

L'âge et les anticorps maternels, deux facteurs à prendre en compte pour vacciner les poulains contre la grippe équine

Par **S. Fougerolle¹, L. Legrand¹, S. Pronost¹, 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

Face aux risques d'épizootie grippale, la vaccination représente le moyen de prévention le plus performant. L'efficacité des vaccins dépend de facteurs propres au virus, mais aussi à l'hôte. Voici un point des connaissances actuelles sur le virus de la grippe équine, les intérêts et leviers d'optimisation de la vaccination.

Les infections respiratoires sont la deuxième cause d'arrêt d'activité des chevaux après la boiterie. La plupart de ces infections sont d'origines virales ; le virus le plus fréquemment rencontré et entraînant le plus de pertes économiques pour l'industrie équine est le virus influenza équin, plus communément appelé virus de la «grippe 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. Chaque année des foyers épidémiques surviennent dans de nombreux pays et touchent toutes les populations d'équidés, **affectant principalement les animaux non vaccinés**. Les premiers vaccins sont apparus au cours des années 1960. Ils présentent une efficacité démontrée et restent à ce jour le moyen de prévention le plus performant. Cela est en accord avec la réalité du terrain où l'on observe un nombre limité de foyers de grippe en France comme en Europe. Toutefois, l'efficacité des vaccins peut être dépendante de nombreux facteurs concernant à la fois les caractéristiques propres au virus (choix de la souche vaccinale à incorporer dans les vaccins) mais également celles de l'hôte¹ (âge de l'animal, statut immunitaire).

Que sait-on du virus Influenza équin ?

Le virus de la grippe équine est un Influenzavirus de type A de petite taille d'environ 80 à 120 nm de diamètre (Figure 1) appartenant à la famille des Orthomyxoviridae. De nos jours, le virus responsable de la grippe équine est de sous-type H3N8. Apparut en 1963 à Miami, il est à l'origine de nombreuses épidémies et a impacté la majorité des pays du monde depuis son émergence. Ces virus sont généralement dotés d'un fort pouvoir évolutif par le biais de modifications génétiques afin d'échapper au système immunitaire. Cette évolution nécessite, comme pour le virus grippal humain, une surveillance particulière de la circulation du virus

1 - Chez le cheval comme pour les autres espèces.

grippal équin. Ainsi, chaque année, un groupe d'experts international se réunit sous l'égide de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) afin de recenser les souches de virus circulant dans chaque pays et d'émettre des recommandations pour la composition des vaccins. En effet, une différence trop marquée entre les souches vaccinales et circulantes (éloignement phylogénétique) peut entraîner une chute de la protection vaccinale. L'émergence de nouveaux variants est due à une pression de sélection induite par les défenses immunitaires de l'hôte, aboutissant à l'accumulation de mutations au niveau des glycoprotéines de surface (cibles des anticorps). Ces modifications sont à l'origine de la dérive antigénique qui permet d'expliquer pourquoi les virus isolés au fil des années n'ont pas les mêmes propriétés antigéniques et qu'il y a nécessité de réaliser régulièrement des mises à jour des souches entrant dans la composition des vaccins. Le cas échéant, cette divergence, entre vaccins et réalité sur le terrain, peut conduire à l'apparition de plusieurs épizooties importantes comme cela a pu être constaté à la fin des années 1980, ainsi qu'en 1993 et 2003 au Royaume-Uni.

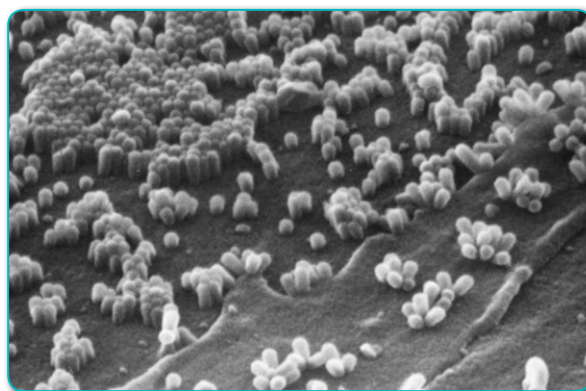


Figure 1 / Observation au microscope électronique à balayage de virus influenza en phase de bourgeonnement à la surface de cellules infectées (x 40 000). Photo : Nayak et al. Virus Res 143:147-161.

Quels sont les signes cliniques de la grippe équine ?

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 :

- 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 (Figure 2).
- 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 dans de rare cas conduire à la mort de l'animal.

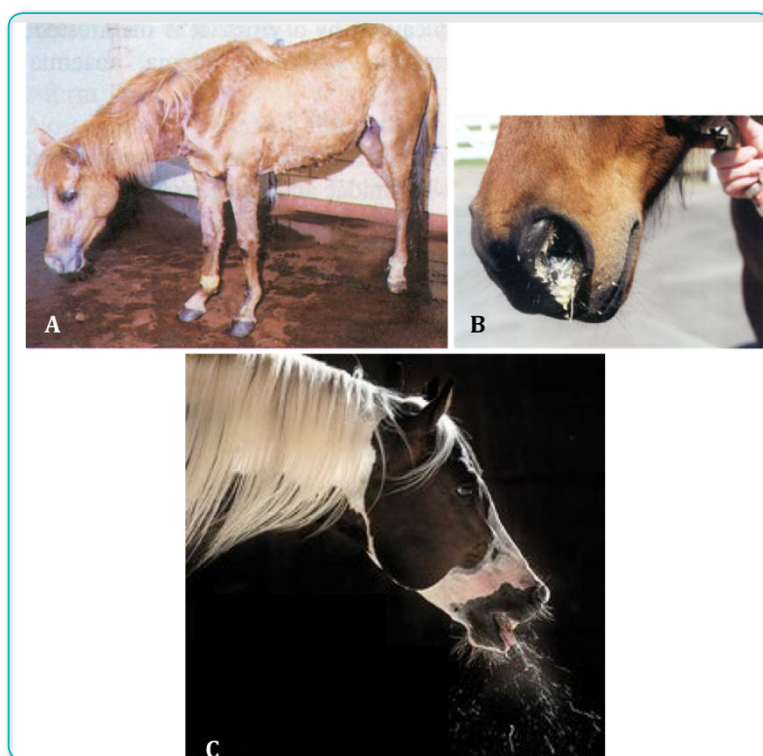


Figure 2 / Signes cliniques observés chez les chevaux exprimant la maladie.

A. Abattement et anorexie. B. Ecoulement nasal. C. Toux avec expulsion de particules virales infectieuses. Photos : Food and Agriculture Organization of the United Nations ; Infovets ; Get me into vet school.

Pourquoi est-il important de vacciner ses chevaux ?

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. La vaccination 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, du type de vaccin administré et de sa mise à jour. La majorité des vaccins disponibles actuellement sont capables de stimuler une réponse immunitaire proche de celle induite par l'infection naturelle, afin de mettre en place une protection de longue durée. Ainsi les anticorps produits en réponse à la vaccination vont neutraliser le virus, avant qu'il puisse infecter des cellules de l'épithélium respiratoire.

Plusieurs éléments clés sont à prendre en considération pour optimiser la réponse induite par la vaccination et ainsi maintenir une bonne efficacité des vaccins. Cela passe par une surveillance des souches du virus de la grippe équine (rôle de l'OIE) mais également par une bonne couverture vaccinale. En effet, on admet que le risque d'épizootie grippale est fortement réduit, voir prévenu, quand plus de 70% de la population à risque est vaccinée.

Quelle est la problématique liée aux chevaux faibles répondeurs ?

Tous les chevaux ne sont pas en mesure de développer une immunité protectrice après immunisation contre le virus influenza équin. En effet, une réponse sous-optimale suite à la vaccination est un phénomène bien connu chez d'autres espèces comme chez l'Homme.

Ces chevaux, appelés « faibles répondeurs » à la vaccination, sont partiellement protégés et peuvent développer la maladie ou une forme sub-clinique. Ces chevaux peuvent également excréter de grandes quantités de virus infectieux sur une période de temps significative, et ainsi contribuer à la propagation de la maladie. Une protection partielle, du fait d'une faible réponse à la vaccination, aura comme impacts une réduction de l'immunité globale de la population (augmentant la menace d'épizootie) ainsi qu'un risque accru de dérive antigénique du virus influenza (pouvant conduire à une rupture de la réponse vaccinale à moyen et à long terme).

Est-il possible d'identifier les chevaux faibles répondeurs à la vaccination et de rétablir une immunité protectrice ?

Les chevaux faibles répondeurs à la vaccination peuvent être identifiés grâce au test d'hémolyse radiale simple (SRH²). Ce test repose sur la mesure du taux d'anticorps dirigés contre le virus de la grippe équine. Le taux en anticorps obtenu permet de déterminer si le cheval a réussi à établir une bonne immunité protectrice suite à la vaccination. En effet, les chevaux avec des taux en anticorps SRH supérieurs à 85 mm² sont cliniquement protégés, c'est-à-dire qu'ils n'expriment pas ou peu de signes cliniques de la maladie en cas d'infection. Les chevaux avec des taux en anticorps SRH supérieurs à 120 mm² sont virologiquement protégés, c'est-à-dire qu'ils n'excrèteront peu ou pas de virus, réduisant le risque de transmission de la maladie à d'autres chevaux. Les chevaux dont les taux en anticorps n'atteignent pas le seuil de protection clinique (<85 mm²) peuvent être considérés comme étant des faibles répondeurs à la vaccination et sont donc à risque en cas d'épizootie de grippe équine (Figure 3).

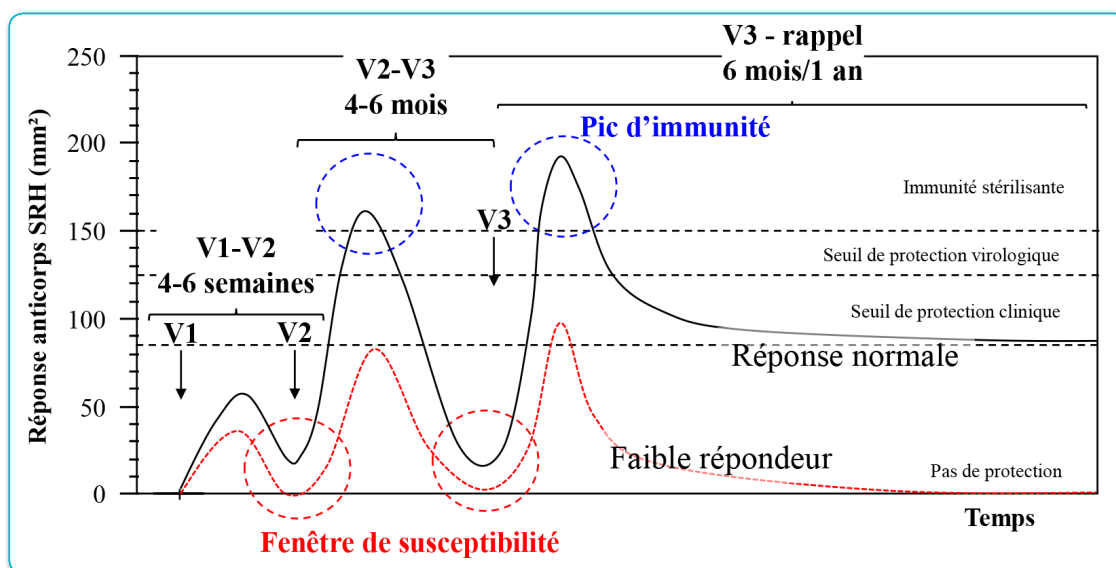


Figure 3 / Schéma classique de la réponse humorale au cours de la primo-vaccination (2 immunisations : V1 et V2) et du premier rappel (V3) contre la grippe équine. Les taux d'anticorps SRH présentés ici correspondent à des valeurs expérimentales moyennes et peuvent varier en fonction des vaccins contre la grippe équine. Les seuils des protections clinique et virologique ont été définis dans le cadre d'infections expérimentales homologues ([Romain Paillot équ'idée - septembre 2014 - article 2](#)).

2 - Contacter l'auteur pour toute information sur ce test et son interprétation.

Une définition plus précise de la faible réponse à la vaccination a été décrite (thèse Stéphanie Fougerolle) et permet de mieux comprendre les mécanismes qui induisent cette réponse sous-optimale. On distingue 2 catégories : les faibles répondeurs circonstanciels, dont le statut est temporaire et réversible, ainsi que les faibles répondeurs naturels/fondamentaux qui sont eux incapables de maintenir une réponse immunitaire ; ceci pouvant être lié à des causes intrinsèques tels que le contexte génétique.

Dans le cas des faibles répondeurs circonstanciels, l'implication de deux facteurs indépendants et déterminants, **l'âge à la première immunisation et la présence en anticorps maternels**, ont été identifiés chez des poulains Pur-Sang. L'action correctrice principale menée chez ces poulains au cours de l'étude HiPoVac, a été la modification du calendrier vaccinal en augmentant l'âge à la première immunisation (4 mois pour la première année versus 6 mois pour la deuxième année). Cette action correctrice a permis de rétablir une bonne immunité à des niveaux décrits comme étant protecteurs. Cette différence de réponses, en fonction de l'âge auquel le poulain a reçu sa première vaccination, pourrait être liée au niveau de maturité du système immunitaire au moment de la vaccination. En effet, plusieurs études ont montré une évolution dans la maturation du système immunitaire du poulain durant les premiers mois de sa vie (Breathnach et al. 2006 ; Ryan et al. 2010). Ceci peut expliquer qu'une immunisation à 4 mois d'âge chez un poulain peut conduire à une réponse vaccinale sous-optimale.

Dans le cas des faibles répondeurs fondamentaux, les chevaux ne parviennent pas à maintenir des niveaux en anticorps satisfaisants sur le long terme malgré les actions correctives entreprises. La fréquence de ces faibles répondeurs a été estimée <5%. Une immunisation sur mesure, plus fréquente et adaptée au risque de contact avec la maladie (événements hippiques par exemple) peut être envisagée dans ce cas.

Quelles sont les recommandations de primo-vaccination chez le poulain ?

Il est recommandé d'initier la primo-vaccination des poulains à partir de l'âge de 6 mois (absence d'anticorps maternels ; système immunitaire mature) afin d'établir une bonne réponse immunitaire humorale durable. **Toutefois, dans un contexte épidémique**, certains vaccins peuvent être utilisés **dès l'âge de 4 mois, suivi par une primo-vaccination complète à l'âge de 6 mois**. Pour rappel, la primo-vaccination consiste en 2 injections, réalisées à 4 à 6 semaines d'intervalle, suivi par l'administration d'une troisième dose de vaccin 5 à 6 mois plus tard.

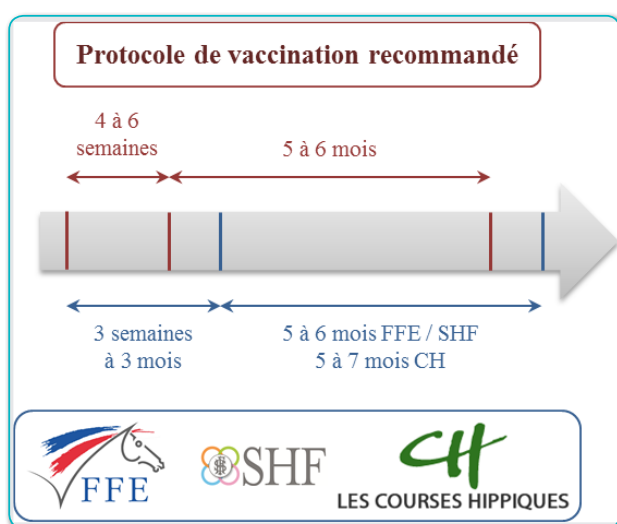


Figure 4 / Les différents protocoles de vaccination contre la grippe équine. Le protocole de vaccination recommandé par les industriels du vaccin est le suivant : 2 injections réalisées à 4 à 6 semaines d'intervalle suivi par une 3ème injection 5 à 6 mois plus tard. La fédération française d'équitation (FFE), la société hippique française (SHF) et les courses hippiques (CH) s'appuient sur le même protocole vaccinal : une primo-vaccination comprenant 2 injections espacées de 3 semaines à 3 mois ; suivi par un premier rappel 5 à 6 mois pour les épreuves FFE et SHF et entre 5 à 7 mois pour les CH après la dernière injection.

Conclusion

La vaccination reste à ce jour le meilleur outil de prévention contre la grippe équine. Tous les chevaux ne répondent pas de manière équivalente à la vaccination. Des outils sérologiques sont disponibles afin d'identifier les faibles répondeurs afin d'établir des actions correctrices adaptées aux risques de contact avec le virus de la grippe équine.

Références

- Fougerolle S. La grippe équine : détection moléculaire et caractérisation des souches de virus influenza – caractérisation de la réponse immunitaire après vaccination. Thèse de sciences. 2016. Normandie Université. Caen.
- Fougerolle S., Legrand L., Garrett D., Foursin M., D'Ablon X., Bayssat P., Newton N., Pronost S., Paillot R. Influential factors inducing suboptimal humoral response to vector-based influenza immunisation in Thoroughbred foals. 2016. *Vaccine*. 34:3787-3795.
- Paillot R. A Systematic Review of Recent Advances in Equine Influenza Vaccination. 2014. *Vaccines*. 14;2(4):797-831.
- Cullinane A., Newton J.R. Equine influenza--a global perspective. 2013. *Veterinary Microbiology*, 167:205-14.
- Breathnach C., Sturgill-Wright T., Stiltner J., Adams A., Lunn D., Horohov D. Foals are interferon gamma-deficient at birth. 2006. *Vet Immunol Immunopathol* 112:199–209.
- [Ryan C.](#), [Giguère S.](#), [Hagen J.](#), [Hartnett C.](#), [Kalyuzhny A.E.](#) Effect of age and mitogen on the frequency of interleukin-4 and interferon gamma secreting cells in foals and adult horses as assessed by an equine-specific ELISPOT assay. 2010. See comment in PubMed Commons below *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 15;133(1):66-71.
- Bulletin OIE n°2, 2011
- Nayac D., Balogun R., Yamada H., Zhou Z., Barman Z. Influenza virus morphogenesis and budding. 2009. *Virus research*. 143:147–161.

Les auteurs remercient l'Institut Français du Cheval et de l'Équitation et la Région Normandie pour le financement de la thèse de Stéphanie Fougerolle ; la Région Normandie, le FEDER pour le financement de la chaire d'Excellence d'Immunologie Equine (Titulaire : Dr Romain Paillot - Université de Caen Normandie) et les praticiens et éleveurs pour leur participation au projet HiPoVac.