

RHINOPNEUMONIE : détection et préventions des formes nerveuses en élevage

Les infections à HVE-1 (Herpèsvirus Equin de type 1) sont décrites sur les 5 continents et classées en 3 catégories : 1/ les infections respiratoires affectant essentiellement les jeunes chevaux et pouvant conduire d'un point de vue économique à des perturbations dans les programmes d'entraînement 2/ les avortements, observés essentiellement lors des 3 derniers mois de gestation ; HVE-1 reste la première cause virale d'avortement en France 3/ Les myéloencéphalites à HVE-1 (MHVE) conduisant à une souffrance et/ou des séquelles importantes chez l'animal et parfois à la mort. Cette maladie est également responsable de pertes économiques majeures en particulier lorsqu'elle est détectée sur un champ de course. La rhinopneumonie de forme nerveuse n'est pas une nouvelle maladie mais des travaux récents ont montré que la souche dite « paralytique » d'HVE-1 qui est apparue ces dernières années était plus virulente que la souche sauvage jusqu'alors décrite (cf. figure 1) et qu'elle avait entraîné une augmentation des cas cliniques, de la morbidité et de la mortalité.

Ceci a conduit récemment à la classification de la MHVE comme « maladie potentiellement émergente » par l'USDA (United States Department of Agriculture). Cet article a pour objectif de présenter d'une part l'état des connaissances actuelles sur cette maladie en apportant un éclairage sur l'importance d'une mutation génétique qui a entraîné cette différenciation entre souches neuropathogènes (mutante) et souche non neuropathogènes (sauvage) et d'autre part de présenter les modes de détection et de prévention usuels face à cette maladie.

DÉFINITION DE LA RHINOPNEUMONIE DE FORME NERVEUSE

La définition de la rhinopneumonie de forme nerveuse est actuellement en train d'évoluer et la recherche d'un consensus est nécessaire au niveau international afin d'une part, de faciliter les échanges et d'autre part, de pouvoir comparer des données scientifiques ne présentant pas de biais dès la sélection des populations étudiées. La définition classiquement reconnue était jusqu'alors : « animaux présentant des signes cliniques neurologiques avec une confirmation d'infection à HVE-1 par un laboratoire ou animaux présentant des signes clinique neurologique ayant

un lien épidémiologique avec une épidémie pour laquelle un animal a été dépisté positif à HVE-1 par un laboratoire ». Les experts américains ont récemment complété cette définition en apportant une notion de catégorisation :

1. chevaux présentant de la fièvre et une confirmation d'infection à HVE-1 par un laboratoire ;
2. chevaux infectés confirmés par des analyses de laboratoire ne présentant pas de signes cliniques ;
3. chevaux présentant les signes cliniques de la maladie n'ayant pas été testés au laboratoire mais ayant un lien épidémiologique avec des cas confirmés ;
4. chevaux présentant de la fièvre ainsi qu'une confirmation d'infection à HVE-1 par un laboratoire et qui ont un lien épidémiologique avec des cas de MHVE sur un autre site.

Le RESPE (Réseau d'épidémiologie surveillance des pathologies équinnes) a récemment proposé dans le cadre du « sous réseau maladie nerveuse » une classification basée également sur l'observation de signes cliniques et des analyses de laboratoire conduisant à 3 familles de cas : confirmés, probables et suspects.

On mesure ici l'importance de la détection des cas à l'examen clinique et des tests de confirmation de laboratoire. Ces différentes étapes sont résumés sur l'algorithme présenté figure 2.

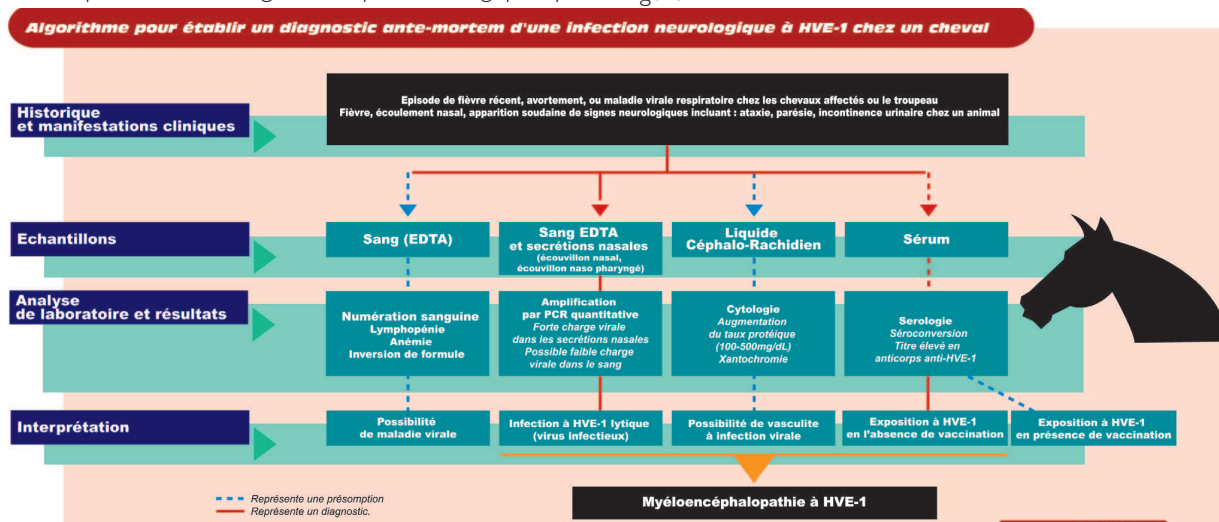


Figure 1 : algorithme pour établir un diagnostic ante-mortem de MHVE

DÉTECTION DES FORMES DE RHINOPEUMONIE FORME NERVEUSE

Signes cliniques de la maladie

L'atteinte neurologique apparaît généralement 2 semaines après l'exposition au virus. L'atteinte de la moelle épinière se manifeste le plus souvent par de la parésie et de l'ataxie aiguë généralement plus marquée sur les membres postérieurs. Elle est le plus souvent associée à une hyperthermie. Une hypotonie de la queue, de la vulve ou du pénis est décrite ainsi qu'une paralysie de la vessie et du rectum (avec incontinence urinaire). L'inflammation cérébrale peut se manifester par de la cécité, une paralysie des nerfs faciaux une ptôse et un port anormal de la tête. La crise initiale d'ataxie est généralement aiguë, mais la sévérité de l'atteinte et l'évolution clinique sont variables. Les symptômes peuvent rétrocéder spontanément au bout de quelques jours. Certains chevaux présentent une évolution sur plusieurs mois et conservent des déficits neurologiques. D'autres enfin doivent rapidement être euthanasiés. Le taux de morbidité est très variable, de 1 à 90% avec un taux de mortalité de 0,5 à 40%.



animal vivant (écouvillon nasal, sang total et liquide céphalo rachidien LCR) de façon à mieux couvrir la recherche car le virus ne se retrouve pas au même moment dans ces compartiments biologiques.

La conclusion du test de laboratoire peut être interprétée de façon fiable dans un contexte clinique (MHVE suspectée ou cheval ayant été à proximité d'un animal malade et/ou animal présentant des signes cliniques évocateur d'une infection à HVE-1).

L'interprétation d'un résultat Positif parfois obtenu en l'absence de contexte clinique reste difficile et nécessite de la part du laboratoire une expertise dans le domaine de la PCR mais également dans le domaine des herpèsvirus. Les résultats de travaux de recherche actuellement en cours sur la valeur prédictive des tests PCR et la latence des herpès virus de type 1 (voir encadré « latence des herpès virus ») viendront éclaircir ces zones d'ombre (latence, réactivation « silencieuse », virus morts résiduels, vaccination,...). Sur animal mort la recherche est réalisée sur le cerveau et la moelle épinière.

Test de différenciation des souches neuropathogènes et non neuropathogènes

Voir encadré.

PRÉVENTION DES FORMES DE RHINOPEUMONIE FORME NERVEUSE

On peut décrire 3 axes forts dans la lutte contre cette maladie mais chacun d'entre eux présente des limites qui font qu'aujourd'hui cette pathologie représente un réel risque pour la filière.

Prophylaxie sanitaire

Favoriser la séparation des animaux et leur éviter tout stress reste une des mesures les plus efficaces mais elle s'avère difficile à mettre en œuvre face aux contraintes économiques (densité et très fort brassage de la population équine, fort niveau de stress dans l'environnement des courses, des centres d'entraînement ou encore des zones d'embarquement pour chevaux).

L'isolement des animaux se traduit par le fait d'éviter un contact « nez à nez », de séparer la nourriture, l'eau et les divers équipements. Une attention particulière doit être apportée à l'élimination du fœtus et des annexes ainsi qu'à la désinfection du matériel et du box suite à un avortement à HVE-1. Une gestion du cheptel par lots physiquement indépendants (séparation des yearlings et des juments gestantes du reste du troupeau) a été suggérée mais reste difficile à mettre en œuvre pour la plupart des élevages qui sont de petites tailles.

Le contrôle des animaux à l'introduction afin d'éviter de faire entrer dans l'élevage un animal infecté fait partie des recommandations. Ceci concerne également les animaux ayant été sortis du groupe pour saillie, hospitalisation, concours,...

La prévention du phénomène de réactivation (voir encadré « latence des herpès virus ») doit également être prise en compte. Elle consiste à minimiser les différents facteurs de stress.

Modèle d'évaluation du risque de développement d'une maladie neurologique

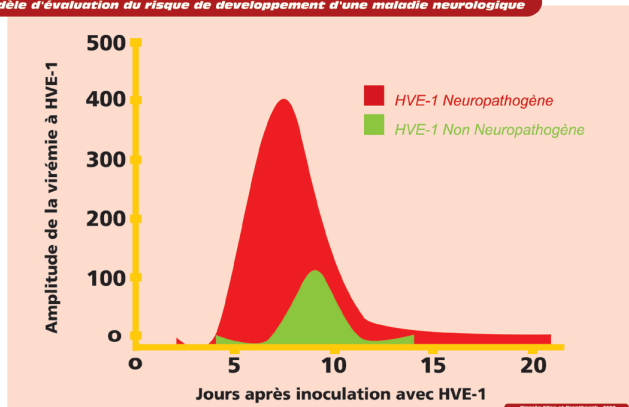


Figure 2: modèle d'évaluation du risque de développement d'une maladie neurologique

Tests de confirmation au laboratoire

La présomption de MHVE est basée sur les signes cliniques ou l'observation de lésions histologiques en cas de mortalité. Le diagnostic définitif (cf. figure 2) sera basé sur l'isolement du virus, la détection par PCR ou l'analyse sérologique (apparition d'anticorps dans le sang ou multiplication par 4 du taux d'anticorps initial lors du test de séroneutralisation. Lors de l'interprétation de l'analyse sérologique, il est nécessaire de connaître le statut vaccinal de l'animal vis-à-vis d'HVE-1. La présence de certains critères comme une inversion de formule sanguine ou encore une augmentation du taux de protéine dans le liquide céphalo-rachidien peuvent renforcer la présomption mais ne constitue pas un diagnostic de certitude.

Dépistage de HVE-1

Les tests PCR sont réalisés sur 3 types de prélèvements sur

► Prophylaxie médicale

La vaccination présente un intérêt pour lutter contre les infections à HVE-1 mais ses effets sont parfois insuffisants en particulier pour lutter contre les formes nerveuses de la maladie. Des épisodes de myéloencéphalopathies ont en effet été rapportés sur des animaux régulièrement vaccinés au moyen de vaccins inactivés. De nouvelles générations de vaccins sont à l'étude pour mettre au point des vaccins encore plus performants.

Gestion des foyers en cas d'infection

Lorsqu'un cas est détecté dans un élevage ou sur un champ de course il est essentiel d'éviter la propagation du virus. Les moyens de lutte les plus efficaces restent de contenir et d'éliminer le virus à son « point d'origine » par des mesures d'isolement, de traitement, de quarantaine, et de tests biologiques ciblés afin d'éviter toute dissémination.

Les 3 éléments suivants sont des facteurs de succès :

1. **la précocité du diagnostic** du premier cas (voir chapitre « détection des formes de rhinopneumonie forme nerveuse »)

2. **l'interruption de la chaîne de transmission** : il s'agit d'éviter la dissémination du virus à partir des animaux malades ou à partir du fœtus et des annexes fœtales lors d'un avortement à HVE-1 par le personnel (mains, vêtements,...) ou le matériel contaminé (litière, licol, instruments vétérinaires,...).

Là encore, il n'y a pas de règle mais plusieurs façons d'opérer avec une constante ; l'augmentation de la surveillance. Il est possible de tester l'ensemble des animaux potentiellement en contact avec l'animal malade pour déterminer l'étendue de l'exposition et évaluer le risque épidémique. Une autre approche est d'augmenter la surveillance en mesurant la température corporelle et l'apparition des signes cliniques mais de tester uniquement les animaux présentant de la fièvre et des signes cliniques compatibles avec la MHVE. La quarantaine est une des options souvent mise en place pour lutter contre la dissémination de la maladie. Des enquêtes réalisées sur les quarantaines qui ont suivi les cas décelés aux Etats-Unis ont montré qu'il n'y avait pas un mode de gestion de la quarantaine mais plusieurs modèles. Un des objectifs des études futures est de tenter d'harmoniser ces mesures tout en conciliant maintien de l'activité économique et des courses en particulier et management du risque de dissémination de la maladie. A titre d'exemple on peut citer des quarantaines sur des hippodromes qui ont été limités aux barns affectés le temps de contenir la maladie alors que d'autres ont concerné l'ensemble du champ de course. Le nombre de chevaux concernés variait également de la vingtaine au millier de chevaux. Dans certains cas des transports restreints ont été autorisés pour les chevaux sains entre plusieurs champs de courses pour maintenir l'activité économique. Un autre élément majeur est la durée de la quarantaine qui a varié dans ces exemples de 14 jours à 3 mois et là encore il n'existe pas de consensus même si les experts s'accordent

à dire qu'attendre 21 jours après la disparition des signes cliniques et l'obtention de tests négatifs permet de lever raisonnablement la quarantaine. Dans la majorité des cas deux tests PCR négatifs réalisés à partir de sang total et d'écouillons nasopharyngés à deux jours d'intervalle sont requis pour lever la quarantaine.

3. **traitement par les antiviraux** : des antiviraux comme l'acyclovir®, la famciclovir® et le penciclovir® ont été utilisés à titre expérimental mais leur efficacité doit encore être démontrée chez l'animal. Les antiviraux constitueront certainement un nouveau mode de lutte contre ce type de maladie dans le futur mais leur coût reste aujourd'hui un obstacle majeur.

Un traitement antibiotique est souvent administré pour éviter les surinfections et un traitement préventif vis-à-vis des cystites est recommandé. L'emploi de corticoïdes est sujet à interrogation au cas par cas, car ces molécules sont aussi à forte dose, de puissants réactivateurs de virus latent, dont les herpèsvirus !

CONCLUSION

La rhinopneumonie sous sa forme nerveuse est considérée aujourd'hui comme une maladie émergente. L'augmentation des cas ces dernières années a surtout été constatée aux Etats Unis et on ne peut pas parler d'augmentation réelle du nombre de foyers en France. Cependant le risque existe. Des études ont montré la présence des souches mutantes sur le sol français et l'on sait que ces souches mutantes sont également présentes à l'état latent. Une des conclusions forte du collège d'experts qui s'est réuni sous l'égide de l'USDA en 2007 a été de considérer « *que si un cheval ou des chevaux ont des antécédents de pathologie de type neurologique suite à un épisode de fièvre, l'HMVE doit être fortement suspectée dans le diagnostic différentiel et ces chevaux doivent être considérés comme à risque pour les autres chevaux* ».

PROPRIÉTÉ MAJEURE DES HERPES VIRUS : LA LATENCE

Les herpèsvirus ont la particularité, suite à une primo infection, de pouvoir subsister durant toute la vie de leur hôte à l'état latent et à la faveur d'un stress (statut nutritionnel insuffisant, affections intercurrentes, long transport, changements répétés de groupe social,...) ou de tout autre mode de réactivation de se multiplier à nouveau et de migrer vers différentes zones de l'organisme où il pourra entraîner des lésions. C'est l'exemple classique du « bouton de fièvre » chez l'homme. Concernant l'HVE-1 des études ont montré que les deux types de souches mutantes et sauvages avaient pu être retrouvés à l'état latent. On estime que 6% des chevaux sont infectés à l'état latent par des formes neuropathogènes (au sens moléculaire du terme : présence de la mutation) du virus.

Parmi les challenges de demain face à cette maladie comme l'évolution des vaccins ou la disponibilité d'antiviraux une question fondamentale demeure : Comment distinguer les chevaux à risques pour l'HMVE de ceux qui vont uniquement avoir de la fièvre et ne développer aucun signe clinique malgré l'exposition au virus ?

PRONOST S.¹, LEGRAND L.¹, LEON A.¹, MARCILLAUD-
PITEL C.², PITEL PH.¹, FORTIER G.¹

¹ Laboratoire Frank DUNCOMBE, Caen, France

² RESPE, Mondeville, France

Pour en savoir plus:

Allen GP et Breathnach CC 2006 *Equine Vet J* 38 252-257

Pronost S. et al. Détection des herpes virus dans les avortements équins : émergence des souches neurotropes. 34^{ème} Journée de la recherche équine, 28 Février 2008, Paris.

Pusterla N et al. 2009 *Vet J* 179 :230-239

Thiry E. Virologie des équidés. Collection Virologie clinique. Le Point Vétérinaire.

http://www.aaep.org/pdfs/control_guidelines/Biosecurity_instructions%201.pdf

http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/ncahs/nahms/equine/equine05/equine05_infosheet_biosecurity.pdf

TEST DE DIFFÉRENCIATION DES SOUCHES NEUROPATHOGENES ET NON NEUROPATHOGENES

Historique

2006 : mise en évidence d'une mutation sur l'ADN polymérase (ORF30) du virus qui permettrait de différencier les souches ayant entraîné des MHVE (souche mutante ou paralytique ou neuropathogène) des souches ayant entraîné les autres formes de la maladie (souche sauvage ou abortive ou non neuropathogène). Les souches mutantes possèdent un G (Guanine) en position 2254 sur le gène et les souches sauvages un A (adénine). Cette mutation se retrouverait dans 86% des cas de MHVE et serait absente dans 94% des autres cas.

2007 : confirmation de l'intérêt de cette mutation par des expériences de mutagenèse dirigée.

Développement du premier test SNP-PCR pour mettre en évidence cette mutation. Le principe schématisé figure 3 montre que la détection de la base mutée ou non (en position 2254) se fait à l'aide de sondes fluorescentes spécifiques de chaque type de souche. L'observation du

signal se fait seulement lorsqu'il y a complémentarité des bases.

2008 - 2009 : les premiers résultats d'études réalisées dans différents pays montrent que la mutation n'est pas toujours associée à la MHVE et qu'environ 25% des souches mutantes seraient détectées dans des affections herpétiques autre que neurologique.

Les mêmes résultats ont été obtenus en France sur une étude qui a porté sur plus de 100 souches isolées (la plupart à partir d'avortements) au cours de ces 6 dernières années.

Que conclure : en l'absence de 100% de corrélation entre la présence de la mutation et l'observation de MHVE, il demeure intéressant de typer les souches pour plusieurs raisons :

1. les souches mutantes présentent 162 fois plus de risque d'entraîner une MHVE, que les souches sauvages ;
2. les souches mutantes présentent un risque de dissémination plus important (cf. figure 1) ;
3. ces données vont permettre de faire avancer les connaissances et donc de mieux appréhender ces maladies demain.

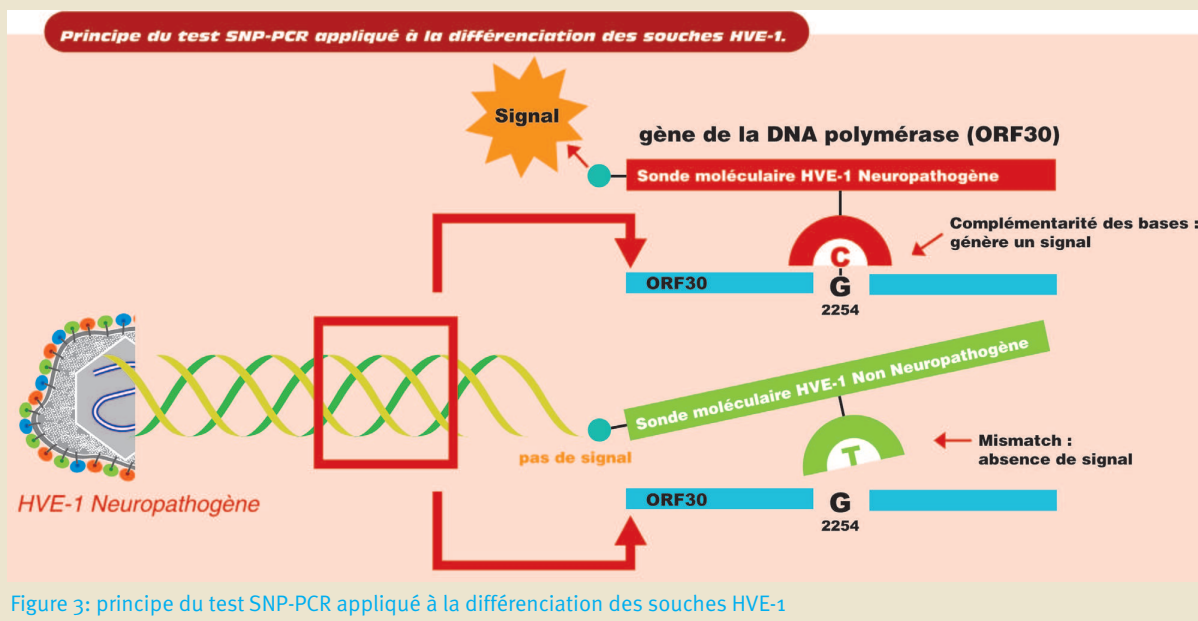


Figure 3: principe du test SNP-PCR appliqué à la différenciation des souches HVE-1