

I- Peut-on traiter une placentite ?

D'après nos résultats d'épidémiologie-surveillance et comme pour l'ensemble des cliniciens équins, les placentites bactériennes sont une cause importante d'avortements chez la Jument. Face à ce constat, une équipe américaine a eu l'idée d'un traitement éventuel, à mettre en œuvre dès l'apparition des premiers symptômes de l'atteinte placentaire. Ainsi, elle a testé l'efficacité d'une association : sulfadiméthoxine- triméthoprime, pentoxifylline et altrénogest sur un lot de juments chez lesquelles des placentites avaient été induites expérimentalement.

Dix-sept ponettes dont la gestation se déroule normalement, sont introduites dans l'expérimentation entre les 280 et 295^{èmes} jours de leur gestation. La placentite est provoquée chez toutes par inoculation intra-cervicale de cultures de *Streptococcus equi zooepidemicus* (10^7 CFU). Cinq juments ainsi infectées, ne sont pas traitées et servent de témoin. Les douze autres infectées reçoivent le traitement : sulfadiméthoxine triméthoprime (30mg/kg, *per os*, toutes les 12 heures), pentoxifylline (8,5 mg/kg, *per os*, toutes les 12 heures) et altrénogest (0,088 mg/kg, *per os*, par 24 heures) à partir des premiers signes cliniques de l'infection utérine et jusqu'à la mise bas d'un poulain vivant ou de l'avortement. Des prises de sang sont effectuées chez tous les poulains à leur mise bas ou, en cas d'avortement, le prélèvement de liquide stomacal et thoracique. Une recherche bactériologique est entreprise sur l'ensemble de ces prélèvements.

Le seul symptôme clinique de la placentite induite est l'existence de pertes vulvaires observées ici, chez toutes les juments, en moyenne 4 jours après l'inoculation. De plus, chez un tiers d'entre elles, un décollement placentaire est également constaté à l'échographie. Mais, dans cette expérimentation ni changement d'état de la mamelle, ni augmentation de l'épaisseur du placenta-paroi utérine, ni trouble des liquides fœtaux, ni accroissement de la fréquence cardiaque fœtale, ne furent détectés. Les placentites spontanées ont certainement une évolution plus insidieuse qui pourrait expliquer la multiplicité de leur symptomatologie ainsi que la plus grande difficulté d'en effectuer le diagnostic précoce, avant la survenue de l'avortement.

Dans le groupe traité, un plus grand nombre de juments mettent bas des poulains vivants (10/12 ; 83% ; $p < 0,05$), que les juments du groupe témoin non traité (0/5 ; 0%). Ceci s'explique par le fait que les juments du groupe traité ont des gestations plus longues (poursuite de 31 +/- 14 jours, après l'inoculation) que celle du groupe témoin (8 +/- 5 jours). Cependant, deux poulains du groupe traité ne furent pas viables. Toutes les juments ont délivré spontanément, dans les trois heures suivant le poulinage.

Pour dix des douze poulains (83%) du groupe traité les bactériologies, faites à partir des prélèvements sanguins, se révèlent à la naissance, négatives. Alors que tous les poulains du groupe non traité (5/5 ; 100%) ont des cultures positives pour au moins un des prélèvements (sang et/ou contenu stomacal et fluide thoracique). Tous les fœtus non viables ont des lésions pulmonaires de type infectieux.

Des bactéries furent retrouvées dans tous les prélèvements utérins faits, après la délivrance, chez toutes les juments, des deux groupes. *Streptococcus equi zooepidemicus* fut le microorganisme retrouvé le plus souvent dans les prélèvements fœtaux et utérins.

L'administration de sulfadiméthoxine- triméthoprime, pentoxifylline et altréogest peut donc, en allongeant la durée de la gestation, augmenter de manière significative la viabilité des poulains chez des juments présentant des placentites expérimentalement induites. Cependant, l'infection utérine bactérienne n'est pas totalement éliminée, elle nécessite un traitement post-partum supplémentaire.

Bibliographie : Bailey (C.S.) et col. (2010): Treatment efficacy of trimethoprim sulfamethoxazole, pentoxifylline and altréogest in experimentally induced equine placentitis. *Theriogenology*, (sous presse).

II- La vaccination contre *Streptococcus equi zooepidemicus* est-elle possible ?

Streptococcus equi sous espèce *zooepidemicus* est la bactérie la plus fréquemment isolée lors d'infections utérines chez la Jument. Ces infections sont la cause la plus courante d'infécondité chez cette espèce. L'immunité de la muqueuse utérine joue un rôle important dans le contrôle de l'infection bactérienne de l'endomètre et l'élimination de celle-ci. Les cellules plasmatiques présentes dans l'endomètre sont la principale source des immunoglobulines A (IgA) trouvées dans les sécrétions utérines, chez la Jument. De plus, il a été démontré qu'après une infection locale expérimentale, la muqueuse utérine équine était capable d'une réponse immunitaire de type muqueux qui la protège de *Streptococcus equi* sous espèce *zooepidemicus*. Mais cette voie locale d'immunisation est peu pratique, elle expose à des risques non négligeables d'introduction de contaminants dans l'utérus et est impossible à réaliser durant la gestation. En revanche, l'immunisation par voie intra-nasale a montré son efficacité dans la stimulation de l'immunité génitale chez l'Homme. Mais pour obtenir une immunité de type muqueux la présentation antigénique est spécifique, elle nécessite des constructions particulières.

En tant que système de présentation antigénique, certaines souches atténuées de *Salmonella* ont la capacité d'induire une immunité des muqueuses. Originellement ces souches ont permis le développement, en tant que vecteur, de vaccins oraux pour des pathologies infectieuses humaines. Ces vaccins induisent aussi une immunité muqueuse importante lorsqu'ils sont administrés par voie intra-nasale.

C'est à partir de ces réflexions qu'une construction transgénique fut préparée : une souche de *Salmonella typhimurium* (MGN707) exprimant la protéine SzP de *Streptococcus equi zooepidemicus* sérovar MB9. Cette construction fut testée, d'une part pour son innocuité et, d'autre part pour sa capacité à induire une réponse immunitaire locale (des anticorps dans les muqueuses utérine et nasale) et systémiques chez le Cheval, lorsqu'elle est administrée par voie intra-nasale. De plus son effet protecteur chez la Jument vis à vis d'une infection expérimentale intra-utérine avec *Streptococcus equi zooepidemicus* fut recherché.

Après ces vaccinations, aucun cheval n'a présenté de signe de salmonellose. Mais la présence d'anticorps contre le lipopolysaccharide de *Salmonella typhimurium* a été retrouvée : (dans les sécrétions muqueuses nasales : IgA et IgG, utérines : IgA et IgG et dans le sérum : IgA).

Tous les animaux vaccinés ont montré un accroissement significatif de leur taux en anticorps dirigés contre la protéine SzP-MB9 dans leur sérum et les liquides de lavages des nasaux et de l'utérus. Ceux n'ayant reçu que le vecteur seul ne présentaient naturellement pas ces anticorps.

Puis neuf juments, sans infection streptococcique préalable, ont été inoculées par voie intra-utérine avec des cultures de *Streptococcus equi zooepidemicus*. Les 4 juments vaccinées ont présenté après culture de leur prélèvement de liquide de lavage intra-utérin un nombre de colonies de *Streptococcus equi zooepidemicus* moins nombreux que les juments témoins, non vaccinées.

L'immunité intra-utérine locale de la Jument a donc pu être augmentée par une vaccination administrée par voie intra-nasale.

Bibliographie : Causey (R.C.) et col. (2010): Immunisation of the equine uterus against *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* using an intranasal attenuated Salmonella vector. *The Veterinary Journal*, **184**: 156-161.

III- Qu'en est-il des variants neuropathogènes et non-neuropathogènes du virus herpès équin de type I en France ?

C'est à cette question que l'article rédigé récemment par l'équipe du Laboratoire Frank Duncombe de Caen répond.

Le virus herpès équin de type I (HVE-I) est un pathogène commun du Cheval. Il peut provoquer de la détresse respiratoire modérée, des avortements, de la mortalité néonatale et des maladies neurologiques.

Nous avons déjà signalé que le polymorphisme d'un seul nucléotide situé dans le cadre ouvert de lecture (ORF) du gène de la polymérase du virus herpès de type I (ORF30A₂₂₅₄→G₂₂₅₄), était associé à une infection se traduisant par des symptômes neurologiques, une myeloencéphalopathie herpétique (EHM).

L'équipe de Caen a donc analysé l'ORF30 des ADN des virus herpès de type I provenant des diagnostics réalisés entre 2002 et 2009, en vue d'estimer la prévalence du génotype neuropathogène (G₂₂₅₄) du virus, en France. Les échantillons proviennent soit de myeloencéphalopathie, soit de forme respiratoire, soit d'avortements. Les ADN viraux sont directement extraits des échantillons biologiques et la discrimination allélique est obtenue par PCR en temps réel.

Trente souches virales sur les 125 analysées (24%) présentent le génotype G₂₂₅₄ de l'ORF30. Parmi ces trente souches, 7/16 provenaient de cas de myeloencéphalopathie, 1/24 d'une forme respiratoire et 22/85 d'avortements.

Au vue de ces résultats on peut donc avancer que le génotype G₂₂₅₄ était présent en France depuis 2002, au moins. Et qu'il n'est retrouvé que dans moins d'un quart des cas seulement (24%).

En ce qui concerne les cas de myeloencéphalopathie, les 7 génotypes G₂₂₅₄ de l'ORF30 isolés, le furent en 2009, durant deux épidémies au cours desquelles de la mortalité fut observée. Alors que G₂₂₅₄ n'est pas retrouvé dans les neuf cas de myeloencéphalopathie observés avant 2009.

Cependant G₂₂₅₄ est aussi trouvé dans 23/108 cas non-neuropathogènes, alors que A₂₂₅₄ est mis en évidence dans 9/16 cas neurologiques.

Pour les 22 génotypes G₂₂₅₄ de l'ORF30 mis en évidence lors d'avortement, on doit signaler que 17 ont été détectés dans des tissus fœtaux pour lesquels le diagnostic HVE-I ne fut établi que par la seule PCR, sans culture ultérieure.

Les deux génotypes n'ont jamais été retrouvés ensembles lors d'un avortement.

Des avortons d'ânesse ont permis, pour la première fois, de démontrer l'existence des deux mêmes génotypes du virus HVE-I, chez le Cheval et l'Ane.

Cette enquête épidémiologique démontre clairement que, contrairement à ce que les travaux précédents laissaient supposer, le déterminisme génétique moléculaire du pouvoir pathogène neurologique du virus herpès équin de type I, n'est pas simple. Il ne dépend pas d'un seul SNP (polymorphisme d'un seul nucléotide). D'autres facteurs devront être pris en considération et d'autres études entreprises pour expliquer complètement le rôle du génotype de l'ORF30 dans l'induction d'un phénotype neuropathogène ou non, du virus HVE-I.

De ces observations on peut cependant conclure que A₂₂₅₄ est présent majoritairement lors de formes non neuropathogènes et que G₂₂₅₄ est le plus souvent associé à des formes cliniques létales, faisant suite à des épisodes de formes nerveuses.

Bibliographie : Pronost (S.), Léon (A.), Legrand (L.), Fortier (Chr.), Miszczak (F.), Freymuth (F.) et Fortier (G.) (2010): Neuropathogenic and non-neuropathogenic variants of equine herpesvirus I in France. *Veterinary Microbiology*. (sous presse)