

Vaccination contre la grippe équine et problématique des chevaux faibles répondeurs

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

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. 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. L'objectif de cet article est de faire un rappel sur le virus influenza équin et cette nouvelle notion de «faible répondeur».

Le virus de la grippe équine

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 actuellement 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, donnent 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. 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 Eurasien 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 appartiennent tous au cluster Florida ayant lui-même évolué en deux Clades, les Clades 1 et 2 (Figure 1).

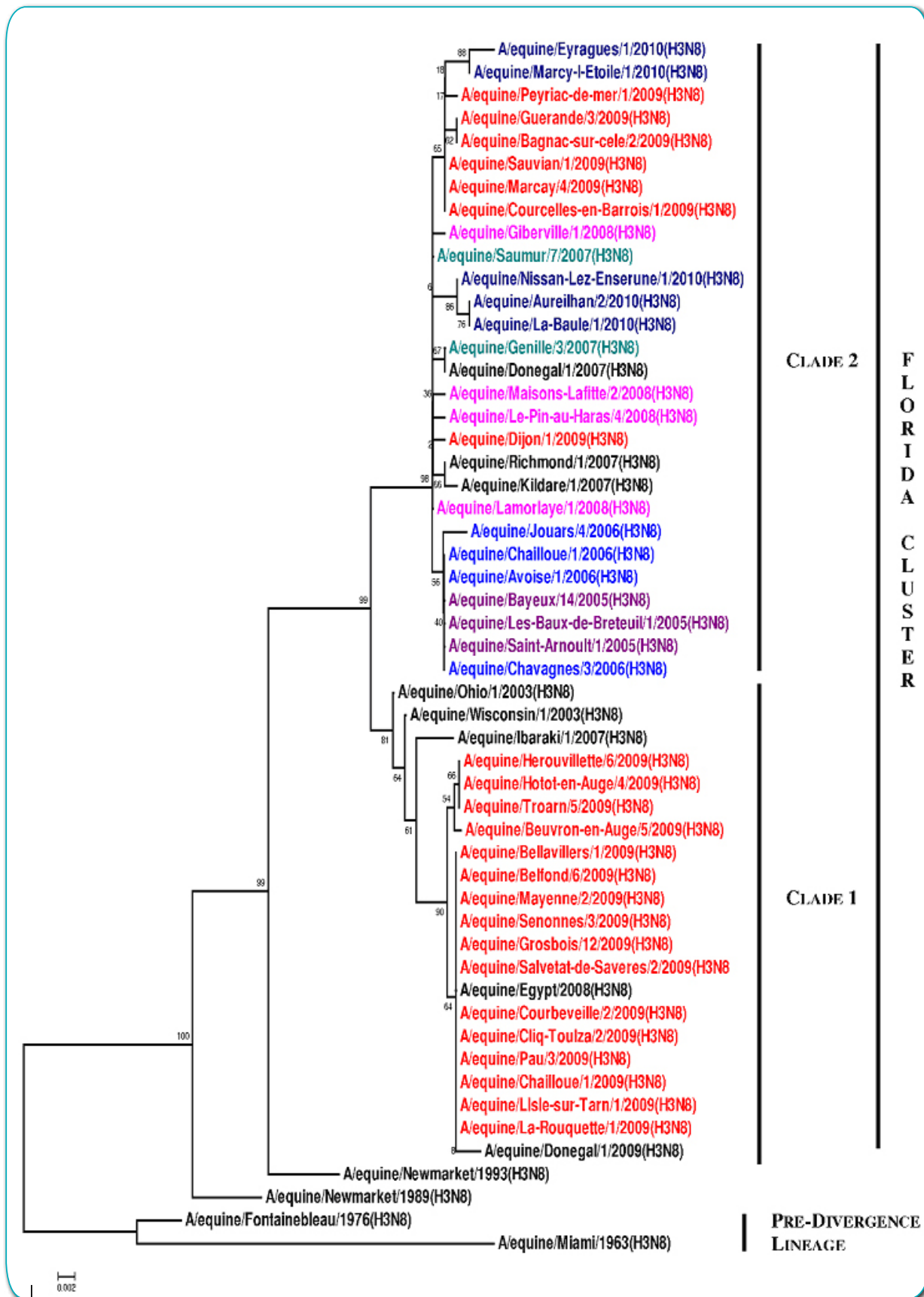


Figure 1 / Analyse phylogénétique des virus influenza isolés en France entre 2005 et 2010 réalisée dans l'ensemble du gène de l'hémagglutinine H3. Les séquences sont comparées à des séquences obtenues dans d'autres pays, référencées dans Genbank.

Cette évolution nécessite une surveillance particulière de la circulation du virus grippal. Ainsi, 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.

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, la plus souvent rencontrée chez les populations vaccinées, se manifestant par une hyperthermie modérée, une toux assez rare et un jetage nasal peu abondant.
- La forme majeure simple se traduit par une forte hyperthermie, une toux quinteuse, sèche et douloureuse associée à un jetage séreux très abondant, une anorexie temporaire et d'autres signes cliniques comme de la conjonctivite, de la myalgie, etc.
- 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.

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 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 leurs facultés.

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 signes cliniques et de l'excrétion virale, limitant ainsi la propagation du pathogène

La réaction immunitaire de l'hôte

Importance des réponses immunitaires humorale et cellulaire

L'infection de l'hôte 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). La durée de cette immunité protectrice 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.

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 2). 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 réplication 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.

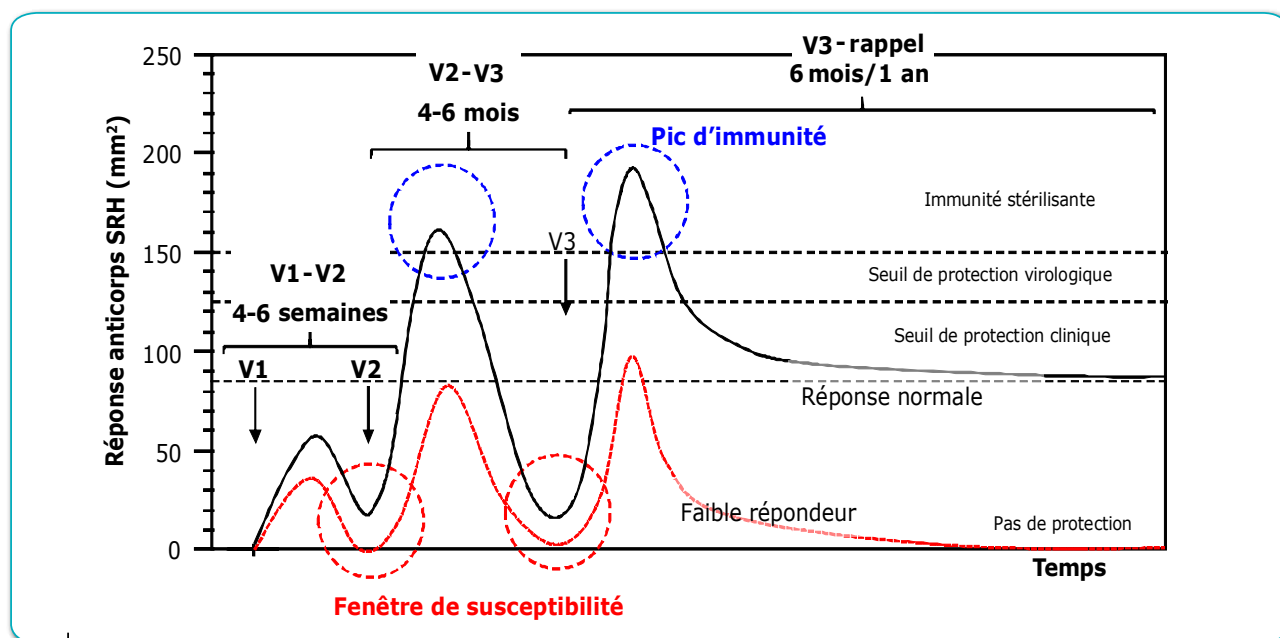


Figure 2 / Schéma classique de la réponse humorale au cours de la primo-vaccination (2 immunisations : V1 et V2) et du premier rappel (V3) contre la grippe équine. Les taux d'anticorps SRH présentés ici correspondent à des valeurs expérimentales moyennes et peuvent varier en fonction des vaccins contre 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...

Immunité cellulaire

Une protection significative a également été décrite chez des chevaux n'ayant pas ou très peu d'anticorps au moment de l'infection. 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 (telles 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.

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. 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.

Technologie	Exemple de Vaccin	Société	Adjuvant	Antigènes	Source 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	South Africa/4/03 (H3N8) Newmarket/2/93 (H3N8)
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)

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

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.

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). Un vaccin mis à jour devrait être disponible dans les mois qui viennent. 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.

Problématique des faibles répondeurs

La réponse vaccinale suboptimale est un phénomène reconnu chez les chevaux. 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. L'importation d'un cheval n'ayant pas répondu de façon optimale à la vaccination est un des éléments à l'origine de l'épizootie catastrophique de grippe équine qui a affecté l'Australie en 2007. 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. 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. Ces variations peuvent s'expliquer en grande partie par des facteurs externes liés à la nature du vaccin utilisé, à l'âge de l'animal au moment de l'immunisation et aux conditions de vaccination elles-mêmes. Toutefois, la réponse vaccinale pourrait être également influencée par l'hôte et sa capacité à mettre en place les réponses immunitaires essentielles au développement et au maintien de la protection vaccinale et/ou naturelle.

Pour l'espèce humaine, le phénomène de réponse vaccinale suboptimale contre la rougeole, l'hépatite B et la grippe a été expliqué en partie par des variations de l'héritage génétique. Un certain nombre de gènes impliqués dans la réponse immunitaire ont été associés à ces variations, tels que ceux codants pour le système HLA, les Toll-like récepteurs, les molécules du complément ou les cytokines immunorégulatrices. Il est fort probable que l'héritage génétique

du cheval joue également un rôle dans le niveau de réponse à la vaccination. 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. Une étude collaborative entre le LABEO Frank Duncombe, l'Animal Health Trust et l'Université de Caen Basse-Normandie, avec le soutien de praticiens vétérinaires normands, est actuellement en cours afin d'approfondir notre niveau de connaissance de ce phénomène des faibles répondeurs à la 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), affectant principalement des chevaux non vaccinés. Les vaccins grippe équine disponibles commercialement ont tous une efficacité démontrée, qui peut néanmoins dépendre de nombreux facteurs, tels que la souche vaccinale présente dans le vaccin, la nature de l'adjuvant incorporé, la diversité des antigènes viraux, etc. Toutefois, la protection de nos populations contre la grippe équine pourrait être améliorée par une mise à jour plus rapide de ces vaccins, afin de minimiser les risques de défaillance vaccinale liés à la dérive antigénique du virus de la grippe équine, un meilleur respect des recommandations de vaccination et l'identification des animaux qui répondent de manière sous optimale à la vaccination et par ce fait, réduisent l'efficacité de la couverture vaccinale.

Réglementation

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, suivi 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 (Règlement général de la FFE, 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 - Règlement de la société d'encouragement à l'élevage du cheval français formant le code des courses au trot - Code des courses au galop).

Pour participer aux autres événements équestres une immunisation contre la grippe équine est généralement requise. Il faut au moins dix jours d'écart entre la vaccination et la course (Code des courses 4/12/80).

Références

- EID IX, 2012. 9th International Conference on Equine Infectious Diseases, Lexington, USA.
- Bulletin OIE n°2, 2011
- Arrêté ministériel 17/01/92
- Règlement des compétitions de la FFE – Dispositions générales – Décembre 2012
- Règlement de la société d'encouragement à l'élevage du cheval français formant le code des courses au trot (Mise à Jour au 09/02/2012 du Code des Courses au Trot - Edition 2008)
- Code des courses au galop – Février 2013