

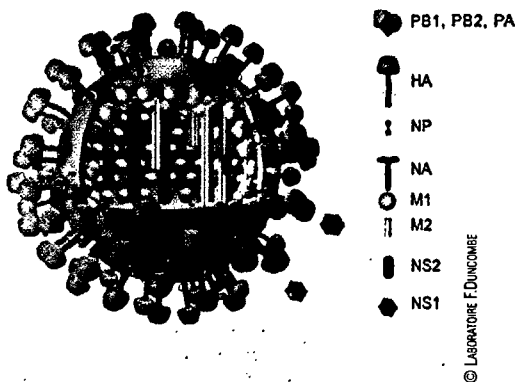
GRIPPE ÉQUINE : le virus, son évolution et les souches virales actuelles

Les virus grippaux de type A, ou virus influenza A, infectent de nombreux mammifères, comme l'homme, le cochon et le cheval. Leur réservoir naturel est d'origine aviaire. Le virus de la grippe équine, ou virus influenza équin, est un pathogène majeur pouvant entraîner des pertes économiques importantes pour la filière équine. Jusqu'en 2004, le virus responsable de la grippe équine n'avait été retrouvé que chez des équidés (cheval, âne...), mais depuis, il a provoqué des affections respiratoires importantes chez le chien. Cet évènement est une preuve supplémentaire de la grande adaptabilité de cet agent et prouve, si cela était encore nécessaire, l'importance d'un dépistage précoce et une analyse de son mode d'évolution. Au sein de cet article, nous allons décrire le virus en essayant de comprendre d'une part les mécanismes menant à une telle variabilité et d'autre part l'intérêt d'un suivi régulier pour une prophylaxie adaptée. Nous parlerons aussi de la situation française en la replaçant dans un contexte européen et mondial.

LE VIRUS DE LA GRIPPE ÉQUINE

Le virus de la grippe appartient à la famille des Orthomyxoviridae regroupant l'ensemble des virus grippaux. Il existe 3 types de virus influenza : A, B et C, mais seul le type A semble avoir une réelle propension à passer d'une espèce à une autre ; on parle alors de franchissement de barrière d'espèces. Les deux autres (B et C) sont retrouvés presque exclusivement chez l'homme. Les virus infectant le cheval appartiennent au type A, tout comme une partie des virus infectant l'homme chaque hiver et le virus dit « de la grippe aviaire ». Bien que ces agents soient classés dans le même ensemble, ils n'en restent pas moins très différents et aucune transmission de la grippe équine à l'homme, ni de la grippe aviaire au cheval, n'a pu être observée jusqu'alors.

STRUCTURE DU VIRUS INFLUENZA DE TYPE A



Les signes cliniques les plus souvent observés chez le cheval

sont sensiblement comparables à ceux développés par l'homme. En général, des troubles respiratoires apparaissent, plus particulièrement au niveau des voies respiratoires supérieures, provoquant de sévères rhinites, de la toux, des éternuements, souvent accompagnés d'un jetage nasal et d'une forte fièvre. Les rares cas mortels chez l'adulte non immunodéprimé sont souvent causés par une surinfection bactérienne. Les manifestations cliniques de la maladie peuvent aller de la forme subclinique, sans réel symptôme apparent, à la forme aigüe, pouvant provoquer une pneumonie fatale chez les individus les plus jeunes et les immunodéprimés.

Lors d'une épidémie, le virus se transmet essentiellement par voie respiratoire et présente la particularité d'être très contagieux. La toux et les éternuements favorisent la dissémination du virus. Un foyer grippal se caractérise par l'apparition quasi-simultanée de signes cliniques chez plusieurs chevaux d'un même élevage. Si ce dernier est composé d'individus naïfs (non vaccinés ou n'ayant jamais rencontré le virus auparavant), le taux d'infection approchera les 100 %. Afin de limiter la propagation, il est essentiel de poser rapidement le diagnostic à l'aide d'outils rapides et performants (cf. article suivant de S. PRONOST). Les formes subcliniques apparaissent généralement chez des individus possédant déjà des anticorps soit suite à une infection ancienne, soit suite à un protocole de vaccination non respecté, voire une vaccination défectueuse. Ces rares cas posent problème puisque ces animaux

excrètent du virus par les voies respiratoires, sans symptôme apparent, pouvant entraîner une possible contamination d'individus naïfs à leur contact et ainsi être le point de départ d'une épidémie. Les outils de détection doivent donc être les plus sensibles possibles, car, en général, lors de la survenue de ces formes, les individus possèdent généralement une faible charge virale.

Afin de bien comprendre les raisons de l'adaptabilité et de la variabilité des virus influenza,

il est nécessaire de présenter les deux protéines de surface que sont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) qui jouent un rôle primordial dans ces phénomènes. Elles sont responsables du « tropisme » du virus, déterminant l'hôte à infecter et les voies d'entrée dans l'organisme. Il existe seize formes de la protéine HA, nommées H1 à H16, et neuf de la protéine NA, nommées N1 à N9. Ces deux protéines conduisent à une classification des virus grippaux qui associe les deux formes. Ainsi, les sous-types connus comme agents infectieux du cheval sont les sous-types H7N7 et H3N8. Un autre sous-type viral est plus connu puisqu'il s'agit du virus responsable de l'actuelle « grippe aviaire » communément appelé H5N1.

Le sous-type H7N7, appelé aussi Equi-1, a été isolé pour la première fois à Prague en 1956. Celui-ci ne semble plus circuler à ce jour, la dernière épidémie décrite étant survenue en 1979. Quelques cas sporadiques ont été retrouvés en Inde et en Egypte (3) vers la fin des années 80. Au début des années 90, une équipe croate a

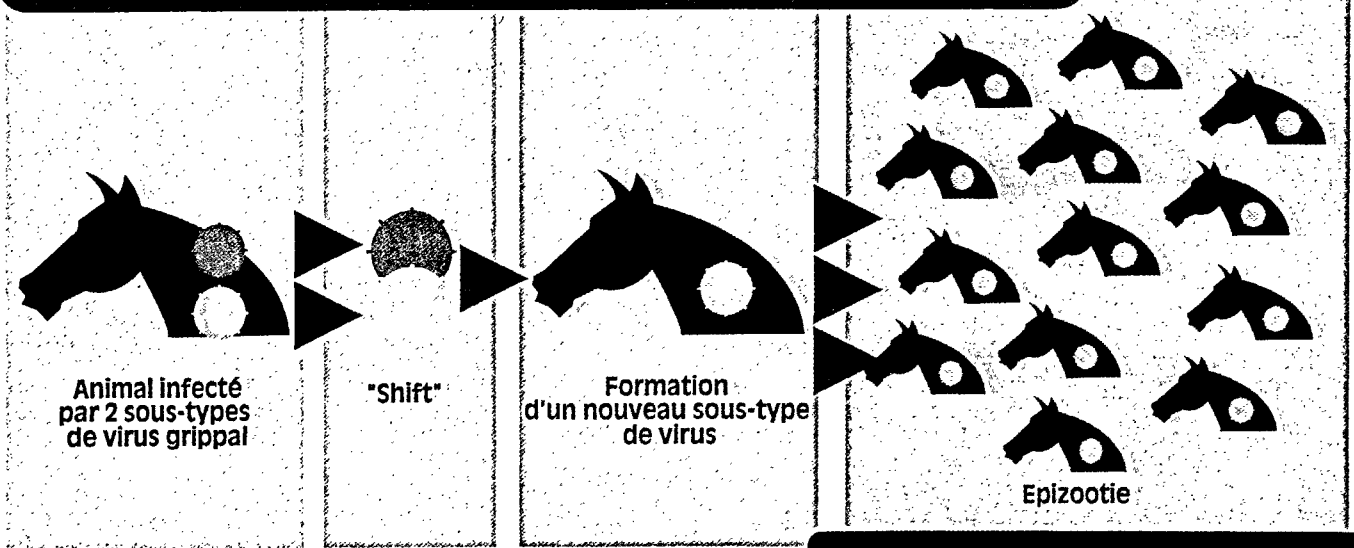
retrouvé des anticorps dirigés contre ce sous-type dans des sérums de chevaux d'Europe centrale et d'Asie, preuve d'une circulation à bas bruit encore persistante. Le deuxième sous-type, H3N8, Equi-2, est donc, à ce jour, le seul responsable d'infections chez le cheval. Isolé pour la première fois en 1963 à Miami (USA), il est depuis responsable de nombreuses épidémies comme celles récemment décrites à Newmarket au Royaume-Uni en 2003, à Bari en Italie en 2005 et en Australie en 2007, pays qui, jusqu'alors, était totalement indemne de cette maladie. Seules l'Islande et la

Nouvelle-Zélande se trouvent encore dépourvues de ce virus. Jusqu'en 2004, le cheval restait le seul mammifère infecté par ce sous-type jusqu'à la mise en évidence aux Etats-Unis du passage de ce virus du cheval au chien. Très peu de différences ont été observées lors de la comparaison des génomes des virus infectant les deux espèces. Cette épizootie a été importante puisque, selon un suivi sérologique, 20 000 chiens auraient été touchés, et 5 à 8% seraient morts suite à cette infection. Ce phénomène a été depuis également décrit en Angleterre.

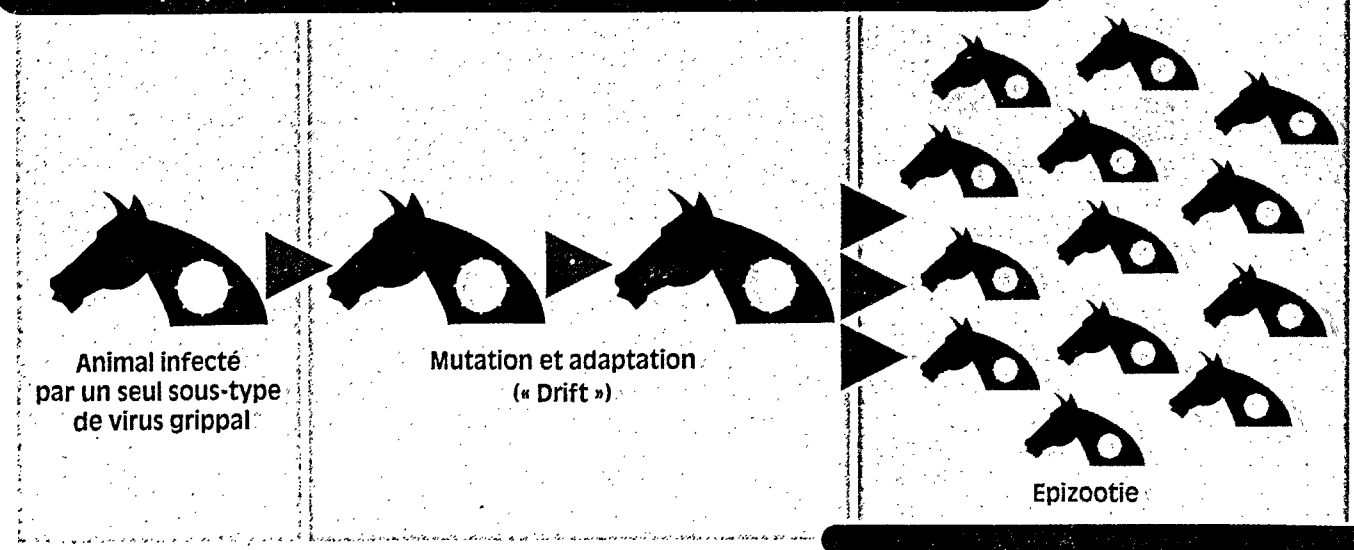
MODE D'ÉVOLUTION DES PROTÉINES HA ET NA DU VIRUS

Le virus de la grippe évolue perpétuellement avec l'apparition de nouveaux variants ce qui entraîne la nécessité d'un suivi régulier des souches circulantes et une mise à jour progressive des vaccins. La modification des deux protéines de surface se fait soit par mutation ponctuelle appelée glissement antigénique (« drift »), soit par un changement majeur d'une partie entière du génome du virus (« shift »).

Evolution par le phénomène de « Shift » du virus de la grippe



Evolution par phénomène de « Drift » du virus de la grippe



► Le glissement antigénique relève de mutations ponctuelles sur les gènes codant les protéines HA et NA. Ceci ne concerne que quelques acides aminés constituant la protéine. Ces mutations auront plus d'importance si elles sont situées au niveau des sites antigéniques, c'est-à-dire les parties des protéines exposées et donc soumises aux défenses de l'organisme infecté (anticorps...). Un tel événement peut avoir plusieurs conséquences. Une mutation peut induire une diminution de la reconnaissance du virus par le système immunitaire de l'hôte et donc favoriser sa propagation. Elle peut aussi augmenter l'affinité de la protéine aux récepteurs des cellules, et donc favoriser l'infection de celles-ci par le virus. Mais ces mutations peuvent aussi être non significative et ne rien changer au pouvoir infectieux du virus. Tous ces changements mineurs forment les différents variants à l'intérieur d'un sous-type et participent à l'évolution du virus.

Pour bien comprendre le « shift », il faut avant tout décrire le génome du virus. Celui-ci est composé de 8 segments d'ARN distincts (acides nucléiques). Ceux-ci codent 10

protéines dont HA et NA. Si, par hasard, un individu est infecté par 2 virus grippaux différents, ceux-ci seront alors en contact et pourront s'échanger des segments d'acides nucléiques. Par exemple, si un virus de sous-type H3N8 infecte un individu de manière concomitante avec un virus H7N7, ceux-ci vont infecter des cellules de l'organisme, se multiplier, infecter une même cellule et vont pouvoir échanger des segments et donner naissance à une nouvelle souche virale qui pourrait être de sous-type H3N7. L'individu disséminera alors cette nouvelle souche qui, en général, est responsable de vastes épidémies car la population ne possède pas encore d'anticorps pour lutter efficacement contre ce virus.

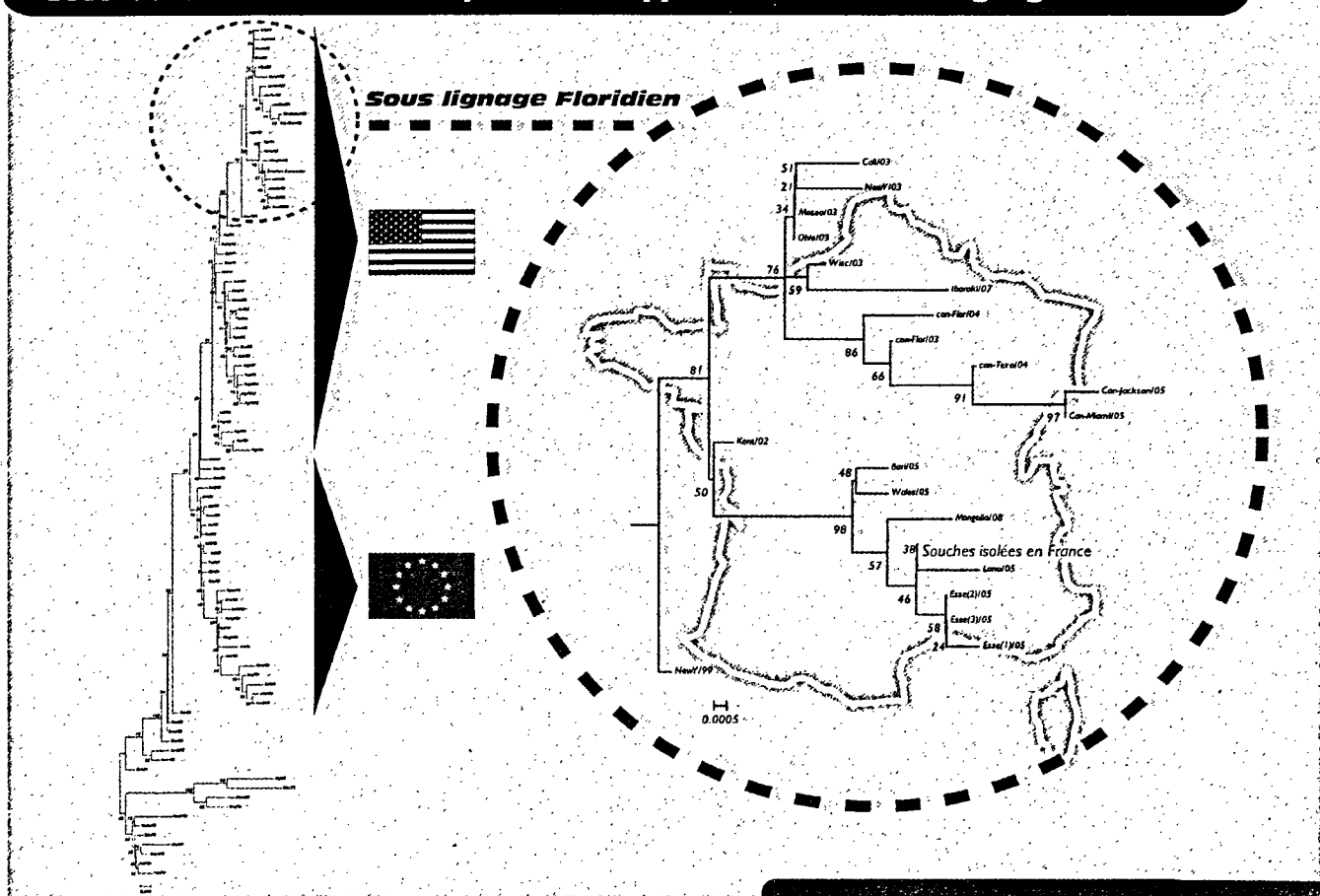
SITUATION DANS LE MONDE ET EN FRANCE

Comme nous l'avons précisé, le seul sous-type infectant la population équine à l'heure actuelle est le sous-type H3N8. Jusqu'à présent aucun « shift » n'a été observé chez le cheval mais ce n'est pas pour autant que le

virus n'évolue pas. L'accumulation de mutation par le phénomène de « drift » fait que les souches circulant il y a 40 ans diffèrent de celles circulant aujourd'hui et que les anticorps dirigés contre les anciennes souches ne protègent plus ou pas assez contre les nouvelles. Il est donc nécessaire de suivre l'évolution des souches pour permettre une prophylaxie adaptée. Ce sont ces petites mutations qui pourraient être à l'origine du franchissement de barrière d'espèce et du passage du virus équin du cheval au chien.

Pendant de nombreuses années, le sous-type H3N8 s'est partagé en deux groupes nommés « européen » et « américain ». Les souches se propageant sur ces deux continents ont évolué par « drift » chacune de leur côté obligeant les entreprises pharmaceutiques à incorporer un représentant de chaque famille dans leur vaccin. Depuis quelques années, suite à l'intensification des échanges internationaux, le lignage américain est apparu en Europe et a pris peu à peu le pas sur le lignage européen. C'est ainsi que, plusieurs épidémies causées par ces formes

Souches isolées en France depuis 2005 : appartenance au sous-lignée Floridien



« américaines » ont été répertoriées au Royaume Uni, en Italie et en France. Une étude a par ailleurs été menée par notre équipe pour analyser l'ensemble des virus grippaux isolés en France au laboratoire depuis 2005. Sur les 28 souches détectées, toutes appartiennent au lignage américain et plus particulièrement au sous-lignage floridien, tout comme les souches anglaises et italiennes mais également celles responsables des épidémies survenues au Japon et en Australie en 2007. Il semblerait par ailleurs que la protection offerte par les vaccins jusqu'alors n'était pas optimale ce qui a conduit l'Office international des épizooties (OIE) à émettre une recommandation demandant l'incorporation d'une souche représentative du sous-lignage floridien dans les valences vaccinales.

Pour le cheval, de nombreux vaccins à virus inactivé, comprenant des protéines virales ou mis au point via la technologie Canarypox sont commercialisés en France. Plusieurs fabricants continuent à incorporer une souche H7N7 et une ou plusieurs souches du sous-type H3N8 (souvent représentatives des lignages américains et européens).

Certains d'entre eux ont déjà tenu compte des recommandations de l'OIE en incorporant en plus une souche du sous-lignage floridien. Le suivi régulier des souches circulant sur le terrain permet de procéder à une prophylaxie adaptée et surtout de surveiller l'éventuelle apparition d'une souche qui aurait évolué de telle sorte qu'elle échapperait au système immunitaire des chevaux. Les outils diagnostiques actuels étant capables de détecter l'ensemble des virus influenza de type A, l'apparition d'un nouveau sous-type au sein d'une population équine serait mis en évidence de la même manière que le sous-type H3N8. Le typage systématique des souches isolées sur le sol français réalisé par notre équipe permet une surveillance pratiquement en temps réel des souches circulantes. Une telle information peut alors être transmise aux différents acteurs de la filière via le Réseau d'épidémiologie des pathologies équines (RESPE). ■

Loïc LEGRAND, Stéphane PRONOST,
Pierre Hugues PITEL, Christine FORTIER,
Guillaume FORTIER, laboratoire Frank
DUNCOMBE 14053 CAEN cedex 4
Christel MARCILLAUD PITEL, RESPE 223
rue Pasteur 14120 Mondeville

Remerciements :

Les auteurs remercient Stéphane ZIENTARA pour les échanges constructifs sur l'étude menée au sein du laboratoire Frank Duncombe ainsi que les vétérinaires et les éleveurs pour leurs nombreux échanges sur cette pathologie.

Pour en savoir plus :

LEGRAND L., PITEL PH., FORTIER G., FREYMUTH F., PRONOST S. Equine Influenza Virus: comparison of three methods, rapid tests, PCR and real-time PCR in a prospective study from November 2005 to June 2006 - Phylogenetic analysis of isolated strains. In proceeding 10th Congress of World Equine Veterinary Association. January 2008. Moscow (RUSSIA). ZIENTARA S et DAUPHIN G. La grippe des équidées. http://www.respe.net/internet/doc/18632_1grippegr.pdf. Mis à jour septembre 2003. WRIGHT FP, NEUMANN G, KAWAOKA Y. Orthomyxoviruses in Fields Virology (Knippe DM, Howley PM, Griffin DE), fifth edition, chapter 48, pp. 1691-1740 CRAWFORD PC, DUBOVI EJ, CASTLEMAN WL, STEPHENSON I, GIBBS EP, CHEN L, SMITH C, HILL RC, FERRO P, POMPEY J, BRIGHT RA, MEDINA MJ, JOHNSON CM, OLSEN CW, COX NJ, KLIMOV AI, KATZ JM, DONIS RO. Transmission of equine influenza virus to dogs. 2005 Sciences 310; pp. 482-5

Grippe équine : QUELLES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC À L'HEURE ACTUELLE ?

Le virus de la grippe dont le nom viendrait du francique gripian : saisir (que l'on retrouve dans le mot agripper) saisit sa victime en pleine santé, sans crier gare. C'est ce que l'on observe dans différentes espèces où il sévit avec un impact économique non négligeable ; chez le cheval, le porc, les oiseaux, d'autres espèces animales et l'homme bien sûr. La menace d'une pandémie relayée par les médias nous rappelle que ce virus est très contagieux et demeure un pathogène redoutable. Le franchissement des barrières d'espèces et sa grande faculté à évoluer dans le temps sont deux des éléments qui rendent ce virus redoutable. La présentation des différentes formes du virus de la grippe encore appelé Influenza (ce mot proviendrait de l'expression italienne « influenza di freddo : influence du froid) sont abordées dans l'article de Loïc LEGRAND (cf. article précédent).

Nous présenterons dans cet article les méthodes de diagnostic utilisées en laboratoire. Ces techniques ne diffèrent pas suivant que l'on recherche un virus grippal équin, aviaire ou humain. Il est même essentiel que les acteurs de ces différents secteurs de la santé échangent leurs données face à ce virus qui peut passer d'une espèce à une autre, le dernier exemple en date étant le passage de l'espèce équine à l'espèce canine en 2004.

HISTORIQUE

La grippe équine a été reconnue pour la première fois au cours d'une grande épidémie en Europe de l'est en 1956 (la souche du virus porte désormais le nom : virus A /Eq/Prague/56) et demeure depuis une des maladies respiratoires les plus pénalisantes sur le plan économique pour la filière équine (courses, compétitions ventes,...). La vaccination grippale est devenue obligatoire en 1969 pour tous les chevaux présentés à

un concours ou une exposition, puis pour les chevaux de course (galop, steeple-chase, trot). La grippe équine est une maladie enzootique (maladie qui frappe une ou plusieurs espèces animales dans une région, soit d'une façon constante, soit à certaines époques déterminées) et seuls deux pays (l'Islande et la Nouvelle Zélande) demeurent indemnes depuis l'épidémie qui a sévi en Australie en 2007. La rapidité avec laquelle le virus s'est propagé dans ce pays rappelle qu'un diagnostic précoce et des ▶