

# Virus de la grippe équine: épidémiologie, diagnostic et vaccination

F. LAABASSI<sup>1,2\*</sup>, B. MAMACHE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département des Sciences Vétérinaires, Institut des Sciences Agronomiques et Vétérinaires, Université Mohamed Chérif MESSAADIA, 41000 Souk Ahras, ALGÉRIE.

<sup>2</sup> Laboratoire ESPA, Département Vétérinaire, Institut des Sciences Vétérinaires et des Sciences Agronomiques, Université El Hadj Lakhdar, 05000 Batna, ALGÉRIE.

\* Auteur chargé de la correspondance : flaabassi@yahoo.fr

## RESUME

Le virus de la grippe équine (EIV) est un agent pathogène majeur des affections respiratoires chez le cheval, l'âne et le mulet. La grippe équine (EI) se caractérise par une dissémination très rapide et demeure une maladie à fort enjeux économique pour la filière équine. Les signes cliniques associés à l'infection par l'EIV sont de la fièvre et de la toux sèche et forte, suivie de l'écoulement nasal muco-purulent. Les tests rapides de diagnostic sont devenus disponibles au cours des dernières années pour permettre au praticien de confirmer rapidement une infection et mettre en œuvre des stratégies de contrôle pour prévenir les épizooties généralisées. L'association de la vaccination avec une gestion prudente, peuvent limiter la propagation et la gravité de la maladie chez les groupes de chevaux. Dans cet article de revue seront abordés successivement les caractéristiques virologiques de l'EIV, l'épidémiologie, la pathogénie, les signes cliniques, le diagnostic, ainsi que le traitement et la prévention.

**Mots-clés :** Virus de la grippe équine, épidémiologie, diagnostic, vaccination.

## SUMMARY

### Equine influenza virus: epidemiology, diagnosis and vaccination

The equine influenza virus (EIV) is a major pathogen of respiratory diseases in horses, donkeys and mules. Equine influenza (EI) characterized by a very rapid spread and remains a disease with high economic stakes for the equine industry. The clinical signs associated with infection by the EIV are fever and high dry cough, followed by a mucopurulent nasal discharge. Rapid diagnostic tests have become available in recent years to enable the practitioner to quickly confirm infection and implement control strategies to prevent widespread outbreaks. Vaccination and careful management can limit the spread and severity of disease among groups of horses. In this review will be discussed successively virological characteristics, epidemiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment and prevention.

**Keywords:** Equine influenza virus, epidemiology, diagnosis, vaccination.

## Introduction

Les virus de la grippe équine (EIVs) sont des agents étiologiques engendrant de graves épizooties de la maladie respiratoire chez les chevaux [8]. Il existe trois types de virus grippaux: A, B, et C [104], mais seul le premier a une très forte propension au franchissement de barrière d'espèces, les deux autres étant retrouvés presque exclusivement chez l'homme [52].

Les virus grippaux de type A, ou virus influenza A, sont rencontrés chez plusieurs espèces y compris les oiseaux, les êtres humains, les suidés [29], les chevaux, certains mammifères marins [17] et les chiens [3]. Leur réservoir naturel est représenté par les oiseaux aquatiques [24, 117]. Récemment, deux nouvelles lignées du virus grippal de type A provenant de chauves-souris ont été identifiées [109, 110]. Ces découvertes ouvrent de nouvelles pistes sur l'origine et l'évolution des virus grippaux de type A [105].

Deux sous-types d'EIV, H7N7 et H3N8 sont connus comme agents infectieux des équidés, ainsi le virus de la grippe aviaire de sous type H5N1 ait été associé récemment à la maladie respiratoire chez l'âne en Égypte [1]. Le virus H7N7 mis en évidence en 1956 [102] et qui n'a plus été responsable d'épizooties majeures depuis 1979 [118]. Le virus H3N8 décrit en 1963 suite à une épizootie de grippe équine majeure observée aux États-Unis [116]. Ce virus appelé A/

equine/Miami/63 est le prototype des virus grippaux du sous-type H3N8 qui continuent de circuler de nos jours au travers de la population équine.

La grippe équine est une maladie virale très contagieuse qui se transmet rapidement par voie respiratoire. Les équidés infectés par le virus de la grippe équine sont prédisposés à développer une infection bactérienne secondaire due à un dysfonctionnement du rôle de la barrière mucociliaire [6].

Chez le cheval, la grippe a un impact économique sur la filière équine avec des épizooties majeures qui interrompent les courses hippiques, les compétitions et les ventes... En effet, l'épizootie de grippe équine qui a sévi pour la première fois en Australie en 2007 a touché près de 76000 équidés et les pertes économiques directes et indirectes associées ont été estimées à près de 1 milliard de dollars Australien [36]. Le foyer signalé au Japon en 2007 affecta près de 2000 chevaux et représenta la première incursion du virus dans ce pays depuis 1971. Les foyers décrits en Mongolie et en Chine, affectèrent plus de 50000 chevaux [76]. L'épisode de grippe équine confirmé en Algérie en 2011 pour la première fois depuis 1972, a touché plus de 900 chevaux et s'est traduite par l'annulation des courses, dans tout le pays, durant une période de 2 mois [50]. En 2004, il a été mis en évidence, aux États-Unis, la présence de virus influenza de sous-type H3N8 pour la première fois chez des chiens de course [21]. Cette épizootie a été importante puisque, selon un suivi

sérologique, 20000 chiens auraient été touchés, et 5 à 8% seraient morts suite à cette infection [52].

Cet article de revue se concentre sur la structure génomique, les caractéristiques et la pathogénie de l'EIV, de plus il aborde les données récentes sur l'épidémiologie, le diagnostic et la vaccination de cet agent pathogène.

## L'agent causal : structure, caractéristiques et évolution

Le virus de la grippe équine, appartient à la famille des *Orthomyxoviridae* [6, 69, 114], genre *Influenzavirus*, type A [70, 75]. Il s'agit d'un virus dont le support génétique est constitué par 8 segments d'ARN (figure 1) [16, 57, 123] linéaires, simples brins de polarité négative, avec une nucléocapside à symétrie hélicoïdale [9]. Six de ces segments codent des protéines uniques ; hémagglutinine (HA), neuraminidase (NA), nucléoprotéine (NP), et 3 sous-unités de la polymérase virale (PA, PB1 et PB2). Un segment code pour les protéines de matrice 1 et 2 (M1 et M2) et un segment code pour la protéine non-structurale 1 (NS1) et la protéine d'export nucléaire (NEP : Nuclear Export Protein) [17]. Les virions des *Orthomyxovirus* sont polymorphes, souvent sphériques ou légèrement étirés, d'une manière prédominante filamenteuse dans les isolats frais, de 80 à 120 nm de diamètre [70] et les filaments formés souvent en excès de 300 nm de longueur [85]. Le virus est enveloppé par une membrane lipidique à deux feuillets contenant les glycoprotéines de surface majeures, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) [64]. L'enveloppe est soutenue par la protéine de matrice (M1) et est traversée par un petit nombre de canaux ioniques composée de tétramères d'une deuxième protéine de matrice (M2). Les 8 segments d'ARN sont enfermés chacun dans une nucléocapside de structure en hélice composée de protéine NP [70]. Les protéines PB1, PB2 et PA, qui forment le complexe ARN polymérase dépendante de l'ARN, sont associées à la nucléocapside. Les ARN viraux (vRNAs) associés aux molécules NP et à la polymérase forment les ribonucléoprotéines virales (vRNPs) [80].

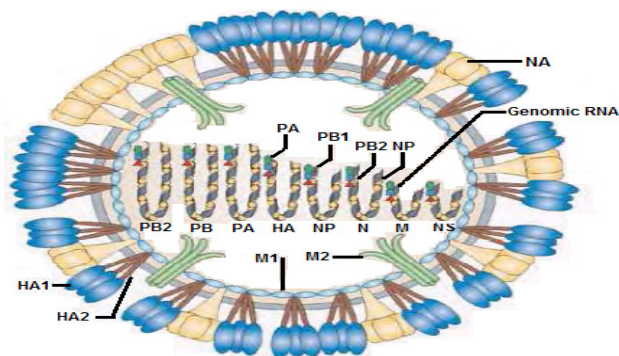


FIGURE 1 : Représentation schématique du virus influenza A [46]

Les virus influenza de type A sont classés selon la nature de leurs molécules HA (hémagglutinine) et NA (neuraminidase) [28, 35]. A ce jour, dix huit sous-types d'hémagglutinine (H1 à H18) et onze sous-types de neuraminidase (N1 à N11) différentes ont été identifiés parmi les virus influenza de type A en majorité dans la population aviaire [110]. En effet, 3 sous-types d'hémagglutinine (H3, H5 et H7) [1, 117] et de neuraminidase (N1, N7 et N8) [1, 61] à avoir été retrouvés chez le cheval. Dans chaque cas, il n'y a aucune réaction immunologique croisée [107].

Le virus de la grippe évolue perpétuellement avec l'apparition de nouveaux variants. Les modifications des deux protéines de surface se font soit par mutation ponctuelle appelée glissement antigénique [33], soit par un changement majeur d'une partie entière du génome du virus appelée réassortiment génique [103]. Le glissement antigénique, est le résultat de mutations accumulées par l'enzyme responsable de la multiplication virale (ARN polymérase) lors de la synthèse des deux protéines de surfaces, déterminants antigéniques majeurs, l'hémagglutinine et la neuraminidase [55]. Ceci ne concerne que quelques acides aminés constituant la protéine [98]. Ces mutations auront plus d'importance si elles sont situées au niveau des sites antigéniques, c'est-à-dire les parties des protéines exposées et donc soumises aux défenses immunitaires de l'organisme infecté. Un tel évènement peut avoir plusieurs conséquences. Une mutation peut induire une diminution de la reconnaissance du virus par le système immunitaire de l'hôte et donc favoriser sa propagation. Elle peut aussi augmenter l'affinité de la protéine aux récepteurs des cellules, et donc favoriser l'infection de celles-ci par le virus, mais ces mutations peuvent aussi être non significatives et ne rien changer au pouvoir infectieux du virus. Tous ces changements mineurs forment les différents variants à l'intérieur d'un sous-type et participent à l'évolution du virus [54]. Le réassortiment génique survient brutalement [3] et est la conséquence d'échanges de fragments génomiques entiers entre deux virus différents. La segmentation du génome fait que si deux virus de sous-types différents infectent une même cellule, des échanges de segments peuvent survenir lors de la réplication du virus et donner naissance à un nouveau variant. [55, 96]. Les réassortiments géniques sont responsables de modifications antigéniques majeurs lorsqu'ils atteignent les protéines d'enveloppe, soit l'hémagglutinine seule ou simultanément l'hémagglutinine et la neuraminidase [130]. Les modifications antigéniques majeures entraînent l'émergence de nouveaux sous-types du virus de la grippe qui sont, en général, responsables de vastes épizooties [71], car la population ne possède pas encore d'anticorps pour lutter efficacement contre ce virus. Jusqu'à présent aucun réassortiment génique n'a été observé chez le cheval mais ce n'est pas pour autant que le virus n'évolue pas. Ce mécanisme est le plus souvent retrouvé dans la population aviaire au sein de laquelle de nombreux virus influenza circulent.

## Historique

En 1956, la première manifestation rapportée du virus de la grippe équine s'est produite en Europe de l'Est et a été causée par la forme H7N7 (prototype A/equine/1/Prague/56), anciennement désignée par « sous-type 1 » ou « equi 1 » [102]. Cette forme ne semble plus circuler à ce jour [24], la dernière épizootie ayant été décrite en Italie en 1979 [52]. Quelques cas sporadiques ont été retrouvés en Inde [101] et en Égypte [43], vers la fin des années 80, et, au début des années 90. L'existence des anticorps dirigés contre ce sous-type dans des sérums de chevaux d'Europe Centrale et d'Asie, est une preuve d'une circulation à bas bruit encore persistante [60]. Depuis, bien que des anticorps spécifiques aient été décelés chez des chevaux non-vaccinés dans les pays du Maghreb et du Sahel, aucun virus H7N7 n'a été isolé [7, 13, 50, 100].

En 1963, le sous-type H3N8 (prototype A/equine/2/Miami/63) anciennement désigné par « sous-type 2 » ou « equi 2 », a été responsable d'une épizootie de grippe équine à Miami (USA) [116], par la suite cette épizootie est devenue enzootique dans beaucoup de pays du monde [6]. Depuis 1963, l'infection par le virus H3N8 a été rapportée chez les chevaux, les ânes et les mulets [70] et avait provoqué les premières manifestations massives pendant 1964 et 1965 [71]. Toutefois, les virus H3N8 ont continué à circuler jusqu'à ce jour [10, 30, 97]. Ainsi, depuis une vingtaine d'années, ils sont les seuls isolés à partir d'équidés malades [11, 12, 25, 44, 50, 73, 115]. Depuis les années 1980s, différentes études phylogénétiques des virus influenza équins de sous-type H3N8 ont démontré l'existence de deux lignages distincts: un lignage Eurasiens et un lignage Américain [23]. Ce dernier est lui-même subdivisé en 3 clusters appelés cluster Argentin, Kentucky et Florida [51]. Le cluster Florida est composé de deux Clades, le Clade 1 et le Clade 2, principaux responsables des épizooties actuelles [10, 11, 75]. L'étude réalisée par Bryant et al. en 2011 [11], sur les virus isolés dans la période 2008-09, démontre que la majorité des EIVs circulant en Europe appartiennent au cluster Florida, Clades 1 et 2 tandis que ceux circulant en Amérique du Nord appartiennent au cluster Florida Clade 1. Les virus responsables des épizooties en 2007 au Japon et en Australie, et en 2008 en Égypte sont apparentés aux virus appartenant au cluster Florida Clade 1 au sein du lignage Américain [12, 126, <http://www.oie.int>]. Les virus isolés en Mongolie 2008, en Chine 2007-08 et en Inde 2008-09 ont été classés dans le Clade 2 du cluster Florida [90, 115, 119]. Tous les virus isolés et caractérisés en Irlande entre 2007 et 2010 et en France entre 2005 et 2010 sont apparentés aux virus appartenant au cluster Florida Clades 1 et 2 [38, 56]. Ainsi, le virus isolé chez le cheval exporté de Belgique vers le Japon était également un virus de Clade 2 [65]. Les virus isolés en Algérie en 2011 pour la première fois depuis 1972, appartiennent au Clade 2 du cluster Florida [49]. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE-Office Internationale des Epizootie) du 27 Février 2012, la majorité des virus isolés et caractérisés en

2011 appartiennent au lignage Américain du Clade 2 (cluster Florida) et seuls les virus isolés aux États-Unis d'Amérique étaient du Clade 1 [78].

## Épidémiologie

L'infection par le virus influenza A équin est répandue presque dans toutes les populations de chevaux du monde [127] à l'exception de la nouvelle Zélande et l'Islande [21]. L'Australie, déclare officiellement le 30 Juin 2008 de nouveau totalement indemne de cette maladie suite à l'éradication complète du virus, après l'introduction de l'infection pour la première fois dans ce pays en Aout 2007 [48].

La grippe est surtout une maladie saisonnière survenant généralement sous une forme épidémique [106], sévit souvent par vagues successives, suivies de périodes de relative accalmie. L'EIV, est très contagieux. Il se transmet par voie aérogène, par l'intermédiaire d'aérosols émis par la toux [129]. Le virus peut aussi être transporté par le personnel et les véhicules. Le virus de la grippe est fragile et facile à éliminer par l'acidité (pH=3), la chaleur (56°C pendant 30 minutes), les solvants de lipides et les détergents [70]. La morbidité peut être élevée à 100% dans les populations sensibles, alors que la mortalité est généralement faible [3, 71]. La gravité de la maladie dépend de l'état immunitaire du cheval (naïf, partiellement immunisé ou immunodépressif), de la dose virale infectante, de la virulence de la souche virale et de la voie d'inoculation [66, 68].

La répartition mondiale du virus de la grippe équine est associée à l'augmentation des mouvements de chevaux participant à des compétitions ou, destinés à l'élevage ou à la vente, comme en témoignent les épizooties observées à Hong Kong en 1992, à Dubaï en 1995, en Afrique du Sud en 2003, au Japon et en Australie en 2007 [20, 41, 88, 111, 120, 126].

Les épizooties sévères de grippe équine, apparaissent dans des populations de chevaux non immunisés ou lorsqu'une nouvelle souche infecte une population vaccinée [64]. Ainsi, l'introduction de chevaux vaccinés et infectés de manière sub-clinique dans une population sensible fut à l'origine de graves épizooties, en Afrique du Sud en 1986, en Inde en 1987, en Europe en 1989, en Croatie en 2004, en Italie en 2005 et également suspecté en Australie en 2007 [4, 36, 40, 58, 62, 113]. Bien que la vaccination réduise la gravité de la maladie, elle ne semble pas en mesure de contrôler la propagation du virus d'autant plus que celui-ci évolue par dérive antigénique.

Une nouvelle souche de grippe équine avait causé une épizootie en Chine en 1989 avec une morbidité totale de 80% et un taux de mortalité de 20% dans certains élevages. Le prototype du virus de cette épizootie (A/equine/Jilin/89) a été identifié comme étant plus proche des virus influenza aviaires de sous-type H3N8 que du virus influenza équin contemporain [39]. Cette observation permet d'évoquer pour la première fois la possibilité de transmission d'un virus influenza aviaire au cheval, qui est très certainement dû à un



réassortiment génique entre un virus influenza aviaire et le virus H3N8 équin. Cette souche ne s'est pas disséminée ou maintenue en Chine au-delà de 1990. De plus, le virus de la grippe aviaire de sous type H5N1 ait été associé récemment à la maladie respiratoire chez l'âne en Égypte [1]. Cette détection décrit un nouveau sous-type de virus influenza aviaire hautement contagieux comme agent infectieux des équidés, et soulève des questions sur le rôle de l'âne dans la propagation du virus H5N1 aux oiseaux, à l'homme et aux autres mammifères y compris les équidés.

Le cheval a longtemps été généralement considéré comme une impasse épidémiologique pour les souches influenza de type A car il ne transmet pas ce virus à d'autres espèces. Cependant, en Janvier 2004, une équipe de chercheurs Américains a identifié le premier cas de grippe équine ayant franchi la barrière d'espèces et ayant causé la mort de 8 lévriers à Naples (Floride, USA) [21]. Un virus de sous-type H3N8 a été reporté lors de manifestations cliniques respiratoires chez des populations de chiens de meute et de lévriers Anglais en Angleterre [27, 74]. Il a également été détecté récemment comme agent causal de maladie respiratoire chez les populations de chiens de tout âge et race, durant l'épizootie de grippe équine en Australie en 2007 [47]. De plus, un virus de la grippe équine a été également isolé récemment à partir de porc dans le centre de la République Populaire de Chine [112].

## Pathogénie

Tout comme le virus influenza humain, l'EIV est hautement contagieux et contracté par inhalation de particules aérosols infectieuses. L'EIV infecte, et se réplique dans les cellules épithéliales ciliées du système respiratoire supérieur (cavités nasales, pharynx et larynx) et inférieur (trachée et poumons), entraînant la destruction de larges portions de l'épithélium respiratoire dans les 4 à 6 jours suivant le début de l'infection [80]. L'EIV est attiré par les glycoprotéines et les muco-polysaccharides du mucus revêtant la muqueuse respiratoire. L'hémagglutinine s'attache aux récepteurs de l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique) de la surface des cellules de l'épithélium respiratoire. La neuraminidase virale brise les couches de mucus, en autorisant l'accès du virus aux cellules épithéliales sous-jacentes. Le virus pénètre dans la cellule par endocytose, par fusion puis par phagosome de la membrane, et est libéré dans le cytoplasme cellulaire puis transporté jusqu'au noyau par la nucléoprotéine NP où il se déroulera la transcription et la répllication [63] pour produire de nouveaux virions qui sont par la suite libérés dans le tractus respiratoire par bourgeonnement du virus de la cellule infectée [5].

La dissémination locale du virus dans le tractus respiratoire durant 1 à 3 jours, provoque la nécrose des cellules de l'épithélium respiratoire et détruit l'appareil ciliaire. La clairance muco-ciliaire est fortement perturbée et le taux de la clairance trachéale peut être réduit jusqu'à 32

jours après l'infection [121]. Dans les cas graves, l'infection virale produit une forte inflammation, avec de la congestion, des infiltrations péribronchiques ou péribronchioliques de cellules mononuclées, de l'exsudation fluide, riche en protéines de polymorphonucléaires neutrophiles et de macrophages dans les voies respiratoires et alvéolaires. La régénération de l'épithélium respiratoire peut durer au moins 3 semaines [106].

La destruction de larges portions de l'épithélium respiratoire favorise les infections secondaires [130]. Des bactéries opportunistes, le plus fréquemment causée par *Streptococcus zooepidemicus*, *Pasteurella* spp et *Actinobacillus* spp, peuvent infecter la muqueuse respiratoire et causer des complications telles que de la broncho-pneumonie, de la bronchite, de la bronchiolite et un risque accru de maladie pulmonaire obstructive chronique [106].

Une pneumonie virale primaire rapidement fatale se produit chez les jeunes poulains suivie par une nécrose des bronchioles, la congestion des vaisseaux sanguins, l'infiltration de neutrophiles, un œdème inflammatoire, affaissement des alvéoles et la dégénérescence du myocarde. À long terme les complications peuvent inclure l'hémorragie pulmonaire induite par l'exercice (EIPH) et obstruction des voies respiratoires récurrentes (RAO).

Une phase de virémie n'est pratiquement jamais observée. Dans ce cas, le virus traverse la membrane basale et pénètre dans la circulation sanguine causant potentiellement une inflammation des muscles squelettiques et cardiaques (myosite et myocardite), signes d'encéphalite, et œdème des membres. Les jeunes chevaux, les individus âgés, affaiblis et stressés semblent être exposés à un grand risque qui est un peu trop poussé de virémie et ses conséquences [71]. Durant cette phase, le virus peut être retrouvé dans le système nerveux et le liquide péricardique [130].

## Tableau clinique

La période d'infectiosité est d'environ 14 jours [122] et la période d'incubation est de 1 à 5 jours. Toutefois plusieurs formes cliniques peuvent être distinguées :

La forme mineure ou inapparente : est la plus souvent rencontrée chez les populations vaccinées avec des signes cliniques le plus souvent discrets. Les chevaux vont alors montrer une hyperthermie modérée et fugace, une toux assez rare, un jetage nasal peu abondant [55] et une tuméfaction transitoire des nœuds lymphatiques pharyngés [106].

La forme majeure: il s'agit de la forme la plus communément observée. Les animaux présentent un syndrome fébrile avec une brutale hyperthermie (39,1 à 41,7°C), une léthargie et l'anorexie. Ces signes sont accompagnés, d'une toux caractéristique, sèche, dure, explosive, répétitive non productive, persistent entre 1 et 5 jours, en l'absence de

complications. La toux est une caractéristique clinique prédominante. Elle peut persister pendant 1 à 3 semaines ou la fréquence diminue avec la guérison du cheval [71]. Le cheval présente une grande fatigue, des écoulements nasaux [114] et oculaires, de l'hyperémie de la muqueuse nasale et de la conjonctivite. D'autres signes cliniques peuvent être observés, l'œdème des membres postérieurs, la raideur [106], un épiphora, une tachypnée ou une dyspnée [8, 129], une congestion des muqueuses nasale et oculaires, des douleurs musculaires et articulaires [37]. En l'absence de complications majeures, il y a une amélioration en 5 à 7 jours et une guérison de l'épithélium respiratoire en 3 semaines [18]. La mortalité est pratiquement nulle chez les chevaux adultes. En revanche, les poulains et les jeunes chevaux naïfs peuvent développer une pneumonie grave, à évolution rapide qui peut s'avérer fatale [129].

La forme majeure compliquée : l'exposition des chevaux à une infection virale sévère ou l'apparition d'une infection bactérienne secondaire peut montrer, une fièvre prolongée au-delà de 5 jour et/ou le développement d'un jetage muco-purulent. Les principales manifestations cliniques de ces complications sont une rhino-sinusite purulente, une bronchite, un œdème pulmonaire, une congestion pulmonaire, une bronchopneumonie [55]. De plus les chevaux présentent une augmentation des efforts respiratoires, des craquements et des sifflements à l'auscultation du thorax, l'anxiété et la réticence à se déplacer [71].

Des avortements non spécifiques ont été mis en évidence chez des juments gestantes suite à une hyperthermie prolongée [42]. L'observation dans de rares cas, d'une atteinte neurologique caractérisée par une encéphalite probablement due à une réaction immunitaire chez des chevaux non vaccinés a été rapportée au Royaume Uni [26], ou myocardique et peut entraîner une tachycardie, des anomalies électrocardiographiques et des arythmies telles que la fibrillation auriculaire. La caractéristique clinique d'une entérite a été observée uniquement en 1989 en Chine lors d'une épizootie de grippe équine provoquée par la souche A/equine/Jilin/1989 [39].

Les signes cliniques chez les animaux partiellement immunisés à la suite d'une vaccination ou d'une infection antérieure par le virus influenza A équin sont plus difficiles à reconnaître comme il peut y avoir peu de signes cliniques [45, 72]. Seule, une diminution des performances des chevaux de course vaccinés, est observée lors d'une infection par l'EIV [67]. L'infection est généralement sub-clinique, ce qui a été décrite particulièrement chez des chevaux vaccinés pendant 18 jours avant de provoquer des signes cliniques reconnaissables [89]. Cependant, ces animaux excrètent tout de même du virus et peuvent être à l'origine d'une épizootie importante [106].

## Diagnostic

La grippe se propage d'une manière très rapide. Par conséquent, le vétérinaire doit agir le plus vite possible dès qu'il soupçonne une infection pour empêcher le déclenchement d'une épizootie. Un diagnostic rapide associé à l'isolement des chevaux touchés sont les lignes de défense contre les épizooties. Ainsi, la reconnaissance des signes cliniques (fièvre, dépression, toux quinteuse et écoulement nasal) en conjonction avec une enquête réalisée sur les possibilités de l'infection, sont essentiels. Les caractéristiques importantes de l'enquête sont, le statut vaccinal, l'âge des chevaux touchés, les déplacements, les conditions d'élevage et les événements récents (rencontres de nouveaux chevaux, la participation à des courses ou dans des spectacles) [71]. Un diagnostic présomptif de la grippe équine repose sur les signes cliniques, qui doivent être confirmés par l'isolement ou la détection du virus, ou par les tests sérologiques [24].

### DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

De nombreuses méthodes de diagnostic ont été décrites pour la détection du virus basées sur la virologie classique, l'immunologie ou la biologie moléculaire. Ces méthodes reposent sur l'isolement du virus à partir de chevaux en phase de maladie respiratoire aiguë, ou sur la mise en évidence d'une réponse sérologique à l'infection. Dans l'idéal les deux méthodes sont mises en œuvre. L'infection peut aussi être mise en évidence par la détection de l'antigène viral dans les sécrétions de l'appareil respiratoire à l'aide d'une méthode immuno-enzymatique (ELISA), ou par la détection du génome viral par une épreuve d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) [75].

#### Virologie

##### Les écouvillons nasopharyngés (ENP)

Les écouvillons nasopharyngés pour l'isolement ou la détection du virus doivent être collectés aussi rapidement que possible. Les résultats des études expérimentales suggèrent que les titres du pic viral sont obtenus au cours des premières 24 à 48 heures de fièvre, dans le deuxième ou le troisième jour après l'infection, et la durée de l'excrétion virale n'est généralement pas plus de 4 ou 5 jours [68].

##### Les tests rapides

Aujourd'hui, une large gamme de tests de laboratoire sont disponibles qui permettent un diagnostic plus rapide et moins coûteux de la grippe en détectant la présence d'antigènes viraux ou des cellules infectées par des virus dans les sécrétions respiratoires. Pour ce faire, plusieurs méthodes sont réalisables comme, l'immunofluorescence (IF) [2] qui présente l'avantage d'être légèrement plus sensible que la plupart des tests rapides commerciaux. Ce procédé est utilisé dans les hôpitaux pour le diagnostic chez

l'homme mais moins pratiqué dans le cas du virus grippal équin [89]. La NP-ELISA (Nucleoprotein Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) utilisant un anticorps monoclonal (AcM) dirigé contre la nucléoprotéine, est utilisé [10, 19, 58]. Les tests rapides immuno-chromatographiques tel que l'AGDP (Agar Gel Diffusion Precipitation) et le Directigen Flu A (DFA). Ce dernier est utilisé dans le diagnostic de la grippe humaine, commercialisé et peut être utilisé pour la détection de l'antigène du virus de la grippe équine directement dans les échantillons de prélèvement nasal [14]. En revanche, l'ensemble de ces tests rapides ne sont pas très sensibles à la détection de l'EIV, notamment chez les chevaux qui présentent peu de signes cliniques en particulier ceux partiellement immunisés à la suite d'une vaccination ou d'une infection antérieure par le virus grippal.

#### Isolement du virus

L'isolement du virus est une méthode spécifique de diagnostic, mais n'est pas adapté pour la détection rapide car il peut prendre plusieurs passages (jusqu'à 5 passages successifs) [77] et jours (chaque passage nécessite 3 à 4 jours). Néanmoins, l'isolement du virus est un élément essentiel du dispositif de surveillance des dérives antigéniques et de l'émergence de nouveaux virus mais également pour fournir les isolats qui permettront la production de vaccins efficaces [34]. L'isolement des souches de grippe se fait principalement par culture sur œuf embryonné de poule ou directement sur des cellules permissives comme les cellules rénales de chien (MDCK - Madin Derby Canine Kidney - ATCC CCL34) les isolations peuvent par conséquent être réalisés sur l'un ou l'autre support.

#### Réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR)

Des épreuves PCR sont de plus en plus utilisées dans la détection par la mise en évidence de la présence du génome du virus de la grippe équine dans les sécrétions nasales et pour les études d'épidémiologie moléculaire [31, 51, 79]. La RT-PCR peut être effectuée de deux manières différentes, soit une RT-PCR dite « classique », avec une révélation sur gel d'agarose en présence de bromure d'éthidium ou par hybridation spécifique, soit une qRT-PCR en temps réel, avec une analyse en direct de l'évolution des résultats [52]. Cette dernière s'est révélée plus sensible pour la détection d'échantillons positifs que l'isolement du virus sur œufs ou en culture cellulaire, la détection de l'antigène par DFA, la détection de la nucléoprotéine par ELISA [34, 53, 59, 91, 92]. La RT-PCR, dans sa forme quantitative, elle permet également une évaluation de la charge virale. Cette technologie, offre également la possibilité de réaliser une caractérisation phylogénique du virus via l'analyse du gène de l'hémagglutinine (H3), indispensable pour le suivi des souches.

#### Sérologie

Les infections par l'EIV peuvent être mises en évidence à l'aide d'épreuves sérologiques sur des sérums couplés montrant une élévation des titres d'anticorps. Le premier échantillon doit être recueilli le plus possible après le début des signes cliniques (phase aigüe) et le second environ 2 à 3 semaines après (phase de convalescence). Il existe 2 méthodes, l'inhibition de l'hémagglutination (HI) et l'hémolyse radiale (SRH) toutes deux efficaces et largement utilisées [29]. La fixation du complément (FC) peut aussi être utilisée, mais est moins fréquemment pratiquée. Les 2 sérums couplés doivent être testés au sein de la même série d'analyse afin de diminuer la variabilité. Ces épreuves doivent être pratiquées qu'il y ait tentative ou non d'isolement de virus [75], mais rarement utilisées dans la prise en charge clinique immédiate. Cependant, le diagnostic rétrospectif peut établir un diagnostic clinique en l'absence des techniques d'isolement viral ou de détection de l'antigène. En outre, la détection sérologique de l'infection par le virus influenza, reste un outil de surveillance très utile [24, 71]. Cependant, il est difficile de distinguer par les deux tests (HI et SRH), les anticorps induits par une infection grippale de ceux induits par la vaccination. Le test SRH, permet néanmoins de contrôler la vaccination en surveillant le taux d'anticorps. Des tests ELISA permettant de détecter des anticorps dirigés contre la protéine non structurale NS1 du virus grippal, sont récemment devenus disponibles. Ils sont moins sensibles que l'HI et la SRH pour la détection de la grippe dans les populations où le virus est enzootique. Durant l'épizootie de grippe équine qui a sévit en Australie en 2007, un bELISA (Blocking ELISA) (DIVA) permet la détection des anticorps dirigés contre la nucléoprotéine NP, à été utilisée pour la distinction entre des chevaux immunisés par le vaccin recombinant à Canarypox (Proteq Flu®) de ceux exposés à l'infection naturelle par l'EIV [93]. Plus récemment, un test sensible et quantitatif pour mesurer les anticorps neutralisants a été développé en utilisant un pseudo-type de lentivirus de grippe équine [99].

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel repose surtout sur l'évolution de la maladie au sein de l'effectif. En effet, il est très difficile de différencier les manifestations cliniques initiales d'une infection à virus grippal de celles d'une infection à herpèsvirus équin 1 ou 4 par exemple [129]. Chez les animaux non vaccinés, la maladie est caractérisée par sa propagation rapide et par une toux sèche et profonde. La rapidité de la propagation de la grippe équine est une observation clé pour la différencier des autres maladies respiratoires infectieuses [24], alors que la contagiosité des herpèsvirus est beaucoup plus faible que celle du virus grippal. Il en est de même pour le virus de l'artérite virale dans ses formes respiratoires aiguës. L'intensité des symptômes est plus modérée lors d'infections par d'autres virus des équidés à tropisme respiratoire, les rhinovirus A et B, les adénovirus équins 1 et 2, les réovirus, ainsi que les coronavirus équins peuvent engendrer de tels troubles. Certaines infections bactériennes, comme par

exemple les infections à *Streptococcus equi*, l'agent de la gourme, peuvent ressembler à une infection grippale, tout du moins dans les premiers stades [55]. Néanmoins, certaines souches de virus influenza peuvent, en particulier dans un contexte de large couverture vaccinale, induire parfois des formes cliniques atténuées [86, 87], ce qui rend le diagnostic de la grippe équine plus difficile en raison de la réduction de l'évidence clinique de la maladie [24].

## Traitement

Il n'existe pas vraiment de traitement réellement efficace pour lutter contre ce virus. Chez le cheval, le traitement instauré est essentiellement symptomatique. Un repos strict et une alimentation adaptée dans un environnement propre et correctement ventilé afin que les épithéliums respiratoires retrouvent leur intégrité physique et fonctionnelle sont indiqués [87]. Ce sont les premiers soins à apporter, avec une règle générale recommandant une semaine de repos par jour de fièvre, suivie d'un retour progressif au travail [15]. Le non-respect de ces prescriptions simples est souvent à l'origine de complications ultérieures qui se manifestent par des cardiopathies ou des pathologies pulmonaires regroupées dans le complexe des maladies pulmonaires obstructives chroniques [107]. La mise à disposition d'eau propre et fraîche ainsi que le foin doit être mouillé ou encore remplacé par un aliment appétant et riche en fibres sont recommandés. L'animal doit être couvert et installé confortablement à l'abri des courants d'air et de la poussière. Des solutions d'électrolytes peuvent être distribuées et placées d'une manière facilement accessible aux chevaux fébriles et léthargiques [15]. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être donnés pour faire baisser la fièvre et éviter le risque d'avortement chez les juments gestantes, mais ils doivent être administrés avec précaution chez les chevaux déshydratés et peuvent masquer parfois des complications. L'utilisation d'antibiotiques peut s'avérer intéressante notamment en cas de surinfection bactérienne. Il est recommandé d'utiliser la pénicilline G ou le triméthoprime (sulfamide) sur une période de 7 à 10 jours et s'étendant sur au moins 3 jours après la résolution des signes cliniques [29, 71]. Des agents antiviraux utilisés en médecine humaine, ont été utilisés expérimentalement pour l'amélioration des signes cliniques de chevaux infectés par l'EIV, comme l'amantadine, la rimantidine, qui sont des inhibiteurs de la réplication virale agissant sur la protéine M2 et en bloquant les canaux ioniques [94, 95], ou l'oseltamivir et le zanamivir, qui sont des inhibiteurs de la neuraminidase empêchant le nouveau virus de quitter la cellule infectée [124, 125, 128].

## Prophylaxie

### SANITAIRE

La séparation stricte et immédiate entre animaux indemnes et animaux infectés constitue la principale mesure qui puisse minimiser la propagation du virus. De plus, il faut repérer les chevaux prédisposés et ceux susceptibles de

transmettre l'affection [12, 29]. Le respect des règles d'hygiène doit éviter la transmission de manière directe du virus de la grippe, et les mouvements du personnel sont à contrôler [40, 41]. La ventilation de l'écurie permet la diminution de la charge virale ; enfin, l'enveloppe du virus est faite de lipides, le rendant sensible aux détergents et désinfectants. Il est possible d'utiliser des ammoniums quaternaires, des phénols, du formol ou des dérivés phénicolés pour les locaux, le matériel de transport et de soin [108].

### MÉDICALE : VACCINATION

La prévention et le contrôle de la grippe dépendent étroitement des mesures de vaccination et de conduite de l'élevage. La vaccination est à ce jour le moyen le plus usuel pour limiter la propagation du virus au sein de la population équine. Les vaccins contre la grippe équine doivent contenir les sous-types et, à l'intérieur de ceux-ci, les variants antigéniques qui circulent dans la population équine. Chaque année, l'OIE recommande les souches de virus influenza A équin qui doivent contenir les vaccins. En l'absence de circulation de souches des sous-types H7N7 et H3N8 appartenant à la lignée eurasienne, les vaccins actuels doivent inclure les variants antigéniques des virus représentant chacun des Clades 1 et 2 du cluster Florida. Le Clade 1 est représenté par les virus de type A/equine/South Africa/4/2003 ou A/equine/Ohio/2003. Le Clade 2 est représenté par les virus de type A/equine/Richmond/1/2007 [76].

Historiquement, les vaccins contre l'EIV étaient composés principalement de virus complets inactivés conférant différents niveaux de protection contre la maladie. Les vaccins composés de virus vivants atténués ou de vecteurs viraux de type poxvirus codant des protéines virales ont été développés et commercialisés pour le cheval. Les stratégies de vaccination peuvent être divisées entre l'administration de vaccins inertes ou vivants. D'autres approches, comme la construction par génétique inversée de virus vivants atténués, sont également en cours de développement [81, 82, 83, 84].

Les vaccins contre la grippe équine sont largement disponibles et sont utilisés en routine chez les chevaux de course et de compétition dans plusieurs pays du monde. Les plannings de vaccination diffèrent selon les réglementations nationales, les types de vaccin, les recommandations des fabricants et la présence d'anticorps maternels. Il est recommandé par la FEI (Fédération Equestre Internationale) de vacciner les chevaux de compétitions 6 mois plus 21 jours d'intervalle pendant plusieurs années après leur primo-vaccination, qui consiste en 2 injections de vaccin à 21 à 92 jours d'intervalle. Aucune de ces injections ne doit avoir été administrée dans les 7 jours précédant une épreuve, y compris le jour de cette épreuve ou de l'entrée dans les écuries du concours FEI [32]. Un rappel annuel est habituellement suffisant pour les chevaux âgés qui ont été vaccinés régulièrement [29]. Le programme des rappels ultérieurs doit être respecté, car la durée d'immunité des vaccins contre la



grippe équine, est assez courte. En outre, il est recommandé de vacciner les juments dans les 4 à 6 semaines qui précèdent la mise-bas, afin d'assurer le transfert par le colostrum d'un niveau suffisant d'anticorps protecteurs. La majorité des poulains nés de mères correctement vaccinées ne sont pas vaccinés avant l'âge de 6 à 9 mois [75], afin que les anticorps d'origine maternels aient eu le temps de disparaître, à cause de la reconnaissance entre ces derniers et les antigènes vaccinaux en ce qui atténueraient la réponse immunitaire des poulains [22]. Les poulains issus de mères protégées seulement par des anticorps d'origine infectieux, peuvent être vaccinés plus jeunes en particulier en période de risque élevé [75]. Avant cet âge, le poulain n'est pas encore capable de développer une bonne réponse immunitaire.

## Conclusion

Les virus de la grippe équine du sous type H3N8 continuent de causer de graves épizooties chez les chevaux en dépit des mesures de contrôle, y compris la quarantaine et la vaccination, ainsi la propagation internationale du virus se produit lors d'échanges et de participation de chevaux dans les compétitions. Des diagnostics ponctuels sensibles, un management correct et une attitude prudente envers les animaux manifestant des signes cliniques sont cruciaux dans la lutte contre ce pathogène. Par ailleurs, la surveillance des dérives antigéniques et de l'émergence de nouveaux virus pour fournir les isolats qui permettront la production de vaccins efficaces, est essentielle. Finalement, la vaccination des chevaux par des vaccins modernes et efficaces apportera vraisemblablement une arme nouvelle pour le contrôle de cette maladie.

## Références

1. ABDELMONEIM A.S., ABDEL-GHANY A.E., SHANY A.S.S.: Isolation and characterisation of highly pathogenic avian influenza subtype H5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.*, 2010, doi. 10.1186/1423-0127-17-25.
2. ANESTAD G., MAAGAARD O.: Rapid diagnosis of equine influenza. *Vet. Rec.*, 1990, **126**, 550-551.
3. ANNA R.S.: Influenza. *In: Animal Disease Factsheets*. The Center for Food Security & Public Health. Iowa State University, Ames, IA, USA., 2007, 23 Pages. www.ivis.org.
4. BARBIC L., MADIC J., TURK N., DAL, J.: Vaccine failure caused an outbreak of equine influenza in Croatia. *Vet. Microbiol.*, 2009, **133**, 164-71.
5. BEECH J.: Infections caused by viruses, *In: BEECH J* (ed): *Equine Respiratory Disorders*. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, USA., 1991, pp.: 153 - 180.
6. BONNIE R., TIM M.: *Equine respiratory diseases*, BONNIE R. and TIM M. (eds), Blackwell Publishing Company., 2004, 344 pages.
7. BOUKHARTA M., ELHARRAK M., ENNAJI, M.M.: Seroepidemiological Study on Equine Influenza in Morocco. *European. J. Sci. Res.*, 2012, **68**, 147-153.
8. BOUNTOURI M., FRAGKIADAKI E., NTAFIS V., KANELLOS T., XYLOURI E.: Phylogenetic and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from Greece (2003 and 2007): Evidence for reassortment between evolutionary lineages. *Virology J.*, 2011, **8**, 350.
9. BOUVIER N.M., PALESE P.: The biology of influenza viruses. *Vaccine.*, 2008, **26**, 49 - 53.
10. BRYANT N.A., RASH A.S., RUSSELL C.A., ROSS J., COOKE A., BOWMAN S., MACRAE S., LEWIS N.S., PAILLOT R., ZANONI R., MEIER H., GRIFFITHS L.A., DALY J.M., TIWARI A., CHAMBERS T.M., NEWTON J.R., ELTON D.M.: Antigenic and genetic variations in European and North American equine influenza virus strains (H3N8) isolated from 2006 to 2007. *Vet. Microbiol.*, 2009, **138**, 41-52.
11. BRYANT N.A., RASH A.S., WOODWARD A.L., MEDCALF E., HELWEGEN M., WOHLFENDER F., CRUZ F., HERRMANN C., BORCHERS K., TIWARI A., THOMAS M. CHAMBERS, NEWTON J.R., MUMFORD J.A., ELTON D.M.: Isolation and characterisation of equine influenza viruses (H3N8) from Europe and North America from 2008 to 2009. *Vet. Microbiol.*, 2011, **147**, 19-27.
12. CALLINAN I.: Equine influenza: the August 2007 outbreak in Australia. Report of the equine influenza inquiry. Available from *Equine Influenza Inquiry*, 2008.
13. CHABCHOUB A., LANDOLSI F., ZIENTARA S., AMIRA A., MEJRI M., GHORBEL A., GHRAM A. : A propos d'une épizootie de grippe équine survenue en Tunisie. *Arch. Inst. Past. Tunis.*, 2001, **78**, 69-73.
14. CHAMBERS T.M., SHORTRIDGE K.F., LI P.H., POWELL D.G., WATKINS K.L.: Rapid diagnosis of equine influenza by the Directigen FLU-A enzyme immunoassay. *Vet. Rec.*, 1994, **135**, 275-279.
15. CHAMBERS T.M., HOLLAND R.E., LAI A.C.K.: Equine influenza - current veterinary perspectives, part 2. *Equine Practice.*, 1995, **17**, 26-30.
16. CHEN W., CALVO P.A., MALIDE D., GIBBS J., SCHUBERT U., BACIK I., BASTA S., O'NEILL R., SCHICKLI J., PALESE P., HENKLEIN P., BENNINK J.R., YEWDELL J.W.: A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature Medicine.*, 2001, **7**, 1306-1312.
17. CHEN J.M., SUN Y.X., CHEN J.W., LIU S., YU J.M., SHEN C.J., SUN X.D., PENG D.: Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A influenza viruses based on their six internal gene sequences. *Virology. J.*, 2009, doi: 10.1186/1743-422X-6-137.
18. COGGINS L.: Viral respiratory disease. *Vet. Clin. North. Am. Large. Anim. Pract.*, 1979, **1**, 59-72.
19. COOK R.F., SINCLAIR R., MUMFORD J.A.: Detection of influenza nucleoprotein antigen in nasal secretions from horses infected with A/equine influenza (H3N8) viruses. *J. Virol. Meth.*, 1988, **20**, 1-12.
20. COWLED B., WARD M.P., HAMILTON S., GARNER G.: The equine influenza epidemic in Australia: spatial



- and temporal descriptive analyses of a large propagating epidemic. *Prev. Vet. Med.*, 2009, **92**, 60–70.
21. CRAWFORD P.C., DUBOVI E.J., CASTLEMAN W.L.: Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science.*, 2005, **310**, 482-485.
  22. CULLINANE A., WELD J., OSBORNE M., NELLY M., MCBRIDE C., WALSH C.: Field studies on equine influenza vaccination regimes in thoroughbred foals and yearlings. *Vet. J.*, 2001, **161**, 174-185.
  23. DALY J.M., LAI A.C., BINNS M.M., CHAMBERS T.M., BARRANDEGUY M., MUMFORD J.A.: Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses. *J. Gen. Virol.*, 1996, **77**, 661-671.
  24. DALY J.M., MUMFORD J.A.: Influenza Infections. In: Equine Respiratory Diseases, LEKEUX P. (ed.), International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), 2001.
  25. DALY J.M., NEWTON J.R., MUMFORD J.A.: Current perspectives on control of equine influenza. *Vet. Res.*, 2004, **35**, 411-423.
  26. DALY J.M., WHITWELL K.E., MILLER J., DOWD G., CARDWELL J.M., SMITH K.C.: Investigation of equine influenza cases exhibiting neurological disease: coincidence or association? *J. Comp. Pathol.*, 2006, **134**, 231-235.
  27. DALY J.M., BLUNDEN A.S., MACRAE S., MILLER J., BOWMAN S.J., KOLODZIEJEK J., NOWOTNY N., SMITH K.C.: Transmission of equine influenza virus to English foxhounds. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, **14**, 461-464.
  28. DALY J.M., MACRAE S., NEWTON J.R., WATTRANG E., ELTON D.M.: Equine influenza: A review of an unpredictable virus. *Vet J.*, 2011, **189**, 7–14.
  29. DALY J.M., CULLINANE A.: Influenza infections. In: Equine Respiratory Diseases, LEKEUX P. (ed.), International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), 2013.
  30. DAMIANI A.M., SCICLUNA M.T., CIABATTI I., CARDETI G., SALA M., VULCANO G., CORDIOLI P., MARTELLA V., AMADDEO D., AUTORINO G.L.: Genetic characterization of equine influenza viruses isolated in Italy between 1999 and 2005. *Virus. Res.*, 2008, **131**, 100-105.
  31. DONOFRIO J.C., COONROD J.D., CHAMBERS T.M.: Diagnosis of equine influenza by the polymerase chain reaction. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1994, **6**, 39-43.
  32. FEI: International Health Requirements – Vaccination section. <http://www.fei.org/fei/horse-health-and-welfare/int-health-requirements/vaccinations>. 2012.
  33. FENNER F., BACHMANN P.A., GIBBS E.P.J., MURPHY F.A., STUDDERT M.J., WHITE D.O.: Veterinary virology, Orthomyxoviridae. Academic. Press. Inc. San Diego, California, USA., 1987, pp.: 473-84.
  34. FOORD A.J., SELLECK P., COLLING A., KLIPPEL J., MIDDLETON D., HEINE H.G.: Real-time RT-PCR for detection of equine influenza and evaluation using samples from horses infected with A/equine/Sydney/2007 (H3N8). *Vet. Microbiol.*, 2009, **137**, 1-9.
  35. FOUCHIER R.A., MUNSTER V., WALLENSTEN A., BESTEBROER T.M., HERFST S., SMITH D., RIMMELZWAAN G.F., OLSEN B., OSTERHAUS A.D.: Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J. Virol.*, 2005, **79**, 2814-2822.
  36. GARNER M.G., COWLED B., EAST I.J., MOLONEY B.J., KUNG N.Y.: Evaluating the effectiveness of early vaccination in the control and eradication of equine influenza--a modelling approach. *Prev. Vet. Med.*, 2011, **99**, 15-27.
  37. GERBER H.: Clinical features and therapy of chronic pulmonary diseases in the horse. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1969, **76**(9), 234-239.
  38. GILDEA S., QUINLIVAN M., ARKINS S., CULLINANE A.: The molecular epidemiology of Equine influenza in Ireland from 2007–2010 and its international significance. *Equine. Vet. J.*, 2012, **44**, 387–392.
  39. GUO Y., WANG M., KAWAOKA Y., GORMAN O., ITO T., SAITO T., WEBSTER, R.G.: Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology.*, 1992, **188**, 245-255.
  40. GUTHRIE A.J., STEVENS K.B., BOSMAN P.P.: The circumstances surrounding the outbreak and spread of equine influenza in South Africa. *Rev. Sci. Tech.*, 1999, **18**, 179-185.
  41. GUTHRIE A.J.: Equine influenza in South Africa, 2003 outbreak. Proceedings of the 9th International Congress of World Equine Veterinary Association, Marrakech, Morocco., 2006, pp.: 92-94.
  42. HANNANT D., MUMFORD J.A.: Equine influenza, In: STUDDERT M.J., HORZINEKM.C. (eds.). Virus Infections of Vertebrates, Virus infections of equines. Elsevier Science Publishers, Amsterdam., 1996, pp.: 285-293.
  43. ISMAIL T.M., SAMI A.M., YOUSSEF H.M., ZAID A.A.A.: An outbreak of equine influenza type 1 in Egypt in 1989. *Vet. Med. J. Giza.*, 1990, **38**, 195-206.
  44. ITO M., NAGAI M., HAYAKAWA Y., KOMAE H., MURAKAMIN., YOTSUYA S., ASAKURA S., SAKODA Y., KIDA H.: Genetic Analyses of an H3N8 Influenza Virus Isolate, Causative Strain of the Outbreak of Equine Influenza at the Kanazawa Racecourse in Japan in 2007. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008, **70**, 899-906.
  45. JAESCHKE G., LANGE W.: Beobachtungen bei equinen Influenza-Epidemien mit viraler Antigendrift in Berlin 1988 – 1991. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1993, **106**, 119-123.
  46. KARLSSON HEDESTAM G.B., FOUCHIER R.A.M., PHOGAT S., BURTON D.R., SODROSKI J., WYATT R.T.: The challenges of eliciting neutralizing antibodies to HIV-1 and to influenza virus. *Nat. Rev. Microb.*, 2008, **6**, 143-155.
  47. KIRKLAND P.D., FINLAISON D.S., CRISPE E., HURT A.C.: Influenza Virus Transmission from Horses to Dogs, Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, **4**, 699-702.

48. KITTELBERGER R., MCFADDEN A.M.J., HANNAH M.J., JENNER J., BUENO R., WAIT J., KIRKLAND P.D., DELBRIDGE G., HEINE H.G., SELLECK P.W., PEARCE T.W., PIGOTT C.J., O'KEEFE J.S.: Comparative evaluation of four competitive/blocking ELISAs for the detection of influenza A antibodies in horses. *Vet. Microbiol.*, 2011, **148**, 377-383.
49. LAABASSI F., LEGRAND L., GAUDAIRE D., AMELOT G., PRONOST S., MAMACHE B., HANS A.: Épidémiologie de Grippe Équine en Algérie (2011) : qRT-PCR, essai d'isolement et analyse phylogénétique du gène HA. Proceedings des Journées Annuelles de l'Association Vétérinaire Équine Française., Reims, France., 2012, pp. : 304 – 305.
50. LAABASSI F., MAMACHE B., GAUDAIRE D., AMELOT G., NASRIA.M., PRONOST S., LEGRAND L., HANS A.: Enquête Séro-épidémiologique sur la Grippe Équine en Algérie. *Revue Méd. Vét.*, 2012, **163**, 227-234.
51. LAI A.C.K., CHAMBERS T.M., HOLLAND J.R.E., MORLEY P.S., HAINES D.M., TOWENSEND H.G., BARRANDEGUY M.: Diverged evolution of recent equine-2 influenza (H3N8) viruses in the Western Hemisphere. *Arch. Virol.*, 2001, **146**, 1063-1074.
52. LEGRAND L., PITEL P.H., FORTIER G., PRONOST S.: La grippe équine: du diagnostic à l'épidémie moléculaire. 34<sup>ème</sup> journée d'étude, Les Haras Nationaux, France., 2008, pp.: 217-225.
53. LEGRAND L., PITEL P.H., FORTIER G., FYMUTH F., PRONOST S.: Equine influenza virus: Comparison of three methods, Rapid tests, PCR and Real Time PCR in a prospective study from November 2005 to June 2006 - Phylogenetic analysis of isolated strains. Proceedings of the 10th International Congress of World Equine Veterinary Association, Moscow, Russia., 2008, pp.: 400.
54. LEGRAND L., PRONOST S., PITEL P.H., FORTIER C., FORTIER G.: Grippe équine : le virus, son évolution et les souches virales actuelles. *Équi'dée.*, 2008c, **64**, 50-53.
55. LEGRAND L., PITEL P.H., FORTIER G., PRONOST S.: Approche virologique des virus influenza équine. Proceedings des Journées Annuelles de l'Association Vétérinaire Équine Française., Deauville, France., 2013, pp. : 83 – 87.
56. LEGRAND L., PITEL P.H., MARCILLAUD-PITEL C.J., CULLINANE A., COUROUCÉ A.M., FORTIER G., FREYMUTH F.L., PRONOST S.: Surveillance of equine influenza viruses through the RESPE network in France from November 2005 to October 2010. *Equine Vet. J.* 2013, **45**, 776-783.
57. LIU S., JI K., CHEN J., TAI D., JIANG W., HOU G., CHEN J., LI J., HUANG B.: Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A influenza virus. *PLoS ONE.*, 2009, **4**, e5022.
58. LIVESAY G.J., O'NEILL T., HANNANT D., YADAV M.P., MUMFORD J.A.: The outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 1989; diagnostic use of an antigen capture ELISA. *Vet. Rec.*, 1993, **133**, 515-519.
59. LU Z., CHAMBERS T.M., BOLIAR S., BRANSCUM A.J., STURGILL T.L., TIMONEY P.J., REEDY S.E., TUDOR L.R., DUBOVI E.J., VICKERS M.L., SELLS S., BALASURIYA U.B.R.: Development and Evaluation of One-Step TaqMan® Real-Time Reverse Transcription-PCR Assays Targeting NP, M and HA Genes of Equine Influenza Virus. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, **47**, 3907-13.
60. MADIC J., MARTINOVIC S., NAGLILIC T., HAJSIG D., CVETNIC S.: Serological evidence for the presence of A/equine-I influenza virus in unvaccinated horses in Croatia. *Vet. Rec.*, 1996, **138**, 68.
61. MANUGUERRA J. C.: Les nouveaux virus de la grippe. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1999, **183**, 1377-1390.
62. MARTELLA V., ELIA G., DECARO N., TRANI L.D., LORUSSO E., CAMPOLO M., DESARIO C., PARISI A., CAVALIERE N., BUONAVOGLIA C.: An outbreak of equine influenza virus in vaccinated horses in Italy is due to an H3N8 strain closely related to recent North American representatives of the Florida sub-lineage. *Vet. Microbiol.*, 2007, **121**, 56-63.
63. MARTIN K., HELENIUS A.: Transport of incoming influenza virus nucleocapsids into the nucleus. *J. Virol.*, 1991, **65**, 232-244.
64. MINKE J.M., BUBLOT M.: La grippe équine : une mise à jour. *Bull. Acad. Vét. France.*, 2004, **4**, 43-49.
65. MOTOSHIMA M., OKAMATSU M., ASAKURA S., KURIBAYASHI S., SENGEE S., BATCHULUUN D., ITO M., MAEDA Y., ETO M., SAKODA Y., SODNOMDARJAA R., KIDA H.: Antigenic and genetic analysis of H3N8 influenza viruses isolated from horses in Japan and Mongolia, and imported from Canada and Belgium during 2007-2010. *Arch. Virol.*, 2011, **156**, 1379-85.
66. MUMFORD J.A., WOOD J.M., FOLKERS C., SCHILD G.C.: Protection against experimental infection with influenza virus A/equine/Miami/63(H3N8) provided by inactivated whole virus vaccines containing homologous virus. *Epidem. Inf.*, 1988, **100**, 501-510.
67. MUMFORD J.A.: The diagnosis and control of equine influenza. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.*, 1990, **36**, 377-385.
68. MUMFORD J.A., HANNANT D., JESSETT D.M.: Experimental infection of ponies with equine influenza (H3N8) viruses by intranasal inoculation or exposure to aerosols. *Equine Vet. J.*, 1990, **22**, 93-98.
69. MUMFORD J.A.: Respiratory viral disease. In: ROBINSON NE (ed): Current therapy in Equine Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, USA., 1992, pp.: 316-324.
70. MURPHY F.A., GIBBS E.P.J., HORZINEK M.C., STUDDERT M.J.: Veterinary Virology, 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press. San Diego, California, USA., 2008, 641 pages.
71. MYERS C., WILSON W.D.: Equine Influenza Virus. *Clin. Tech. Equine Pract.*, 2006, **5**, 187-196.

72. NEWTON J., MUMFORD J.: Equine influenza in vaccinated horses. *Vet. Rec.*, 1995, **137**, 495-496.
73. NEWTON J.R., DALY J.M., SPENCER L., MUMFORD J.A.: Description of the outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 2003, during which recently vaccinated horses in Newmarket developed respiratory disease. *Vet. Rec.*, 2006, **158**, 185-192.
74. NEWTON R., COOKE A., ELTON D., BRYANT N.A., RASH A., BOWMAN S., BLUNDEN T., MILLER J., HAMMOND T.A., CAMM I., DALY, J.M.: Canine influenza: cross-species transmission from horses. *Vet. Rec.*, 2007, **161**, 142-143.
75. OIE.: Equine influenza. In: OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Part 2, OIE (ed.), 6<sup>th</sup> edition, Paris, 2008, pp.: 871-883.
76. OIE.: Groupe d'experts de l'OIE chargé de la surveillance de la composition des vaccins contre la grippe équine. *Bull. OIE.*, 2008, **2**, 42-45.
77. OIE.: Equine influenza. In: OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Part 2, OIE (ed.), Paris, 2012, pp.: 1-14.
78. OIE.: Groupe d'experts de l'OIE chargé de la surveillance de la composition des vaccins contre la grippe équine. *Bull. OIE.*, 2012, **2**, 46-47.
79. OXBURGH L., HAGSTROM A.: A PCR based method for the identification of equine influenza virus from clinical samples. *Vet. Microbiol.*, 1999, **67**, 161-174.
80. PAILLOT R.: Développement et application de méthodes de mesure et caractérisation de l'immunité à médiation cellulaire induite par les virus respiratoires équins. Thèse Doctorat. École Pratique des Hautes Études, Sciences de la Vie et de la Terre, Paris, France., 2007, 63 pages.
81. PAILLOT R., KYDD J.H., MACRAE S., MINKE J.M., HANNANT D., DALY J.M.: New assays to measure equine influenza virus-specific Type 1 immunity in horses. *Vaccine.*, 2007, **25**, 7385-7398.
82. PAILLOT R., GRIMMETT H., ELTON D., ET AL.: Protection, systemic IFN $\gamma$ , and antibody responses induced by an ISCOM-based vaccine against a recent equine influenza virus in its natural host. *Vet Res.*, 2008, **39**, 21.
83. PAILLOT R., PROWSE L.: ISCOM-matrix-based equine influenza (EIV) vaccine stimulates cell-mediated immunity in the horse. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2012, **145**, 516-521.
84. PAILLOT R., PROWSE L., MONTESSO F., HUANG C.M., BARNES H., ESCALA J.: Whole inactivated equine influenza vaccine: Efficacy against a representative clade 2 equine influenza virus, IFN $\gamma$  synthesis and duration of humoral immunity. *Vet Microbiol.*, 2013, **162**, 396-407.
85. PALESE P., SHAW M.L.: Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE D.M., HOWLEY P.M., (eds.). Field's virology. 5<sup>th</sup> ed., volume 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA., 2007, pp.: 1647-1690.
86. POWELL D.G., TIMONEY P.J., MURPHY T., ALLEN G., DONAHUE J.M., WILSON J., TUDOR L., FERRIS K., KAWAOKA Y.: The application of advanced molecular techniques to investigate epizootics of infectious disease in the equine population. *Acta. Vet. Scand. Suppl.*, 1988, **84**, 337-9.
87. POWELL D. G.: Viral respiratory disease of the horse. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.*, 1991, **7**, 27-52.
88. POWELL D.G., WATKINS K.L., LI P.H., SHORTRIDGE K.F.: Outbreak of equine influenza among horses in Hong Kong during 1992. *Vet. Rec.*, 1995, **136**, 531-536.
89. PRONOST S., LEGRAND L., PITEL P.H., MAZIERE G., FORTIER G.: Grippe équine : Quelles méthodes de diagnostic à l'heure actuelle ? *équidée.*, 2008, **64**, 53-56.
90. QI T., GUO W., HUANG W., DAI L., ZHAO L., LI H., LI X., ZHANG X., WANG Y., YAN Y., HE N., XIANG W.: Isolation and genetic characterization of H3N8 equine influenza virus from donkeys in China. *Vet. Microbiol.*, 2010, **144**, 455-460.
91. QUINLIVAN M., CULLINANE A., NELLY M., VAN MAANEN K., HELDENS J., ARKINS S.: Comparison of sensitivities of virus isolation, antigen detection, and nucleic acid amplification for detection of equine influenza virus. *J. clin. Microbiol.*, 2004, **42**, 759-763.
92. QUINLIVAN M., DEMPSEY E., RYAN F., ARKINS S., CULLINANE, A.: Real-time reverse transcription PCR for detection and quantitative analysis of equine influenza virus. *J. clin. Microbiol.*, 2005, **43**, 5055-5057.
93. READ A.J., ARZEY K.E., FINLAISON D.S., GU X., DAVIS R.J., RITCHIE L., KIRKLAND P.D.: A prospective longitudinal study of naturally infected horses to evaluate the performance characteristics of rapid diagnostic tests for equine influenza virus. *Vet. Microbiol.*, 2012, **156**, 246-255.
94. REES W.A., HARKINS J.D., WOODS W.E., BLOUIN R.A., LU M., FENGER C., HOLLAND R.E., CHAMBERS T.M., TOBIN T.: Amantadine and equine influenza: pharmacology, pharmacokinetics and neurological effects in the horse. *Equine. Vet J.*, 1997, **29**, 104-110.
95. REES W.A., HARKINS J.D., LU M., HOLLAND R.E., LEHNER A.F., TOBIN T., CHAMBERS T.M.: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of rimantadine in horses experimentally infected with influenza virus A2. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 888-894.
96. REID A.H., TAUBENBERGER J.K.: The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J. Gen. Virol.*, 2003, **84**, 2285-2292.
97. ROZEK W., PURZYCKA M., POLAK M.P., GRADZKI Z., ZMUDZINSKI J.F.: Genetic typing of equine influenza virus isolated in Poland in 2005 and 2006. *Virus. Res.*, 2009, **145**, 121-126.
98. SAITO T., KAWAOKA Y., WEBSTER R.G.: Phylogenetic analysis of the N8 neuraminidase gene of influenza A viruses. *Virology.*, 1993, **193**, 868-876.
99. SCOTT S., MOLESTIE, TEMPERTON N., FERRARA F., BÖTTCHER-FRIEBERTSHÄUSER E., DALY J.:



- The use of equine influenza pseudotypes for serological screening. *J. Mol. Genet. Med.*, 2012, **6**, 304-308.
100. SIDIBÉ S., BOCOUM Z., SIMBÉ C.F., TOUNKARA K., BAKKALI M.M., KANÉ M.: Grippe équine au Mali: résultats d'une enquête séro-épidémiologique. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, 2002, **55**, 89-92.
  101. SINGH G.: Characterization of A/eq-1 virus isolated during the equine influenza epidemic in India. *Acta Virol.*, 1994, **38**, 25-26.
  102. SOVINOVA O., TUMOVA B., POUŠKA F.: Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. *Acta Virol.*, 1958, **2**, 52-61.
  103. STUDDERT M.J.: Orthomyxoviridae. In: STUDDERT MJ (ed): Virus Infections of Equines. *Elsevier Science Publishers, Amsterdam.*, 1996, pp.: 281-284.
  104. SUN Y., SHI Y., ZHANG W., LI Q., LIU D., VAVRICKA C., YAN J., GAO G.F.: In silico characterization of the functional and structural modules of the hemagglutinin protein from the swine-origin influenza virus A (H1N1)-2009. *Sci. China Life Sci.*, 2010, **53**, 633-642.
  105. SUN X., SHI Y., LU X., HE J., GAO F., YAN J., QI J., GAO G.F.: Bat-Derived Influenza Hemagglutinin H17 Does Not Bind Canonical Avian or Human Receptors and Most Likely Uses a Unique Entry Mechanism, *Cell Reports.*, 2013, **3**, 1-10.
  106. THIRY E.: Collection Virologie Clinique. *Point. Vét.*, 2006, pp. 21-28.
  107. TIMONEY P. J.: Equine influenza. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, **19**, 205-211.
  108. TISSIER O.: Étude comparative de séquences du virus de la grippe équine en France. Thèse Doct. Vét. ENV Lyon, France., 2008, 164 pages.
  109. TONG S., LI Y., RIVAILLER P., CONRARDY C., CASTILLO D.A., CHEN L.M., RECUENCO S., ELLISON J.A., DAVIS C.T., YORK I.A., TURMELLED A.S., MORANC D., ROGERS S., SHIA M., TAO A.Y., WEILE M.R., TANGF K., ROWEF L.R., SAMMONSF S., XUB X., FRACEF M., LINDBLADEG K.M., COXB N.J., ANDERSON L.J., RUPPRECHTD C.E., DONISB R.O.: A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, **109**, 4269-4274.
  110. TONG S., ZHU X., LI Y., SHI M., ZHANG J., BOURGEOIS M., YANG H., CHEN X., RECUENCO S., GOMEZ J., CHEN L.M., JOHNSON A., TAO Y., DREYFUS C., YU W., MCBRIDE R., CARNEY P.J., GILBERT A.T., CHANG J., GUO Z., DAVIS C.T., PAULSON J.C., STEVENS J., RUPPRECHT C.E., HOLMES E.C., WILSON I.A., DONIS R.O.: New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. *PLOS Pathogens.*, 2013, **9**, e1003657.
  111. TOULEMONDE C.E., DALY J., SINDLE T., GUIGAL P.M., AUDONNET J.C., MINKE J.M.: Efficacy of a recombinant equine influenza vaccine against challenge with an American lineage H3N8 influenza virus responsible for the 2003 outbreak in the United Kingdom. *Vet. Rec.*, 2005, **156**, 367-371.
  112. TU J., ZHOU H., JIANG T., LI C., ZHANG A., GUO X., ZOU W., CHEN H., JIN M.: Isolation and molecular characterization of equine H3N8 influenza virus from pigs in China. *Arch. Virol.*, 2009, **154**, 887-890.
  113. UPPAL P.K., YADAV M.P.: Outbreak of equine influenza in India. *Vet. Rec.*, 1987, **121**, 569-570.
  114. VAN MAANEN, C., CULLINANE, A.: Equine influenza virus infections: an update. *Vet. Q.*, 2002, **24**, 79-94.
  115. VIRMANI N., BERA B.C., SINGH B.K., SHANMUGASUNDARAM K., GULATI B.R., BARUA S., VAID R.K., GUPTA A.K., SINGH R.K.: Equine influenza outbreak in India (2008-09): Virus isolation, sero-epidemiology and phylogenetic analysis of HA gene. *Vet. Microbiol.*, 2010, **143**, 224-237.
  116. WADELL G.H., TEIGLAND M.B., SIGEL M.M.: A new influenza virus associated with equine respiratory disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1963, **143**, 587-590.
  117. WEBSTER R.G., BEAN W.J., GORMAN O.T., CHAMBERS T.M., KAWAOKA Y.: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.*, 1992, **56**, 152-179.
  118. WEBSTER R.G.: Are equine influenza viruses still present in horses? *Equine Vet. J.*, 1993, **25**, 537-538.
  119. WEI G., XUE-FENG L., YAN Y., YING-YUAN W., LING-LI D., LI-PING Z., WEN-HUA X., JIAN-HUA Z.: Equine influenza viruses isolated during outbreaks in China in 2007 and 2008. *Vet. Rec.*, 2010, **167**, 382-383.
  120. WERNERY R., YATES P.J., WERNERY U., MUMFORD J.A.: An equine influenza outbreak in a polo club in Dubai, United Arab Emirates in 1995/96. In: Wernery U., Wade J.F., Mumford J.A., Kaaden O.R. (Eds.), Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Conference on Equine Infections Diseases, Dubai, Emirates., 1998, pp.: 342-346.
  121. WILLOUGHBY R., ECKER G., MCKEE S., RIDDOLLS L., VERNAILLEN C., DUBOVI E., LEIN D., MAHONY J.B., CHERNESKY M., NAGY E.: The effects of equine rhinovirus, influenza virus and herpesvirus infection on tracheal clearance rate in horses. *Can. J. Vet. Res.*, 1992, **56**, 115-121.
  122. WILSON W.D.: Equine influenza. *Vet. Clin. North. Am.*, 1993, **9**, 257-278.
  123. WISE H.M., FOEGLEIN A., SUN J., DALTON R.M., PATEL S., HOWARD W., ANDERSON E.C., BARCLAY W.S., DIGARD P.: A complicated message: identification of a novel PB1-related protein translated from influenza A virus segment 2 mRNA. *J. Virology.*, 2009, **83**, 8021-8031.
  124. YAMANAKA T., TSUJIMURA K., KONDO T., HOBOS., MATSUMURA T.: Efficacy of oseltamivir phosphate to horses inoculated with equine influenza A virus. *J. Vet. Med. Sci.*, 2006, **68**, 923-928.
  125. YAMANAKA T., YAMADA M., TSUJIMURA K., KONDO T., NAGATA S., HOBOS., KUROSAWA M., MATSUMURA T.: Clinical pharmacokinetics

- of oseltamivir and its active metabolite oseltamivir carboxylate after oral administration in horses. *J. Vet. Med. Sci.*, 2007, **69**, 293-296.
126. YAMANAKA T., NIWA H., TSUJIMURA K., KONDO T., MATSUMURA T.: Epidemic of equine influenza among vaccinated racehorses in Japan in 2007. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008, **70**, 623–625.
127. YAMANAKA T., TSUJIMURA K., KONDO T., MATSUMURA T.: Evaluation of Antigen Detection Kits for Diagnosis of Equine Influenza. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008, **70**, 189–192.
128. YAMANAKA T., BANNAI H., NEMOTO M., TSUJIMURA K., KONDO T., MURANAKA M., HOBOS., MINAMIJIMAY.H., YAMADAM., MATSUMURAT.: Efficacy of a single intravenous dose of the neuraminidase inhibitor peramivir in the treatment of equine influenza. *Vet J.*, 2012, **193**, 358-362.
129. ZIENTARA S.: Comment prévenir et soigner les gripes des équidés. *Bull. GTV.*, 2003, **22**, 259 – 264.
130. ZIENTARA S., DAUPHIN G.: La grippe : description et évolution. *Bull. RESP.*, 2005, **14**, 1-6.