

# Infection à l'Herpèsvirus équin de type 1 et 4

Z. EL BRINI<sup>1</sup>, O. FASSI FIRHI<sup>2</sup>, R. PAILLOT<sup>3</sup>, C. LOTFI<sup>4</sup>, G. SEBBAR<sup>4</sup>, M. PIRO<sup>1</sup>

(Reçu le 18/02/2021; Accepté le 11/04/2021)

## Résumé

Les Herpèsvirus Équin de type 1 (HVE-1) et de type 4 (HVE-4) sont des agents pathogènes équins ubiquistes, engendrant chaque année des pertes économiques importantes au niveau de l'industrie équine. L'HVE-1 est responsable de plusieurs syndromes cliniques notamment des affections respiratoires, des avortements ou des mortalités néonatales et des encéphalomyélites. L'HVE-4, est quant à lui responsable d'atteintes respiratoires principalement mais aussi d'avortements sporadiques. Dans cet article nous présentons une revue bibliographique qui relate les différents aspects de la maladie, en passant par son épidémiologie, sa pathogénie et symptomatologie ainsi que ses mesures de prévention. L'objectif principal est d'aider le vétérinaire praticien à mieux comprendre la maladie afin d'avoir la bonne attitude lors du diagnostic, tout en appliquant les mesures nécessaires pour la prévention et le contrôle.

**Mots clés:** HVE-1 /HVE-4, épidémiologie, pathogénie, signes cliniques, diagnostic, traitement, prévention

## A review of equine Herpesvirus 1 and 4

### Abstract

Equine herpesvirus type 1 (EHV-1) and type 4 (EHV-4) are ubiquitous equine pathogens, causing significant economic losses in the equine industry. EHV-1 is associated with several clinical forms of disease, including respiratory infection, infectious abortion, neonatal death and equine herpesvirus myeloencephalopathy (EHM). Whereas EHV-4, is predominantly associated with respiratory disease but can cause sporadic cases of abortion. The current review covers the different aspects of the disease, including its epidemiology, pathogenesis, clinical signs and preventive measures. The aim of this paper is to help the veterinarian to understand the disease in order to establish the required preventive and control measures.

**Keywords:** EHV-1/EHV-4, epidemiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention

## INTRODUCTION

Les herpèsvirus équins (HVEs) sont des pathogènes qui circulent dans le monde entier (Slater, 2007). Les chevaux sont les hôtes naturels de cinq herpèsvirus, trois appartiennent à la sous-famille des Alphaherpesvirus; HVE-1 ou virus de l'avortement équin, HVE-3 responsable de l'exanthème coïtale et HVE-4 aussi connu sous le nom de virus de la rhinopneumonie équine (Barrandeguy and Thiry, 2012; Davison *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2013). Les deux autres herpèsvirus appartiennent à la sous-famille des Gamma-herpesvirus (Davison *et al.*, 2009); HVE-2, responsable des infections de voies respiratoires supérieures, de kérato-conjonctivite et associé à des baisses des performances (Borchers *et al.*, 2006a) et HVE-5, rapporté dans l'étiologie de la fibrose pulmonaire équine (Williams *et al.*, 2007).

Parmi ces herpèsvirus, l'HVE-1 et l'HVE-4 représentent les virus les plus importants en raison de leur impact négatif sur le bien-être du cheval, des pertes économiques qu'ils engendrent ainsi que par la diversité de leur présentation clinique (Allen *et al.*, 2004). Jusqu'en 1981, ils ont été considérés comme deux sous-types d'un même virus, HVE-1, vue leur similarité génétique et antigénique (Studdert *et al.*, 1981). Cependant, grâce au progrès de la génétique moléculaire, et spécialement la PCR (Polymérase Chain Reaction ou Amplification en Chaîne par la Polymérase), de nombreuses différences dans leur génome ont été mises en évidence, ce qui a permis de les classer en 2 virus différents (Pronost *et al.*, 2010).

L'HVE-1, responsable d'affections respiratoires, d'avortements, de mortalités néonatales et de troubles neurolo-

giques (Slater, 2007), est généralement appelée l'herpèsvirus équin des encéphalomyélopathies (EHM: Equine Herpesvirus Myeloencephalopathy). Tandis que l'HVE-4 est plus incriminé dans les atteintes respiratoires et sporadiquement des avortements (Slater, 2007).

Ces deux virus, comme tous les herpèsvirus, se caractérisent par leur capacité à établir un état de latence à vie chez l'hôte dès la première infection. Par conséquent, une réactivation du virus latent, lors d'un stress ou de certain traitement médicamenteux, peut conduire en plus d'une manifestation clinique chez l'animal porteur, à une excrétion de virus infectieux pouvant conduire à l'infection de sujets susceptibles (Slater, 2007).

Cet article est une synthèse sur les aspects étio-pathogéniques, cliniques, diagnostic, thérapeutique et préventifs des affections associées à l'HVE-1 et l'HVE-4. Le but principal est d'actualiser et de synthétiser les connaissances actuelles associées à ces atteintes virales afin de mieux les cerner et les prévenir pour réduire les pertes économiques qui y sont associés et améliorer la santé des équidés.

## ÉTIOLOGIE

L'HVE-1 et l'HVE-4 sont inclus dans le genre Varicellovirus, sous-famille des Alphaherpesvirinae et la famille des Herpesviridae (Davison *et al.*, 2009). Ils sont composés d'une molécule d'ADN linéaire double brin de type D, d'une taille de 150,2 kb (kilobase) pour l'HVE-1 et 145,6 kb pour l'HVE-4 avec une composition de 56,7 % et 50,5 % de Guanine et Cytosine, respectivement (Roizman *et al.*, 1981). Le génome viral est composé d'une séquence longue unique (UL) et une séquence courte unique (US),

<sup>1</sup> Département de médecine, chirurgie et reproduction, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat, Maroc

<sup>2</sup> Département de microbiologie, d'immunologie et des maladies contagieuses, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat, Maroc

<sup>3</sup> School of Equine and Veterinary Physiotherapy, Writtle University College, Writtle, United Kingdom

<sup>4</sup> Société des Productions Pharmaceutiques et Biologiques Vétérinaires (Biopharma), Rabat, Maroc

ils sont entourées pas deux régions de répétition appelés TRL (région de répétition terminale de la séquence longue) et IRL (région de répétition interne de la séquence longue) (Telford *et al.*, 1998; 1992) 112398 bp. Leur génome contient 76 cadres de lecture ouverts uniques (ORF, Open Reading Frames), avec un potentiel de codage pour 77 protéines différentes. Cependant, le nombre réel d'ORF est de 79 pour HVE-4 et 80 pour HVE-1, en raison de la duplication de trois gènes pour l'HVE-4 et quatre pour l'HVE-1 (Allen *et al.*, 2004).

Les deux virus présentent des similarités sur le plan de la séquence nucléotidique allant de 55 à 84% mais aussi avec une identité de séquence d'acides aminés allant de 55 à 96% (Telford *et al.*, 1998) 112 398 bp. Malgré cela, les différences génétiques existantes sont suffisantes pour donner lieu à des différences majeures sur le plan pathogénique. Alors que les infections à HVE-4 se limitent généralement aux voies respiratoires supérieures, l'infection par l'HVE-1 peut aller d'une légère rhinopneumonie à l'avortement chez la jument gravide ou à une encéphalomyélopathie mortelle (Patel and Heldens, 2005). La différence de virulence entre les souches de l'HVE-1, induisant avortement ou EHM, a été déterminée en 2006 par Nugent *et al.* (Nugent *et al.*, 2006). Les atteintes neurologiques sont plus associées à un polymorphisme nucléotidique (polymorphisme d'un seul nucléotide; PSN) dans le gène de la polymérase virale (ORF 30).

L'échange d'adénine (A, non neurogène) en guanine (G, neurogène) à la position nucléotidique 2254 entraîne un changement de N (asparagine) en D (acide aspartique) à la position d'acide aminé 752 (Fritsche and Borchers, 2011; Goodman *et al.*, 2007; Lechmann *et al.*, 2019; Nugent *et al.*, 2006). En conséquence, les souches d'HVE-1 avec le génotype A2254 (D752) sont liés à des infections non neuropathogènes (NNP), alors que les souches avec le génotype muté G2254 (N752) sont potentiellement neuropathogène (NP). Cette mutation peut être lié à la haute intensité et la longue durée de virémie, qui conduit à un risque plus élevé de développement des signes neurologiques (Allen and Breathnach, 2010; Yamada *et al.*, 2008) 2010; Yamada *et al.*, 2008. Toutefois, malgré que les virus du génotype D752 soient plus fréquemment associés à l'EHM, les virus à génotype N752 sont aussi pathogène. En effet, ils ont été responsables d'environ 81% à 98% des épizooties d'avortement aux États-Unis, au Royaume-Uni et dans d'autres pays et de 15% et 26% des atteintes neurologiques (Pusterla *et al.*, 2009a). Par ailleurs, une étude récente réalisée par Sutton *et al.* (Sutton *et al.*, 2019) sur 137 souches collectées entre 2009 et 2018, ils ont trouvé que les souche A2254 ont été significativement associées aux cas d'avortements. Alors qu'aucune corrélation significative n'a été prouvée entre les souches neuropathogène G2254 et la forme neurologique. En conséquence la désignation «neuropathogène / non neuropathogène» couramment utilisée n'est pas toujours appropriée (S. Pronost *et al.*, 2010; Sutton *et al.*, 2019).

Ces herpèsvirus sont peu résistants dans le milieu extérieur, ils sont sensibles à la chaleur, aux solvants lipidiques, aux détergents et aux désinfectants usuels (Doll *et al.*, 1959). Il a été démontré expérimentalement que l'HVE-1 peut persister pendant 7 à 35 jours s'il est séché à température ambiante sur du papier, du bois, des cordes, de la toile de jute ou sur des crins des chevaux (Doll *et al.*, 1959).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'HVE-1 et l'HVE-4 sont des agents pathogènes omniprésents dans les populations de chevaux du monde entier (Allen and Bryans, 1986). Cependant, leur épidémiologie est compliquée par plusieurs facteurs; leur capacité à établir un état de latence à vie (Paillot *et al.*, 2008), leur similitude antigénique, mais aussi par l'introduction de la vaccination (Patel and Heldens, 2005). En 1993, Crabb et Studdert (Crabb and Studdert, 1993) ont relevé le défi par la mise en évidence d'une glycoprotéine, gG, qui a permis la distinction entre les infections à l'HVE-1 et l'HVE-4 grâce à une ELISA type spécifique. Ainsi en se basant sur cette technique, la séroprévalence de l'HVE-1 a été rapportés entre 6,1% et 33,3% et plus de 90% pour l'HVE-4 (Ataseven *et al.*, 2009; Crabb *et al.*, 1995; Dunowska *et al.*, 2015; Sáenz *et al.*, 2008). Au Maroc, une étude en cours de publication a montré une séroprévalence de 17,5% pour l'HVE-1 et 100% pour HVE-4 (El brini *et al.* 2021, en cours de publication). Cette haute prévalence de l'HVE-4 par rapport à l'HVE-1 a été démontré dans la totalité des enquêtes sérologiques menées dans les différents pays. Cette différence d'incidence n'est pas complètement élucidée. Cependant, il semble être expliqué par l'occurrence des infections à HVE-4 tout au long de l'année, alors que l'infection à HVE-1 se produit principalement en hiver (Matsumura *et al.*, 1992). D'autant plus, Crabb *et al.* (Crabb *et al.*, 1995) suggèrent que la réactivation et/ou la réinfection par l'HVE-1 est moins fréquente et par conséquent la réponse anticorps diminue probablement avec le temps.

La présence des virus latents a été aussi rapportée dans plusieurs études. L'HVE-1 latent a été mis en évidence entre 3.3% et 88% des cas (Allen, 2006, p. 200; Bueno *et al.*, 2020; Edington *et al.*, 1994; Pusterla *et al.*, 2012, 2010). La différence de prévalence peut être expliquer par la différences des populations de chevaux prélevés, l'origine géographiques et les mesures de gestion au sein de chaque population (Pusterla *et al.*, 2010). Cette différence peuvent être aussi attribuée à la technique utilisée, le tissu prélevé ou à des facteurs encore inconnue lié au virus ou à l'hôte qui peuvent déterminer le site de latence après à la primo-infection (Bueno *et al.*, 2020; Lunn *et al.*, 2009). Cependant, pour des fins pratique, les cliniciens doivent présumer que la majorité des chevaux sont infectés de manière latente par HVE-1 (Lunn *et al.*, 2009). Pour l'HVE-4, Pusterla *et al.* (Pusterla *et al.*, 2012) as well as from the trigeminal ganglia (TG) ont rapporté une prévalence de 82,8%.

## Transmission

La transmission du virus se fait à travers les voies respiratoires supérieures après un contact avec des sécrétions respiratoires de chevaux en phase active d'excrétion virale (i.e. en phase aiguë de la maladie ou après réactivation), mais aussi par le contact direct, à travers les voies oro-nasale, avec un avorton, les membranes fœtales et le liquide amniotique qui contiennent généralement une grande quantité du virus infectieux (Slater, 2007). La présence d'HVE-1 a également été rapportées dans le sperme et les testicules d'étalons infectés, mais aucune transmission vénérienne n'a été signalée ou démontrée à ce jour (Walter *et al.*, 2012). Récemment, Dayaram *et al.* (Dayaram *et al.*, 2017) ont démontré que l'HVE-1 reste stable et infectieux

dans l'eau sous différentes conditions de pH, salinité, température et turbidité pour une durée supérieure à une semaine. L'HVE-1 et l'HVE-4 sont hautement contagieux, avec des taux d'infectiosité allant jusqu'à 100 % en contact avec des individus sensibles (Allen *et al.*, 2004). La durée et la quantité d'excrétion à partir des voies respiratoires dépendent principalement du statut immunitaire au moment de l'infection (Allen *et al.*, 2004). Par exemple, chez les chevaux naïfs exposés pour la première fois à l'HVE-1 ou à l'HVE-4, l'excrétion virale par les voies respiratoires peut durer jusqu'à 15 jours après l'infection avec une charge virale très élevée de l'ordre de  $10^6$  ufp (unité formant plages ou pfu plaque forming units) / écouvillon (Burrows and Goodridge, 1972). Alors que chez des chevaux déjà exposés, ou après une réactivation du virus latent, la durée d'excrétion est plus transitoire (deux à quatre jours) et de moindre ampleur ( $10^2$  à  $10^5$  pfu / écouvillon) (Burrows and Goodridge, 1975). Les poulains, peuvent être infectés dès les premiers jours de leur vie. La présence d'HVE-1 a été démontrée par PCR chez des poulains dès 22 jours d'âge et dès 11 jours pour HVE-4 (Foote *et al.*, 2006).

La transmission du virus passe aussi par des juments asymptomatiques, suite à une réactivation du virus latents, à leurs poulains pendant les périodes de pré-sevrage et / ou de sevrage et par la suite des poulains à leur congénère. Par conséquent, les juments sont des actrices importantes dans ce cycle endémique de transmission silencieuse à chaque saison de poulinage, malgré l'introduction de la vaccination (Allen *et al.*, 2004; Foote *et al.*, 2006).

### Établissement de la latence

L'infection de l'épithélium respiratoire et la réplication virale sont suivies du développement d'un état de latence dont le mécanisme moléculaire et physiologique exacts n'est pas encore totalement élucidé (Oladunni *et al.*, 2019; Paillot *et al.*, 2008) (Figure 1). Le virus latent se retrouve au niveau du ganglion trigéminal (Borchers *et al.*, 1999, 1997; Slater *et al.*, 1994), des tissus lymphoïdes drainant l'appareil respiratoire, ainsi que dans les leucocytes circulants mais non reconnus par le système immunitaire engendrant un phénomène d'échappement immunitaire (Carvalho *et al.*, 2000; Chesters *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1998; Welch *et al.*, 1992) an improved polymerase chain reaction (PCR). Pendant cette phase, l'expression du génome virale est réprimée. Cependant, un seul ARN viral est transcrit, appelé transcrit associé latent (LAT) et le reste du génome s'associe à des histones non-acétylées sous une configuration circulaire avec une absence totale de signes cliniques, d'excrétion ou de virémie (Paillot *et al.*, 2008).

### La réactivation

Périodiquement, une réactivation des virus HVE-1 et l'HVE-4 latents peut entraîner une excrétion du virus dans les voies respiratoires et potentiellement infecter les chevaux susceptibles au contact (Allen *et al.*, 2004) (Figure 1). Cette réactivation, qui reste encore largement méconnue, peut avoir lieu dans les conditions naturelles à la suite d'un stress (e.g. transport, manipulation, changement de box et sevrage), ou suite à l'administration d'une dose élevée de corticostéroïdes (10 fois la dose thérapeu-

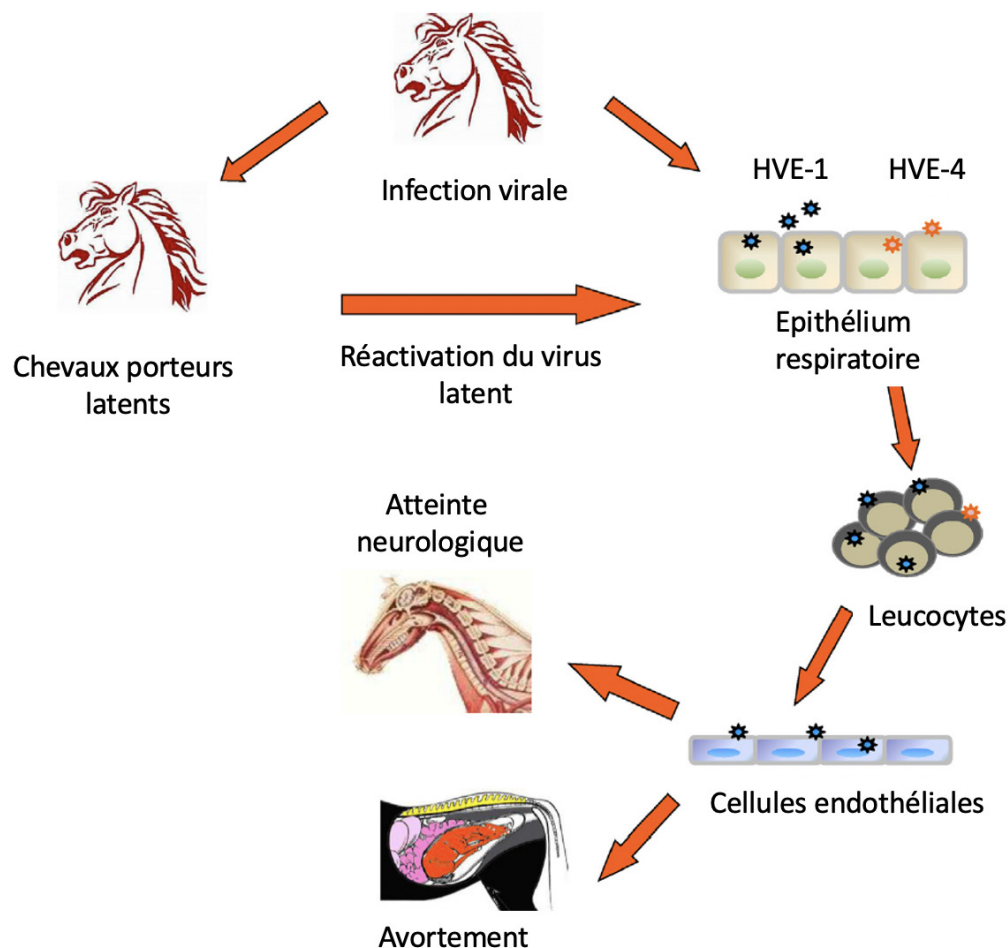


Figure 1: Cycle de réplication de l'HVE-1 et HVE-4 chez les chevaux (Ma *et al.*, 2013)

tique) (Edington *et al.*, 1985; Slater *et al.*, 1994). Pendant cette réactivation, les chevaux constituent des excréteurs silencieux, asymptomatiques (Edington *et al.*, 1985), ne présentant aucun signe clinique apparent, mais pouvant engendrer l'apparition de la maladie dans des populations fermées et le maintien du cycle d'infection endémique (van Maanen, 2002).

Pour l'HVE-1, l'avortement ou l'apparition de signes cliniques neurologiques peuvent survenir suite à la réactivation locale du virus latent dans les lymphocytes qui se trouveraient au niveau des vaisseaux sanguins de l'utérus, du placenta ou dans le SNC, provoquant une infection des cellules endothéliales et par conséquent une thrombo-ischémie tissulaires (Smith, 1997; Smith *et al.*, 1996) beta and gamma-herpesvirus. The alpha-herpesvirus, equid herpesvirus-1 (EHV-1. Dans ces cas, la maladie apparaît sans infection respiratoire ni excrétion virale ou virémie. De telles réactivations pourraient expliquer les avortements sporadiques et également les avortements qui surviennent plusieurs semaines ou plusieurs mois après la fin de la virémie (Slater, 2007).

## PATHOGÉNIE

A la suite de l'inhalation d'aérosols ou du contact oro-nasale avec des fomites infectés et en l'absence d'anticorps neutralisants dans le mucus respiratoire, l'HVE-1 et l'HVE-4 peuvent entrer et se multiplier rapidement dans les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures (site de répllication primaire), respectivement par fusion au niveau de la membrane plasmatique ou par voie endocytaire (Azab *et al.*, 2013; Paillot *et al.*, 2008). Cette répllication virale provoque une érosion de l'épithélium respiratoire due à une nécrose cellulaire et une réponse inflammatoire aigüe, ainsi que l'excrétion du virus au niveau des sécrétions respiratoire

(Paillot *et al.*, 2008). L'HVE-1 se propage rapidement de l'épithélium respiratoire aux cellules de la lamina propria sous-jacente, aux leucocytes mononucléés, principalement les monocytes et T lymphocytes (Poelaert *et al.*, 2019). Ainsi, dans les 48 heures qui suivent l'infection le virus peut être détecté dans les nœuds lymphatiques drainant les voies respiratoires (Slater, 2007) et aussi au niveau du nerf trijumeau et du ganglion trigéminal; le deuxième site de latence (Slater *et al.*, 1994). Les nœuds lymphatiques sont le lieu d'amplifications secondaires avec par la suite une libération de lymphocytes infectés, (T CD5+/ CD8+) dans la circulation sanguine représentant la virémie leucocytaire ou virémie cellulaire (Allen *et al.*, 2004). Cette virémie permet le transport du virus, au sein de leucocytes infectés, aux sites d'infection secondaire (e.g. SNC et système reproducteur). En effet, le contact entre les leucocytes infectés et de l'endothélium vasculaire peut entraîner l'infection des cellules endothéliales, induisant une inflammation, une thrombose et une nécrose (Pusterla and Hussey, 2014). Il s'en suit l'apparition des manifestations secondaires de la maladie comme principalement l'avortement, les atteintes néonatales, l'encéphalomyélite et la chorio-rétinopathie.

Chez la jument gravide, l'infection des cellules endothéliales de l'endomètre induit une vascularite, des infarctus au niveau des microcotylédons, une infiltration péri-vasculaire et une propagation transplacentaire du virus aux sites des lésions vasculaires (Smith and Borchers, 2001). Ceci provoque un décollement du placenta et un avortement avant même que le virus n'atteigne le fœtus (Smith *et al.*, 1992). Dans certains cas, l'infection à HVE-1 ne provoque que des lésions légères, ne conduisant pas à un avortement immédiat, en revanche le virus peut atteindre le fœtus et se multiplie hautement au niveau des tissus fœtaux (Smith *et al.*, 1993; Smith and Borchers, 2001) (Figure 2). Cette dif-

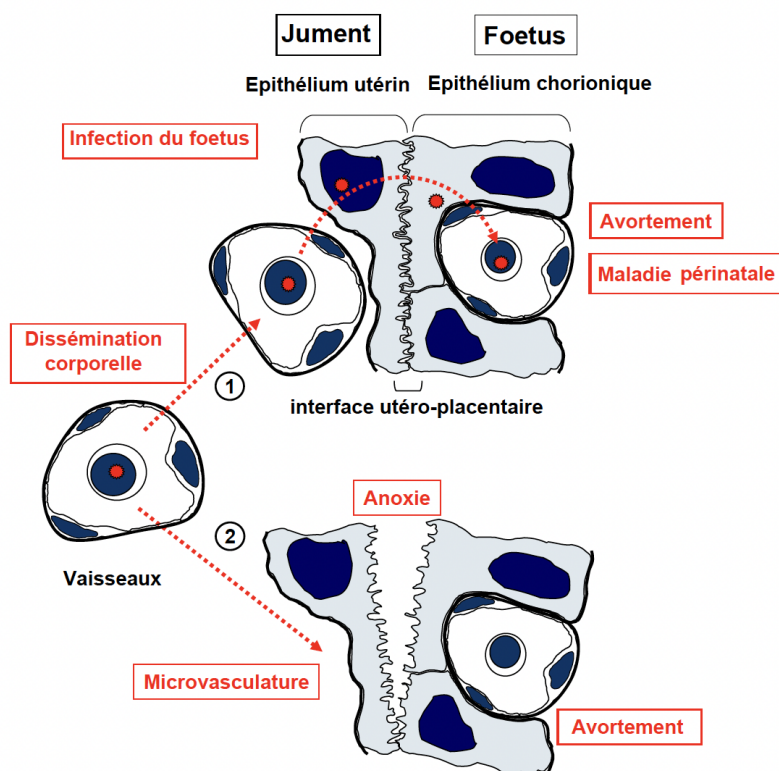


Figure 2: Transmission de l'HVE-1 d'une jument gestante à son fœtus (Paillot *et al.*, 2008). (1) Les lymphocytes maternels infectés par l'HVE-1 atteignent les capillaires de l'endomètre. L'HVE-1 se propage par contact de cellule à cellule au fœtus pour infecter les lymphocytes fœtaux. (2) L'infection ces cellules endothéliales de l'endomètre induisant une séparation prématurée du placenta et du fœtus (anoxie)

férence d'issue des infections à l'HVE-1 dépend principalement du virus mais aussi de l'hôte (Gardiner *et al.*, 2012). La pathogénie des atteintes neurologiques implique également l'infection des cellules endothéliales. Edington *et al.* (1986) avaient introduit le terme «accident vasculaire cérébral» comme une description des événements physiopathologiques conduisant à la encéphalomyélopathie. Les chevaux atteints (naturellement ou expérimentalement) d'une maladie du SNC suite à une infection par l'HVE-1 développent systématiquement une vascularite, avec ou sans hémorragie locale et des nécroses thrombo-ischémiques dans le cerveau et/ou la moelle épinière (Allen *et al.*, 2004). Par conséquent, les symptômes cliniques varient, et dépendent de la partie atteinte, entre une légère parésie postérieure à une quadriplégie (Slater, 2007). Il a été aussi rapporté que la réponse immuno-pathologique qui accompagne l'infection par HVE-1 des cellules endothéliales vasculaires peut jouer un rôle dans la pathogenèse des atteintes du SNC à HVE-1 (Borchers *et al.*, 2006b; Goehring *et al.*, 2005; Slater, 2007).

En plus des avortements et des atteintes neurologiques, l'infection à HVE-1 peut entraîner également des chorio-rétinopathies, provoquant des lésions permanentes chez une proportion importante de chevaux infectés. Il a été démontré que 50 à 90% des chevaux infectés expérimentalement développent des lésions chorio-rétiniennes (Hussey *et al.*, 2013).

La pathogenèse détaillée des infections à l'HVE-4 n'a pas été complètement élucidée mais les mécanismes sont probablement très proches de ceux décrits pour l'HVE-1 (Slater, 2007). Cependant, la pathogénicité, l'étendue de la réplication virale et la destruction tissulaire sont bien inférieures à celles observées pour l'HVE-1 (Allen *et al.*, 2004). En effet, l'infection par HVE-4 reste limitée aux voies respiratoires supérieures dans la grande majorité des cas. La virémie leucocytaire est extrêmement rare et ne semble pas être une caractéristique constante de l'HVE-4. En conséquent, HVE-4 n'est qu'occasionnellement associé à l'avortement et rarement aux troubles neurologiques (Osterrieder and Van de Walle, 2010). Cependant, des études *in vitro* ont démontré que l'HVE-4 était également capable d'infecter les cellules endothéliales (Osterrieder and Van de Walle, 2010). *In vivo*, les infections des cellules endothéliales par l'HVE-4 a été aussi rapporté chez un poulain lors d'une atteinte pulmonaire mais également des avortons (Allen *et al.*, 2004). En ce qui concerne la latence, elle est établie exclusivement dans les cellules neuronales (Osterrieder and Van de Walle, 2010).

## SIGNES CLINIQUES

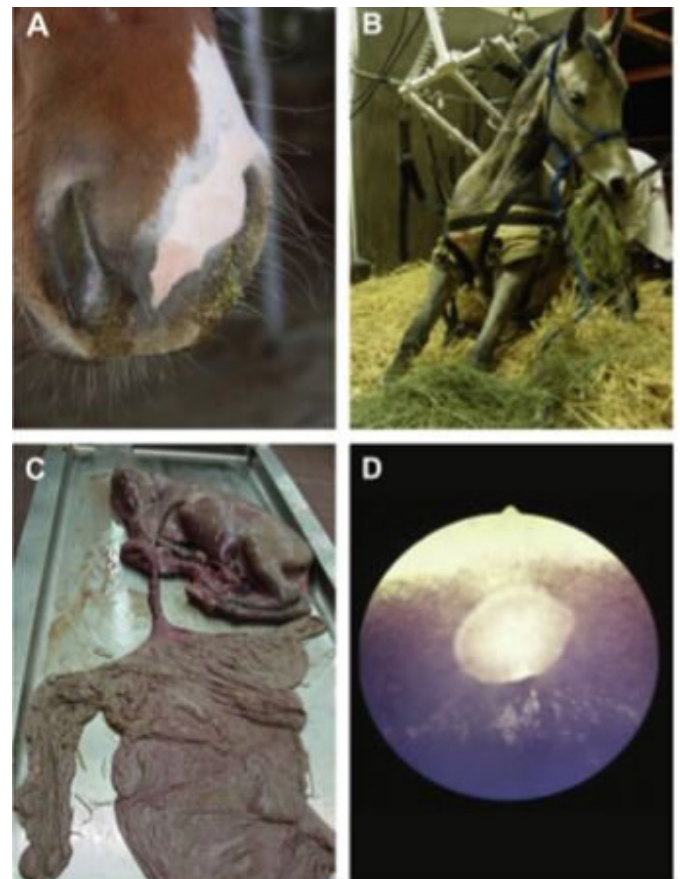
### Infections Respiratoires

L'HVE-1 et l'HVE-4 entraînent principalement une atteinte des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite et trachéobronchite). Cependant, le tableau clinique est variable due à la différence des souches virales, la dose infectieuse et l'immunité de l'hôte au moment de l'infection (Allen *et al.*, 2004). Chez les chevaux précédemment infectés, les signes cliniques respiratoires peuvent être de gravité minimale et de courte durée ou ils peuvent être complètement subclinique (Allen *et al.*, 2004). Cependant, chez les nouveaux nés, les immunodéprimés ou des jeunes

chevaux (immunologiquement naïfs) les signes cliniques peuvent être sévères et de longue durée. Ils sont caractérisés par de la fièvre, une dépression, une anorexie, une toux et des écoulements oculaires et nasaux qui progressent souvent de séreux à mucopurulent (Photo, A). Les chevaux développent généralement une lymphadénopathie importante des ganglions lymphatiques des voies respiratoires (notable au niveau des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires) qui s'accompagne d'une lymphopénie et d'une neutropénie et dure plusieurs jours (Pusterla and Hussey, 2014). Une bronchopneumonie bactérienne peut être observée suite à l'infection virale (Slater, 2007). Contrairement à la grippe équine, la toux ne représente pas un signe clinique systématique en cas d'infection par L'HVE-1 et 4. Les données expérimentales et sur le terrain suggèrent que la fréquence, la gravité et la durée de la toux sont largement déterminées par le management de l'écurie et des chevaux, particulièrement une mauvaise l'hygiène de l'air et le non-respect du repos nécessaire pour une bonne convalescence (Mumford and Rosedale, 1980). Certains chevaux peuvent développer une baisse de performance prolongée même après guérison, ce qui engendrerait des effets néfastes à long terme sur les performances sportives (Slater, 2007).

### Avortement et mortalité néonatale

L'HVE-1 est considéré comme l'une des principales causes d'avortements infectieux chez les chevaux (Smith *et al.*, 2003). Ces avortements surviennent sans prodrome (souvent et spontanément) et généralement vers le troisième trimestre de gestation. La plupart se produisent d'une manière sporadique un mois ou des années après la primo-infection de la jument (Crabb and Studdert, 1995). Il est



**Figure 3: Signes cliniques associés à HVE-1. (A) Maladie respiratoire. (B) Maladie neurologique. (C) Avortement. (D) Chorio-rétinopathie (Pusterla and Hussey, 2014).**

suggéré que ces avortements font suite à une réactivation à partir du virus latent plutôt que d'une nouvelle infection (Allen *et al.*, 2004). Toutefois, des vagues d'avortements collectifs ont été historiquement décrites suite au transmission horizontale et d'épizooties d'HVE-1 (Mumford *et al.*, 1987). Ces vagues d'avortement, ou «abortion storm» en anglais, étaient associées à des conditions à risques, tel que la gestion de l'écurie, du statut immunitaire et des facteurs viraux. Depuis l'introduction de la vaccination contre la rhinopneumonie à la fin des années 1980 et l'amélioration des conduites d'élevage, ces vagues d'avortement liées aux épizooties d'HVE-1 sont moins fréquentes et de moindre ampleur. Le fœtus est généralement expulsé dans son placenta et enveloppé dans sa membrane amniotique (Allen *et al.*, 2004). Cependant, la jument peut donner naissance à un poulain vivant mais faible présentant une détresse respiratoire, de la fièvre, une incapacité à téter, de la diarrhée avec une leucopénie et sans réponse au traitement. Ces poulains meurent généralement dès les premiers jours de leur vie ou au plus tard à 2 semaines d'âge suite à une pneumonie par surinfection bactérienne (Slater, 2007). Le moment d'infection du poulain n'est pas totalement connu. Les poulains peuvent être infectés in utero ou immédiatement après le poulinage par leur propre mère (Slater, 2007) (Photo, C). Après l'avortement, ces juments peuvent concevoir rapidement et produire des poulains normaux (Schulman *et al.*, 2013) et elles avortent rarement d'une infection à HVE-1 au cours des années suivantes, mais peuvent éventuellement être réinfectées et avorter à nouveau par la suite (Allen *et al.*, 2004).

L'HVE-4 ne provoque qu'accidentellement des avortements (Allen and Bryans, 1986) ou des atteintes néonatales (O'Keefe *et al.*, 1995). La présentation clinique de ces affectons est similaire à celle de l'HVE-1.

### La forme neurologique

L'encéphalomyélopathie herpétique équine (EHM) est la dénomination de la pathologie nerveuse d'origine virale causée principalement par l'HVE-1 (Allen *et al.*, 2004), et très rarement par l'HVE-4 (van Maanen *et al.*, 2000; Verheyen *et al.*, 1998). L'incidence de cette maladie est en hausse en raison de la haute prévalence de la souche neurogène (Smith *et al.*, 2010), mais aussi par l'amélioration des connaissances et des techniques de prélèvement et de diagnostic. Elle survient souvent sous forme d'épizootie et peut atteindre les mâles comme les femelles et tous les statuts physiologiques (Slater, 2007). Toutefois, les chevaux de moins de 3 ans ne développent pas de maladie neurologique alors que les femelles et les chevaux âgés ont tendance à être plus sévèrement atteints (Goehring *et al.*, 2006). En effet, un ensemble de facteurs, à la fois endogènes et exogènes, sont impliqués dans l'occurrence et la gravité de l'EHM. Ces facteurs incluent: l'intensité et la durée de la virémie associée à la fois à la souche virale et à l'immunité de l'hôte, l'amplitude de l'infection des cellules endothéliales, la susceptibilité de l'hôte à la vasculopathie et à d'autres facteurs encore inconnus (Goehring *et al.*, 2010). La fièvre a été répertoriée comme l'un des signes cliniques le plus constant suite à une infection par HVE-1 dans plusieurs épizooties d'EHM. L'intervalle entre la première détection de fièvre et le développement des signes

neurologiques varient entre 4 à 9 jours. Les déficits neurologiques apparaissent après la virémie cellulaire, généralement entre 1 à 4 jours après la disparition du deuxième pic fébrile dans le profil de température biphasique détecté chez les chevaux infectés par l'HVE-1 (Dunowska, 2014) et atteignent leur intensité maximale en deux à trois jours de leur l'apparition (Allen *et al.*, 2004). Les signes cliniques vont d'une ataxie légère et temporaire à une tétraplégie avec une incontinence urinaire, entraînant souvent l'euthanasie (Photo, B). Généralement, la moelle épinière caudale est la plus touchée, entraînant une faiblesse des membres postérieurs, un dysfonctionnement de la vessie, une paralysie de la queue et parfois une hypoesthésie ou anesthésie périnéale (Pusterla and Hussey, 2014; van Maanen, 2002). Les cas graves d'EHM peuvent montrer une parésie, une paralysie ou même une tétraplégie. Moins fréquemment, les chevaux atteints d'EHM peuvent développer une atteinte corticale du tronc cérébral ou vestibulaire caractérisée par une dépression, un décubitus, une inclinaison de la tête, une ataxie et des déficits des nerfs crâniens (Pusterla and Hussey, 2014). Le pronostic est défavorable pour les chevaux en décubitus qui développent généralement des complications mortelles.

### La forme oculaire

L'infection par l'HVE-1 peut également provoquer une atteinte oculaire, qui se manifeste par une uvéite ou des lésions chorioretiniennes en forme de «fusil de chasse» chez une proportion importante de chevaux infectés (Hussey *et al.*, 2013; Paillot *et al.*, 2008). Les lésions peuvent être focales, multifocales ou, rarement, diffuses, affectant l'ensemble de l'œil. Cliniquement, seules les lésions diffuses ont un impact significatif et entraînent une perte de vision (Hussey, 2019) (Photo, D).

### Autres formes: Forme vasculotrope pulmonaire

C'est une forme sporadique d'infection à HVE-1 chez les jeunes adultes dans laquelle la cible principale est l'endothélium pulmonaire. L'apparition de la maladie est soudaine et son évolution est rapide. Cette forme est caractérisée par une vascularite, une hémorragie et un œdème pulmonaire. Les chevaux gravement atteints peuvent être retrouvés morts (Del Piero and Wilkins, 2001).

## DIAGNOSTIC

### Diagnostic clinique

Une anamnèse complète et un examen clinique vigoureux sont indispensables mais ils ne peuvent pas fournir un diagnostic de certitude lors des maladies associées aux infections herpétique (Slater, 2007). Lors d'une atteinte respiratoire, les signes cliniques sont similaires à ceux causés par plusieurs pathogènes respiratoires viraux et bactériens et parfois les signes sont discrets ou absents (Powell, 1991). Quant à l'avortement et l'EHM, ils apparaissent généralement sans signes annonciateurs, à l'exception de l'hyperthermie qui peut toutefois rester inaperçue si les chevaux ne sont pas suivis. Cependant, Les signes clinique qui peuvent être évocatrice d'une infection à l'HVE-1 sont rares (Slater, 2007). De ce fait, un examen para-clinique est primordial pour confirmer une atteinte à HVE.

## Prélèvements

Le moment du prélèvement et le choix des animaux à prélever sont essentiels pour l'établissement d'un diagnostic précis (Perkins *et al.*, 2009; Powell, 1991). Lors d'épizooties, il faut prélever les chevaux fébriles qui peuvent par la suite développer des signes cliniques évocateurs ou/et même les chevaux en contact direct qui peuvent être des porteurs asymptomatiques (Balasuriya *et al.*, 2015). Il est particulièrement important que les écouvillons nasopharyngés et/ou nasaux soient prélevés, le plutôt possible, au cours de la phase aiguë de l'infection respiratoire (1 à 5 jours post infection), étant donné que l'excrétion virale des voies respiratoires peut-être de courte durée (<10 jours après l'infection) ou intermédiaire. Ceci est particulièrement important dans les cas suspects d'EHM dans lesquels des signes neurologiques apparaissent vers la fin de la phase virémique, où l'excrétion virale est minime ou carrément absente (Balasuriya *et al.*, 2015).

En cas de suspicion d'une infection à HVE, Il est recommandé de prélever les échantillons suivants (Dunowska, 2014):

- Des écouvillons nasaux ou nasopharyngés pour la détection de l'excrétion virale / isolement du virus,
- Du sang sur tube sec en phase aiguë et en convalescence pour la sérologie (mise en évidence d'une séroconversion),
- Du sang total sur tube avec un anticoagulant pour la détection de la virémie cellulaire.

Lors d'avortement ou de mortalités néonatales, les organes de choix à prélever post-mortem sont principalement le poumon, le foie et la rate, si la présentation de l'ensemble du fœtus n'est pas possible. Ces échantillons se caractérisent par la haute concentration du virus (Gardiner *et al.*, 2012). L'analyse de placenta est aussi importante car certaines études expérimentales ont prouvé la possibilité d'avoir des fœtus négatifs suite à des avortements expérimentaux par l'HVE-1 (Smith *et al.*, 1992). Quant à l'EHM, le liquide céphalo-rachidien (LCR), le cerveau et la moelle épinière peuvent être prélevés (Allen *et al.*, 2004).

## Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic se base soit sur des méthodes directes permettant la mise en évidence du virus par l'isolement viral (culture cellulaire), la détection de l'antigène viral (immunofluorescence ou immunohistochimie) ou par la recherche de l'acide nucléique (PCR; Polymerase chain reaction). Mais aussi, sur des méthodes indirectes qui se basent sur les techniques sérologiques (Slater, 2007). The OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals recommande l'une de ces méthodes pour le diagnostic des affections à l'HVE-1/HVE-4 (OIE, 2017) (Figure 3).

### Direct

Le diagnostic direct repose sur la détection du virus dans les prélèvements. L'HVE-1 peut être isolé à partir d'échantillons biologiques mises en culture sur une variété de lignées cellulaires, y compris d'origine équine, humaine, porcine, bovine, canine, féline et de lapin, tandis que la culture du virus HVE-4 est principalement restreinte aux cellules équines (Ma *et al.*, 2013). Cependant, l'isolement

est une méthode est assez longue (5 à 7 jours) (Allen *et al.*, 2004). L'immunofluorescence (IF) présente un test rapide (en quelques heures), particulièrement utilisé pour le diagnostic des d'avortement herpétiques par la mise en évidence des antigènes viraux sur des coupes cryostatiques de tissus fraîchement prélevés de fœtus avortés ou du placenta (OIE 2017). Toutefois, l'immunohistochimie, a été récemment développées comme procédures permettant la détection des antigènes viraux à partir des coupes histologiques (Allen *et al.*, 2004). La PCR est devenue, depuis quelques années, le test de diagnostic de choix en raison de sa haute sensibilité et spécificité (Pusterla and Hussey, 2014). Elle permet une identification / détection très rapide du matériel génomique dans des échantillons cliniques ou pathologiques tels que l'avorton, le placenta, les écouvillons naso-pharyngiens, les sécrétion nasales, le sang, le cerveau et la moelle épinière, les coupes histologiques et les cultures cellulaires infectés (Oladunni *et al.*, 2019). Cette technique se base sur l'amplification du génome virale de l'HVE-1 et de l'HVE-4 à partir d'amorces dérivées des régions conservées du génome virale comme la glycoprotéine B (gB) pour HVE-1 et ORF17 pour HVE-4 (Reed and Toribio, 2004) (OIE 2017). En plus, la PCR en temps réel ou qPCR permet non seulement la détection du virus mais le génotypage des souches de HVE-1 (neuropathogène et non-neuropathogène) (Pusterla *et al.*, 2009b).

L'examen histopathologique est aussi essentiel dans la confirmation d'une infection à l'HVE sur l'avorton ou sur les chevaux atteints d'EMH. Pour un avorton, la présence de corps d'inclusion intranucléaires dans les cellules de l'épithélium bronchiolaire ou dans les cellules à la périphérie des zones de nécrose du foie est pathognomonique d'une infection à l'HVE-1 (Allen *et al.*, 2004). Pour l'EHM, la présence d'une vascularite thrombosante dégénérative dans les petits vaisseaux sanguins du cerveau ou de la moelle épinière est caractéristique d'une atteinte herpétique à l'HVE-1 (OIE, 2017). Cependant, ces résultats doivent être vérifiés par l'isolement ou la détection du virus à partir des échantillons cliniques (Oladunni *et al.*, 2019).

### Indirect

Le diagnostic indirect ou sérologique par séroneutralisation (SN), fixation du complément (FC) ou Enzyme-linked immuno-assay (ELISA) nécessite la réalisation de deux prélèvements à intervalle de 7 à 21 jours, dans le but de démontrer une séroconversion. La séroconversion est caractérisée par l'augmentation du titre d'anticorps d'au moins quatre fois entre les 2 échantillons ou par la mise en évidence d'un seul haut titre supérieure à 1:256 (Friday *et al.*, 2000; Pusterla *et al.*, 2009b). Cependant, seul l'ELISA type spécifique permet de différencier entre l'infection par l'HVE-1 et HVE-4 (Allen *et al.*, 2004). Cette dernière est fondé sur la détection de la glycoprotéine G spécifique de chaque sous-type, elle permet de distinguer les anticorps de l'HVE-1 de ceux de l'HVE-4 (Hartley *et al.*, 2005). Il est important de préciser, que l'interprétation des résultats des tests sérologiques peuvent être compliqué par les vaccinations précédentes, par la présence des anticorps maternels (Slater, 2007) ou l'absence de la réponse immunitaires chez les jeunes poulains après une infection par HVE-1/4 (Allen *et al.*, 2004).

## TRAITEMENT

### Maladies respiratoires

Les atteintes respiratoires sont généralement modérées et auto-limitantes, ne nécessitent généralement pas un traitement spécifique. Toutefois, une antibiothérapie à large spectre, peut être établie pour prévenir les infections bactériennes secondaires (Slater, 2007). Les beta-2 sympathomimétiques (Clenbuterol) stimulent la clairance muco-ciliaire et peuvent aussi réduire la contamination des voies respiratoire. L'utilisation des mucolytiques peuvent aussi être envisagés. Toutefois, leur utilisation n'est pas toujours nécessaire (Slater, 2007).

### Avortement

L'avortement survient soudainement avec expulsion complète du fœtus et du placenta. La jument ne nécessite aucun traitement à l'exception de rare cas qui peuvent développer une rétention placentaire et des endométrites (Allen et al., 2004).

### Maladie du poulain néonatal

Les poulains atteints doivent être mis sous surveillance dans environnement chaud, avec une alimentation adéquate et sous traitement médical. Cependant, lors des infections à l'HVE-1, les traitements établis sont presque toujours infructueux, en raison de l'étendue des dommages au niveau des différents organes en plus de la surinfection bactérienne. Les poulains succombent généralement au bout de quelques jours (van Maanen, 2002).

### Myeloencephalopathie d'origine herpétique

Le traitement de l'EHM est compliqué et la réponse au traitement est liée à la gravité des déficits neurologiques.

En l'absence d'un traitement spécifique, la prise en charge des chevaux affectés est basée principalement sur les soins médicaux intensifs (nursing), le support nutritionnel et sur la réduction de l'inflammation au niveau du SNC (Pusterla et al., 2009a). Les chevaux atteints doivent être placé dans un environnement calme avec une litière épaisse afin de prévenir l'éventuel risque de traumatisme (Slater, 2007). L'eau et l'alimentation doivent être accessible (Pusterla et al., 2009a). Les chevaux atteints peuvent nécessiter une évacuation du rectum et une cathétérisation vésicale 2 à 3 fois par jour, l'asepsie et l'instauration d'une antibiothérapie à large spectre sont essentiel pour prévenir les risques de cystite (Slater, 2007). Les chevaux en décubitus doivent être maintenus en position sternal et repositionné au moins tous les 2 à 4 h pour réduire les risques de nécrose musculaire et les escarres du décubitus (Pusterla et al., 2009a). Une antibiothérapie à large spectre est aussi indiquée pour prévenir les pneumonies par aspiration.

Le traitement des maladies neurologiques est entièrement empirique suite au nombre restreint de preuves cliniques et expérimentales de l'efficacité de plusieurs médicaments utilisés (Slater, 2007), inclus le diméthyle sulfoxyde, acide acétylsalicylique, pentoxifylline (Pusterla and Hussey, 2014). Les lésions responsables de l'EHM sont principalement liées à des vascularites, des hémorragies et des œdèmes qui peuvent avoir une origine immunologique, ainsi, un traitement précoce par des corticostéroïdes est recommandé (Pusterla et al., 2009a), malgré que leur utilisation reste controversée (Goehring and Oldruitenborgh-Oosterbaan, 2001). Leur effet immunosuppresseur, peut aggraver la maladie à la fois par l'augmentation de la réplication virale, la prolongation de l'infection des cellules endothéliales au niveau du SNC mais aussi par la réactivation du virus latent (van Maanen, 2002). Les

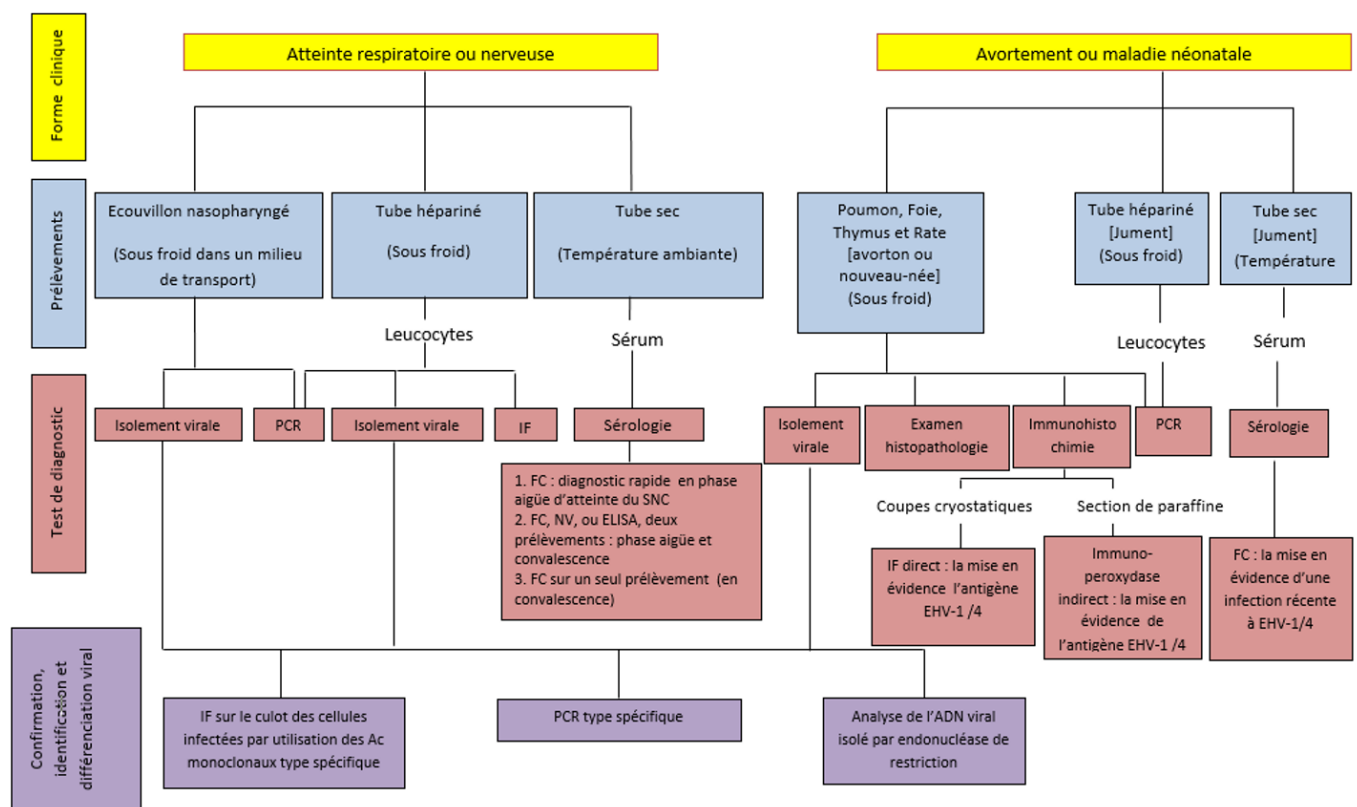


Figure 4: Algorithme pour établissement d'un diagnostic lors des atteintes par les infections à HVE-1 et HVE-4 (Allen et al., 2004)



anti-inflammatoires non stéroïdiens comme la flunixin méglumine et le DMSO sont aussi indiqués pour les traitements des atteintes du SNC et permettent de prévenir les interactions entre les cellules mononucléées du sang périphérique infectées et les cellules endothéliales au niveau du SNC (Pusterla and Hussey, 2014). En plus de ces traitements non spécifiques, l'utilisation de médicaments anti-herpèsvirus a été également rapportés (Henninger *et al.*, 2007). Ces antiviraux sont des analogues nucléotidiques qui interfèrent dans la réplication virale en bloquant la synthèse du virus et par conséquent la virémie (Pusterla and Hussey, 2014; Slater, 2007), et ont démontré leur efficacité *in vitro* contre l'HVE-1 (Garre *et al.*, 2007). L'Acyclovir est la molécule la plus utilisée par les vétérinaires due à son prix bas par rapport aux autres analogues nucléotidiques et par le nombre de publication citant son utilisation dans les cas individuels comme dans les épizooties (Friday *et al.*, 2000; Henninger *et al.*, 2007; Murray *et al.*, 1998). Par ailleurs, un autre analogue nucléosidique, le Valacyclovir, a prouvé expérimentalement son efficacité dans le traitement des chevaux infectés (Garre *et al.*, 2007). Cependant son efficacité dans les conditions d'infection naturelle reste toujours inconnu (Stokol and Soboll Hussey, 2019).

Le pronostic reste bon pour les chevaux qui restent debout. L'amélioration des déficits neurologiques peut apparaître en quelques jours. Par contre un rétablissement complet peut prendre de quelques semaines à plus d'un an. Certains chevaux peuvent rester avec des déficits neurologiques permanents, notamment une incontinence urinaire et une ataxie (Pusterla *et al.*, 2009a).

### Maladie oculaire

Les cas suspects de kérato-conjonctivites ou de kératites superficielles virales peuvent être traité par des antiviraux comme de l'Acyclovir ou l'Idoxuridine (Slater, 2007). Les chevaux présentant des kératites superficielles chroniques non ulcéraire répondent parfaitement au traitement à base de corticostéroïdes et de cyclosporine, ce qui suggèrent que les atteintes sont plutôt à médiation immunitaire et non la conséquence directe de l'infection virale (Slater, 2007).

## PROPHYLAXIE

La capacité d'HVE-1 à infecter les jeunes poulains en présence d'anticorps maternels (Gilkerson *et al.*, 1999), combiné avec le développement de la latence après une primo-infection (Allen, 2006), rendent irréaliste d'éliminer complètement l'HVE-1 de tout établissement équin. Ainsi, la réduction de l'impact des infections à l'HVE-1/4 sur l'économie et le bien-être animal passe principalement par la réduction de l'incidence ou de la sévérité de l'expression clinique de la maladie et par la gestion des cas atteints lors d'épizooties individuelles (Allen *et al.*, 2004). Afin d'atteindre ces objectifs, il faut une application rigoureuse des mesures de gestion et d'hygiène additionnés par une vaccination efficace (Wagner *et al.*, 2015).

### Prophylaxie sanitaire

L'occurrence et la gestion de plusieurs épizooties au cours du temps, a permis d'établir des procédures opérationnelles, qui ont prouvé leur efficacité dans la prévention des maladies herpétiques mais aussi dans la limitation de leur

propagation (Allen *et al.*, 2004). Ces mesures de contrôle peuvent être divisées en deux groupes;

- Les mesures de prévention ou permettant de réduire le risque d'apparition d'une épizootie
- Les mesures destinées à limiter la propagation de la maladie lors d'une éventuelle épizootie.

Allen (2002) a pu établir un ensemble de procédures afin de prévenir l'occurrence des avortements et des atteintes neurologiques chez les juments gestantes. Ces actions sont regroupées sous l'acronyme de "SISS":

- Séparation des juments gestantes de tous les autres chevaux;
- Isolement au moins 3 semaines pour toutes les nouvelles juments, y compris celles qui retournent après avoir quitté l'écurie;
- Subdivision des juments gestantes en petits groupes séparés au cours de toute la durée de la gestation;
- Réduction du Stress: maintenir les structures sociales, éviter les transports prolongés, une malnutrition, le parasitisme....

Ces procédures peuvent également être appliquées à d'autres populations en plus des juments gestantes, en se basant sur les mêmes principes qui consistent:

- À la mise en quarantaine des chevaux nouvellement introduit pour au moins 3 semaines,
- À la séparation des chevaux en petits groupes fermés selon leur statut, âge et de leur utilisation,
- À la limitation du contact entre les chevaux résidents et ceux de passage,
- À la réduction des facteurs de stress (Pusterla *et al.*, 2009a) et minimiser les risques de maladies exogènes et endogènes (l'introduction du virus ou la réactivation virale),
- À stimuler l'immunité des chevaux grâce à la vaccination (Allen, 2002).

Les épizooties à herpèsvirus, principalement l'HVE-1 qui est le responsable principal des épisodes épidémiques d'avortements et des encéphalomyélopathies, évoluent rapidement et nécessitent une intervention immédiate pour limiter la propagation de la maladie. Les priorités pour la gestion d'une épizootie sont:

- L'établissement d'un diagnostic précoce,
- La prévention contre la propagation du virus des chevaux initialement infectés à d'autres groupes de chevaux,
- Le traitement des cas cliniques individuels.

Dans les cas d'épizooties d'avortement ou d'atteinte neurologique à HVE-1, Allen 2002 (Allen, 2002) a décrit les principes stricts d'hygiène et de quarantaine afin de contenir la propagation du virus. Ces mesures sont regroupés dans l'acronyme «DISH»:

- Désinfection des zones contaminées par le virus issu du fœtus avorté et des membranes placentaires;
- Isolement des chevaux affectés;
- Soumission d'échantillons cliniques à un laboratoire de diagnostic;
- Mise en place de procédures Hygiéniques pour éviter la propagation de l'infection (biosécurité).

Ainsi, lors d'épizootie, le déplacement des chevaux exposés, y compris ceux exempts de signes cliniques doit être impérativement interdit pendant au moins 28 jours. Quant aux juments gestantes, leur déplacement n'est possible qu'après le poulinage. Pour les chevaux atteints, en particulier les cas neurologiques, ils doivent être testés (prélèvements naso-pharyngés) avant de quitter les lieux (Allen *et al.*, 2004; Slater, 2007). Il faut aussi limiter la propagation de la maladie aux autres écuries par la bonne communication entre les vétérinaires et aussi informer les propriétaires de chevaux qui sont entrés en contact avec les animaux infectés (Slater, 2007).

### Prophylaxie médicale

Une vaccination efficace contre les herpèsvirus équin doit satisfaire un ensemble de critères. Elle doit être réalisée chez des individus en bonne santé, produire une réaction immunitaire multiple (humorale et cellulaire, muqueuse et systémique) et être de longue durée. Toutefois, les variations dans les souches virales, le statut immunitaire initial des chevaux et la préexistence du virus latent peuvent avoir une influence sur la réponse vaccinale (Slater, 2007).

En Europe et aux USA, au moins 12 vaccins inactivés bivalents (HVE-1 et 4), 2 vaccins monovalents (HVE-1) et 2 vaccins vivants (un monovalent et un bivalent) sont disponibles (Patel and Heldens, 2005). La plupart sont commercialisés pour la prévention des formes respiratoires. Par ailleurs, 3 vaccins, Pneumabort-K et Duvaxyn-1,4 (Zoetis) et Prodigy (MSD-Intervet) ont démontré une capacité à réduire l'incidence des avortements (Ma *et al.*, 2013). Ces vaccins induisent une bonne production d'anticorps fixant le complément et un haut titre en anticorps neutralisants qui permettent de réduire la durée et la charge des excrétions virales (Friday *et al.*, 2000) et par conséquent, une réduction de l'occurrence et de la sévérité des atteintes respiratoires et des avortements (Pusterla *et al.*, 2009a). Cependant, en raison d'une réponse immunitaire de courte durée (Goehring and Oldruitenborgh-Oosterbaan, 2001) et en absence de vaccins bloquants de manière fiable l'infection, le développement de la virémie cellulaire ou l'établissement de la latence, les épizooties d'avortement et des EHM sont toujours rapportées de manière plus ou moins fréquente (Dunowska, 2014; Friday *et al.*, 2000; Sutton *et al.*, 2019). En effet, l'immunité protectrice contre l'avortement et les maladies neurologiques nécessite des anticorps au niveau de la muqueuse respiratoire et systémique pour neutraliser rapidement les virions extracellulaires d'une part, et d'autre part une population de lymphocytes T cytotoxiques à mémoire au niveau de la muqueuse respiratoire et au niveau systémique qui peuvent être activées rapidement pour éliminer les cellules infectées par l'HVE-1 et ainsi limiter la virémie (Pusterla *et al.*, 2009a). Le développement d'un vaccin stimulant les deux composants de la réponse immunitaire reste toujours un objectif ambitieux.

La prévention de l'avortement nécessite une vaccination répétée par des vaccins inactivés selon la recommandation des fournisseurs du vaccin et du guide des vaccinations de l'Association Américaine des Praticiens Equins (American Association of Equine Practitioners (AAEP)), qui recommande 3 ou 4 vaccinations par an pendant plusieurs années. Cependant, en Europe, un seul vaccin (Duvaxyn(N)) a démontré une protection contre les avortements avec un

protocole de 3 injections administré pendant la grossesse au cinquième, septième et neuvième mois de gestation (Heldens *et al.*, 2001). Pour les chevaux de compétition, la vaccination est recommandée tous les 6 mois par l'AAEP (Wagner *et al.*, 2015). Toutefois, les événements équins peuvent nécessiter une vaccination fréquente contre l'HVE-1, et que le cheval a été vacciné dans un certain délai précédant l'événement (souvent moins de 30 jours). En revanche, les preuves ou les études de l'effet des vaccinations fréquentes et répétées sur la réponse humorale et cellulaire sont largement absente (Wagner *et al.*, 2015).

Au Maroc, la Société Royale d'Encouragement du Cheval (Sorec) dans son programme de développement de la filière équine est consciente de l'importance de la maladie et des pertes économiques qu'elle peut engendrer à l'industrie équine. La Sorec a rendu la vaccination contre HVE1/HVE4 obligatoire à partir de 2016. Toutefois, cette obligation n'a concerné que les juments mises à la reproduction afin d'être inséminer au niveau des centres d'inséminations régionales et nationales. Cependant, en absence de vaccin qui permet une protection complète, la vaccination doit être, à la lumière de la grippe équine, obligatoire dès qu'un cheval participe à un rassemblement. D'autant plus, les vaccins commercialisés au Maroc sont tous des vaccins inactivés et monovalent (contre HVE-1) se basant sur la similitude antigénique et la réaction croisée entre HVE-1 et HVE-4. Malgré leur homologie, ces 2 virus présentent des différences importantes (Telford *et al.*, 1998, 1992) ont démontré que lors d'une infection naturelle, l'augmentation des anticorps contre l'un des virus n'était pas suffisante pour générer une séroconversion contre l'autre virus et ont insisté sur la l'importance d'avoir les deux valences virales (HVE-1/4), afin d'améliorer la protection contre les deux virus.

### CONCLUSION

Les infections par les virus HVE-1/HVE-4 ont un impact sanitaire et économique important sur l'industrie équine. Les épizooties respiratoires chez les chevaux de sport peuvent être responsables d'arrêt d'entraînement, d'importants frais de soins et même d'une contre-performance à vie. Les avortements au troisième trimestre de gestation ont un effet négatif sur la croissance du cheptel équin et les conséquences des atteintes neurologiques peuvent être très sévères, allant parfois jusqu'à l'euthanasie. Afin de faire face à une maladie hautement contagieuse dont l'infection et l'établissement de la latence peuvent s'effectuer dans les premiers mois de vie, il serait nécessaire de généraliser la vaccination ainsi que l'utilisation de vaccins bivalents, une application rigoureuse des mesures de biosécurité sanitaire, et finalement la mise en place d'un système d'épidémiologie-surveillance accompagné par des travaux de recherche afin de connaître la distribution géographique et les souches circulantes au niveau du territoire nationale.

### RÉFÉRENCES

- Allen, G.P., (2006). Antemortem detection of latent infection with neuropathogenic strains of equine herpesvirus-1 in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 67: 1401–1405.
- Allen, G.P., (2002). Epidemic disease caused by Equine herpesvirus-1: recommendations for prevention and control. *Equine Vet. Educ.*, 14:136–142.

- Allen, G.P., Breathnach, C.C., (2010). Quantification by real-time PCR of the magnitude and duration of leucocyte-associated viraemia in horses infected with neuropathogenic vs. non-neuropathogenic strains of EHV-1. *Equine Vet. J.*, 38: 252–257.
- Allen, G.P., Bryans, J.T., (1986). Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. *Prog. Vet. Microbiol. Immunol.*, 2: 78–144.
- Allen, G.P., Kydd, J.H., Slater, J.D., Smith, K.C., (2004). Allen GP, JH Kydd, JD Slater and KC Smith. Equid herpesvirus-1 (EHV-1) and -4 (EHV-4) infections. IN infectious Diseases of Livestock, (Ed.) JAW Coetzer and RC Tustin 2004. Oxford Press (Cape Town), Chapter 76, pp 829-859.
- Ataseven, V.S., Dağalp, S.B., Güzel, M., Başaran, Z., Tan, M.T., Geraghty, B., (2009). Prevalence of equine herpesvirus-1 and equine herpesvirus-4 infections in equidae species in Turkey as determined by ELISA and multiplex nested PCR. *Res. Vet. Sci.*, 86: 339–344.
- Azab, W., Lehmann, M.J., Osterrieder, N., (2013). Glycoprotein H and 4 1 Integrins Determine the Entry Pathway of Alpha herpes viruses. *J. Virol.*, 87: 5937–5948.
- Balasureya, U.B.R., Crossley, B.M., Timoney, P.J., (2015). A review of traditional and contemporary assays for direct and indirect detection of Equid herpesvirus 1 in clinical samples. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 27: 673–687.
- Barrandeguy, M., Thiry, E., (2012). Equine coital exanthema and its potential economic implications for the equine industry. *Vet. J. Lond. Engl.*, 191: 35–40.
- Borchers, K., Ebert, M., Fetsch, A., Hammond, T., Sterner-Kock, A., (2006a). Prevalence of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) DNA in ocular swabs and its cell tropism in equine conjunctiva. *Vet. Microbiol.*, 118: 260–266.
- Borchers, K., Thein, R., Sterner-Kock, A., (2006b). Pathogenesis of equine herpesvirus-associated neurological disease: a revised explanation. *Equine Vet. J.*, 38: 283–287.
- Borchers, K., Wolfinger, U., Lawrenz, B., Schellenbach, A., Ludwig, H., (1997). Equine herpesvirus 4 DNA in trigeminal ganglia of naturally infected horses detected by direct *in situ* PCR. *J. Gen. Virol.*, 78: 1109–1114.
- Borchers, K., Wolfinger, U., Ludwig, H., (1999). Latency-associated transcripts of equine herpesvirus type 4 in trigeminal ganglia of naturally infected horses. *J. Gen. Virol.*, 80: 2165–2171.
- Bueno, I., Pearce, P., Dunowska, M., (2020). Frequency of latent equine herpesvirus type-1 infection among a sample of horses in the central North Island of New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, 68: 23–30.
- Burrows, R., Goodridge, D., (1975). Experimental studies on equine herpesvirus type 1 infections. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 23: 611–615.
- Burrows, R., Goodridge, D., (1972). *In vivo* and *in vitro* studies of equine rhinopneumonitis strains. In: Bryans, J.T., Gerber, H., (eds). *Equine Infectious Diseases III*. Basel: Karger, pp. 306–321.
- Carvalho, R., Oliveira, A.M., Souza, A.M., Passos, L.M.F., Martins, A.S., (2000). Prevalence of equine herpesvirus type 1 latency detected by polymerase chain reaction. *Arch. Virol.*, 145: 1773–1787.
- Chesters, P.M., Allsop, R., Purewal, A., Edington, N., (1997). Detection of latency-associated transcripts of equid herpesvirus 1 in equine leukocytes but not in trigeminal ganglia. *J. Virol.*, 71: 3437–3443.
- Crabb, B.S., MacPherson, C.M., Reubel, G.H., Browning, G.F., Studdert, M.J., Drummer, H.E., (1995). A type-specific serological test to distinguish antibodies to equine herpesviruses 4 and 1. *Arch. Virol.*, 140: 245–258.
- Crabb, B.S., Studdert, M.J., (1995). Equine Herpesviruses 4 (Equine Rhinopneumonitis Virus) and 1 (Equine Abortion Virus), in: *Advances in Virus Research*. Elsevier, pp. 153–190.
- Crabb, B.S., Studdert, M.J., (1993). Epitopes of glycoprotein G of equine herpesviruses 4 and 1 located near the C termini elicit type-specific antibody responses in the natural host. *J. Virol.*, 67: 6332–6338.
- Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G.S., McGeoch, D.J., Minson, A.C., Pellett, P.E., Roizman, B., Studdert, M.J., Thiry, E., (2009). The order Herpesvirales. *Arch. Virol.*, 154: 171–177.
- Dayaram, A., Franz, M., Schattschneider, A., Damiani, A.M., Bischofberger, S., Osterrieder, N., Greenwood, A.D., (2017). Long term stability and infectivity of herpesviruses in water. *Sci. Rep.*, 7: 46559.
- Del Piero, F., Wilkins, P.A., (2001). Pulmonary vasculotropic EHV-1 infection in equids. *Vet. Pathol.*, 38: 474.
- Doll, E.R., McCollum, W.H., Bryans, J.T., Crowe, M.E., (1959). Effect of physical and chemical environment on the viability of equine rhinopneumonitis virus propagated in hamsters. *Cornell Vet.*, 49: 75–81.
- Dunowska, M., (2014). A review of equid herpesvirus 1 for the veterinary practitioner. Part A: clinical presentation, diagnosis and treatment. *N. Z. Vet. J.*, 62: 171–178.
- Dunowska, M., Gopakumar, G., Perrott, M.R., Kendall, A.T., Waropastrakul, S., Hartley, C.A., Carslake, H.B., (2015). Virological and serological investigation of Equid herpesvirus 1 infection in New Zealand. *Vet. Microbiol.*, 176: 219–228.
- Edington, N., Bridges, C.G., Huckle, A., (1985). Experimental reactivation of equid herpesvirus 1 (EHV 1) following the administration of corticosteroids. *Equine Vet. J.*, 17: 369–372.
- Edington, N., Bridges, C.G., Patel, J.R., (1986). Endothelial cell infection and thrombosis in paralysis caused by equid herpesvirus-1: equine stroke. *Arch. Virol.*, 90: 111–124.
- Edington, N., Welch, H.M., Griffiths, L., (1994). The prevalence of latent Equid herpesviruses in the tissues of 40 abattoir horses. *Equine Vet. J.*, 26: 140–142.
- Foote, C.E., Love, D.N., Gilkerson, J.R., Wellington, J.E., Whalley, J.M., (2006). EHV-1 and EHV-4 infection in vaccinated mares and their foals. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 111: 41–46.
- Friday, P.A., Scarratt, W.K., Elvinger, F., Timoney, P.J., Bonda, A., (2000). Ataxia and paresis with equine herpesvirus type 1 infection in a herd of riding school horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 14: 197–201.
- Fritsche, A.-K., Borchers, K., (2011). Detection of neuropathogenic strains of Equid Herpesvirus 1 (EHV-1) associated with abortions in Germany. *Vet. Microbiol.*, 147: 176–180.
- Gardiner, D.W., Lunn, D.P., Goehring, L.S., Chiang, Y.-W., Cook, C., Osterrieder, N., McCue, P., Del Piero, F., Hussey, S.B., Hussey, G.S., (2012). Strain impact on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) abortion models: viral loads in fetal and placental tissues and foals. *Vaccine*, 30: 6564–6572.
- Garre, B., Vandermeulen, K., Nugent, J., Neyts, J., Croubels, S., Debacker, P., Nauwynck, H., (2007). In vitro susceptibility of six isolates of equine herpesvirus 1 to acyclovir, ganciclovir, cidofovir, adefovir, PMEDAP and foscarnet. *Vet. Microbiol.*, 122: 43–51.
- Gilkerson, J.R., Whalley, J.M., Drummer, H.E., Studdert, M.J., Love, D.N., (1999). Epidemiological studies of equine herpesvirus 1 (EHV-1) in Thoroughbred foals: a review of studies conducted in the Hunter Valley of New South Wales between 1995 and 1997. *Vet. Microbiol.*, 68: 15–25.
- Goehring, L.S., Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M.S., (2001). The mystery of equine herpes myeloencephalopathy. *Equine Vet. Educ.*, 13: 36–42.
- Goehring, L.S., van Maanen, C., van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M.S., (2005). Neurological syndromes among horses in The Netherlands a 5 year retrospective survey (1999–2004). *Vet. Q.*, 27: 11–20.
- Goehring, L.S., van Winden, S.C., van Maanen, C., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M., (2006). Equine herpesvirus type 1-associated myeloencephalopathy in The Netherlands: a four-year retrospective study (1999-2003). *J. Vet. Intern. Med.*, 20: 601–607.
- Goehring, L.S., Wagner, B., Bigbie, R., Hussey, S.B., Rao, S., Morley, P.S., Lunn, D.P., (2010). Control of EHV-1 viremia and nasal shedding by commercial vaccines. *Vaccine*, 28: 5203–5211.

- Goodman, L.B., Loregian, A., Perkins, G.A., Nugent, J., Buckles, E.L., Mercorelli, B., Kydd, J.H., Palù, G., Smith, K.C., Osterrieder, N., Davis-Poynter, N., (2007). A Point Mutation in a Herpesvirus Polymerase Determines Neuropathogenicity. *PLoS Pathog.*, 3: e160.
- Hartley, C.A., Wilks, C.R., Studdert, M.J., Gilkerson, J.R., (2005). Comparison of antibody detection assays for the diagnosis of equine herpesvirus 1 and 4 infections in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 66: 921–928.
- Heldens, J.G.M., Hannant, D., Cullinane, A.A., Prendergast, M.J., Mumford, J.A., Nelly, M., Kydd, J.H., Weststrate, M.W., van den Hoven, R., (2001). Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1,4). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares. *Vaccine*, 19: 4307–4317.
- Henninger, R.W., Reed, S.M., Saville, W.J., Allen, G.P., Hass, G.F., Kohn, C.W., Sofaly, C., (2007). Outbreak of Neurologic Disease Caused by Equine Herpesvirus-1 at a University Equestrian Center. *J. Vet. Intern. Med.*, 21: 157–165.
- Hussey, G.S., (2019). Key Determinants in the Pathogenesis of Equine Herpesvirus 1 and 4 Infections. *Vet. Pathol.*, 56: 656–659.
- Hussey, G.S., Goehring, L.S., Lunn, D.P., Hussey, S.B., Huang, T., Osterrieder, N., Powell, C., Hand, J., Holz, C., Slater, J., (2013). Experimental infection with equine herpesvirus type 1 (EHV-1) induces chorioretinal lesions. *Vet. Res.*, 44: 118.
- Lang, A., de Vries, M., Feineis, S., Müller, E., Osterrieder, N., Damiani, A.M., (2013). Development of a peptide ELISA for discrimination between serological responses to equine herpesvirus type 1 and 4. *J. Virol. Methods*, 193: 667–673.
- Lechmann, J., Schoster, A., Ernstberger, M., Fouché, N., Fraefel, C., Bachofen, C., (2019). A novel PCR protocol for detection and differentiation of neuropathogenic and non-neuropathogenic equid alphaherpesvirus 1. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 31: 696–703.
- Lunn, D.P., Davis-Poynter, N., Flaminio, M.J.B.F., Horohov, D.W., Osterrieder, K., Pusterla, N., Townsend, H.G.G., (2009). Equine Herpesvirus-1 Consensus Statement. *J. Vet. Intern. Med.*, 23: 450–461.
- Ma, G., Azab, W., Osterrieder, N., (2013). Equine herpesviruses type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4)—Masters of co-evolution and a constant threat to equids and beyond. *Vet. Microbiol.*, 167: 123–134.
- Matsumura, T., Sugiura, T., Imagawa, H., Fukunaga, Y., Kamada, M., (1992). Epizootiological aspects of type 1 and type 4 equine herpesvirus infections among horse populations. *J. Vet. Med. Sci.*, 54: 207–211.
- Mumford, J.A., Rossdale, P.D., (1980). Virus and its relationship to the “poor performance” syndrome. *Equine Vet. J.*, 12: 3–9.
- Mumford, J.A., Rossdale, P.D., Jessett, D.M., Gann, S.J., Ousey, J., Cook, R.F., (1987). Serological and virological investigations of an equid herpesvirus 1 (EHV-1) abortion storm on a stud farm in 1985. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 35: 509–518.
- Murray, M.J., Piero, F., Jeffrey, S.C., Davis, M.S., Furr, M.O., Dubovi, E.J., Mayo, J.A., (1998). Neonatal Equine Herpesvirus Type 1 Infection on a Thoroughbred Breeding Farm. *J. Vet. Intern. Med.*, 12: 36–41.
- Nugent, J., Birch-Machin, I., Smith, K.C., Mumford, J.A., Swann, Z., Newton, J.R., Bowden, R.J., Allen, G.P., Davis-Poynter, N., (2006). Analysis of Equid Herpesvirus 1 Strain Variation Reveals a Point Mutation of the DNA Polymerase Strongly Associated with Neuropathogenic versus Nonneuropathogenic Disease Outbreaks. *J. Virol.*, 80: 4047–4060.
- OIE, (2017). World Organization for Animal Health (OIE). Chapter 2.5.9, Equine rhinopneumonitis (Infection with equid herpesvirus-1 And -4). In: OIE Terrestrial Manual 2017. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.05.09](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.05.09).
- O’Keefe, J.S., Alley, M.R., Jones, D., Wilks, C.R., (1995). Neonatal mortality due to equid herpesvirus 4 (EHV-4) in a foal. *Aust. Vet. J.*, 72: 353–354.
- Oladunni, F.S., Horohov, D.W., Chambers, T.M., (2019). EHV-1: A Constant Threat to the Horse Industry. *Front. Microbiol.*, 10:2668.
- Osterrieder, N., Van de Walle, G.R., (2010). Pathogenic potential of equine alphaherpesviruses: The importance of the mononuclear cell compartment in disease outcome. *Vet. Microbiol.*, 143: 21–28.
- Paillot, R., Case, R., Ross, J., Newton, R., Nugent, J., (2008). Equine Herpes Virus-1: Virus, Immunity and Vaccines. *Open Vet. Sci. J.*, 2: 68–91.
- Patel, J.R., Heldens, J., (2005). Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4)—epidemiology, disease and immunoprophylaxis: A brief review. *Vet. J.*, 170: 14–23.
- Perkins, G.A., Goodman, L.B., Tsujimura, K., Van de Walle, G.R., Kim, S.G., Dubovi, E.J., Osterrieder, N., (2009). Investigation of the prevalence of neurologic equine herpes virus type 1 (EHV-1) in a 23-year retrospective analysis (1984–2007). *Vet. Microbiol.*, 139: 375–378.
- Poelaert, K.C.K., Van Cleemput, J., Laval, K., Favoreel, H.W., Couck, L., Van den Broeck, W., Azab, W., Nauwynck, H.J., (2019). Equine Herpesvirus 1 Bridles T Lymphocytes To Reach Its Target Organs. *J. Virol.*, 93: e02098-18.
- Powell, D.G., (1991). Viral Respiratory Disease of the Horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 7: 27–52.
- Pronost, S., Cook, R.F., Fortier, G., Timoney, P.J., Balasuriya, U.B.R., (2010). Relationship between equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy and viral genotype: EHV-1, genotype and EHM. *Equine Vet. J.*, 42: 672–674.
- Pronost, Stéphane, Léon, A., Legrand, L., Fortier, C., Miszczak, F., Freymuth, F., Fortier, G., (2010). Neuropathogenic and non-neuropathogenic variants of equine herpesvirus 1 in France. *Vet. Microbiol.*, 145: 329–333.
- Pusterla, N., David Wilson, W., Madigan, J.E., Ferraro, G.L., (2009a). Equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy: A review of recent developments. *Vet. J.*, 180: 279–289.
- Pusterla, N., Hussey, G.S., (2014). Equine Herpesvirus 1 Myeloencephalopathy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 30: 489–506.
- Pusterla, N., Mapes, S., David Wilson, W., (2012). Prevalence of latent alpha-herpesviruses in Thoroughbred racing horses. *Vet. J.*, 193: 579–582.
- Pusterla, N., Mapes, S., Wilson, W.D., (2010). Prevalence of equine herpesvirus type 1 in trigeminal ganglia and submandibular lymph nodes of equids examined postmortem. *Vet. Rec.*, 167: 376–379.
- Pusterla, N., Wilson, W.D., Mapes, S., Finno, C., Isbell, D., Arthur, R.M., Ferraro, G.L., (2009b). Characterization of viral loads, strain and state of equine herpesvirus-1 using real-time PCR in horses following natural exposure at a racetrack in California. *Vet. J.*, 179: 230–239.
- Reed, S.M., Toribio, R.E., (2004). Equine herpesvirus 1 and 4. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 20: 631–642.
- Roizman, B., Carmichael, L.E., Deinhardt, F., de-The, G., Nahmias, A.J., Plowright, W., Rapp, F., Sheldrick, P., Takahashi, M., Wolf, K., (1981). Herpesviridae. *Intervirology*, 16: 201–217.
- Sáenz, J.R., Góez, Y., Inchima, S.U., Góngora, A., (2008). Serologic evidence of equine herpesvirus 1 and 4 infection in two regions of Colombia. *Rev. Colomb. Cienc. Pec.*, 9.
- Saklou, N.T., Burgess, B.A., Ashton, L.V., Morley, P.S., Goehring, L.S., (2020). Environmental persistence of equid herpesvirus type-1. *Equine Vet. J.*,: evj.13313.
- Schulman, M.L., Kass, P.H., Becker, A., Merwe, B.V. der, (2013). A predictive model for reproductive performance following abortion in Thoroughbred mares. *Vet. Rec.*, 172: 44–44.
- Slater, J., (2007). Equine herpesviruses. In: Sellon DC, Long MT (eds). *Equine Infectious Diseases*. Pp 134–53. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA.
- Slater, J.D., Borchers, K., Thackray, A.M., Field, H.J., (1994). The trigeminal ganglion is a location for equine herpesvirus 1 latency and reactivation in the horse. *J. Gen. Virol.*, 75: 2007–2016.
- Smith, D.J., Iqbal, J., Purewal, A., Hamblin, A.S., Edington, N., (1998). In vitro reactivation of latent equid herpesvirus-1 from CD5+/CD8+ leukocytes indirectly by IL-2 or chorionic gonadotropin. *J. Gen. Virol.*, 79:2997–3004.
- Smith, K.C., (1997). Herpesviral abortion in domestic animals.

*Vet. J. Lond. Engl.*, 1997 153, 253–268.

Smith, K.C., Blunden, A.S., Whitwell, K.E., Dunn, K.A., Wales, A.D., (2003). A survey of equine abortion, stillbirth and neonatal death in the UK from 1988 to 1997. *Equine Vet. J.*, 35: 496–501.

Smith, K.C., Borchers, K., (2001). A study of the pathogenesis of equid herpesvirus-1 (EHV-1) abortion by DNA in-situ hybridization. *J. Comp. Pathol.*, 125: 304–310.

Smith, K.C., Mumford, J.A., Lakhani, K., (1996). A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. *J. Comp. Pathol.*, 114: 231–247.

Smith, K.C., Whitwell, K.E., Binns, M.M., Dolby, C.A., Hannant, D., Mumford, J.A., (1992). Abortion of virologically negative foetuses following experimental challenge of pregnant pony mares with equid herpesvirus 1. *Equine Vet. J.*, 24: 256–259.

Smith, K.C., Whitwell, K.E., Mumford, J.A., Gower, S.M., Hannant, D., Tearle, J.P., (1993). An immunohistological study of the uterus of mares following experimental infection by equid herpesvirus 1. *Equine Vet. J.*, 25: 36–40.

Smith, K.L., Allen, G.P., Branscum, A.J., Frank Cook, R., Vickers, M.L., Timoney, P.J., Balasuriya, U.B.R., (2010). The increased prevalence of neuropathogenic strains of EHV-1 in equine abortions. *Vet. Microbiol.*, 141: 5–11.

Stokol, T., Soboll Hussey, G., (2019). Editorial: Current Research in Equid Herpesvirus Type-1 (EHV-1). *Front. Vet. Sci.*, 6: 492.

Studdert, M., Simpson, T., Roizman, B., (1981). Differentiation of respiratory and abortigenic isolates of equine herpesvirus 1 by restriction endonucleases. *Science*, 214: 562–564.

Sutton, Garvey, Cullinane, Jourdan, Fortier, Moreau, Foursin, Gryspeerdt, Maisonnier, Marcillaud-Pitel, Legrand, Paillot, Pronost, (2019). Molecular Surveillance of EHV-1 Strains Circulating in France during and after the Major 2009 Outbreak in Normandy Involving Respiratory Infection, Neurological Disorder, and Abortion. *Viruses*, 11: 916.

Telford, E.A., Watson, M.S., Perry, J., Cullinane, A.A., Davison, A.J., (1998). The DNA sequence of equine herpesvirus-4. *J. Gen. Virol.*, 79:1197–1203.

Telford, E.A.R., Watson, M.S., McBride, K., Davison, A.J., (1992). The DNA sequence of equine herpesvirus-1. *Virology*, 189: 304–316.

van Maanen, C., (2002). Equine herpesvirus 1 and 4 infections: An update. *Vet. Q.*, 24: 57–78.

van Maanen, C., Vreeswijk, J., Moonen, P., Brinkhof, J., de Boer-Luijtz, E., Terpstra, C., (2000). Differentiation and genomic and antigenic variation among fetal, respiratory, and neurological isolates from EHV1 and EHV4 infections in The Netherlands. *Vet. Q.*, 22: 88–93.

Verheyen, K., Newton, J.R., Wood, J.L., Birch-Machin, I., Hannant, D., Humberstone, R.W., (1998). Possible case of EHV-4 ataxia in warmblood mare. *Vet. Rec.*, 143: 456.

Wagner, B., Goodman, L.B., Babasyan, S., Freer, H., Torsteinsdóttir, S., Svansson, V., Björnsdóttir, S., Perkins, G.A., (2015). Antibody and cellular immune responses of naïve mares to repeated vaccination with an inactivated equine herpesvirus vaccine. *Vaccine*, 33:5588–5597.

Walter, J., Balzer, H.-J., Seeh, C., Fey, K., Bleul, U., Osterrieder, N., (2012). Venereal shedding of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in naturally infected stallions. *J. Vet. Intern. Med.*, 26:1500–1504.

Welch, H.M., Bridges, C.G., Lyon, A.M., Griffiths, L., Edington, N., (1992). Latent equid herpesviruses 1 and 4: detection and distinction using the polymerase chain reaction and co-cultivation from lymphoid tissues. *J. Gen. Virol.*, 73: 261–268.

Williams, K.J., Maes, R., Del Piero, F., Lim, A., Wise, A., Bolin, D.C., Caswell, J., Jackson, C., Robinson, N.E., Derksen, F., Scott, M.A., Uhal, B.D., Li, X., Youssef, S.A., Bolin, S.R., (2007). Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis: A Newly Recognized Herpesvirus-Associated Fibrotic Lung Disease. *Vet. Pathol.*, 44: 849–862.

Yamada, S., Matsumura, T., Tsujimura, K., Yamaguchi, T., Ohya, K., Fukushi, H., (2008). Comparison of the Growth Kinetics of

Neuropathogenic and Nonneuropathogenic Equid Herpesvirus Type 1 (EHV-1) Strains in Cultured Murine Neuronal Cells and the Relevance of the D/N752 Coding Change in DNA Polymerase Gene (ORF30). *J. Vet. Med. Sci.*, 70: 505–511.