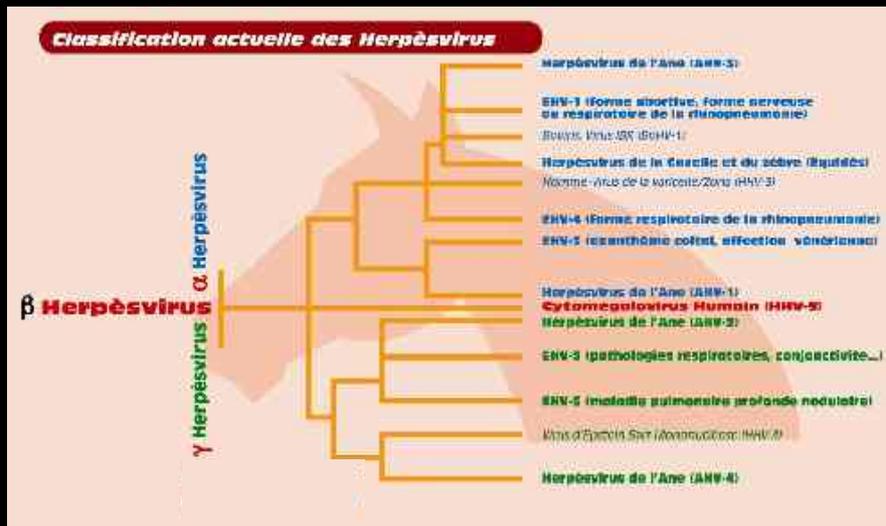




Herpèsviroses des équidés: Intérêts et limites des outils de génétique moléculaire

Dr Stéphane Pronost
Pôle Recherche et Développement
Laboratoire Frank Duncombe
IFR 146 ICORE - Université de Caen
14000 CAEN





L'herpèsvirus équin 1 :

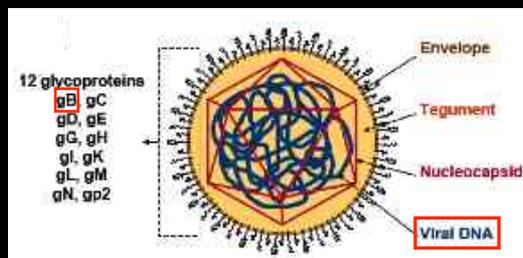
(genre) *Varicellovirus*, (sous famille) *Alphaherpesvirinae*
 (famille) *Herpesviridae*, (ordre) *Herpesvirales*

(d'après Davison et al, 2009)

L'HERPÈSVIRUS ÉQUIN 1 : STRUCTURE

Virus à ADN double brin

Génome de 150223 pb contenant 80 ORFs (76 codent des gènes uniques)



Gène de la gB

Gène de l'ADN polymérase

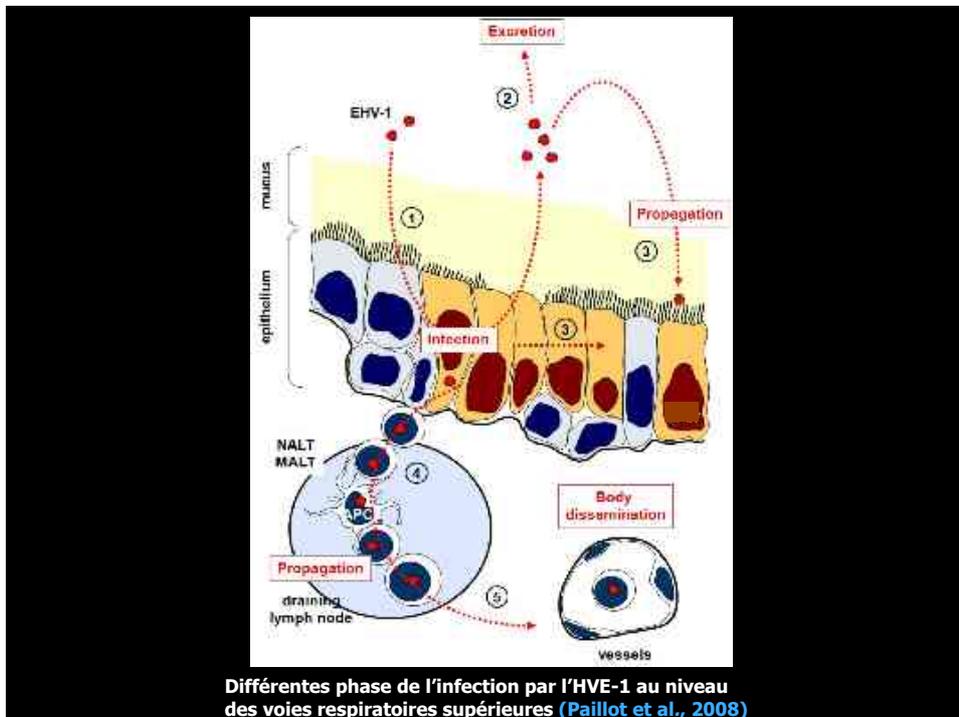
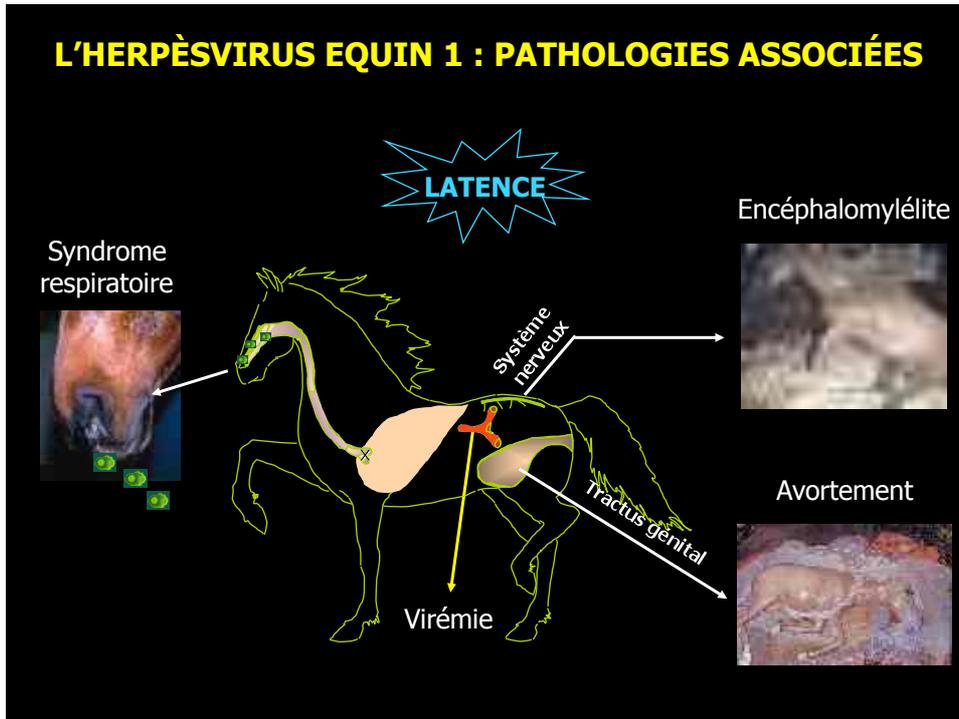
Détection moléculaire

Typage moléculaire

PCR, qPCR

SNP-PCR

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : PATHOLOGIES ASSOCIÉES



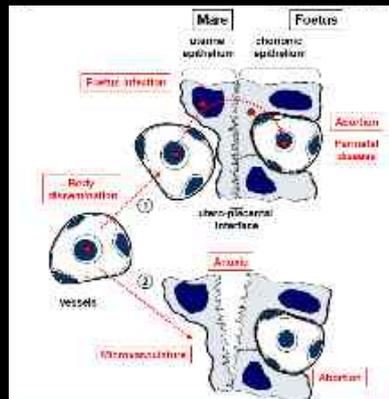
Différentes phase de l'infection par l'HVE-1 au niveau des voies respiratoires supérieures (Paillot et al., 2008)

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : AVORTEMENT

HVE 1 : première cause infectieuse d'avortement

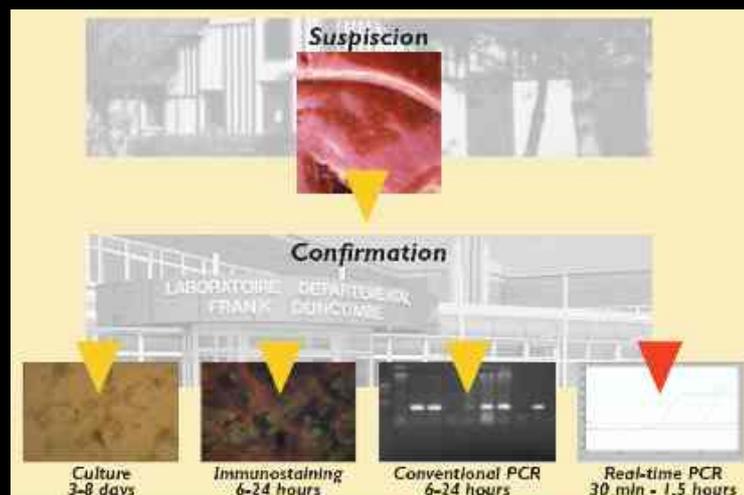


Infection hépatique à HVE 1
(J Tapprest, Anses Dozulé)



(Paillot et al., 2008)

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : AVORTEMENT



L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : ENCÉPHALOMYÉLITE (1)

Signes cliniques

Ataxie
Parésie
Incontinence urinaire



(Pr. M. Levy)

Paralysie complète pouvant conduire à la mort



Anderson sling (Pr. M. Levy)



(Dr. P. Tritz)

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : ENCÉPHALOMYÉLITE (2)

Physiopathologie comparée

Chez l'homme

L'herpès simplex se propage par les troncs nerveux vers les ganglions sensitifs, exceptionnellement la moelle, les méninges et l'encéphale
Rarement par voie hématogène

Chez le cheval

Propagation par voie hématogène
Lésions histopathologiques de type vasculisante
Hémorragie, thrombose, hypoxie
Phase de dégénérescence ischémique

(Edington et al., 1986)

Infection par voie rétrograde à partir de ganglions trigéminals

(Slater et al., 1994)

Différentes formes d'expression
de la pathologie à HVE 1



Différents types de virus ????

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE

Par RFLP : 2 études

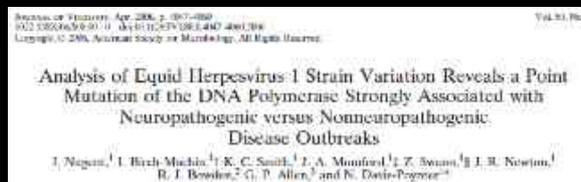
Allen et al., 1985 | 297 souches issues de 172 épisodes cliniques (148 avortements et 24 épisodes respiratoires) | « Foetal : EHV-1P »
 « Respiratory : EHV-1B »

90% des profils analysés = EHV-1P et EHV-1B



Zientara et al., 1993 | Confirme l'impossibilité de différencier les souches abortives et respiratoires

Par comparaison de génomes



L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE

Souche V592
Non neuropathogène

A
↓
D
(acide aspartique)

Détection d'une mutation ponctuelle
dans le gène de l'ADN polymérase
(ORF 30, position 2254)

Acide aminé
Position 752

Souche Ab4
Neuropathogène

G
↓
N
(asparagine)

Panel de 131 souches

souches non neuropathogènes
dans 95% (78/82)
des épisodes non paralytiques

souches neuropathogènes
dans 86% (42/49)
des épisodes paralytiques

La variation d'un seul acide aminé dans le gène de l'ADN polymérase est fortement associée aux épisodes présentant des symptômes neurologiques ou non

L'HERPÈSVIRUS EQUIN 1 : CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE

Expériences de mutagénèse dirigée

Goodman et al., 2007

Souche neuropathogène Ab4 → Non neuropathogène « like »
Diminution des signes cliniques
Conclusion : virus rendu non neuropathogène

Mais seuls 2 / 7 chevaux ont répondu à l'infection par la souche neuropathogène Ab4

Van de Walle et al., 2009

Souche non neuropathogène NY03 → Neuropathogène « like »
Induit forme létale d'EMH
Conclusion : Mutation nécessaire et suffisante

Mais seuls 2 / 6 chevaux ont répondu à l'infection par la souche neuropathogène « like »

Etude de la relation entre les différentes formes d'expression clinique des infections à l'HVE 1 et le génotype des souches circulant en France

-!En s'appuyant sur un centre et un réseau experts pour la caractérisation des différentes formes cliniques

Avortements



Encéphalomyélites et formes respiratoires

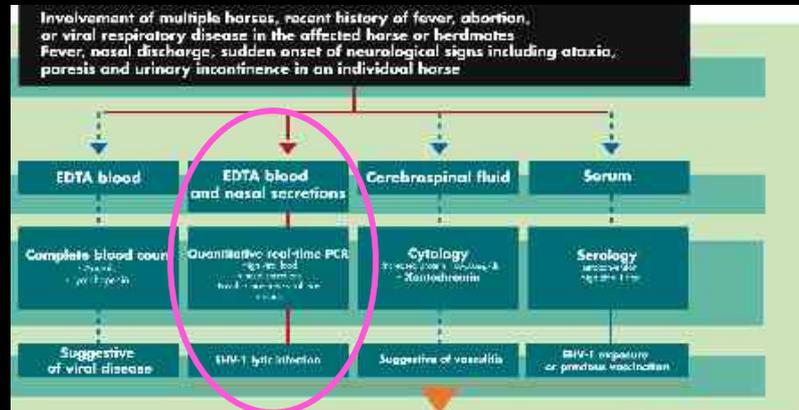


- En développant des outils de génétique moléculaire

OUTIL DE CONFIRMATION: LA PCR

EMH

Pusterla et al. 2008



Lunn et al. 2009: Consensus Statement

Syndrme Respiratoire: Ecouvillon nasal (+sang EDTA)

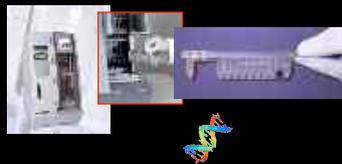
Avortement: avorton (foie, poumon) + Placenta

LES DIFFERENTS TESTS PCRS

Prélèvements



Extraction des Acides nucléiques



Amplification des acides nucléiques

Test PCR quantitatif:
DÉTECTION

Test SNP-PCR
CARACTÉRISATION

RT-PCR
« STATUT »

Résultat
interprétation

Quantification

Typage

Latence ??

PCR DE DÉTECTION

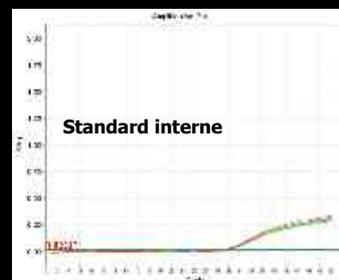
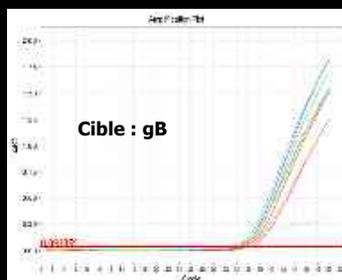
	Gène cible	Taille amplicon (pb)	Type de PCR	Références
PCR 1	Glycoprotéine B	188	Classique	Kirisawa et al. (1993)
PCR 2 : Herpès consensuelle	ADN polymérase	215-315	PCR nichée	Van Devanter et al. (1996)
PCR 3	Glycoprotéine B	179	Temps réel Sybergreen	Pronost et al. (2005)
PCR 4	Glycoprotéine B	63	Temps réel TaqMan	Diallo et al. (2006)

Evaluation des différents tests → PCR 4

DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE LA PCR 4 (NORME XP U 47-600)

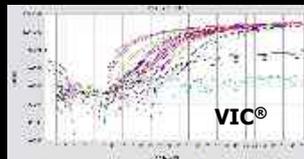
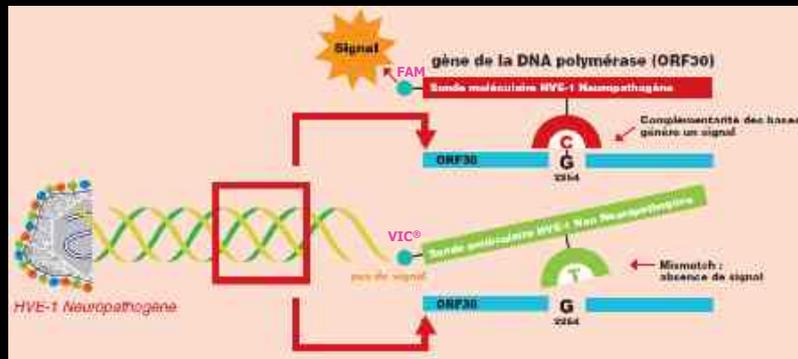
Exigences de la norme

- Caractérisation de la PCR (spécificité, sensibilité)
- Caractérisation de la méthode
- Incorporation d'un standard interne (exogène)
- Incorporation d'une « sentinelle » (vérifier l'absence de dérive)

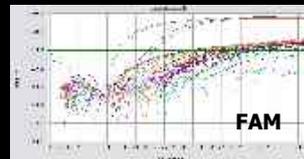


Limite de détection 95% : 24 copies/ réaction

PCR DE CARACTÉRISATION : TEST SNP-PCR (Allen, 2007)



souche « non neurovirulente »



Souche « neurovirulente »

PCR DE « STATUT »

3 PCR !!!!

Pusterla et al. 2009



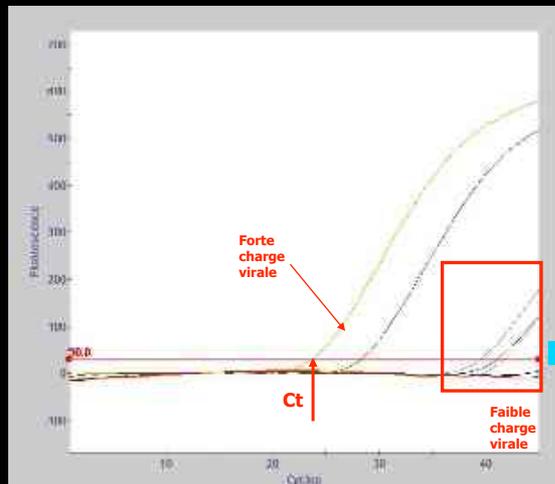
Gène cible	Acide nucléique	Etat du virus		
		infectieux	Non réplcatif	Latent
Glycoprotéine B	gDNA	oui	oui	oui
	cDNA	oui	non	non
ORF64	cDNA	non	non	oui

-!ARNm codant pour des glycoprotéines de surface (gB, gC,...)
-!Transcrits LATs



OUTILS DE GENETIQUE MOLECULAIRE

Nécessité d'associer la clinique aux résultats



Début d'infection ?

Fin d'infection ?

Infection « modérée »

LATENCE !!!

ENCÉPHALOMYÉLITE A HVE 1

Présentation de deux études

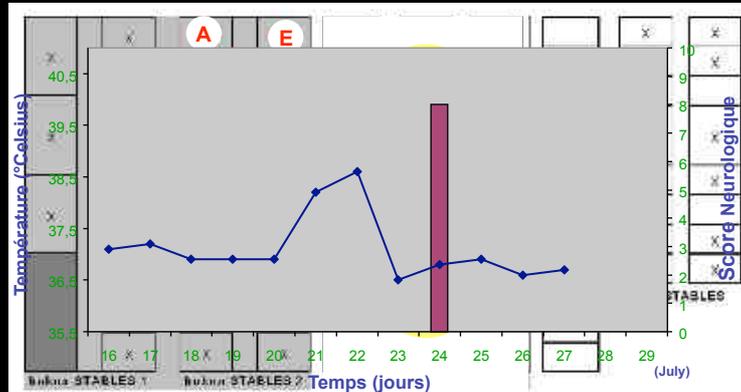
Description de l'épizootie d'EMH – crise de Gravelines (59)



Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs

Description de l'épizootie d'EMH – crise de Gravelines (59)

Centre équestre de Gravelines, du 14 au 28 juillet 2009
 7/66 chevaux ont montré des symptômes (fièvre et ataxie à J+2)
 5 euthanasiés et 2 ont récupéré



Réunion de Consensus HVE 1 : Recherche par qPCR sur écouvillon nasal et sang (EDTA)

SNP PCR (Caractérisation)
 Allen G., 2006

Lunn P. et al., 2009

Description de l'épizootie d'EMH – crise de Gravelines (59)

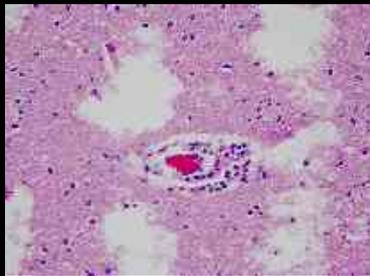
Chevaux	PCR				Culture cellulaire	
	Détection (PCR 4)		Caractérisation (SNP-PCR)		Sang	Ecouvillon nasal
	Sang	Ecouvillon nasal	Sang	Ecouvillon nasal		
A	36,9	/	Neuro	/	Nég	/
B	/	/	/	/	/	/
C	37	/	Neuro	/	Nég	/
D	33,4	26	Neuro	Neuro	Nég	Pos (2P)
E	34	37,6	Neuro	Neuro	Nég	/
F	33	28,5	Neuro	Neuro	Nég	Pos (2P)
G	32,5	36,5	Neuro	Neuro	Nég	/

➡ Ct faible (Forte charge virale) mais également Ct fort (Faible charge virale)
Seule la souche neuropathogène est détectée

Description de l'épizootie d'EMH – crise de Gravelines (59)

Cheval E	Tissus	Ct
	Cerveau	neg
	Moelle (Cervicale)	neg
	Moelle (Thoracique)	36
	Moelle (Lombaire)	38
	Tronc Cérébral	41
	Cervelet	37
	Ganglion trigéminé	33
	Poumon	40
	Foie	37
	Rein	>42
	Rate	40

SNP-PCR :
Souche neuropathogène



Infiltration perivascularaire de lymphocytes
thrombose → **signes neurologiques**



Vacuolisation des gaines de myéline
Gonflement de l'axone

Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs

Haras de purs-sangs anglais du 14 septembre au 11 décembre 2009



0

Jument A : Symptômes nerveux, évolution suraigüe de la maladie en 24h

Tissus	Ct
Moelle Cervicale + Encéphale	31
LCR	32

→ Euthanasie

2 cas
EMH

Jument B : Signes d'ataxie

Echantillon	Ct
Ecouvillon nasal	37

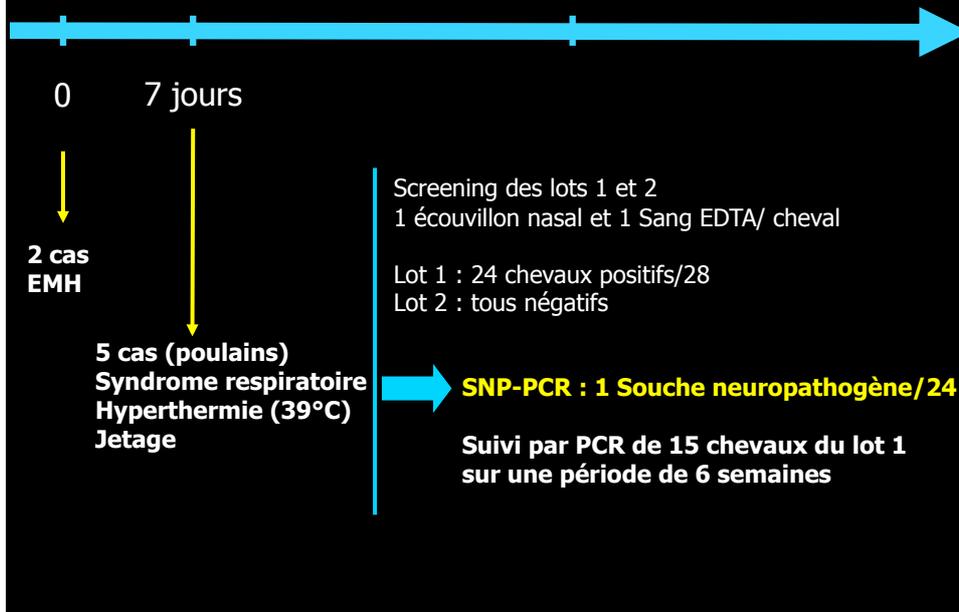
→ Récupération après 4 semaines

SNP-PCR : Souches neuropathogènes

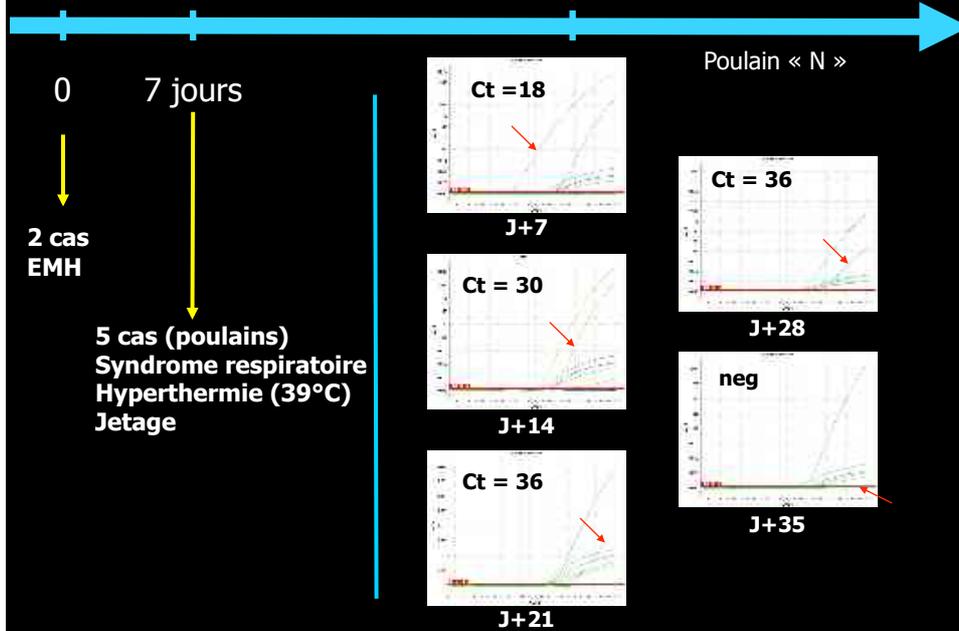
Gestion sanitaire par lots

Lot 1 : 28 chevaux en contact avec jument B ; Lot 2 : 32 chevaux

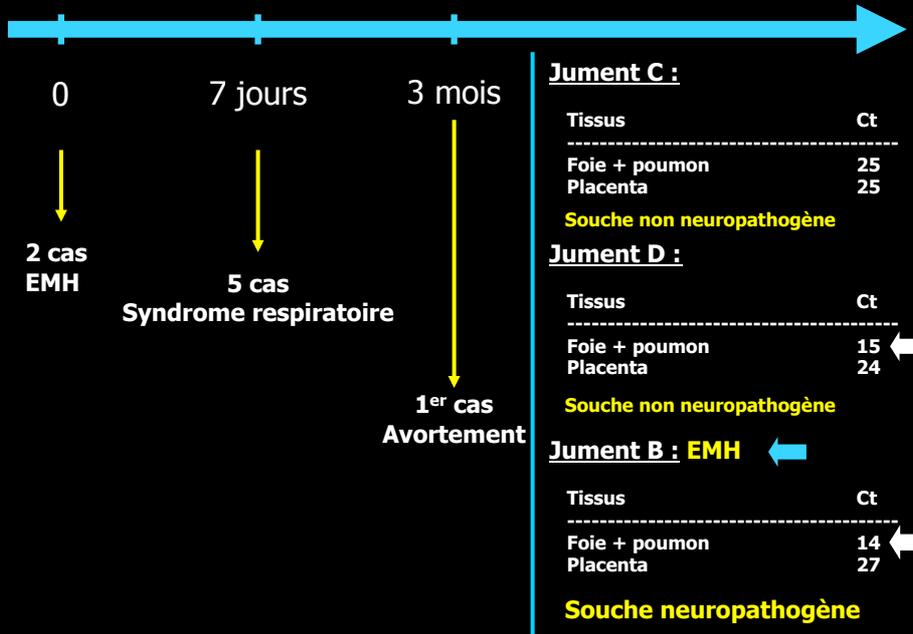
Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs



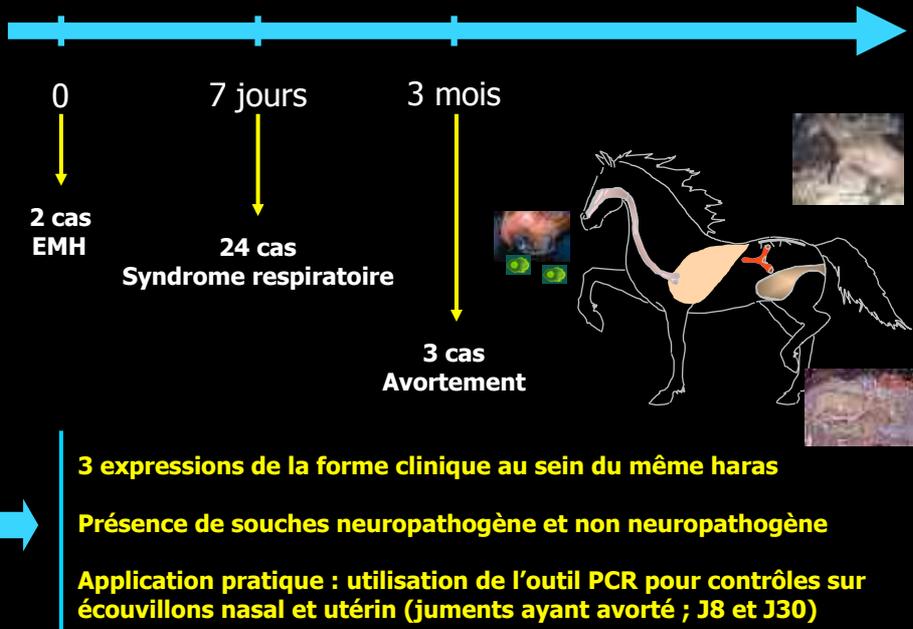
Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs



Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs



Gestion d'un passage viral dans un haras de purs-sangs



REALITÉ DE LA RELATION GÉNOTYPE/PATHOTYPE

Recueil des souches

★ Avortements à HVE-1 De 2002 à 2005



PCR classique (PCR 1)
PCR consensuelle (PCR 2)

59 échantillons HVE 1 positifs



De 2006-2010

PCR temps réel (PCR 3 et PCR 4)

26 échantillons HVE 1 positifs



85 souches abortives

★ Autres pathologies à HVE-1



40 souches non abortives

REALITÉ DE LA RELATION GÉNOTYPE/PATHOTYPE

125 souches isolées en France entre 2002 et 2010

	Avortement	EMH	Syndrome respiratoire	Total
Neuropathogène ORF30 G₂₂₅₄	22	7	1	30
Non-neuropathogène ORF30 A₂₂₅₄	62	9	23	94
Total	85*	16	24	125

*un échantillon n'a pu être caractérisé

➔ **24% de souches neuropathogènes**
Des souches neuropathogènes sont détectés lors d'avortements
Des souches non neuropathogènes sont responsables d'EMH

Vir Vet Microbiol. 2010 Oct 20;145(3-4):329-33. Epub 2010 Apr 9.

Neuropathogenic and non-neuropathogenic variants of equine herpesvirus 1 in France.

Firminet B, Lelièvre A, Légarand L, Fautour G, Mizozaki F, Pénemuth F, Pénier G.

Animal Health Department, Research and Development Services, French Directorate Laboratory, 1 route de Rosel, Casen pèdix 4, France, a.firminet@ogv.fr

REALITÉ DE LA RELATION GÉNOTYPE/PATHOTYPE

Pas toujours de corrélation entre le génotype et les signes cliniques

Génotype G2254	Source	Proportion
	Vissani et al., 2009	7% (4/54) souches HVE 1 (avortement)
	Smith et al., 2010	8,9% (38/426) souches HVE 1 (avortement) 3,3% (1960s) à 14,4% (1990s) et 19,4% (2000-2006)
	Fritsche et Borchers, 2010	10,6% (7/66) souches HVE 1 (avortement)

Infections expérimentales ↔ Etudes de variants « de terrain »

Nuggent et al. 2006 5% (4/82) souches HVE 1 (avortement)

Autres facteurs : autres parties du génome viral, hôte (statut immunologique...), facteurs environnementaux

Nécessité de prendre les mesures sanitaires quelque soit le génotype

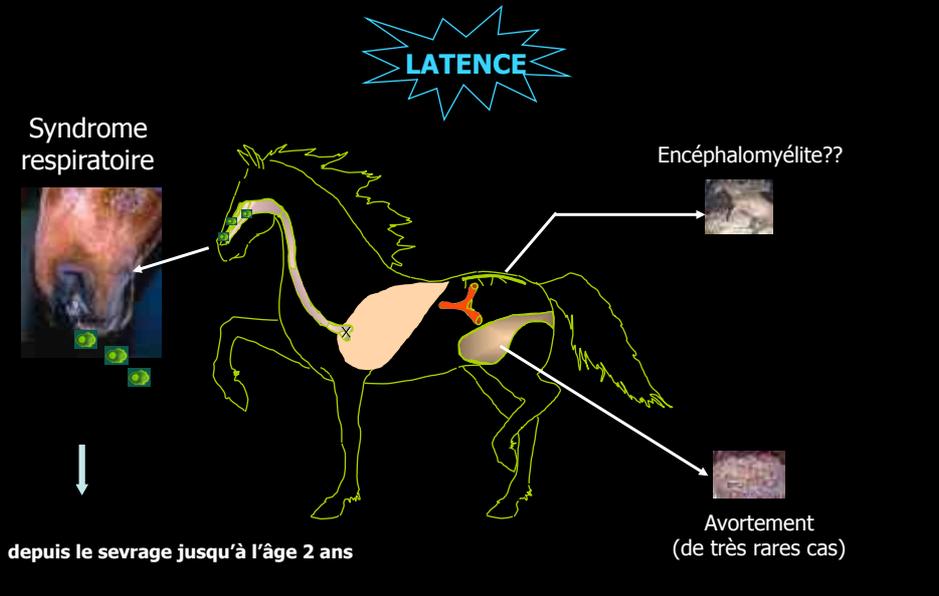
Relationship between equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy and viral genotype.
Friedman J, Cook BC, Foster G, Timoney EJ, Balshine E, et al. *Journal of Virology*. 2006;80(12):6111-6118.

Classification actuelle des Herpèsvirus



L'HERPÈSVIRUS EQUIN 4 : PATHOLOGIE(S) ASSOCIÉE(S)

Virus de la rhinopneumonie



Classification actuelle des Herpèsvirus

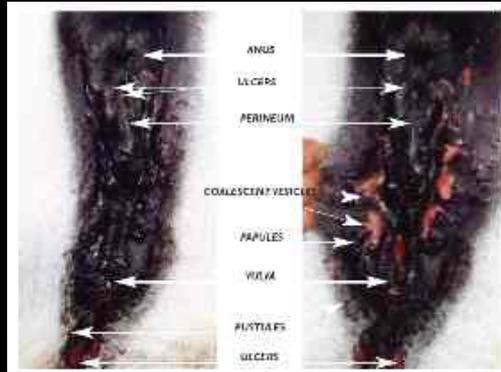


HVE 3 est responsable de l'exanthème coïtal équin

HVE 3 est responsable de l'exanthème coïtal équin

Signes cliniques de J2 à J10 après l'infection

Signes caractéristiques



N'incite pas à demander un diagnostic de confirmation

On peut imaginer une surveillance accrue dans le futur pour les raisons suivantes:

Inscription dans le *Code Of Practice du Horse Betting Levy Board* depuis 2010

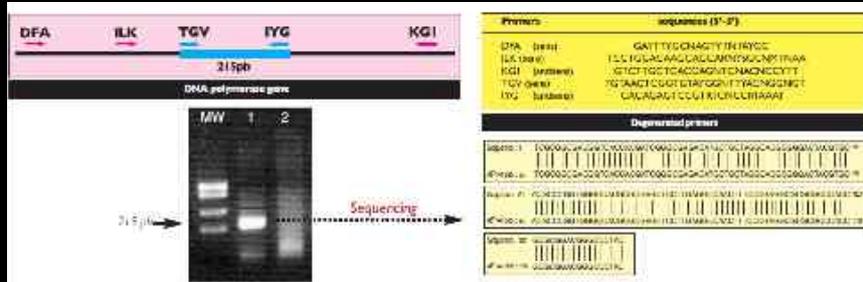
Échanges internationaux (semence, embryons, chevaux)

Meilleures connaissances de la pathologie

- ✦ Réactivation par un traitement aux corticostéroïdes (Barandeguy et al. 2008)
- ✦ Contamination par les voies respiratoires (Barandeguy et al. 2010)
- ✦ Il existe des juments infectées ne présentant pas de signes cliniques
- 2 juments ont présenté une phase de réactivation ré-excrétion
(Barandeguy et al. 2010)
- ✦ Contamination de juments par un étalon ne présentant pas de signes cliniques
(Brau et al. submitted)
- ✦ Risque élevé de contamination iatrogène (Barandeguy et al. 2010)

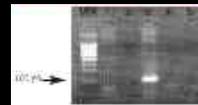
Outils de diagnostic performants (spécifique, sensible, rapide)

Outils de diagnostic performants (PCR)

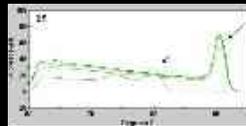


Cochard et al. 2002

D'après Van de Ven 1996



qPCR
(Sybergreen)



Brau et al., Submitted

Dynon et al., 2001

Glycoprotéine G

Kleiboeker et Chapman, 2004

DNA Packaging gene

Barrandeguy et al., 2008

Glycoprotéine G

Diversité des souches d'HVE 3

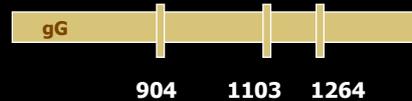
(Barrandeguy et al., 2010)

Pas de séquence complète répertoriée

Cible: fragment de la glycoprotéine G

➡ zones conservées + zones variables

✦ Trois substitutions nucléotidiques

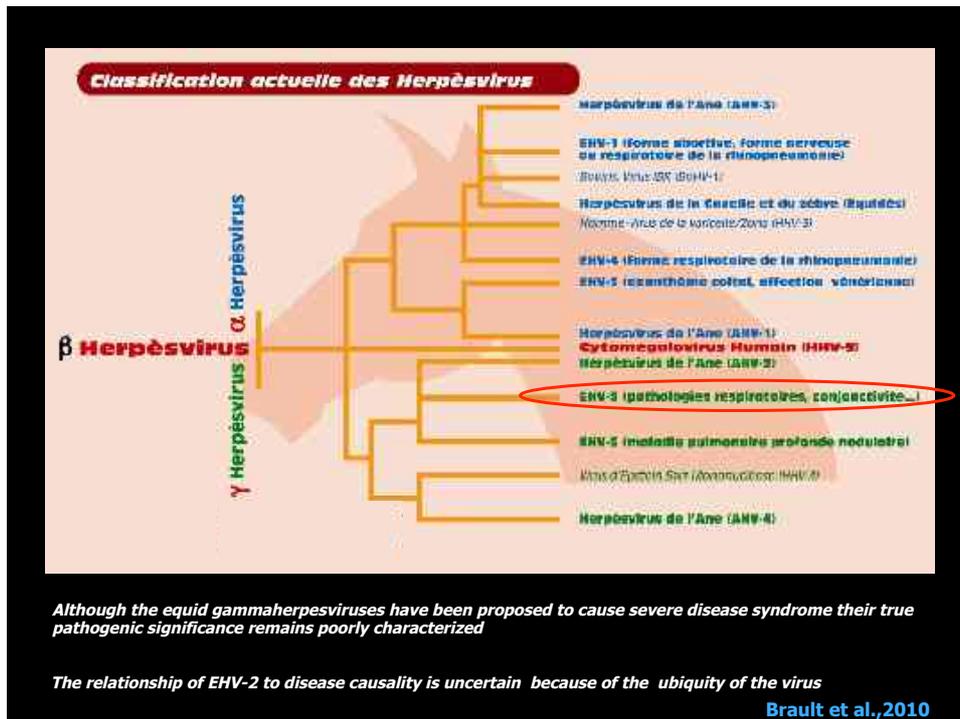


Codon type TAC : Australie
 Codon type AAT : Etats-Unis et Brésil
 Codon type CAG : Argentine
 Codon type ACT : Argentine

✦ Etude par digestion par endonucléases de restriction

Bam HI : 2 profils
Hind III : 2 profils
Eco RI : 2 profils

Pas de co-circulation décrite contrairement à ce qui est décrit pour HVE-1 et surtout les gammaherpèsvirus



Travaux de recherche sur les γ herpèsvirus: faits marquants

Table 3
Summary of the important landmarks in equine gamma-herpesvirus research. Fortier et al., 2009

Year	Theme of article (topic/production/issue study)	Reference	Country of origin of work	Comments
1962	Clinical case of unknown origin (foal)	Watterson and Watterson (1962)	Australia	First isolation of historical wild-type EBV strain from nasal discharge
1963 EHSV-1 EHSV-3	Prevalence (healthy horses)	Studdert and Pearce (1963)	USA	Leucocytes
1970	Pathophysiology, classification, prevalence (all ages)	Studdert et al. (1970)	Australia	Description of cell culture, genomic variation and first as a 'new pathogen'. Reference strains: EHV-2 (2.19/63) (and EHV-5)
1973	Pathophysiology, classification, prevalence (all ages)	Studdert et al. (1973)	Australia	First culture of EHV-1 and of wild type strain 7.111/67
EHV-8 AHV-7	Glycoprotein structure (domino)	Cuthbert and Studdert (1978)	Australia	Cross reaction with EHV-1 and EHV-4
Genetic herpes viruses	Classification (taxonomy)	Brewster et al. (1998)	Australia	Peripheral blood leucocytes
EHV-1 and EHV-2	Genomic variation	Agnes and Nickbarg (1994)	Australia	
EHSV-2	Genomic structure	Telford et al. (1995)	Australia	
EHV-1	Prevalence (periparturient foals) for leucocytes	Deutscher et al. (1996)	Australia	Peripheral blood leucocytes
EHV-3	Prevalence and diagnosis (adult and young horses)	Schachtel et al. (1996)	Switzerland	First isolation in Europe
EHV-1	Prevalence (adult)	Borchers et al. (1997)	Germany	Peripheral blood leucocytes
EHV-2	Pathogenesis (foals)	Kiess et al. (1997)	UK	Strain MK-2 (1991-9) 1999
EHSV-2	Pathogenesis (foals)	Kiess et al. (1997)	UK	Intra-nasal route
EHSV-5	Prevalence (hairs, secretions and adults)	Thomson et al. (1998)	New Zealand	
EHV-1	Prevalence (17 horses)	Itano et al. (1998)	New Zealand	Healthy animals and those with mild clinical signs (nasal discharge and enlarged lymph nodes)
EHV-1	Pathophysiology (27 adults)	Kerstan et al. (2001)	Germany	Carrier viraemia from animals with keratoconjunctivitis
EHV-1	Genomic variations	Itano et al. (2001)	New Zealand	MCP-1 receptor
EHV-2	Diagnosis	Borchers et al. (2001)	Sweden	USA
EHV-1	Pathophysiology (<45 days post-adoption, 35 stallions)	Itano et al. (2001, 03)	New Zealand	Clinically affected horses (nasal discharge, cough, enlarged lymph nodes and poor performance)
EHV-4 EHSV-4	Pathophysiology (stallions)	Kelchauer et al. (2002)	USA	Primary disease
EHV-1	Pathophysiology (foals)	Kelchauer et al. (2002)	Argentina	Young
EHV-2 and EHV-3	Pathophysiology (young and adult horses)	Red et al. (2006)	USA	Close association with EHV-2 and EHV-3. Virus circulation and genomic variations
EHV-2	Pathophysiology (adults)	Mudge et al. (2001)	USA	USA
EHV-1	Pathophysiology (adults)	Borchers et al. (2004, 05, 07)	Germany	Tendinitis cells in oral reservoir (conjunctival swabs)
EHV-1	Pathophysiology (adults)	Williams et al. (2007)	USA	Lower submucosa, pulmonary fibrosis

HVE 2

✦ Structure du virus

Virus de 184 kb

79 ORF codant 77 protéines

Dont certaines présentent une forte homologie avec des protéines de cellules eucaryotes

Ex: IL-10

✦ Pathologies associées

Kératoconjunctivite

Thein et Bohm 1976

Infection du système respiratoire

Nordengrahn et al, 1996

Epidémies sévères avec 100% de morbidité

Fu et al, 1986

T°C (38.5 – 39.5)

Avortements ?

Galosi et al., 2004

Léon et al., 2006

Smith et al., 2010

✦ Mais... le virus est retrouvé chez des animaux cliniquement sains

Studdert, 1974

Borchers et al. 1997

✦ Infection expérimentale

Borchers et al. 1998



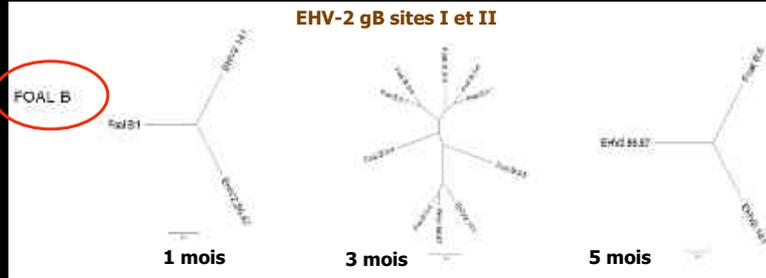
Conjunctivite, toux, écoulement nasal

Chez jeunes chevaux immunodéprimés

Genetic heterogeneity and variation in viral load during equid herpesvirus-2 infection of foals

Brault et al. 2010

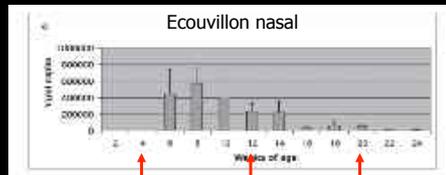
D'après Holloway et al., 2000



9 foals de 1 à 6 mois

T°C, Ecoulement nasal

Suivis régulièrement pendant 6 mois (qPCR)



Classification actuelle des Herpèsvirus



Virus de 179 kb

60% d'identité avec HVE 2 (nucléotide et acides aminés)

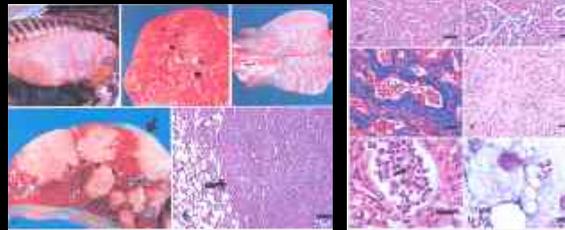
HVE 5: syndrome de fibrose pulmonaire nodulaire (EMPF)

- 24 chevaux
- Hyperthermie +/-
- Intolérance à l'exercice
- Fatigue...
- Radiographie avec densification pulmonaire organisées (nodules)
- Sg= Neutrophilie, fibrinogène ↑
- Histo; dépôt de collagène interstitiel, lumen avec PNN et macrophage (parfois corps d'inclusion nucléaire)

Vet J 2004; 176: 270-273

Equine Multinodular Pulmonary Fibrosis: A Newly Recognized Herpesvirus-Associated Fibrotic Lung Disease

R. J. WILLIAMS, B. MOSE, P. DE PIERA, A. LIU, A. WISS, D. C. BURR, J. CASWELL, C. JACKSON, N. E. ROBERTS, F. THOMPSON, M. A. SCOTT, R. D. THOMAS, K. L. S. A. YOUNG, AND S. R. BATES



TESTS PCR POUR LA DÉTECTION ET CARACTÉRISATION D'HVE 2 ET HVE 5

Table 2
Summary of the PCR detection methods for the equine herpesviruses sub-families and their target genes.

Viruses	Target gene and/or PCR used	Comments	Reference
EHV-2	Semi-nested PCR on gB	Reference strain (286)?	Telford et al. (1991)
EHV-5	gB		Agius et al. (1994)
EHV-1 and EHV-5	gB for EHV-2; Dehydrase; Kinase for EHV-5	Multiplex PCR	Reisler et al. (1995)
All gammaherpesviruses	DNA polymerase	Consensus PCR for Human and animal herpesviruses	van Duin et al. (1998)
EHV-2	Nested PCR/COB-H	Polymorphism of the second round products of the PCR	Borchers and Frolich (1997)
EHV-2	IL-10 analogue gene		Borchers et al. (1997)
EHV-2 and EHV-5	Capid protein gene and IL-10 analogue gene	Confirmation of oligonucleotide primers selected using the dimer frequency disparity method	Franchini et al. (1997)
EHV-5	gB		Widjaja et al. (1995)
All herpesviruses	DNA polymerase		Eliem et al. (1999)
AHV*	Consensus PCR	AHV-4 and 5	Kleboeker et al. (2002)
EHV-2 and EHV-5	PCR	gH	Neuhoff et al. (2002)
EHV-2	Nested PCR on gB		Budetta et al. (2002)
All gammaherpesviruses	DNA polymerase gene		Kleboeker et al. (2004)
EHV-1 and 5	gB	Approach of the genomic variations	Wang et al. (2003)
EHV-2 and EHV-5	E1-E5-ORF74-gB	Multiplex	Elzajj et al. (2007)
EHV-2 and EHV-5	Semi-nested PCR on gB	Approach of the genomic variations	Elzajj et al. (2007)
		Consensus PCR for gammaherpesviruses	Torfanian et al. (2008)

* Equine herpesviruses.
† Arterine herpesviruses.

Fortier et al., 2009

doi:10.1186/1745-2759-4-217-217 (pub 2009-11-2)

Genetic heterogeneity and variation in viral load during equid herpesvirus-2 infection of foals.

Fortier M, et al. J Infect Dis 2010; 201: 1689-1694

Source: Virus Diseases Laboratory, Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA 95616, USA

doi:10.1186/1745-2759-4-217-217 (pub 2009-11-2)

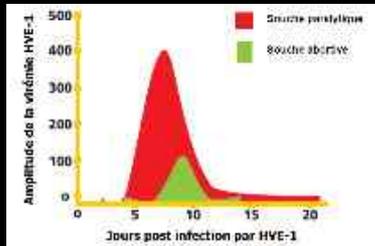
Quantification of Equid herpesvirus 2 DNA in clinical and necropsy specimens collected from a horse with equine multinodular pulmonary fibrosis.

Fortier M, et al. J Infect Dis 2010; 201: 1689-1694

Source: Virus Diseases Laboratory, Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA 95616, USA

CONCLUSION/DISCUSSION

Rôle de la mutation A/G 2254: Mythe ou réalité ?



Allen et Breathnach, 2006

Accession	Strain	GenBank
AF072701	AF072701	AF072701
AF072702	AF072702	AF072702
AF072703	AF072703	AF072703
AF072704	AF072704	AF072704
AF072705	AF072705	AF072705
AF072706	AF072706	AF072706
AF072707	AF072707	AF072707
AF072708	AF072708	AF072708
AF072709	AF072709	AF072709
AF072710	AF072710	AF072710
AF072711	AF072711	AF072711
AF072712	AF072712	AF072712
AF072713	AF072713	AF072713
AF072714	AF072714	AF072714
AF072715	AF072715	AF072715
AF072716	AF072716	AF072716
AF072717	AF072717	AF072717
AF072718	AF072718	AF072718
AF072719	AF072719	AF072719
AF072720	AF072720	AF072720
AF072721	AF072721	AF072721
AF072722	AF072722	AF072722
AF072723	AF072723	AF072723
AF072724	AF072724	AF072724
AF072725	AF072725	AF072725
AF072726	AF072726	AF072726
AF072727	AF072727	AF072727
AF072728	AF072728	AF072728
AF072729	AF072729	AF072729
AF072730	AF072730	AF072730
AF072731	AF072731	AF072731
AF072732	AF072732	AF072732
AF072733	AF072733	AF072733
AF072734	AF072734	AF072734
AF072735	AF072735	AF072735
AF072736	AF072736	AF072736
AF072737	AF072737	AF072737
AF072738	AF072738	AF072738
AF072739	AF072739	AF072739
AF072740	AF072740	AF072740
AF072741	AF072741	AF072741
AF072742	AF072742	AF072742
AF072743	AF072743	AF072743
AF072744	AF072744	AF072744
AF072745	AF072745	AF072745
AF072746	AF072746	AF072746
AF072747	AF072747	AF072747
AF072748	AF072748	AF072748
AF072749	AF072749	AF072749
AF072750	AF072750	AF072750
AF072751	AF072751	AF072751
AF072752	AF072752	AF072752
AF072753	AF072753	AF072753
AF072754	AF072754	AF072754
AF072755	AF072755	AF072755
AF072756	AF072756	AF072756
AF072757	AF072757	AF072757
AF072758	AF072758	AF072758
AF072759	AF072759	AF072759
AF072760	AF072760	AF072760
AF072761	AF072761	AF072761
AF072762	AF072762	AF072762
AF072763	AF072763	AF072763
AF072764	AF072764	AF072764
AF072765	AF072765	AF072765
AF072766	AF072766	AF072766
AF072767	AF072767	AF072767
AF072768	AF072768	AF072768
AF072769	AF072769	AF072769
AF072770	AF072770	AF072770
AF072771	AF072771	AF072771
AF072772	AF072772	AF072772
AF072773	AF072773	AF072773
AF072774	AF072774	AF072774
AF072775	AF072775	AF072775
AF072776	AF072776	AF072776
AF072777	AF072777	AF072777
AF072778	AF072778	AF072778
AF072779	AF072779	AF072779
AF072780	AF072780	AF072780
AF072781	AF072781	AF072781
AF072782	AF072782	AF072782
AF072783	AF072783	AF072783
AF072784	AF072784	AF072784
AF072785	AF072785	AF072785
AF072786	AF072786	AF072786
AF072787	AF072787	AF072787
AF072788	AF072788	AF072788
AF072789	AF072789	AF072789
AF072790	AF072790	AF072790
AF072791	AF072791	AF072791
AF072792	AF072792	AF072792
AF072793	AF072793	AF072793
AF072794	AF072794	AF072794
AF072795	AF072795	AF072795
AF072796	AF072796	AF072796
AF072797	AF072797	AF072797
AF072798	AF072798	AF072798
AF072799	AF072799	AF072799
AF072800	AF072800	AF072800

Nuggent et al., 2006

Faut-il attendre des réponses des nouvelles technologies (NGS) ?



Quelle est la part de l'hôte dans la réponse à l'infection?



Importance des études sur modèles cellulaires



REMERCIEMENTS



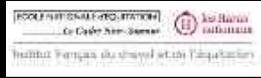
Pr F Freymuth



Dr B Wegge



REMERCIEMENTS



Merci de votre attention



Vétérinaires praticiens : Drs M. Foursin et J. Lissens