

# LE TRANSFERT D'IMMUNITÉ PASSIVE CHEZ LE CHIOT

## PASSIVE IMMUNE TRANSFER IN PUPPIES

Par Sylvie CHASTANT<sup>(1)</sup>, Hanna MILA<sup>(2)</sup>, Camille VIAUD<sup>(3)</sup>, Elie MARCHETEAU<sup>(4)</sup>, Karine REYNAUD<sup>(5)</sup>, Aurélien GRELLET<sup>(6)</sup>  
(Communication présentée le 22 Novembre 2018,  
Manuscrit accepté le 16 Novembre 2018)

### RÉSUMÉ

Le chiot naît presque agammaglobulinémique. Il acquiert une immunité passive systémique grâce au colostrum au cours des deux premiers jours de vie. La qualité du transfert d'immunité passive (appréciée par la concentration circulante des IgG à deux jours de vie) a un impact sur la santé du chiot et sur son taux de mortalité néonatale (multiplié par neuf en cas de déficit de transfert) mais interfère avec l'efficacité vaccinale. Elle est très variable entre portées ainsi qu'entre les chiots d'une même portée. La concentration des IgG du colostrum semble avoir peu d'impact sur la qualité du transfert de l'immunité passive. Ce transfert dépend davantage du délai écoulé entre la naissance et l'ingestion du colostrum du fait, du côté maternel, de la détérioration rapide de la qualité immunologique du colostrum (qui chute de plus de 50% au cours des 24 premières heures post partum) et du côté du nouveau-né, de la fermeture de la barrière intestinale (la perméabilité de l'intestin du chiot aux IgG diminue de moitié toutes les quatre heures pour devenir nulle au-delà de 12 heures de vie). L'activité sérique des gammaglutamyltransférases permet le diagnostic du déficit de transfert d'immunité passive (sensibilité : 87,5% ; spécificité : 80%). Ce déficit peut également être diagnostiqué par le calcul du taux de croissance entre la naissance et l'âge de deux jours (sensibilité : 96,3% ; spécificité : 83,1%). En l'absence de colostrum, peu de solutions sont disponibles pour faire acquérir un transfert d'immunité adéquat : la constitution d'une banque de colostrum est la solution optimale. Outre le transfert d'immunité systémique, les anticorps maternels (principalement les IgA) assurent une immunité locale, digestive dont les rôles à moyen terme pour la protection du chiot contre les entéropathogènes et, à long terme dans l'éducation du système immunitaire digestif, restent à explorer.

**Mots-clés :** Colostrum, immunoglobulines G, mortalité, croissance et développement, tube digestif.

### ABSTRACT

*The puppy, born without immunoglobulins G (IgG), acquires a passive systemic immunity thanks to colostrum during the two first days of life. The quality of passive immune transfer (i.e. blood IgG concentration at two days of age) impacts puppy's health and its mortality rate but interferes with response to vaccination. It is highly variable between litters and between puppies within litters. Colostrum IgG concentration is of very limited influence on passive immune transfer, which rather depends on the time elapsed between birth and ingestion of colostrum. Deficit in passive immune transfer can be diagnosed through blood gammaglutamyltransferases assay and growth rate over the two first days of life. Colostrum banking is the optimal solution for orphan puppies. In addition to systemic passive immune transfer, maternal antibodies (mainly IgA) would provide local (digestive) immunity, ensuring mid-term protection of the puppies gut together with probably long term training of the digestive immune system.*

**Key words:** Colostrum, immunoglobulins G, mortality, growth and development, digestive tract.

(1) Sylvie CHASTANT, NeoCare, Service Reproduction, ENVT, 23 Chemin des Capelles, BP 87614, 31076 TOULOUSE CEDEX 03. 05 61 19 23 29

Mail : [s.chastant@envt.fr](mailto:s.chastant@envt.fr) ;

(2) Mail : [h.mila@envt.fr](mailto:h.mila@envt.fr) ;

(3) Mail : [c.viaud\\_13@envt.fr](mailto:c.viaud_13@envt.fr) ;

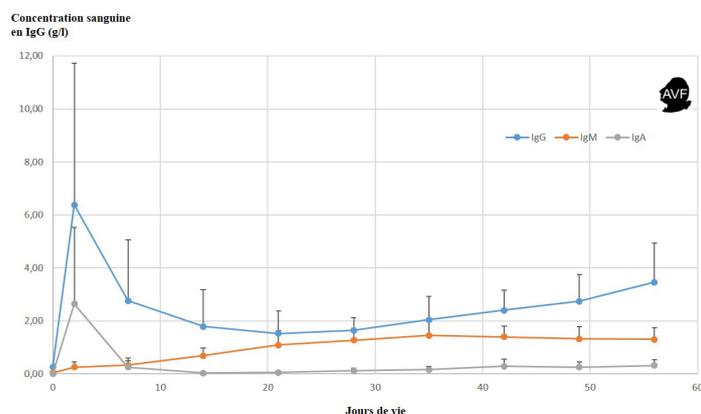
(4) Mail : [a.grellet@envt.fr](mailto:a.grellet@envt.fr) ;

(5) Mail : [elie.marcheteau@gmail.com](mailto:elie.marcheteau@gmail.com)

(6) Mail : [karine.reynaud@vet-alfort.fr](mailto:karine.reynaud@vet-alfort.fr)

## INTRODUCTION

La période néonatale, définie dans l'espèce canine, comme la période allant de la naissance à l'âge de 21 jours, est une période à haut risque de mortalité : en France, environ 10% des chiots nés vivants meurent avant l'âge de 21 jours (Mugnier *et al.* 2018). La survie des chiots pendant cette période dépend de leur adaptation à la vie extra-utérine : une fois réussies les adaptations cardiorespiratoires, le nouveau-né fait face à un double défi, nutritionnel et immunitaire. Sur le plan nutritionnel, le flux de nutriments placentaires étant arrêté après la naissance, le nouveau-né doit développer des stratégies adaptées pour atteindre les mamelles, exercer une succion et une digestion efficaces. Sur le plan immunitaire, la situation à la naissance est critique puisque la structure endothéliochoirale du placenta canin le rend presque imperméable aux molécules de grande taille, dont les immunoglobulines. Les chiots naissent ainsi avec une concentration sanguine d'immunoglobulines G (IgG) très faible, de l'ordre de 0,3 g/L (contre 8 à 25 g/L chez un chien adulte), alors même qu'ils font face dans le milieu extra-utérin à une pression infectieuse massive (Poffenbarger *et al.* 1991 ; Bouchard *et al.* 1992 ; Chastant-Maillard *et al.* 2012 ; Mila *et al.* 2014a). L'acquisition de l'immunité par le chiot nouveau-né repose sur la prise colostrale : l'ingestion du colostrum assure le transfert de l'immunité passive de la mère vers le nouveau-né (en plus d'assurer les apports nutritionnels). À l'âge de deux jours, la concentration sérique des IgG chez le chiot atteint ainsi 6-16 g/L, dont 85 à 95% sont d'origine colostrale (Pollock & Carmichael, 1982 ; Poffenbarger *et al.* 1991 ; Schafer Somi *et al.* 2005a ; Greene & Schultz ; 2006 ; Day, 2007 ; Chastant-Maillard *et al.* 2012 ; **figure 1**). Les concentrations d'IgG (de l'ordre de 6 à 15 g/l IgG) ou les titres d'anticorps spécifiques (1:10 à 1:1280 pour le titre en anticorps anti CPV2) atteints par le chiot sont alors de 50 à 77% de ceux de la mère (Gillespie *et al.* 1958 ; Mila *et al.* 2014a ; NeoCare, données non publiées).



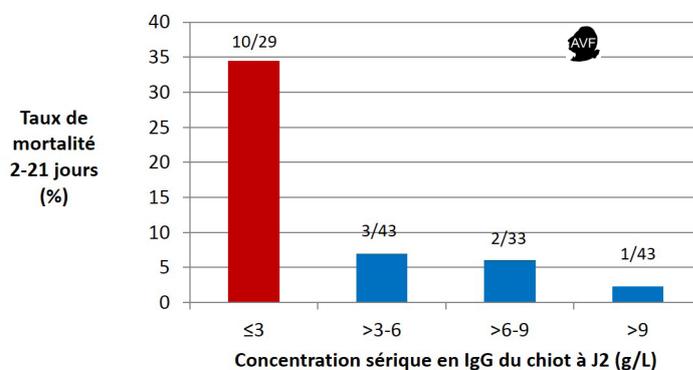
**Figure 1 :** Évolution des concentrations des immunoglobulines G, M et A dans le sérum de chiots. Cohorte de 57 chiots de race Beagle d'un même élevage, en tétée libre. Moyenne  $\pm$  écartype. Dosage par ELISA (méthode décrite dans Chastant-Maillard *et al.* 2012).

Contrairement à celui du veau ou du porcelet, le transfert d'immunité passive (TIP) chez le chiot a été peu étudié. L'objet de cet article de synthèse est de présenter les facteurs déterminant sa qualité (au sens de la concentration sérique d'IgG atteinte par le nouveau-né à deux jours de vie), de montrer l'impact du transfert d'immunité sur la santé du chiot et enfin les moyens artificiels d'obtenir le TIP en l'absence de colostrum maternel. Il nous est apparu nécessaire au préalable de rappeler la réalité du transfert de l'immunité passive chez le chiot et les méthodes permettant sa mise en évidence.

## DÉFINITION DU DÉFICIT DE TRANSFERT DE L'IMMUNITÉ PASSIVE DANS L'ESPÈCE CANINE

Réussir ce transfert d'immunité passive est crucial pour un chiot à moyen terme puisque la qualité du TIP est associée au risque de mortalité néonatale : les chiots dont la concentration sanguine en IgG est inférieure à 2,3 g/L ont un taux de mortalité de 44%, contre 4,9% chez les chiots avec des concentrations supérieures à ce seuil (Mila *et al.* 2014a ; **figure 2**). Par comparaison, les concentrations seuils d'IgG définissant le déficit de transfert de l'immunité passive sont respectivement de quatre à huit g/L chez le poulain, 10 g/L chez le veau et de 15 g/L chez le porcelet (Weaver *et al.* 2000 ; Cabrera *et al.* 2014 ; Liepman *et al.* 2015).

Les données établies sur un grand nombre de chiots issus de conditions d'élevage variées manquent pour déterminer la prévalence réelle du déficit de TIP. Celui-ci touche sept chiots sur 20 pour Gooding & Robinson (1982) et 26 chiots sur 149 (17,4%) pour Mila *et al.* (2014a). Cette prévalence varie fortement entre élevages puisque sur 90 chiots Labradors, seulement quatre (4,4%) présentaient une concentration d'IgG inférieure à 2,3 g/L (NeoCare,



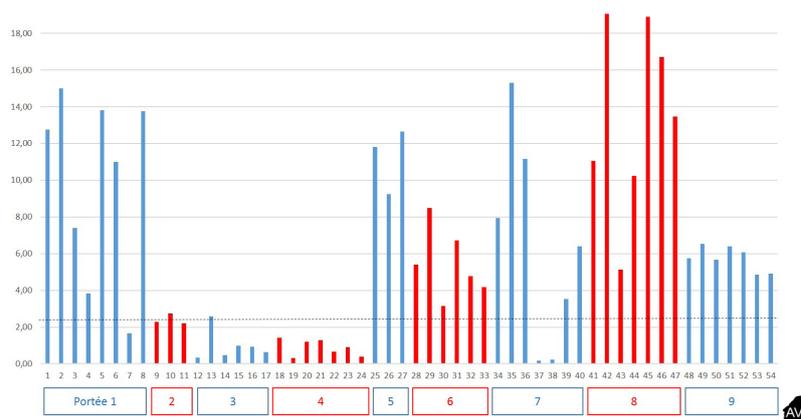
**Figure 2 :** Relation entre la concentration sérique des immunoglobulines G chez le chiot à deux jours de vie et le taux de mortalité néonatale (J2-J21). n=149 chiots nés vivants.

données non publiées). Lorsque la tétée n'est pas contrôlée, la qualité du TIP est très variable entre portées mais aussi au sein d'une même portée, qu'elle soit évaluée par la concentration sanguine d'IgG (transfert non spécifique ; **figure 3**) ou le titre en anticorps anti parvovirus de type 2 CPV2 (transfert spécifique) (Mila *et al.* 2014b).

## ÉVALUATION DU TIP

Bien que les IgG ne soient pas les seules molécules à action immunitaire à être apportées par voie colostrale (voir plus loin), leur absorption témoigne de la prise du colostrum, justifiant que le test de référence pour évaluer la qualité du transfert de l'immunité passive soit le dosage des IgG sanguines à deux jours de vie. Ce dosage, réalisé par la méthode immuno-enzymatique ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), non automatisée et nécessitant environ six heures de manipulation, n'est actuellement disponible que dans le contexte de la recherche. En pratique, le transfert d'immunité peut être évalué de façon indirecte par le dosage des gamma glutamyl-transférases (GGT) sanguines à deux jours de vie. Le colostrum présente une activité en GGT 10 fois supérieure à celle du sérum maternel tandis que l'activité sanguine des GGT chez le chiot à la naissance est quasiment nulle : une augmentation de leur activité dans le sérum du chiot prouve l'ingestion de colostrum (Center *et al.* 1991) et plus récemment, il a été montré qu'une activité sérique des GGT inférieure à 62 U/L identifie un déficit de transfert avec une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 80% (Mila *et al.* 2017b). Le TIP peut également être évalué par des anticorps spécifiques dirigés contre des pathogènes du chiot : il existe ainsi dans le sang du chiot à l'âge de deux jours, une corrélation positive entre la concentration en IgG et le titre en anticorps anti CPV2 (parvovirus canin de type 2) et le diagnostic de la qualité du TPI est concordant entre la concentration en IgG (> 2,3 g/L) et le titre en anticorps anti CPV2 (titre  $\geq$  1:80 par inhibition de l'hémagglutination) chez 88% des chiots (Mila *et al.* 2018). L'intérêt des tests rapides d'évaluation semi-quantitative des taux d'anticorps spécifiques maintenant disponibles pour les praticiens mériterait d'être examiné.

Néanmoins, toutes ces approches nécessitent la réalisation d'une prise de sang (jugulaire) chez un nouveau-né de 120 grammes (Chihuahua) à 630 g (Terre-Neuve) en moyenne (A Mugnier, communication personnelle), acte légalement interdit aux éleveurs, outre le coût du déplacement du vétérinaire au chevet de la portée, de l'acte, et du dosage. Plus simplement et à moindre coût, le TIP du chiot peut être évalué indirectement par le suivi du poids entre la naissance et l'âge de deux jours, le colostrum assurant à la fois l'apport en IgG et la fourniture d'énergie. Un taux



**Figure 3 :** Hétérogénéité de la qualité du transfert d'immunité passive (concentration sérique des immunoglobulines G) entre portées et intra-portée. Étude de neuf portées de 54 chiots de race Beagle dans un même élevage en tétée libre. La ligne horizontale matérialise le seuil de 2,3 g/L définissant le déficit de transfert d'immunité passive. Dans certaines portées, tous les chiots ont obtenu un transfert suffisant (portées 5,6 et 9) ; dans la portée 4, tous les chiots sont en déficit de transfert ; les niveaux atteints par les chiots à l'intérieur des portées 1 et 7 sont très hétérogènes. En ordonnée, concentrations sériques des IgG en g/L.

de croissance au cours des deux premiers jours de vie inférieur à 2,7% détecte le déficit de TIP dans 87 à 96% des cas selon qu'il est évalué de façon non spécifique (IgG) ou spécifique (titre en anticorps anti CPV2) (**tableau 1** ; Mila *et al.* 2018).

## FACTEURS DÉTERMINANT LA QUALITÉ DU TRANSFERT D'IMMUNITÉ PASSIVE

La quantité d'IgG atteignant finalement le torrent sanguin du nouveau-né dépend de la quantité d'IgG ingérée et de la proportion ensuite absorbée par le tube digestif. Plusieurs facteurs déterminent alors la qualité du TIP : la qualité immunologique du colostrum évaluée par sa concentration en IgG, la quantité ingérée par le nouveau-né ainsi que le délai écoulé entre la naissance et l'ingestion.

### Qualité immunologique du colostrum

#### Formation du colostrum

Dans les deux jours qui suivent la mise-bas, les sécrétions mammaires présentent une concentration plus élevée en immunoglobulines qu'au cours de la suite de la lactation, on parle alors de colostrum. Trois classes d'Ig sont présentes dans le colostrum canin (Ig G, M, A), les IgE sont indétectables (Chastant-Maillard *et al.* 2010).

Paramètre	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Concentration sérique des IgG (< 2,3g/L)	96,3	83,1	55,3	99
Titre en anticorps anti CPV2 (IH < 1:160)	87,2	88,4	72,3	95,2

**Tableau 1 :** Valeur diagnostique du taux de croissance entre la naissance et l'âge de deux jours de vie pour le dépistage du déficit de transfert d'immunité passive. N=151 chiots de races variées dans un même élevage. IH : inhibition de l'hémagglutination

Les IgA représentent 16 à 40% des Ig colostrales, avant de devenir ensuite largement majoritaires dans le lait (Schäfer-Somi *et al.* 2005b ; Chastant-Maillard *et al.* 2010). Comme les IgM, elles sont principalement produites localement par les lymphocytes du tissu mammaire (Hurley & Theil, 2011). Localement, dans la lumière du tube digestif, elles participent à la défense de l'épithélium digestif. En plus de cette action locale, une fraction traverse la paroi digestive, est absorbée dans le torrent sanguin avant d'être redistribuée vers les muqueuses, digestive et non digestives (notamment pulmonaires) (Salmon *et al.* 2009 ; Chastant-Maillard *et al.* 2012) : les IgA colostrales participent ainsi à la protection muqueuse d'organes distants. La concentration du colostrum en IgA est cinq à 10 fois supérieure à celle du sérum, alors que celle des IgM correspond à 15-25% de celle du sérum (Day, 2007 ; NeoCare, données non publiées).

Les IgG, responsables de l'immunité systémique, sont majoritaires (60-75% des Ig) dans le colostrum. À l'exception d'une faible fraction produite localement dans la mamelle, elles ont pour origine les Ig sanguines maternelles : en fin de gestation, un stock intramammaire d'IgG est constitué à partir des IgG du torrent sanguin maternel. L'implication réelle des récepteurs Fc $\gamma$ R<sub>n</sub> (Fragment, crystallizable receptor, neonatal) dans ce stockage est discutée et n'a jamais été analysée dans l'espèce canine (Cervenak & Kacskovics, 2009). Lors de la parturition, la chute de la concentration circulante de progestérone et l'augmentation de la concentration de prolactine provoquent l'entrée en lactation : les IgG stockées sont alors libérées dans la lumière des alvéoles mammaires (Hurley & Theil, 2011). Dans le colostrum, la concentration moyenne des IgG est de l'ordre de 20 g/L (Schäfer-Somi *et al.* 2005a ; Chastant-Maillard *et al.* 2010 ; Mila *et al.* 2015a), soit deux à trois fois plus importante que dans le sérum maternel (entre 0,9 et 6,3 fois selon les femelles) ; la mamelle exerce donc une véritable action de concentration.

#### Facteurs de variation de la qualité du colostrum

La qualité colostrale est très variable d'un individu à l'autre : la concentration moyenne (moyenne calculée sur les sécrétions des cinq paires de mamelles) varie de 3 à 69 g/L selon les chiennes, sans influence du format racial de la mère, ni de la taille de la portée (Mila *et al.* 2015a). Le colostrum pourrait être de meilleure qualité immunologique chez les chiennes de moins de six ans qu'au-delà.

Outre la forte variabilité interindividuelle, la concentration colostrale des IgG varie également pour une chienne donnée entre les paires de mamelles, avec un coefficient de variation intra-chienne de  $42 \pm 32\%$ . Le ratio entre les concentrations d'IgG la plus élevée et la plus faible délivrées par les mamelles d'une même chienne est de 5,9 (Chastant-Maillard *et al.* 2017). Néanmoins, aucune différence n'apparaît entre les concentrations moyennes d'IgG délivrées par les cinq paires, signifiant que le numéro de mamelle sécrétant le colostrum de meilleure (ou moins bonne) qualité immunologique n'est pas répétable d'une chienne à l'autre. Il n'est donc pas possible *a priori* de conseiller aux éleveurs de favoriser en phase colostrale la tétée

d'une paire de mamelle plutôt qu'une autre. Cependant, sur 97 chiennes, les paires thoracique postérieure (M2) et inguinale (M5) étaient celles qui produisaient le colostrum de meilleure qualité chez respectivement 31% et 27% des femelles, alors que ce n'a été le cas pour la paire M1 (thoracique antérieure) que chez 10% des chiennes. Ces proportions sont significativement différentes des 20% théoriques (une paire sur cinq) (Albaret *et al.* 2016). Chez la truie, les mamelles antérieures fourniraient un colostrum de plus haute qualité immunologique (Wu *et al.* 2010, résultat non systématiquement retrouvé), tandis que ce sont les quartiers postérieurs chez la vache (Gross *et al.* 2016). Les différences de qualité immunologique du colostrum ont été attribuées à un flux sanguin entrant plus important mais pourraient également être liées à une densité supérieure en récepteurs Fc $\gamma$ R<sub>n</sub>.

L'impact de cette variabilité de la qualité colostrale entre mamelles sur le TIP dépend du comportement de tétée des chiots et plus précisément de l'appropriation mammaire. Au contraire des porcelets et des chatons, les chiots d'une même portée ne semblent pas développer de comportement de compétition pour le choix des mamelles. Même s'ils têtent préférentiellement les paires M2 et M3 (thoracique postérieure et abdominale antérieure), ils ne s'approprient pas une mamelle donnée. En moyenne, les chiots têtent  $2,5 \pm 0,8$  mamelles par séance de tétée (Artega *et al.* 2013, aux deuxième et troisième jours de vie). Au cours des 12 premières heures de vie (c'est-à-dire pendant la phase de perméabilité de la barrière intestinale), les chiots têtent au total

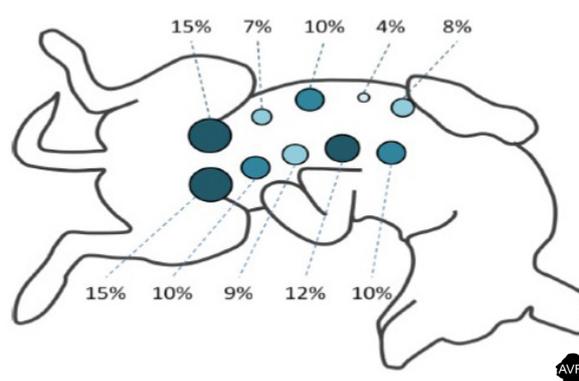


Figure 4 : Fréquence de tétée (en % du temps) de chaque mamelle au cours des 24 premières heures de vie. Comportement de tétée de 35 chiots Labrador suivis par observation visuelle.

$5 \pm 2$  mamelles. La mamelle préférentiellement utilisée est M5 (figure 4). Cette multiplication du nombre de mamelles tétées va dans le sens d'une réduction du risque de déficit de transfert de l'immunité passive.

Aucun moyen technique n'est actuellement disponible sur le terrain pour l'évaluation, même semi-quantitative, de la concentration colostrale des IgG chez la chienne : la réfractométrie, classiquement utilisée chez les bovins et les équins, ne permet pas une qualification fiable des colostrums canins (Mila *et al.* 2015a). En l'absence de relation entre la concentration

colostrale des IgG et la concentration sérique maternelle (Chastant-Maillard *et al.* 2010 ; Mila *et al.* 2015a), il n'est pas possible de prédire par cette voie la qualité immunologique moyenne du colostrum d'une chienne donnée. Dans un objectif de sélection ou pour décider de la nécessité de recourir à un substitut colostrale, il serait intéressant d'examiner la répétabilité de la qualité colostrale pour un individu d'une lactation à l'autre.

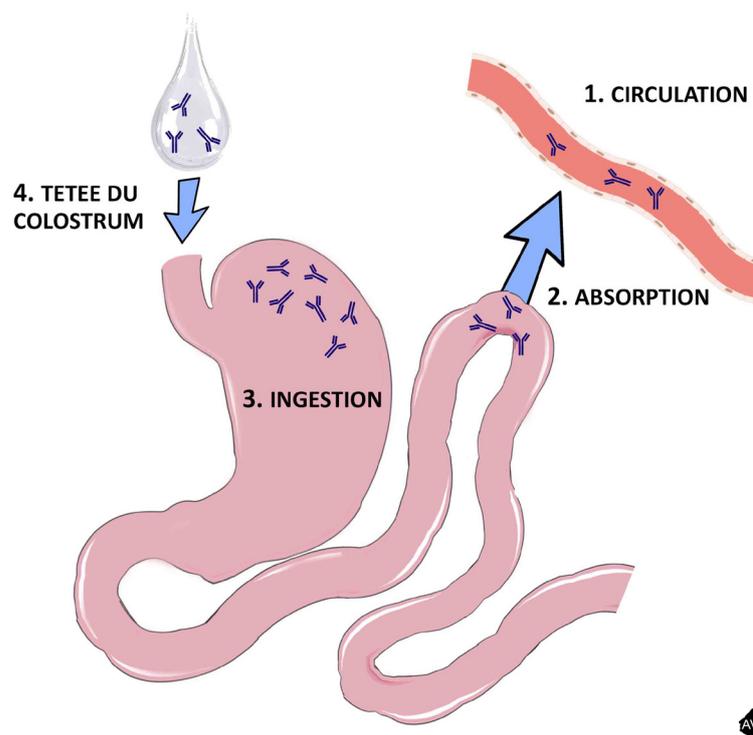
Néanmoins, sur une population de 139 chiennes et leurs 651 chiots de races variées, aucune corrélation ni association n'a pu être mise en évidence entre la concentration colostrale moyenne des IgG (moyenne sur les cinq paires de mamelles d'une chienne) et la concentration circulante des IgG chez le chiot à J2, même en se limitant à une analyse qualitative (absence ou présence de déficit de TIP) (Aggouni, 2016). Si l'on approche la question par le calcul (**figure 5**), pour une quantité consommée et un moment d'ingestion corrects (voir plus loin), il résulte que seules des concentrations colostrales inférieures à 3,4 g/L exposeraient le chiot à un déficit de TIP. Or un seul colostrum sur les 139 testés était dans ce cas. La qualité colostrale ne semble donc pas être le facteur limitant du TIP dans l'espèce canine.

### Quantité ingérée

Le volume de l'estomac du chiot nouveau-né est estimé à quatre ml pour 100 g de poids vif, avec une vidange gastrique effectuée en deux heures. Mais on ne dispose d'aucune donnée sur les quantités de colostrum effectivement ingérées. Sur le même principe de calcul que dans la **figure 5**, la quantité d'un colostrum moyen (20 g/L IgG) à ingérer pour atteindre les limites minimales du TIP est de 1,3 ml de colostrum pour 100 g de poids vif.

### Délai écoulé entre la naissance et l'ingestion du colostrum

L'allongement du délai entre la naissance et l'ingestion s'accompagne d'une diminution de la qualité du TIP pour deux raisons, l'une d'origine maternelle et l'autre liée au nouveau-né. Du côté maternel, la concentration colostrale des IgG chute très rapidement après la mise-bas, de 60% en moyenne ( $\pm$  18%) entre un prélèvement réalisé de quatre à huit heures post partum et un autre effectué 24 heures post partum (Albaret *et al.* 2016). Du côté du nouveau-né, intervient le phénomène de fermeture de la barrière intestinale. En l'absence d'observations histologiques chez le chiot, on se référera à celles réalisées dans les nombreuses espèces chez lesquelles ce phénomène existe et notamment les bovins et les porcins. À la naissance, les jonctions serrées entre les entérocytes sont peu développées, la bordure en brosse ne s'est



**Figure 5** : Concentration minimale des IgG du colostrum nécessaire pour atteindre le seuil de TIP correct chez le chiot.

Le volume sanguin étant de 7% du poids corporel pour un hémocrite du chiot nouveau-né de 50%, le volume sérique est de 3,5 millilitres pour 100g de poids vif ( $100g \times 7\% \times (1 - \text{hémocrite})$ ).

La concentration sérique minimale à atteindre pour le chiot à deux jours de vie est de 2,3 g/L sang, ce qui représente donc une quantité d'IgG absorbée de 8,05 mg ( $2,3 \times \text{volume sérique}$ ).

Le coefficient d'absorption des IgG est en moyenne de 30% entre la naissance et huit heures après (Chastant-Maillard *et al.* 2012). Une telle quantité d'Ig absorbée correspond donc à 26,8 mg d'IgG ingérées.

Un chiot ingère par repas 4 ml pour 100 g de poids vif et effectue deux repas pendant la période de perméabilité intestinale : les IgG circulantes sont donc absorbées à partir de 8 ml de colostrum pour 100 g de poids. Soit une concentration d'IgG de 3,4 g/l ( $\text{IgG ingérées} \times 1000 / 8$ ).

pas encore différenciée : les immunoglobulines peuvent donc traverser la muqueuse digestive et atteindre le circuit lymphatique, puis sanguin. Ce passage semble non spécifique et très largement indépendant des récepteurs  $Fc\gamma R_n$  (Cervenak & Kacsokovics, 2009). La biodisponibilité des immunoglobulines est de plus augmentée par la faible activité protéolytique du tube digestif à ce stade physiologique, la faible colonisation bactérienne de la lumière digestive et par la forte concentration en inhibiteurs de la trypsine dans le colostrum (à une concentration 1000 fois supérieure à celle mesurée ultérieurement dans le lait) (Levieux & Ollier, 1999 chez les bovins). Puis au cours de la première journée de vie, la muqueuse se différencie et devient de moins en moins perméable. Le chiot absorbe ainsi en moyenne 40% des IgG colostrales ingérées à la naissance, contre 20% quatre heures après la mise-bas et seulement 9% 12h après. Au-delà de 24h l'absorption est nulle (Chastant-Maillard *et al.* 2012).

La prise colostrale devra donc être encouragée dans les huit premières heures de vie pour optimiser le transfert d'immunité passive. Les données sur le comportement précoce de tétée chez

le chiot sont inexistantes. Récemment, nous avons observé visuellement cinq portées de chiots Labrador en accès libre à leur mère au cours de leur première journée de vie : chez les 35 chiots, la première tétée a eu lieu entre cinq minutes et six heures après leur naissance. Plus précisément, la moitié des chiots a effectué sa première tétée dès la première heure de vie et 70% d'entre eux l'ont fait au cours des deux premières heures. Au cours des 12 premières heures de vie, chaque chiot a tété en moyenne  $80 \pm 40$  minutes, soit 11% de son temps, réparties en 10 séances (NeoCare, données non publiées). Le comportement spontané de tétée semble donc très favorable à l'acquisition de l'immunité systémique.

## CONSÉQUENCES À LONG TERME DE LA QUALITÉ DU TRANSFERT D'IMMUNITÉ PASSIVE

### Transfert de l'immunité systémique

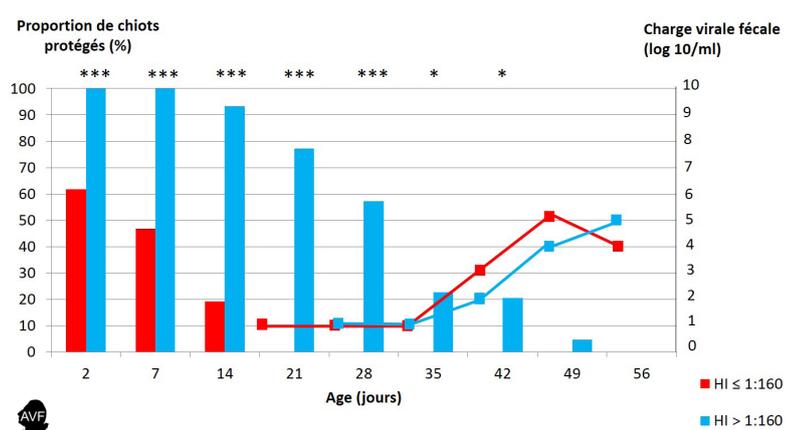
Une fois la barrière intestinale fermée, la concentration sanguine des IgG diminue de façon exponentielle, avec une demi-vie des IgG et anticorps maternels de 8,4 à 13,4 jours, l'immunité d'origine maternelle persistant jusqu'à 10 voire 15 semaines selon les antigènes (Gooding & Robinson 1982 ; Pollock & Carmichael 1982 ; Greene & Schultz 2006 ; Mila *et al.* 2014b). En moyenne, le taux d'anticorps d'origine maternelle atteint 1-3% de son niveau initial vers 30 jours chez le chiot (Chappuis, 1998). Néanmoins la chute du taux circulant d'anticorps d'origine maternelle tend à être plus rapide en milieu infecté ou lors de vaccinations répétées, par effet de consommation : les immun-complexes formés dans la circulation générale sont sécrétés vers la lumière du tube digestif après prise en charge par le récepteur Fc $\gamma$ R<sub>n</sub> (Rath *et al.* 2003 ; Greene & Schultz, 2006). Cette disparition de l'immunité maternelle tendrait également à être plus rapide chez les chiots de races à croissance

rapide (Chappuis, 1998). En parallèle de cette disparition de l'immunité passive, le chiot synthétise des immunoglobulines dès la naissance et l'augmentation de leur concentration sérique est visible sur la **figure 1** à partir de 21 jours de vie.

La qualité du TIP à deux jours de vie est corrélée au niveau immunitaire ultérieur avec un impact sur la santé du chiot. Dans un contexte de circulation spontanée de CPV2, les chiots ayant acquis des titres en anticorps anti CPV2 supérieurs à 1/160 à deux jours de vie ont conservé des titres protecteurs plus longtemps et excrété des charges fécales de CPV2 plus tardivement que les chiots ayant des titres inférieurs ou égaux à 1/160 (J38 vs J45 ;  $p = 0,011$  ; **figure 6**). Les taux de mortalité entre J2 et J56 dans ces circonstances ont été respectivement de 26% (9/34) et de 7% (3/45,  $p = 0,022$ ) (Mila *et al.* 2014b). La survie en période néonatale est donc favorisée par la qualité du TIP, l'hypothèse étant que les anticorps d'origine maternelle séquestrent le virus avant le début de la virémie (Mila *et al.* 2014ab).

Mais bien que les chiots à niveau élevé de TIP ne développent pas de signes cliniques, ils sont néanmoins capables d'excréter du virus avec des charges importantes (Elia *et al.* 2005) : ils représentent un risque pour d'autres individus à moindre immunité, notamment lors de vente à un autre élevage ou face à des chiots en échec vaccinal ou à TIP de moindre qualité. La qualité du TIP pose donc la question de la persistance de l'immunité maternelle vers huit semaines, au moment où les chiots sont vaccinés avant la vente. Les chiots sont capables de produire des anticorps dès la naissance (et en fait dès la vie foetale) suite à une infection sauvage ou à une vaccination, avec une efficacité comparable à des chiots plus âgés (Gooding & Robinson, 1982 ; Chappuis, 1998 ; Toman *et al.* 2002 ; Day, 2007) mais uniquement en l'absence d'anticorps d'origine maternelle dirigés contre le même pathogène. Alors qu'au cours de la période critique, l'immunité maternelle a diminué à un niveau tel qu'elle n'assure plus la protection des chiots, elle peut interférer avec la réponse vaccinale et l'empêcher d'atteindre des niveaux protecteurs (Decaro *et al.* 2005). Sur un lot de 88 chiots vaccinés contre CPV2 entre huit et 10 semaines d'âge, huit pour cent n'ont pas répondu par une synthèse d'anticorps suffisante en raison d'un titre trop élevé d'anticorps maternels résiduels (Thibault *et al.* 2016). La prise en compte de ce risque de persistance de l'immunité colostrale a conduit à la modification des recommandations internationales en matière de vaccination en 2015 avec l'ajout d'une troisième injection à 16 semaines d'âge dans la séquence de primovaccination (WSAVA 2015 ; Day 2017).

Cette période critique, pendant laquelle la concentration en anticorps d'origine maternelle est insuffisante pour protéger le chiot mais trop élevée pour que la séroconversion ait lieu, est peu problématique pour les pathogènes comme le virus rabique ou le paramyxovirus de la maladie de Carré, dont la circulation est restreinte, mais



**Figure 6** : Évolution du titre sérique en anticorps anti CPV2 (histogramme) et charge virale excrétée dans les fèces (carrés à J39, 45, 53) en fonction du titre en anticorps maternels anti CPV2. Les chiots (79 chiots de races variées issus d'un même élevage) sont classés en deux groupes en fonction de leur titre à deux jours de vie (inhibition de l'hémagglutination IH) : 45 chiots avec un titre IH > 1:160 (bleu), 34 chiots IH ≤ 1:160 (rouge). Le titre protecteur est de 1:80. La charge virale a été évaluée par RT PCR : la charge n'est considérée significative qu'au-dessus de  $10^2$  copies/ml. Les méthodes sont décrites dans Mila *et al.* (2014b).

elle l'est bien davantage pour le parvovirus de type 2, pathogène fréquent, très résistant dans l'environnement et auquel les jeunes sensibles peuvent se trouver exposés.

### Transfert d'immunité non systémique

Le colostrum assure également l'acquisition d'autres compétences immunitaires, qui restent à explorer chez le chiot, tout d'abord une immunité locale digestive par les IgA qui neutralisent les entéropathogènes dès la lumière digestive. Ce rôle immunitaire local se poursuit donc à travers le lait. Mais les immunoglobulines ne sont pas les seuls facteurs d'origine colostrale qui aient un rôle immunitaire : le colostrum contient aussi des facteurs antimicrobiens, tels que le lysozyme ou la lactoferrine, même si celle-ci ne semble jouer qu'un rôle marginal dans l'immunité des chiots (Handl *et al.* 2009). Outre ces facteurs solubles, des cellules de la lignée blanche participent également à l'immunité transférée par le colostrum, au moins dans d'autres espèces : macrophages, granulocytes neutrophiles, lymphocytes traversent la paroi intestinale et passent dans la circulation du nouveau-né. Leur rôle n'est pas encore bien défini (en particulier chez le chiot) mais en présence de pathogènes digestifs, elles libèrent des IgA (Wheeler *et al.* 2007). Au total, le colostrum augmente la résistance digestive aux pathogènes par l'apport direct de facteurs antimicrobiens, régule l'implantation du microbiote intestinal, modifie les populations immunes des plaques de Peyer et l'épithélium digestif, participant à la maîtrise de la réponse immunitaire. Outre l'acquisition d'une immunité systémique traitée dans cet article, le colostrum favorise précocement l'installation d'une homéostasie intestinale à long terme (Rogier *et al.* 2014). L'éducation du système immunitaire intestinal (le plus développé de l'organisme) au cours des premiers jours de vie est sans doute nécessaire pour permettre ultérieurement l'adaptation de la réponse immunitaire et limiter les infections récurrentes, les maladies inflammatoires et les allergies (Kelly *et al.* 2000). Face à l'augmentation dramatique de la prévalence des affections dysimmunitaires et inflammatoires (dont l'obésité) chez le chien (Sundlund *et al.* 2016 ; Banfield, 2018), l'impact de l'immunité systémique mais surtout digestive des premiers jours de vie sur la santé à long terme reste un champ ouvert, d'un intérêt majeur.

## LES SUBSTITUTS COLOSTRAUX

Compte-tenu de son impact sur la santé et la survie des chiots, un substitut colostrale peut se révéler nécessaire lorsque la mère est absente ou refuse la tétée, si la sécrétion colostrale ne s'est pas déclenchée après la parturition ou si elle est insuffisante par rapport à la taille de la portée. Il l'est aussi pour les jeunes trop faibles pour téter. Un substitut colostrale complet devrait assurer un apport énergétique et immunologique : l'apport énergétique peut être assuré de façon simple par un lait maternisé mais le TIP nécessite des solutions plus complexes. Divers substituts colostraux sont envisageables, homo- mais aussi hétérologues, mais peu ont fait l'objet d'une réelle évaluation de leur efficacité en matière de transfert ou de protection des chiots. Au-delà de leur intérêt dans l'établissement d'une immunité systémique, il

serait intéressant d'évaluer leur intérêt immunitaire local digestif mais également leur impact à moyen et long terme sur la santé des individus.

### Substituts colostraux potentiels

#### *Colostrum canin*

Il s'agit de constituer une banque de colostrum, comme pratiqué couramment chez les bovins et les équins. Le moment de collecte est un compromis entre la fermeture de la barrière intestinale des jeunes de la portée de la femelle donneuse (12-16 heures de vie) et la chute rapide de la concentration en IgG des sécrétions mammaires (moins 50% au cours des 24 premières heures post partum) (cf. supra) : le colostrum est donc prélevé au cours du deuxième jour après la mise-bas (donc après que les chiots de la propre portée de la donneuse ont acquis leur propre immunité passive mais avant que la concentration des IgG n'ait trop chuté). L'idéal est d'effectuer ce prélèvement chez une femelle du même élevage que les chiots, qui a reçu un rappel vaccinal peu avant la mise à la reproduction et dont les portées précédentes ont subi de faibles taux de mortalité et exprimé de bons taux de croissance jusqu'à deux mois.

La traite est un acte en général facile à réaliser chez la chienne, qui peut être facilitée par une injection d'ocytocine (1-2 UI par voie sous-cutanée dans les minutes qui précèdent). Après nettoyage et séchage du trayon, le colostrum est collecté dans des tubes plastiques de deux à cinq millilitres puis congelé (-20°C). Par convention, on considère que le colostrum peut être conservé pendant un an. Les conditions d'hygiène lors de la collecte doivent être respectées, le liquide ayant pour vocation à être administré ensuite à des nouveau-nés. La décongélation doit être réalisée à 37°C (de préférence au bain marie ou au chauffe biberon) et en aucun cas au four micro-ondes (ce qui détruirait les anticorps). Le colostrum est ensuite administré à la dose minimale d'1,5 ml pour 100 g de poids corporel du chiot nouveau-né.

A ce jour, il s'agit de la meilleure alternative au colostrum maternel, apportant énergie et immunité, mais aussi hormones et facteurs de croissance, sans néanmoins les cellules blanches, celles-ci étant détruites par la congélation/décongélation.

#### *Colostrum bovin*

Le colostrum bovin est une source d'anticorps qui présente l'intérêt d'être facile à collecter et disponible en très grande quantité ; son intérêt immunitaire, non évalué chez le chiot, sera sans doute limité par le répertoire des Ig, qui ne sont pas spontanément dirigées contre des pathogènes spécifiquement canins tels que le CPV2.

#### *Sécrétions mammaires canines au-delà de la phase colostrale*

Le lait de chienne contient un à deux g/L d'IgG au lieu de 20 g/l dans le colostrum, donc moins que le seuil minimal de concentration colostrale des IgG nécessaire pour obtenir le TIP

minimal (**figure 5**). Les données ne sont pas disponibles chez le chiot, mais des chatons nourris avec le lait d'une chatte nourrice n'ont eu aucun transfert significatif d'IgG (Claus *et al.* 2006).

### Sécrétions mammaires de pseudogestation

Les sécrétions mammaires produites lors de pseudogestation présentent des concentrations d'IgG (et d'IgA) du même ordre que celles du colostrum canin, avec une variabilité similaire entre femelles : respectivement  $11,6 \pm 9,9$  g/L (minimum 1,6 ; maximum 50,3) pour les IgG et  $24,2 \pm 15,5$  g/L (minimum 1,9 ; maximum 62,7) pour les IgA (Abrard *et al.* 2018). Pour une chienne donnée, la concentration des IgG dans les sécrétions varie d'un facteur 1,6 à 8,8. Dans cette étude, la concentration des IgG dans les sécrétions lors de pseudogestation n'était pas significativement différente de celle mesurée dans des sécrétions colostrales ( $18,0 \pm 12,0$  g/L), mais significativement supérieure à celle de laits ( $2,0 \pm 1,3$  g/L,  $p < 0,0001$ ). L'intérêt effectif de ces sécrétions en matière de transfert de l'immunité passive reste à évaluer.

### Laits maternisés

Les laits maternisés produits à partir de lait de vache, ont dépourvu d'immunoglobulines canines et n'assurent aucun TIP.

### Sérum ou plasma canin

Le sérum prélevé chez un chien adulte contient des immunoglobulines, mais à une concentration environ trois fois inférieure à celle du colostrum. Les essais d'administration de sérum canin par voie orale dès la naissance à des chiots privés de colostrum ne permettent qu'une augmentation du taux circulant d'IgG très inférieure à celle obtenue après tétée du colostrum (Poffenbarger *et al.* 1991 ; Bouchard *et al.* 1992). Cependant, si l'objectif est d'atteindre le seuil d'IgG permettant de contrôler la mortalité néonatale ( $2,3$  g/l ; Mila *et al.* 2014a), l'administration par voie orale de deux ou quatre ml de sérum canin à 20g/l d'IgG pour 100g de chiot à la naissance permet d'atteindre des concentrations moyennes d'IgG respectivement de 2,6 et 4,5 g/l (Bouchard *et al.* 1992, cette publication n'indiquent ni l'écartype, ni les valeurs extrêmes). L'administration orale de plasma canin dans les huit premières heures de vie à des chiots ayant accès à leur mère et consommant librement le colostrum ne permet pas de diminuer la proportion de chiots en déficit de transfert d'immunité : on observe toutefois une tendance ( $p=0,07$ ) à une diminution de leur morbidité (Mila *et al.* 2017a). Aucun essai avec des sérums hétérospécifiques n'a été mené chez le chiot ; chez le chaton, le sérum équin ou des IgG équines purifiées n'ont pas permis d'obtenir un TIP efficace (Crawford *et al.* 2003). Outre le transfert d'une immunité systémique, une supplémentation précoce en plasma canin (avant la fermeture de la barrière intestinale) a été associée à une augmentation de la diversité des communautés microbiennes digestives chez le chiot dont il resterait à évaluer les conséquences à long terme (Mila *et al.* 2017a).

### Poudre d'œuf hyperimmune

Des poules vaccinées contre des antigènes canins synthétisent des anticorps contre ces antigènes, anticorps qu'elles exportent en grande quantité dans le jaune de leurs œufs. Ces anticorps (dits IgY, pour *yolk*, jaune d'œuf) peuvent donc être obtenus par simple collecte des œufs, disponibles facilement, en grande quantité et de façon non invasive. L'administration d'IgY par voie orale à des chiots avant la fermeture de la barrière intestinale s'accompagne d'une amélioration de la croissance chez les chiots de race de grand format ( $824 \pm 349$ g pour les chiots supplémentés en IgY vs  $662 \pm 334$ g pour les témoins non supplémentés ;  $p=0,03$  sur 334 chiots ; Mila *et al.* 2017a). Un tel substitut est actuellement commercialement disponible pour les chiots (PuppyProTech, Royal Canin, Aimargues, France) avec une supplémentation en IgY dirigés contre le parvovirus CPV2 et *E. coli*. Cette voie est prometteuse dans la mesure où il est possible de générer une réponse immunitaire chez les poules contre une large variété de pathogènes canins bactériens, viraux et parasitaires (*Giardia*, *Salmonella*, CPV2, coronavirus canin CCoV, herpesvirus canin de type 1 CHV1...). La demi-vie des IgY dans le sang circulant du chiot est inconnue mais probablement courte ; celle d'IgY administrée à des porcelets au cours des 10 premières heures de vie était de 1,85 heures contre 12 jours pour des IgG homologues (Yokoyama *et al.* 2003). Néanmoins, l'intérêt immunitaire de leur administration précoce ne se limite sans doute pas à leur transfert systémique : les conséquences sur le microbiote digestif et sur les compétences immunes digestives mériteraient d'être explorées.

### Mode d'administration

Un substitut colostrale doit être administré, comme le colostrum, au cours des huit premières de vie, au biberon ou par sondage orogastrique. Le sondage a l'avantage de permettre l'administration à des nouveau-nés sans réflexe de succion efficace ou atteints de fente palatine ; il permet aussi de maîtriser le moment et la quantité ingérée. Pour l'instant considéré comme un acte médical, le sondage orogastrique ne peut être réalisé par les éleveurs. Cependant il s'agit d'un geste de relative urgence, le déplacement de la portée ou du nouveau-né vers le cabinet vétérinaire étant difficilement envisageable, de même que le déplacement à domicile du praticien. Les jeunes carnivores sont donc souvent pris en charge trop tard ; il est très probable que la mort de nombreux nouveau-nés pourrait être évitée si l'éleveur avait maîtrisé le geste du sondage. Cette situation contraste avec celle des veaux nouveau-nés, chez lesquels un sondage orogastrique pratiqué par l'éleveur est fréquent, y compris chez les animaux en bonne santé et dès la naissance : le sondage peut être systématique dans l'heure qui suit la naissance de façon à maîtriser le moment d'ingestion du colostrum, la quantité ingérée, favorisant ainsi le transfert d'immunité et donc la survie. Pour invasif que le sondage puisse être considéré par certains chez un animal aussi petit qu'un chiot ou un chaton nouveau-né, le respect du bien-être animal nécessiterait sans doute que le législateur permette au vétérinaire d'encadrer son apprentissage par les éleveurs de carnivores.

## CONCLUSION

Chez le chiot, la qualité du transfert d'immunité passive systémique dépend peu de la qualité du colostrum ingéré mais davantage du délai écoulé entre la naissance et l'ingestion du colostrum. L'absorption des immunoglobulines n'a lieu que pendant les 12 premières heures de vie. Si la qualité du transfert d'immunité passive est cruciale pour la santé et la survie

du chiot, elle est ultérieurement susceptible d'interférer avec la réponse vaccinale. Alors que la prise colostrale fait l'objet d'une attention particulière dans les autres espèces d'élevage comme les ruminants, les équins ou les porcins, elle est totalement négligée dans l'espèce canine. Elle pourrait néanmoins contribuer à diminuer le taux de mortalité néonatale des chiots, participant ainsi à une meilleure efficacité économique des élevages et à une meilleure prise en charge du bien-être animal.

## REMERCIEMENTS

*Les auteurs tiennent à remercier les étudiants qui ont contribué à améliorer les connaissances sur le transfert d'immunité passive, en particulier Charlotte Aggouni, Amélie Albaret, Morgane Delebarre, Leslie Garrier, Milène Gonnier, Barbara Hanse, Morgane Mantelli, Maelys Martin, Cynthia Olivier, Laurène Plante, Chloé Robic, Lisa Rossig, ainsi que tous ceux avec lesquels ils ont eu la chance de travailler autour de la néonatalogie des carnivores.*

## CONFLIT D'INTÉRÊT

SCM, HM et AG sont co-inventeurs d'un brevet portant sur l'utilisation des IgY pour la protection des chiots contre le parvovirus de type 2.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abrard M, Ronsin P, Mila H, Chastant-Maillard S. Potential of mammary secretions during pseudopregnancy as colostrum substitutes. 2018. Proceeding of the 21rd congress, European Veterinary Society for Small Animal Reproduction; 2018 22-23 June; Venise, Italy; 2018, p 100.
- Aggouni, C. 2016. Étude de la qualité immunologique et énergétique du colostrum de la chienne : impact sur la santé du chiot. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Toulouse : Université Paul-Sabatier ; 2016, 94 p. Premier prix de l'Académie vétérinaire de France
- Albaret A, Mila H, Grellet A, Chastant-Maillard S. Pattern of immunoglobulin G concentration in canine colostrum and milk during the lactation. Proceeding of the 8th International Symposium on Canine and Feline Reproduction; 2016 22-25 June, Paris, France; 2016, p 93.
- Arteaga L, Rödel HG, Elizalde MT, Gonzalez D, Hudson R. The Pattern of Nipple Use Before Weaning Among Littermates of the Domestic Dog. *Ethology* 2013; 119: 12-9.
- Banfield Pet Hospital : State of Pet Health. 2018. Disponible sur : <<https://www.banfield.com/state-of-pet-health>> (consulté le 31 octobre 2018).
- Bouchard G, Plata-Madrid H, Youngquist RS, Buening GM, Venkatesesku KG, Krause GF, et al. Absorption of an alternate source of immunoglobulin in pups. *Am J Vet Res.* 1992; 53(2):2303.
- Cabrera RA, Lin X, Campbell JM, Moeser AJ, Odle J. Influence of birth order, birth weight, colostrum and serum immunoglobulin G on neonatal piglet survival. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 2012; 3:42.
- Center S, Randolph JF, ManWarren T, Slater M. Effect of colostrum ingestion on gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities in neonatal pups. *Am J Vet Res.* 1991; 52(3):499504.
- Cervenak J & Kacsokovics I. The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2009;128:171-7.
- Chappuis, G. 1998. Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. *Vaccine* 1998; 16(14-15):1468-72.
- Chastant-Maillard S, Aggouni C, Albaret A, Fournier A, Mila H. Canine and feline colostrum. *Reprod Dom Anim.* 2017; 52 Suppl 2:148-52.
- Chastant-Maillard S, Freyburger L, Marcheteau E, Thoumire S, Ravier JF, Reynaud K. Timing of the intestinal barrier closure in puppies. *Reprod Dom Anim.* 2012; 47:1903.
- Chastant-Maillard S, Marcheteau E, Freyburger L, Fontbonne A, Bergamo P, Ravier JF, Reynaud K. Identification and quantification of immunoglobulins in canine colostrum - Quantification of colostrum transfer. *Proceedings of 7th congress European Veterinary Society for Small Animal Reproduction; 2010 14-15 May; Louvain La Neuve, Belgium; 2010, p107.*
- Claus MA, Levy JK, MacDonald K, Tucker SJ, Crawford C. Immunoglobulin concentrations in feline colostrum and milk, and the requirement of colostrum for passive transfer of immunity to neonatal kittens. *J Feline Med Surg.* 2006; 8(3):18491.
- Crawford PC, Hanel RM, Levy JK. Evaluation of treatment of colostrum-deprived kittens with equine IgG. *Am J Vet Res.* 2003; 64:969-75.
- Day MJ. Immune System Development in the Dog and Cat. *Journal of Comparative Pathology.* 2007; 137, Supplement 1, S10-S15. [doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.04.005).
- Day MJ. Small animal vaccination: a practical guide for vets in the UK. In *Practice* 2017; 39: 110-8.
- Decaro N, Campolo M, Desario C, Elia G, Martella V, Lorusso E, Buonavoglia C. Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization.* 2005; 33(4):261-267. [doi.org/10.1016/j.biologics.2005.06.004](https://doi.org/10.1016/j.biologics.2005.06.004).
- Elia G, Cavalli A, Cirone F, Lorusso E, Camero M, Buonavoglia D, et al. Antibody Levels and Protection to Canine Parvovirus Type 2. *J. Vet. Med. B.* 2005; 52:320-2.
- Gillespie JH, Baker JA, Burgher J, Robson D, Gilman B. The immune response of dogs to distemper virus. *Cornell Vet.* 1958; 48:103-25.
- Gooding GE, Robinson WF. [Maternal antibody, vaccination and reproductive failure in](https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.04.005)

- [dogs with parvovirus infection](#). Aust Vet J. 1982; 59(6):170-4.
- Greene CE, Schultz RD. Immunoprophylaxis. In: Infectious diseases of the dog and cat. 3ème édition. Greene CE editors. Saint Louis: Saunders; 2006, pp 1069-119.
  - Gross JJ, Sch s-111-Regula G, Bruckmaier RM. Colostrum immunoglobulin concentration in mammary quarters is repeatable in consecutive lactations of dairy cows. J Anim Sci. 2016; 94:1755-60.
  - Handl S, Wehr U, Zentek J, Krammer-Lukas S. Histological and immunohistochemical evaluation of duodenal and colonic biopsies after oral bovine lactoferrin supplementation in beagle puppies. J Anim Physiol Anim Nutr. 2009; 93(1):7682.
  - Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. Nutrients 2011; 3(4):44274.
  - Kelly D, Coutts A. G. P. Early nutrition and the development of immune function in the neonate. Proceedings of the Nutrition Society 2000; 59:177-85.
  - Levieux D, Ollier A. Bovine immunoglobulin G, -lactalbumin and serum albumin in colostrum and milk during the early post partum period. J Dairy Res. 1999; 66(03):42130.
  - Liepman RS, Dembek KA, Slovis NM, Reed SM, Toribio RE. Validation of IgG cut-off values and their association with survival in neonatal foals. Equine Vet J. 2015; 47:526-530.
  - Mila H, Feugier A, Grellet A, Anne J, Gonnier M, Martin M, Rossig L *et al.* Inadequate passive immune transfer in puppies: definition, risk factors and prevention in a large multi-breed kennel. Prev Vet Med. 2014a; 116(1-2):20913. doi: 10.1016/j.prevetmed.2014.05.001.
  - Mila H, Feugier A, Grellet A, Anne J, Gonnier M, Martin M *et al.* Immunoglobulin G concentration in canine colostrum: Evaluation and variability. J Reprod Immunol. 2015a; 112:24-8. doi: 10.1016/j.jri.2015.06.001.
  - Mila H, Grellet A, Desario C, Feugier A, Decaro A, Buoavoglia C, Chastant-Maillard S. Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. Journal of Nutritional Science 2014b; 3(e54):1-4.
  - Mila H, Grellet A, Feugier A, Chastant-Maillard S. Differential impact of birth weight and early growth rate on neonatal mortality in puppies. Journal of Animal Science 2015b; 93(9):4436-42.
  - Mila H, Grellet A, Mariani C, Feugier A, Guard B, Suchodolski J, Steiner J, Chastant-Maillard S. Natural and artificial hyperimmune solutions: Impact on health in puppies. Reprod Dom Anim. 2017a; 52 Suppl 2:163-9.
  - Mila H, Grellet A, Mantelli M, Mariani C, Feugier A, Chastant-Maillard S. Indirect detection of passive immune transfer in puppies. 2017b. Proceeding of the 20th International Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. 2017 29 Juin – 1er Juillet, Vienne, Autriche: p 35.
  - Mila H, Grellet A, Feugier A, Decaro N, Mariani C, Chastant-Maillard S. General and type 2 parvovirus-specific passive immune transfer in puppies – evaluation by early growth. Reprod Dom Anim. 2018. Accepted pour publication.
  - Mugnier A, Brévaux J, Mila H, Lyazrhi F, Mariani C, Adib-Lesaux A, Chastant-Maillard S, Grellet A. Low birth weight as a risk factor for early neonatal puppy mortality. Proceeding of the 21<sup>st</sup> congress, European Veterinary Society for Small Animal Reproduction; 2018 22-23 June; Venise, Italy; 2018, p 127.
  - Poffenbarger EM, Olson PN, Chandler ML, Seim HB, Varman M. Use of adult dog serum as a substitute for colostrum in the neonatal dog. Am J Vet Res. 1991; 52(8):12214.
  - Pollock RV & Carmichael LE. Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline, and interference with vaccination. Journal of the American Veterinary Medical Association 1982; 180(1):37-42.
  - Rath T, Kuo TT, Baker K, Qiao SW, Kobayashi K, Yoshida M, *et al.* The immunologic functions of the neonatal Fc receptor for IgG. *J Clin Immunol*. 2013;33 Suppl 1:S9-17. doi: 10.1007/s10875-012-9768-y.
  - Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, *et al.* Lessons from mother: Long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring, Gut Microbes 2014;5:663-8. doi: 10.4161/19490976.2014.969984.
  - Salmon H, Berri M, Gerdtts V, Meurens F. Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. Dev Comp Immunol. 2009; 33(3):38493.
  - Schäfer-Somi S, Bär-Schadler S, Aurich JE. Immunoglobulins in nasal secretions of dog puppies from birth to six weeks of age. Res Vet Sci. 2005a; 78(2):14350.
  - Schäfer-Somi S, Bär-Schadler S, Aurich JE. Proteinuria and immunoglobulinuria in neonatal dogs. Vet Rec. 2005b; 157:378-82.
  - Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. BMC Veterinary Research 2016; 12:278
  - Thibault JC, Bouvet J, Cupillard L, Guigal PM. Evaluation of the impact of residual maternally-derived antibodies against canine parvovirus on the efficacy of a standard primary vaccination protocol. J Vet Intern Med. 2016; 30: p 413
  - Toman M, Faldyna M, Knotigova P, Pokorova D, Sinkora J. Postnatal development of leukocyte subset composition and activity in dogs. Vet Immunol Immunopathol. 2002; 87(3-4):321-6.
  - Weaver DM, Tyler JW, VanMetre DC, Hostetler DE, Barrington GM. Passive Transfer of Colostral Immunoglobulins in Calves. J Vet Intern Med. 2000; 14: 569-77.
  - Wheeler TT, Hodgkinson AJ, Prosser CG, David SR. Immune components of colostrum and milk—a historical perspective. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007; 12(4):23747.
  - WSAVA. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. Disponible sur : <[https://www.wsava.org/WSAVA/media/PDF\\_old/WSAVA-Vaccination-Guidelines-2015-Full-Version.pdf](https://www.wsava.org/WSAVA/media/PDF_old/WSAVA-Vaccination-Guidelines-2015-Full-Version.pdf)> (consulté le 29 octobre 2018).
  - Wu WZ, Wang XQ, Wu GY, Kim SW, Chen F, Wang JJ. Differential composition of proteomes in sow colostrum and milk from anterior and posterior mammary glands. J Anim Sci. 2010; 88: 2657-64.
  - Yokoyama H, Peralta RC, Sendo S, Ikemori Y, Kodama Y. Detection of passage and absorption of chicken egg yolk immunoglobulins in the gastrointestinal tract of pigs by use of enzyme-linked immunosorbent assay and fluorescent antibody testing. Am J Vet Res. 1993; 54(6):867-72.