

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 EQUINE : ETAT ACTUEL
DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES**

**MULTINODULAR PULMONARY FIBROSIS IN HORSES :
CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES**

Coline LEBRUN

Travail de fin d'études

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 EQUINE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES

MULTINODULAR PULMONARY FIBROSIS IN HORSES : CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES

Coline LEBRUN

Tutrice : CESARINI LATORRE Carlota

Travail de fin d'études

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 EQUINE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est d'actualiser l'état des connaissances relatives à la fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF) à travers une analyse critique de la littérature récente. Il vise également à mettre en évidence les principales lacunes dans la compréhension de cette affection ainsi que les besoins en matière de recherche et d'optimisation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, en s'appuyant notamment sur les avancées réalisées dans des pathologies comparables, en particulier en médecine humaine.

RÉSUMÉ

La fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF) est une affection respiratoire fibrosante rare mais sévère, fortement associée à l'infection par l'herpèsvirus équin de type 5 (EHV-5). Malgré les progrès réalisés depuis sa description, sa pathogenèse reste incomplètement élucidée et les options thérapeutiques disponibles demeurent limitées, conférant à la maladie un pronostic souvent défavorable.

Ce travail propose une actualisation critique des connaissances relatives à l'EMPF à partir de la littérature récente. Les données concernant l'étiologie, la physiopathologie, le diagnostic, le traitement et le pronostic sont analysées afin de mettre en évidence les avancées récentes ainsi que les principales lacunes dans la compréhension de cette affection. Une attention particulière est portée aux mécanismes potentiellement impliqués dans le développement de la fibrose pulmonaire ainsi qu'aux limites des approches diagnostiques et thérapeutiques actuellement disponibles.

Enfin, les apports issus de pathologies comparables en médecine humaine et de modèles expérimentaux sont discutés afin d'identifier de nouvelles pistes de recherche susceptibles d'améliorer la compréhension de l'EMPF et de contribuer au développement futur de stratégies diagnostiques et thérapeutiques plus ciblées chez le cheval.

MULTINODULAR PULMONARY FIBROSIS IN HORSES / CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES

AIM OF THE WORK

The aim of this study is to review the current state of knowledge regarding equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) through a critical analysis of recent literature. It also aims to highlight the main gaps in our understanding of this disease, as well as the needs in terms of research and the optimisation of diagnostic and therapeutic strategies, drawing in particular on advances made in comparable conditions, especially in human medicine.

SUMMARY

Equine multinodular pulmonary fibrosis (EMPF) is a rare but severe fibrotic respiratory condition strongly associated with infection with equine herpesvirus type 5 (EHV-5). Despite the progress made since its description, its pathogenesis remains incompletely understood and the available treatment options remain limited, resulting in a frequently poor prognosis for the disease.

This paper provides a critical update on the current understanding of EMPF based on recent literature. Data concerning etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment and prognosis are analysed to highlight recent advances as well as the main gaps in our understanding of this condition. Particular attention is paid to the mechanisms potentially involved in the development of pulmonary fibrosis, as well as to the limitations of currently available diagnostic and therapeutic approaches.

Finally, insights from comparable conditions in human medicine and experimental models are discussed in order to identify new avenues of research likely to improve our understanding of EMPF and contribute to the future development of more targeted diagnostic and therapeutic strategies in horses.

Table des matières

1. Introduction	6
2. Historique	7
3. Connaissances actuelles	9
3.1 Etiologie et pathophysiologie	9
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.....	12
3.2. Épidémiologie	13
3.3. Signes cliniques	14
3.4. Diagnostic.....	15
3.4.1 Diagnostic différentiel (ddx)	15
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
3.5.4 Traitements de soutien.....	23
3.6 Pronostic	23
4. Discussion	25
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 ?.....	25
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..	27
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 pulmonaire multinodulaire 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. 2007 ; Hart et al. 2008 ; Poth et al. 2009 ; Verryken et al. 2010 ; Soare et al. 2011 ; Back et al. 2012 ; Scharner et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012 ; Schwarz et al. 2013b ; Spelta et al. 2013 ; Schwarz et al. 2013a ; Bawa et al. 2014 ; 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. 2012 ; Richard et al. 2014*).

Des revues de la littérature consacrées aux infections des équidés par les gammaherpèsvirus, publiées 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*). Depuis lors, plusieurs travaux ont permis d'affiner la caractérisation clinique, diagnostique et pronostique de l'affection. Toutefois, malgré ces avancées, de nombreuses incertitudes persistent quant au rôle exact de l'EHV-5 dans la pathogenèse de l'EMPF et aux stratégies thérapeutiques capables d'en modifier durablement l'évolution.

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 de 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*).

L'objectif de ce travail est de proposer une synthèse actualisée des connaissances relatives à l'EMPF en mettant en perspective les données récentes concernant sa physiopathologie, son diagnostic et son traitement avec les avancées obtenues dans l'étude des maladies fibrosantes liées à des infections herpétiques chez d'autres espèces. Cette approche vise à identifier de

nouvelles pistes de recherche pouvant contribuer à une meilleure compréhension de cette affection.

2. Historique

Les principales connaissances concernant la fibrose pulmonaire multinodulaire 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. (2007) et Williams et al. (2013), qui ont posé les bases de la compréhension actuelle de cette maladie.

Williams et al. (2007) 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.

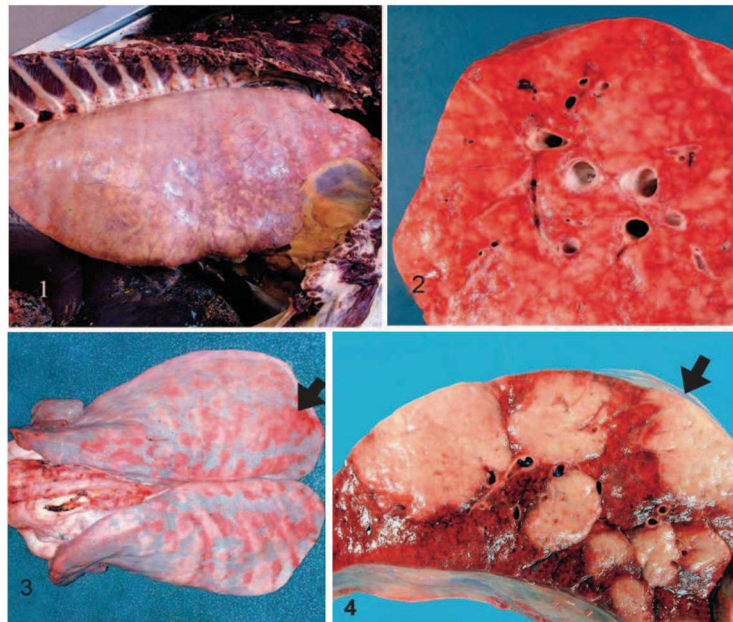


Figure 1 : variabilité des lésions macroscopiques observées sur des poumons de chevaux atteints d'EMPF

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.

Adapté de l'étude Williams et al. (2007).

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 présentation 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 (Polymerase Chain Reaction) 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 de déterminer si sa présence est directement impliquée dans le développement des lésions pulmonaires caractéristiques de l'EMPF.

Williams et al. ont donc abordé la maladie de manière expérimentale en 2013. 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.

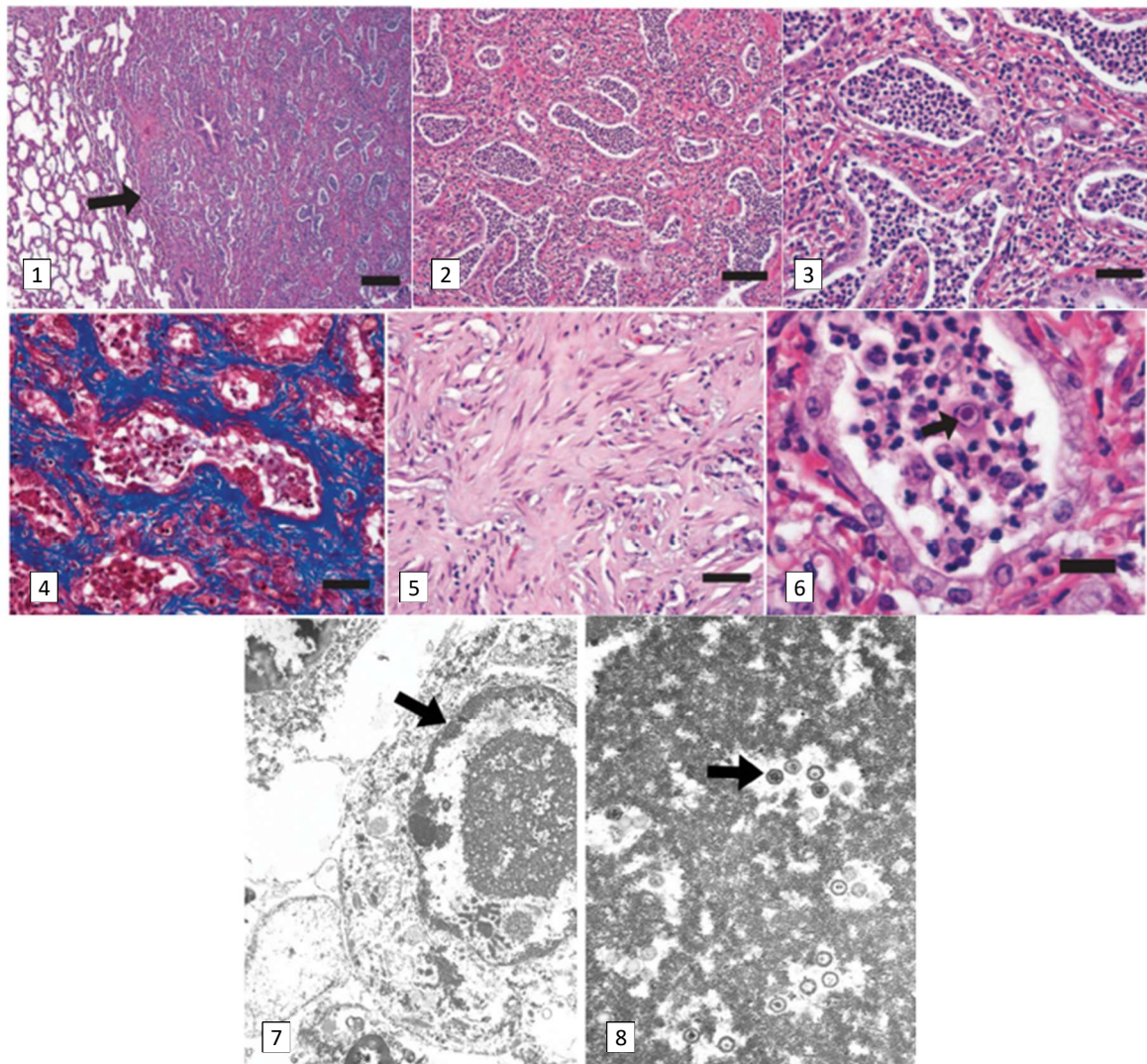


Figure 2 : lésions histopathologiques et ultra-structurales de l'EMPF

1. Une démarcation histologique nette est visible entre les foyers de fibrose interstitielle et les zones pulmonaires relativement non affectées
 2. Dans la plupart des cas, l'architecture de type alvéolaire est préservée et bordée par des cellules épithéliales cubiques.
 3. Fibrose interstitielle associée à un infiltrat inflammatoire intra-alvéolaire, principalement composé de macrophages et de neutrophiles.
 4. Fibrose interstitielle bien organisée autour des espaces aériens, mise en évidence par une coloration au trichrome de Masson.
 5. Fibrose pulmonaire désorganisée, en bandes, avec perte de la structure alvéolaire normale.
 6. Présence d'inclusions intranucléaires virales éosinophiles dans les macrophages des lésions inflammatoires.
 7. Microscopie électronique montrant une inclusion intranucléaire virale dans un macrophage alvéolaire, avec capsides virales et margination de la chromatine.
 8. Visualisation à plus fort grossissement de capsides herpétiques assemblées de forme icosaédrique.
- Images tirées de l'étude de Williams et al. (2007)*

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). Malgré leur classification en tant qu'espèces virales distinctes, les régions génomiques conservées de ces deux virus partagent environ 60 % d'identité nucléotidique et protéique (Fortier et al. 2010). L'EHV-5 présente par ailleurs une importante diversité génétique, favorisée notamment par des phénomènes de recombinaison naturelle entre souches virales (Onasanya et al. 2023).

L'EHV-5 est largement répandu dans les populations équine du monde entier. Des études basées sur la PCR ont montré des taux de détection variables selon l'âge, la population étudiée et le type d'échantillon analysé, pouvant dépasser 50 % chez les chevaux adultes (Nordengrahn et al. 2002; Marenzoni et al. 2010; Akkutay et al. 2014). Cette forte prévalence contraste avec la rareté des maladies cliniques qui lui sont associées, notamment l'EMPF.

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 donc 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. 2014 ; 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 retrouvé dans les macrophages alvéolaires, sans que l'on sache s'il s'agit 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 la détection d'EHV-2 et d'EHV-5 dans les sécrétions respiratoires. Cette augmentation pourrait résulter d'une réactivation des infections latentes induite par le stress ou d'une augmentation de l'excrétion chez des animaux déjà infectés, sans que ces mécanismes aient pu être clairement distingués (Muscat et al. 2018). Des observations complémentaires 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 débiter 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. 2008 ; 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. 2008 ; 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).

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 équinées. 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

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 (Easton-Jones 2021).

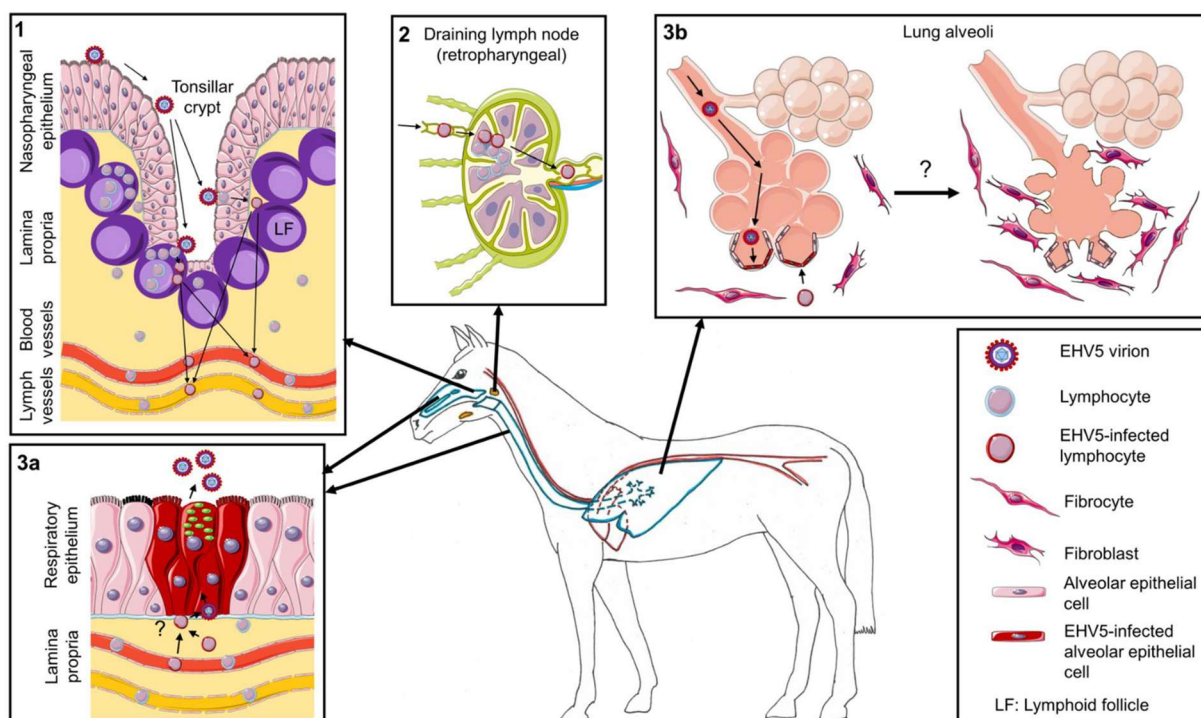


Figure 3 : modèle hypothétique de la pathogenèse de l'infection par l'EHV-5 et du développement de l'EMPF chez le cheval

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 l'étude de Van Cleemput et al. (2019).

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. 2007). Les chevaux atteints ont un âge médian de 15 ans selon les différentes études (Williams et al. 2007 ; 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. 2007).

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. 2012 ; Scharner et al. 2012 ; Schwarz et al. 2012, 2013b a ; Scheurer et al. 2020 ; Marchat et al. 2023), en Australie (Spelto et al. 2013), aux USA (Williams et al. 2007 ; 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. L'EHV-2 est généralement détecté très précocement chez les poulains, la primo-infection survenant au cours de la période postnatale (1 - 4 mois) (Dunowska et al. 2002 ; Nordengrahn et al. 2002). À l'inverse, l'EHV-5 tend à être détecté plus tardivement, avec une augmentation de sa fréquence de détection autour du sevrage et durant la période 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). Toutefois, une excrétion nasale d'EHV-5 a été rapportée dès l'âge d'1 mois chez certains poulains (Bell et al. 2006 ; Hartley et al. 2013), suggérant que l'infection pourrait survenir plus précocement dans certaines conditions. Ces observations, combinées aux données épidémiologiques, indiquent que les jeunes chevaux semblent présenter une susceptibilité accrue à l'infection par l'EHV-5 (Marenzoni et al. 2010 ; Rushton et al. 2013), en particulier lorsqu'ils vivent au sein de grands troupeaux (Rushton et al. 2013).

3.3. Signes cliniques

Sur le plan clinique, l'EMPF est souvent diagnostiquée tardivement en raison des 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 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. Dans une cohorte de 46 chevaux atteints d'EMPF, Craven et al. (2024) ont montré que la perte de poids (78 %), l'augmentation de l'effort respiratoire (72 %) et la tachypnée (70 %) constituaient les manifestations cliniques les plus fréquentes, tandis que la fièvre (39 %), le jetage nasal (33 %) et la détresse respiratoire (13 %) étaient observés plus rarement.

Cette présentation clinique s'inscrit fréquemment dans une évolution chronique et insidieuse, au cours de laquelle les signes respiratoires persistent et tendent à s'aggraver progressivement, contribuant au retard diagnostique fréquemment observé.

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 poulains qui en sont plus fréquemment affectés (Estima-Silva et al. 2017).

La distinction clinique entre ces affections et l'EMPF est souvent difficile en raison du caractère peu spécifique des signes observés. Bien que la perte de poids, la tachypnée ou encore la dyspnée marquée soient fréquemment rapportées chez les chevaux atteints d'EMPF (Scheurer et al. 2020 ; Craven et al. 2024). 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. 2014).

3.4.2 Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de l'EMPF chez l'animal vivant repose sur la combinaison des données cliniques, hématologiques, cytologiques, virologiques et d'imagerie. Les examens les plus couramment utilisés comprennent l'analyse sanguine, l'échographie et la radiographie thoracique, les lavages trachéal et bronchoalvéolaire, la recherche d'EHV-5 par PCR ainsi que la biopsie pulmonaire.

Selon les examens réalisés, le diagnostic peut être considéré comme présomptif ou de certitude. Un diagnostic présomptif repose sur l'association de signes respiratoires compatibles, de lésions pulmonaires caractéristiques à l'imagerie et de l'exclusion d'autres

causes respiratoires, notamment bactériennes. Le diagnostic de certitude nécessite quant à lui une confirmation histopathologique du tissu pulmonaire (Craven et al. 2024).

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, comparés à des valeurs de référence, les profils cellulaires sanguins de plus de la moitié des cas sont caractérisés par une leucocytose modérée, avec certains cas atteignant $35,8 \times 10^9$ leucocytes/L, associée 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).

Tableau 1 : numération leucocytaire périphérique (leucocytes totaux, neutrophiles segmentés et en bande, lymphocytes) dans 37 cas de fibrose pulmonaire multinodulaire équine étudiés par Craven et al (2024)

Type cellulaire	Intervalle de référence (IR) ($\times 10^9$ cellules/L)	Comptage cellulaire moyen chez les cas analysés ($\times 10^9$ cellules/L)	Nombre (%) de chevaux au dessus de l'IR	Nombre (%) de chevaux en dessous de l'IR	Nombre de chevaux analysés
Leucocytes totaux	5,2 -10,1	10,8 (3,0-35,8)	20 (54 %)	5 (14 %)	37
Neutrophiles segmentés	2,7-6,6	8,2 (2,2-30,8)	22 (61 %)	2 (6 %)	36
Neutrophiles en bande	0-0,1	0 (0-1,3)	7 (19 %)	-	36
Lymphocytes	1,2-4,9	1 (0,3-4,9)	0 (0 %)	64 %	36

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 et échographie) ainsi que d'autres investigations complémentaires restent donc nécessaires pour établir un diagnostic définitif.

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).

À 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.

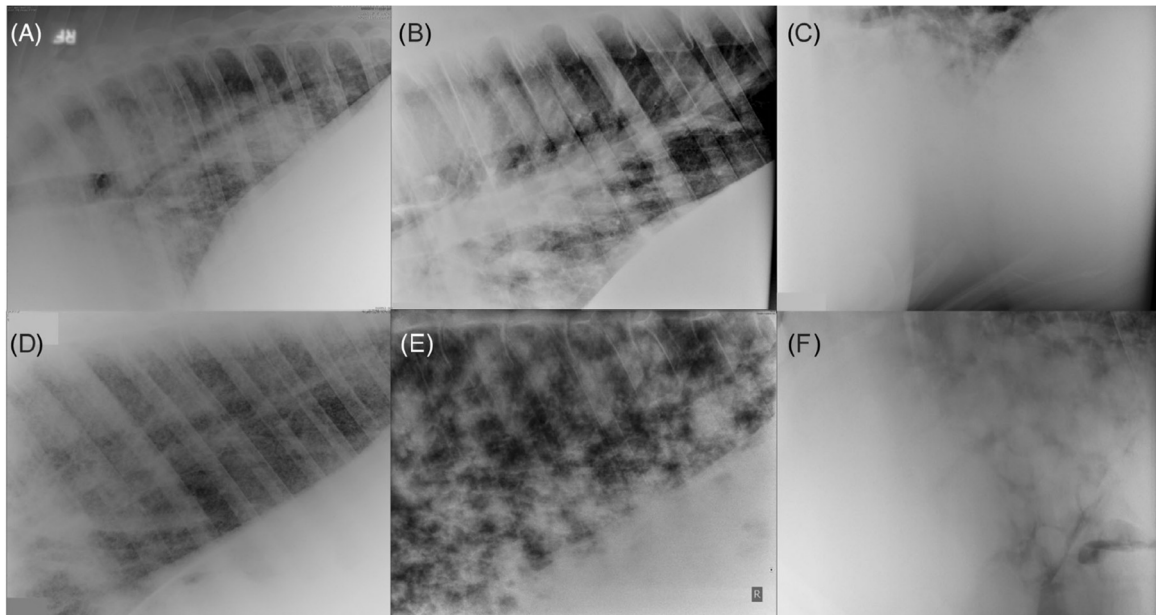


Figure 4 : exemples de patterns radiographiques observés chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine

(A) Pattern interstitiel modéré prédominant en région caudodorsale, associé à une discrète composante bronchovascular 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 interstitiels et bronchovasculaires 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. 2024*).

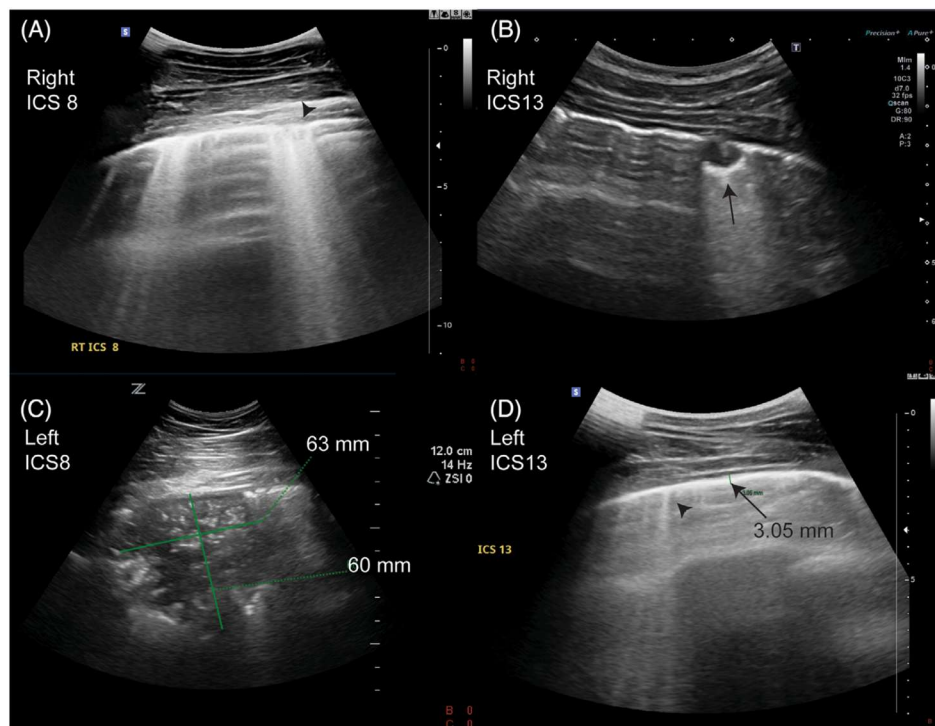


Figure 5 : exemples de patterns échographiques observés chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine

(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 LBA et des LT 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. 2024).

Le LT reste utile pour détecter d'éventuelles infections bactériennes concomitantes (Craven et al. 2024), bien qu'il ne permette pas à lui seul de différencier l'EMPF des autres affections respiratoires.

Pour confirmer l'infection par l'EHV-5, des tests PCR peuvent être réalisés sur différents types de prélèvements. Un test 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 qPCR¹ SYBR® Green ou avec sonde et permet la détection de plusieurs souches virales, y compris les quatre génotypes actuellement décrits. Il permet une détection fiable du virus dans les lymphocytes périphériques, les sécrétions nasales et les cultures cellulaires équine, constituant un outil robuste pour étudier la persistance et la pathogenèse virale.

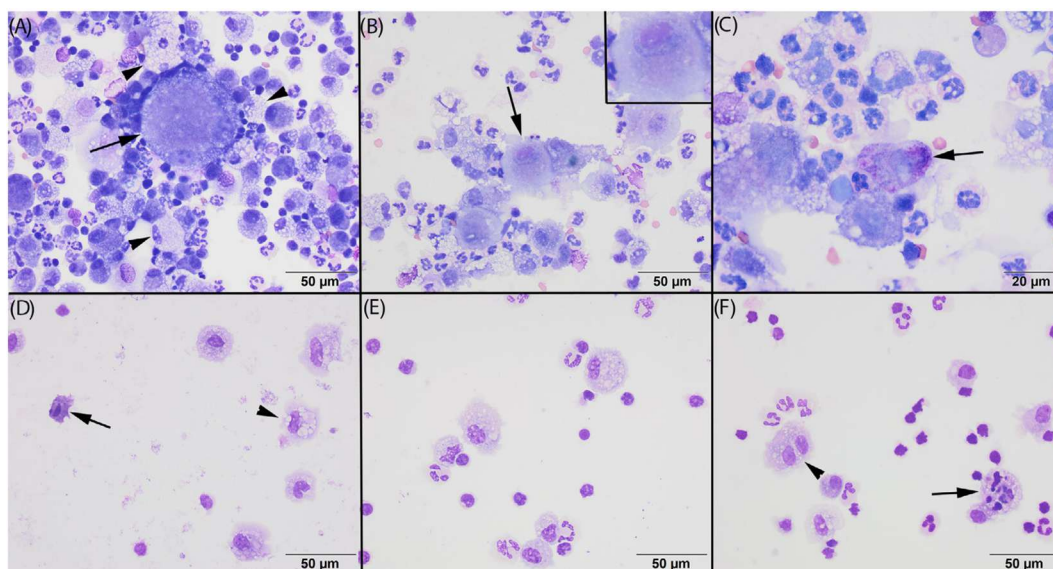


Figure 6 : caractéristiques cytologiques du lavage bronchoalvéolaire chez des chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF) ou d’asthme
 (A–D, EMPF) Macrophages atypiques, parfois multinucléés, avec vacuolisation marquée, inclusions intranucléaires, matériel cytoplasmique globulaire 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).

L’utilisation de la PCR dans le contexte de l’EMPF a été évaluée par Craven et al. (2024). Parmi les 30 chevaux testés, l’ADN d’EHV-5 a été détecté chez 24 individus (80 %). La positivité était observée dans les lavages bronchoalvéolaires (70 %), les lavages trachéaux (57 %) et les tissus pulmonaires (64 %), seuls ou en combinaison. Parmi les chevaux testés, 78 % des cas confirmés histopathologiquement et 86 % des cas diagnostiqués sur des critères présomptifs étaient positifs pour l’EHV-5.

Toutefois, la détection d’EHV-5 ne permet pas à elle seule de confirmer le diagnostic d’EMPF, le virus pouvant également être retrouvé chez des chevaux cliniquement sains. Interprétée conjointement aux données cliniques, cytologiques et d’imagerie, la PCR réalisée sur LBA, lavage trachéal ou lymphocytes périphériques constitue néanmoins un outil précieux pour

¹ (quantitative Polymerase Chain Reaction)

orienter le diagnostic ante mortem et distinguer l'EMPF d'autres affections respiratoires, notamment l'asthme équin.

3.4.3.3 Biopsie pulmonaire

La biopsie pulmonaire, bien que plus invasive, constitue le *gold standard* pour le diagnostic ante mortem de l'EMPF. Les prélèvements mettent en évidence une fibrose interstitielle nodulaire associée à une hyperplasie des pneumocytes de type II. Une alvéolite d'intensité variable peut être observée, de nature purulente, histiocytaire, granulomateuse ou lymphoplasmocytaire. Des éosinophiles ou des corps d'inclusion intranucléaires sont rarement identifiés (Marenzoni et al. 2015 ; Craven et al. 2024).

3.4.4 Diagnostic post mortem

Le diagnostic post mortem repose sur une autopsie complète, avec une attention particulière portée aux poumons. L'examen macroscopique révèle fréquemment des nodules pulmonaires blancs et fermes, parfois associés à une hypertrophie pulmonaire (Williams et al. 2007; Bianchi et al. 2018; Craven et al. 2024).

L'analyse histopathologique confirme les différents patterns inflammatoires retrouvés à la biopsie et en précise la fréquence d'apparition, avec une prédominance des formes histiocytaires (52 %) et purulentes (43 %), suivies des formes lymphoplasmocytaires (22 %) et granulomateuses (9 %), ces profils pouvant coexister chez un même individu. Dans de rares cas (4 %), une bronchopneumonie bactérienne aiguë concomitante est également observée (Craven et al. 2024).

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 antibiotiques ainsi que des traitements de soutien qui varient selon l'état clinique du cheval.

3.5.1 Corticoïdes

Les corticoïdes visent à réduire l'inflammation en diminuant la production de médiateurs et de 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. 2024*). 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*).

3.5.2.1 L'acyclovir

L'acyclovir, analogue nucléosidique de la guanosine, constitue l'un des premiers antiviraux à avoir démontré une activité ciblée contre les herpèsvirus. Son activation dépend d'une phosphorylation initiale par la thymidine kinase virale, suivie de phosphorylations successives par des kinases cellulaires conduisant à la formation d'acyclovir triphosphate. Cette forme active inhibe de manière compétitive l'ADN polymérase virale et entraîne une terminaison prématurée de l'élongation de l'ADN viral (*Bentz et al. 2006*).

Chez le cheval, la voie orale est privilégiée en raison d'un profil de tolérance supérieur à celui de la voie intraveineuse. Malgré une biodisponibilité faible (<5 % chez l'adulte), l'administration orale est généralement bien tolérée, y compris lors de traitements prolongés, avec une incidence limitée d'effets indésirables rapportés (*Bentz et al. 2006; Henninger et al. 2007; Wong et al. 2008; Maxwell 2017*). L'administration intraveineuse permet d'atteindre des concentrations plasmatiques plus élevées mais requiert des conditions d'utilisation strictes : une perfusion lente (≥ 1 h) et une concentration ne dépassant pas 7 mg/ml, afin de limiter le risque de toxicité rénale et hépatique (*de Miranda & Blum 1983; Sawyer et al. 1988; Sawtell et al. 2001; Wilkins et al. 2005; Bentz et al. 2006; Garré et al. 2007; Maxwell 2017*).

Sur le plan pharmacologique, le faible coût de l'acyclovir représente un avantage dans le cadre de traitements prolongés. Toutefois, son efficacité clinique dans la fibrose pulmonaire multinodulaire associée à l'EHV-5 demeure non établie. Contrairement aux alphaherpèsvirus équins, pour lesquels l'activité antivirale de l'acyclovir est bien documentée, les données

actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer une activité significative de cette molécule contre l'EHV-5. Cette différence pourrait être liée à des particularités de la thymidine kinase virale, dont le rôle dans l'activation de l'acyclovir chez les gammaherpèsvirus demeure insuffisamment caractérisé (*Wilkins et al. 2005 ; Bentz et al. 2006 ; Garré et al. 2007 ; Maxwell 2017 ; Craven et al. 2024a*).

Enfin, malgré l'absence de preuves d'efficacité clinique reproductible dans l'EMPF, l'acyclovir demeure l'un des antiviraux les plus largement utilisés dans ce contexte, principalement en raison de son accessibilité et de son profil de tolérance.

3.5.2.2 Le valacyclovir

Le valacyclovir, prodrogue de l'acyclovir, a été développé afin d'améliorer la biodisponibilité orale de ce dernier (*Marenzoni et al. 2015*). Chez le cheval, son absorption orale est nettement supérieure à celle de l'acyclovir (40 - 60 % vs <5 %), avec une conversion rapide en principe actif après administration systémique. Son profil de toxicité est considéré comme comparable à celui de l'acyclovir, dépendant des concentrations plasmatiques et de l'élimination rénale (*Maxwell et al. 2008*).

Bien que des protocoles prolongés aient été décrits, les résultats cliniques dans l'EMPF restent variables et aucune efficacité constante n'a été démontrée (*Maxwell et al. 2008 ; Easton-Jones et al. 2018*).

À ce jour, aucune évidence robuste ne suggère qu'un traitement antiviral, incluant l'acyclovir et ses prodrogues, améliore significativement la survie des chevaux atteints d'EMPF (*Craven et al. 2024*).

3.5.3 Antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'EMPF principalement dans un contexte de surinfection bactérienne, notamment lors de traitements immunosuppresseurs. Certaines molécules présentent également des propriétés anti-inflammatoires et antifibrosantes décrites *in vitro*.

Les tétracyclines telles que la doxycycline et la minocycline ont montré des effets inhibiteurs sur les métalloprotéinases matricielles et sur les anti-collagénases (*Easton-Jones et al. 2018*). Selon Easton-Jones et al. (2020), la minocycline serait par ailleurs la tétracycline la plus fréquemment utilisée dans ce contexte.

Les macrolides (azithromycine, tulathromycine) possèdent des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, incluant une diminution du recrutement neutrophilique, une modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et du monoxyde d'azote, ainsi qu'une réduction de l'hypersécrétion muqueuse (*Marchat et al. 2023*) :

Marchat et al. (2023) rapportent également une amélioration clinique chez 4 chevaux atteints d'EMPF traités à la tulathromycine, ce qui suggère un intérêt potentiel de cette molécule dans la prise en charge de la maladie.

L'amélioration clinique observée chez certains chevaux, associée aux propriétés immunomodulatrices des macrolides, suggère que ces molécules pourraient contribuer à limiter la progression de la fibrose. Cette hypothèse est confortée par des données issues de la fibrose pulmonaire idiopathique humaine, dans laquelle l'azithromycine présente des effets antifibrosants sur des fibroblastes *in vitro* (Krempaska et al. 2020; Marchat et al. 2023).

3.5.4 Traitements de soutien

En complément des traitements spécifiques, une prise en charge de soutien peut être instaurée en fonction de l'état clinique du cheval. Celle-ci peut inclure une oxygénothérapie lors d'hypoxémie sévère, l'administration de bronchodilatateurs afin d'améliorer le confort respiratoire (Back et al. 2012a; Schwarz et al. 2013b). Une fluidothérapie intraveineuse peut également être envisagée chez les animaux présentant une altération de l'état général ou une diminution de la prise alimentaire. Toutefois, ces mesures demeurent essentiellement symptomatiques et aucune donnée ne permet actuellement de démontrer un effet sur l'évolution du processus fibrosant lui-même.

3.6 Pronostic

L'ensemble des publications traitant de l'EMPF souligne la faible probabilité de guérison associée à cette maladie, traduisant un pronostic vital globalement défavorable (Williams et al. 2007b; Back et al. 2012a; Schwarz et al. 2013a; Easton-Jones et al. 2020), avec une survie très limitée à moyen et long terme, estimée notamment à 14 % au-delà de 6 mois dans certaines cohortes (Easton-Jones et al. 2020). Dans une étude rétrospective récente portant sur 46 chevaux, Craven et al. (2024) ont cherché à identifier les signes cliniques associés à une amélioration de la survie à court terme (jusqu'à la sortie de l'hospitalisation), ainsi que les facteurs prédictifs d'une survie à long terme (>3 mois). Dans cette cohorte, 59 % des chevaux ont survécu jusqu'à leur sortie de l'hôpital, tandis que seulement 24 % étaient encore vivants 3 mois après le diagnostic, confirmant le caractère réservé du pronostic de cette affection.

Concernant la survie à court terme, Craven et al. (2024) ont identifié plusieurs facteurs pronostiques favorables, notamment une température rectale maximale plus basse, une diminution du nombre de neutrophiles en bande, un ratio lymphocytes/neutrophiles du FLBA

plus élevé ainsi que l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes (*tableau 2*). Ce dernier facteur est également associé à une amélioration de la survie dans l'étude d'Easton-Jones et al. (2020), suggérant un bénéfice thérapeutique potentiellement reproductible.

Plusieurs variables cliniques et cytologiques ont par ailleurs été explorées pour la survie à long terme, sans qu'aucune association ne demeure significative après correction pour comparaisons multiples (*Craven et al. 2024*), soulignant l'absence actuelle de facteurs pronostiques robustes au-delà du court terme et la nécessité de recherches complémentaires.

Tableau 2 : facteurs pronostiques significativement associés à la survie à court et à long terme chez les chevaux atteints de fibrose pulmonaire multinodulaire équine, avant correction pour comparaison multiple

Survie à court terme (jusqu'à la sortie de l'hôpital ; n = 46)			
Résultats des tests	Chevaux décédés (n = 19)	Chevaux survivants (n = 27)	P value
Données cliniques et démographiques			
Température rectale maximale	103,3 (99,3-106,2)	102 (98,7-104,9)	0,02
Hématologie			
Neutrophiles en bandes	0 (0-1,3)	0 (0-0,3)	0,004
Comptage différentiel dans les fluides de lavage broncho-alvéolaire (BALF)			
Ratio lymphocytes/neutrophiles	0,073 (0-0,47)	2,6 (0,14-38)	0,001
Traitements			
Administration de corticostéroïdes	8/19, 42 %	20/25, 80 %	0,01
Survie à long terme (>3 mois ; n = 45)			
Résultats des tests	Chevaux décédés (n = 34)	Chevaux survivants (n = 11)	P value
Données cliniques et démographiques			
Fréquence respiratoire (RPM)	41 (12-64)	30 (16-50)	0,04
Hématologie			
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	0,9 (0,3-4,29)	1,25 (0,8-4,92)	0,03
Comptage différentiel dans le BALF			
Ratio lymphocytes/neutrophiles	0,47 (0-5,6)	4,7 (0,14-38)	0,01

Traduit et adapté de Craven et al. (2024).

4. Discussion

Les revues de synthèse publiées en 2015 et 2021, complétées par des travaux plus récents, ont permis d'améliorer les connaissances sur les gammaherpèsvirus équins et l'EMPF. Malgré ces contributions, plusieurs questions demeurent concernant le rôle exact de l'EHV-5 dans la pathogenèse de la maladie.

Bien que l'EHV-5 soit fortement associé à l'EMPF, un lien de causalité direct n'a pas encore été formellement établi. La maladie résulterait probablement d'interactions complexes entre l'infection virale, la réponse immunitaire de l'hôte et différents facteurs environnementaux. La persistance virale au sein du tissu pulmonaire et l'activation chronique du système immunitaire pourraient notamment contribuer au développement des lésions fibrotiques caractéristiques de l'affection.

Sur le plan clinique, la corticothérapie apparaît actuellement comme le principal facteur associé à une amélioration de la survie à court terme. Toutefois, son efficacité à long terme demeure limitée et aucun facteur pronostique robuste n'a encore été identifié pour prédire l'évolution de la maladie.

Ces incertitudes concernant la pathogenèse et la prise en charge de l'EMPF justifient l'exploration d'autres modèles de maladies fibrosantes associées aux herpèsvirus, susceptibles d'apporter des éléments de compréhension transposables à l'espèce équine.

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 dans 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*). Chez le cheval, la stimulation de fibroblastes par le TGF- β 1 induit leur différenciation en myofibroblastes et augmente la synthèse de collagène (*Wise et al. 2020*), soutenant un rôle potentiel de cette cytokine dans les processus fibroprolifératifs.

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 son association fréquente avec 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 ces 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 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 via la modulation de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α^2 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, en particulier à des stades précoces de la maladie, pourrait constituer une piste de recherche pertinente afin de mieux caractériser son potentiel chez le cheval.

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 l'EMPF. Les expériences issues de la prise en charge de l'Epstein Barr Virus (EBV), du cytomégalovirus humain (HCMV), de l'Human Herpesvirus Simplex (HSV), du Varicella-Zoster Virus (VZV) et de l'Herpèsvirus Humain 6 (HHV-6B) 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).

² Tumor Necrosis Factor alpha

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*). En médecine équine, les données disponibles dans l'EMPF concernent principalement l'acyclovir et le valacyclovir, tandis que l'intérêt potentiel d'autres molécules actives contre les gammaherpèsvirus demeure largement inexploré.

Par ailleurs, des données issues de modèles murins suggèrent que la présence d'une infection active par un gammaherpèsvirus peut réduire l'efficacité de certains traitements antifibrosants (*Duckworth et al. 2021*). Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle le contrôle précoce de la réplication virale pourrait constituer un élément important de la prise en charge des maladies pulmonaires fibrosantes associées aux herpèsvirus.

Cette hypothèse apparaît d'autant plus pertinente que l'EMPF est fréquemment diagnostiquée à un stade avancé de son évolution. Au moment de l'instauration du traitement, les lésions fibrotiques pulmonaires sont souvent déjà étendues, ce qui pourrait limiter l'impact d'une inhibition de la réplication virale seule. Ainsi, l'absence d'efficacité clinique clairement démontrée des traitements antiviraux actuellement utilisés pourrait refléter non seulement leurs limites pharmacologiques vis-à-vis de l'EHV-5, mais également leur administration à un stade où le remodelage pulmonaire est déjà largement établie et devenu irréversible.

Dans cette perspective, une stratégie combinant une inhibition efficace de la réplication virale et une modulation des mécanismes inflammatoires et profibrotiques pourrait représenter une piste thérapeutique prometteuse pour l'EMPF. Toutefois, l'absence d'essais contrôlés chez le cheval, ainsi que le diagnostic souvent tardif de la maladie, limitent actuellement l'évaluation de telles approches et soulignent la nécessité de recherches complémentaires.

4.1.3.3 Nanocorps d'alpaga 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 ce type pourrait représenter une piste de recherche pertinente pour les herpèsvirus équin. L'identification de molécules capables de cibler spécifiquement l'EHV-5, en visant notamment 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.

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, plusieurs vaccins thérapeutiques développés contre différents herpèsvirus ont démontré leur capacité à renforcer les réponses lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ et à réduire la réplication ou la réactivation virale. Cette approche est particulièrement étudiée dans le cas de l'EBV, un gammaherpèsvirus partageant plusieurs caractéristiques biologiques avec l'EHV-5 (Cohen 2024 ; Cai et al. 2025).

Les technologies vaccinales modernes, en particulier les vaccins à ARNm et les vecteurs viraux recombinants, ont montré leur capacité à induire des réponses immunitaires humorales 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 stratégies immunologiques visant à neutraliser le virus extracellulaire ou à empêcher son entrée dans les cellules, des approches plus innovantes cherchant à cibler directement le génome viral pourraient être envisagées dans le contexte des infections herpétiques persistantes.

Les technologies d'édition génomique basées sur CRISPR-Cas³ ont démontré, dans différents modèles expérimentaux humains et murins, leur capacité à interférer avec plusieurs étapes du cycle biologique des herpèsvirus, notamment en inhibant la réplication lytique ou en perturbant le maintien du génome viral latent (*Bellizzi et al. 2024 ; Hanssens & Van Cleemput 2025*).

Par ailleurs, certaines stratégies expérimentales visent à induire artificiellement la réactivation du virus latent afin de rendre les cellules infectées plus sensibles à l'action du système immunitaire ou aux traitements antiviraux conventionnels (*Hanssens & Van Cleemput 2025*).

Toutefois, ces approches demeurent à un stade largement expérimental et leur application clinique reste actuellement limitée. Dans le cas de l'EHV-5, l'utilisation de technologies CRISPR-Cas demeure purement hypothétique et soulève plusieurs défis majeurs, notamment la délivrance efficace des systèmes d'édition génomique aux tissus pulmonaires, l'identification de cibles virales suffisamment conservées malgré la diversité génétique du virus, ainsi que la maîtrise des effets hors cible, c'est-à-dire des modifications génétiques non intentionnelles affectant d'autres séquences de l'hôte.

Malgré ces limitations, ces travaux illustrent le potentiel de la recherche translationnelle en virologie et ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement futur de stratégies thérapeutiques ciblant les infections herpétiques persistantes.

5. Conclusion

La fibrose pulmonaire multinodulaire équine (EMPF) demeure 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.

³ Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - protéines associées à CRISPR

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 ainsi que les facteurs de susceptibilité individuelle pouvant expliquer pourquoi seuls certains chevaux infectés développent la maladie. Ces avancées seront essentielles pour développer des outils diagnostiques plus précoces et des stratégies thérapeutiques ciblées susceptibles d'améliorer 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, Tischer 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 TÇ, 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. (2012) Equine multinodular pulmonary fibrosis in association with asinine herpesvirus type 5 and equine herpesvirus type 5: a case report. *Acta Vet Scand* 54, 57. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-54-57>
- 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, Farmen 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>
- Estima-Silva P, Marcolongo-Pereira C, Santos BL dos, et al. (2017) Equine multinodular pulmonary fibrosis in southern Brazil: pathology and differential diagnosis. *Pesqui Veterinária Bras* 37, 1247–1252. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017001100009>
- 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. *Virology* 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>
- Henninger RW, Reed SM, Saville WJ, et al. (2007) Outbreak of Neurologic Disease Caused by Equine Herpesvirus-1 at a University Equestrian Center. *J Vet Intern Med* 21, 157. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21%5B157:OONDCB%5D2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21%5B157:OONDCB%5D2.0.CO;2)
- 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)
- Krempaska K, Barnowski S, Gavini J, et al. (2020) Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls [corrected]. *Respir Res* 21, 25. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1275-8>
- Lauteri E, Tortereau 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>
- 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, 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* 33, 251–259.
<https://doi.org/10.1051/vetres:2002013>
- 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 (2008a) 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. (2007) 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>

Remerciements

Au terme de ce travail de fin d'études, je tiens à exprimer ma sincère gratitude à toutes les personnes qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de mon parcours en médecine vétérinaire.

Je souhaite tout d'abord remercier chaleureusement ma promotrice, Madame **Carlota Cesarini Latores**, pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Son expertise et sa bienveillance ont été d'une aide précieuse.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent à mes parents, **Evelyne Meessen** et **Vincent Lebrun**, pour leur soutien indéfectible, leur confiance et les valeurs qu'ils m'ont transmises. Je remercie également mes sœurs, **Noémie** et **Emma Lebrun**, pour leur présence, leurs encouragements et tous les moments partagés qui m'ont permis d'avancer tout au long de ce parcours. Leur affection et leur soutien ont été une source de motivation précieuse durant ces années d'études.

Je tiens aussi à remercier mes deux binômes qui ont marqué mon cursus universitaire. Tout d'abord, **Lucie Parmentier**, rencontrée dès la première année, dont l'amitié, le soutien et la solidarité ont été essentiels tout au long de ces études. Sans elle, ce parcours n'aurait certainement pas été le même, et je ne serais probablement pas arrivée jusqu'ici dans les mêmes conditions.

Je remercie également **Hugo Lemmens**, rencontré plus tard au cours de mes études. Les mois passés à travailler ensemble, de septembre à janvier, resteront parmi mes meilleurs souvenirs universitaires. Au-delà du travail accompli, je garderai en mémoire les nombreux moments de complicité, de bonne humeur et les éclats de rire qui ont rendu cette période particulièrement enrichissante.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement **Ludovic Lits** pour sa présence, son écoute et son soutien au cours de ces deux dernières années. Ses encouragements, sa patience et sa confiance m'ont accompagnée durant cette dernière étape de mes études et m'ont aidée à surmonter les moments de doute tout en profitant pleinement des moments de réussite.

À toutes ces personnes, ainsi qu'à celles qui ont contribué, de près ou de loin, à mon parcours et à la réalisation de ce travail, j'adresse mes plus sincères remerciements.