

# Influenza : Actions envisageables à l'échelle provinciale (séquences et vaccins)

Septembre 2020

Revue des concepts et de la littérature



Auteur : Marie Poulin, DMV, DA, Consultante

Collaborateur : Christian Klopfenstein, Ph. D. CDPQ



©Centre de développement du porc du Québec inc.  
Dépôt légal 2020  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
Bibliothèque et Archives Canada  
ISBN 978-2-924413-82-1

## Équipe de réalisation

<b>Répondant</b>	Christian Klopfenstein, Ph. D. Centre de développement du porc du Québec
<b>Chargé de projet</b>	Marie Claude Poulin, DMV, DA, Consultante
<b>Rédaction</b>	Marie Claude Poulin, DMV, DA, Consultante Christian Klopfenstein, Ph. D. Centre de développement du porc du Québec

## Remerciements

La réalisation de ce projet a été financée par Les Éleveurs de porcs du Québec et le volet 2 du programme de développement sectoriel du MAPAQ. Ce programme fait partie du “Partenariat canadien pour l’agriculture”.

 PARTENARIAT  
CANADIEN pour  
l’AGRICULTURE

Canada  Québec   

  
Les Éleveurs  
de porcs du Québec



## Table des matières

1	Mise en situation.....	1
2	Caractéristiques du virus .....	1
2.1	Origine et historique de la maladie .....	1
2.2	Le virus et ses changements évolutifs .....	1
2.2.1	Glissements antigéniques ou mutation (drift) .....	2
2.2.2	Réassortiment antigéniques (shift).....	2
3	Épidémiologie et transmission .....	2
4	Signes cliniques.....	3
5	Diagnostic.....	3
6	Vaccination.....	5
6.1	Vaccins commerciaux .....	5
6.2	Vaccins autogènes .....	6
6.3	Vaccination Prim-Boost .....	7
6.4	VAERD (maladie respiratoire augmentée associée au vaccin).....	7
6.5	Vaccin universel .....	7
6.6	Échec de la vaccination.....	8
7	Séquençage .....	8
8	Prévention et Contrôle à la ferme .....	9
8.1	Biosécurité .....	9
8.2	Traitements .....	9
8.3	Stratégie vaccinale .....	10
9	Contrôle régional .....	11
10	Santé humaine .....	12
10.1	Transmission saisonnière.....	12

10.2 Prévention chez l'humain .....	12
11 Conclusion.....	12
12 Vision pour le futur.....	13
12.1 Vaccins commerciaux adaptés aux souches de virus circulantes .....	13
12.2 Approche une Santé (One World, One Health).....	13
Référence .....	13



## Liste des tableaux

Tableau 1. Liste des différents tests disponible au Québec .....	4
Tableau 2. Fréquence des types d'échantillons .....	5
Tableau 3. Données sur l'influenza provenant du MAPAQ, de la FMV, de Biovet et de Demeter pour le trimestre d'octobre à décembre 2019.....	5
Tableau 4. Liste des différents vaccins commerciaux disponible au Canada .....	6
Tableau 5. Liste des différentes compagnies fabriquant des vaccins autogènes au Canada .....	6
Tableau 6. Description des différents clades utilisés en Amérique du Nord dans la population porcine.....	9



# 1 Mise en situation

Les infections des porcs avec différentes souches de virus Influenza sont associées à des pertes économiques importantes dans l'ensemble de la chaîne de production des porcs (porcelets, porcs en croissance et truies) au Québec et ailleurs au Canada.

Il existe plusieurs vaccins commerciaux pour immuniser les porcs. Ces vaccins ne fonctionnent pas très bien, car les souches incluses dans les produits pharmaceutiques commerciaux ne sont pas mises à jour régulièrement (long processus pour être approuvé) et sont souvent différentes de celles qui circulent dans les populations porcines. Pour avoir une meilleure efficacité, on sait que les vaccins influenza doivent être spécifiques de souche.

Plusieurs développements récents du côté de la fabrication des vaccins autogènes permettent d'envisager de nouvelles mesures de contrôle à la ferme ou encore dans une région. De plus, la plus grande disponibilité de séquence de ce virus permet d'envisager des comparaisons régionales et interprovinciales.

Ce document présente la revue des concepts et de la littérature réalisée par Dre Marie Claude Poulin en 2019-2020. Ce document est une des composantes d'un projet qui avait comme objectif de

## 2 Caractéristiques du virus

### 2.1 Origine et historique de la maladie

Le mot Influenza provient de l'italien qui signifie « influence » et était attribué à des influences astrologiques défavorables. Le nom s'est modifié par la suite pour devenir « Influenza del freddo », signifiant « influence du froid »<sup>1</sup>.

L'influenza a été proposée pour la première fois comme une maladie liée à la grippe humaine pendant la pandémie de 1918, lorsque les porcs sont tombés malades en même temps que les humains<sup>2</sup>. La première identification d'un virus de la grippe comme cause de maladie chez les porcs s'est produite environ dix ans plus tard, en 1930<sup>3</sup>. Au cours des 60 années suivantes, les souches d'Influenza porcins étaient presque exclusivement H1N1. Puis, entre 1997 et 2002, de nouvelles souches différentes ont émergé chez les porcs en Amérique du Nord et se fut l'apparition du H3N2<sup>4</sup>. Quoiqu'il y ait eu apparition de nouvelles souches, la transmission directe du porc à l'homme demeure très rare.

### 2.2 Le virus et ses changements évolutifs

Il existe quatre types de virus Influenza : type A, type B, type C et type D. Chez le porc, ils sont principalement de type A<sup>5</sup> et les oiseaux aquatiques sauvages sont les hôtes naturels arborant une grande variété. Les Influenza de type A sont les seuls reconnus pour provoquer des pandémies chez l'humain<sup>6</sup>. L'Influenza B infecte presque exclusivement l'homme et est moins courante que l'Influenza A. L'Influenza de type C infecte les humains, les chiens et les porcs. L'Influenza de type D infecte les porcs et les bovins<sup>5</sup>.

Les virus Influenza porcins changent constamment, comme les virus de la grippe chez les humains et les autres animaux. C'est un virus ARN<sup>7</sup>. Les porcs peuvent être infectés par la grippe aviaire

et les virus de la grippe humaine. Lorsque des virus Influenza de différentes espèces infectent des porcs, les virus peuvent se réassortir (c'est-à-dire échanger des gènes) et de nouveaux virus qui sont un mélange de virus de la grippe porcine, humaine et / ou aviaire peuvent émerger. Au fil des ans, différentes variantes des virus de l'Influenza porcine sont apparues<sup>8</sup>. À l'heure actuelle, il existe trois principaux sous-types d'Influenza A qui ont été identifiés chez les porcs au Canada: H1N1, H1N2 et H3N2. Le H3N1 est rarement rencontré<sup>9</sup>.

Les virus grippaux évoluent et mutent selon deux mécanismes : les mutations (glissements antigéniques ou en anglais : drift) ou réassortiments antigéniques (shift).

### 2.2.1 Glissements antigéniques ou mutation (drift)

Le virus de l'Influenza est comme un caméléon. À mesure qu'il se reproduit, ses gènes changent légèrement. Au fil du temps, ces petits changements s'accumulent, de sorte que le système immunitaire devient moins efficace pour se protéger contre le virus. Les anticorps en viennent à avoir du mal à reconnaître le virus modifié. C'est ce qu'on appelle le glissement antigénique « drift »<sup>10</sup>. Cela arrive si souvent que nous aurions besoin de nouvelles versions de vaccins contre l'Influenza chaque année, comme chez l'humain.

### 2.2.2 Réassortiment antigéniques (shift).

Les virus Influenza peuvent subir des changements plus dramatique et parfois plus mortel. Cela se produit lorsque deux types de virus Influenza infectent la même cellule et partagent leurs gènes pour créer une nouvelle version de l'Influenza. Les porcs sont un excellent vaisseau pour permettre cela. Les virus de la grippe humaine et aviaire peuvent se fixer aux cellules pulmonaires d'un porc et y pénétrer. Pendant la réplication, les deux versions du virus de la grippe libèrent leur matériel génétique dans la cellule porcine. Ensuite, les gènes des différents virus peuvent se mélanger, créant de nouvelles versions du virus de la grippe. Parce que les gènes du virus résultant sont radicalement différents, cela s'appelle le réassortiment antigéniques « shift »<sup>10</sup>. Cet événement est plus préoccupant que le glissement antigénique « drift ». Le réassortiment antigéniques « shift » peut produire une version du virus Influenza contre laquelle le système immunitaire n'a pas d'anticorps pour se protéger.

## 3 Épidémiologie et transmission

L'influenza est principalement transmise par contact direct de porc à porc et par aérosols, bien qu'il puisse également exister d'autres voies de transmission indirectes. Plusieurs facteurs contribuent aux différences dans la dynamique de transmission au sein des populations, notamment la vaccination, les mouvements d'animaux et l'introduction d'animaux<sup>7</sup>.

Parmi les sous-populations de porcs capables de maintenir et de propager la grippe, les porcelets ont été identifiés comme une source importante de virus<sup>11</sup>. Les porcelets peuvent être infectés sans symptômes et, par conséquent, sont des propagateurs silencieux de l'Influenza au sevrage.

Les porcelets naissent indemnes d'Influenza, mais dans les exploitations infectées de manière endémique, ils deviennent généralement infectés au cours de leur deuxième semaine de vie<sup>12</sup>. La prévalence des porcelets positifs pour la grippe est la plus élevée au sevrage, et donc les porcelets sont un réservoir d'infections dans le troupeau reproducteur et une principale source d'infection pour les porcs en croissance. Les porcelets peuvent être infectés malgré la présence d'immunité maternelle, même si la vaccination des mères est utilisée pour améliorer le transfert

de l'immunité maternelle aux porcelets. L'immunité maternelle, bien qu'elle ne soit pas parfaite, contribue cependant à améliorer les résultats cliniques des porcs infectés, bien que la transmission de l'Influenza ne puisse être que marginalement affectée.

La co-circulation de souches de grippe génétiquement diverses chez les porcelets est courante, bien que souvent seules les souches prédominantes soient diagnostiquées<sup>13</sup>. Des mutations et un réassortiment de virus grippaux ont été documentés chez les porcelets, entraînant la génération de nouvelles souches dans cette population à fort taux de roulement<sup>14</sup>.

Le statut immunitaire du troupeau est important. Les truies ou les porcs qui ont été exposés à la vaccination ou à une éclosion antérieure de grippe A auront des anticorps. Lorsque le nouveau virus de la grippe pénètre dans l'hôte, les anticorps s'associent pour protéger l'hôte, en l'occurrence la truie ou le porc. Cette protection entraîne moins de lésions pulmonaires et de pneumonie. Cette protection contribuera également à raccourcir l'évolution de la maladie et les signes cliniques dans l'ensemble du troupeau. La vaccination n'empêche pas un animal de contracter le virus de la grippe A. L'objectif est de réduire les signes cliniques et de diminuer l'impact négatif sur les paramètres de production<sup>15</sup>.

## 4 Signes cliniques

L'Influenza se manifeste chez les porcs comme une maladie respiratoire aiguë caractérisée par, entre autres, une forte fièvre, une léthargie, une perte d'appétit, une respiration abdominale laborieuse, une toux typique « aboyante », des écoulements nasaux ou oculaires et des étternuements. Le virus cible les voies respiratoires supérieures et inférieures et se réplique dans les bronches et l'épithélium bronchiolaire. Les dommages aux voies respiratoires provoquent la toux<sup>8,16</sup>.

C'est une maladie très contagieuse et la morbidité peut atteindre jusqu'à 100 % des porcs. L'animal recouvre normalement la santé 7 à 14 jours plus tard, lorsqu'il n'y a pas de complication. La mortalité est souvent faible à moins qu'ils y aient des infections concomitantes, tel que le SRRP (Syndrome Respiratoire et Reproducteur du Porc) et le Mycoplasme (*Mycoplasma hyopneumoniae*). L'amalgame de ces pathogènes peut, entre autres, favoriser les infections bactériennes secondaires et causer de sérieuses pertes.

Chez les femelles gestantes, en plus des problèmes respiratoires, il est possible qu'un certain nombre d'avortements soit observé<sup>17</sup>. Chez les verrats, cela pourrait aussi se manifester par une diminution de la qualité de la semence<sup>18</sup>.

Il est possible que certains porcs infectés puissent ne présenter aucun signe de maladie. Entre autres, l'infection grippale chez les porcelets en lactation peut parfois être difficile à détecter et diagnostiquer en raison de la présence d'anticorps maternels qui offre une protection partielle.

## 5 Diagnostic

Les porcs présentant une toux typique sont évocateurs d'une infection à l'Influenza et peuvent servir d'un diagnostic clinique présumé<sup>19</sup>. Afin d'avoir une confirmation que ce virus fait partie du syndrome observé, un test diagnostique spécifique et précis doit être utilisé.

Il est présentement possible d'envoyer des échantillons dans trois laboratoires au Québec. Les tests disponibles sont variés et répondent aux besoins. Bien que la culture virale ne soit pas nécessaire en diagnostic, elle sera un avantage advenant qu'un des objectifs soit de développer un vaccin autogène.

**Tableau 1. Liste des différents tests disponible au Québec**

Laboratoire	PCR Influenza A	PCR H1, H3	Séquençage	Sérologie	Culture
Biovet	Interne	Kit commercial	Externe - Complet	Kit commercial	Non
Demeter	Kit commercial	Kit commercial	Externe - H	Kit commercial	Non
MAPAQ/FMV	Interne (CFIA)	Kit commercial	Interne - H ou Complet	Kit commercial	Possible

Les tests d'inhibition de l'hémagglutination restent la référence pour détecter les anticorps Influenza qui sont en corrélation avec la protection contre l'infection. Lorsqu'ils sont correctement effectués, ces tests peuvent être utilisés pour prédire la protection croisée entre différentes souches du virus et restent la meilleure méthode pour détecter la présence d'anticorps réactifs croisés induits par l'exposition naturelle, vaccins, ou anticorps maternel<sup>20</sup>.

**Tableau 2. Fréquence des types d'échantillons**

	PCR	Séquençage ou culture virale
Fluides oraux	+++	---
Écouvillons ou lingettes nasaux	++	++
Poumons	+	+++
Lingettes sur les mamelles	--	---
Écouvillons laryngés	---	-

**Tableau 3. Données sur l'influenza provenant du MAPAQ, de la FMV, de Biovet et de Demeter pour le trimestre d'octobre à décembre 2019<sup>21</sup>**

	Octobre	Novembre	Décembre	Total	Trimestre précédent
<b>Positifs Influenza A*</b>	<b>57</b>	<b>55</b>	<b>44</b>	<b>156 (36 %)</b>	<b>60 (24 %)</b>
Positif H1N1 pandémique	1	0	0	1	3
Positif H1N1 classique	13	5	6	24	33
Positif H1N2	1	3	0	4	0
Positif H1**	8	15	15	38	38
Positif H3N2	15	15	9	39	42
Positif H3**	12	12	2	26	21
Positif H1 et H3**	2	0	0	2	0
Positif N1	3	2	1	6	0
Positif N2	2	1	0	3	0
Non sous-typé	6	4	11	21	51
<b>Négatif Influenza A</b>	<b>85</b>	<b>102</b>	<b>90</b>	<b>277 (64 %)</b>	<b>195 (76 %)</b>
<b>Nombre total de demandes d'analyse</b>	<b>142</b>	<b>157</b>	<b>134</b>	<b>433 (100 %)</b>	<b>255 (100 %)</b>

\* Il est possible que plus d'un type d'influenza soit détecté à partir d'une même soumission.

\*\* Pour certaines soumissions positives, seule l'analyse pour déterminer le type de H est affectée.

## 6 Vaccination

La vaccination reste le moyen le plus efficace et le plus rentable de prévenir et de contrôler l'Influenza en production porcine.

Les vaccins reposent principalement sur la stimulation efficace de la réponse immunitaire contre la glycoprotéine HA de surface, le principal immunogène des virus de la grippe. L'hémagglutinine (HA) est une protéine très variable qui possède environ 1700 nucléotides et un site majeur de dérive antigénique qui peut conduire à une inadéquation des vaccins. Il a été démontré que des changements dans seulement 6 positions d'acides aminés sur environ 550 répertoriés sur le HA représentent des changements antigéniques majeurs pour l'Influenza H3. Des changements d'acides aminés uniques peuvent avoir un impact significatif sur l'émergence d'une nouvelle souche antigénique<sup>9,10</sup>.

### 6.1 Vaccins commerciaux

Il existe différents vaccins sur le marché. La plupart sont des vaccins à virus inactivés entiers combinés (tués) et ils possèdent une ou plusieurs souches d'Influenza (H1N1, H3N2, H1N2). Étant donné la réglementation restrictive et fastidieuse aux États-Unis<sup>22</sup> et au Canada, il est

difficile pour les compagnies pharmaceutiques de mettre régulièrement à jour les souches d'Influenza dans ces vaccins, comme il se fait chez l'humain.

**Tableau 4. Liste des différents vaccins commerciaux disponible au Canada**

Nom	Compagnie	Vivant/Tué	Souches
PneumoSTAR SIV COMPLETE™	Elanco	Tué	H1N1, H3N2, H1N2
Flusure Pandemic™	Zoetis	Tué	H1N1
FluSure XP™	Zoetis	Tué	H1N1, H3N2
Ingelvac Provenza™	BI	Vivant	H3N2, H1N2

La recherche sur les vaccins vivants atténués contre l'Influenza a démontré à maintes reprises, par le passé, leurs innocuités générales et leurs efficacités supérieures dans des conditions expérimentales, lorsque comparée aux vaccins inactivés<sup>23</sup>. Cependant, l'utilisation de tels vaccins vivants peut entraîner des risques de réassortiment (mélange de différentes portions de deux ou plusieurs virus d'où émerge une nouvelle souche). C'est ce qui s'est produit entre le vaccin vivant modifié disponible et les souches endémiques de terrain circulant chez des porcs américains. Ceci a été rapporté grâce à l'analyse phylogénétique des séquences du génome entier<sup>24</sup>.

## 6.2 Vaccins autogènes

L'utilisation de vaccins autogènes est envisagée lorsque les vaccins commerciaux ne fournissent plus une protection adéquate. Les fabricants de vaccins autogènes ont des normes de contrôle de qualité et de sécurité rigoureuses. Cependant, il faut être conscient que l'efficacité des vaccins autogènes n'est pas validée comme c'est le cas avec un vaccin commercial.

**Tableau 5. Liste des différentes compagnies fabriquant des vaccins autogènes au Canada**

Compagnie	Technologie	Délai de production
Merck <sup>25</sup>	Sequivity : Alphavirus où la séquence du H est introduit	3 ½ mois
Gallant (IDT) <sup>26</sup>	Isolement et fabrication d'un vaccin tué avec un adjuvant à l'huile	3 mois

\*Il serait possible de faire fabriquer des vaccins autogènes aux États-Unis.

Les vaccins autogènes sont des vaccins personnalisés qui se composent des mêmes antigènes (souches de grippe) spécifiques au troupeau (homologues). Les vaccins autogènes sont approuvés pour utilisation sous la direction d'un vétérinaire. Par conséquent, un bon travail diagnostique de base, une connaissance du virus de l'Influenza A dans la zone / région et l'isolement du virus sont essentiels.

L'identification des virus circulants, leurs distributions spatiales / temporelles et leurs relations antigéniques avec d'autres souches circulantes et vaccinales sont des étapes cruciales pour développer un vaccin antigrippal efficace.

En général, chaque composante du vaccin devrait être mise à jour tous les 2 à 3 ans, avec au moins une composante mise à jour chaque année. Cette sélection des souches chez les vaccins humains fait largement défaut dans les systèmes de production animale, à l'exception de la sélection des souches vaccinales contre la grippe équine. L'OIE possède un panel d'experts qui analysent annuellement les différentes souches d'Influenza circulantes et émettent des recommandations sur la nécessité ou non de mettre à jour les souches composant les vaccins Influenza équins<sup>27</sup>.

La méthode traditionnelle est de cultiver le virus Influenza, de l'inactiver et d'y ajouter un adjuvant à base d'huile, cette technologie a fait ses preuves et c'est l'approche disponible chez Gallant (IDT). Une nouvelle technologie basée sur une particule d'ARN d'alphavirus non répliquative est maintenant disponible et simplifie le processus, car il n'est plus nécessaire de cultiver le virus. C'est l'approche disponible chez Merck et des essais sont présentement en cours dans des schémas de production au Québec.

### 6.3 Vaccination Prim-Boost

Cette stratégie consiste à choisir deux vaccins génétiquement différents ou hétérologues. La première dose est suivie d'une dose de rappel avec un vaccin différent, 2 à 4 semaines plus tard. Une sélection peut être faite à partir de deux vaccins commerciaux avec des souches différentes, un vaccin commercial et vaccin autogène ou deux vaccins autogènes avec des souches différentes. Le concept est que les deux vaccinations différentes stimuleront la réponse immunitaire aux épitopes conservés entre des souches Influenza A génétiquement différentes. Un épitope est la partie d'une molécule d'antigène (virus de l'Influenza) reconnue par le système immunitaire, à laquelle un anticorps se fixe. La vaccination hétérologue de rappel peut ainsi élargir la protection aux virus de l'Influenza porcine et réduire la quantité de vaccin à administrer<sup>28</sup>. Cette stratégie est utilisée par des systèmes de productions aux États-Unis et à petite échelle au Québec.

### 6.4 VAERD (maladie respiratoire augmentée associée au vaccin)

Lorsqu'un porc est infecté avec une souche d'Influenza qui diffère légèrement de celle qui a été utilisée dans le vaccin, il est possible que cette situation entraîne des lésions pulmonaires plus importantes (donc des porcs plus malades que s'ils n'avaient pas été vaccinés), c'est ce que l'on appelle la maladie respiratoire augmentée associée au vaccin. Il est difficile de quantifier la fréquence de ce phénomène, mais il est rarement rapporté chez les vétérinaires praticiens.

Les vaccins à virus inactivé entier peuvent fournir une protection partielle contre d'autres souches d'Influenza qui diffèrent substantiellement. Cependant, il a aussi été démontré qu'ils peuvent induire une maladie respiratoire augmentée associée au vaccin (VAERD) lorsque les porcs sont par la suite infectés par une variante antigénique du même sous-type d'hémagglutinine HA<sup>29</sup>.

La même situation peut se produire chez les porcelets provenant de portées de truies vaccinées. La vaccination des truies est une stratégie courante afin de transmettre par le colostrum, des anticorps d'origine maternelle. Bien que des titres élevés d'anticorps d'origine maternelle réduisent l'infection, la transmission et la maladie du virus homologue, il est possible que les d'anticorps d'origine maternelle soient aussi suffisants pour induire un VAERD lors d'une infection hétérologue, c'est-à-dire une souche Influenza différente, mais de la même catégorie de l'hémagglutinine HA<sup>30</sup>.

Une étude suggère que les vaccins qui ciblent la protéine HA seule pourraient être plus sujets au VAERD en raison de l'absence d'anticorps NI à protection croisée<sup>29</sup>.

### 6.5 Vaccin universel

De nouvelles approches sont explorées pour surmonter la nature très changeante du virus Influenza. Elles visent à induire une immunité croisée avec la production d'anticorps neutralisants. Ces vaccins dits « universels » sont basés sur le concept de la stimulation d'une réponse immunitaire contre les épitopes viraux conservés, ce qui réduirait la fréquence nécessaire pour

la mise à jour des vaccins et prolongerait la réponse immunitaire afin de réduire le besoin d'une revaccination<sup>31</sup>. Quoique certains progrès aient été faits en combinant des plates-formes déjà existantes, cette approche est toujours en développement.

## 6.6 Échec de la vaccination

Bien que l'immunité stérilisante soit idéale, la réalité est que ce type d'immunité vaccinale est rarement réalisable avec l'Influenza A, en raison de sa remarquable capacité d'évoluer afin d'échapper à l'immunité. Les objectifs sont alors de prévenir les maladies cliniques et réduire la réplication du virus et l'excrétion dans la mesure où les événements de transmission sont considérablement réduits sans trop provoquer de lésions pathologiques<sup>23</sup>.

Il existe de nombreux facteurs atténuants qui peuvent interférer avec les vaccins traditionnels, voici les principaux :

1. Vaccin
  - a. Mauvais arrimage antigénique (HA et NA) lors du choix des souches dans le vaccin (Mismatch).
  - b. La quantité d'antigènes et leurs balances dans les vaccins multivalents ne sont pas optimisés.
  - c. Certains antigènes peuvent entraîner une faible réponse immunitaire.
  - d. Mauvais choix des adjuvants, car certains semblent meilleurs.
2. Interaction vaccin-hôte-virus
  - a. Propension du système immunitaire à utiliser préférentiellement la mémoire immunologique basée sur une infection antérieure lorsqu'une deuxième souche légèrement différente se manifeste.
  - b. Interférence des anticorps d'origine maternelle avec le vaccin.
  - c. Maladie respiratoire augmentée associée au vaccin<sup>32</sup>.

## 7 Séquençage

Le séquençage des nucléotides du virus de l'Influenza A devient de plus en plus important à mesure que de nouveaux virus de la grippe porcine apparaissent, changent et continuent d'infecter les porcs.

Le séquençage du gène HA permet de faire des hypothèses d'origine et d'évolution qui peuvent aider à expliquer l'épidémiologie de la maladie pour une ferme, un système de production ou une zone géographique. Il permet de cibler les virus en circulation avec des changements génétiques importants. Ces différences génétiques peuvent s'observer sur des sites antigéniques clés que le système immunitaire peut ne plus reconnaître efficacement.

Il est possible de suivre l'évolution du virus Influenza A dans un troupeau au fil du temps en calculant la différence de nucléotides entre les séquences HA (pourcentage d'homologie) et de les comparer avec un taux de changement annuel théorique de 0,5 % de nucléotides chez les virus à ARN. Une approche semblable peut aussi se faire avec les acides aminés.

L'analyse phylogénétique de plusieurs virus provenant de systèmes de production apparentés a démontré la présence de plusieurs génotypes de H1 et H3 génétiquement diversifiés pouvant circuler simultanément dans un système de production. De nouveaux génotypes peuvent aussi émerger même lorsque qu'une vaccination ciblée contre le l'Influenza A H1N1 et H3N2 est en place.

Bien qu'il soit possible de séquencer tout le virus au complet, l'approche la plus fréquente est de compléter l'analyse du gène HA qui possède environ 1 700 nucléotides<sup>33</sup>. Il est alors possible de classifier les virus selon des clades<sup>34</sup> (ou famille).

**Tableau 6. Description des différents clades utilisés en Amérique du Nord<sup>20,35</sup> dans la population porcine.**

<b>Clade H1</b>	<b>Clade H3</b>
H1-α	Human-like H3
H1-β	Cluster IV
H1-γ1	Cluster IV-A
H1-γ2	Cluster IV-B
H1-pdm09	Cluster IV-C
H1-δ1a	Cluster IV-D
H1-δ1b	Cluster IV-E
H1-δ2	Cluster IV-F
H1-γ2-βlike (vaccin vivant atténué)	H3-2010.1
	H3-2010.2
	H3-CI (vaccin vivant atténué)

Le séquençage permet donc de répondre à différentes questions tel que l'origine possible, est-ce une nouvelle introduction dans l'élevage, est-ce que le virus évolue, est-ce une souche qui circule chez des voisins, dans un système de production, etc. Afin d'avoir une image plus complète, la mise en place d'une banque de données commune devient un impératif, comme il se fait présentement avec le virus SRRP au Québec.

En complément au séquençage, une comparaison des sites antigéniques clés trouvés chez le virus est un complément à la classification par clade. Ces sites antigéniques sont considérés comme étant les plus prédictifs de la protection, car ils affectent la façon dont le système immunitaire reconnaît le virus. Si ces sites sont identiques, le système immunitaire considère alors que le virus est identique.

## 8 Prévention et Contrôle à la ferme

### 8.1 Biosécurité

Comme toute autre maladie, la prévention passe d'abord par la mise en place d'excellentes normes de biosécurité. Sachant que l'Influenza peut être retrouvée dans l'air jusqu'à 2.1 km<sup>36</sup>, la localisation de la ferme s'avérera un élément important lors de nouveaux projets et on recherchera alors des endroits isolés à faible densité porcine<sup>37</sup>.

### 8.2 Traitements

Les résultats des traitements contre l'influenza chez les porcs sont mitigés. Ils consistent à donner des anti-inflammatoires afin de minimiser les symptômes et favoriser le bien-être animal. Lorsque

les signes cliniques sont plus sévères et que des infections secondaires sont observées, l'utilisation judicieuse d'un antibiotique peut être alors nécessaire.

### 8.3 Stratégie vaccinale

Il est important de travailler avec un vétérinaire afin de déterminer quelle option est la meilleure.

Il existe plusieurs vaccins commerciaux contre l'Influenza A. Ces vaccinations sont disponibles à court terme et ont subi des tests rigoureux pour prouver l'efficacité et l'innocuité. L'inconvénient de la vaccination commerciale est que les souches de l'Influenza A incluses dans les vaccins sont stagnantes et difficiles à modifier, compte tenu des réglementations.

Les vaccins autogènes « traditionnels » sont fabriqués à partir de souches identifiées dans le troupeau ou réseau de production. Il faut tout d'abord identifier les souches d'Influenza qui circulent, c'est-à-dire faire des prélèvements réguliers, faire séquencer les virus obtenus, essayer d'isoler les virus et valider si la croissance est adéquate pour la production de vaccins. Lorsque l'analyse des séquences est complétée et que l'on a validé que les souches d'intérêts peuvent être cultivées, la production de ce type de vaccins tués prend de 8 à 12 semaines. En ce qui concerne la mise à jour des souches du virus de la grippe A pour une utilisation en vaccination autogène, c'est de loin la meilleure option. L'inconvénient des vaccins autogènes est qu'il s'agit toujours d'un aspect rétrospectif et qu'il faut faire un suivi régulier des souches présentes dans le troupeau<sup>15</sup>.

Il existe une nouvelle approche pour la fabrication de vaccins autogènes où la séquence du HA est introduite dans un Alphavirus. C'est un vaccin vivant, mais qui ne se multiplie pas dans le porc et il n'est pas excrété. L'avantage de ce vaccin est qu'il n'est pas nécessaire de faire croître le virus, ce qui peut parfois être difficile, dépendamment de la souche.

Une fois que le type de vaccin à utiliser a été identifié, l'étape suivante consiste à déterminer les modalités du programme de vaccination. Le virus de l'Influenza peut circuler toute l'année, mais il est plus fréquent de l'observer à l'automne, en hiver et au début printemps. La vaccination doit être programmée afin d'augmenter la production d'anticorps avant une épidémie anticipée, sachant qu'après la vaccination, il faut de 10 à 14 jours à l'animal pour obtenir une réponse d'anticorps adéquat. Si l'animal n'a pas été préalablement vacciné contre l'Influenza A, une dose de rappel est recommandée. Le programme de vaccination peut inclure une ou plusieurs des approches suivantes :

- la vaccination des cochettes de remplacement avant la reproduction;
- la vaccination de masse du troupeau de truies à l'automne;
- la vaccination de masse trimestrielle;
- la vaccination avant la mise-bas des truies;
- sur une base limitée, la vaccination intranasale des porcelets allaitants avec un vaccin vivant modifié et la vaccination de porcelets après le sevrage.

L'objectif de la vaccination dans les élevages de truies est de stabiliser l'élevage et de sevrer des porcelets qui seront porteurs le moins possible du virus influenza et ainsi repousser le plus possible le challenge viral après la phase pouponnière. Les cohortes à faible prévalence au sevrage semblent aider du point de vue du contrôle; en dessous d'un certain niveau, cela aiderait à réduire la circulation de l'Influenza A et potentiellement empêcher la propagation du virus en pouponnière<sup>38</sup>.

## 9 Contrôle régional

Il est bien reconnu que le virus de l'Influenza A, tout comme le SRRP, peut être transmis par l'air. La détection de matériel génétique à partir de sites sous le vent a été possible jusqu'à 2,1 km. Plusieurs études épidémiologiques ont d'ailleurs trouvé une association entre la densité des exploitations porcines et la séropositivité à l'Influenza A<sup>36</sup>.

Dans une approche régionale, la vaccination devient un outil incontournable.

Chez l'humain, l'Organisation mondiale de la santé (WHO) examine la situation épidémiologique mondiale deux fois par an et, si nécessaire, recommande de nouvelles souches vaccinales conformément aux données disponibles. En général, les vaccins contre la grippe saisonnière sont trivalents, contenant un mélange de souches Influenza A et B que l'on pense les plus susceptibles de circuler au cours de la saison à venir. Des vaccins monovalents ont aussi été produits contre des souches pandémiques<sup>39</sup>. Une approche similaire n'existe pas chez l'espèce porcine, car la réglementation est exhaustive et requière la mise en place d'un modèle animal afin de démontrer l'efficacité et la sécurité du vaccin, et ce à chaque modification<sup>22,40,41</sup>. La vaccination des porcs avec des vaccins commerciaux a été utilisée avec plus ou moins de succès depuis les années 90. Au fur et à mesure que de nouvelles souches d'Influenza A ont émergé, les compagnies pharmaceutiques ont ajouté des souches contemporaines à leurs vaccins existants, sous licence commerciale, résultant en des vaccins bivalents et trivalents soigneusement équilibrés pour induire une immunité les sous-types de l'influenza A dominants. Les souches présentes dans ces vaccins commerciaux sont souvent celle qui étaient les plus importantes aux États-Unis et ce sont ces mêmes vaccins qui sont présentement vendus au Québec.

Alternativement, les vaccins autogènes contre l'Influenza A ont gagné en popularité afin de mieux correspondre aux différences antigéniques et génétiques des nouvelles souches par rapport aux souches de virus vaccinales commerciales. La décision d'utiliser un vaccin autogène est motivée par le besoin de répondre aux problèmes non résolus lors de l'utilisation de vaccins commerciaux.

L'objectif, dans une approche régionale, est d'avoir un vaccin autogène qui procurerait une bonne protection avant qu'une nouvelle souche d'Influenza frappe le troupeau. Pour se faire, il faut pouvoir utiliser des souches virales de la zone qui présentent des risques pour le troupeau (et non seulement les souches virales présentes dans la ferme). Il faut aussi avoir la possibilité de mettre à jour le vaccin en temps réel à mesure que de nouveaux virus émergent ou mutent (Dr Kevin Vilaca, 2020, South West Ontario Veterinary Services, communication personnelle).

La mise en place d'une telle approche commence par un programme de surveillance régionale et la partage sans restriction de séquences sur le territoire. L'identification des virus circulants, leurs tendances spatiales, temporelles et leurs relations antigéniques avec d'autres souches circulantes et vaccinales sont des étapes cruciales. Plus il y a d'information dans cette banque de séquences meilleurs seront les chances de développer un vaccin efficace.

Lorsque cette banque de séquence sera en place, il faudra travailler avec des spécialistes afin de pouvoir analyser les séquences et choisir les souches à introduire dans le vaccin autogène. Tout ce travail devrait être fait en étroite collaboration avec un laboratoire afin que les souches d'intérêts puissent être cultivées. Il n'est malheureusement pas possible de cultiver le virus de l'Influenza dans les laboratoires de diagnostic au Québec, ce qui est identifié comme une faiblesse sectorielle.

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) travaille et communique uniquement avec les compagnies fabriquant les vaccins. Ces compagnies (promoteurs) ont la responsabilité de prendre le leadership pour le développement du vaccin autogène, respecter la réglementation et convaincre l'ACIA du bien-fondé de leurs méthodologies dans un contexte régional, voire même provincial. Actuellement, la technologie de Sequivity, dans une approche régionale, n'est présentement pas reconnue au Canada. Elle peut être utilisée cependant dans une ferme ou un système de production.

## 10 Santé humaine

### 10.1 Transmission saisonnière

Les tendances de la grippe saisonnière chez l'humain ont suivi le "pattern" normal à l'automne et hiver 2019/2020. On observe principalement deux pics, un en automne et un autre en hiver autour de novembre-décembre et après les vacances lorsque les gens se réunissent. C'est à ce moment que l'on observe un transfert simultané chez les porcs.

La principale préoccupation est le type de virus, car certains d'entre eux sont plus susceptibles d'infecter à la fois les porcs et les humains, et l'un d'eux est la souche pandémique H1N1<sup>42</sup>.

### 10.2 Prévention chez l'humain

Afin de protéger la santé humaine et la chaîne alimentaire, certaines organisations suggèrent que tout le personnel travaillant en production porcine soit vacciné contre l'Influenza lors du rappel saisonnier à l'automne et contre tout nouveau virus de la grippe humaine A à mesure qu'ils apparaissent. La vaccination améliore la protection du personnel tout en minimisant la probabilité de transmission virale du personnel vers les porcs<sup>43</sup>.

## 11 Conclusion

Les infections respiratoires causées par le virus de l'Influenza A chez les porcs sont courantes et peuvent entraîner des pertes économiques importantes. La problématique de l'Influenza chez le porc a considérablement changé au cours des dernières années avec l'introduction de plusieurs virus d'origine aviaire et humaine, entraînant une augmentation significative de la diversité génétique virale et rendant les infections à Influenza plus difficiles à contrôler<sup>14</sup>.

L'utilisation de vaccins autogènes, que ce soit pour un contrôle à la ferme, dans un réseau de production ou bien dans un programme de contrôle régional semble porter fruit. La mise en place d'une base de données commune sur les séquences d'Influenza A est nécessaire afin de démontrer aux autorités gouvernementales la pertinence d'une telle approche à l'échelle régionale via les fabricants de vaccins. Cette base de données est d'autant plus importante qu'elle aidera à améliorer la sélection des souches Influenza à introduire dans un vaccin autogène, advenant la mise en place d'un programme de contrôle provincial.

## 12 Vision pour le futur

### 12.1 Vaccins commerciaux adaptés aux souches de virus circulantes

Il faudrait développer un système calqué sur celui de l'OMS afin de sélectionner les souches Influenza qui serviraient à la production de vaccins nationaux ou régionaux contre l'Influenza porcine. Afin d'y arriver, il faudrait que les universités, les laboratoires de diagnostic et les organisations commerciales libèrent leurs droits de propriété sur le matériel génétique du virus aux fins de la production d'un programme régional ou national de vaccination contre l'Influenza.

### 12.2 Approche une Santé (One World, One Health)

Étant donné l'aspect zoonotique, il serait judicieux de développer une approche multi-espèce qui intégrerait les réalités observées chez les humains et les animaux, en prenant en compte notamment les virus de l'Influenza qui circulent chez la volaille, le porc et les humains.

Il serait également judicieux de débloquer du financement auprès des gouvernements afin de soutenir la surveillance des souches Influenza A chez le porc et ainsi favoriser l'élaboration de stratégies vaccinales qui réduiraient les risques de problèmes sanitaires chez les porcins et possiblement chez les humains.

## Référence

1. Influenza Virus Net. Etymology of Influenza. [En ligne]. <http://www.influenzavirusnet.com/history-of-influenza.html>
2. Institute of Medicine. 2005. The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press.
3. Olsen, C.W. 2002. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Research*, 85(2) : 199-210.
4. Gramer, M. et K. Rossow. 2004. Epidemiology of swine influenza and implications of reassortment. *Allen D. Leman Swine Conference* : 69-73.
5. Wikipedia. Influenza. [En ligne]. [https://en.wikipedia.org/wiki/Influenza#Types\\_of\\_virus](https://en.wikipedia.org/wiki/Influenza#Types_of_virus)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses. [En ligne]. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
7. Torremorell, M., Allerson, M., Corzo, C., Diaz, A. et M. Gramer. 2012. Transmission of influenza A virus in pigs. *Transboundary Emerging Diseases*, 59(Suppl 1) : 68–84.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Key Facts about Swine Influenza (Swine Flu) in Pigs. [En ligne]. [https://www.cdc.gov/flu/swineflu/keyfacts\\_pigs.htm](https://www.cdc.gov/flu/swineflu/keyfacts_pigs.htm)
9. Gagné-Fortin, C. 2019. Bilan du secteur porcine 2018. MAPAQ. [En ligne]. <https://www.mapaq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/Santeanimale/ReseauPorcin/BilanRaizo-Porcine2018-Accessible.pdf>
10. Vaccine Makers Project. 2018. Animation Expedition #9 – Antigenic Shift and Drift: How Does Influenza Adapt? [En ligne]. <https://vaccinemakers.org/news-events/animation-expedition-9-antigenic-shift-and-drift-how-does-influenza-adapt>

11. Diaz, A., Perez, A., Sreevatsan, S., Davies, P., Culhane, M. et M. Torremorell. 2015. Association between Influenza A Virus Infection and Pigs Subpopulations in Endemically Infected Breeding Herds. PLoS One, Jun 15; 10(6).
12. Allerson, M.W., Davies, P.R., Gramer, M.R. et M. Torremorell. 2014. Infection dynamics of pandemic 2009 H1N1 influenza virus in a two-site swine herd. Transboundary Emerging Diseases, 61(6) : 490-499.
13. Allerson, M., Deen, J., Detmer, S.E., Gramer, M.R., Joo, H.S., Romagosa, A. et M. Torremorell. 2013. The impact of maternally derived immunity on influenza A virus transmission in neonatal pig populations. Vaccine, 31(3) : 500-5.
14. M. Torremorell. 2018. Control of Influenza Starts with the Piglet. ISU James D. McKean Swine Disease Conference : 61-63.
15. Classen, D. 2019. Influenza A: Is prime-boost a vaccination strategy for your herd? [En ligne]. <https://www.nationalhogfarmer.com/livestock/influenza-prime-boost-vaccination-strategy-your-herd>
16. Gauger, P.C., Zeller, M.A., Harmon, K.M. et J. Zhang. 2017. Influenza A Virus Update in Swine. ISU James D. McKean Swine Disease Conference : 55-64.
17. Kwit, K., Pomorska-Mól, M. et I. Markowska-Daniel. 2014. The influence of experimental infection of gilts with swine H1N2 influenza A virus during the second month of gestation on the course of pregnancy, reproduction parameters and clinical status. BMC Veterinary Research, 10 : 123.
18. Lugar, D.W., Ragland, D. et K.R. Stewart. 2017. Influenza outbreak causes reduction in semen quality of boars. Journal of Swine Health and Production, 25(6) : 303-307.
19. Gauger, P., Vincent, A.L., Harmon, K.M. et J. Zhang. 2015. Influenza A viruses in swine: diversity, diagnostics and interpretation. AASV : 493-502.
20. Gauger, P. 2020. Making sense of molecular and serological diagnostic tests for influenza A virus in swine. AASV : 3-5.
21. MAPAQ. 2019. Rapport du réseau porcin aux producteurs et intervenants. Faits saillants. Octobre à décembre
22. USDA. 2007. Veterinary Services Memorandum NO. 800.111. [En ligne]. [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/vet\\_biologics/publications/memo\\_800\\_111.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/publications/memo_800_111.pdf)
23. Vincent, A., Rajao, D., Anderson, T., Abente, E., Walia, R. et N. Lewis. 2016. Considerations for vaccines against influenza A virus in US swine. AASV : 390-396.
24. Sharma, A., Zeller, M.A., Li, G., Harmon, K.M., Zhang, J., Hoang, H., Anderson, T.K., Vincent, A.L. et P.C. Gauger. 2020. Detection of live attenuated influenza vaccine virus and evidence of reassortment in the U.S. swine population. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 32(2) : 301-311.
25. Merck. Sequivity. [En ligne]. <https://www.merck-animal-health-usa.com/sequivity>
26. Gallant Custom Laboratories. Swine Influenza Virus. [En ligne]. <https://www.gallantcustomlaboratories.com/autogenous-biologics/swine-influenza-virus-vaccine>
27. OIE. 2020. Equine influenza. [En ligne]. <https://www.oie.int/en/our-scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/equine-influenza/>
28. Van Reeth, K., Gracia, J.C.M., Trus, I., Sys, L., Claes, G., Versnaeyen, H., Cox, E., Krammer, F. et Y. Qiu. 2017. Heterologous prime-boost vaccination with H3N2 influenza viruses of swine favors cross-clade antibody responses and protection. NPJ Nature, 2 : 11.

29. Rajao, D.S., Chen, H., Perez, D.R., Sandbulte, M.R., Gauger, P.C., Loving, C.L., Shanks, G.D. et A. Vincent. 2016. Vaccine-associated enhanced respiratory disease is influenced by haemagglutinin and neuraminidase in whole inactivated influenza virus vaccines. *The journal of general virology*, 97(7) : 1489-1499.
30. Rajao, D.S., Sandbulte, M.R., Gauger, P.C., Kitikoon, P., Platt, R., Roth, J.A., Perez, D.R., Loving, C.L. et A.L. Vincent. 2016. Heterologous challenge in the presence of maternally-derived antibodies results in vaccine-associated enhanced respiratory disease in weaned piglets. *Virology*, 491 : 79-88.
31. Rajao, D. et D. Perez. 2019. Universal influenza vaccines and vaccine platforms for swine. *AASV* : 401-407.
32. Vincent A. 2017. Swine Flu vaccines. *AVIA*.
33. Bouvier, N.M. et P. Palese. 2008. The Biology of Influenza Viruses. *Vaccine*, 26(Suppl. 4) : D49-D53.
34. Rajao, D.S., Anderson, T.K., Kitikoona, P., Strattona, J., Lewis, N.S. et A.L. Vincent. 2018. Antigenic and genetic evolution of contemporary swine H1 influenza viruses in the United States. *Virology*, 518 : 45-54.
35. Anderson, T.K., Chang, J., Arendsee, Z.W. et A.L. Vincent. 2020. Swine influenza A viruses: quantifying genetic diversity with phylogenetics and the octoFLU pipeline. *AASV* : 7-10.
36. Corzo, C.E., Culhane, M., Dee, S., Morrison, R.B. et M. Torremorell. 2013. Airborne Detection and Quantification of Swine Influenza A Virus in Air Samples Collected Inside, Outside and Downwind from Swine Barns. *PLoS One*, 8(8) : e71444.
37. Poljak, Z., Dewey, C.E., Martin, S.W., Christensen, J., Carman, S. et R.M. Friendship. 2008. Prevalence of and risk factors for influenza in southern ontario swine herds in 2001 and 2003. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(1) : 7-17.
38. Torremorell, M., Chamba, F. et M. Culhane. 2017. Influenza Prevalence in Piglets at Weaning and Its Effect on Infection Dynamics and Clinical Disease after Weaning. *ISU James D. McKean Swine Disease Conference* : 48-54.
39. World Health Organisation. Influenza. [En ligne]. <https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>
40. OIE. Influenza of virus of swine. [En ligne]. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.08.07\\_INF\\_A\\_SWINE.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.07_INF_A_SWINE.pdf)
41. OIE. Tests for sterility and freedom from contamination of biological materials intended for veterinary use. [En ligne]. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/1.01.09\\_TESTS\\_FOR\\_STERILITY.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/1.01.09_TESTS_FOR_STERILITY.pdf)
42. Farmscape. 2020. Influenza Patterns Similar to Normal. [En ligne]. <https://farmscape.ca/f2ShowScript.aspx?i=27212&q=Influenza+Patterns+Similar+to+Normal>
43. AASV. AASV issues recommendations on A/H1N1 2009 pandemic influenza virus. [En ligne]. <https://www.aasv.org/shap/issues/v17n5/v17n5h1n1.htm>



Centre de développement du porc du Québec inc.  
Place de la Cité, tour Belle Cour  
2590, boulevard Laurier, bureau 450  
Québec (Québec) G1V 4M6

 418 650-2440 ■  418 650-1626

[cdpq@cdpq.ca](mailto:cdpq@cdpq.ca) ■ [www.cdpq.ca](http://www.cdpq.ca)

 @cdpqinc

