

La fibrose pulmonaire multinodulaire équine : état actuel des connaissances et perspectives

Auteur : Lebrun, Coline

Promoteur(s) : Cesarini Latorre, Carlota

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2025-2026

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/26262>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

La fibrose pulmonaire multinodulaire
équine : état actuel des connaissances et
perspectives

Multinodular pulmonary fibrosis in horses :
current knowledge and perspectives

Coline LEBRUN

Travail de fin d'étude

présenté en vue de l'obtention du grade de
Médecin vétérinaire

Année académique 2025/2026

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

La fibrose pulmonaire multinodulaire
équine : état actuel des connaissances et
perspectives

Multinodular pulmonary fibrosis in horses :
current knowledge and perspectives

Coline LEBRUN

Tutrice : CESARINI LATORRE Carlota

Travail de fin d'étude

présenté en vue de l'obtention du grade de
Médecin vétérinaire

Année académique 2025/2026

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

La fibrose pulmonaire multinodulaire équine : état actuel des connaissances et perspectives

OBJECTIF DU TRAVAIL

La fibrose multinodulaire pulmonaire équine (EMPF) est une affection pulmonaire fibrosante associée à l'infection par l'herpèsvirus équin de type 5 (EHV-5). Malgré sa description depuis une vingtaine d'années, ses mécanismes physiopathologiques et sa prise en charge restent encore partiellement incompris.

Depuis la description de la maladie en 2007, de nouvelles données ont enrichi les connaissances relatives à l'étiologie, à la physiopathologie, au diagnostic et aux options thérapeutiques de cette maladie. L'objectif de ce travail est d'actualiser l'état des connaissances sur l'EMPF à travers une analyse critique de la littérature récente.

Ce travail vise également à situer les avancées récentes, à identifier les limites persistantes et à mettre en évidence les besoins scientifiques et cliniques. Une attention particulière est portée aux apports issus de pathologies comparables, notamment en médecine humaine, susceptibles d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'EMPF chez le cheval.

RÉSUMÉ

La fibrose multinodulaire pulmonaire équine (EMPF) est une affection respiratoire fibrosante rare mais sévère, fortement associée à l'infection par l'EHV-5. Sa pathogenèse reste incomplètement élucidée et les options thérapeutiques sont limitées, conférant à la maladie un pronostic souvent réservé.

Ce travail propose une mise à jour critique des connaissances sur l'EMPF à partir de la littérature publiée depuis 2015. Les aspects étiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques sont analysés afin de préciser l'état actuel des connaissances.

Une attention particulière est accordée aux mécanismes reliant l'infection par l'EHV-5 au développement de la fibrose pulmonaire ainsi qu'aux limites des stratégies thérapeutiques actuelles.

Enfin, les avancées issues de la médecine humaine et des modèles animaux, notamment dans les domaines des antiviraux et de l'immunomodulation, sont discutées afin d'identifier des perspectives d'amélioration pour le diagnostic et la prise en charge de l'EMPF.

Multinodular pulmonary fibrosis in horses : current knowledge and outlook

AIM OF THE WORK

Equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) is a fibrosing pulmonary disease associated with infection by equine herpesvirus type 5 (EHV-5). Despite being described for approximately two decades, its pathophysiological mechanisms and clinical management remain only partially understood.

Since the disease was first described in 2007, new data have expanded current knowledge regarding its etiology, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options. The aim of this study is to update the current state of knowledge on EMPF through a critical analysis of the recent literature.

This work also seeks to highlight recent advances, identify remaining limitations, and outline scientific and clinical needs. Particular attention is given to insights from comparable diseases, especially in human medicine, which may contribute to improving the diagnosis and management of EMPF in horses.

SUMMARY

Equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) is a rare but severe fibrosing respiratory disease strongly associated with EHV-5 infection. Its pathogenesis remains incompletely understood, and therapeutic options are limited, resulting in a generally guarded prognosis.

This study provides a critical update of current knowledge on EMPF based on literature published since 2015. Etiological, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects are analyzed to clarify the current state of knowledge.

Particular attention is given to the mechanisms linking EHV-5 infection to the development of pulmonary fibrosis, as well as to the limitations of current therapeutic strategies.

Finally, advances from human medicine and animal models, particularly in antiviral and immunomodulatory approaches, are discussed to identify perspectives for improving the diagnosis and management of EMPF.

Table des matières

1. Introduction	6
2. Historique	7
3. Connaissances actuelles	10
3.1 Etiologie et pathophysiologie	10
3.1.1 Biologie et persistance de l'EHV-5.....	10
3.1.2 Interaction de l'EHV-5 avec l'hôte et mécanismes de persistance.....	10
3.1.3 Pathogenèse pulmonaire de l'infection par l'EHV-5	11
3.1.4 Hypothèses physiopathologiques de la fibrogenèse dans l'EMPF.....	13
3.2. Épidémiologie	13
3.3. Signes cliniques	14
3.4. Diagnostic.....	14
3.4.1 Diagnostic différentiel (ddx)	14
3.4.2 Méthodes de diagnostic	15
3.4.3 Diagnostic ante mortem.....	16
3.4.4 Diagnostic post mortem	20
3.5. Traitement	20
3.5.1 Corticoïdes.....	20
3.5.2 Antiviraux.....	21
3.5.3 Antibiotiques	22
3.5.5 Autres	23
3.6 Pronostic	23
4. Discussion	24
4.1. Perspectives basées sur des modèles humains et murins de pathologies fibrosantes liées à des herpèsvirus.....	25
4.1.1 Le TGF- β , agent profibrotique humain, murin et équin, impliqué dans la pathogénie de l'EMPF ?.....	26
4.1.2 La pentoxifylline, une nouvelle option de traitement de l'EMPF ?.....	27
4.1.3 Perspectives translationnelles issues des modèles humains et expérimentaux..	28
4.1.3.5 Approches CRISPR-Cas	30
5. Conclusion.....	30

1. Introduction

La fibrose pulmonaire constitue, toutes espèces confondues, une pathologie complexe caractérisée par un remodelage progressif du parenchyme pulmonaire entraînant une altération de la fonction respiratoire (Ackermann 2006 ; Duckworth et al. 2021). Chez le cheval, la fibrose multinodulaire pulmonaire équine (Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis, EMPF) représente une forme rare mais sévère de fibrose interstitielle, dont la gravité contraste avec le nombre relativement limité de cas décrits dans la littérature (Williams et al. 2007a ; Hart et al. 2008 ; Poth et al. 2009 ; Verryken et al. 2010 ; Soare et al. 2011 ; Back et al. 2012a ; Scharner et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012 ; Back et al. 2012b ; Schwarz et al. 2013b ; Spelta et al. 2013 ; Schwarz et al. 2013a ; Bawa et al. 2014a ; Panziera et al. 2014 ; Dunowska et al. 2014 ; Bianchi et al. 2018 ; Ochi et al. 2019 ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023).

Depuis l'identification de son association potentielle avec le gammaherpèsvirus équin 5 (EHV-5) (Williams et al. 2007b), l'EMPF suscite un intérêt croissant en médecine interne équine, tant en raison de son origine encore incertaine que des difficultés diagnostiques et thérapeutiques qu'elle soulève (Back et al. 2012b ; Richard et al. 2014).

Des revues de la littérature consacrées aux infections des équidés par les gammaherpèsvirus, publiées notamment en 2015 et en 2021, ont contribué à structurer les connaissances disponibles sur l'EMPF à ces périodes (Marenzoni et al. 2015 ; Easton-Jones 2021). Toutefois, l'intérêt scientifique pour cette affection s'est accru ces dernières années, donnant lieu à de nouvelles études apportant des données originales sur les mécanismes physiopathologiques, les approches diagnostiques et les perspectives thérapeutiques.

Dans ce contexte, une mise à jour critique des connaissances apparaît nécessaire afin de mieux situer les progrès réalisés ces dernières années, d'identifier les limites persistantes et de préciser les besoins scientifiques et cliniques permettant de faire progresser la compréhension et la prise en charge de cette affection.

Par ailleurs, les avancées réalisées dans l'étude des maladies pulmonaires fibrosantes chez d'autres espèces, notamment en médecine humaine et dans différents modèles expérimentaux, pourraient fournir des pistes intéressantes pour améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans l'EMPF (Sassine et al. 2025).

Le présent travail aborde successivement les bases virologiques et physiopathologiques de l'EMPF, ses modalités diagnostiques ainsi que les approches thérapeutiques actuellement disponibles.

2. Historique

Les principales connaissances concernant la fibrose multinodulaire pulmonaire équine (EMPF) proviennent des travaux menés par l'équipe de Kurt Williams à la faculté de médecine vétérinaire de la Michigan State University. Leurs recherches ont abouti à deux publications majeures, Williams et al. (2007b) et Williams et al. (2013), qui ont posé les bases de la compréhension actuelle de cette maladie.

Williams et al. (2007b) décrivent les caractéristiques macroscopiques et histopathologiques de l'EMPF à partir de poumons de chevaux euthanasiés pour maladie respiratoire grave et mettent en évidence sa probable association avec l'EHV-5.

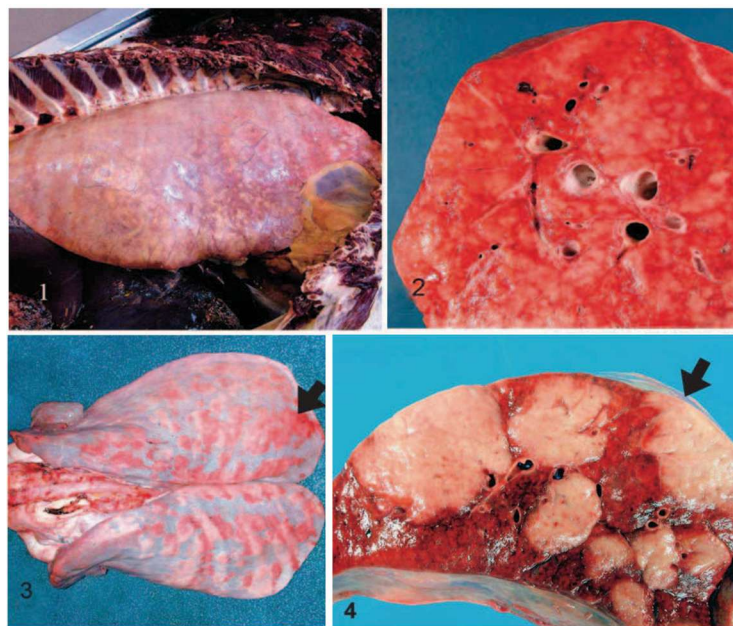


Figure 1 : variabilité des lésions macroscopiques observées sur des poumons de chevaux atteints d'EMPF.

1. Forme nodulaire diffuse. 2. Coupe dans une section de poumon atteint de forme nodulaire diffuse. 3. Forme nodulaire discrète. 4. Coupe dans une section de poumon atteint de forme nodulaire discrète. Images tirées de l'étude Williams et al. 2007b

Macroscopiquement, les lésions touchent l'ensemble du parenchyme pulmonaire sans extension apparente aux autres organes. Deux présentations principales ont été décrites (figure 1) :

- forme nodulaire diffuse, la plus fréquente, caractérisée par de nombreux nodules de fibrose de 1 à 5 cm, de couleur pâle et de consistance ferme, souvent confluent et pouvant affecter une grande partie du parenchyme pulmonaire ;

- forme nodulaire discrète, composée de nodules plus volumineux pouvant atteindre 10 cm, séparés par des zones pulmonaires macroscopiquement normales. Cette forme peut parfois évoquer un processus néoplasique.

Dans les deux cas, les nodules correspondent histologiquement à des zones bien délimitées d'accumulation de collagène mature dans l'interstitium pulmonaire, accompagnées d'un infiltrat inflammatoire variable composé principalement de lymphocytes, de neutrophiles et de macrophages. L'architecture alvéolaire reste souvent reconnaissable, bien que parfois altérée dans les formes plus avancées (figure 2).

Des particules virales compatibles avec des herpèsvirus ont été observées dans les macrophages alvéolaires et l'analyse par PCR a montré une association significative entre l'EMPF et la présence d'ADN du virus EHV-5.

La détection de cet ADN viral ne permet toutefois pas, à elle seule, d'établir un lien de causalité, le virus étant également retrouvé chez des chevaux cliniquement sains. Il apparaît dès lors nécessaire d'évaluer si sa présence est directement impliquée dans le développement des lésions pulmonaires caractéristiques de l'EMPF.

Le travail de **Williams et al. 2013** aborde la maladie de manière expérimentale. Des chevaux avec de faibles taux d'anticorps contre l'EHV-5 ont été inoculés avec le virus pour évaluer l'apparition de lésions pulmonaires. Plusieurs animaux ont développé des lésions similaires à celles de l'EMPF naturelle : nodules de fibrose interstitielle, accumulation de collagène, et présence de myofibroblastes dans le parenchyme pulmonaire. Cependant, l'isolement du virus dans les poumons infectés a été difficile, ce qui ne permet pas encore d'établir clairement le rôle exact de l'EHV-5 dans la maladie.

Ces travaux dirigés par Kurt Williams ont permis de caractériser les lésions morphologiques de l'EMPF et de mettre en évidence une forte association avec l'EHV-5. En revanche, les mécanismes par lesquels ce virus pourrait induire une fibrose pulmonaire restaient encore à élucider. 12 ans plus tard, certains éléments de réponse ont été apportés mais, comme le montre la suite de ce travail, il reste encore bien des questions autour de cette maladie.

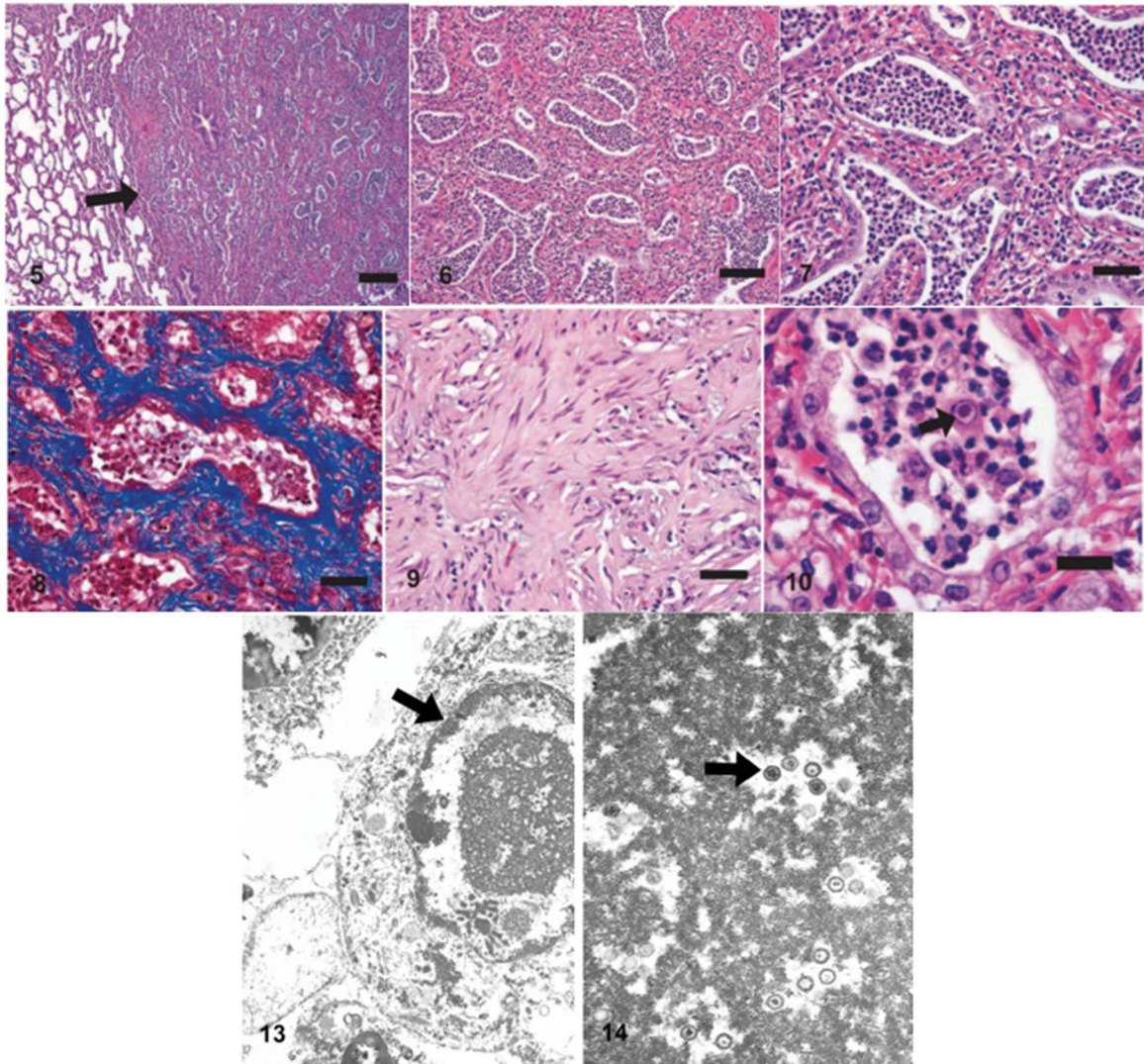


Figure 2 : Lésions histopathologiques et ultra-structurales de l'EMPF

5. Préservation globale de l'architecture alvéolaire, tapissée par un épithélium cuboïde, malgré les lésions. 6. Fibrose interstitielle associée à un infiltrat inflammatoire intra-alvéolaire, principalement composé de macrophages et de neutrophiles. 7. Délimitation nette entre les foyers de fibrose interstitielle et le parenchyme pulmonaire relativement sain. 8. Fibrose interstitielle bien organisée autour des espaces aériens, mise en évidence par une coloration au trichrome de Masson. 9 : Fibrose pulmonaire désorganisée, en bandes, avec perte de la structure alvéolaire normale. 10 : Présence d'inclusions intranucléaires virales éosinophiles dans les macrophages des lésions inflammatoires. 13 : Microscopie électronique montrant une inclusion intranucléaire virale dans un macrophage alvéolaire, avec capsides virales et margination de la chromatine. 14. Visualisation à plus fort grossissement de capsides herpétiques assemblées de forme icosaédrique.

Images tirées de Williams et al., 2007b

3. Connaissances actuelles

3.1 Etiologie et pathophysiologie

L'EMPF semble associée à une infection par l'EHV-5 bien que les mécanismes exacts conduisant à l'initiation et au développement de la fibrose pulmonaire restent encore peu élucidés.

3.1.1 Biologie et persistance de l'EHV-5

L'EHV-5 appartient à la famille des Herpesviridae, subdivisée en trois sous-familles (α , β et γ) selon leurs caractéristiques génétiques, biologiques et morphologiques (Mettenleiter 2004). Cinq herpèsvirus infectent naturellement les chevaux (EHV-1 à EHV-5). Parmi eux, l'EHV-2 et l'EHV-5 appartiennent à la sous-famille des gammaherpèsvirus et présentent une forte parenté génétique (Telford et al. 1993). L'EHV-5 se caractérise également par une grande diversité génétique, notamment liée à des phénomènes fréquents de recombinaison (Onasanya et al. 2023).

Les gammaherpèsvirus se caractérisent par des cycles de réplication relativement lents et un spectre d'hôtes restreint. Ils peuvent provoquer des infections aiguës dans des cellules permissives, telles que les cellules épithéliales ou établir des infections latentes persistantes dans des cellules non productives, notamment les lymphocytes B et T (Drummer et al. 1996). Il a été démontré que les gammaherpèsvirus ne fonctionnent pas de la même manière que les autres sous-familles d'herpèsvirus qui ont tendance à induire immédiatement une infection cellulaire lytique. En effet, les gammaherpèsvirus établissent rapidement une latence dans le noyau de la cellule hôte sous forme d'ADN épisomique circulaire (Marenzoni et al. 2015). Cette latence contribue au caractère souvent subclinique de la primo-infection chez l'hôte naturel, alors que des manifestations cliniques sévères peuvent être observées lors d'infections interspécifiques (Ackermann 2006 ; Williams 2014). Durant cette phase, l'ensemble du génome viral persiste dans la cellule infectée mais seules certaines régions spécifiques appelées transcrits associés à la latence (LAT) sont exprimées, permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (Easton-Jones 2021).

3.1.2 Interaction de l'EHV-5 avec l'hôte et mécanismes de persistance

La modulation du système immunitaire de l'hôte constitue un élément central de la persistance des gammaherpèsvirus. Les génomes de l'EHV-2 et de l'EHV-5 codent notamment pour plusieurs protéines capables d'interférer avec la réponse immunitaire de l'hôte, dont un homologue viral de l'interleukine-10 ainsi que des protéines impliquées dans la régulation des

voies de signalisation de l'apoptose (Easton-Jones 2021). L'interleukine-10 virale agit comme une cytokine immunosuppressive en diminuant l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, favorisant ainsi l'échappement immunitaire. Elle peut ainsi permettre d'accroître la susceptibilité de l'hôte aux infections secondaires (Easton-Jones 2021).

Les gammaherpèsvirus présentent également un tropisme marqué pour les cellules lymphoïdes, parfois associé à des anomalies cellulaires telles que l'immortalisation des lymphocytes B in vitro et à des troubles lymphoprolifératifs observés in vivo (Drummer et al. 1996).

De tels phénomènes ont également été décrits chez des équidés (du Toit et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012 ; Bawa et al. 2014b ; Vander Werf et al. 2014 ; Werf et al. 2014 ; Peters-Kennedy et al. 2023). La latence semble principalement s'établir dans les lymphocytes B et T circulants, les lymphocytes B étant considérés comme la cible préférentielle (Easton-Jones 2021).. L'EHV-5 a également été détecté dans les macrophages alvéolaires, bien qu'il reste incertain s'il s'agisse d'une infection directe ou d'un phénomène secondaire à la phagocytose (Van Cleemput et al. 2019).

Plusieurs facteurs de stress peuvent favoriser la réactivation des infections latentes et augmenter l'excrétion virale. Il a notamment été montré que le transport des chevaux peut être associé à une augmentation de l'excrétion d'EHV-2 et d'EHV-5, probablement en raison d'une réactivation des infections latentes ou d'une augmentation de l'excrétion chez les animaux déjà infectés. Dans une étude, environ la moitié des chevaux transportés ont développé une infiltration neutrophilique des voies respiratoires après le transport, sans présenter de signes cliniques respiratoires évidents (Muscat et al. 2018). Ces observations suggèrent que le transport pourrait favoriser la transmission horizontale de ces virus pendant et immédiatement après cette période de stress (Easton-Jones 2021).

3.1.3 Pathogenèse pulmonaire de l'infection par l'EHV-5

La pathogenèse de l'infection par l'EHV-5 pourrait débuter au niveau des cryptes amygdaliennes du nasopharynx où le virus infecterait les lymphocytes des follicules lymphoïdes. Ces cellules infectées seraient ensuite disséminées via la circulation sanguine ou le système lymphatique (Van Cleemput et al. 2019). Le virus pourrait ensuite se propager de cellule en cellule vers les lymphocytes des ganglions drainants, constituant un réservoir viral persistant. Des réactivations périodiques permettraient la libération régulière du virus dans l'environnement. Ce phénomène pourrait expliquer la détection fréquente d'ADN viral dans les cellules mononucléées du sang périphérique et dans les sécrétions nasales de chevaux cliniquement sains (Reubel et al. 1995 ; Franchini et al. 1997 ; Dunowska et al. 1999 ; Nordengrahn et al. 2002 ; Bell et al. 2006 ;

Wang et al. 2007 ; Torfason et al. 2008a b ; Ataseven et al. 2010 ; Fortier et al. 2010 ; Thorsteinsdóttir et al. 2010 ; Akkutay et al. 2014 ; Marenzoni et al. 2015).

Sur la base d'une analogie avec le virus Epstein-Barr (EBV), Van Cleemput et al. (2019) ont proposé un modèle hypothétique selon lequel les lymphocytes infectés pourraient migrer vers les voies respiratoires, notamment les poumons. Dans ce modèle, ces cellules produiraient des virions dépourvus de la glycoprotéine gp42, comme cela a été décrit pour l'EBV (Imai et al. 1998 ; Shannon-Lowe et al. 2006). Ces virions pourraient alors infecter les cellules épithéliales, entraînant la libération de virus dans les sécrétions nasales et la transmission à d'autres chevaux (Nordengrahn et al. 2002 ; Bell et al. 2006 ; Torfason et al. 2008b ; Mekuria et al. 2017). Il est également possible que des lymphocytes infectés de manière latente migrent vers les bronchioles où ils pourraient libérer des particules virales. Ces dernières seraient susceptibles d'infecter les cellules alvéolaires ou de permettre une propagation de l'infection de cellule à cellule (figure 3) (Van Cleemput et al. 2019).

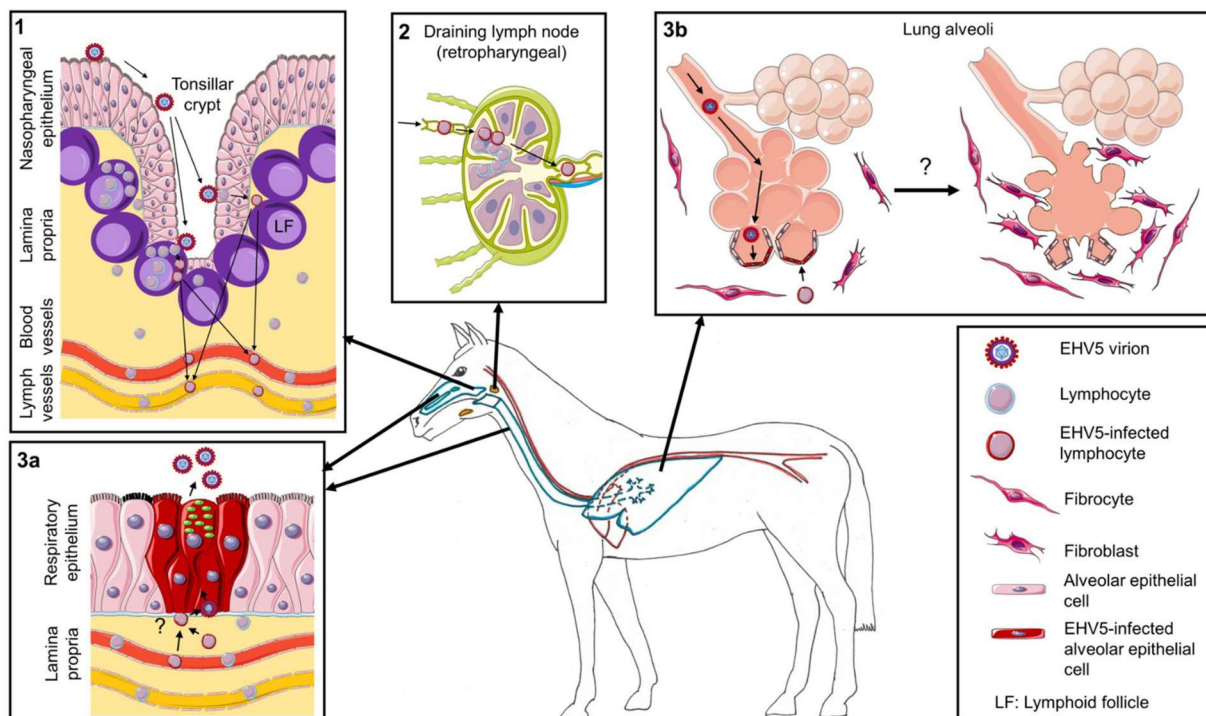


Figure 3 : modèle hypothétique de la pathogenèse de l'infection par l'EHV-5 et du développement de l'EMPF chez le cheval.

Après infection des lymphocytes au niveau des cryptes amygdaliennes, l'EHV-5 se disséminerait via les voies lymphatique et sanguine vers les ganglions drainants puis les différents segments de l'appareil respiratoire. Les lymphocytes infectés pourraient constituer un réservoir viral persistant et participer à la dissémination du virus vers les voies respiratoires supérieures et les poumons. L'infection des cellules pulmonaires, associée à la réplication virale et à des facteurs prédisposants de l'hôte, pourrait contribuer au

développement de la fibrose pulmonaire multinodulaire équine. Adapté de Van Cleemput et al. (2019).

Concernant le tropisme pulmonaire, Van Cleemput et al. (2019) ont montré que l'EHV-5 ne semble pas infecter les cellules épithéliales des muqueuses nasales, trachéales ou respiratoires équines. En revanche, certaines cellules pulmonaires semblent sensibles à l'infection, notamment les cellules alvéolaires positives à la cytokératine ainsi qu'une proportion de lymphocytes B et T pouvant développer une infection lytique. Ces résultats diffèrent de ceux de Williams et al. (2013), qui ont détecté des antigènes viraux dans les macrophages et les fibroblastes interstitiels pulmonaires. Ces divergences pourraient s'expliquer par la phagocytose d'antigènes viraux par certains macrophages ou par une durée d'observation insuffisante pour mettre en évidence l'infection des fibroblastes (Van Cleemput et al. 2019).

3.1.4 Hypothèses physiopathologiques de la fibrogenèse dans l'EMPF

Ainsi, l'EMPF résulterait d'une réplication virale associée à des facteurs de l'hôte, tels que l'âge et la réponse immunitaire (King et al. 2011). La persistance de l'EHV-5 sous forme latente, associée à des épisodes de réactivation avec réplication lytique, suggère une interaction complexe entre la réponse immunitaire de l'hôte, l'inflammation chronique et l'activation de voies pro-fibrotiques.

3.2. Épidémiologie

Il existe à ce jour très peu d'informations concernant l'épidémiologie de l'EMPF. Il ne semble pas y avoir de prédisposition raciale ou liée au sexe pour développer la maladie (Williams et al. 2007a). Il semblerait que les chevaux atteints aient un âge médiant de 15 ans selon les différentes études (Williams et al. 2007a ; Wong et al. 2008 ; Poth et al. 2009 ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023 ; Craven et al. 2024) bien que des cas de chevaux plus jeunes soient également recensés (Williams et al. 2007b).

Ces dernières années, la maladie a été rapportée à de nombreuses reprises en Europe (Hart et al. 2008 ; Poth et al. 2009 ; Verryken et al. 2010 ; Soare et al. 2011 ; Back et al. 2012a b ; Scharner et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012 , 2013b a ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023), en Australie (Spelta et al. 2013), aux USA (Williams et al. 2007a ; Bawa et al. 2014a), en Nouvelle Zélande (Dunowska et al. 2014), au Brésil (Panziera et al. 2014 ; Bianchi et al. 2018) et au Japon (Ochi et al. 2019), montrant qu'elle est une affection mondialement répartie dans la population équine.

Comme mentionné précédemment, l'EMPF est fortement associée à l'infection par l'EHV-5, un virus de la famille des gammaherpèsvirus. Ceux-ci sont connus pour infecter les chevaux dans leur jeune âge (Marenzoni et al. 2015) via transmission horizontale. Il a été démontré que, contrairement à l'EHV-2 qui semble infecter les équidés dans la période postnatale (Dunowska et

al. 2002 ; Nordengrahn et al. 2002), l'EHV-5 n'infecte les jeunes poulains que vers la période de sevrage (6 mois) et du post sevrage (MURRAY et al. 1996 ; Dunowska et al. 1999, 2002 ; Nordengrahn et al. 2002 ; Bell et al. 2006 ; Wang et al. 2007 ; Hartley et al. 2013). Cependant, des excréctions nasales d'EHV-5 ont été détectées dès l'âge d'un mois chez certains individus (Bell et al. 2006 ; Hartley et al. 2013), suggérant que l'infection pourrait survenir plus précocement dans certaines conditions.

Les chevaux plus jeunes semblent prédisposés à se faire infecter par l'EHV-5 (Marenzoni et al. 2010 ; Rushton et al. 2013), tout comme les chevaux vivant dans des grands troupeaux (Rushton et al. 2013).

3.3. Signes cliniques

Sur le plan clinique, l'EMPF est souvent diagnostiquée tardivement en raison de signes respiratoires initiaux peu spécifiques et des limites des outils diagnostiques actuellement disponibles (Pusterla et al. 2017). Les chevaux atteints peuvent présenter un large éventail de signes cliniques incluant notamment la tachycardie, la tachypnée, l'augmentation des efforts respiratoires, l'intolérance à l'effort, la léthargie, la fièvre intermittente, l'anorexie, la perte de poids, le mauvais état corporel, le jetage nasal et la toux (Hart et al. 2008 ; Poth et al. 2009 ; Verryken et al. 2010 ; Soare et al. 2011 ; Back et al. 2012a b ; Scharner et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012, 2013b a ; Spelta et al. 2013 ; Panziera et al. 2014 ; Dunowska et al. 2014 ; Bianchi et al. 2018 ; Ochi et al. 2019 ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023). L'expression clinique est variable selon les individus et les associations de signes observées peuvent grandement différer d'un cheval à l'autre. Craven et al. (2024) ont ainsi mis en évidence la fréquence relative de ces différents signes cliniques dans une population atteinte.

Cette présentation clinique s'inscrit fréquemment dans une évolution chronique de la maladie, au cours de laquelle les signes respiratoires peuvent se pérenniser et s'aggraver progressivement. Dans ce contexte, certains chevaux présentent une réponse limitée aux traitements usuels, incluant l'antibiothérapie à large spectre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les traitements inhalés (Schwarz et al. 2013a ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023).

3.4. Diagnostic

3.4.1 Diagnostic différentiel (ddx)

Le ddx de l'EMPF inclut principalement des pathologies pulmonaires chroniques (comme l'asthme équin sévère (RAO) ou moins souvent l'asthme équin léger / modéré. On y trouve également d'autres maladies pulmonaires se caractérisant par la présence de nodules : pathologie néoplasique, pneumonie granulomateuse ainsi que diverses pneumonies d'origine bactérienne, parasitaire ou fongique (Verryken et al. 2010 ; Craven et al. 2024)). La rhodococcose,

caractérisée par la formation d'abcès pulmonaires, peut également entrer dans le diagnostic différentiel de l'EMPF, notamment chez les chevaux jeunes qui en sont plus fréquemment affectés.

Les signes cliniques ne sont malheureusement pas pathognomoniques, mais certains éléments peuvent néanmoins orienter le diagnostic. La fièvre, la perte de poids, la tachypnée ainsi que la dyspnée sévère sont plus fréquemment associées à l'EMPF (Scheurer *et al.* 2020). Toutefois, ces manifestations restent insuffisantes pour la distinguer avec certitude d'autres affections pulmonaires en l'absence d'examens complémentaires. De plus, les résultats obtenus lors des lavages broncho-alvéolaires (LBA) et des lavages trachéaux (LT) sont très similaires à ceux observés dans les maladies pulmonaires chroniques de type allergique (Couëtil *et al.* 2016 ; Scheurer *et al.* 2020).

Des affections néoplasiques telles que les troubles lymphoprolifératifs, notamment la leucémie à lymphocytes T ou le lymphome, ont également été rapportées en association avec l'EMPF, bien que leur rôle exact dans le diagnostic différentiel ou la physiopathologie reste à préciser (Schwarz *et al.* 2012; Bawa *et al.* 2014b).

3.4.2 Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de l'EMPF chez l'animal vivant demeure complexe. Il est donc essentiel de le poser sur la base d'un ensemble d'éléments cliniques et paracliniques. Ceux-ci comprennent l'examen clinique, les examens d'imagerie (échographie et radiographie), ainsi que l'analyse hématologique incluant les marqueurs inflammatoires.

Le diagnostic peut également être étayé par la réalisation de biopsies pulmonaires et par la détection de l'EHV-5 par PCR dans le lavage trachéal (Williams *et al.* 2013) et/ou le lavage broncho-alvéolaire (Craven *et al.* 2024a).

En fonction des examens complémentaires réalisés, le diagnostic de l'EMPF peut être considéré comme diagnostic présomptif ou diagnostic de certitude.

Le diagnostic présomptif repose sur la présence de signes cliniques compatibles avec une maladie respiratoire, l'identification de nodules pulmonaires à l'imagerie thoracique, ainsi que l'exclusion d'une pneumonie bactérienne (Craven *et al.*, 2024).

La détection de l'ADN de l'EHV-5 est rapportée dans environ 80 % des cas testés, tous prélèvements confondus, notamment dans le lavage broncho-alvéolaire (70 %), le lavage trachéal (57 %) ou le tissu pulmonaire (64 %), pris isolément ou en combinaison.

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histopathologique de tissus pulmonaires, obtenu par biopsie ou à l'autopsie. C'est la seule méthode de diagnostic permettant de confirmer la fibrose multinodulaire pulmonaire dans environ 74 % des cas.

Par ailleurs, la PCR met en évidence l'EHV-5 dans 78 % des cas confirmés histopathologiquement et dans 86 % des cas diagnostiqués sur la base de critères présomptifs.

3.4.3 Diagnostic ante mortem

Craven et al. (2024) ont réalisé une analyse rétrospective détaillée des examens cliniques et hématologiques de chevaux atteints d'EMPF. Leurs observations montrent que, comparé à des valeurs de référence, les profils cellulaires sanguins de plus de la moitié des cas est caractérisé par une leucocytose modérée, avec certains cas atteignant $35,8 \times 10^9$ leucocytes/L associé à une neutrophilie, les neutrophiles segmentés atteignant jusqu'à $30,8 \times 10^9$ neutrophiles/L. Une lymphopénie est également fréquemment observée chez 64 % des cas (tableau 1).

Ce profil correspond à un leucogramme de stress, souvent associé à une hyperfibrinogénémie. Bien que ces anomalies permettent de distinguer un cheval atteint d'EMPF d'un animal sain, elles ne sont pas spécifiques et ne permettent pas à elles seules de confirmer le diagnostic. Des examens d'imagerie (radiographie, échographie) ainsi que d'autres investigations complémentaires restent donc nécessaires pour établir un diagnostic définitif.

Tableau 1 : modifications trouvées dans les profil cellulaire sanguin des chevaux atteints d'EMPF analysés par Craven et al (2026)

Type cellulaire	Intervalle de référence (IR) ($\times 10^9$ cell/L)	Comptage cellulaire moyen chez les cas analysés ($\times 10^9$ cell/L)	Pourcentage de chevaux au dessus de l'IR	Pourcentage de chevaux en dessous de l'IR
Globules blancs	5.2 -10.1	10.8 (3.0-35.8)	54%	14%
PMN neutrophiles	2.7-6.6	8.2 (2.2-30.8)	61%	6%
Neutrophiles en bande	0-0.1	0 (0-1.3)	19%	-
Lymphocytes	1.2-4.9	1 (0.3-4.9)	0%	64%

3.4.3.1 Imagerie thoracique

Les auteurs ont analysé les résultats radiographiques et échographiques rapportant des lésions pulmonaires fréquentes mais variables (Craven et al. 2024).

A la radiographie, les patterns visualisés (parfois bilatéraux, parfois unilatéraux) varient : interstitiels, bronchiques, alvéolaires ou nodulaires (figure 4). Le pattern alvéolaire est souvent localisé dans la partie caudoventrale du poumon, mais certains chevaux ne présentent pas de nodules visibles à la radiographie, alors qu'ils sont détectables à l'échographie.

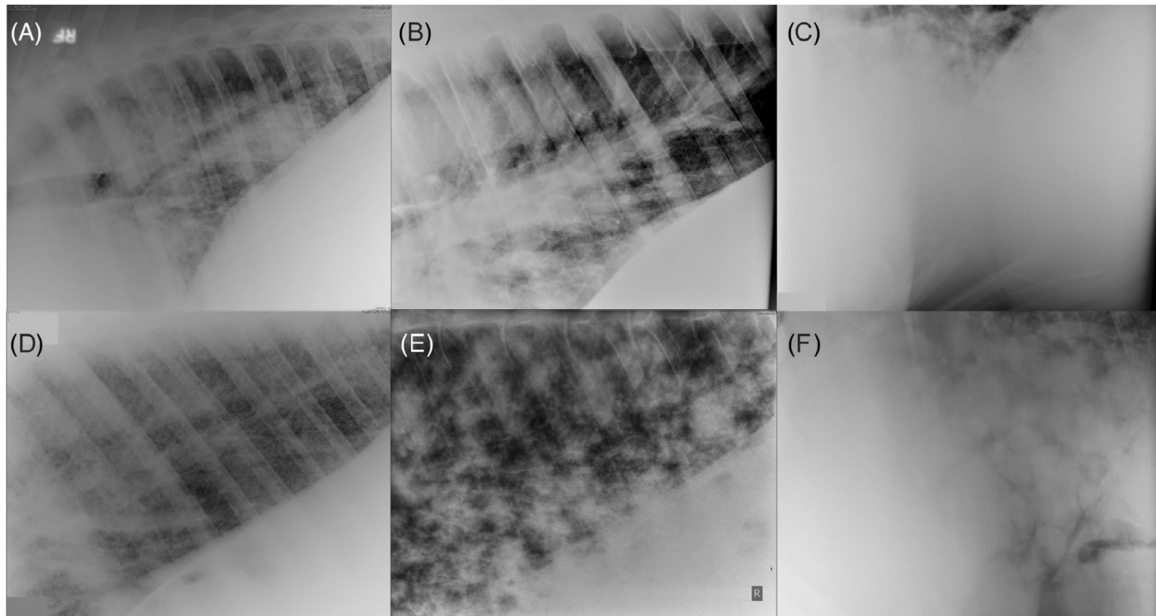


Figure 4 : exemples de patterns radiographiques observés chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine

(A) Pattern interstitiel modéré prédominant en région caudodorsale, associé à une discrète composante bronchique et à quelques nodules de faible opacité mal définis. (B) Pattern bronchovascular modéré caudodorsal avec composante interstitielle discrète. (C) Pattern alvéolaire sévère en région caudoventrale. (D) Pattern interstitiel sévère associé à un aspect micronodulaire diffus. (E) Multiples nodules de petite à moyenne taille, mal délimités, associés à des patterns interstitiel et bronchovascular discrets à modérés. (F) Nodules multiples, petits à moyens, bien circonscrits, distribués de façon diffuse dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire. Adapté de Craven et al., (2024)

Les examens échographiques mettent en évidence des B-lines, des nodules de moins de 2 cm, et, dans de nombreux cas, des zones de consolidation supérieures à 2 cm ou une épaisseur pleurale anormale (figure 5). Ces résultats soulignent que, bien que certains patterns soient plus fréquemment visualisés en cas d'EMPF, l'imagerie seule ne suffit pas pour un diagnostic définitif (Craven et al. 2024a).

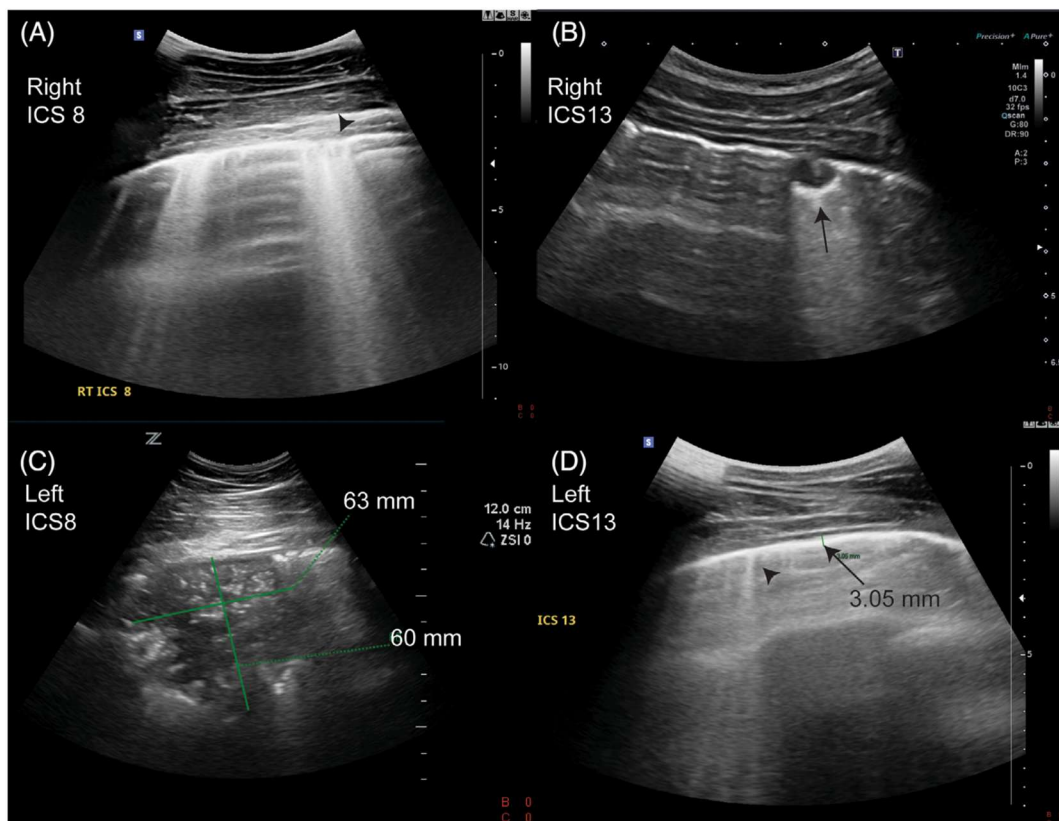


Figure 5 : exemples de patterns échographiques observés chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine

(A) Multiples lignes B associées à une irrégularité légère de la plèvre. (B) Petit nodule pulmonaire isolé bien délimité, avec discrète irrégularité pleurale adjacente. (C) Large zone de consolidation ou masse pulmonaire irrégulière (>6 cm). (D) Discrète augmentation de l'épaisseur pleurale associée à quelques lignes B. Adapté de Craven et al., (2024).

3.5.3.2 Lavage bronchoalvéolaire, lavage trachéal et PCR

Les analyses cytologiques des lavages bronchoalvéolaires (LBA) et trachéaux révèlent le plus souvent une inflammation neutrophilique ou mixte parfois accompagnée d'une augmentation du nombre total de cellules nucléées. Certaines anomalies, comme l'activité phagocytaire accrue et les atypies macrophagiques, semblent plus spécifiques des chevaux EMPF, tandis que d'autres profils inflammatoires peuvent également être observés chez des chevaux asthmatiques (figure 6) (Marenzoni et al. 2015 ; Craven et al. 2024a).

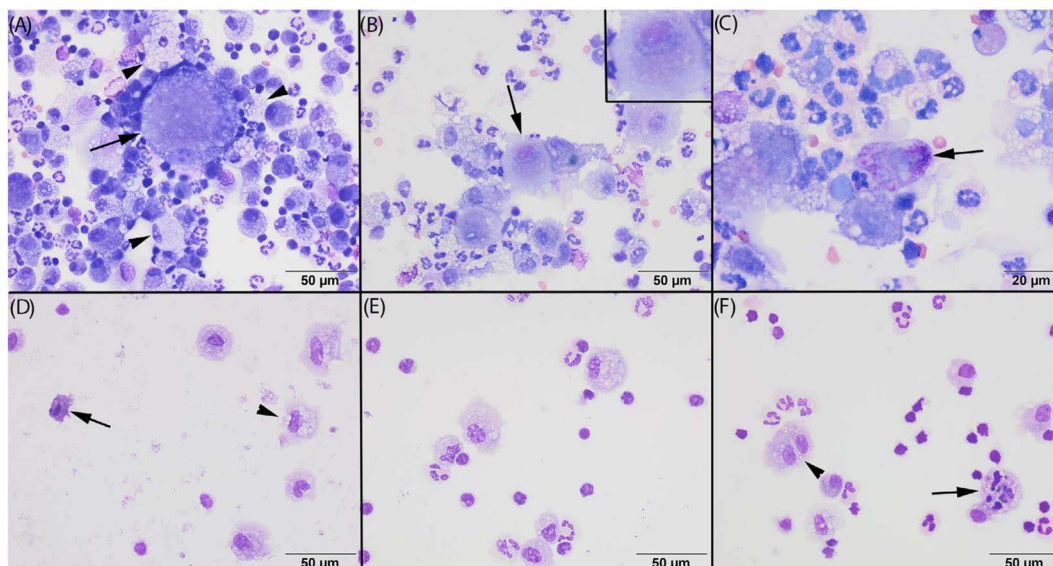


Figure 6 : exemples de caractéristiques cytologiques du lavage bronchoalvéolaire chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF) ou d'asthme
 (A–D, EMPF) Macrophages atypiques, parfois multinucléés, avec vacuolisation marquée, inclusions intranucléaires, matériel cytoplasmique globulaire et cellules épithéliales dégénératives. (E–F, asthme) Macrophages légèrement vacuolisés associés à une inflammation modérée, avec présence de neutrophiles, lymphocytes non réactifs et anomalies macrophagiques occasionnelles. Adapté de Craven et al., 2024

Le lavage trachéal reste utile pour détecter d'éventuelles infections bactériennes concomitantes (Craven et al. 2024b), bien qu'il ne permette pas une différenciation fiable de l'EMPF.

Pour confirmer l'infection par l'EHV-5, des tests PCR sont utilisés. Un test récemment développé par Zarski et al. (2017) cible spécifiquement les gènes E11 et E6B, évitant ainsi toute détection croisée avec l'EHV-2. Ce test peut être réalisé en PCR conventionnelle, en qPCR SYBR® Green ou avec sonde, et détecte plusieurs souches, y compris les quatre génotypes connus d'EHV-5. Il permet une détection fiable du virus dans les lymphocytes périphériques, les sécrétions nasales et les cultures cellulaires équines, constituant un outil robuste pour étudier la persistance et la pathogenèse virale.

Interprétée en combinaison avec les données cliniques et cytologiques, la PCR sur LBA ou sur lymphocytes périphériques constitue un élément clé pour orienter le diagnostic ante mortem et différencier l'EMPF d'autres affections respiratoires, comme l'asthme équin.

3.4.3.3 Biopsie pulmonaire

La biopsie pulmonaire, bien que plus invasive, constitue le gold standard pour le diagnostic de fibrose multinodulaire pulmonaire. Les prélèvements révèlent typiquement une fibrose

interstitielle, une hyperplasie des pneumocytes de type II et une alvéolite d'intensité variable, pouvant être purulente, histiocytaire, granulomateuse ou lymphoplasmocytaire. Des éosinophiles ou des corps d'inclusion intranucléaires sont rarement observés (Marenzoni et al. 2015; Craven et al. 2024a).

3.4.4 Diagnostic post mortem

Le diagnostic post mortem repose sur une autopsie complète du cheval, avec une attention particulière portée aux poumons. Craven et al. (2024b) rapportent que l'examen macroscopique permet souvent d'identifier des nodules blancs fermes, typiques de l'EMPF, parfois associés à une hypertrophie pulmonaire (Williams et al. 2007a; Bianchi et al. 2018).

Pour confirmer le diagnostic, l'analyse histopathologique reste le gold standard. Les lésions caractéristiques incluent une fibrose interstitielle nodulaire multifocale à coalescente, souvent accompagnée d'une hyperplasie des pneumocytes de type II chez environ 43% des chevaux. L'inflammation alvéolaire concomitante varie selon les cas : elle peut être histiocytaire (52 %), granulomateuse (9 %), purulente (43 %) ou encore lymphocytaire à lymphoplasmocytaire (22 %). Ces différents profils inflammatoires peuvent être observés seuls ou en association chez un même cheval. Dans de rares cas (4%), une bronchopneumonie bactérienne aiguë concomitante est également observée (Craven et al. 2024b).

3.5. Traitement

Les traitements de l'EMPF restent essentiellement palliatifs avec une efficacité variable et un pronostic généralement réservé. Jusqu'ici, les traitements sont assez peu développés et s'adaptent à la symptomatologie associée à la pathologie (Richard et al. 2014 ; Craven et al. 2024). Les options thérapeutiques incluent les corticoïdes, les antiviraux, les anti-inflammatoires et les antibiotiques.

3.5.1 Corticoïdes

Les corticoïdes visent à réduire l'inflammation en diminuant la production de médiateurs et cytokines pro-inflammatoires, impliquées dans la fibrose (Richard et al. 2014). Selon Craven et al (2024), la dexaméthasone est la molécule la plus utilisée (54%), suivie de la prednisolone (21%). Deux études récentes leur suggèrent un effet pronostic positif sur la survie à court terme des chevaux atteints (Easton-Jones et al. 2020 ; Craven et al. 2024a). Cependant, les corticoïdes présentent des effets secondaires importants : aggravation de l'infection virale, suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, hyperglycémie, polyurie, polydipsie,

susceptibilité accrue aux infections et à la fourbure (Leclerc 2017). Un rapport de cas récent décrit également des effets imprévus après traitement prolongé : dermatite bactérienne, lésions hépatiques et effusion pleurale (Lauteri et al. 2023).

3.5.2 Antiviraux

Face à ces situations cliniques complexes, plusieurs antiviraux ont été testés dans le traitement de l'EMPF, sans toutefois avoir été évalués scientifiquement au moyen d'études prospectives comparant leur efficacité dans cette maladie. Ces molécules ciblent la réplication virale mais n'agissent pas sur les virus en phase latente et nécessitent une réponse immunitaire fonctionnelle (Sawtell et al. 1999, 2001; Easton-Jones et al. 2018). La méthode de PCR développée par Zarski et al. (2017) permet d'évaluer précisément la charge virale d'EHV-5 dans les cultures cellulaires équine et les échantillons in vivo, évitant la détection croisée avec l'EHV-2. Cet outil s'avère précieux pour suivre la persistance virale et guider l'évaluation des traitements antiviraux.

3.5.2.1 L'acyclovir

L'acyclovir a été la première molécule antiherpétique démontrant une activité contre certains herpèsvirus. L'administration orale est préférée à l'intraveineuse pour limiter la néphro- et l'hépatotoxicité. Elle permet une sécurité élevée, en ayant peu d'effets secondaires renseignés, même après plusieurs semaines/mois de traitements (Henninger et al. 2007 ; Maxwell et al. 2008 ; Wong et al. 2008 ; Perkins et al. 2013 ; Neonatal Equine Herpesvirus Type 1 Infection on a Thoroughbred Breeding Farm | Journal of Veterinary Internal Medicine | Oxford Academic). L'administration intraveineuse, moins sécuritaire, ne doit s'utiliser qu'en respectant certaines conditions : avec une perfusion lente (≥ 1 h) et à une concentration inférieure ou égale à 7 mg/ml (de Miranda & Blum 1983 ; Bentz et al. 2006 ; Garré et al. 2007). Sa biodisponibilité orale est faible chez le cheval adulte (<5%) et son **affinité pour l'EHV-5 n'a pas été clairement démontrée**. Au vu de la longueur des traitements antiviraux, le faible coût de l'acyclovir peut s'avérer très avantageux. **Peu de protocoles ont montré une efficacité réelle sur l'EMPF, pourtant, l'acyclovir reste l'antiviral le plus utilisé et étudié.** (Wilkins et al. 2005; Bentz et al. 2006; Garré et al. 2007; Maxwell 2017; Craven et al. 2024a).

3.5.2.2 Le valacyclovir

Le valacyclovir, prodrogue de l'acyclovir, développé au départ pour améliorer la biodisponibilité orale est le second antiviral parfois administré dans le cadre du traitement de l'EMPF. Son absorption orale est bien plus élevée (40-60%) que celle de l'acyclovir (<5%). Après absorption, il est rapidement converti en acyclovir dans l'organisme. Sa toxicité est donc supposée similaire à celle de l'acyclovir, liée aux concentrations plasmatiques et rénales. Bien

que son efficacité sur l'EMPF soit variable, des protocoles prolongés et des ajustements de dosage pourraient peut-être améliorer les résultats (Maxwell et al. 2017 ; Easton-Jones et al. 2018).

Craven et al. (2024) soulignent que, jusqu'à présent, aucune preuve solide ne démontre que l'utilisation d'antiviraux augmente significativement la survie des chevaux atteints d'EMPF.

3.5.3 Antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés pour prévenir ou traiter des infections bactériennes secondaires, en particulier lors du traitement aux corticoïdes immunosuppresseurs. Certains antibiotiques peuvent également se montrer utiles dans le cadre du traitement de l'EMPF, notamment en diminuant le processus de réorganisation du collagène amenant la fibrose.

Certaines tétracyclines (minocycline, doxycycline) présentent des effets antifibrosants et anti-collagénases observés in vitro et dans des modèles murins (Easton-Jones et al. 2018).

Les macrolides (azithromycine, tulathromycine) possèdent des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires (Marchat et al. 2023) :

- diminution du recrutement des neutrophiles et de la réponse oxydative des polynucléaires neutrophiles ;
- modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et de NO ;
- réduction de l'hypersécrétion muqueuse via régulation des médiateurs tels que les liposaccharides (LPS) ou les Transforming Growth Factors α (TGF- α), sans altérer la sécrétion physiologique (Marchat et al. 2023).

Ces effets suggèrent un potentiel intérêt pour limiter la progression de la fibrose, par analogie avec la fibrose pulmonaire idiopathique humaine (IPF), où l'azithromycine a montré des effets antifibrosants sur fibroblastes in vitro (Marchat et al. 2023) . Plusieurs case reports indiquent que les macrolides pourraient améliorer les symptômes et réduire progressivement les lésions pulmonaires chez les humains. Compte tenu des similitudes physiopathologiques entre l'IPF humaine et la fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF), ces données suggèrent la possibilité d'une extrapolation au cheval. En particulier, la comparaison des effets in vitro des macrolides sur des fibroblastes issus de patients atteints d'IPF et sur des fibroblastes témoins renforce le rôle potentiel de l'azithromycine (AZT) en tant qu'agent antifibrosant dans la prise en charge de l'IPF (Krempaska et al., 2020).

3.5.5 Autres

Les traitements de soutien, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pourraient être évoqués. Toutefois, leur utilisation se limite le plus souvent à la modulation des symptômes, sans action démontrée sur le processus fibrosant lui-même. Ils ne sont dès lors pas abordés plus en détail dans ce travail.

3.6 Pronostic

L'ensemble des publications traitant de la fibrose pulmonaire multinodulaire équine souligne la faible probabilité de guérison associée à cette affection, traduisant un pronostic vital globalement défavorable. Néanmoins, dans une étude récente, Craven et al. (2024) ont cherché à identifier les signes cliniques associés à une amélioration de la survie à court terme, ainsi que les facteurs prédictifs d'une survie à long terme.

Les analyses bivariées ont mis en évidence qu'une température rectale maximale plus basse, une diminution du nombre de neutrophiles en bande, un ratio lymphocytes/neutrophiles des fluides de lavages bronchoalvéolaires (FLBA) plus élevé, ainsi que l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes, étaient associés à une amélioration de la survie à court terme. Après application d'une correction pour comparaisons multiples, la température rectale maximale, le nombre de neutrophiles en bande, le ratio lymphocytes/neutrophiles du FLBA et le traitement par corticostéroïdes sont restés des prédicteurs significatifs de la survie (Craven et al. 2024a).

L'analyse des facteurs prédictifs de la survie à long terme met en évidence plusieurs paramètres pouvant être associés à l'évolution favorable à long terme : l'établissement de prise en charge, la température rectale maximale, la fréquence respiratoire, la numération lymphocytaire sanguine, les pourcentages de neutrophiles et de lymphocytes dans le FLBA, ainsi que le statut EHV-5 du FLBA. Les analyses bivariées suggèrent qu'une fréquence respiratoire plus faible, une numération lymphocytaire sanguine plus élevée et un ratio lymphocytes/neutrophiles du FLBA plus important sont associés à une meilleure survie à long terme. Ces associations ne sont cependant plus statistiquement significatives après correction pour comparaisons multiples (Craven et al. 2024a).

Tableau 2 : facteurs pronostiques significativement associés à la survie à court et à long terme chez les chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine

Facteurs pronostiques de la survie à court terme (jusqu'à la sortie de l'hôpital) chez 46 chevaux			
Résultats des tests	Chevaux décédés (n=19)	Chevaux survivants (n=27)	P value
Trouvailles cliniques et démographiques			
Température rectale maximale	103,3 (99,3-106,2)	102 (98,7-104,9)	0,02
Hématologie			
Ratio lymphocytes/neutrophiles	0,073 (0-0,47)	2,6 (0,14-38)	0,001
Traitements			
Corticostéroïdes	8/19, 42%	20/25, 80%	0,01
Facteurs pronostiques de la survie à long terme (> 3 mois) chez 45 chevaux			
Résultats des tests	Chevaux décédés (n=34)	Chevaux survivants (n=11)	P value
Trouvailles cliniques et démographiques			
Fréquence respiratoire (RPM)	41 (12-64)	30 (16-50)	0,04
Hématologie			
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	0,9 (0,3-4,29)	1,25 (0,8-4,92)	0,03
Comptage différentiel dans le LBA			
Ratio lymphocytes/neutrophiles	0,47 (0-5,6)	4,7 (0,14-38)	0,01

Adapté de Craven et al. (2024)

4. Discussion

La revue de synthèse consacrée aux infections par les gammaherpèsvirus chez les équidés publiée en 2015 a constitué une étape importante dans la compréhension de la fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF), en rassemblant les connaissances disponibles à cette époque concernant l'épidémiologie, les manifestations cliniques et les caractéristiques histopathologiques de cette affection associée à l'infection par l'EHV-5. Une revue plus récente publiée en 2021 a permis d'actualiser ces données et de mieux caractériser la diversité des gammaherpèsvirus équins ainsi que leur distribution au sein de la population équine.

Aujourd'hui et malgré ces avancées, de nombreuses zones d'ombre subsistent quant au rôle exact de ces virus dans la pathogenèse de l'EMPF.

Bien que l'EHV-5 soit fortement associé à cette affection, **un lien de causalité direct n'a pas encore été définitivement établi et le rôle précis du virus dans l'initiation ou la progression des lésions pulmonaires demeure controversé**. La question du tropisme viral et de la migration vers les poumons reste ouverte et constitue un élément clé dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie. Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés, la pathogenèse exacte de l'EMPF reste imparfaitement comprise. Selon toute probabilité elle résulterait d'interactions complexes entre l'infection par l'EHV-5, la réponse immunitaire de l'hôte et différents facteurs environnementaux. La persistance virale au sein du tissu pulmonaire ainsi que l'activation chronique du système immunitaire pourraient favoriser la mise en place d'un environnement pro-inflammatoire et pro-fibrosant, lequel conduirait progressivement au développement des lésions interstitielles caractéristiques de l'EMPF.

La corticothérapie est actuellement reconnue comme un facteur pronostique favorable dans la prise en charge rapide de cette affection. Cependant, à elle seule, elle ne semble pas capable d'aider durablement les chevaux atteints.

L'analyse de la littérature la plus récente réalisée dans ce travail met en évidence d'importantes lacunes dans les connaissances actuelles concernant cette maladie, notamment en ce qui concerne sa physiopathologie, les mécanismes exacts de fibrogenèse pulmonaire ainsi que les stratégies thérapeutiques optimales. Ces constats permettent d'identifier différentes pistes de recherche susceptibles de contribuer à une meilleure compréhension de l'EMPF, qui sont présentées dans la suite de ce chapitre.

4.1. Perspectives basées sur des modèles humains et murins de pathologies fibrosantes liées à des herpèsvirus

Des études complémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes pathogènes et orienter le développement de stratégies thérapeutiques efficaces et sûres (Wang et al. 2019; Hu et al. 2025). L'expérience acquise dans les modèles murins et humains fournit un cadre translationnel utile pour explorer de nouvelles approches contre les infections à herpèsvirus équins.

4.1.1 Le TGF- β , agent profibrotique humain, murin et équin, impliqué dans la pathogénie de l'EMPF ?

Les travaux de Broekelmann et al. (1991) ont constitué l'un des premiers éléments démontrant l'implication du Transforming Growth Factor beta (TGF- β) dans la fibrose pulmonaire. Ces auteurs ont mis en évidence, chez le rat et chez l'homme, une augmentation locale du TGF- β dans les zones fibrotiques, associée à une stimulation de la synthèse de collagène et à l'activation des fibroblastes, contribuant ainsi à établir ce facteur comme un médiateur central de la fibrogenèse pulmonaire. Cette voie de signalisation est également bien caractérisée chez l'espèce équine : la présence du TGF- β a notamment été mise en évidence dans les voies respiratoires, où il pourrait participer aux phénomènes de remodelage bronchique (*Desjardins et al. 2004*). La stimulation de fibroblastes équins par le TGF- β 1 induit leur différenciation en myofibroblastes et l'augmentation de la production de collagène (*Wise et al. 2020*).

Dans un modèle murin de pneumonie induite par un gammaherpèsvirus, Coomes et al., (2011) ont montré que le développement d'une fibrose sévère était associé à une activation accrue de la signalisation TGF- β . Leur étude suggère qu'une infection virale persistante peut amplifier les voies de signalisation pro-fibrosantes, favorisant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes et l'accumulation de matrice extracellulaire.

Ces observations sont particulièrement intéressantes dans le contexte de l'EMPF, compte tenu de l'association fréquemment rapportée entre cette affection et l'infection par l'EHV-5. Toutefois, à ce jour, aucun mécanisme comparable impliquant spécifiquement l'activation de la voie du TGF- β par l'EHV-5 n'a été démontré chez le cheval. Le lien de causalité exact entre la présence virale et le déclenchement de l'EMPF demeure incomplètement élucidé. L'étude de cette voie de signalisation pourrait dès lors constituer une piste pertinente pour mieux comprendre les mécanismes fibrotiques impliqués dans cette affection.

Récemment, Biziorek *et al.*, (2025) ont analysé les stratégies thérapeutiques visant à cibler cette voie dans le cadre du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique humaine. Malgré une connaissance approfondie de ses mécanismes de signalisation et du rôle du TGF- β dans l'initiation et le maintien des processus fibrotiques, les approches thérapeutiques développées restent globalement limitées. La complexité des fonctions physiologiques et pathologiques du TGF- β complique en effet l'identification de cibles pharmacologiques présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

Ainsi, même si l'implication du TGF- β dans la pathogenèse de l'EMPF venait à être démontrée, le développement d'approches thérapeutiques ciblant cette voie nécessiterait encore des investigations approfondies avant toute application clinique. Néanmoins, l'exploration de cette hypothèse demeure particulièrement pertinente, dans la mesure où elle permettrait de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la maladie et d'orienter ultérieurement la recherche vers de potentielles stratégies préventives ou thérapeutiques.

4.1.2 La pentoxifylline, une nouvelle option de traitement de l'EMPF ?

La pentoxifylline est un dérivé méthylxanthinique doté de propriétés hémorhéologiques, vasodilatatrices et immunomodulatrices (Lin et al. 2022). Elle améliore la déformabilité des érythrocytes, diminue la viscosité sanguine et inhibe l'agrégation plaquettaire, favorisant ainsi la perfusion et l'oxygénation tissulaires. Elle possède également des effets anti-inflammatoires et antifibrosants, notamment par la modulation de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'inhibition de médiateurs impliqués dans les processus de fibrogenèse (Lin et al. 2022). Chez le cheval, elle est principalement utilisée dans le traitement d'affections associées à une altération de la microcirculation ou à des phénomènes fibroprolifératifs.

Son utilisation dans le cadre de l'EMPF reste très peu documentée. Une étude de cas rapportée par Hart et al. (2008) décrit son administration chez un cheval atteint d'EMPF, avec une amélioration clinique initiale suivie d'une évolution défavorable ayant conduit à l'euthanasie. Malgré ces données limitées, les propriétés antifibrosantes de la pentoxifylline en font une molécule d'intérêt dans les pathologies caractérisées par une prolifération fibroblastique excessive. Des travaux expérimentaux ont notamment montré un effet inhibiteur sur le développement de lésions fibroprolifératives dans un modèle murin de fibrose pulmonaire (Lin et al. 2022).

Dans ce contexte, tester l'administration de la pentoxifylline dans le cadre du traitement de l'EMPF, notamment à des stades précoces de la maladie, pourrait constituer une piste de recherche pertinente afin de mieux caractériser son potentiel chez le cheval. Toutefois, en l'absence de données cliniques robustes dans cette indication, son intérêt thérapeutique reste à confirmer par des études complémentaires.

4.1.3 Perspectives translationnelles issues des modèles humains et expérimentaux

4.1.3.1 Enseignements généraux des infections herpétiques humaines et modèles murins

Les stratégies thérapeutiques développées dans la prise en charge des infections herpétiques humaines offrent des pistes de réflexion pertinentes pour l'EHV-5 et la fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF). Les expériences issues de la prise en charge du cytomégalo virus humain (HCMV), de l'Human Herpesvirus Simplex (HSV), du Varicella-zoster virus (VZV), de l'herpès virus humain 6 (HHV-6B) et de l'Epstein Barr Virus (EBV) soulignent notamment l'intérêt d'approches thérapeutiques combinées intégrant prophylaxie ciblée, antiviraux agissant sur différentes étapes du cycle viral et modulation de la réponse immunitaire, plutôt que la seule inhibition de la polymérase virale (Gourin et al. 2023; Su et al. 2024; Sassine et al. 2025).

Dans une perspective translationnelle, ces données offrent des pistes intéressantes pour les gammaherpèsvirus équins, pour lesquels les options thérapeutiques restent limitées.

4.1.3.2 Approches antivirales et immunomodulation

Chez l'Homme, les antiviraux classiques tels que le (val)acyclovir, le (val)gancyclovir, le cydofovir et le foscarnet ont démontré une activité contre la réplication lytique des herpèsvirus, bien que limitée sur les formes latentes (Duckworth et al. 2021). Ces molécules constituent néanmoins la base thérapeutique la plus établie dans la gestion des infections herpétiques actives.

Par ailleurs, des données expérimentales issues de modèles murins indiquent qu'une inhibition de la réplication virale peut améliorer la réponse aux traitements antifibrosants en réduisant la charge virale et l'inflammation associée. Ces observations suggèrent qu'une approche combinée, associant un traitement antiviral précoce et une modulation des voies pro-fibrotiques, pourrait constituer une stratégie prometteuse pour ralentir la progression de l'EMPF.

Toutefois, l'absence d'essais contrôlés chez le cheval et le diagnostic souvent tardif imposent une interprétation prudente et la nécessité de recherches complémentaires.

Au-delà des antiviraux classiques, des approches immunothérapeutiques ciblées ont émergé, visant à interférer plus spécifiquement avec les étapes précoces du cycle viral, notamment l'attachement et la dissémination intercellulaire.

4.1.3.3 Nanocorps et anticorps monoclonaux

Les nanocorps dérivés d'anticorps d'alpaga, dirigés contre des glycoprotéines virales essentielles telles que la glycoprotéine D des alphaherpèsvirus humains, ont montré une capacité de neutralisation du virus en amont et en aval de l'attachement cellulaire ainsi qu'une réduction de la dissémination intercellulaire dans des modèles expérimentaux. Ces effets ont été observés principalement dans des contextes *in vitro* et *in vivo* précliniques, suggérant un intérêt potentiel pour des stratégies antivirales capables de contourner certaines formes de résistance aux antiviraux classiques (Hu et al. 2025).

Par ailleurs, des anticorps monoclonaux neutralisants dirigés contre le HHV-6B ont montré une activité antivirale dans des modèles expérimentaux *in vitro*, ainsi qu'une réduction attendue de l'immunogénicité après humanisation, ce qui constitue un avantage important pour leur développement thérapeutique (Wang et al., 2019).

Dans ce contexte, le développement d'immunothérapies ciblées de type anticorps monoclonaux ou nanocorps pourrait représenter une piste de recherche pertinente pour les herpèsvirus équins. L'identification de molécules capables de cibler spécifiquement l'EHV-5, notamment en visant les glycoprotéines impliquées dans l'entrée cellulaire ou la propagation virale, pourrait représenter une piste intéressante pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les formes chroniques d'EMPF.

Toutefois, la transposition de ces résultats, issus principalement des herpèsvirus humains, nécessite une validation spécifique des homologues antigéniques chez l'EHV-5 ainsi qu'une évaluation rigoureuse de leur efficacité et de leur innocuité *in vivo*.

4.1.3.4 Vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques visent à réduire la réactivation virale et la charge virale chez les sujets déjà infectés. Chez l'Homme, la stimulation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, localement et systématiquement, a montré un effet sur la réactivation de l'HSV, du CMV ou de l'EBV (Cohen 2024; Cai et al. 2025).

Les plateformes vaccinales modernes, en particulier les vaccins à ARNm et les vecteurs viraux recombinants, ont montré leur capacité à induire des réponses immunitaires humores et cellulaires robustes dans le développement de vaccins dirigés contre divers herpèsvirus humains (Cohen 2024).

Dans le contexte de l'EHV-5, un vaccin thérapeutique pourrait théoriquement renforcer la réponse immunitaire dirigée contre des antigènes viraux critiques afin de limiter la réplication virale persistante et potentiellement ralentir la progression fibrotique. Toutefois, cette approche demeure spéculative et nécessiterait au préalable une meilleure compréhension des interactions entre l'EHV-5, la réponse immunitaire de l'hôte et la pathogenèse de l'EMPF.

4.1.3.5 Approches CRISPR-Cas

Au-delà des approches immunologiques ciblant le virus extracellulaire ou en phase d'entrée, des stratégies plus radicales visant à interférer directement avec le génome viral, notamment dans le contexte des infections persistantes, pourraient être envisagées.

Les technologies CRISPR-Cas ont démontré, dans différents modèles expérimentaux humains et murins, leur capacité à interférer avec différentes étapes du cycle des herpesvirus, notamment l'inhibition de la réplication lytique et l'altération de la persistance du génome latent (Bellizzi et al. 2024 ; Hanssens & Van Cleemput 2025).

Certaines stratégies expérimentales permettent également de réactiver le virus latent afin d'augmenter sa sensibilité à la réponse immunitaire ou aux antiviraux conventionnels (Hanssens & Van Cleemput 2025). Toutefois, ces approches restent hautement exploratoires et leur applicabilité clinique demeure limitée à ce stade.

Dans le cas de l'EHV-5, la transposition de ces technologies CRISPR-Cas reste à un stade hypothétique. Elle soulève plusieurs défis majeurs, notamment la délivrance efficace des systèmes d'édition génomique vers les tissus pulmonaires, la spécificité des séquences virales ciblées ainsi que la maîtrise des effets hors cible potentiels. Néanmoins, ces approches illustrent le potentiel de la recherche translationnelle en virologie pour le développement futur de stratégies thérapeutiques ciblées contre les infections herpétiques persistantes.

5. Conclusion

La fibrose multinodulaire pulmonaire équine (EMPF) demeure, malgré les avancées récentes, une affection complexe dont la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. Son association étroite avec l'EHV-5 est solidement étayée mais il n'est toujours pas possible d'établir un lien de causalité direct et le rôle précis du virus dans l'initiation et la progression des lésions fibrosantes reste à clarifier. Les mécanismes impliqués semblent résulter d'interactions complexes entre la persistance virale, la réponse immunitaire de l'hôte et divers facteurs pro-inflammatoires et pro-fibrosants.

Sur le plan diagnostique, les progrès récents ont permis d'améliorer la reconnaissance ante mortem de la maladie grâce à la combinaison des examens cliniques, d'imagerie, cytologiques et moléculaires. Toutefois, le diagnostic de certitude repose encore sur l'examen histopathologique, ce qui souligne les limites des outils actuellement disponibles en pratique clinique et la difficulté de poser un diagnostic précoce.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge reste essentiellement symptomatique et palliative, avec une efficacité variable et un impact limité sur l'évolution de la maladie. Les traitements antiviraux, bien que logiquement orientés vers l'étiologie suspectée, n'ont pas démontré de bénéfice clinique significatif à ce jour, notamment en raison de leur inefficacité sur la phase de latence virale. De même, les approches anti-inflammatoires et immunomodulatrices, en particulier la corticothérapie, peuvent améliorer temporairement l'état clinique sans modifier durablement le pronostic.

Dans ce contexte, les avancées issues des modèles expérimentaux de fibrose pulmonaire et des infections herpétiques offrent des perspectives intéressantes pour mieux comprendre les mécanismes en jeu. Elles ouvrent la voie à l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les voies pro-fibrosantes, telles que la signalisation du TGF- β , ainsi qu'à des stratégies innovantes incluant les immunothérapies ciblées, les vaccins thérapeutiques ou encore les technologies d'édition génomique. Néanmoins, ces approches restent à un stade exploratoire et nécessitent une validation rigoureuse avant toute application chez l'espèce équine.

Ainsi, l'EMPF constitue un modèle pathologique à l'interface entre virologie, immunologie et fibrogenèse, dont la compréhension complète représente encore un défi scientifique majeur. Les recherches futures devront prioritairement s'attacher à mieux caractériser les interactions entre l'EHV-5 et l'hôte, à identifier les mécanismes déclencheurs de la fibrose et à développer des stratégies thérapeutiques ciblées et transposables, afin d'améliorer à terme le pronostic encore défavorable de cette affection.

Références

- Ackermann M (2006) Pathogenesis of gammaherpesvirus infections. *Vet Microbiol* 113, 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.008>
- Akkutay AZ, Osterrieder N, Damiani A, Tischler BK, Borchers K, Alkan F (2014) Prevalence of equine gammaherpesviruses on breeding farms in Turkey and development of a TaqMan MGB real-time PCR to detect equine herpesvirus 5 (EHV-5). *Arch Virol* 159, 2989–2995. <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2165-5>
- Ataseven VS, Bilge-Dagalp S, Oguzoglu TC, Karapinar Z, Güzel M, Tan MT (2010) Detection and Sequence Analysis of Equine Gammaherpesviruses from Horses with Respiratory Tract Disease in Turkey: The Detection of Gammaherpesviruses in Horses of Turkey. *Transbound Emerg Dis*, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2010.01146.x>
- Back H, Kendall A, Grandón R, et al. (2012a) Equine multinodular pulmonary fibrosis in association with asinine herpesvirus type 5 and equine herpesvirus type 5: a case report. *Acta Vet Scand* 54, (25 September 2012).
- Back H, Ullman K, Leijon M, Söderlund R, Penell J, Ståhl K, Pringle J, Valarcher JF. Genetic variation and dynamics of infections of equid herpesvirus 5 in individual horses. *J Gen Virol*. 2016 Jan;97(1):169-178. doi: 10.1099/jgv.0.000332. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26518010.
- Bawa B, Werf K vander, Beard L, Davis E, Andrews G, Almes K (2014) Equine multinodular pulmonary fibrosis and lymphoma in a horse associated with equine herpesvirus-5. *J Equine Vet Sci* 34, 694–700. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.11.004>
- Bell SA, Balasuriya UB, Gardner IA, et al. (2006) Temporal detection of equine herpesvirus infections of a cohort of mares and their foals. *Vet Microbiol* 116, 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.05.002>
- Bellizzi A, Çakır S, Donadoni M, et al. (2024) Suppression of HSV-1 infection and viral reactivation by CRISPR-Cas9 gene editing in 2D and 3D culture models. *Mol Ther Nucleic Acids* 35. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102282>
- Bentz BG, Maxwell LK, Erkert RS, et al. (2006) Pharmacokinetics of Acyclovir after Single Intravenous and Oral Administration to Adult Horses. *J Vet Intern Med* 20, 589–594. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02901.x>
- Bianchi MV, Mello LS, Lorenzo C de, et al. (2018) Lung lesions of slaughtered horses in southern Brazil. *Pesqui Veterinária Bras* 38, 2056–2064. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6005>
- Biziorek L, Dériot M, Bonniaud P, Goirand F, Burgy O (2025) Cibler la voie du TGF- β dans la fibrose pulmonaire : une stratégie toujours d'actualité ? *Rev Mal Respir* 42, 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2025.02.007>
- Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA (1991) Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 88, 6642–6646. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.15.6642>
- Cai W, Cai M, Wu M, Gao X (2025) mRNA vaccines: Emerging opportunities for herpesvirus prevention and therapeutic intervention. *Int J Biol Macromol* 321, 146204. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146204>
- Cohen JI (2024) Therapeutic vaccines for herpesviruses. *J Clin Invest* 134, e179483. <https://doi.org/10.1172/JCI179483>
- Coomes SM, Farnen S, Wilke CA, Laouar Y, Moore BB (2011) Severe Gammaherpesvirus-Induced Pneumonitis and Fibrosis in Syngeneic Bone Marrow Transplant Mice Is

- Related to Effects of Transforming Growth Factor- β . *Am J Pathol* 179, 2382–2396. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.08.002>
- Couëtil LL, Cardwell JM, Gerber V, Lavoie J-P, Léguillette R, Richard EA (2016) Inflammatory Airway Disease of Horses—Revised Consensus Statement. *J Vet Intern Med* 30, 503–515. <https://doi.org/10.1111/jvim.13824>
- Craven A, Todd-Donato A, Stokol T, et al. (2024) Clinical findings and outcome predictors for multinodular pulmonary fibrosis in horses: 46 cases (2009-2019). *J Vet Intern Med* 38, 1842–1857. <https://doi.org/10.1111/jvim.17084>
- Desjardins I, Theoret C, Joubert P, Wagner B, Lavoie J-P (2004) Comparison of TGF-beta 1 concentrations in bronchoalveolar fluid of horses affected with heaves and of normal controls. *Vet Immunol Immunopathol* 101, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.03.008>
- Drummer HE, Reubel GH, Studdert MJ (1996) Equine gammaherpesvirus 2 (EHV2) is latent in B lymphocytes. *Arch Virol* 141, 495–504. <https://doi.org/10.1007/BF01718313>
- Duckworth A, Longhurst HJ, Paxton JK, Scotton CJ (2021) The Role of Herpes Viruses in Pulmonary Fibrosis. *Front Med* 8, 704222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704222>
- Dunowska M, Hardcastle MR, Tonkin FB (2014) Identification of the first New Zealand case of equine multinodular pulmonary fibrosis. *N Z Vet J* 62, 226–231. <https://doi.org/10.1080/00480169.2014.899933>
- Dunowska M, Meers J, Wilks CR (1999) Isolation of equine herpesvirus type 5 in New Zealand. *N Z Vet J* 47, 44–46. <https://doi.org/10.1080/00480169.1999.36109>
- Dunowska M, Wilks CR, Studdert MJ, Meers J (2002) Equine respiratory viruses in foals in New Zealand. *N Z Vet J* 50, 140–147. <https://doi.org/10.1080/00480169.2002.36300>
- Easton-Jones C (2021) Recent advancements in our understanding of equid gammaherpesvirus infections. *Equine Vet J* 54, 11–23. <https://doi.org/10.1111/evj.13512>
- Easton-Jones CA, Cissell DD, Mohr FC, Chigerwe M, Pusterla N (2020) Prognostic indicators and long-term survival in 14 horses with equine multinodular pulmonary fibrosis. *Equine Vet Educ* 32, 41–46. <https://doi.org/10.1111/eve.13204>
- Easton-Jones CA, Madigan JE, Barnum S, et al. (2018) Effect of valacyclovir on EHV-5 viral kinetics in horses with equine multinodular pulmonary fibrosis. *J Vet Intern Med* 32, 1763–1767. <https://doi.org/10.1111/jvim.15230>
- Fortier G, van Erck E, Pronost S, Lekeux P, Thiry E (2010) Equine gammaherpesviruses: Pathogenesis, epidemiology and diagnosis. *Vet J* 197, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.08.017>
- Franchini M, Akens M, Bracher V, Fellenberg R v (1997) Characterisation of Gamma Herpesviruses in the Horse by PCR. *Virol N Y N* 238, 8–13. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8825>
- Garré B, Shebany K, Gryspeerdt A, et al. (2007) Pharmacokinetics of Acyclovir after Intravenous Infusion of Acyclovir and after Oral Administration of Acyclovir and Its Prodrug Valacyclovir in Healthy Adult Horses. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 4308–4314. <https://doi.org/10.1128/AAC.00116-07>
- Gourin C, Alain S, Hantz S (2023) Anti-CMV therapy, what next? A systematic review. *Front Microbiol* 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1321116>
- Hanssens C, Van Cleemput J (2025) Applying CRISPR Technologies for the Treatment of Human Herpesvirus Infections: A Scoping Review. *Pathogens* 14, 654. <https://doi.org/10.3390/pathogens14070654>

- Hart KA, Barton MH, Williams KJ, Flaminio MJBF, Howerth EW (2008) Multinodular pulmonary fibrosis, pancytopenia and equine herpesvirus-5 infection in a Thoroughbred gelding. *Equine Vet Educ* 20, 470–476. <https://doi.org/10.2746/095777308X334257>
- Hartley CA, Dynon KJ, Mekuria ZH, El-Hage CM, Holloway SA, Gilkerson JR (2013) Equine gammaherpesviruses: perfect parasites? *Vet Microbiol* 167, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.05.031>
- Hu J, Tan H, Wang M, et al. (2025) A potent protective bispecific nanobody targeting Herpes simplex virus gD reveals vulnerable epitope for neutralizing. *Nat Commun* 16, 4196. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58669-7>
- Imai S, Nishikawa J, Takada K (1998) Cell-to-Cell Contact as an Efficient Mode of Epstein-Barr Virus Infection of Diverse Human Epithelial Cells. *J Virol* 72, 4371–4378. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.5.4371-4378.1998>
- King TE, Pardo A, Selman M (2011) Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Br Ed* 378, 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- Lauteri E, Tortoreau A, Peyrecave X, Pin D, Desjardins I (2023) Equine multinodular pulmonary fibrosis and presumed corticosteroid-induced side effects in a horse. *Equine Vet Educ* 35, e563–e570. <https://doi.org/10.1111/eve.13795>
- Leclerc M (2017) Corticosteroids and Immune Suppressive Therapies in Horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 33, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.008>
- Lin Y, Xu Z, Zhou B, Ma K, Jiang M (2022) Pentoxifylline Inhibits Pulmonary Fibrosis by Regulating Cellular Senescence in Mice. *Front Pharmacol* 13, 848263. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.848263>
- Marchat A, Mackenthun E, Niederhofer M, Venner M (2023) A new option for treating EMPF in horses (Equine Multinodular Equine Fibrosis) - report of four cases with a good outcome. *Pferdeheilkunde* 39, 137–150. <https://doi.org/10.21836/PEM20230203>
- Marenzoni ML, Coppola G, Maranesi M, et al. (2010) Age-dependent prevalence of equid herpesvirus 5 infection. *Vet Res Commun* 34, 703–708. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9443-9>
- Marenzoni ML, Stefanetti V, Danzetta ML, Timoney PJ (2015) Gammaherpesvirus infections in equids: a review. *Vet Med Auckl NZ* 6, 91–101. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S39473>
- Maxwell LK (2017) Antiherpetic Drugs in Equine Medicine. *Vet Clin North Am Equine Pract* 33, 99–125. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.12.002>
- Maxwell LK, Bentz BG, Bourne DWA, Erkert RS (2008) Pharmacokinetics of valacyclovir in the adult horse. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 312–320. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00957.x>
- Maxwell LK, Bentz BG, Gilliam LL, et al. (2017) Efficacy of the early administration of valacyclovir hydrochloride for the treatment of neuropathogenic equine herpesvirus type-1 infection in horses. *Am J Vet Res* 78, 1126–1139. <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.10.1126>
- Mekuria ZH, El-Hage C, Ficorilli NP, Washington EA, Gilkerson JR, Hartley CA (2017) Mapping B lymphocytes as major reservoirs of naturally occurring latent equine herpesvirus 5 infection. *J Gen Virol* 98, 461–470. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000668>
- Mettenleiter TC (2004) Budding events in herpesvirus morphogenesis. *Virus Res* 106, 167–180. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.08.013>
- de Miranda P, Blum MR (1983) Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J Antimicrob Chemother* 12, 29–37. https://doi.org/10.1093/jac/12.suppl_B.29

- MURRAY MJ, EICHORN ES, DUBOVI EJ, LEY WB, CAVEY DM (1996) Equine herpesvirus type 2: prevalence and seroepidemiology in foals. *Equine Vet J* 28, 432–436. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1996.tb01614.x>
- Muscat KE, Padalino B, Hartley CA, et al. (2018) Equine Transport and Changes in Equid Herpesvirus' Status. *Front Vet Sci* 5, 224-. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00224>
- Nordengrahn A ((Svanova BA, Merza M, Ros C, et al. (2002) Prevalence of equine herpesvirus types 2 and 5 in horse populations by using type-specific PCR assays. *Vet Res Paris* 33.
- Ochi A, Sekiguchi M, Tsujimura K, Kinoshita T, Ueno T, Katayama Y (2019) Two cases of equine multinodular pulmonary fibrosis in Japan. *J Comp Pathol* 170, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.05.007>
- Onasanya AE, El-Hage C, Diaz-Méndez A, et al. (2023) Genomic diversity and natural recombination of equid gammaherpesvirus 5 isolates. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis* 115, 105517. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105517>
- Panziera W, Giaretta PR, Galiza GJN, et al. (2014) Equine multinodular pulmonary fibrosis associated with equine herpesvirus 5 in a horse in Brazil. *Braz J Vet Pathol* 7, 17–20.
- Peters-Kennedy J, Löhr CV, Cossic B, Glaser AL, Duhamel GE (2023) Association of equine gammaherpesvirus-5 with facial lymphohistiocytic interface dermatitis in seven adult horses from the United States. *Vet Pathol* 60, 888–897. <https://doi.org/10.1177/03009858231197830>
- Poth T, Niedermaier G, Hermanns W (2009) Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis in association with an EHV-5 infection in 5 horses. *Wien Tierärztl Monatsschrift* 96, 203–208.
- Pusterla N, Magdesian KG, Mapes SM, Zavodovskaya R, Kass PH (2017) Assessment of quantitative polymerase chain reaction for equine herpesvirus-5 in blood, nasal secretions and bronchoalveolar lavage fluid for the laboratory diagnosis of equine multinodular pulmonary fibrosis. *Equine Vet J* 49, 34–38. <https://doi.org/10.1111/evj.12545>
- Reubel GH, Crabb BS, Studdert MJ (1995) Diagnosis of equine gammaherpesvirus 2 and 5 infections by polymerase chain reaction. *Arch Virol* 140, 1049–1060. <https://doi.org/10.1007/BF01315414>
- Richard É, Hue E, Depecker M, Fortier G, Legrand L, Pronost S (2014) Multinodular pulmonary fibrosis syndrome and equine herpesvirus-5: clinical investigation and therapeutic options. *Prat Vét Equine* 46, 14–21.
- Rushton JO, Kolodziejek J, Tichy A, Nowotny N, Nell B (2013) Clinical Course of Ophthalmic Findings and Potential Influence Factors of Herpesvirus Infections: 18 Month Follow-Up of a Closed Herd of Lipizzaners. *PloS One* 8, e79888-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079888>
- Sassine J, Siegrist EA, Shafat TF, Chemaly RF (2025) Advances and prospect in herpesviruses infections after haematopoietic cell transplantation: closer to the finish line? *Clin Microbiol Infect* 31, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.06.020>
- Sawtell NM, Bernstein DI, Stanberry LR (1999) A Temporal Analysis of Acyclovir Inhibition of Induced Herpes Simplex Virus Type 1 In Vivo Reactivation in the Mouse Trigeminal Ganglia. *J Infect Dis* 180, 821–823. <https://doi.org/10.1086/314958>
- Sawtell NM, Thompson RL, Stanberry LR, Bernstein DI (2001) Early Intervention with High-Dose Acyclovir Treatment during Primary Herpes Simplex Virus Infection Reduces Latency

- and Subsequent Reactivation in the Nervous System In Vivo. *J Infect Dis* 184, 964–971. <https://doi.org/10.1086/323551>
- Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE (1988) Acyclovir-induced renal failure: Clinical course and histology. *Am J Med* 84, 1067–1071. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90313-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90313-0)
- Scharner D, Böttcher D, Köhler C, Müller K (2012) Equine multinodular pulmonary fibrosis in a shire horse mare. *Prakt Tierarzt* 93, 420–426.
- Scheurer L, Bachofen C, Herteman N, Hilbe M, Wolfer N, Schoster A (2020) A case series highlighting the role of different gamma-herpesviruses in Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 162, 245–256. <https://doi.org/10.17236/sat00255>
- Schwarz B, Gruber A, Benetka V, et al. (2012) Concurrent T cell leukaemia and equine multinodular pulmonary fibrosis in a Hanoverian Warmblood mare. *Equine Vet Educ* 24, 187–192. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2011.00257.x>
- Schwarz B, Klang A, Bezdekova B, Sárdi S, Kutasi O, Hoven R (2013a) Equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF): Five case reports. *Acta Vet Hung* 61, 319–332. <https://doi.org/10.1556/AVet.2013.024>
- Schwarz B, Schwendenwein I, Hoven R van den (2013b) Successful outcome in a case of equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) treated with valacyclovir. *Equine Vet Educ* 25, 389–392. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2012.00425.x>
- Shannon-Lowe CD, Neuhierl B, Baldwin G, Rickinson AB, Delecluse H-J (2006) Resting B Cells as a Transfer Vehicle for Epstein-Barr Virus Infection of Epithelial Cells. *Proc Natl Acad Sci - PNAS* 103, 7065–7070. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510512103>
- Soare T, Leeming G, Morgan R, et al. (2011) Equine multinodular pulmonary fibrosis in horses in the UK. *Vet Rec* 169, 313–313. <https://doi.org/10.1136/vr.d4348>
- Spelta CW, Axon JE, Begg A, et al. (2013) Equine multinodular pulmonary fibrosis in three horses in Australia. *Aust Vet J* 91, 274–280. <https://doi.org/10.1111/avj.12072>
- Su D, Han L, Shi C, et al. (2024) An updated review of HSV-1 infection-associated diseases and treatment, vaccine development, and vector therapy application. *Virulence* 15, 2425744. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2425744>
- Telford EA, Studdert MJ, Agius CT, Watson MS, Aird HC, Davison AJ (1993) Equine herpesviruses 2 and 5 are gamma-herpesviruses. *Virology* 195, 492–499. <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1400>
- Thorsteinsdóttir L, Torfason EG, Torsteinsdóttir S, Svansson V (2010) Isolation and partial sequencing of Equid herpesvirus 5 from a horse in Iceland. *J Vet Diagn Invest* 22, 420–423. <https://doi.org/10.1177/104063871002200313>
- du Toit N, Genovese LM, Dalziel RG, Smith SH (2012) Pulmonary Angiocentric Lymphoma (Lymphomatoid Granulomatosis) in a Donkey. *J Comp Pathol* 146, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.03.008>
- Torfason EG, Thorsteinsdóttir L, Torsteinsdóttir S, Svansson V (2008) Study of equid herpesviruses 2 and 5 in Iceland with a type-specific polymerase chain reaction. *Res Vet Sci* 85, 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.01.003>
- Van Cleemput J, Poelaert KCK, Laval K, Nauwynck HJ (2019) Unravelling the first key steps in equine herpesvirus type 5 (EHV5) pathogenesis using ex vivo and in vitro equine models. *Vet Res* 50, 13. <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0630-6>

- Vander Werf KA, Davis EG, Janardhan K, Bawa B, Bolin S, Almes K (2014) Identification of Equine Herpesvirus 5 in Horses with Lymphoma. *J Equine Vet Sci* 34, 738–741. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.12.017>
- Verryken K, Saey V, Maes S, et al. (2010) First report of multinodular pulmonary fibrosis associated with equine herpesvirus 5 in Belgium. *Vlaams Diergeneeskdt Tijdschr* 79, 297–301.
- Wang B, Nishimura M, Maekawa Y, Kotari T, Okuno T, Mori Y (2019) Humanization of Murine Neutralizing Antibodies against Human Herpesvirus 6B. *J Virol* 93, e02270-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.02270-18>
- Wang L, Raidal SL, Pizzirani A, Wilcox GE (2007) Detection of respiratory herpesviruses in foals and adult horses determined by nested multiplex PCR. *Vet Microbiol* 121, 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.11.009>
- Werf KA vander, Davis EG, Janardhan K, Bawa B, Bolin S, Almes K (2014) Identification of equine herpesvirus 5 in horses with lymphoma. *J Equine Vet Sci* 34, 738–741. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.12.017>
- Wilkins PA, Papich M, Sweeney RW (2005) Pharmacokinetics of acyclovir in adult horses. *J Vet Emerg Crit Care* 15, 174–178. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00145.x>
- Williams KJ (2014) Gammaherpesviruses and pulmonary fibrosis: evidence from humans, horses, and rodents. *Vet Pathol* 51, 372–384. <https://doi.org/10.1177/0300985814521838>
- Williams KJ, Maes R, Del Piero F, et al. (2007a) Equine multinodular pulmonary fibrosis: a newly recognized herpesvirus-associated fibrotic lung disease. *Vet Pathol* 44, 849–862. <https://doi.org/10.1354/vp.44-6-849>
- Williams KJ, Robinson NE, Lim AL, et al. (2013) Experimental induction of pulmonary fibrosis in horses with the gammaherpesvirus equine herpesvirus 5. *PLoS ONE* 8, e77754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077754>
- Wise LM, Stuart GS, Sriutaisuk K, Adams BR, Riley CB, Theoret CL (2020) Anti-fibrotic Actions of Equine Interleukin-10 on Transforming Growth Factor-Beta1-Stimulated Dermal Fibroblasts Isolated From Limbs of Horses. *Front Vet Sci* 7, 577835. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.577835>
- Wong DM, Belgrave RL, Williams KJ, et al. (2008) Multinodular pulmonary fibrosis in five horses. *J Am Vet Med Assoc* 232, 898–905. <https://doi.org/10.2460/javma.232.6.898>
- Zarski LM, High EA, Nelli RK, Bolin SR, Williams KJ, Hussey G (2017) Development and application of a quantitative PCR assay to study equine herpesvirus 5 invasion and replication in equine tissues in vitro and in vivo. *J Virol Methods* 248, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.04.015>