



institut français
du **cheval**
et de l'**équitation**



40^{ème} Journée de la Recherche Équine
Mardi 18 mars 2014

Virus de la grippe équine : importance de la relation virus/hôte pour les aspects cliniques et les méthodes de prévention

Par

L. Legrand¹, S. Pronost¹, S. Fougerolle¹, N. Rash², C. Fortier¹, R. Paillot^{1/2}

¹ LABÉO-Frank Duncombe, 1 route de Rosel, 14053 Caen, cedex 4, France

² Animal Health Trust, Lanwades Park, Kentford Newmarket, CB87UU, Suffolk, United Kingdom

Résumé

Le virus influenza équin (EIV) est un des pathogènes respiratoires les plus importants des équidés qui entraîne une morbidité importante. De rares cas de mortalité sont décrits, le plus souvent dus à une infection bactérienne secondaire. La grippe représente un problème de santé et de bien-être pour le cheval, mais également un problème économique important. La vaccination est un des outils essentiels de prévention. Bien que des vaccins soient disponibles depuis les années soixante, le virus grippal reste toutefois une menace et des foyers sont régulièrement rapportés un peu partout dans le monde. Ceci s'explique par l'évolution constante du virus grippal. Dans ce contexte, l'étude de la virulence des souches virales en circulation ainsi que la mesure de l'absence ou l'insuffisance de la réponse vaccinale chez certains chevaux est essentielle. La relation entre le virus et son hôte mérite d'être clarifiée afin de mieux comprendre certains aspects cliniques et éviter, ou limiter, des défaillances dans les méthodes de prévention. L'étude proposée ici a pour objectif de mieux définir la notion de « faibles répondeurs » et aidera à mieux comprendre l' (les) origine(s) de cette défaillance chez certains poulains. Les souches grippales EIV en circulation ces dernières années sont également étudiées afin de mieux évaluer l'impact de la variabilité virale sur la pathogénicité.

Mots clés : virus influenza équin, vaccination, pathogénicité

Summary

Equine influenza (EI) is a major respiratory disease of the horse, which induces high morbidity. Mortality remains occasional and usually associated with secondary bacterial infection. Equine influenza is not only a welfare issue but could also have an important economic impact on the industry. Equine influenza vaccination is one of the most efficient tools of prevention. Vaccines are commercially available since the 1960s. However, due to its constant evolution and the associated antigenic drift, the equine influenza virus (EIV) remains a major threat and several outbreaks are reported every years worldwide. Therefore, it is essential to study strain pathogenicity and the phenomenon of poor/low response to vaccination. The pathogen/host relationship needs further investigation in order to better understand some aspects of the clinical disease associated with EI and to limit potential vaccine breakdowns. The study reported here aims to define the notion of vaccine poor responder and its causes in foals. The EIV strains circulating during the last few years will also be presented and evaluated for their impact on pathogenicity.

Key-words: equine influenza virus, vaccination, pathogenicity



Introduction

Le virus influenza équin, plus communément appelé virus de la « grippe équine », est, de par sa contagiosité et sa pathogénicité, l'agent infectieux respiratoire entraînant le plus de pertes économiques pour l'industrie équine. Lors de l'épizootie australienne de 2007, pays jusqu'alors indemne de grippe équine, les pertes financières ont été évaluées à plus d'un milliard de dollars australiens. Chez le cheval, l'infection par le virus grippal entraîne une morbidité importante et de rares cas de mortalité ont été décrits, le plus souvent dus à une infection secondaire par des bactéries. Cette maladie fait aujourd'hui l'objet d'une surveillance toute particulière en France par l'intermédiaire du réseau d'épidémiosurveillance en pathologie équine (RESPE). Ce réseau de vétérinaire sentinelle informe les vétérinaires praticiens, les autorités sanitaires ainsi que les organismes de références internationaux tels que l'OIE (Office internationale des épizooties). La vaccination est à ce jour un des éléments essentiels de prévention contre la grippe équine. Lors du dernier congrès d'infectiologie de Lexington (EID IX, 2012), les experts ont classé comme prioritaire, la nécessité de réaliser des recherches afin de comprendre pourquoi certains chevaux ne répondent pas, ou répondent mal, à la vaccination contre la grippe. Cet article présente après un bref rappel sur le virus influenza équin, la problématique vaccinale et cette nouvelle notion de « faible réponse ».

1 Le virus de la grippe équine

1.1 Présentation des virus influenza équins

Le virus de la grippe équine est un *Influenzavirus* de type A appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*. Les virus influenza de type A sont divisés en plusieurs sous-types et, à ce jour, seuls deux sous-types sont reconnus comme pathogènes chez le cheval : H7N7 et H3N8. Le sous-type H3N8 semble être l'unique responsable d'épizooties à travers le monde.

En 2004, le virus a franchi une barrière d'espèce, puisque il a été transmis à des chiens de course, avec de rares cas fatals. D'autre part, en 2009, un virus H5N1 hautement pathogène a été isolé en Egypte chez 3 ânes qui présentaient des symptômes grippaux.

Ces virus sont généralement dotés d'un fort pouvoir évolutif par le biais de modifications antigéniques mineures ou majeures. Les modifications antigéniques majeures, appelées réassortiments géniques, sont consécutives à l'infection d'une cellule par deux virus de sous-types différents, où des échanges de segments peuvent survenir et donner naissance à un nouveau variant. A la fin des années 80, un tel réassortiment est survenu en Chine entre un virus aviaire et le virus H3N8 équin. Le niveau de protection contre ce nouveau variant des chevaux présents dans cette région s'est révélé insuffisant et a conduit à la mort de près de 20% de certains effectifs (Guo et al., 1995).

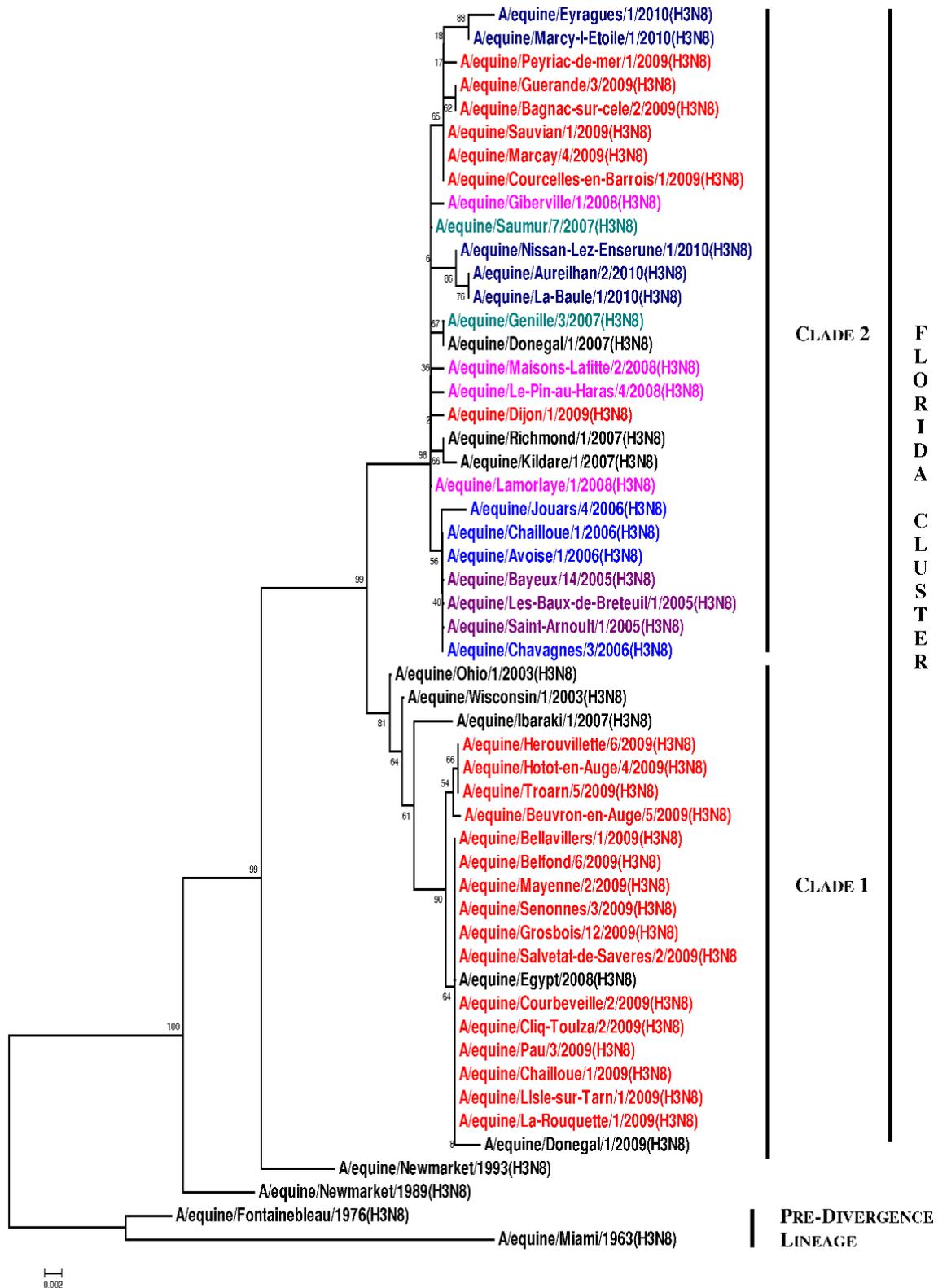
Les modifications mineures, appelées glissements antigéniques, sont le résultat de mutations accumulées lors de la synthèse de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA) (déterminants antigéniques majeurs). Ces mutations concernent généralement un ou quelques acides aminés pouvant modifier le virus et entraîner un échappement immunitaire.

Ces modifications ont conduit à l'évolution du virus des années 60 à nos jours entraînant l'apparition de deux lignages depuis la fin des années 80, appelés lignages Eurasiens et Américain. Seul le lignage américain semble circuler à l'heure actuelle. Il est composé de trois clusters appelés Argentin, Kentucky et Florida. Depuis le milieu des années 2000, les virus influenza isolés lors d'épizooties appartenaient tous au cluster Florida ayant lui-même évolué en deux Clades, les Clades 1 et 2 (Bryant et al., 2010). Ces dernières années, des représentants des deux Clades ont été isolés en France, bien que le Clade 1 n'ait été retrouvé que lors de l'épizootie de Grosbois en 2009 (Legrand et al., 2013) (Figure I).



Figure I : Analyse phylogénétique des virus influenza isolés en France entre 2005 et 2010 réalisée dans l'ensemble du gène de l'hémagglutinine H3. Les séquences sont comparées à des séquences obtenues dans d'autres pays, référencées dans Genbank.

Figure I: Phylogenetic analysis carried out in the hemagglutinin nucleotide sequence on strains isolated from 2005 to 2010 and compared with sequences of equine influenza viruses referenced in Genbank.





Cette évolution nécessite une surveillance particulière de la circulation du virus grippal. Chaque année, un groupe d'experts international (ESP-Expert Surveillance Panel) se réunit sous l'égide de l'OIE afin de recenser les variants circulant dans chaque pays et d'émettre des recommandations pour la composition des vaccins.

1.2 Signes cliniques

Les manifestations cliniques de la grippe équine sont très proches de ce qui peut être observé chez les autres mammifères. Ainsi 3 formes sont classiquement décrites, les formes mineure, majeure simple et majeure compliquée.

- La forme mineure, avec des signes cliniques le plus souvent discrets, est la plus souvent rencontrée chez les populations vaccinées. Les chevaux vont développer une hyperthermie modérée, une toux assez rare et un jetage nasal peu abondant.
- La forme majeure simple est celle qui présente le plus de similitude avec ce qui est observé chez les autres mammifères. C'est également la plus communément observée dans l'espèce équine. Elle se manifeste par une forte hyperthermie, une toux quinteuse, sèche et douloureuse associée à un jetage séreux très abondant. Les animaux sont très affaiblis et sujets à une anorexie temporaire. D'autres signes cliniques comme de la conjonctivite, de l'épiphora (écoulement anormal de larme), de l'œdème des membres, de la myalgie (douleurs musculaires), ainsi que de la tachypnée (augmentation de la fréquence respiratoire) et/ou dyspnée (difficultés à respirer) peuvent également être observés. Rares sont les cas recensés de mortalité chez les chevaux adultes, en revanche, chez les jeunes poulains ou les chevaux immunodéprimés, une telle infection peut se révéler fatale.
- La forme majeure compliquée est généralement consécutive à une surinfection bactérienne venant s'ajouter à l'infection virale. Les principales manifestations cliniques de ces complications sont une rhino-sinusite purulente, une bronchite, un œdème pulmonaire, une congestion pulmonaire, une broncho-pneumonie... Ces formes peuvent conduire à la mort de l'animal.

1.3 Transmission, mesures préventives et traitement

Au sein d'un élevage, le virus se propage majoritairement *via* les gouttelettes émises lors de la toux. Ces gouttelettes peuvent contenir des milliards de particules virales. Ainsi, plus les chevaux auront des signes cliniques prononcés, plus les risques de contamination seront élevés. D'autres vecteurs peuvent également favoriser la dissémination du virus : les objets en contact avec les individus malades et l'intervention humaine.

Lors d'une épizootie, l'isolement des animaux malades et des animaux ayant été à leur contact est indispensable. Il est également important que les soins apportés aux chevaux malades soient effectués après ceux prodigués aux individus sains.

Le traitement des infections grippales est essentiellement symptomatique *via* l'administration d'antipyrétiques (médicament utilisé dans le traitement de la fièvre) parfois couplés à de la vitamine C. Une fièvre persistante conduira à l'administration d'antibiotiques. Après une infection par le virus grippal, trois semaines minimum sont nécessaires aux chevaux malades pour recouvrer la totalité de leur faculté.

Les mesures de vaccination et de conduite de l'élevage restent le meilleur outil de contrôle face au virus grippal puisqu'il est estimé qu'une vaccination correctement effectuée sur 70% d'une population de chevaux préviendrait l'apparition d'une épizootie. Cette politique vaccinale n'empêche cependant pas la survenue de cas sporadiques, mais l'immunité acquise entraîne une diminution de l'intensité et de la durée des symptômes, limitant ainsi la propagation virale.

2 La réaction immunitaire de l'hôte

2.1 Importance des réponses immunitaires humorale et cellulaire

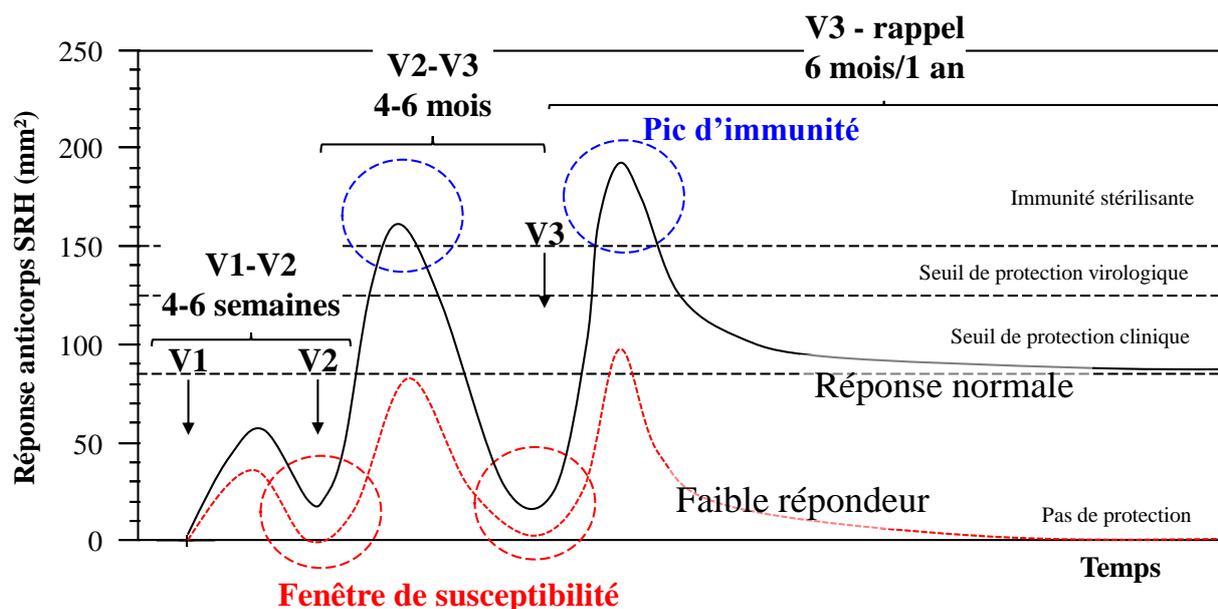
L'infection naturelle ou expérimentale par le virus de la grippe équine induit une protection de longue durée (jusqu'à plusieurs mois) contre une réinfection par la même souche virale ou une souche proche. La vaccination contre le virus de la grippe équine va induire la mise en place d'une immunité protectrice, qui va apparaître en général dans les 2 semaines qui suivent la seconde immunisation (pour la plupart des vaccins commerciaux). Qu'elle soit induite par une infection naturelle ou par la vaccination, la durée de protection est variable. Elle va dépendre de l'animal, de la nature de la souche virale à l'origine de l'infection et du type de vaccin administré. Cette protection implique la stimulation des réponses immunitaires humorales (à base d'anticorps) et cellulaires.



2.2 Immunité humorale (réponse anticorps)

La synthèse d'anticorps qui vont reconnaître spécifiquement le virus de la grippe équine est essentielle pour la mise en place d'une immunité effective. Le taux d'anticorps est considéré comme un marqueur prédictif de protection contre une souche virale homologue (proche de la souche incorporée dans le vaccin administré). Ce taux est mesuré par le test d'hémolyse radiale simple (SRH) ou le test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA). La protection contre les signes cliniques de la maladie va être observée avec des taux d'anticorps SRH de 90mm² ou plus. Des taux supérieurs à 150mm² seront nécessaires pour prévenir l'excrétion virale. Ce taux d'anticorps va fluctuer dans le temps, avec un pic mesurable dans les 2 ou 3 semaines après chaque immunisation et une diminution qui peut être significative entre chaque immunisation (Figure II). L'hémagglutinine et la neuraminidase sont des protéines présentes à la surface des virus grippaux. Les anticorps qui reconnaissent ces protéines agissent en neutralisant le virus avant l'infection des cellules de l'épithélium respiratoire et en inhibant son excrétion après répllication au sein des cellules infectées. La neutralisation du virus grippal est essentielle pour limiter la propagation de la maladie. Les molécules HA et NA sont donc des cibles vaccinales importantes pour la majorité des vaccins antigrippaux. L'efficacité de la réponse immunitaire spécifique des molécules HA a été clairement démontrée dans le cadre de la grippe équine. L'activité protectrice des anticorps spécifiques des molécules NA n'a pas encore été étudiée et démontrée chez le cheval.

Figure II : Schéma classique de la réponse humorale au cours de la primo-vaccination (2 immunisations : V1 et V2) et du premier rappel (V3) contre la grippe équine.
Figure II: Schematic of the antibody response after primary immunisation (2 immunisations: V1 and V2) and boost immunisation (V3) against equine influenza.



Les taux d'anticorps SRH présentés ici correspondent à des valeurs expérimentales moyennes et peuvent varier en fonction des vaccins contre la grippe équine. Les seuils des protections clinique et virologique ont été définis dans le cadre d'infections expérimentales homologues (souche grippe vaccinale = souche grippe de challenge). Ces seuils sont représentés ici à titre indicatif et peuvent varier en fonction du vaccin utilisé, de la souche grippale en circulation etc...

SRH antibody titres presented here are based on experimental data and could varied depending of the vaccine used. Protection threshold against clinical signs of disease and virus shedding have been defined for homologous vaccine and challenge strains (vaccine strain = challenge strain). These thresholds are presented here but could varied depending of the vaccine use, the nature of the circulating strain etc...

2.3 Immunité cellulaire

Une protection significative a également été décrite chez des chevaux n'ayant pas d'anticorps au moment de l'infection. La protection contre la souche Australienne A/eq2/Sydney/2888-8/07 (responsable de l'épidémie Australienne de grippe équine en 2007) a été démontrée chez 4 poneys qui avaient été infectés 18 mois auparavant avec la souche A/eq2/South Africa/4/03 (Bryant et al., 2009). Les taux d'anticorps mesurés chez ces animaux au moment de la réinfection étaient faibles ou nuls. Dans de telles conditions, la protection



observée était probablement basée sur une mobilisation de la réponse immunitaire de type cellulaire ayant pour but l'élimination des cellules infectées. Ceci s'est traduit par une réduction des signes cliniques. La stimulation des cellules macrophagiques, natural killers et lymphocytes T cytotoxiques (CTL) qui ciblent directement les cellules infectées par le virus grippal, ainsi que la présence de lymphocytes T armés nécessaire pour la mobilisation rapide des lymphocytes B mémoires et de la synthèse d'anticorps, sont probablement également essentielles. Comme pour les autres virus grippaux, la réponse cellulaire peut être considérée comme un co-marqueur de protection. Les principales cibles des CTL sont les protéines virales conservées (tel que la protéine de Matrice et la Nucléoprotéine), qui peuvent également contribuer à la protection croisée (protection contre des souches de grippe équine qui sont différentes de la souche virale à l'origine de la réponse immunitaire). Ces cibles antigéniques n'ont toutefois pas encore été étudiées dans le cadre de la grippe équine.

3 Les différents vaccins contre la grippe équine et leur technologie

Des vaccins contre la grippe équine sont disponibles commercialement depuis les années 1960. La majorité des vaccins disponibles actuellement sont capables de stimuler une réponse immunitaire proche de celle induite par l'infection naturelle par le virus grippal, afin de mettre en place une protection de longue durée basée sur les réponses humorales et cellulaires (Paillot et al., 2006). La stimulation d'une réponse cellulaire a également pour objectif de réduire l'impact du glissement antigénique sur la protection induite par la vaccination (qui est plus ou moins important en fonction des différences entre les souches virales vaccinales impliquées et celles à l'origine de l'infection). Les principaux vaccins grippaux actuellement commercialisés en France et en Europe sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Exemple de vaccins contre la grippe équine commercialisés en France et en Europe (présentés par groupe technologique).

Table 1: Example of Equine Influenza vaccines commercialized in France and in Europe (organised by technology)

Technologie	Exemple de Vaccin	Société	Adjuvant	Antigènes	Souche virale
Virus complet inactivé	Duvaxyn™ IE Duvaxyn IE-T Plus (Tetanus)	Elanco	Carbopol	Virus complet	Newmarket/1/93 (H3N8) Suffolk/89 (H3N8) Prague/56 (H7N7)
ISCOM-Matrix	-Equilis Prequenza -Equilis Prequenza TE (tetanus)	MSD	ISCOM-Matrix	HA ou Virus complet	Prague/56 (H7N7) ¹ Newmarket/1/93 (H3N8) ¹ South Africa/4/03 (H3N8) ² Newmarket/2/93 (H3N8) ^{1/2}
ISCOM	-Equip™ F -Equip F-T (tetanus)	Zoétis	Self adjuvanting (ISCOM)	principalement HA et NA	Newmarket/77 (H7N7) Borlänge/91 (H3N8) Kentucky/98 (H3N8)
Vecteur viral	-Proteq Flu™ -Proteq Flu TE (tetanus)	Merial Animal Health Ltd	Carbomer	HA	Ohio/03 (H3N8) Newmarket/2/93 (H3N8)

¹ : Equilis Prequenza avant mise à jour 2013; ² : Equilis Prequenza après mise à jour 2013.

3.1 Vaccins contre la grippe équine et glissement antigénique

Comme tous les virus grippaux, le virus de la grippe équine évolue de manière constante afin d'échapper au système immunitaire. L'acquisition et l'accumulation de mutations génétiques ponctuelles va entraîner une dérive antigénique. Le virus qui circule est donc de moins en moins bien reconnu par le système immunitaire stimulé par la vaccination (ou une infection naturelle), ce qui se traduit par une protection vaccinale de moins en moins efficace. La sélection de souches représentatives des souches circulantes est donc essentielle pour l'élaboration des vaccins grippaux. Aucun des vaccins contre la grippe équine actuellement commercialisés en France ne satisfait aux dernières recommandations du panel d'experts de l'OIE pour les vaccins grippe équine, qui préconise l'inclusion des souches virales des sous-lignées Floride clade 1 et 2, telles que les souches A/eq2/South Africa/4/03 et A/eq2/Richmond/1/07 (OIE, 2012). Ces recommandations ont pour but d'éviter les défaillances vaccinales et sont basées sur une surveillance au niveau mondial des souches grippales en circulation, de leur séquençage génétique et de leur caractérisation antigénique.



3.2 Vaccins grippaux à base de virus inactivés ou sous unitaires

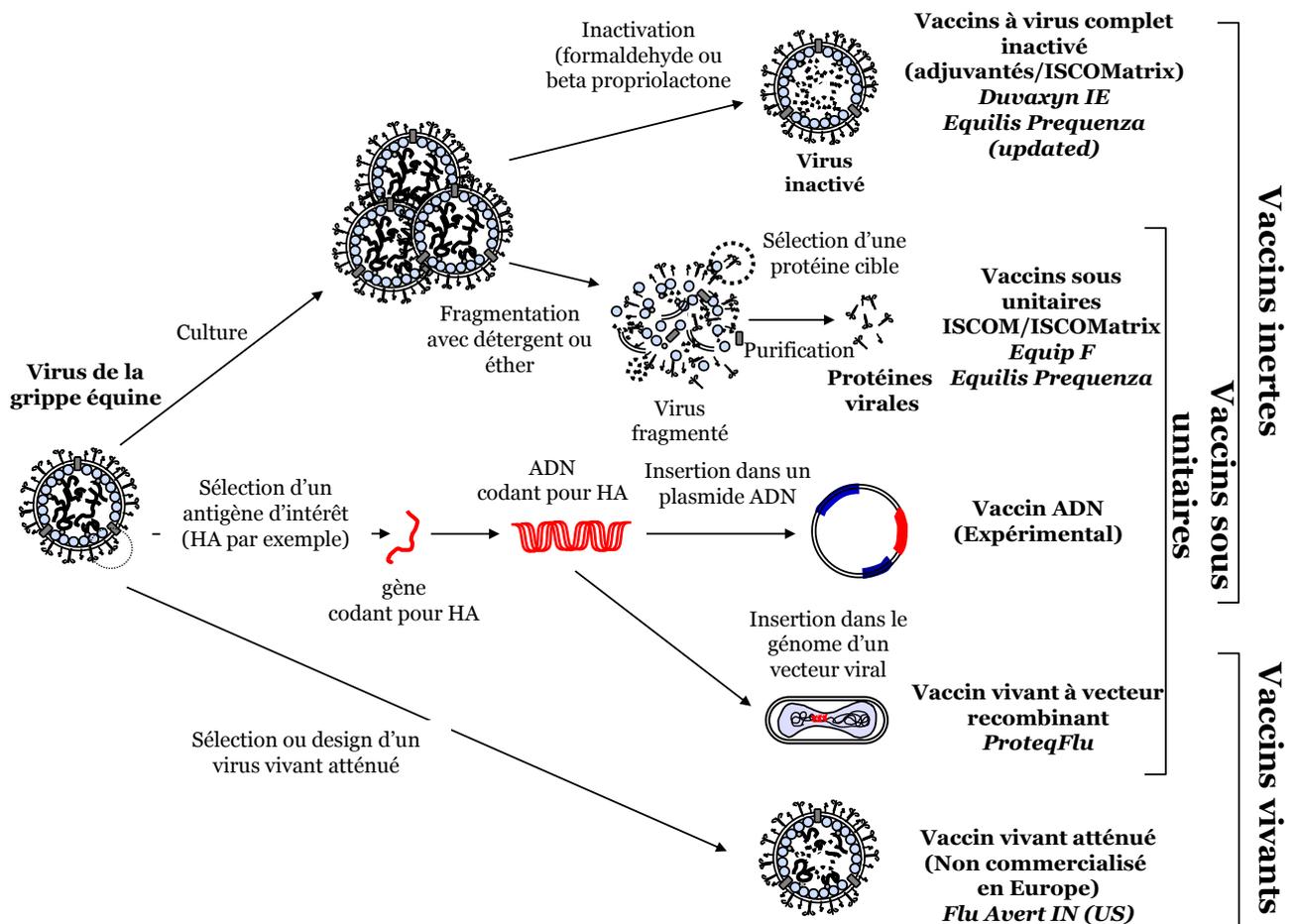
Pour la préparation de vaccin à base de virus complet inactivé, le virus grippal est cultivé dans des œufs embryonnés ou sur lignées cellulaires (Figure III). La suspension virale est ensuite inactivée (par l'emploi de formaldéhyde ou de beta-proprilactone). Un adjuvant va généralement être incorporé au vaccin afin d'augmenter l'immunogénicité de la suspension vaccinale, ce qui se traduit par une amélioration de l'efficacité et de la durée de la réponse immunitaire induite. De nombreux vaccins sous unitaires ou fragmentés ont été développés pour remplacer les vaccins à base de virus complets inactivés. Ces vaccins sont obtenus par la fragmentation de virions purifiés en utilisant des détergents ou de l'éther, substances qui sont éliminées par la suite. Les vaccins sous unitaires contiennent un ou plusieurs antigènes viraux semi-purifiés ou purifiés. Les vaccins sous-unitaires contre la grippe équine contiennent principalement les protéines de surface HA et NA.

Les vaccins ISCOM-ISCOMatrix méritent un complément d'information.

- Vaccin à base de complexe immuno-stimulant (ISCOM) (EquipF par exemple) : les particules ISCOM sont des structures en forme de « cage », formées de manière spontanée après combinaison de phospholipides, cholestérol et de saponine de type Quillaja, en présence des antigènes grippaux. Ce type d'adjuvant est particulièrement adapté aux antigènes membranaires, comme HA et NA.
- Vaccin ISCOMATRIX (Equilis Prequenza par exemple), sont technologiquement proches des vaccins de type ISCOM à la différence près que les antigènes et les ISCOM sont préparés séparément et ensuite combinés. La nouvelle version du vaccin Equilis Prequenza contient du virus vivant inactivé associé à la structure ISCOM.

Figure III : Différentes technologies de vaccins contre la grippe équine (avec exemples en italique).

Figure III: Equine influenza vaccine technologies (example in italic).





3.3 Vaccin vivant à base de vecteur viral

Un vaccin vivant est défini comme étant une préparation vaccinale contenant un organisme vivant. Cet organisme peut-être atténué, correspondre à une forme modifiée du pathogène d'origine ou bien être un organisme hétérologue utilisé comme vecteur des antigènes du pathogène d'intérêt (vaccin à vecteur vivant recombinant). Le vaccin contre la grippe équine ProteqFlu™ contient un vecteur viral vivant de type canarypox, qui est infectieux mais qui ne se réplique pas et n'induit pas de pathologie chez les mammifères. Le gène de la molécule HA du virus de la grippe équine est inséré dans génome du virus canarypox. Avec ce type de vaccin, l'antigène viral d'intérêt est exprimé et synthétisé *de novo* à l'intérieur des cellules infectées par le vaccin vivant. L'antigène grippal est ainsi présenté au système immunitaire d'une manière assez proche de celle observée au cours de l'infection naturelle, induisant la stimulation des réponses immunitaires humorales et cellulaires.

3.4 Plan de vaccination

Le protocole de vaccination contre la grippe équine pour les animaux n'ayant jamais été vaccinés est composé de 2 injections, réalisés à 4 à 6 semaines d'intervalle, suivit par l'administration d'une troisième dose de vaccin 5 à 6 mois plus tard et d'injections de rappel annuelles ou semestrielles par la suite (Fédération Equestre Internationale, UK Jockey Club rules for equine influenza vaccination).

La vaccination annuelle est obligatoire en France :

- Pour prendre part à des compétitions, accéder aux sites d'entraînement, aux hippodromes et aux sites détenus par les sociétés de courses. Le planning de vaccination recommandé est de 2 immunisations (séparées de 21 à 92 jours), un premier rappel 150 à 215 jours plus tard, et des rappels annuels après 365 jours (Arrêté ministériel 17/01/92).
- Pour participer aux présentations de reproduction, étalons et juments reproductrices.
- Pour participer aux autres événements équestres une immunisation contre la grippe équine est requise.
- Il faut au moins dix jours d'écart entre la vaccination et la course (Code des courses 4/12/80).
- Le planning de vaccination minimal est de 2 injections espacées d'un mois, un premier rappel 6 mois après la première vaccination, et des rappels tous les 6 mois ou 1 an par la suite (Arrêté ministériel 17/01/92).

3.5 Problématique des faibles répondeurs

La réponse vaccinale suboptimale est un phénomène reconnu chez les chevaux (Wood, 1991; Mumford, 1998; Gildea et al., 2011; Paillot et al., 2013). Ces animaux ne développent pas de réponse immunitaire adéquate après immunisation, ils sont donc généralement partiellement protégés et peuvent développer une forme sub-clinique non détectable de la maladie. Néanmoins, ces chevaux peuvent excréter des quantités importantes de virus infectieux sur des périodes de temps significatives. Ils peuvent ainsi contribuer à la propagation de la maladie (Powell et al., 1995; Mumford et al., 1998; Park et al., 2003). L'épizootie catastrophique de grippe équine qui a affecté l'Australie en 2007 est le résultat de l'introduction d'un cheval n'ayant pas répondu de façon optimale à la vaccination. Cette protection immunitaire partielle va non seulement réduire l'efficacité de la couverture vaccinale d'une population donnée, mais peut également favoriser la dérive antigénique des souches grippales circulantes qui entrainera une rupture vaccinale à moyen ou long terme (Bonì, 2008). Une meilleure compréhension de la réponse immunitaire après vaccination est essentielle pour optimiser la prévention contre la grippe équine. Une étude récente vient de démontrer sur un nombre très limité de chevaux que la réponse immunitaire humorale n'est pas toujours équivalente d'un vaccin à l'autre (Gildea et al., 2011).

Pour l'espèce humaine, le phénomène de réponse vaccinale suboptimale (Tan et al., 2001; Kimman et al., 2007) contre la rougeole (Poland et al., 2001; Dhiman et al., 2007), l'hépatite B (Hohler et al., 2002) et la grippe (Gelder et al., 2002) a été expliqué en partie par des variations de l'héritage génétique. Un certain nombre de gènes ont été associés à ces variations, tels que ceux codants pour le système HLA (Poland et al., 2001; Gelder et al., 2002), les Toll-like récepteurs (Kimman et al., 2008), les molécules du complément (Hohler et al., 2002) ou les cytokines immunorégulatrices (Dhiman et al., 2007; Dhiman et al., 2008). Des résultats préliminaires obtenus à l'Animal Health Trust sur une population de 80 pur-sangs ont démontré l'association d'une région proche du gène codant pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL6 avec le niveau de réponse humorale stimulé après vaccination contre la grippe équine.



Conclusion

La vaccination contre la grippe équine reste à ce jour un des éléments de prévention les plus efficaces afin de prévenir, ou de limiter, l'impact des épidémies de grippe équine. Ceci est très clairement illustré par le nombre limité de foyers de grippe rapportés en Europe tous les ans (aucun foyer rapporté en France en 2013). Leur étendue est également restreinte et sans comparaison avec l'épidémie de grippe équine qui a affecté l'Australie en 2007. L'Australie n'autorise pas la vaccination contre la grippe équine comme mesure de prévention sur son territoire et se repose sur un système de quarantaine des chevaux importés, qui eux doivent satisfaire à une obligation de vaccination.

Les vaccins grippe équine disponibles commercialement ont tous une efficacité démontrée, qui peut néanmoins dépendre de nombreux facteurs, tel que la souche vaccinale présente dans le vaccin, la nature de l'adjuvant incorporé, la diversité des antigènes viraux etc... Toutefois, une mise à jour plus rapide de ces vaccins est nécessaire afin de minimiser les risques de défaillance vaccinale liés à la dérive antigénique du virus de la grippe équine. La diversité des vaccins contre la grippe équine disponibles commercialement doit également être considérée comme un atout pour la filière équine. En effet, si la protection d'une population repose sur un seul type de vaccin, les conséquences d'une défaillance et/ou perte d'efficacité de ce vaccin seront plus étendues et importantes. Bien qu'étant un outil essentiel de prévention, la vaccination ne doit pas toutefois dispenser de mettre en place des mesures sanitaires strictes en cas de risque d'épidémie.

Références

- Boni, M.F., 2008. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine* 26 Suppl 3, C8-14.
- Bryant, N.A., Paillot, R., Rash, A.S., Medcalf, E., Montesso, F., Ross, J., Watson, J., Jeggo, M., Lewis, N.S., Newton, J.R., Elton, D.M., 2009. Comparison of two modern vaccines and previous influenza infection against challenge with an equine influenza virus from the Australian 2007 outbreak. *Veterinary Research* 41, 19.
- Bryant, N.A., Rash, A.S., Woodward, A.L., Medcalf, E., Helwegen, M., Wohlfender, F., Cruz, F., Herrmann, C., Borchers, K., Tiwari, A., Chambers, T.M., Newton, J.R., Mumford, J.A., Elton, D.M., 2010. Isolation and characterisation of equine influenza viruses (H3N8) from Europe and North America from 2008 to 2009. *Veterinary Microbiology* 147, 19-27.
- Dhiman, N., Ovsyannikova, I.G., Cunningham, J.M., Vierkant, R.A., Kennedy, R.B., Pankratz, V.S., Poland, G.A., Jacobson, R.M., 2007. Associations between measles vaccine immunity and single-nucleotide polymorphisms in cytokine and cytokine receptor genes. *Journal of Infectious Disease* 195, 21-29.
- Dhiman, N., Ovsyannikova, I.G., Vierkant, R.A., Pankratz, V.S., Jacobson, R.M., Poland, G.A., 2008. Associations between cytokine/cytokine receptor single nucleotide polymorphisms and humoral immunity to measles, mumps and rubella in a Somali population. *Tissue Antigens* 72, 211-220.
- EID IX, 2012. 9th International Conference on Equine Infectious Diseases, Lexington, USA.
- Gelder, C.M., Lambkin, R., Hart, K.W., Fleming, D., Williams, O.M., Bunce, M., Welsh, K.I., Marshall, S.E., Oxford, J., 2002. Associations between human leukocyte antigens and nonresponsiveness to influenza vaccine. *Journal of Infectious Disease* 185, 114-117.
- Gildea, S., Arkins, S., Walsh, C., Cullinane, A., 2011. A comparison of antibody responses to commercial equine influenza vaccines following annual booster vaccination of National Hunt horses - a randomised blind study. *Vaccine* 29, 3917-3922.
- Guo, Y., Wang, M., Zheng, G.S., Li, W.K., Kawaoka, Y., Webster, R.G., 1995. Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 equine influenza viruses in China in 1993-94. *Journal of General Virology* 76 (Pt 8), 2009-2014.
- Hohler, T., Stradmann-Bellinghausen, B., Starke, R., Sanger, R., Victor, A., Rittner, C., Schneider, P.M., 2002. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. *Journal of Hepatology* 37, 387-392.
- Kimman, T.G., Banus, S., Reijmerink, N., Reimerink, J., Stelma, F.F., Koppelman, G.H., Thijs, C., Postma, D.S., Kerkhof, M., 2008. Association of interacting genes in the toll-like receptor signaling pathway and the antibody response to pertussis vaccination. *PLoS. One.* 3, e3665.
- Kimman, T.G., Vandebriel, R.J., Hoebee, B., 2007. Genetic variation in the response to vaccination. *Community Genetics* 10, 201-217.



Mumford, J.A., Control of influenza from an international perspective, 1998, in *Equine Infectious Diseases VIII: Proceedings of the 8th International Conference on Equine Infectious Diseases*, J.F.W. U.Wernery, J.A.Mumford and O-R.Kaaden., Editor. R&W Publications (Newmarket): Newmarket, UK. 11-24.

Mumford, J. and T. Chambers, 1998. Equine influenza, in *Textbook of influenza*. Blackwell Healthcare Communication Ltd. p. 146-162.

Legrand, L.J., Pitel, P.H., Marcillaud-Pitel, C.J., Cullinane, A.A., Courouce, A.M., Fortier, G.D., Freymuth, F.L., Pronost, S.L., 2013. Surveillance of equine influenza viruses through the RESPE network in France from November 2005 to October 2010. *Equine Veterinary Journal* 45, 776-783.

OIE, OIE expert surveillance panel on equine influenza vaccine composition, 2012. *OIE Bulletin*, 46-47.

Paillot, R., Hannant, D., Kydd, J.H., Daly, J.M., 2006. Vaccination against equine influenza: quid novi? *Vaccine* 24, 4047-4061.

Paillot, R., Prowse, L., Montesso, F., Huang, C.M., Barnes, H., Escala, J., 2013. Whole inactivated equine influenza vaccine: Efficacy against a representative clade 2 equine influenza virus, IFN γ synthesis and duration of humoral immunity. *Veterinary Microbiology* 162, 396-407.

Park, A.W., Wood, J.L., Newton, J.R., Daly, J., Mumford, J.A., Grenfell, B.T., 2003. Optimising vaccination strategies in equine influenza. *Vaccine* 21, 2862-2870.

Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G., Jacobson, R.M., Vierkant, R.A., Jacobsen, S.J., Pankratz, V.S., Schaid, D.J., 2001. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody levels after measles immunization. *Vaccine* 20, 430-438.

Powell, D.G., Watkins, K.L., Li, P.H., Shortridge, K.F., 1995. Outbreak of equine influenza among horses in Hong Kong during 1992. *Veterinary Records* 136, 531-536.

Tan, P.L., Jacobson, R.M., Poland, G.A., Jacobsen, S.J., Pankratz, V.S., 2001. Twin studies of immunogenicity--determining the genetic contribution to vaccine failure. *Vaccine* 19, 2434-2439.

Wood, J., 1991. *Equine Influenza: history and epidemiology and a description of a recent outbreak.*, in London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London: London.