones, par contre lors de l'Hépatite de RUBARTH, la présence des inclusions intranucléaires est au niveau des endothélium vasculaires **(Woods 2001)**.

6. Traitement

Le traitement est principalement symptomatique et de support **(Green, 2006a ; Woods 2001)**. Consiste en premier lieu a une fluido-thérapie y compris des liquides cristalloïdes et une transfusion sanguine totale ou du plasma tout en prenons compte de l'hyperhydratation à cause de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'hypo-albuminémie, ainsi que des électrolytes nécessaires. Le contrôle de l'hypoglycémie et de l'hyper-ammoniémie et l'utilisation d'antibiotique à large spectre est aussi recommandé. L'administration de sérum hyperimmun a donné de bons résultats sur les espèces sauvages (Ours polaire (*Ursusmaritimus*) notamment) **(Woods 2001)**.

D'autres médicaments sont aussi utilisés tels que les antiémétique, antiacides, sucralfates, hydroxyéthylamidons, sans oublier une nutrition équilibrée. Pour les chiens souffrant de la CIVD, un traitement par l'héparine en plus du plasma.

L'encéphalopathie hépatique est traitée par lavement de lactose ou du lactulose orale en absence de vomissements et de l'ampicilline. Utilisation des antimicrobiens contre l'atteinte gastro-entérique hémorragique.

Pour les cas d'une atteinte cornéenne (œdème cornéen sévère et une uvéite), l'utilisation des glucocorticoïdes et de l'atropine est recommandé pour éviter la formation d'un glaucome (si y'a pas un signe d'ulcération cornéen) **(Sykes, 2014b)**.

Une autre solution pour se débarrasser du virus c'est par son activation, qui se fait dans une température de 50-60° pendant 5 minutes, pour cela pour une désinfection, le lavage et l'étuvage des textiles à ces températures est recommandé, ainsi qu'une désinfection chimique par l'Iode, Phénol et Hydroxyde de Sodium **(Greene, 2012).**

La vaccination reste le seul médicament pour une immunisation efficace et pour diminuer les cas d'HIC dans la population canine. L'immunité à l'infection naturelle au CAV-1 est probablement à vie, pour les vaccins vivants atténués, elle dure 3 ans ou plus. Les premiers vaccins contenaient le CAV-1, provoquent le développement d'un œdème cornéen et d'une glomérulonéphrite chez quelques sujets immunisés (1%). Après 1980, le CAV-1 vivant atténué a été remplacé par le CAV-2 ce qui permet d'éviter ces dernières complications **(Sykes, 2014b)**. Dans les pays où une vaccination adéquate est

effectuée par un virus vivant modifié CAdV-2 à protection croisée, l'HIC a été efficacement contrôlée et a presque été éliminée de la population canine domestique. Ces vaccins peuvent provoquer des complications respiratoires transitoires et une amygdalite chez le chien en cas d'inhalation accidentelle, pour cela, il ne faut surtout pas aérosoliser le vaccin lors de son administration aux chiens.

Le protocole de vaccination doit être respecté ; commencer à vacciner à partir de l'âge de 8-10 semaines ou 12-14 semaines avec 3 à 4 semaines **(De Jonge, 2020 ; Sykes, 2014b)**, le denier vaccin étant administré au plus tôt à 16 semaines. Le virus vaccinal peut conférer une immunisation générale d'autres chiens grâce à son excrétion par les voies respiratoire après leur vaccination. Il a été suggéré que ce phénomène pourrait avoir été responsable de la quasi-disparition de la maladie dans la population canine dans les régions où la vaccination est largement pratiquée **(Sykes, 2014b)**.

7. Prophylaxie

7.1. Sanitaire

7.1.1. Contrôle sanitaire et choix des animaux

Pour prévenir les maladies des carnivores en captivité, il faut procéder à un contrôle sanitaire rigoureux à leur arrivé **(Artois *et al.*, 1996).** La prophylaxie sanitaire consiste essentiellement à la mise en quarantaine des nouveaux animaux introduit, et l'isolement des animaux malades, tout on évitant les contaminations indirectes par les locaux, le matériel ou le personnel en lui-même. Le virus est très résistant aux désinfectants usuels (chloroforme, éther, acides, formaldéhyde), mais est détruit par l'eau de Javel et les solutions iodées **(Green, 2006a)** et donc faut assurer un nettoyage et une désinfection des locaux de tous ce à quoi les animaux sont accès, avant l'introduction de nouvel animal. Les fondamentaux d'hygiène sont **(Pouille, 2020)** :

- Respecter une période de quarantaine de 2 à 4 semaines lors d'introduction ou réintroduction d'animaux.
- Respecter le vide sanitaire après un épisode de maladie contagieuse.
- Soin des animaux, nettoyage-désinfection des locaux : commencer les locaux des animaux les plus sensibles (maternité → nurserie → hébergement et locaux des adultes → infirmerie → quarantaine),
- Respecter la sectorisation et contrôler les mouvements.
- Seules les surfaces propres peuvent être désinfectées.

En plus, des exigences doivent être suit lors de l'arrivé des canidés nouvellement introduits :

- Les animaux âgés ou plus de un an doivent être vacciné par le « CHLP » (contre la maladie de Carré, l'Hépatite infectieuse, Leptospirose et Parvovirose).
- Vaccination contre la Rage selon la réglementation, les risques dans le pays ou la région et le mode de détention (les animaux mis dans des cages fermés sont moins exposés aux maladies que ceux présenter en extérieur ou dans des réserves de façon permanente) **(Artois *et al*., 1996)**.
- Exigence de la vérification du traitement antihelminthique.

Il est plus délicat d'éloigner les chiroptères qui ont tendance à nicher dans les habitations, en limitant leur nidification durant leur période d'activité (automne et été), sans oublier le nettoyage et la désinfection des sols dans les espaces où elles se seront installées, pour éviter la contamination du milieu par leurs déjections.

Il est essentiel de retirer systématiquement les carcasses de rongeurs, oiseaux et autres animaux, surtout dans les zones accessibles aux chiens, pour empêcher qu'ils aient des contacts avec et qu'ils les consomment. De plus, il est préférable d'éviter de stocker à l'extérieur et à l'air libre les déchets, restes, poubelles, litières, carcasses d'animaux qui pourraient attirer les espèces sauvages telles que les sangliers, les renards et autres carnivores et charognards.

Il est nécessaire de retirer, nettoyer et désinfecter les zones de déjection des animaux de la faune sauvage, des animaux domestiques, des nuisibles (rongeurs) et les oiseaux.

La réintroduction des animaux de grands prédateurs comme le Loup, n'est pas souvent souhaité et si c'est fait, il faut prendre en compte les conséquences et les menaces de la réintroduction sur la santé de ces animaux (stress). Lors de pré-introduction des carnivores, il peut qu'ils aient des contacts avec les chiens, c'est pour cette raison que la présence des chiens surtout aux abords des lieux de détention est fermement et rigoureusement proscrite et les animaux introduits doivent être vacciné suffisamment longtemps, dans leur parc zoologique avant leur transport **(Pouille, 2020)**.

7.1.2. Alimentation

L'alimentation joue un rôle essentiel dans la santé et la protection des animaux, dans le renforcement de l'immunité de l'animal ; pour cela faut assurer une bonne qualité de nourriture, adéquate à chaque espèce

La viande doit être bien surveillée, en bonne qualité pour éviter toutes contaminations, il ne faut pas donner une viande crue d'origine inconnue ou à base de carcasses d'animaux sauvages (viande de sanglier). En plus, il faut apporter un supplément de Calcium et Phosphore au ratio de 1,2 **(Pouille, 2020 ; Artois *et al.*, 1996)**.

7.1.3. Eloignement des autres animaux

Les animaux doivent être mis dans des enclos inviolables, avec une double clôture de sécurité, bordées de murets pénétrant le sol en profondeur (nécessaire en cas d'un danger naturel majeur, et généralement pour la protection humaine). De plus, les clôtures doivent être infranchissables par les autres animaux errants, les animaux grimpeuses ou arboricoles tels que la Fouine (*Martes foina*) en Europe ou le Raton (*Procyonlotor*) en Amérique **(Artois *et al.*, 1996)**.

7.1.4. Biosécurité du Personnel

L'homme peut jouer le rôle de vecteur passifs d'agents pathogènes, c'est pourquoi des mesures de la biosécurité ont été mise en place :

- Le port des chaussures et d'une tenue spéciale, désinfecter et stériliser, avant d'entrée à l'enclos.
- Lavage régulier des mains et le port des gants, après chaque entrée a un secteur. Utilisation préférable d'un pédiluve.

Pour le nettoyage et la désinfection, consiste au ramassage des déchets organiques, le nettoyage des boxes (sols, murs,..) et le matériel, puis un rinçage et séchage (nécessaire pour garder le box sec) et enfin la désinfection **(Pouille, 2020)**.

7.1.5. Prévention des risques sur la santé humaine

Les dangers auxquels l'humain ou le personnel est exposé, sont spécifiques aux Carnivores en captivité et représentent leur force physique et la conservation de l'instinct prédateur. Tout risque de morsures (cavité buccale) ou griffures, même s'elles sont bénignes, présentent un problème pour le personnel et peuvent conduire à la transmission des différents agents pathogènes. Ces derniers entrent en contact avec l'organisme, lors d'effraction de la peau, et par la suite on aboutit à une pathologie locale ou systémique. Si l'animal n'est pas malade et il est en bonne santé, dans ce cas il n'est pas nécessaire de

traiter la morsure ou la griffure mais le lavage soigneux avec de l'eau et du savon suivi d'une antisepsie avec des produits iodés, est obligatoire. La prévention générale contre tous risques sanitaires, la meilleure solution est la vaccination du personnel par des vaccins antirabiques et antitétaniques avec un rappel de 5ans pour la rage et 10ans pour le tétanos **(Artois *et al.*, 1996)**.

7.2. Médicale

Une meilleure prévention médicale reste toujours la vaccination, qui a permis la quasi-éradication de la maladie chez les chiens en Amérique du Nord et En Europe. Aucun cas n'a été signalés chez les chiens qui sont correctement vacciné depuis leur jeune âge, les vaccins vivants modifiés sont les plus efficace car ils confèrent aux chien une protection de longue durée et le rappel se fait chaque 3 à 5 ans **(Green, 2006a)**. Il existe deux types de vaccins vivants modifiés : le vaccin homologue CAV-1, qui n'est plus utilisé à cause de virulence résiduelle trop élevée, et le vaccin hétérologue CAV-2 qui permet une protection à la fois contre l'hépatite de RUBARTH et contre la toux de chenil en association avec un vaccin Para-influenza **(Pouille, 2020)**.

Les vaccins contenant le VAV CAV-2 (Virus Atténué Vivant CAV-2) confèrent une protection contre l'Hépatite de RUBARTH, par contre, les vaccins contenants le CAV-1 sont plus dangereuses et peuvent avoir des effets secondaires dangereuses sur la santé de l'animal comme les uvéites, les néphrites interstitielles avec excrétion de la souche vaccinale, aussi sont moins efficaces car le vaccin contenant du virus inactivé a une durée de protection limitée. En France, ils utilisent le vaccin contenant du VAV CAV-2 et il protège contre les deux stéréotypes (l'Hépatite infectieuse canine et la toux de chenil). Le tableau ci-dessous représente le protocole des vaccins essentiels **(Pouille, 2020)**: **(tableau 6)**

Tableau 6: Protocole de vaccination des vaccins essentiels

Primovaccination chiot	**Primovaccination adulte**	**Recommandation de suivi vaccinal**
- **Première administration** : à partir de 6 – 8 semaines d'âge. - Puis, une injection toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à la dernière	- **RCP :** souvent recommandation de 2 injections à 2 à 4 semaines d'intervalles. - **Directives WSAVA** : 1 seule	- **Premier rappel de vaccination :** possible dès 6 mois, ou premier rappel à 1 an. - **Suite du protocole vaccinal :**

administration après 16 semaines d'âge (ou plus).	administration suffit.	rappel tous les 3 ans suffisant.

Recommandation de suivi vaccinal

- **Première administration** : à partir de 6 – 8 semaines d'âge.

- Puis, une injection toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à la dernière administration après 16 semaines d'âge (ou plus).

- **RCP :** souvent recommandation de 2 injections à 2 à 4 semaines d'intervalles.

- **Directives WSAVA :** 1 seule administration suffit.

- **Premier rappel de vaccination :** possible dès 6 mois, ou premier rappel à 1 an.

- **Suite du protocole vaccinal :** rappel tous les 3 ans suffisant.

CONCLUSION

Différentes menaces pèsent sur les canidés sauvages, notamment certaines maladies virales. Ors la prévalence de celle-ci augmente avec les nombreux changements dus à l'homme : augmentation de la taille de la population humaine, isolation des différentes espèces animales et une proximité croissante avec l'habitat de l'homme et de ses animaux domestique. Etant donné que l'urbanisation s'étend et que le rapprochement avec les espèces en liberté est de plus en plus important ; il existe donc un risque croissant de transmission des maladies entre les canidés sauvage, domestique et l'homme ces échanges sont risqué il est donc nécessaire de s'assurer grâce a des mesures comme la quarantaine pour les animaux sauvage en captivité dans les zoo, aussi avoir recours a l'isolation et la création de réserve naturel, la séparation entre les forets sauvage et celle aménager par l'homme , tout cela dans le but de ne pas mettre en danger les animaux ou la population humaine présente !

Ceci nécessite de dépister les maladies présentes le plus précocement possible grâce a l'utilisation de différents tests diagnostique. Malheureusement ceux-ci sont encore trop rarement validés chez les canidés sauvages, et l'interprétation des résultats reste vague.

La mise en place de laboratoires de références pourrait d'une grande aide dans le contrôle des maladies.

Références bibliographiques :

1- **RUBARTH, S. (1947): Acta Path. et hlicrob. Scand. Suppl., 69, 1.**

2- **COWDRY, E. W., & SCOTT, G, H. (1930): Arch. Path., 9, 1184.**

3- **DEMONBREUN, W. A. (1937): Amer. J. Path., 13, 187.**

4- **WOODS LW. Adenoviral diseases. In : WILLIAMS ES, BARKER IK, (eds.) Infectious diseases of wild mammals. 3e ed. London, Manson publishing LTD. 2001, 202-212.**

5- **Greene CE, éditeur. Infectious diseases of the dog and cat. 3rd ed. St. Louis, Mo : Saunders/Elsevier ; 2006b. 1387 p.**

6- **Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. St. Louis, Mo : Elsevier/Saunders ; 2014a. 915 p.**

7- **Balboni A, Mollace C, Giunti M, Dondi F, Prosperi S, Battilani M. Investigation of the presence of canine adenovirus (CAdV) in owned dogs in Northern Italy. Res Vet Sci. Déc 2014 ; 97(3) : 631-6.**

8- **Hudson J.R., Mansi W. Rubarth's disease (canine virus hepatitis) II. The insusceptibility of ferrets to experimental infection. *J Comp Pathol.* 1953;63:335–345.**

9- **Walker D, Fee SA, Hartley G, Learmount J, O'Hagan MJ, Meredith AL, de C Bronsvoort BM, Porphyre T, Sharp CP, Philbey AW. 2016b. Serological and molecular epidemiology of canine adenovirus type 1 in red foxes (Vulpes vulpes) in the United Kingdom. Sci Rep 6:36051.**

10- **Ranieri Verin; Mario Forzan; Christoph Schulze; Guido Rocchigiani; Andrea Balboni; Alessandro Poli; Maurizio Mazzei. Multicentric Molecular and Pathologic Study On Canine Adenovirus Type 1 in Red Foxes (Vulpes vulpes) in Three European Countries, J Wildl Dis, October 2019a 55 (4): 935–939.**

11- **Andrea Balboni & Morten Tryland & Torill Mørk & Siw T. Killengreen & Eva Fuglei & Mara Battilani. Unique genetic features of canine adenovirus type 1 (CAdV-1) infecting red foxes (Vulpes vulpes) in northern Norway and arctic foxes (Vulpes lagopus) in Svalbard, Veterinary Research Communications, volume 43, pages 67–76, Février 2019b.**

12- **GESE EM, SCHULTZ RD, JOHNSON MR, WILLIAMS ES, CRABTREE RL, RUFF RL. Serological survey for diseases in free-ranging coyotes (Canis latrans) in Yellowstone National Park, Wyoming. J. Wildl. Dis., 1997, 33(1), 47-56.**

13- **GREENE CE. Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis. In : GREENE CE. Infectious diseases of the dog and cat. 3rd ed. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2006a, 41-47.**

14- **TRUYEN U, MULLER R, HEIDRICH R, TACKMANN K, CARMICHAEL LE. Survey on viral pathogens in wild red foxes (Vulpes vulpes) in Germany with emphasis on parvoviruses and analysis of a DNA sequence form a red fox parvovirus. Epidemiology and Infection, 1998, 121, 433-440.**

15- **Amundson, T. E., and Yuill, T. M. (1981) 'Prevalence of Selected Pathogenic and Microbial Agents in the Red Fox (Vulpes vulpes) and Gray Fox (Urocyon cinereoargenteus) of Southwestern Wisconsin', Journal of Wildlife Diseases, 17: 17–22.**

16- **Balboni, A., Verin, R., Morandi, F., Poli, A., Prosperi, S., & Battilani, M. (2013). Molecular epidemiology of canine adenovirus type 1 and type 2 in free-ranging red foxes (Vulpes vulpes) in Italy. Veterinary Microbiology, 162(2-4), 551–557.**

17- **Pouille-Vidal, Mathilde. *Synthèse de la littérature sur les risques de maladies virales inter-espèces en élevage canin en France.* Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 132 p.**

18- **POPELIN, Florine. "Vaccination Des Canidés Sauvages en Parc Zoologique." PhD, La Faculté de Médecine de Creteil, Enquête dans les Parcs Zoologiques Européens, France (2010): 276.rat.**

19- **Dowgier G, Lahoreau J, Lanave G, Losurdo M, Varello K, Lucente MS, et al. Sequential circulation of canine adenoviruses 1 and 2 in captive wild carnivores, France. Veterinary Microbiology. Juill 2018 ; 221 : 67-73.**

20- **De Jonge, Bert, et al. "Infectious Canine Hepatitis, Not Only in the Textbooks : A Brief Review and Three Case Reports." *VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT*, vol. 89, no. 5, Univ Ghent, 2020, pp. 284–91.**

21- **Greene C.E. (2012). Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis. In: Greene C.E., (editor). Infectious Diseases of the Dog and Cat. Fourth edition, St Louis, MO. Saunders Elsevier, 42-47.**

22- **Sykes, J. E. 2014b. Infectious Canine Hepatitis. Canine and Feline Infectious Diseases, 182–186.**

23- **Cullen J.M., Stalker M.J. (2016). Liver and biliary system. In: M. G. Maxie (editor). Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Sixth edition, St. Louis MO, Elsevier Ltd, 310-312.**

24- MARLER RJ, KRUCKENBERG SM, COOK JE, O'KEEFE CM. Encephalitis in a confined coyote. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1976, 169(9), 964-965.

25- Gerhold, R. W., Allison, A. B., Temple, D. L., Chamberlain, M. J., Strait, K. R., & Keel, M. K. (2007). Infectious Canine Hepatitis in a Gray Fox (Urocyon cinereoargenteus). Journal of Wildlife Diseases, 43(4), 734–736.

26- Thompson, H., O'Keeffe, A. M., Lewis, J. C. M., Stocker, L. R., Laurenson, M. K., & Philbey, A. W. (2010). Infectious canine hepatitis in red foxes (Vulpes vulpes) in the United Kingdom. Veterinary Record, 166(4), 111–114.

27- Michelle Willis, A. (2000). Canine Viral Infections. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 30(5), 1119–1133.

28- Artois, M., F. Claro, M. Rémond, and J. Blancou. "Pathologie infectieuse des Canidés et Félidés des parcs zoologiques." ***Rev. Off. Int. Epizoot*** **15 (1996): 115-140.**

29- Roy V. H. Pollock, DVM, PhD, and Michael J. Coyne, VMD, PhD, CANINE PARVOVIRUS. ***GASTROENTEROLOGY: THE 1990s,*** **Vol. 23, N°3, pp. 555-567. VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA: SMALL ANIMAL PRACTICE, May 1993.**

30- APPEL, M. J. G., F. W. SCOTT, AND L. E. CARMICHAEL. 1979. Isolation and immunisation studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. The Veterinary Record 105: 156–159.

31- Ariane Steinel,[1] Colin R. Parrish,[2] Marshall E. Bloom,[3] and Uwe Truyen[1,4,] Parvovirus Infections in Wild Carnivores, ***Journal of Wildlife Diseases, 37(3), 2001,*** **pp. 594–607.**

32- AFSHAR (A.). Canine parvovirus infections, a review. Ver. Bull. 1981, 51 (8): 605-611.

33- TOURATIER (L.). A propos d'une épizootie canine de gastro-entérite à parvovirus. Bull. Acad. vét. Fr., 1979, 52: 605-609.

34- Tijssen P., Agbandje-McKenna, P., Almendral, P., Bergoin, P., Flegel, P., Hedman, P., Kleinsch midt, P., Li P., Pintel D. J., Tatter-sall, P. 2011; Family Parvoviridae in virus taxonomy. In ***Ninth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*** **, pp. 405–425 Edited by King A. M. G., Lefkowitz E., Adams M. J., Carstens E. B. London: Elsevier/Academic Press; [Google Scolar].**

35- McCAW DL, HOSKINS JD. Canine viral enteritis. In : GREENE CE. ***Infectious diseases of the dog and cat. 3rd ed.*** **Philadelphia. Elsevier Saunders. 2006, 63-70.**

36- Allison, A.B., Organtini, L.J., Zhang, S., Hafenstein, S.L., Holmes, E.C., Parrish, C.R., 2016. Single mutations in the VP2 300 loop region of the three-fold spike of the carnivore parvovirus capsid can determine host range. J. Virol. 90, 753–767.

37- Greene CE, éditeur. Infectious diseases of the dog and cat. 3rd ed. St. Louis, Mo : Saunders/Elsevier ; 2006. 1387 p.

38- Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. St. Louis, Mo : Elsevier/Saunders ; 2014. 915 p. (1)

39- STEINEL A., PARRISH C. R., BLOOM M. E., TRUYEN U. Parvovirus infections in wild carnivores. J. Wildl. Dis., 2001, 37, 594-607.

40- FRÖLICH K. Parvovirus infections. In : *Association of Zoo and Wildlife Veterinarians (EAZWV), Transmissible Diseases Handbook, 2nd ed*., 2002, sheet n°63.

41- Truyen U., Evermann J. F., Vieler E., Parrish C. R. 1996a; Evolution of canine parvovirus involved loss and gain of feline host range. *Virology* 215:186–189.

42- Shackelton L. A., Parrish C. R., Truyen U., Holmes E. C. 2005; High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:379–384.

43- Allison A. B., Harbison C. E., Pagan I., Stucker K. M., Kaelber J. T., Brown J. D., Ruder M. G., Keel M. K., Dubovi E. J. *et al.* 2012; Role of multiple hosts in the cross-species transmission and emergence of a pandemic parvovirus. *J Virol* 86:865–872.

44- Sykes, Jane E. (2014). Canine and Feline Infectious Diseases || Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. pp, 141–151. (2)

45- Allison A. B., Kohler D. J., Fox K. A., Brown J. D., Gerhold R. W., Shearn-Bochsler V. I., Dubovi E. J., Parrish C. R., Holmes E. C. 2013; Frequent cross-species transmission of parvoviruses among diverse carnivore hosts. *J Virol* 87:2342–2347.

46- CHAPPUIS G, LERNOULD JM. Infection à parvovirus félin chez le chien de forêt (Speothos venaticus), canidé d'Amérique du Sud. In : Sonderdruck aus Verhandlungsbericht des 29 Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zootiere, Cardiff, United Kingdom, 1987, 293-297.

47- TRUYEN U, MULLER R, HEIDRICH R, TACKMANN K, CARMICHAEL LE. Survey on viral pathogens in wild red foxes (Vulpes vulpes) in Germany with emphasis on parvoviruses and analysis of a DNA sequence form a red fox parvovirus. *Epidemiology and Infection*, 1998, 121, 433-440.

48- BARKER IK, PARRISH CR. Parvovirus infections. In : WILLIAMS ES, BARKER IK, (eds). Infectious diseases of wild mammals. *3e ed. London, Manson publishing LTD.*, 2001, 131-146.

49- KOPTOPOULOS, G., O. PAPADOPOULOS, M. PAPANASTASOPOULOU, AND H. J. C. CORNWELL. 1986. Presence of antibody cross-reacting with canine parvovirus in the sera of dogs from Greece. *The Veterinary Record* 118: 332–333.

50- BURTONBOY, G., F. COIGNOUL, N. DELFERRIERE, AND P. P. PASTORET. 1979. Canine hemorrhagic enteritis: Detection of viral particles by electron microscopy. *Archives of Virology* 61: 1–11.

51- OSTERHAUS, A. D. M. E., G. VAN STEENIS, AND P. DE KREEK. 1980. Isolation of a virus closely related to feline panleukopenia virus from dogs with diarrhea. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin* 27: 11–21.

52- THOMAS, N. J., W. J. K. FOREYT, J. F. EVERMANN, L. A. WINDBERG, AND F. F. KNOWLTON. 1984. Seroprevalence of canine parvovirus in wild coyotes from Texas, Utah, and Idaho (1972-1983). Journal of the American Veterinary Medical Association 185: 1283-1287.

53- SCHWERS A, BARRAT J, BLANCOU J, MAENHOUDT M, PASTORET PP. Recherche d'anticorps envers le parvovirus canin dans des sérums de renard en France. Ann. Med. Vet., 1983, 127, 544-546.

54- POPELIN, Florine. "Vaccination Des Canidés Sauvages en Parc Zoologique." PhD, La Faculté de Médecine de Creteil, Enquête dans les Parcs Zoologiques Européens, France (2010): 276.rat.

55- CYPHER BL, SCRIVNER JH, HAMMER KL, O'FARREL TP. Viral antibodies in Coyotes from California. J. Wildl. Dis., 1998, 34(2), 259-264.

56- GESE EM, SCHULTZ RD, JOHNSON MR, WILLIAMS ES, CRABTREE RL, RUFF RL. Serological survey for diseases in free-ranging coyotes (Canis latrans) in Yellowstone National Park, Wyoming. J. Wildl. Dis., 1997, 33(1), 47-56.

57- JOHNSON MR, BOYD DK, PLETSHER DH. Serologic investigations of canine parvovirus and canine distemper in relation to wolf pup mortalities. J. Wildl. Dis., 1994, 30(2), 270-273.

58- ZARNKE RL, VER HOEF JM, DELONG RA. Serologic survey for selected disease agents in wolves (Canis lupus) from Alaska and the Yukon territory, 1984-2000. J. Wildl. Dis., 2004, 40(4), 632-638.

59- VEIJALAINEN P. A serological survey of enteric parvovirus infections in Finnish fur-bearing animals. Acta Veterinaria Scandinavica, 1986, 27, 159-171.

60- VEIJALAINEN PM-L, SMEDS E. Pathogenesis of blue fox parvovirus in blue fox kits and pregnant vixens. Am. Journ. Vet. Research., 1988, 49, 1941-1944.

61- Letzebuerger Association vun de Klengdéierepraktiker 12, a Wokelt L-8715 Everlange. La vaccination de votre chien, la seule protection efficace contre les maladies infectieuses, Juin 2017 (www.lak.lu).

62- Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). J Am Vet Med Assoc. 1996:542-546.

63- Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, et al. Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. J Am Vet Med Assoc. 1985; 187: 589-594.

64- WILLIAMS ES, THORNE ET. Infectious and parasitic diseases of captive carnivores, with special emphasis on the black-footed ferret (Mustela nigripes). Rev. Sci. Off. Int. Epiz., 1996, 15(1), 91-114.

65- CUBAS ZS. Special challenges of maintaining wild animals in captivity in South America. Rev. Sci. Of.f Int. Epiz., 1996, 15(1), 259-264.

66- CHAPPUIS G, LERNOULD JM. Infection à parvovirus félin chez le chien de forêt (Speothos venaticus), canidé d'Amérique du Sud. In : Sonderdruck aus Verhandlungsbericht des 29 Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zootiere, Cardiff, United Kingdom, 1987, 293-297.

67- Kalli I, Leontides LS, Mylonakis ME, et al. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. Res Vet Sci. 2010 ; 89:174-178.

68- Brady S, Norris JM, Kelman M, et al. Canine parvovirus in Australia: the role of socio-economic factors in disease clusters. Vet J. 2012 ; 193:522-528.

69- Johnson RH, Smith JR. Epidemiology and pathogenesis of canine parvovirus. Aust Vet Pract 1983;13(1):31.

70- Macartney L, McCandlish IA, Thompson H, et al. Canine parvovirus enteritis 2: pathogenesis. Vet Rec. 1984;115: 453-460.

71- Appel M, Meunier P, Pollock R, et al. Canine viral enteritis, a report to practitioners. Canine Pract 1980;7(4):22–36.

72- Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ, et al. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. Vet Pathol 1985;22(6):617–24.

73- Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ, et al. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. Vet Pathol 1985;22(1):60–71.

74- POTGIETER, L.N.D.; JONES, J.B.; PATTON, C.S.; WEBBMARTIN, T.R.: Experimental parvovirus infection in dogs. Can J Comp Med 45:212-216, 1981

75- WOLF, J.L.; RUBEN, L.H.; FINBERG, R.; KAUFMANN, R.S.; SHARPE, A.H.; TRIER, J.S.; FIELDS, B.L.: Intestinal M cells: A pathway for entry of reovirus into the host. Science 212471-472, 1981.

76- Smith-Carr S, Macintire DK, Swango LJ. Canine parvovirus. Part I. Pathogenesis and vaccination. Compend Contin Educ Pract Vet 1997;19(2):125–33

77- Pollock RV, Coyne MJ. Canine parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1993; 23(3): 555–68

78- Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). J Am Vet Med Assoc 1996;208(4): 542–6.

79- Irene A. P. McCandlish, Hal Thompson, E. W. Fisher, H. J. C. Cornwell, J. Macartney and I. A. Walton, Small Animal Clinic : Canine parvovirus infection, May 1981.

80- MANN PC. BUSH M, APPEL M, BEEHLER BA, MONTALI RJ. Canine parvovirus infection in South American canids. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1980, 177(9), 779-783.

81- NEUVONEN E, VEIJALAINEN P, KANGAS J. Canine parvovirus infection in housed raccoon dogs and foxes in Finland. Vet. Rec., 1982, 110, 448-449.

82- Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC, et al. Polymerase chain reaction (PCR) amplification of parvoviral DNA from the brains of dogs and cats with cerebellar hypoplasia. J Vet Intern Med. 2003;17:538-544.

83- Lenghaus C, Studdert MJ. Generalized parvovirus disease in neonatal pups. J Am Vet Med Assoc. 1982;181:41-45.

84- Decaro N, Martella V, Elia G, et al. Tissue distribution of the antigenic variants of canine parvovirus type 2 in dogs. Vet Microbiol. 2007;121:39-44.

85- FLETCHER KC, EUGSTER AK, SCHMIDT RE, HUBBARD GB. Parvovirus infection in maned wolves. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1979, 175(9), 897-900.

86- Iris K, Leontides LS, Mylonakis ME, et al. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. Res Vet Sci. 2010;89:174-178.

87- Schmitz S, Coenen C, Konig M, et al. Comparison of three rapid commercial canine parvovirus antigen detection tests with electron microscopy and polymerase chain reaction. J Vet Diagn Invest. 2009; 21:344-345.

88- Decaro N, Desario C, Beall MJ, et al. Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. Vet J. 2010; 184:373-375.

89- Mochizuki M, Ohshima T, Une Y, et al. Recombination between vaccine and field strains of canine parvovirus is revealed by isolation of virus in canine and feline cell cultures. J Vet Med Sci. 2008 ; 70:1305-1314.

90- Decaro N, Desario C, Elia G, et al. Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. New Microbiol. 2008; 31:125-130.

91-15 septembre 2021. https://en.wikipedia.org/wiki/Canine_parvovirus

92- Chappuis G. (1994). La maladie de Carré. Recueil de Médecine Vétérinaire, 170 : 10-11, 645-652.

93- Chomel B.B., Kasten R.W., Chappuis G., Soulier M., Kikuchi Y. (1998). Serological survey of selected canine viral pathogens and zoonoses in grizzly bears (Ursus arctos horribilis) and black bears (Ursus americanus) from Alaska. Revue Scientifique et Technique de l'OIE, 17 : 3, 756-766

94- Moraillon A. (2002). Maladie de Carré. *Encyclopédie vétérinaire, Médecine générale 0600*, Paris : Ed. scientifiques et médicales Elsevier SAS, 9p.

95- Chandra A.M.S., Ginn P.E., Terrell S.P., Ferguson B., Adjiri-Awere A., Dennis P. *et al.* (2000). Canine distemper virus infection in binturongs (*Arctictis binturong*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12, 88-91.

96- *Damien B.C., Martina B.E.E., Losch S., Mossong J., Osterhaus A.D.M.E., Muller C.P. (2002). Prevalence of antibodies against canine distemper virus among red foxes in Luxembourg. *Journal of Wildlife Diseases*, 38 : 4, 856-859.

97- Harder T.C., Kenter M., Appel M.J.G., Roelke-Parker M.E., Barrett T., Osterhaus A.D.M.E. (1995). Phylogenetic evidence of canine distemper virus in Serengeti's lions. *Vaccine*, 13 : 6, 521-523.

98- Harder T.C., Osterhaus A.D.M.E. (1997). Canine distemper virus - a morbillivirus in search of new hosts ? *Trends in Microbiology*, 5 : 3, 120-124.

99- Osterhaus A.D.M.E., Vedder L., Moutou F., Van Bressem M.F., Pastoret P.P. (1988). La maladie des phoques en Europe. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 132 : 7, 611-621.

100- Osterhaus A.D.M.E., de Swart R.L., Vos H.W., Ross P.S., Kenter M.J.H., Barrett T., 1995. Morbillivirus infections of aquatic mammals : newly identified members of the genus. *Veterinary Microbiology*, 44, 219-227.

101- Osterhaus A., van de Bildt M., Vedder L., Martina B., Niesters H., Vos J. *et al.* (1998). Monk seal mortality : virus or toxin ?. *Vaccine*, 16 : 9-10, 979-981.

102- van de Bilt M.W.G., Kuiken T., Visee A.M., Lema S., Fitzjohn T.R., Osterhaus A.D.M.E. (2002). Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. *Emerging Infectious Diseases*, 8 : 2, 211-213.

103- Kiryu K. (1992). Canine distemper virus infection in a masked palm civet (*Pagumalarvata*). *Journal of Comparative Pathology*, 107, 439-443.

104- Alexander K.A., Appel M.J.G. (1994). African wild dogs (*Lycaon pictus*) endangered by canine distemper epizootic among domestic dogs near the Masai Mara National Reserve, Kenya. *Journal of Wildlife Diseases*, 30 : 4, 481-485.

105- Alexander K.A., Kat P.W., Wayne R.K., Fuller T.K. (1994). Serologic survey of selected canine pathogens among free-ranging jackals in Kenya. *Journal of Wildlife Diseases*, 30 : 4, 486-491.

106- Alexander K.A., Kat P.W., Frank L.G., Holekamp K.E., Smale L., House C. *et al.* (1995). Evidence of canine distemper virus infection among free-ranging spotted hyenas (*Crocuta crocuta*) in the Masai Mara, Kenya. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 26 : 2, 201-206.

107- Alexander K.A., Kat P.W., Munson L.A., Kalake A., Appel M.J.G. (1996). Canine distemper-related mortality among wild dogs (Lycaon pictus) in Chobe National Park, Botswana. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 27 : 3, 426-427.

108- Meulemans G. (2000). Importance de la protéine F des *Paramyxovirinae* dans la Physiopathologie et l'immunité. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 184 : 6, 1255-1265.

109- Diallo A. (1990). Morbillivirus group : genome organisation and proteins. *Veterinary Microbiology*, 23, 155-163.

110- Greene C.E., Appel M.J. (1998). Canine distemper. *In* : Greene C.E., ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2e ed., Philadelphia : W.B. Saunders, 9-22.

111- **Appel M.J., ed. (1987). Canine distemper virus.** ***In*** **:*Virus Infections of Carnivores,* Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 133-159**

112- Ayroud M., Haines D., Terrane B. (1992). Canine distemper and secondary infections in unvaccinated ranch foxes. ***Canadian Veterinary Journal,*** **33 : 9, 617.**

113- Rego A.A.M., Matushima E.R., Pinto C.M., Biasia I. (1997). Distemper in Brazilian wild ***Canidae*** **and** ***Mustelidae*** **: case report.** ***Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*****, 34 : 4, 156-158.**

114- McInnes E.F., Burroughs R.E.J., Duncan N.M. (1992). Possible vaccine-induced canine distemper in a South American bush dog (*Speothosvenaticus*). ***Journal of WildlifeDiseases*****, 28 : 4, 614-617.**

115- Maurer S. (1999). ***Méthodes utilisables dans le diagnostic de la maladie de Carré*****. Thèse Méd. Vét., Toulouse, n°047, 118p.**

116- Maurer K.E., Nielsen S.W. (1981). Neurologic disorders in the raccoon in northeastern United States. ***Journal of the American Veterinary Medical Association*****, 179 : 11, 1095-1098.**

117- Williams E.S., Thorne E.T., Appel M.J.G., Belitsky D.W. (1988). Canine distemper in black-footed ferrets (*Mustela nigripes*) from Wyoming. ***Journal of Wildlife Diseases*****, 24 : 3, 385-398.**

118- Williams E.S. (2000). Canine distemper. ***In*** **: Williams E.S., Barker I.K., ed.** ***Infectious Diseases of Wild Mammal*****s, 3e ed., Ames (USA) : Iowa State University Press, 50-59.**

119- DEEM SL, SPELMAN LH, YATES RA, MONTALI RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores : a review. J. Zoo Wild. Med., 2000, 31(4), 441-451.

120- GREENE CE, APPEL MJ. Canine distemper. ***In*** **: GREENE CE.** ***Infectious diseases of the dog and cat.*** **3rd ed. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2006, 25-41.**

121- **JOSEPH L.** ***Etude bibliographique de la maladie de Carré chez les carnivores sauvages.*** **Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, n°35, 135p.**

122- CABASSO VJ, SCHROEDER CJ, STEBBINS MR. Isolation of distemper virus from the south American maned wolf (Chrysocyon brachyurus). ***Vet. Med.*****, 1956, 51(7), 330.**

123- MACHIDA N, KIRYU K, OH-ISHI K, KANDA E, IZUMASAWA N, NAKAMURA T. Pathology and epidemiology of canine distemper in raccoon dogs (Nyctereutesprocyonides). *J. Comp. Pathol.*, 1993, 108, 383-392.

124- DAVIDSON WR, NETTLES VF, HAYES LE, HOWERTH EW, COUVILLION CE. Diseases diagnosed in Gray foxes (Urocyon cinereoargenteus) from the southeastern United States. *J. Wildl. Dis.*, 1992, 28(1), 28-33.

125- DEEM SL, SPELMAN LH, YATES RA, MONTALI RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores : a review. *J. Zoo Wild. Med.*, 2000, 31(4), 441-451.

126- GREENE CE, APPEL MJ. Canine distemper. *In* : GREENE CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd ed. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2006, 25-41.

127- JOSEPH L. Etude bibliographique de la maladie de Carré chez les carnivores sauvages. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, n°35, 135p.

128- RUPPRECHT CE, STÖHR K, MEREDITH C. Rabies. In : WILLIAMS ES, BARKER IK, (eds.). Infectious diseases of wild mammals. 3e ed. London, Manson publishing LTD. 200, 3-36.

129- ARTOIS M, CLARO F, REMOND M, BLANCOU J. Pathologie infectieuse des Canidés et Félidés des parcs zoologiques. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1996, 15(1), 115-140.

130- AFSSA (Mars 2008) *Fiche "Maladies animales": La rage,* [en-ligne]. Paris : AFSSA [http://www.afssa.fr/Documents/SANT-Fi-RAG.pdf] (consulté le 12 Juin 2009)

131- AFSSA (Mai 2009) *Comité d'experts spécialisés « santé animale » : Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la définition des périodes d'excrétion virale salivaire potentielle dans la rage animale,* Saisine n°2009-SA-0007 de l'AFSSA

132- BADRANE H, TORDO N (September 2001) Evidence of two lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity, *Journal of Virology,* 75(7), 3268-3276.

133- TORDO N (1999) Virus rabique : caractéristiques et biologie moléculaire *In La rage : techniques de laboratoire, 4th ed.* Genève : OMS. 29-52.

134- MORIMOTO K, HOOPER DC, SPITSIN S, KOPROWSKI H, DIETZSCHOLD B (Janvier 1999) Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures, *Journal of virology,* 73(1) 510-518.

135- DECOSTER A, LEMAHIEU J.C et PEIGUE-LAFEUILLE H. (2003) Rhabdoviridae*In Espace étudiant : cours de virologie systématique* [en ligne]. Paris : Université Paris Descartes [www.microbes-edu.org] (consulté le 12 Juin 2009)

136- ANDRE-FONTAINE G, ARTOIS M et GANIERE J.P. (1985) La rage : épidémiologie générale *In Pasteur et la rage,* Paris : Informations techniques des services vétérinaires, 281-292.

137- BARRAT J. et ROLLIN P.E. (1985) Les symptômes de la rage et son diagnostic *In Pasteur et la rage,* Paris : Informations techniques des services vétérinaires, 281-292.

138- BOUHANNA L. (2003) *Virologie clinique du chien et du chat,* Paris : Med'comeditions. 240p.

139- ANDRE-FONTAINE G, ARTOIS M et GANIERE J.P. (1985) La rage : épidémiologie générale *In Pasteur et la rage,* Paris : Informations techniques des services vétérinaires, 281-292.

***140-* TOMA B, DUFOUR B, BENET JJ, HADDAD HONG XUAN N (2006)*, La rage ;* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité des maladies contagieuses. 70p.**

***141-* ELOIT M, LEPODER S (2006-2007) *Cours de virologie, La famille des rhabdoviridae ;* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de virologie. 26p**

142- RUPPRECHT CE, BARRETT J, BRIGGS D et al (2008) Can Rabies be eradicated ? *In Proceedings of Towards the Elimination of Rabies in Eurasia.* Paris, France, 27-30 Mai 2007. Lyon : Dodet, 95-109.

143- BICOUT DJ, ARTOIS M (2005) Rage canine erratique en Europe: risque d'épidémie/épizootie?, *Epidémiol. et santé anim.* 47, 93-101.

144- SINGH CK, SANDHU BS (2008) Rabies in South Asia : Epidemiological investigations and clinical perspective In Proceedings of Towards the Elimination of Rabies in Eurasia. Paris, France, 27-30 Mai 2007. Lyon: Dodet, 133-135.

145- ZINSSTAG J, SCHELLING E, ROTH F, BONFOH B, DE SAVIGNY D, TANNER M (Avril 2007) Human benefits of animal interventions for zoonosis control. *Emerging infectious diseases.* 13(4). 527-531.

146- TOMA B, BLANCOU JM, AUBERT M, TSIANG H, BRUYERE-MASSON V, ARTOIS M, SAIMOUR B. *La rag*e. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (Lyon), 2005, 70 p.

147- RUPPRECHT CE. Rabies : Global problem, zoonotic threat, and preventive management. *In* : FOWLER ME, MILLER RE, (eds.) *Zoo and wild animal medicine, current therapy*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1999, 136-146.

148- RUPPRECHT CE, HANLON CA, NIEZGODA M, BUCHANAN JR, DIELH D, KOPROWSKI H. Recombinant rabies vaccines : efficacy assessment in free-ranging animals. *Ondestepoort J. Vet. Res.*, 1993, 60, 463-468.

149- MACKOWIAK M, MAKI J, MOTES-KREIMEYER L, HARBIN T, VAN KAMPEN K.. Vaccination of wildlife against rabies : successful use of a vectored vaccine obtained by recombinant technology. *Adv. Vet. Med*., 1999, 41, 571-583.