

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة ابن خلدون تيارت

UNIVERSITE IBN KHALDOUN – TIARET

معهد علوم البيطرة

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

قسم الصحة الحيوانية

DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire.

Présenté par : BELHOUARI ISLAM MONSIF IDRIS

BELKHEIR LAKHDAR SOFIAN

SI ABDELHADI MOHAMED ZAHR EDDINE

Thème

Anémie infectieuse des équidés

Jury:

Président : Mr Hallouz Hadj Fegoul

Encadrant: Mr Moussa Ahmed

Examineur : Mr Hamdi Mohamed

Année universitaire 2023-2024

DEDICACES

A la merveilleuse femme qui a cru en moi et m'a appris la patience quoi qu'il arrive, à la source qui ne se lasse pas de donner. Sa propre existence est la vie, au plus grand de ce que les lèvres humaines peuvent dire. Ma Mère.

A mon premier maître et mon guide qui illumine mon chemin, l'ombre vers laquelle je me réfugie en tout temps, à celui qui m'a appris à gravir les échelons de la vie avec sagesse et patience. Chanceux d'avoir ces parents je vous souhaite un bonheur et une joie sans fin

A l'âme pure qui nous a quittés sans adieu, Aux yeux bleus que la mort a fermés. Au sourire dont il ne restait que son imagination le martyr de l'œuvre, mon oncle "Turki Khaled ».

Pour ceux qui sont très loin, pour ceux qui n'atteignent pas nos mots ou nos voix, pour ceux qui nous ont quittés mon grand-père Abdennbi, mon oncle Aissa. Paix à leurs âmes.

A mon grand-père Turki L'hadj Abbes et mes grands-mères qui étaient toujours à mes côtés par leurs bénédictions et leurs prières. A tous mes oncles, mes tantes, mes cousins, qui ont partagé ma joie et ma peine.

A tous ceux qui porte le nom de Belhouari et Turki. A mes frères Maroua et Riad que dieu vous accordez la réussite dans votre vie.

BELHOUARI ISLAM MONSIF IDRIS

DEDICACES

Je désire exprimer ma reconnaissance profonde pour le soutien constant que vous m'avez offert durant mon parcours académique. Vos encouragements, vos conseils et votre affection ont été les piliers de ma réussite.

À mes parents, votre dévouement et vos sacrifices m'ont toujours inspiré. Grâce à votre soutien financier et émotionnel, j'ai pu poursuivre mes études sans souci. Votre sagesse m'a guidé à chaque étape de ce chemin.

À mes amis proches, vous êtes ma famille de cœur. Votre soutien sans faille et vos rires ont éclairé les journées les plus sombres. Chaque conversation et chaque moment partagé ont enrichi ma vie de manière inestimable.

Enfin, à chacun d'entre vous qui a contribué à cette réussite, je vous remercie du fond du cœur. Votre confiance en moi m'a donné la force nécessaire pour atteindre mes objectifs. Pour cela, je vous suis éternellement reconnaissant.

SI ABDELHADI MOHAMED ZAHR EDDINE

DEDICACES

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours académique. Vos encouragements, vos conseils et votre amour ont été les piliers sur lesquels j'ai pu construire mon succès.

À mes parents, vous m'avez toujours inspiré par votre dévouement et votre sacrifice. Votre soutien financier et émotionnel m'a permis de poursuivre mes études sans souci, et votre sagesse m'a guidé à chaque étape de ce voyage.

À mes amis proches, vous êtes ma famille choisie. Votre soutien inconditionnel et vos rires ont égayé même les journées les plus sombres. Chaque conversation et chaque échange ont enrichi ma vie de manière inestimable.

Enfin, à chacun d'entre vous qui a joué un rôle dans cette réussite, je vous remercie du fond du cœur. Votre foi en moi m'a donné la confiance nécessaire pour atteindre mes objectifs et pour cela, je vous en suis éternellement reconnaissant. Avec tout mon amour et ma reconnaissance

BELKHEIR LAKHDAR SOFIANE

REMERCIEMENTS

On tient à remercier tout particulièrement notre encadrant Moussa Ahmed pour la qualité de son encadrement exceptionnelle pour sa patience sa rigueur et pour s'être investi sur différentes parties de ce travail et pour sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

On tient à exprimé vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à tous les professeurs de Institut de Science Vétérinaire qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études Enfin on remercie les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

RESUME

L'Anémie infectieuse équine (AIE) est une maladie infectieuse qui peuvent affecter les équines. Voici un résumé de cette affection :

L'AIE est la première maladie animale à étiologie virale décrite, causée par un lentivirus de la famille des Retroviridae. Elle affecte uniquement les équidés et n'est pas transmissible à l'homme. . Elle se caractérise par des symptômes varient selon les stades aigu, subaigu et chronique, incluant fièvre, thrombocytopénie, anémie et neurologie dépressive. La transmission se fait principalement par des insectes vecteurs hématophages et par matériel contaminé. Le diagnostic peut être confirmé par des tests de laboratoire tels que la détection d'anticorps spécifiques ou par PCR. Aucun traitement spécifique n'est disponible, et l'euthanasie est souvent recommandée pour les animaux séropositifs.

ABSTRACT

Equine infectious anaemia (EIA) is an infectious disease that can affect equines. Here is a summary of the condition :

EIA is the first described animal disease of viral aetiology, caused by a lentivirus of the Retroviridae family. It affects equidae only and is not transmissible to humans. It is characterised by symptoms that vary according to the acute, sub-acute and chronic stages, including fever, thrombocytopenia, anaemia and depressive neurology. Transmission is mainly by haematophagous insect vectors and contaminated equipment. Diagnosis can be confirmed by laboratory tests such as the detection of specific antibodies or by PCR. No specific treatment is available, and euthanasia is often recommended for seropositive animals

ملخص

فقر الدم المعدي للخيول هو مرض معدٍ يمكن أن يصيب الخيول. فيما يلي ملخص للحالة (AIE):

فقر الدم معدي للخيول هو أول مرض حيواني موصوف من امراض الفيروسية التي يسببها فيروس الفيروسات التنفسية المعوية اليتيمة. وهو يصيب الخيول فقط و لا ينتقل إلى الانسان. ويتميز بأعراض تختلف حسب المراحل الحادة وشبه الحادة والمزمنة، بما في ذلك الحمى ونقص الصفائح وفقر الدم والكتئاب العصبي. وينتقل العدوى بشكل رئيسي عن طريق الحشرات الناقلة للدم والمعدات الملوثة. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق الفحوصات المخبرية مثل الكشف عن أجسام مضادة محددة أو عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل. لا يوجد علاج محدد متاح، وغالبا ما يوصى بالقتل الرحيم للحيوانات إيجابية.

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	12
2	HISTOIRE ET DEVELOPPEMENT DE L'ANEMIE INFECTIEUSE DES EQUIDES	12
3	ANEMIE INFECTIEUSE EQUINE.....	12
4	ESPECES AFFECTEES.....	13
5	PATHOGENIE.....	13
5.1	THROMBOCYTOPENIE	14
5.2	ANEMIE	15
6	ETIOLOGIE.....	16
6.1	PROPRIETES DU VIRUS	16
6.2	PROPRIETES DU GENOME.....	17
6.3	STRATEGIE DE REPLICATION	18
7	MANIFESTATIONS CLINIQUES	21
7.1	INCUBATION	22
7.2	SYMPTOMES	22
7.2.1	FORME AIGUE	22
7.2.2	FORME CHRONIQUE	22
7.2.3	FORME LATENTE	23
7.3	LESIONS.....	23
8	ÉPIDÉMIOLOGIE	24
8.1	ÉPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	24
8.1.1	SOURCES DE VIRUS.....	24
8.2	TRANSMISSION	25
8.2.1	TRANSMISSION INDIRECT: HORIZONTAL	25
8.2.2	TRANSMISSION VIA DES INJECTIONS AVEC MATERIEL SOUILLE.....	28
8.2.3	TRANSMISSION DIRECT: VERTICAL.....	28

8.3	RESISTANCE	29
8.4	DIFFERENCES DE SENSIBILITE	30
a)	ESPECE.....	30
b)	ÂGE	30
c)	INDIVIDU.....	30
d)	FACTEURS FAVORISANTS	30
9.	DIAGNOSTIC	30
10.	ISOLATION DU VIRUS.....	31
11.	TESTS SEROLOGIQUES	31
12.	REACTION EN CHAINE PAR POLYMERASE	33
13.	TRAITEMENT, DEVELOPPEMENT DE VACCINS ET MESURES PROPHYLACTIQUES	34
	REFERENCES.....	39

LISTE DES FIGURES

Fig. 1 : Morphologie des virus et organisation des protéines de l'AIE	16
Fig. 2 : Organisation du génome du virus AIE	18
Fig. 3 : Représentation schématique du cycle viral des lentivirus dans les cellules hôtes.....	21
Fig. 4 : Un cheval présentant des signes cliniques d'AIE chronique (un "swamper")	23
Fig. 5 : représentation schématique de la transimission indirecte par l'intermédiaire d'un arthropode.....	26
Fig. 6 : Taon (<i>Tabanus fuscicostatus</i>)	27
Fig. 7 : Mouches d'étable ou Lagrande mouche domestique (<i>Muscadomestica</i>).....	27
Fig. 8 : représentation schématique de la transimission indirecte par aiguille contaminée	28

1. INTRODUCTION

L'anémie infectieuse équine (AIE), connue familièrement sous le nom de fièvre des marais ou "swamp fever", a été documentée dans de nombreuses zones géographiques diverses et est actuellement considérée comme une maladie mondiale qui n'affecte que les membres de la famille des équidés. , classé dans le genre Lentivirus, (**J K Craigo and R C Montelaro, University of Pittsburgh School of Medicine . 2008**)

les chevaux infectés persistants présents dans les zones endémiques offrent constamment des risques d'infection, ce qui entraîne parfois l'apparition de foyers de la maladie qui étaient auparavant indemnes. . L'AIE reste une menace mondiale pour la santé et le commerce des équidés (**Malmquist WA, Barnett D, Becvar CS . 1973**)

Malgré son identification précoce, la caractérisation de ce virus a été extrêmement lente en raison des difficultés rencontrées dans l'isolement et la propagation du virus en culture cellulaire. Par conséquent, la lutte contre l'AIE s'est principalement concentrée sur l'élaboration de politiques réglementaires impliquant l'identification et l'élimination des chevaux infectés par l'AIE (**J K Craigo and R C Montelaro, University of Pittsburgh School of Medicine . 2008**)

2. HISTOIRE ET DEVELOPPEMENT DE L'ANEMIE INFECTIEUSE DES EQUIDES

L'Anémie infectieuse équine a été décrite pour la première fois en tant qu'entité clinique en France en 1843 (**DREGUSS, M. N., and L. S. LOMBARD 1954**)

A l'époque, on pensait que la maladie était due à un problème nutritionnel lié à l'alimentation artificielle, et ce n'est qu'en 1904 que l'on a prouvé que la maladie était causée par un agent infectieux . (**DREGUSS, M. N., and L. S. LOMBARD 1954**)

L'A.I.E est donc la première maladie animale à laquelle on attribue une étiologie virale, précédant de plusieurs années la découverte majeure du premier virus tumoral par Roussy. (**Rous P 1911**)

3. ANEMIE INFECTIEUSE EQUINE

L'anémie infectieuse équine (AIE), une maladie infectieuse persistante des chevaux et de tous les autres équidés, est causée par un lentivirus à tropisme macrophagique. le virus de AIE, appartenant à la famille des Retroviridae. (**Cordes T, Issel, CJ 1996**)

Le syndrome clinique de l'A.I.E. a été divisé en trois catégories : aiguë, subaiguë et chronique. (**CARR.E, H., H. VALLEE et HUTRYA, F., J. MAREK, R. MANNINGER 1907**)

le premier épisode, ou épisode aigu, se caractérise principalement par de la fièvre associée à une thrombocytopénie et est suivi d'une phase chronique consistant en des cycles récurrents de la maladie durant 12 à 24 mois, au cours desquels la fièvre et la thrombocytopénie sont souvent associées à de l'anémie, des œdèmes, des réactions neurologiques dépressives et de la cachexie.(**Montelaro et al., 1984; Cheevers and McGuire, 1985; Leroux et al., 2004; Cook et al., 2013**)

Certains animaux meurent pendant la phase aiguë ou chronique de la maladie. Si l'animal survit, les épisodes de la maladie diminuent progressivement en fréquence et en intensité sur une période d'environ un , après quoi l'animal entre dans la phase de porteur inapparent. (**Sellon et al., 1994**)

l'infection est transmise mécaniquement d'un animal infecté à un autre animal sensible par la piqûre d'insectes vecteurs hématophages. , mais sur le terrain, le virus peut également être transmis par voie parentérale avec des animaux contaminés. au moyen de seringues et de produits sanguins contaminés. (**Cook RF, Leroux C, Issel CJ 2013**)

4. ESPECES AFFECTEES

Dans les conditions naturelles, seuls les Équidés sont sensibles : cheval, âne, mulet et bardot.

Non transmissible à l'Homme ou à d'autres espèces animales.

5. PATHOGENIE

En tant que virus macrophage-tropique, la majorité des souches du AIE répliquent principalement dans les macrophages tissulaires in vivo.Cependant, certaines souches du virus AIE se répliquent également dans les cellules endothéliales.(**Lim et al. 2005; Cook et al. 2003**)

Les infections expérimentales par le virus ont répliqué active dans divers tissus tels que la rate, le foie, les poumons, les ganglions lymphatiques ou la moelle osseuse (**McGuire T.C et al. 1971; Rice N.R et al. 1989; Sellon D.C et al 1992**)

La charge virale, la souche virale et l'espèce hôte sont essentiels pour déterminer l'issue de l'infection par le AIE , Lorsque la charge virale franchit un seuil critique (taux d'ARN AIE de 5×10^7 à 1×10^8 copies/ml de plasma dans le modèle expérimental de provocation chez le cheval), les cytokines pro-inflammatoires sont libérées par les cellules de l'hôte, en particulier les macrophages tissulaires. (**Lim et al. 2005; Cook et al. 2003**)

5.1 THROMBOCYTOPENIE

La thrombocytopénie est l'une des anomalies détectables les plus précoces et les plus constantes chez les chevaux infectés par AIE . Elle est étroitement liée à la fièvre et à la virémie (**Sellon DC, Fuller FJ, McGuire TC. 1994**)

La pathogénèse de la thrombocytopénie induite par AIE est multifactorielle , Une augmentation des immunoglobulines G (IgG) et IgM liées aux plaquettes lors d'épisodes de thrombocytopénie chez des chevaux infectés expérimentalement suggère un mécanisme à médiation immunitaire. (**Clabough DL, Gebhard D, Flaherty MT, et al 1991**)

Les cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), l'interleukine-1 α (IL-1 α), l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant- β (TGF- β) jouent un rôle majeur dans la formation des signes cliniques de l'AIE (**Lim et al. 2005**)

Une fois sécrétées, les cytokines pyrogènes déclenchent l'activation des voies de l'acide arachidonique, ce qui entraîne la production de prostaglandine E2 (PGE2).), à l'origine d'épisodes fébriles. (**Lim et al. 2005; Dinarello 1996; Sellon et al. 1999; Costa et al.1997**)

et diminuent la production de plaquettes dérivées de la moelle osseuse (entraînant une thrombocytopénie et les hémorragies qui en résultent) et d'érythrocytes (entraînant une anémie). La destruction à médiation immunitaire des plaquettes recouvertes d'immunoglobuline et des érythrocytes recouverts de complément contribue probablement aussi à l'anémie et à la thrombocytopénie. La destruction des globules rouges entraîne une splénomégalie chez les chevaux infectés, et le dépôt de complexes d'antigène viral et d'anticorps spécifiques dans les tissus peut induire une vascularite et

une glomérulonéphrite à complexes immuns. (**N. James Maclachlan et Edward J Dubovi.**)

On pense que les cytokines telles que le TNF- α et le TGF- β contribuent également à la pathogenèse de la thrombocytopénie observée dans les cas cliniques aigus d'AIE en supprimant la fonction mégacaryocytaire. Bien que l'AIE n'infecte pas les mégacaryocytes, il a été observé expérimentalement que l'infection par l'AIE provoque des niveaux élevés de TNF- α , d'IFN- α et de TGF- β dans le plasma et la moelle osseuse des poulains SCID infectés par l'AIE. (**Tornquist and Crawford 1997; Crawford et al. 1996**)

5.2 ANEMIE

Comme pour la thrombocytopénie, la pathogenèse de l'anémie est multifactorielle et comprend la destruction des érythrocytes à médiation immunitaire, ainsi qu'une diminution de l'érythropoïèse. Les premiers travaux ont indiqué que la durée de vie des érythrocytes est réduite entre 28 et 87 jours (moyenne normale de 136 jours) chez les chevaux infectés par le virus AIE et qu'une hémolyse intravasculaire et extravasculaire se produit. (**Banks KL. 1975**)

Il a été observé que l'AIE peut déclencher l'agglutination des érythrocytes in vitro, et l'on pense donc que le virus ou le complexe immunitaire contenant le virus sur la membrane de l'érythrocyte induit l'activation de la cascade du complément par la voie classique. (**Sentsui and Kono 1987a, b**)

La destruction à médiation immunitaire est probablement initiée par la liaison des sous-unités d'hémagglutinine de l'AIE aux érythrocytes, qui sont alors recouverts d'anticorps et lient le composant C3 du complément. (**Cheevers WP, McGuire TC 1985, McGuire TC et al 1990, Banks KL 1975, Sentsui H, Kono Y 1981**)

L'hémolyse intravasculaire résulte de l'activation de la cascade du complément par la voie classique, tandis que l'hémolyse extravasculaire résulte de l'érythrophagocytose par les macrophages activés.. (**Banks KL 1975, McGuire TC et Al, 1969, Sentsui H, Kono Y 1987**)

Le dépôt de complexes immuns et de composants C3 du complément sur les glomérules provoque un épaississement des touffes glomérulaires dans les reins des équidés infectés de façon chronique par le virus de l'AIE (**Henson et McGuire 1971**)

6. ETIOLOGIE

6.1 PROPRIETES DU VIRUS

L'AIE est un virus de l'acide ribonucléique (ARN) simple brin à sens positif, classé dans le genre Lentivirus, la sous-famille des Orthoretrovirinae et la famille des Retroviridae. L'AIE est très similaire, tant par sa morphologie que par son antigénicité, à d'autres lentivirus tels que le MVV, le CAEV, le virus de l'immunodéficience bovine (BIV), le virus de l'immunodéficience féline (FIV), le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) et le VIH. (Cook et al. 2013; Leroux et al. 2004)

Des études au microscope électronique ont révélé que, morphologiquement, l'AIE est ovale ou circulaire, qu'il a un diamètre de 115 nm et qu'il contient deux copies d'un génome d'ARN simple brin à sens positif. Les deux copies du génome ARN sont étroitement associées à d'autres protéines virales, notamment l'intégrase virale, la transcriptase inverse et les protéines de la nucléocapside dans une particule virale. Le génome de l'AIE forme un noyau de forme conique, qui est enfermé dans une matrice protéique entourée d'une membrane bicouche lipidique dérivée des cellules hôtes (Weiland et al. 1977)

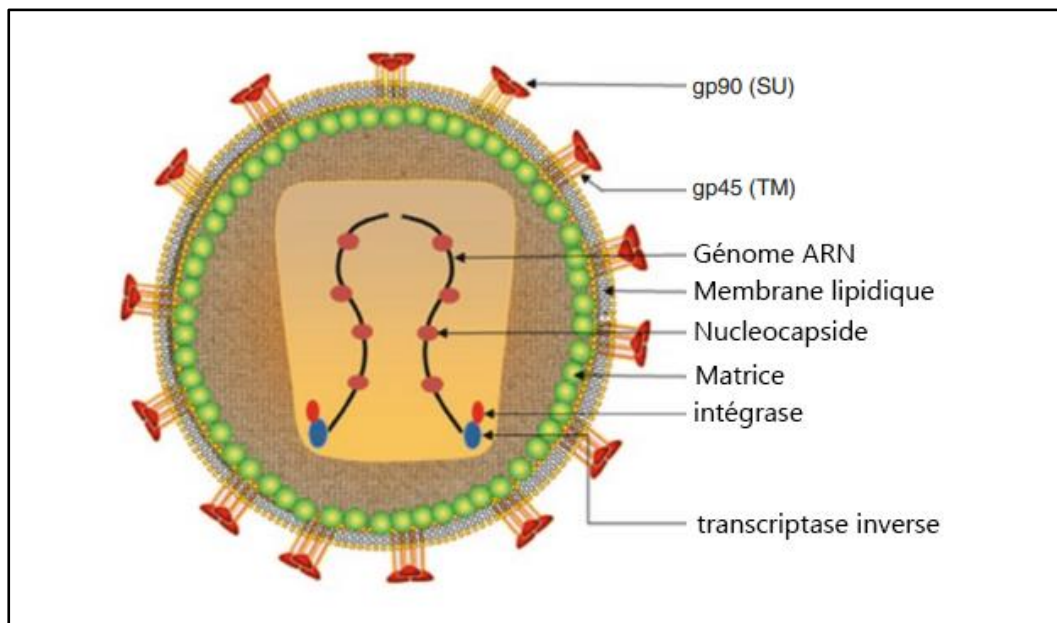


Figure 1 Morphologie des virus et organisation des protéines de l'AIE

DE Emerging and Re-emerging Infectious Diseases of Livestock (Jagadeesh Bayry)

6.2 PROPRIETES DU GENOME

Le génome contient trois gènes structurels majeurs (gag, pol et env), qui sont flanqués de deux longues répétitions terminales (LTR) dans les régions 5' et 3' du génome (**Cook et al. 2013**)

Le gène gag de l'AIE code pour les quatre protéines centrales du virus dans l'ordre de 50-p15-p26-p11-p9-30.(**Figure 2**) (**Cook et al. 2013**)

Le processus de production de ces protéines implique le clivage d'un précurseur polyprotéique (PR55gag) par la protéinase codée par le virus (Pr). Ce clivage produit plusieurs protéines individuelles, dont la matrice p15 (MA), l'antigène de capsid p26 (CA) , la nucléocapsid p11 (NC) et la protéine p9 à « domaine tardif ».(**O'Rourke K et al. 1988**; **Hussain K.A et al. 1988**)

tandis que le gène env code pour les deux glycoprotéines d'enveloppe du virus dans l'ordre de dans l'ordre de 50-gp90-gp45-30 (**Figure 2**) (**Cook et al. 2013**)

La protéine gp90 est une protéine de surface hydrophile (SU) hautement glycosylée, qui forme les externes des projections de l'enveloppe, tandis que la gp45 est une protéine transmembranaire (TM)) hydrophobe, faiblement glycosylée, qui forme la travée membranaire. hydrophobe qui forme la pointe de la projection de l'enveloppe. (**J K Craigo and R C Montelaro. 2008**)

gp90 et gp45 sont des antigènes externes spécifiques de souche, présents sur l'enveloppe virale (**Figure 1**)

Le gène pol code pour un complexe d'enzymes dont l'organisation est la suivante : 50-protéase-transcriptase transcriptase-RNase H-dUTPase-intégrase-30 et d'autres enzymes telles que la protéinase impliqués dans la réplication de l'AIE (**Figure 2**) (**Cook et al. 2013**)

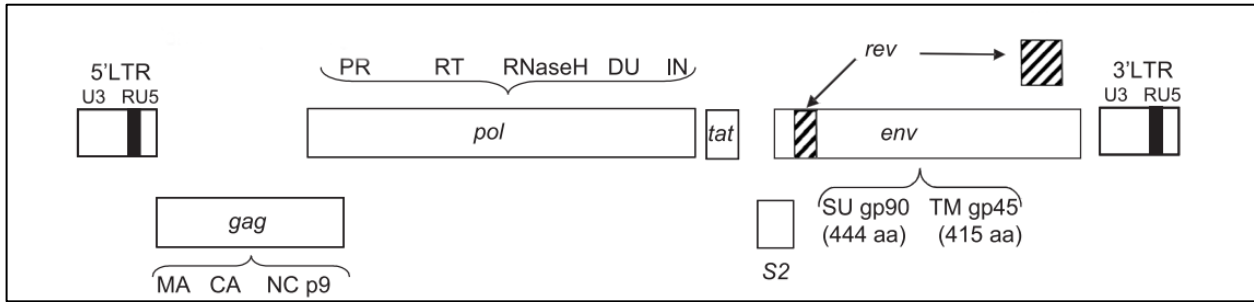


Figure 2 Organisation du génome du virus AIE

DE LEROUX C, MONTELARO RC, SUBLIME E, CADORE JL (2005). EIAV (equine infectious anemia virus) mieux comprendre la pathogenèse des infections lentivirales

Les séquences LTR terminales de l'AIE contiennent le complexe habituel de domaines de régulation transcriptionnelle caractéristiques des lentivirus (**J K Craigo and R C Montelaro. 2008**)

Outre les gènes de structure primaires, le génome de l'AIE comporte trois cadres de lecture ouverts (ORF) supplémentaires appelés Tat, Rev et S2. (**Cook et al. 2013**) (**Figure 2**)

Les gènes tat et rev de l'AIE codent pour d'importantes protéines régulatrices. qui transactivent la transcription du virus (Tat) ou contrôlent la transcription virale (Rev) , après l'infection des cellules hôtes. La fonction de la protéine de 8 kDa codée par le gène S2 reste à définir. (**J K Craigo et R C Montelaro. 2008**)

Bien que les ORF Tat et Rev soient communes à tous les lentivirus, l'ORF S2 est propre à l'AIE (**Dong et al. 2013**)

En outre, le lentivirus équin est le seul membre survivant du genre qui ne possède pas d'ORF supplémentaire codant pour un Viforthologue. (**Bogerd HP et al. 2008**)

6.3 STRATEGIE DE REPLICATION

Après que le virus est transmis par du sang contaminé, il pénètre dans les cellules de l'hôte, telles que les macrophages, par endocytose médiée par des récepteurs , qui dépend d'un faible pH. (**Brindley et Maury 2005, 2008; Jin et al. 2005**)

L'AIEV se lie au récepteur 1 du lentivirus équin (ELR1) sur les cellules hôtes, un membre de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR). La fixation du virus

se fait par l'intermédiaire de séquences discontinues complexes situées dans les deux tiers C-terminaux de la glycoprotéine d'enveloppe gp90 de l'AIEV (**Zhang et al. 2005; Sun et al. 2008**)

Une fois dans le cytoplasme de la cellule cible, la transcriptase inverse du virus copie le génome de l'ARN simple brin dans le cytoplasme. transcriptase copie le génome de l'ARN simple brin en ADN double brin , le premier est un acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) simple brin catalysé par l'enzyme codée par le virus, la transcriptase inverse (TI) (**Rubinek et al. 1994**)

L'enzyme codée par le virus, la transcriptase inverse (RT) et le second est un brin d'ADN (complémentaire du premier brin), catalysé par la transcriptase inverse (RT) (premier brin) est médiée par l'activité DDDP de la RT, ce qui entraîne la production d'un ADN viral double brin linéaire. d'ADN viral double brin linéaire (ADNdb) (**Rubinek et al. 1994**)

L'ADNdb de l'AIE est ensuite transloqué dans le noyau où il est intégré dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte par un complexe de pré-intégration (PIC) médié par le complexe viral. l'ADN chromosomique de la cellule hôte par le complexe de préintégration (PIC) médié par l'enzyme virale intégrase et d'autres protéines cellulaires et d'autres protéines cellulaires (**Debysier et al. 2015 ; Hacker et al. 2006**).

Cet ADNds viral intégré à l'intérieur du génome de la cellule hôte est désormais appelé provirus. L'ADN de l'AIEV est souvent intégré dans la région riche en AT du génome évitant le site de démarrage de la transcription, et l'intégration favorise les éléments intercalaires longs (LINE), contrairement aux éléments courts. (LINE) contrairement aux éléments courts intercalés (SINE) pour le VIH-1 (**Hacker et al. 2006 ; Liu et al. 2015**)

La transcription de l'ADN proviral par des polymérases cellulaires produit un schéma complexe d'espèces d'ARN messenger viral dont les proportions relatives diffèrent. dont les proportions relatives peuvent varier en fonction de la souche virale et de la cellule cible. selon la souche du virus et la cellule cible. Dans tous les cas, les transcrits prédominants de l'AIEV sont un transcrit de 8,2 kbp représentant l'ARN génomique de pleine longueur et traduit pour produire les gènes gag et pol, et un ARNm de 3,5 kbp qui est un transcrit à épissage unique où ils sont traduits dans le cytoplasme en différentes protéines. (**Carvalho et Derse 1991; Martarano et al.1994**)

Les cellules infectées par un lentivirus contiennent généralement, en plus de ces transcriptions virales majeures, une population hétérogène de petits ARN multipliés par épissage qui sont utilisés pour produire diverses protéines régulatrices.. Dans le cas de l'AIEV, cependant, les cellules infectées ne révèlent que de petites quantités de ces espèces d'ARN. L'abondance relativement faible des petits transcrits peut en partie refléter la relative simplicité génétique de l'AIEV et l'absence d'épissage extensif pour assurer la production de tous les gènes viraux mineurs. D'autre part, il est intrigant de constater que le transcrit de 3,5 kbp soit en fait un messager tricistronique qui peut produire par traduction in vitro les protéines virales Tat et Rev en plus des glycoprotéines d'enveloppe plus abondantes (**Desk Encyclopedia of Animal and Bacterial Virology, Brian W.J. Mahy, Marc H.V. van Regenmortel;2010**)

Les ARNm génomiques de pleine longueur sont traduits en précurseur polyprotéique (PR55gag) qui est clivé par la protéinase codée par le virus et produit la p15 MA, la p26 CA, la p11 NC et la protéine p9 « à domaine tardif ». un autre précurseur polyprotéique appelé PR180gag/pol precursor est clivé par la protéinase du virus, ce qui produit des enzymes de réplication vitales comme la RT, l'intégrase, la dUTPase (DU) et la protéinase. (**Cook et al. 2013**)

Les protéines virales et l'ARN viral répliqué s'assemblent en particules virales. La protéine NC assure la médiation de l'emballage de l'ARN, la protéine MA initie l'assemblage et la protéine CA contrôle la formation de la capsid. Les virions descendants bourgeonnent à partir de la membrane de la cellule hôte, en conservant une partie de l'enveloppe, pour infecter de nouvelles cellules (**Cook et al., 2013**)

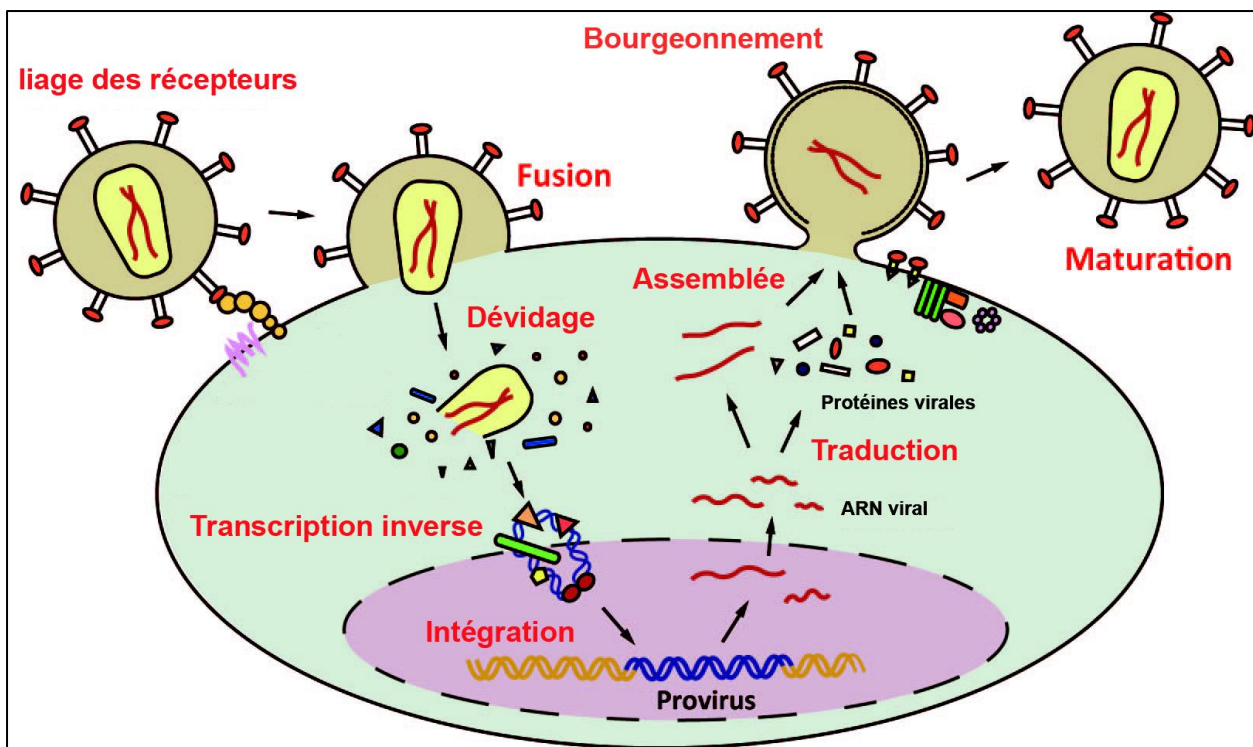


Figure 3 Représentation schématique du cycle viral des lentivirus dans les cellules hôtes

DE <https://www.intechopen.com/chapters/16788>

7. MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'évolution clinique de l'AIE est variable, en fonction de la dose et de la virulence de la souche virale et de la sensibilité du cheval. (Kemeny LJ, Mott LO, Pearson JE)

La maladie clinique peut être moins grave chez les ânes et les mulets que chez les chevaux. (Cook SJ, Cook RF, Montelaro RC, et al)

Bien que les distinctions ne soient pas absolues, trois stades cliniques caractéristiques de l'AIE ont été décrits. (Montelaro RC, Ball JM, Rushlow KE). (Issel CJ, Coggins L)

7.1 INCUBATION

La durée d'incubation peut varier de 5 à 7 jours à plus de 3 mois avec une moyenne de 10-15 jours (GORET P, MICHEL C, TOMA B (1968))

7.2 SYMPTOMES

7.2.1 FORME AIGUE

L'AIE aiguë survient à la suite d'une infection initiale par une souche virulente du virus de l'AIE. Cinq à 30 jours après l'exposition, une virémie prononcée peut se développer, entraînant **fièvre, thrombocytopénie, léthargie et inappétence**. Ces signes peuvent être légers et sont souvent négligés. L'épisode fébrile initial disparaît généralement en quelques jours, bien qu'un faible pourcentage de chevaux puisse développer une forme sévère et fatale de la maladie, caractérisée par une virémie persistante, une anémie sévère et des charges virales élevées dans la plupart des organes. (Crawford TB, Cheevers WP, Klevjer-Anderson P, et al)

Après l'épisode initial de la maladie, quelques chevaux peuvent développer une infection inapparente, mais la majorité des chevaux infectés connaissent des épisodes récurrents de maladie clinique aiguë caractérisée par **la virémie, la fièvre, la léthargie, l'inappétence, la thrombocytopénie et l'anémie**. Chaque épisode est associé à un isolat de virus antigéniquement distinct, tel que défini par les anticorps neutralisants. (Kono Y) - (O'Rourke K, Perryman LE, McGuire TC),(Rwambo PM, Issel CJ, Adams WV, Jr, et al), (Salinovich O, Payne SL, Montelaro RC, et al), (Montelaro RC, Parekh B, Orrego A, et al)

Les épisodes cliniques durent généralement 3 à 5 jours, et l'intervalle entre les épisodes est variable, allant de quelques semaines à quelques mois. La thrombocytopénie et les autres signes cliniques disparaissent rapidement avec la baisse de la charge virale à la fin de chaque épisode, et les chevaux infectés semblent normaux entre les épisodes.

7.2.2 FORME CHRONIQUE

Si les épisodes cliniques de la maladie deviennent fréquents et graves, le cheval présente les signes classiques de l'AIE chronique ("**swamper**"), **notamment l'anémie, la thrombocytopénie, l'amaigrissement et l'œdème dépendant (Figure 4)**. On peut également observer des muqueuses pâles, des pétéchies, un ictère et des épistaxis associés à une anémie hémolytique et une thrombocytopénie plus sévère. Des signes neurologiques se développent

occasionnellement et peuvent inclure l'ataxie et l'encéphalite. (McClure JJ, Lindsay WA, Taylor W, et al), (Oaks JL, Long MT, Baszler TV)

Cependant, pour la majorité des chevaux infectés, les épisodes de maladie clinique disparaissent dans l'année qui suit l'infection initiale, et ces chevaux deviennent des porteurs inapparents du virus.

7.2.3 FORME LATENTE

Ces chevaux sont cliniquement normaux et ont une charge virale plasmatique très faible. De nombreux chevaux infectés ne présentent jamais de signes observables de maladie et restent des porteurs inapparents jusqu'à ce que l'infection soit découverte fortuitement par la détection d'anticorps sériques lors d'une évaluation sanitaire de routine. Bien que le risque de transmission par des porteurs inapparents soit faible, ils servent de réservoirs du virus et peuvent le transmettre dans des conditions de terrain. (Issel CJ, Coggins L),(Issel CJ, Adams WV, Jr)

Les porteurs inapparents sont infectés à vie et le traitement par des médicaments immunosuppresseurs entraîne une recrudescence de la virémie plasmatique et de la maladie clinique, ce qui indique qu'un stress environnemental pourrait induire un épisode clinique. (Kono Y, Hirasawa K, Fukunaga Y, et al), (Tumas DB, Hines MT, Perryman LE, et al)



Figure 4 Un cheval présentant des signes cliniques d'AIE chronique (un "swamper")

DE Equine Infectious Diseases (Debra C. Sellon and Maureen Long (Eds.))

7.3 LESIONS

Chez les chevaux atteints d'une maladie aiguë, l'autopsie peut révéler une splénomégalie, une hépatomégalie, une lymphadénopathie généralisée, un œdème sous-cutané ventral, une

thrombose des vaisseaux et des hémorragies muqueuses et viscérales. (**Sellon DC, Fuller FJ, McGuire TC**)

Les lésions tissulaires typiques comprennent une hépatite non suppurative avec des infiltrats de macrophages et de lymphocytes, principalement dans les zones périportales .
(**McGuire TC, O'Rourke KI, Perryman LE**)

Les infiltrats cellulaires dans les reins et d'autres organes se produisent dans les zones interstitielles, principalement dans le cortex. Ces infiltrats cellulaires sont probablement le résultat d'une réponse immunitaire spécifique aux antigènes viraux associés aux macrophages infectés. (**McGuire TC, O'Rourke KI, Perryman LE**)

La glomérulonéphrite se caractérise par des membranes basales épaissies avec des infiltrats de cellules inflammatoires et est associée à un dépôt de complexes immuns. (**Banks KL, Henson JB, McGuire TC**)

Chez les chevaux atteints d'une maladie neurologique, les lésions comprennent une leucoencéphalite périventriculaire lymphohistiocytaire. (**Oaks JL, Long MT, Baszler TV**)

une épendymite granulomateuse non suppurée, une méningite, une encéphalite et une infiltration plasmocytaire-lymphocytaire du cerveau et de la moelle épinière. (**McClure JJ, Lindsay WA, Taylor W, et al**).

Chez les porteurs inapparents, les résultats de l'autopsie sont généralement normaux et les lésions tissulaires sont généralement légères ou absentes. (**Montelaro RC, Ball JM, Rushlow KE**), (**Sellon DC, Fuller FJ, McGuire TC**).

8. ÉPIDÉMIOLOGIE

8.1 ÉPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

8.1.1 SOURCES DE VIRUS

Les sources de virus sont représentées essentiellement par les équidés infectés. Les animaux malades, pendant les crises hyperthermisantes, représentent un danger important car leur virémie est maximale et peut être estimée à environ 10⁶ /ml. (**ISSEL C.J. & FOIL L.D. (1984), SALINOVICH O., PAYNE S.L., MONTELARO R.C., HUSSAIN K.A., ISSEL C.J. & SCHNORR K.L. (1986)**).

Entre les crises, le titre viral est habituellement très faible mais il peut demeurer élevé chez certains animaux. Chez les chevaux infectés de manière inapparente, sans historique de

symptômes déclarés, le titre viral est habituellement très faible, indétectable même par inoculation de 300 ml de sang à un cheval sain (**ISSEL C.J., RUSHLOW K., FOIL L.D. & MONTELARO R.C. (1988)**)

Certaines sécrétions et excréctions (lait, colostrum, jetage...) sont également virulentes au moment des crises et peuvent jouer un rôle dans des modalités de transmission directe (**KONO Y., KOBAYASI K. & FUKUNAGA Y. (1973)**).

8.2 TRANSMISSION

8.2.1 TRANSMISSION INDIRECT: HORIZONTAL

8.2.1.1 TRANSMISSION VIA DES ARTHROPODES PIQUEURS

La transmission est exclusivement mécanique, et le virus de l'AIE ne se multipliant pas chez l'arthropode. (**SHEN D.T., GORHAM J.R., JONES R.H. & CRAWFORD T.B. 1978**).

Les seuls arthropodes qui ont été signalés comme étant capables de transmettre mécaniquement l'AIE aux Etats-Unis sont des insectes de l'ordre des diptères, y compris les mouches d'étable (*Stomoxys calcitrans* F), et les taons (*Tabanus* spp. Et *Hybomitra* spp.) **FIG)(Hawkins et al., 1973, 1976 ; Kemen et al., 1978 ; Cupp et Kemen, 1980 ; Foil et al., 1983)**.

Les caractéristiques communes de ces vecteurs sont les suivantes : ils se nourrissent de sang (hématophagie) et (telmophagie), absorbent des repas sanguins relativement importants,

sont relativement facilement repoussés par les mécanismes de défense de l'hôte en réponse à leur alimentation douloureuse et sont très mobiles. Les mouches des étables, *S. calcitrans*, prennent le plus petit repas de sang, ont besoin du plus grand nombre pour transmettre mécaniquement l'AIE et peuvent être contrôlées de manière adéquate par des pratiques de gestion agricole appropriées. Par conséquent, nous considérons les taons et les mouches du cerf (tabanidés) comme les principaux vecteurs mécaniques de l'AIE. (**Krinsky, 1976**).

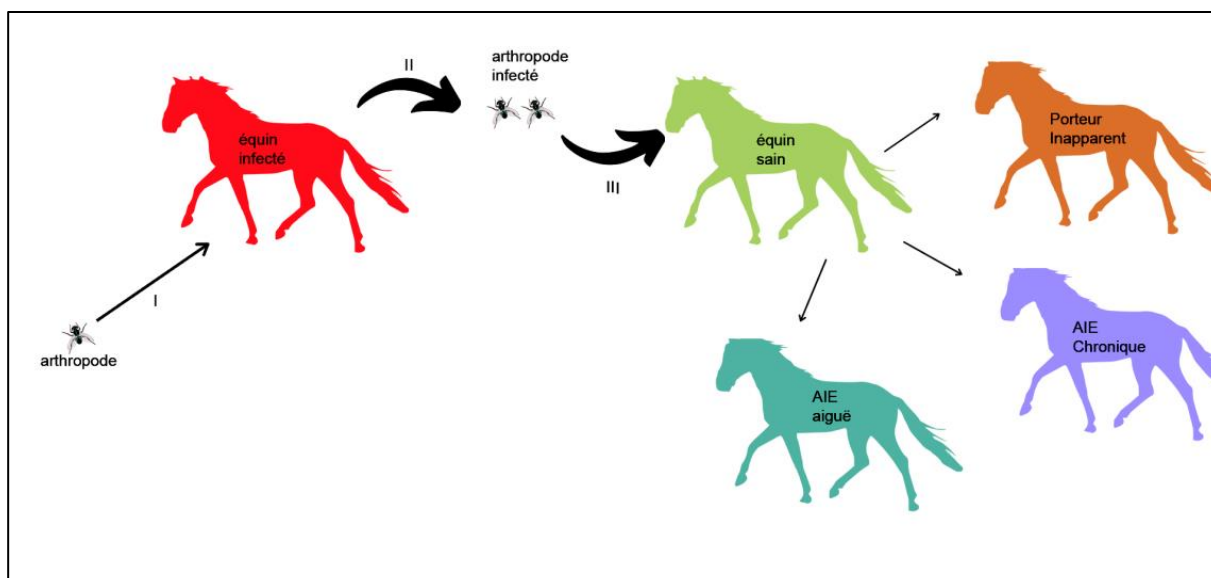


Figure 5 représentation schématique de la transmission indirecte par l'intermédiaire d'un arthropode

réservoirs du virus AIE. La transmission mécanique de l'AIE par les arthropodes est généralement considérée comme un facteur majeur de transmission du virus. La transmission du virus par une seule mouche à cheval a été rapportée et la prévalence de l'infection est élevée dans les zones géographiques où les saisons vectorielles sont longues. **(Hawkins et al., 1976).**

La recherche a démontré que la transmission du virus de l'AIE par les taons était possible jusqu'à 30 minutes après le premier repas sur un donneur gravement infecté. La transmission après 4 heures d'alimentation n'a pas réussi. **(Hawkins JA, Adams Jr WV, Wilson BH, Issel CJ, Roth EE).**

et la persistance de l' infectivité virale chez l'arthropode ne semble pas dépasser 4 heures **(HAWKINS J.A., ADAMS W.V., WILSON B.H., ISSEL C.J. & ROTH E.E. (1976))**

Les travaux de Foil **(FOIL L.D. (1983))** ont montré que 99 % des taons interrompus dans leur repas sanguin retournaient sur le même cheval si aucun autre cheval n'était présent dans un rayon de 50 m. Ainsi, une distance de sécurité d'environ 200 m entre un cheval sain et d'autres chevaux paraît suffisante pour limiter le risque de transmission par arthropodes **(ISSEL C.J., RUSHLOW K., FOIL L.D. & MONTELARO R.C. (1988)).**

Des études approfondies sur la transmission vectorielle de l'AIE suggèrent que les chevaux présentant des signes cliniques de maladie, c'est-à-dire pendant les périodes Figure 5 : représentation schématique de la transmission indirecte par l'intermédiaire d'un arthropode où la

virémie est maximale, sont la meilleure source de transmission. Les chevaux qui n'ont pas d'antécédents connus de maladie, en revanche, sont les donneurs les moins productifs. (**Williams et al., 1981**)

Chez un cheval en phase aiguë de la maladie, la transmission à un autre cheval par l'intermédiaire d'un seul arthropode a pu être obtenue (**HAWKINS J.A., ADAMS W.V., WILSON B.H., ISSEL C.J. & ROTH E.E. (1976)**).

Au contraire, chez un cheval afébrile, entre deux crises, les échecs de transmission expérimentale ont été nombreux, bien que certains cas de transmission aient été décrits (**KEMEN M.J., MCCLAIN D.S. & MATTHYSSE J.G. (1978), CUPP E.Q. & KEMEN M.J. (1980), ISSEL C.J., ADAMS W.V., MEEK L. & OCHOA R. (1982)**)

Un autre point de référence pour la transmission de l'AIE est le niveau de virémie chez le donneur d'AIE afébrile ayant des antécédents de maladie clinique induite par l'AIE. Il a été démontré que le titre du virus fluctue au moins d'un facteur 1000 chez les animaux individuels sur des périodes de quelques mois (**Issel et al., 1981**).

La transmission du virus de l'AIE par les moustiques a été signalée une fois à partir d'un donneur gravement infecté, mais les tentatives pour reproduire cette observation n'ont pas abouti en utilisant des mesures plus précises de l'infection, c'est-à-dire la séroconversion spécifique au virus de l'AIE. Il a été suggéré qu'il pourrait y avoir un facteur inhibiteur de l'AIE associé à l'alimentation des moustiques (**Williams et al., 1981**).

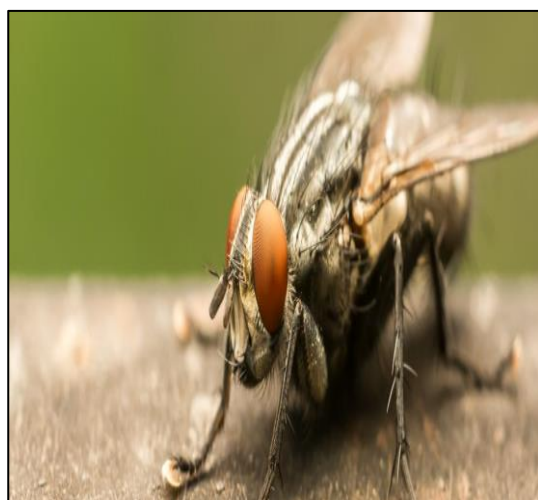


Figure 7 Mouches d'étable ou Lagrande mouche domestique (*Muscadomestica*)

<https://www.agroline.ch/fr/bioprotect/guide/mouches-detable>



Figure 6 Taon (*Tabanus fuscicostatus*)

DE Equine Infectious Diseases (Debra C. Sellon and Maureen Long (Eds.))

8.2.2

TRANSMISSION VIA DES INJECTIONS AVEC MATERIEL SOUILLE

La transmission du virus est également possible par tout matériel souillé par le sang d'un animal infecté (aiguilles, matériel chirurgical...), le virus pouvant survivre plusieurs jours sur des aiguilles contaminées. (WILLIAMS D.L., ISSEL C.J., STEELMAN C.D., ADAMS W.V. & BENTON C.V. (1981)).

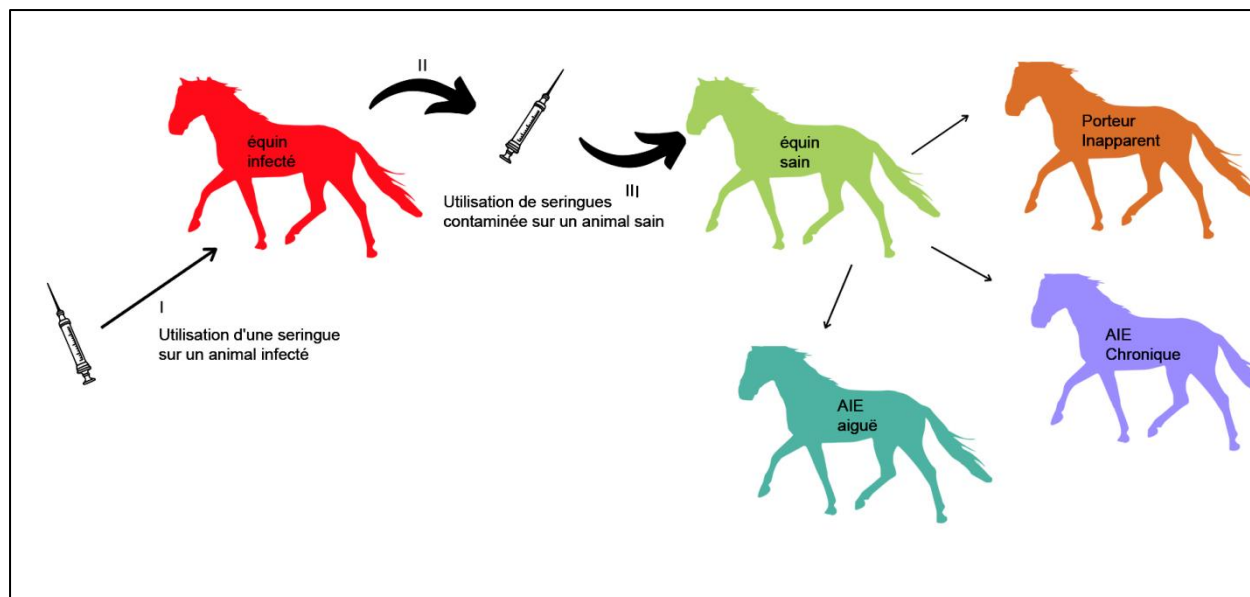


Figure 8 représentation schématique de la transmission indirecte par aiguille contaminée

8.2.3 TRANSMISSION DIRECTE: VERTICAL

La transmission in utero est possible (KEMEN M.J. & COGGINS L. (1972)).

Mais paraît d'un impact épidémiologique limité (ISSEL C.J., ADAMS W.V. & FOIL L.D. (1985))

IL a été conclu que certaines juments infectées pouvaient transmettre le virus à leur progéniture à travers le placenta. Pour confirmer que la transmission de la maladie a lieu pendant la gestation, une jument (enceinte de 5,5 mois) a été exposée expérimentalement au virus. La jument a développé des symptômes de la maladie et a avorté à 7,5 mois de grossesse. L'examen du fœtus a révélé les caractéristiques pathologiques de la maladie. Deux autres juments ont été exposées au virus à 8 mois

Figure 8 : représentation schématique de la transmission indirecte par aiguille contaminée de gestation. Les deux juments ont développé la maladie et ont donné naissance à des poulains à terme. Les poulains ont été examinés pour l'infection par le virus par un test de transfert de sang et les deux se sont révélés positifs. Ces résultats ont

confirmé que le virus pouvait traverser le placenta et transmettre la maladie d'une jument infectée à sa progéniture. **(Stein CD, Mott LO)**.

Le risque de transmission d'un porteur cliniquement normal du virus de l'AIEA à sa progéniture est <11%. **(Tashjian R)**.

La possibilité de transmission de la maladie de la mère à L'enfant par l'allaitement a également été étudiée avec soin. Le premier test d'alimentation par du lait positif à l'AIE a été réalisé en 1914. Le lait d'une jument infectée a d'abord été confirmé positif à l'AIE par l'injection du lait à des Receveurs sains. Le lait positif à l'AIE a ensuite été donné à des poulains sains, et aucun d'entre eux n'a été infecté.. **(Board HA)**.

La transmission vénérienne est possible car le sperme d'étalons infectés peut entraîner une infection après inoculation sous-cutanée. Cependant, la reproduction d'étalons infectés par le virus AIEV avec des juments non infectées n'a pas entraîné de transmission, à l'exception d'un cas possible dans lequel une jument a subi une lacération vaginale. **(Tashjian RJ)**.

8.3 RESISTANCE

Elle semble assez élevée dans le milieu extérieur (plusieurs semaines à plusieurs mois expérimentalement) ou les produits biologiques. Le virus semble néanmoins inactivé par les techniques de purification des sérums thérapeutiques ou d'extraction des globulines.

Cependant, la résistance sur les pièces buccales de tabanidés n'excède pas quatre heures alors qu'elle est de plusieurs jours sur les aiguilles contaminées **(Issel et Foil, 1984 ; Issel et al,1988)**

8.4 DIFFERENCES DE SENSIBILITE

a) ESPECE

Le cheval est plus sensible que l'âne ou le mulet. L'âne ne développe quasiment jamais de signes cliniques

b) ÂGE

Les jeunes sont plus sensibles et seuls les individus de moins de 1 an sont capables de développer des formes suraiguës

c) INDIVIDU

La gravité de la maladie est variable selon les individus. En effet, une diversité de réponses existe selon les animaux, indépendamment des souches utilisées expérimentalement (**Cadoré, 2007**).

Certains ne présentent qu'un premier accès puis demeurent totalement asymptomatiques : ils sont qualifiés de non progressseurs. D'autres présentent des accès récidivants et sont qualifiés de progressseurs (**Leroux, 2001**)

d) FACTEURS FAVORISANTS

Des facteurs tels que la fatigue ou les corticoïdes (à l'origine d'une immunodépression) peuvent favoriser le développement de la maladie et développer une crise chez les chevaux infectés latents

9. DIAGNOSTIC

Comme il n'y a aucun signe clinique pathognomonique spécifique dans l'AIE (aiguë ou chronique) ou aucun signe clinique du tout (porteur inapparent), un diagnostic précis de l'AIE n'est pas possible uniquement sur la base de l'histoire clinique de l'animal. Cependant, l'histoire clinique de l'AIE telle que la fièvre (aiguë) ou les épisodes fébriles récurrents (chroniques) accompagnés de thrombocytopenie peuvent parfois aider au diagnostic de l'AIE. Mais un diagnostic différentiel par rapport à d'autres maladies infectieuses telles que l'artérite virale équine, *Anaplasma phagocytophilum* et d'autres causes d'œdème, de fièvre, d'anémie ou de thrombocytopenie/ecchymoses doit être effectué (**OIE 2013**)

Selon les directives de l'OIE, un diagnostic fiable de l'AIE repose sur la démonstration d'anticorps spécifiques de l'AIEV présents dans le sérum des animaux suspects. Actuellement, une combinaison de tests sérologiques est conseillée pour le diagnostic confirmatoire de l'infection à l'AIE. D'autres tests de diagnostic ciblant l'antigène viral comme la réaction en chaîne par polymérase (PCR) ont également été développés. **(OIE 2013)**

10.ISOLATION DU VIRUS

L'isolement du virus peut être réalisé en inoculant le sang de l'animal suspect sur les cultures de leucocytes provenant d'animaux sains non infectés **(OIE 2013)**.

Cependant, l'isolement du virus n'est pas recommandé pour le diagnostic de l'AIE car la technique manque de sensibilité, et la préparation de la culture de leucocytes elle-même est difficile et nécessite un technicien expert **(Issel et al. 2014 ; OIE 2013)**.

11.TESTS SEROLOGIQUES

En raison de la persistance du virus chez les animaux infectés par l'AIEV, l'OIE recommande la démonstration d'anticorps précipitants spécifiques de l'AIEV par des tests sérologiques pour le diagnostic de l'AIE **(OIE 2013)**.

Le test sérologique le plus fiable utilisé à ce jour est le test d'immunodiffusion en gel d'agar (AGID) ou test de Coggins, qui est la référence pour le diagnostic de l'AIE . Ce test, développé par Leroy Coggins et ses collaborateurs en 1970, est encore utilisé régulièrement en laboratoire pour le diagnostic de l'AIE **(Coggins et Norcross 1970)**.

Le test AGID détecte les anticorps dirigés contre la protéine centrale majeure de l'AIEV, p26, où une réaction spécifique est caractérisée par la présence d'une ligne de précipitation entre l'antigène de l'AIEV et le sérum test suspecté. Le test est interprété en comparant la réaction de précipitation entre l'antigène et le sérum témoin positif. Auparavant, l'antigène de test pour le test AGID était préparé à partir de la rate de cheval infecté de manière aiguë, mais les antigènes préparés sur des cellules équinées cultivées ou par technologie de l'ADN recombinant sont désormais largement acceptés **(Coggins et al. 1972 ; Malmquist et al. 1973 ; Kong et al. 1997)**. En fait, la majorité des kits de test commercialement disponibles utilisent désormais la protéine virale recombinante (p26) comme antigènes de test en raison du faible coût de préparation de l'antigène et des lignes de précipitation plus claires et plus nettes observées dans le test AGID **(Cook et al. 2013)**.

Les anticorps détectés par le test AGID sont fortement corrélés à la détection de l'AIEV chez les chevaux infectés de manière expérimentale (**Kemeny et al. 1971**).

Bien que le test AGID soit relativement rapide, peu coûteux, simple et hautement spécifique, il manque également de sensibilité et peut donc fournir des résultats faussement négatifs. En conséquence, de nombreux pays, y compris les États-Unis, ont développé des tests basés sur des dosages immunoenzymatiques (ELISA) pour le diagnostic de l'AIE. Le Département de l'Agriculture des États-Unis, Service d'Inspection de la Santé Animale et Végétale (USDA-APHIS), a approuvé l'utilisation de multiples ELISAs comme méthode de diagnostic équivalente au test AGID (**Shen et al. 1984 ; Shane et al. 1984 ; Pare et Simard 2004 ; Singha et al. 2013**).

La majorité des ELISAs développés à ce jour utilisent la protéine centrale de l'AIEV, p26, comme antigène de revêtement, mais la protéine virale gp45 a également été utilisée comme antigène dans l'ELISA (Pare et Simard 2004). Dans les pays où les ELISAs ne sont pas disponibles et où le test AGID est le seul test approuvé, les lacunes du test AGID peuvent être gérées en testant des échantillons de sérum appariés provenant de la phase aiguë et de la phase de convalescence (**Cook et Issel 2004**).

En plus du test AGID et de l'ELISA, d'autres tests sérologiques tels que la technique Western blot ont également été développés à la fin des années 1980, où l'AIEV purifié par gradient de saccharose est utilisé comme antigène de test. Le test peut détecter les anticorps dirigés contre les protéines virales p26, gp90 et gp45 (**Cook et al. 2013 ; Hussain et al. 1987**).

Les résultats du Western blot montrent que le sérum des chevaux infectés par l'AIEV avec de faibles anticorps dirigés contre la protéine centrale. La protéine p26 (ou presque négative par le test AGID) présente généralement une réactivité plus élevée aux protéines d'enveloppe, gp45 et gp90. En raison de ces divergences entre les différents tests sérologiques, une stratégie diagnostique AIE à trois niveaux est recommandée, où les échantillons de sérum sont d'abord criblés avec des ELISAs suivis du test AGID confirmatoire. En cas de divergence entre les résultats des ELISAs et du test AGID, un test Western blot est effectué. Les États-Unis ont approuvé l'utilisation de la technique Western blot comme test supplémentaire à condition que le test soit effectué dans des laboratoires de référence spécifiques, notamment les laboratoires nationaux de sciences vétérinaires et l'Université du Kentucky. Un rapport d'enquête a montré que la stratégie diagnostique AIE à trois niveaux augmente considérablement la détection des cas d'AIE d'environ 17 % par rapport au diagnostic par le seul test AGID (**Issel et al. 2013, 2014**).

12. REACTION EN CHAINE PAR POLYMERASE

Aucun des tests sérologiques disponibles à ce moment pour le diagnostic de l'AIE ne peut détecter le virus immédiatement ou même dans les quelques jours suivant l'exposition de l'animal au virus car il faut un certain temps avant que la réponse immunitaire humorale ne soit initiée. Mais pendant la période entre l'exposition et la présence d'anticorps dans le sérum, les animaux récemment exposés peuvent représenter un risque potentiel de transmission du virus à d'autres animaux sains (**Issel et al. 2014**)

Étant donné que les stratégies sérodiagnostiques actuellement recommandées ne peuvent pas détecter l'infection récente, des procédures diagnostiques supplémentaires doivent être développées pour détecter soit le virus infectieux, soit l'ARN viral, soit l'ADN proviral immédiatement après l'infection. Comme discuté précédemment, l'isolement de la particule virale infectieuse n'est pas une approche pratique et viable, de nombreux tests basés sur la PCR, à la fois la PCR à transcription inverse encastrée (RT-nPCR) et la PCR en temps réel quantitative à transcription inverse (qRT-PCR), ont été développés pour détecter les acides nucléiques viraux. La majorité des tests basés sur la PCR ciblent le gène gag pour l'amplification (**Capomaccio et al. 2012 ; Cappelli et al. 2011 ; Cook et al. 2002 ; Nagarajan et Simard 2001 ; Dong et al. 2012 ; Langemeier et al. 1996**)

Un test PCR encastré, le test PCR actuellement recommandé par l'OIE, développé par Nagarajan et Simard (2001), a été utilisé au Canada pour détecter avec succès l'ADN proviral de l'AIE dans le sang périphérique des chevaux. D'autres tests PCR sont également disponibles pour

la détection des acides nucléiques de l'AIEV dans le plasma des équins infectés au stade précoce de l'infection par l'AIEV ainsi que chez les porteurs inapparents (**Cappelli et al. 2011 ; Dong et al. 2012 ; Langemeier et al. 1996 ; Quinlivan et al. 2007 ; Harrold et al. 2000**).

Malgré la disponibilité de plusieurs tests basés sur la PCR, aucun d'entre eux ne peut détecter toutes les souches de l'AIEV actuellement en circulation dans le monde entier. Le principal défi dans la conception d'un test PCR universel est la capacité du virus à muter, ce qui rend difficile la recherche d'une région conservée pour l'amplification. Les séquences de l'AIEV varient considérablement entre les zones géographiques. Même dans la même zone géographique, les séquences peuvent varier significativement au sein d'un hôte particulier (**Cook et al. 2013**).

S'il y a une mutation dans les séquences de liaison d'amorces ou dans la sonde (pour le test qRT-PCR TaqMan), alors la spécificité du test sera compromise. Un autre problème dans le

développement d'un test basé sur la PCR est le manque de sensibilité pendant une faible charge virale dans le sang, en particulier chez les porteurs inapparents (**Harrold et al. 2000**)

13.TRAITEMENT, DEVELOPPEMENT DE VACCINS ET MESURES PROPHYLACTIQUES

Actuellement, aucun traitement spécifique pour l'AIE n'est disponible. L'Association Américaine des Praticiens Équins (AAEP) ainsi que d'autres autorités réglementaires recommandent l'euthanasie des animaux séropositifs pour l'AIEV (Issel et al. 2014 ; OIE 2013). La thérapie palliative par le biais de traitements symptomatiques et de support n'a aucun effet sur le contrôle du virus lui-même (**Issel et al. 2014**).

Les corticostéroïdes sont contre-indiqués car ils peuvent stimuler la récurrence des symptômes de la maladie. Les lignes directrices réglementaires dans plusieurs pays interdisent le traitement des animaux infectés par l'AIE. Plusieurs approches ont été entreprises pour développer un vaccin efficace qui puisse prévenir l'infection par l'AIEV et la maladie clinique chez les équidés. Jusqu'à présent, aucune d'entre elles, y compris le vaccin à virus entier inactivé,

le vaccin à virus vivant atténué, les vaccins sous-unitaires, les vaccins utilisant des protéines virales recombinantes, ou les vaccins peptidiques avec des épitopes T-helper, n'a été efficace

pour prévenir la maladie clinique de l'AIE contre toutes les souches (souches homologues et hétérologues) (**Cook et al. 2013 ; Craigo et al. 2005 ; Issel et al. 1992 ; Li et al. 2003**).

Les essais avec des vaccins à virus inactivé, sous-unitaire ou à ADN ont montré une protection limitée contre la maladie clinique. Le vaccin à virus entier inactivé a protégé les équidés de la maladie de l'AIE uniquement contre le défi du virus homologue mais pas contre le défi du virus hétérologue (**Issel et al. 1992**).

Les principaux défis dans le développement d'un vaccin universel contre l'AIEV sont la capacité du virus à muter entraînant une variation antigénique (dérive antigénique), l'émergence de nouvelles souches dans différentes zones géographiques, la résistance aux anticorps neutralisants, la capacité du virus à être latent, et la capacité du virus à intégrer son génome dans le matériel génétique de l'hôte (**Issel et al. 2014**).

Un vaccin à virus vivant atténué développé en Chine dans les années 1970 en passant séquentiellement le virus virulent sur une culture de leucocytes d'âne a été largement utilisé en Chine entre 1970 et 1990 sur plus de 60 millions de chevaux (**Shen 1983, 1986**)

Bien que le vaccin atténué vivant chinois prétende protéger les chevaux vaccinés contre la maladie clinique par l'infection par l'AIEV, des rapports détaillés sur le vaccin tels que le mécanisme génétique de cette atténuation vivante, les informations de séquence et l'effet à long terme de cette vaccination n'étaient pas largement accessibles à la communauté scientifique et n'étaient mentionnés que dans la littérature chinoise (**Cook et Issel 2004 ; Shen 1983 ; Cohen 2004**).

De plus, le vaccin atténué vivant ne peut pas protéger tous les animaux vaccinés, en particulier contre le défi du virus hétérologue, et les souches vaccinales peuvent également persister chez l'animal (**Meng et al. 2011**)

De plus, l'utilisation d'un vaccin atténué vivant avec un rétrovirus comme l'AIEV comporte d'autres risques, notamment la possibilité de retour à l'état sauvage du virus atténué en raison de la capacité énorme de l'AIEV à muter, à recombinaison, et à s'intégrer dans le génome de l'hôte (**Issel et al. 2014 ; OIE 2013**).

En raison de la faible prévalence de la maladie après 1990 et également pour éviter l'interférence des tests de diagnostic par les anticorps vaccinaux, le vaccin a été abandonné en Chine et la stratégie de contrôle de l'AIE a maintenant changé de la vaccination à la quarantaine des animaux séropositifs (**OIE 2013**)

Par conséquent, le développement de vaccins universels sûrs et efficaces, capables de protéger les animaux infectés par l'AIEV contre la maladie clinique causée par un large spectre de souches d'AIEV, reste encore à réaliser. L'utilisation de vaccins contre l'AIE n'est pas recommandée dans de nombreux pays où un programme de contrôle officiel est en place, afin d'éviter toute interférence dans les tests de diagnostic due à la vaccination. Étant donné qu'il n'existe aucun traitement ou mesure prophylactique pour l'AIE, le contrôle efficace de la maladie dépend entièrement de la réussite de la rupture du cycle de transmission du virus en interférant

avec la transmission de l'AIEV par des vecteurs mécaniques (tabanidés) ou par contamination sanguine par intervention humaine. Pour rompre le cycle de transmission, une identification appropriée suivie de la mise en quarantaine ou de l'euthanasie des animaux séropositifs pour l'AIEV dans la population susceptible doit être réalisée (**Issel et al. 2014**).

Bien que l'AIE ait été décrite il y a de nombreuses années, le dépistage des équidés pour la détection des cas d'AIE n'était pas possible avant la découverte du test AGID ou du test Coggins en 1972. Les organismes de réglementation internationaux, y compris l'OIE, recommandent également la surveillance sérologique des populations équines susceptibles pour le commerce international et imposent des restrictions sur le commerce ou le déplacement des équidés séropositifs (**Cook et Issel 2004 ; Issel et al. 2014 ; OIE 2013**).

Dans de nombreux pays, la seule mesure de contrôle consiste à identifier les équidés séropositifs pour l'AIEV et à les euthanasier. Dans d'autres pays où la quarantaine des équidés séropositifs est une option, les animaux doivent être séparés des chevaux séronégatifs par une distance de plus de 180 mètres (~200 mètres) pour rompre la transmission du virus par les tabanidés. Pendant l'interruption de l'alimentation, la mouche hématophage retournera sur le même hôte et n'infectera pas le deuxième hôte pour compléter son repas si la distance entre les deux animaux est d'environ 200 mètres (**Hawkins et al. 1976**).

Souvent, cette restriction est impraticable pour de nombreux propriétaires d'animaux, et ils décident d'euthanasier les animaux infectés (Issel et al. 2014). Comme discuté précédemment, en plus de la transmission par vecteur, le sang contaminé par des interventions humaines joue également un rôle majeur dans la transmission de l'AIE. En effet, lors de leur alimentation sur

l'hôte, les mouches chevalines et les mouches à cerfs transportent une quantité très faible de sang contaminé dans leurs pièces buccales, généralement moins d'un cent millième de millilitre, ce qui est beaucoup moins que le volume résiduel de sang dans une aiguille hypodermique (0,05 à 0,1 ml) utilisée lors de la collecte de sang par ponction veineuse (**Cook et al. 2013 ; Foil et al. 1987**).

De plus, la virémie chez un cheval porteur inapparent est généralement inférieure à 50 % de la dose infectieuse équine par millilitre (HID50/ml), et les mouches transportent une quantité très faible de ce sang infecté qui pourrait ne pas être suffisante pour induire la maladie clinique (**Issel et al. 1982**).

Par conséquent, l'intervention humaine dans la transmission de l'AIEV d'un animal porteur inapparent à un animal non infecté ne peut être exclue. En effet, dans des conditions expérimentales contrôlées, le rôle de la transmission iatrogène de l'AIEV a été démontré (**Cook et al. 2013**).

Cependant, la transmission iatrogène de l'AIEV peut être contrôlée en suivant des mesures sanitaires appropriées conçues pour prévenir la transmission des agents pathogènes transmissibles par le sang (**Issel et al. 1982 ; Montelaro et al. 1993**).

La surveillance constante et la quarantaine et l'élimination des animaux séropositifs conformément aux dispositions légales appropriées, suivies de la réglementation des déplacements des chevaux associée à d'autres mesures sanitaires et phytosanitaires dans le cadre de la politique nationale de lutte contre l'AIE, ont permis de contrôler avec succès l'AIE en Inde. Les vétérinaires doivent également signaler correctement à leurs autorités réglementaires respectives tout nouveau cas d'AIE qu'ils diagnostiquent. Dans les pays endémiques de l'AIE où les chevaux sont utilisés comme animaux agricoles vitaux, la fourniture d'une compensation adéquate avant d'adopter la politique d'identification et de destruction peut contribuer à contrôler l'AIE (**Issel et al. 2014**).

Dans le cas contraire, l'élimination des animaux infectés par l'AIE pourrait s'avérer impossible, ce qui risquerait de compromettre l'efficacité du programme de lutte contre l'AIE. En substance, les chevaux devraient être soumis à un test annuel de dépistage de l'AIEV et, en cas de résultat positif, des mesures de contrôle appropriées doivent être rapidement mises en œuvre afin d'enrayer la propagation du virus. En outre, les nouveaux chevaux introduits dans un troupeau devraient être soumis au préalable à un test de dépistage de l'AIEV afin d'atténuer le risque d'une épidémie involontaire au sein du troupeau

En conclusion, et bien que le virus de l'anémie infectieuse équine n'infecte que les équidés et ne puisse être transmis à l'homme, il figure toujours sur la liste de l'OIE et doit être déclaré dans de nombreux pays. Il est nécessaire de tester les chevaux de toutes les catégories (chevaux importés, chevaux participant à des compétitions, etc.) effectué par un laboratoire agréé. Lorsqu'un test est positif, le cheval est placé en quarantaine et testé à nouveau pour confirmation. Les chevaux confirmés positifs à l'AIE sont appelés "réacteurs". Tous les chevaux qui se trouvaient dans un rayon de 200 du réacteur sont considérés comme exposés et sont également placés en quarantaine. . Ces chevaux sont testés à des intervalles de 30 à 60 jours. , et tout réacteur supplémentaire est éliminé. La quarantaine est levée si tous les chevaux exposés sont négatifs au moins 60 jours après l'élimination du dernier réacteur , et que l'élimination se

fait à l'aide de méthodes telles que : l'euthanasie humaine ou l'abattage Dans la plupart des pays, la politique consiste à surveiller l'AIE dans le but de la détecter et de l'éradiquer. , La vaccination n'a pas été largement utilisée comme moyen de contrôle de la maladie et il n'y a pas de vaccins approuvés pour un usage clinique général. (**Robert H. Mealey . EQUINE INFECTIOUS DISEASES Second Edition. 2014**)

REFERENCES

- **DREGUSS, M. N., and L. S. LOMBARD.** Experimental Studies in Equine Infectious Anemia. Philadelphia, Pa.: University of Philadelphia Press. 1954.
- **Rous P. 1911,** A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells, *J. Exp. Med.* 13 397–411.
- **Cordes T, Issel, CJ 1996,** Equine infectious anemia: a status report on its control. USDA-APHIS.
- **CARR.E, H., and H. VALLEE. 1906 ,1907** Recherches clinique et experimentates sur l'anemie pernicieuse du cheval (Typho-anemie infectieuse). *Rev. Gen. Med. Vet.* 8: 593, 9: 113.
- **HUTRYA, F., J. MAREK, and R. MANNINGER ,1946.** Special Pathology and Therapeutics of the Diseases of Domestic Animals. 5th ed., vol. 3. Chicago, Ill.: Alexander Eger Inc.
- **Cook RF, Leroux C, Issel CJ 2013,** Equine infectious anemia and equine infectious anemia virus in 2013: a review. *Vet Microbiol* 167:181–204.
- **Sellon, D.C., Fuller, F.J., McGuire, T.C., 1994.** The immunopathogenesis of equine infectious anemia virus. *Virus Res.* 32, 111–138.
- **Leroux C, Cadore JL, Montelaro RC 2004,**Equine Infectious Anemia Virus (EIAV): what has HIV's country cousin got to tell us? *Vet Res* 35:485–512
- **Montelaro, R.C., Parekh, A., Orrego, A., Issell, C.J., 1984.** Antigenic variation during persistent infections by Equine Infectious Anaemia Virus, a retrovirus. *J. Biol. Chem.* 259, 10539-10544.
- **Cheevers, W.P., McGuire, T.C., 1985.** Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. *Rev. Infect. Dis.* 7, 83-88.
- **Cook RF, Cook SJ, Berger SL et al 2003,** Enhancement of equine infectious anemia virus virulence by identification and removal of suboptimal nucleotides. *Virology* 313:588–603.
- **Lim WS, Payne SL, Edwards JF et al 2005,** Differential effects of virulent and avirulent equine infectious anemia virus on macrophage cytokine expression. *Virology* 332:295–306.
- **Dinarelo CA 1996,** Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87:2095–2147
- **Sellon DC, Russell KE, Monroe VL et al 1999,** Increased interleukin-6 activity in the serum of ponies acutely infected with equine infectious anaemia virus. *Res Vet Sci* 66:77–80.
- **Costa LR, Santos IK, Issel CJ et al 1997,** Tumor necrosis factor-alpha production and disease severity after immunization with enriched major core protein (p26) and/or infection with equine infectious anemia virus. *Vet Immunol Immunopathol* 57:33–47.
- **McGuire T.C., Crawford T.B., Henson J.B 1971,** Immunofluorescent localization of equine infectious anemia virus in tissue, *Am. J. Pathol.* 62 283–294.
- **Rice N.R., Lequarre A.S., Casey J.W., Lahn S., Stephens R.M., Edwards J 1989,** Viral DNA in horses infected with equine infectious anemia virus, *J. Virol.* 63 5194–5200.

- **Sellon D.C., Perry S.T., Coggins L., Fuller F.J 1992**, Wild-type equine infectious anemia virus replicates in vivo predominantly in tissue macrophages, not in peripheral blood monocytes, *J. Virol.* 66 5906–5913.
- **N. James Maclachlan, Edward J Dubovi**, Fenner’s Veterinary Virology
- **Clabough DL, Gebhard D, Flaherty MT, et al 1991**, Immunemediated thrombocytopenia in horses infected with equine infectious anemia virus. *J Virol* 65(11):6242–6251,
- **Tornquist SJ, Crawford TB 1997**, Suppression of megakaryocyte colony growth by plasma from foals infected with equine infectious anemia virus. *Blood* 90:2357–2363
- **Crawford TB, Wardrop KJ, Tornquist SJ et al 1996**, A primary production deficit in the thrombocytopenia of equine infectious anemia. *J Virol* 70:7842–7850
- **Banks KL 1975**: Monocyte activation in horses persistently infected with equine infectious anemia virus. *Infect Immun* 12(5):1219–1221.
- **Sentsui H, Kono Y (1987a)** Complement-mediated hemolysis of horse erythrocytes treated with equine infectious anemia virus. *Arch Virol* 95:53–6.
- **Sentsui H, Kono Y (1987b)** Phagocytosis of horse erythrocytes treated with equine infectious anemia virus by cultivated horse leukocytes. *Arch Virol* 95:67–77.
- **McGuire TC, O’Rourke KI, Perryman LE 1990**, Immunopathogenesis of equine infectious anemia lentivirus disease. *Dev Biol Stand* 72:31–37.
- **Banks KL 1975**, Monocyte activation in horses persistently infected with equine infectious anemia virus. *Infect Immun* 12(5):1219–1221.
- **Sentsui H, Kono Y 1981**, Hemagglutination of several strains of equine infectious anemia virus. *Arch Virol* 67(1):75–84.
- **McGuire TC, Henson JB, Burger D 1969**, Complement (C’3)- coated red blood cells following infection with the virus of equine infectious anemia. *J Immunol* 103(2):293–299.
- **Sentsui H, Kono Y 1987**, Phagocytosis of horse erythrocytes treated with equine infectious anemia virus by cultivated horse leukocytes. *Arch Virol* 95(1–2):67–77.
- **Henson JB, McGuire TC 1971**, Immunopathology of equine infectious anemia. *Am J Clin Pathol* 56:306–313.
- **Cook RF, Leroux C, Issel CJ 2013**, Equine infectious anemia and equine infectious anemia virus in 2013: a review. *Vet Microbiol* 167:181–204.
- **Leroux C, Cadore JL, Montelaro RC 2004**, Equine Infectious Anemia Virus (EIAV): what has HIV’s country cousin got to tell us? *Vet Res* 35:485–512.
- **Weiland F, Matheka HD, Coggins L et al 1977**, Electron microscopic studies on equine infectious anemia virus (EIAV). Brief report. *Arch Virol* 55:335–340.
- **SUBLIME E 2006**, EIAV (Equine Infectious Anemia Virus): à propos de cas récents en France. Thèse Méd. Vét. Lyon, n°.
- **Dong JB, Zhu W, Cook FR et al 2013**, Identification of a novel equine infectious anemia virus field strain isolated from feral horses in southern Japan. *J Gen Virol* 94:360–365.

- **J K Craigo and R C Montelaro 2008**, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA ã Elsevie (Equine Infectious Anemia Virus).
- **Bogerd HP, Tallmadge RL, Oaks JL, et al 2008**, Equine infectious anemia virus resists the antiretroviral activity of equine APOBEC3 proteins through a packaging-independent mechanism. *J Virol* ;82(23):11889–901.
- **O'Rourke K., Perryman L.E., McGuire T.C 1988**, Antiviral, anti-glycoprotein and neutralizing antibodies in foals with equine infectious anaemia virus, *J. Gen. Virol.* 69 667– 674.
- **Hussain K.A., Issel C.J., Rwambo P.M., Arnizaut A.B., Ball J.M., Schnorr K.L., Montelaro R.C 1988**, Identification of gag precursor of equine infectious anaemia virus with monoclonal antibodies to the major viral core protein, p26, *J. Gen. Virol.* 69 1719–1724.
- **Stein CD, Mott LO 1946**, Equine infectious anemia in brood mares and their offspring. *Vet Med*; 41:274–8.
- **Stein CD, Mott LO 1947**, Equine infectious anemia in the United States with special reference to the recent outbreak in New England. *Proc US Livestock Sanitary Association* ;37–52.
- **Tashjian RJ 1984**, **Transmission** and clinical evaluation of an equine infectious anemia herd and their offspring over a 13-year period. *J Am Vet Med Assoc* ; 184:282–288.
- **Board HA 1914**, Report on the results obtained by the special committee for investigation of infectious anemia of horse. *Vet J*; 70:604–27.
- **Williams, D.L., Issel, C.J., Steelman, C.D., Adams, W.V., Jr. and Benton, C.V., 1981**, Studies with equine infectious anemia virus: (1) Transmission attempts by mosquitoes; and (2) survival of virus on vector mouthparts, hypodermic needles, and in mosquito tissue culture. *Am. J. Vet. Res.*, 42: 1469-1473.
- **Issel, C.J., Adams, W.V., Jr., Pierce, R., McClure, J.J., Foil, L., Heath, K., McClure, J.R. and Meek, L., 1981**, Observations of a band of horses inapparently infected with equine infectious anemia virus. *La. Agric. Exp. Stn. Livest. Prod. Day Rep.*, 22: 161-169.
- **KONO Y. KOBAYASI K. & FUKUNAGA Y (1973)**, - Antigenic drift of equine infectious anemia virus in chronically infected horses. *Arch. Virol.*, 41, 1-10
- **SALINOVICH O., PAYNE S.L., MONTELARO R.C., HUSSAIN K.A., ISSEL C.J. & SCHNORR K.L. (1986)**, — Rapid emergence of novel antigenic and genetic variants of equine infectious anemia virus during persistent infection. *J. Virol.*, 57 (1), 71-80.
- **ISSEL C.J., RUSHLOW K., FOIL L.D. & MONTELARO R.C. (1988)**, - A perspective on equine infectious anemia with an emphasis on vector transmission and genetic analysis. *Vet. Microbiol.*, 17, 251-286.
- **ISSEL C.J., ADAMS W.V. & FOIL L.D (1985)**, - Prospective study of the progeny of inapparent carriers of equine infectious anemia virus. *Am. J. vet. Res.*, 46, 1114-1116.
- **ISSEL C.J. & FOIL L.D (1984)**, - Studies on equine infectious anemia virus transmission by insects. *J. Am. vet. med. Ass.*, 184 (3), 293-297.
- **KEMEN M.J & COGGINS L. (1972)**, - Equine infectious anemia transmission from infected mares to foals. *J. Am. vet. med. Ass.*, 161 (5), 496-499.

- **WILLIAMS D.L., ISSEL C.J., STEELMAN C.D., ADAMS W.V. & BENTON C.V. 1981**, - Studies with equine infectious anemia virus: 1. Transmission attempts by mosquitoes. 2. Survival of virus on vector mouthparts, hypodermic needles, and in mosquito tissue culture. *Am. J. vet. Res.*, 42, 1469-1473.
- **HAWKINS J.A. ADAMS W.V., WILSON B.H., ISSEL C.J. & ROTH E.E. 1976**, - Transmission of equine infectious anemia virus by *Tabanus fuscicostatus*. *J. Am. vet. med. Ass.*, 168, 63-64.
- **CUPP E.Q. & KEMEN M.J. 1980**, - The role of stable flies and mosquitoes in the transmission of equine infectious anemia virus. *Proc. U.S. Anim. Hlth Ass.*, 84, 362-36.
- **KEMEN M.J. MCCLAIN D.S. & MATTHYSSE J.G. 1978**, - Role of horse flies in transmission of equine infectious anemia from carrier ponies. *J. Am. vet. med. Ass.*, 172, 360-362.
- **FOIL L.D. 1983**, — A mark-recapture method for measuring effects of spatial separation of horses on tabanid (Diptera) movement between hosts. *J. Med. Entomol.*, 20, 301-305.
- **Krinsky, W.L. 1976**, Animal disease agents transmitted by horse flies and deer flies (Diptera: Tabanidae). *J. Med. Entomol.*, 13: 225-275.
- **Foil LD, Adams WV, McManus JM, et al 1987**, Bloodmeal residues on mouthparts of *Tabanus fuscicostatus* (Diptera: Tabanidae) and the potential for mechanical transmission of pathogens. *J Med Entomol* ;24(6):613–6.
- **Sellon DC, Fuller FJ, McGuire TC 1994**, The immunopathogenesis of equine infectious anemia virus. *Virus Res* 32(2): 111–138.
- **McGuire TC, O'Rourke KI, Perryman LE 1990**, Immunopathogenesis of equine infectious anemia lentivirus disease. *Dev Biol Stand* 72:31–37,
- **Montelaro RC, Ball JM, Rushlow KE 1993**, Equine Retroviruses. In: Levy JA, editor: *The Retroviridae*, New York, , Plenum Press, pp 257–360.
- **Coggins L, Norcross NL 1970**, Immunodiffusion reaction in equine infectious anemia. *Cornell Vet* 60(2):330–335.
- **Kemeny LJ, Mott LO, Pearson JE 1971**, Titration of equine infectious anemia virus. Effect of dosage on incubation time and clinical signs. *Cornell Vet* 61(4):687–695.
- **Cook SJ, Cook RF, Montelaro RC, et al 2001**, Differential responses of *Equus caballus* and *Equus asinus* to infection with two pathogenic strains of equine infectious anemia virus. *Vet Microbiol* 79(2):93–109.
- **Issel CJ, Coggins L 1979**, Equine infectious anemia: current knowledge. *J Am Vet Med Assoc* 174(7):727–733.
- **Crawford TB, Cheevers WP, Klevjer-Anderson P, et al 1978**, Equine infectious anemia: virion characteristics, virus-cell interaction and host responses, ICN-UCLA. *Symp Mol Cell Biol* 11:727–749.

- **Kono Y 1969**, Viremia and immunological responses in horses infected with equine infectious anemia virus. *Natl Inst Anim Health Q Tokyo* 9(1):1–9.
- **O'Rourke K, Perryman LE, McGuire TC 1988**, Antiviral, antiglycoprotein and neutralizing antibodies in foals with equine infectious anaemia virus. *J Gen Virol* 69:667–674.
- **Rwambo PM, Issel CJ, Adams WV, Jr, et al 1990**, Equine infectious anemia virus (EIAV) humoral responses of recipient ponies and antigenic variation during persistent infection. *Arch Virol* 111(3–4):199–212.
- **Salinovich O, Payne SL, Montelaro RC, et al 1986**, Rapid emergence of novel antigenic and genetic variants of equine infectious anemia virus during persistent infection. *J Virol* 57(1):71–80.
- **McClure JJ, Lindsay WA, Taylor W, et al 1982**, Ataxia in four horses with equine infectious anemia. *J Am Vet Med Assoc* 180(3):279–283.
- **Oaks JL, Long MT, Baszler TV 2004**, Leukoencephalitis associated with selective viral replication in the brain of a pony with experimental chronic equine infectious anemia virus infection. *Vet Pathol* 41(5):527–532.
- **Issel CJ, Adams WV, Jr 1979**, Serologic survey for equine infectious anemia virus in Louisiana. *J Am Vet Med Assoc* 174(3):286–288.
- **Kono Y, Hirasawa K, Fukunaga Y, et al 1976**, Recrudescence of equine infectious anemia by treatment with immunosuppressive drugs. *Natl Inst Anim Health Q Tokyo* 16(1):8–15.
- **Tumas DB, Hines MT, Perryman LE, et al 1994**, Corticosteroid immunosuppression and monoclonal antibody-mediated CD5+ T lymphocyte depletion in normal and equine 238.e2 Section 2 Viral Diseases infectious anaemia virus-carrier horses. *J Gen Virol* 75: 959–968.
- **Banks KL, Henson JB, McGuire TC 1972**, Immunologically mediated glomerulitis of horses. I. Pathogenesis in persistent infection by equine infectious anemia virus. *Lab Invest* 26(6):701–707.
- **GORET P, MICHEL C, TOMA B 1968**, L'anémie infectieuse des équidés. L'Expansion éd. Paris, 144p.
- **Brindley MA, Maury W 2005**, Endocytosis and a low-pH step are required for productive entry of equine infectious anemia virus. *J Virol* 79:14482–14488.
- **Jin S, Zhang B, Weisz OA et al 2005**, Receptor-mediated entry by equine infectious anemia virus utilizes a pH-dependent endocytic pathway. *J Virol* 79:14489–14497.
- **Zhang B, Jin S, Jin J et al 2005**, A tumor necrosis factor receptor family protein serves as a cellular receptor for the macrophage-tropic equine lentivirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9918–9923.
- **Sun C, Zhang B, Jin J et al 2008**, Binding of equine infectious anemia virus to the equine lentivirus receptor-1 is mediated by complex discontinuous sequences in the viral envelope gp90 protein. *J Gen Virol* 89:2011–2019.
- **Rubinek T, Loya S, Shaharabany M et al 1994**, The catalytic properties of the reverse transcriptase of the lentivirus equine infectious anemia virus. *Eur J Biochem* 219:977–983.

- **Hacker CV, Vink CA, Wardell TW et al 2006**, The integration profile of EIAV-based vectors. *Mol Ther* 14:536–545.
- **Debyser Z, Christ F, De Rijck J et al 2015**, Host factors for retroviral integration site selection. *Trends Biochem Sci* 40:108–116.
- **Liu Q, Wang XF, Ma J et al 2015**, **Characterization** of equine infectious anemia virus integration in the horse genome. *Viruses* 7:3241–3260.
- **Carvalho M, Derse D 1991**, **Mutational** analysis of the equine infectious anemia virus Tatresponsive element. *J Virol* 65:3468–3474.
- **Martarano L, Stephens R, Rice N et al 1994**, Equine infectious anemia virus trans-regulatory protein Rev controls viral mRNA stability, accumulation, and alternative splicing. *J Virol* 68:3102–3111.
- **Brian W.J. Mahy, Marc H.V. van Regenmortel 2010**, *Desk Encyclopedia of Animal and Bacterial Virology*.
- **ECOLEES NATIONALES VETERINAIRES FRANCAISES MALADIES RÉGLEMENTÉES : MALADIES RÉGLEMENTÉES DES ÉQUIDÉS.**
- **ISSEL CJ, FOIL LD 1984**, Studies on equine infectious anemia virus transmission by insects. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184(3), 293-297.
- **ISSEL CJ, RUSHLOW K, FOIL LD, MONTELARO RC 1988**, **Perspective** on equine infectious anemia with an emphasis on vector transmission and genetic analysis. *Vet. Microbiol.*, 17, 251-286.
- **CADORE JL, LEROUX C, MORNEX JF 2007**, **Nouveaux** regards sur l'anémie infectieuse des équidés. *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*, 91(1-3), 9-14.
- **LEROUX C, CRAIGO JK, ISSEL CJ, MONTELARO RC 2001**, Equine infectious anemia virus genomic evolution in progressor and nonprogressor ponies. *Journal of virology*, 75(10), 4570-4583.