

INFECTIONS À HERPÈSVIRUS CHEZ LES RUMINANTS ET LES ÉLÉPHANTS

HERPESVIRUS INFECTIONS IN RUMINANTS AND ELEPHANTS

Par Étienne THIRY et Julien THIRY⁽¹⁾
(Communication présentée le 3 novembre 2011)

RÉSUMÉ

Dans l'ordre des *Herpesvirales*, la famille des *Herpesviridae* comprend de nombreux virus isolés de diverses espèces de ruminants et chez les éléphants. Les virus actuellement identifiés chez les ruminants appartiennent à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* dont fait partie l'herpèsvirus bovin 1, agent de la rhinotrachéite infectieuse bovine, et à la sous-famille des *Gammaherpesvirinae*, à laquelle appartient le virus alcélapin 1, virus du coryza gangreneux. Chez les éléphants, les virus appartiennent aux sous-familles *Beta-* et *Gammaherpesvirinae*. Les bêtaherpèsvirus sont responsables d'une maladie hémorragique mortelle observée de manière sporadique chez les éléphants de cirque et de parc zoologique.

Les herpèsvirus ont évolué sur une très longue période par co-spéciation avec leurs espèces hôtes. Le taux de substitutions nucléotidiques est très faible chez ces virus. Cependant, leur persistance à l'état latent et le taux important de recombinaison lors de co-infections sont des éléments déterminants de l'évolution des populations d'herpèsvirus.

Ces différents virus ne représentent vraisemblablement qu'une petite partie des herpèsvirus existant chez les ruminants et les éléphants dans la biosphère. À titre d'exemple, huit espèces d'herpèsvirus sont actuellement reconnues chez l'homme et l'on peut supposer la même diversité chez d'autres espèces de mammifères. La découverte virale, basée sur les nouvelles technologies moléculaires, ouvre de nouvelles perspectives, particulièrement liées à l'identification de nouvelles espèces virales non associées à des signes cliniques.

Mots-clés : herpèsvirus, ruminant, éléphant, classification, recombinaison, découverte virale.

SUMMARY

In the order Herpesvirales, the family Herpesviridae contains numerous viruses isolated from various ruminant species and from elephants. Viruses currently identified in ruminants belong to subfamily Alphaherpesvirinae, which includes bovine herpesvirus 1 responsible for infectious bovine rhinotracheitis, and subfamily Gammaherpesvirinae, which includes alcelaphine herpesvirus 1, causative agent of malignant catarrhal fever. Viruses isolated from elephants belong to the subfamilies Beta- and Gammaherpesvirinae. The betaherpesviruses cause a deadly hemorrhagic disease sporadically observed in elephants kept in circuses and zoos.

Herpesviruses evolved over a very long time period by cospeciation with their host species. The nucleotide substitution rate is very low. However two mechanisms are important for the evolution of herpesvirus populations: viral latent persistence and a high recombination rate.

There are probably many more herpesviruses infecting ruminants and elephants in the biosphere. For instance, eight herpesvirus species are currently recognised in the human species, and a similar diversity can be expected in other mammalian species. Viral discovery, based on new molecular technologies, opens new prospects, with the identification of new viral species not associated with clinical signs.

Key words: herpesvirus, ruminant, elephant, classification, recombination, virus discovery.

(1) Virologie vétérinaire et maladies virales animales, Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, Liège, Belgique.

INTRODUCTION

L'ordre des *Herpesvirales* renferme trois familles dont les *Herpesviridae*, qui comprennent notamment les virus de ruminants et d'éléphants. Trois sous-familles sont définies chez les *Herpesviridae* : les *Alpha*-, les *Beta*- et les *Gammaherpesvirinae* (Davison *et al.* 2009).

Les herpesvirus ont évolué sur une très longue période par co-spéciation avec leurs espèces-hôtes. Le faible taux de substitutions nucléotidiques de ces virus indique que d'autres mécanismes peuvent intervenir pour tirer profit des rares mutations ponctuelles favorables. La persistance du virus à l'état latent et le taux important de recombinaison lors de co-infections sont des éléments déterminants de l'évolution des populations d'herpesvirus. La latence permet de conserver un virus durant toute la vie de l'animal infecté et de le maintenir dans la population hôte. La recombinaison est un mécanisme d'échange de séquences génétiques favorable au partage de mutations favorables.

Les différents herpesvirus identifiés jusqu'à présent ne représentent vraisemblablement qu'une petite partie des herpesvirus existant chez les ruminants et les éléphants dans la biosphère. A titre d'exemple, huit espèces d'herpesvirus sont actuellement reconnues chez l'homme et l'on peut supposer la même diversité chez d'autres espèces de mammifères. La découverte virale (*virus discovery*), basée sur les nouvelles technologies moléculaires, ouvre de nouvelles perspectives particulièrement liées à l'identification de nouvelles espèces virales non associées à des troubles pathologiques.

Cette revue présente l'état actuel des connaissances sur des herpesvirus regroupés selon les espèces animales qu'ils infectent, ruminants et éléphants. Elle ne prend donc en compte qu'une petite partie de la diversité observée au sein de l'ordre des *Herpesvirales*.

MÉCANISMES D'ÉVOLUTION DES POPULATIONS D'HERPÈSVIRUS

Les virus à ADN se différencient de la plupart des virus à ARN par un taux faible de mutations ponctuelles. Cet élément essentiel de l'évolution est donc peu représenté chez les herpesvirus, virus à ADN et à multiplication intranucléaire. La réplication intranucléaire de l'ADN des herpesvirus et la machinerie complexe de réplication amènent à une activité de correction des erreurs très efficace, grâce à l'activité enzymatique de type exonucléase 3'-5' de l'ADN polymérase virale. Le faible taux de substitutions nucléotidiques a été estimé chez les herpesvirus à 3×10^{-8} par site et par an. Cette valeur est d'un ordre de grandeur supérieur au taux d'évolution des gènes nucléaires de mammifères, ce qui montre que les herpesvirus évoluent plus vite que leurs hôtes. Cependant, ce taux de mutations ponctuelles reste extrêmement faible lorsqu'il est comparé à de nombreux virus à ARN.

Des mécanismes complémentaires, tels la recombinaison, doivent donc contribuer à leur évolution (Thiry *et al.* 2005). Chez les alphaherpesvirus, la recombinaison homologue est le mécanisme le plus fréquent, bien que la recombinaison illégitime ait été aussi mise en évidence. Son rôle a probablement été sous-estimé, car des méthodes puissantes manquaient jusqu'à présent pour l'analyser. La recombinaison contribue à l'évolution des alphaherpesvirus, à la fois à long terme, depuis leur séparation des bêta- et gammaherpesvirus il y a 180 à 210 millions d'années et à court terme, pour créer une diversité qui pourrait être mise à contribution pour modifier la virulence des souches vaccinales ou échapper aux thérapeutiques antivirales (Muylkens *et al.* 2009).

La persistance des herpesvirus à l'état latent procure un mécanisme supplémentaire capable de conserver à long terme durant la vie de l'animal infecté, à la fois les virus présentant des mutations intéressantes, dans l'attente d'un accès de réactivation et d'un événement de recombinaison avec une autre souche virale, ainsi que les virus recombinants, dans l'attente de se disséminer dans la population-hôte (Thiry *et al.* 2007a).

La combinaison des événements de co-infection et de recombinaison suggère que des populations d'herpesvirus, et particulièrement d'alphaherpesvirus, sont des mosaïques de recombinants : ce phénomène est démontré *in vitro* en co-infection de culture de cellules par deux souches d'herpesvirus bovin 1 (*Bovine herpesvirus 1* ou BoHV1) distinctes mais étroitement apparentées, les sous-types 1 et 2 (Muylkens *et al.* 2009). La démonstration que les souches d'herpesvirus humain 1 isolées chez l'homme sont issues de multiples événements de recombinaison plaide en faveur d'un mécanisme, la recombinaison homologue, également présent chez les alphaherpesvirus animaux, même si les populations naturelles d'herpesvirus animaux n'ont pas encore été caractérisées (Bowden *et al.* 2004 ; Norberg *et al.* 2004).

HERPÈSVIRUS DE RUMINANTS

Comme les herpesvirus ont évolué avec leurs hôtes, des espèces virales définies sont associées à différentes espèces de ruminants et principalement des espèces domestiques qui ont été sujettes à plus d'études virologiques. Les herpesvirus infectant les ruminants appartiennent à deux sous-familles, les *Alpha*- et les *Gammaherpesvirinae*.

Les herpesvirus peuvent infecter une espèce à titre d'hôte principal, ou comme hôte accidentel, à cause d'un franchissement de la barrière d'espèce. Le virus de la maladie d'Aujeszky infecte occasionnellement les ruminants, mais les sources d'infection sont les suidés, hôtes naturels du virus. Les virus du coryza gangreneux sont naturellement hébergés de manière subclinique par les ovins (forme européenne) et les alcélaphins (forme africaine) ; l'infection accidentelle des bovins provoque une maladie mortelle. Dans ce dernier exemple, les hôtes principaux et accidentels sont tous des ruminants (Muylkens *et al.* 2010 ; Thiry 2007).

Un groupe d'alphaherpèsvirus de ruminants retient particulièrement l'attention. Il est unique parmi les *Herpesviridae*, car il renferme sept espèces virales, infectant dans la plupart des cas des espèces de ruminants différentes, étroitement apparentées entre elles. Ce sont, avec le virus prototype du groupe, le BoHV1, agent de la rhinotrachéite infectieuse bovine, le BoHV5, les herpesvirus de la chèvre, du cerf (*Cervus elaphus*), du renne (*Rangifer tarandus*), du wapiti (*Cervus elaphus nelsoni*) et du buffle d'eau (*Bubalus bubalis*) (Muylkens *et al.* 2007 ; Thiry *et al.* 2006, 2008b) (**tableau 1**).

L'encéphalite bovine à herpesvirus est provoquée par le BoHV5. Cette affection est peu fréquente et se présente souvent sous forme sporadique. Cependant, en Amérique du Sud, le virus cause des épidémies où des troupeaux entiers de veaux non immunisés sont atteints. La proche parenté du BoHV5 et du BoHV1 permet de comprendre la protection croisée conférée par une vaccination ou une infection antérieure par le BoHV1. Elle explique aussi l'incidence faible de l'infection à BoHV5 dans les pays où le BoHV1 est prévalent (Del Medico Zajac *et al.* 2010).

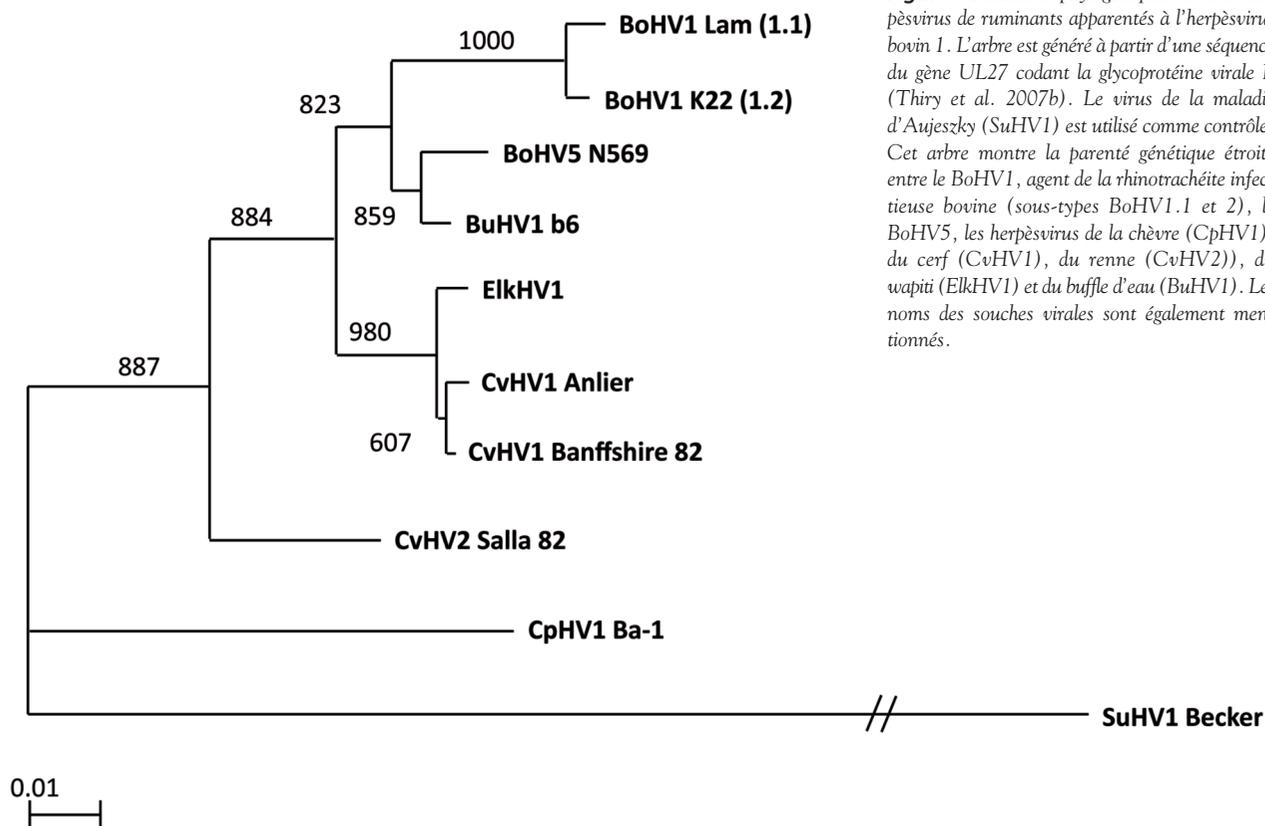
L'herpèsvirus de la chèvre (CpHV1) est surtout présent dans les régions méditerranéennes en Europe. Les relations antigé-

niques croisées avec BoHV1 sont à sens unique : en effet, les anticorps anti-BoHV1 neutralisent le CpHV1 plus efficacement que les anticorps anti-CpHV1 ne neutralisent le BoHV1. Cette observation peut être à la base d'un diagnostic différentiel (Thiry *et al.* 2008c).

L'herpèsvirus du cerf (CvHV1) a été isolé de maladies oculaires chez le cerf d'élevage. Il est surtout associé actuellement à des infections subcliniques, à la fois chez le cerf d'élevage et le cerf sauvage (Thiry *et al.* 2007b ; 2011). Les bovins sont très peu sensibles à l'infection par le CvHV1. Le virus est très peu excrété et ne persiste pas à l'état latent dans cette espèce hétérologue.

L'herpèsvirus du renne (CvHV2) provoque une infection génitale subclinique chez le renne. Il est associé à des avortements. Les bovins sont partiellement sensibles à l'infection nasale par ce virus (Das Neves *et al.* 2010).

L'herpèsvirus du wapiti (ElkHV1) provoque une infection génitale asymptomatique. Cet herpesvirus infecte les bovins de manière subclinique ; il y persiste à l'état latent et peut être réactivé par un traitement à la dexaméthasone (Thiry *et al.* 2008b) (**figure 1**).



COMMUNICATION

Sous-famille	Genre	Espèce virale	Espèce hôte (hôte accidentel)	Maladie
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Varicellovirus</i>	Bovine herpesvirus 1 (BoHV1)	Espèce bovine (chèvre, mouton)	Rhinotrachéite infectieuse bovine
		Bovine herpesvirus 5 (BoHV5)	Espèce bovine (chèvre, mouton)	Encéphalite bovine
		Cervid herpesvirus 1 (CvHV1)	Cerf [<i>Cervus elaphus</i>]	Maladie oculaire, infection subclinique
		Cervid herpesvirus 2 (CvHV2)	Renne [<i>Rangifer tarandus</i>] (espèce bovine)	Infection génitale subclinique
		Caprine herpesvirus (CpHV1)	Chèvre (espèce bovine)	Maladie génitale, maladie néonatale mortelle
		Bubaline herpesvirus 1 (BuHV1)	Buffle d'eau asiatique [<i>Bubalus bubalis</i>]	Infection génitale subclinique
		Elk herpesvirus 1 (ElkHV1)	Elk [<i>Cervus elaphus nelsoni</i>] (espèce bovine)	Infection génitale subclinique
		Suid herpesvirus 1 (SuHV1)	Porc, sanglier [<i>Sus scrofa</i>] (ruminants, carnivores)	Maladie d'Aujeszky, pseudorage
	Equid herpesvirus 9	Zèbre [<i>Equus quagga</i>] (Gazelle de Thomson [<i>Gazella thomsoni</i>])	Virus homologue à l'équid herpesvirus 1 ; encéphalite chez la gazelle. Hôte naturel probable : le zèbre (infection subclinique)	
<i>Simplexvirus</i>	Bovine herpesvirus 2 (BoHV2)	Espèce bovine, ruminants africains	Thélie infectieuse bovine, maladie d'Allerton (<i>pseudo-lumpy skin disease</i>)	
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Rhadinovirus</i>	Bovine herpesvirus 4 (BoHV4)	Espèce bovine, buffle africain [<i>Syncerus caffer</i>] (ruminants, douroucouli [<i>Aotus trivirgatus</i>], chat)	Infection subclinique, vulvovaginite, métrite post partum, avortement
	<i>Macavirus</i>	Ovine herpesvirus 2 (OvHV2)	Mouton (espèce bovine, cervidés, porc)	Coryza gangreneux (forme européenne) ; infection subclinique chez le mouton
		Alcelaphine herpesvirus 1 (AIHV1)	Gnou [<i>Connochaetes taurinus</i>] (espèce bovine)	Coryza gangreneux (forme africaine) ; infection subclinique chez le gnou
		Alcelaphine herpesvirus 2 (AIHV2)	Bubale roux [<i>Alcelaphus buselaphus</i>], topi [<i>Damaliscus lunatus</i> ou <i>korrugum</i>] (espèce bovine)	Coryza gangreneux atypique (non mortel dans l'espèce bovine)
		Caprine herpesvirus 2 (CpHV2)	Chèvre (espèce bovine, cervidés)	Coryza gangreneux chez les hôtes hétérologues (moins virulent que les virus coryza gangreneux classiques)
		Hippotragine herpesvirus 1 (HipHV1)	Antilope chevaline [<i>Hippotragus equinus</i>]	Infection subclinique
		Bovine herpesvirus 6 (BoHV6)	Espèce bovine	Herpèsvirus lymphotrope bovin, infection subclinique, peut-être impliqué dans des métrites <i>post partum</i>
<i>Virus non assigné dans la famille</i>		Ovine herpesvirus 1 (OvHV1)	Mouton	Herpèsvirus associé à l'adénomatose pulmonaire ovine

Tableau 1 : Herpèsvirus de ruminants.

HERPÈSVIRUS D'ÉLÉPHANTS

Le premier herpesvirus d'éléphant identifié était associé à des nodules pulmonaires chez des éléphants d'Afrique (*Loxodonta africana*) (McCully *et al.* 1971). Un virus identique a été isolé de cas fatals chez des éléphants d'Asie. Ultérieurement, ce virus a été nommé *elephantid herpesvirus 2* (EIHV2). Un autre herpesvirus fut ensuite associé à des papillomes cutanés chez l'éléphant d'Afrique (Jacobson *et al.* 1986) ; ce virus est semblable à celui qui est responsable de la maladie mortelle observée de manière prédominante dans l'espèce asiatique et particulièrement chez les jeunes animaux : il est dénommé EIHV1 (Richman *et al.* 1999 ; Welleham *et al.* 1998). Une troisième espèce d'herpesvirus a été récemment étudiée chez des éléphants d'Asie (Garner *et al.* 2009). Ces trois herpesvirus sont endothéliotropes (*elephant endotheliotropic herpesvirus* ; EEHV) et appartiennent au genre *Proboscivirus* (προβοσκιζ : trompe d'éléphant) dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae* (Davison *et al.* 2009).

Des gammaherpesvirus ont été mis en évidence dans des prélèvements conjonctivaux et parfois génitaux d'éléphants d'Asie (EIHV3, EIHV4, EIHV5) et d'Afrique (EIHV6) (Welleham *et al.* 2008). Ils ne sont pas associés à une maladie ou à des lésions particulières.

L'infection par l'EIHV1 est un problème de santé extrêmement grave pour l'éléphant d'Asie, espèce en danger. Seuls deux cas fatals d'herpesvirose, tous deux dus à l'EIHV2, ont été observés chez l'autre espèce, l'éléphant d'Afrique. Le virus ne peut pas être isolé ni cultivé en culture de cellules. L'infection peut être transmise de manière subclinique, ce qui se manifeste par une prévalence élevée d'animaux séropositifs en bonne santé (McCully *et al.* 1971). C'est aussi une indication de la persistance du virus à l'état latent.

Une quarantaine de cas mortels d'infection par EIHV1 ont été recensés jusqu'à maintenant. Ils atteignent des animaux juvéniles ou de jeunes adultes en captivité. La maladie évolue rapidement vers la mort en un à sept jours. Les animaux atteints sont léthargiques, présentent un œdème généralisé de la tête et des membres, des ulcères buccaux, de la cyanose de la langue et de la tachycardie. De la lymphopénie et de la thrombocytopenie sont également observées. À l'examen nécropsique, les tissus atteints sont le cœur, la langue, le foie et le gros intestin ; le virus provoque la lyse des cellules endothéliales (Richman *et al.* 2000).

Dans deux cas récemment décrits, un nouvel herpesvirus endothéliotrope (dénommé EEHV3) se caractérise par des lésions hémorragiques de la médullaire rénale, un tropisme pour des vaisseaux sanguins de diamètre plus grand que celui des capillaires, des lésions des vaisseaux sanguins de la rétine et une maladie hémorragique mortelle (Garner *et al.* 2009).

Malgré le faible nombre d'animaux échantillonnés, sept herpesvirus ont donc été identifiés dans les deux espèces d'éléphants, ce qui suggère une incidence élevée d'infection. De façon surprenante, aucun n'appartient à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* qui est pourtant bien représentée dans de nombreuses autres espèces de mammifères.

LES HERPÈSVIRUS, UN MONDE VIRAL À DÉCOUVRIR

Les herpesvirus de ruminants n'ont pas encore fait l'objet d'enjeux de médecine comparée, au contraire des virus porcins. Le concept de xénogreffes à usage humain au départ de tissus porcins a généré une recherche ciblée sur les agents pathogènes présents chez les suidés. Plusieurs herpesvirus, ignorés jusqu'alors, ont été identifiés, principalement par des méthodes d'amplification génique employant des amorces nucléotidiques dégénérées ciblant des séquences du gène de l'ADN-polymérase particulièrement bien conservées parmi les herpesvirus. Des nouveaux gammaherpesvirus de suidés ont été mis en évidence (par exemple, Ehlers *et al.* 1999).

La même recherche, utilisant les outils les plus avancés de la découverte virale (*virus discovery*), augmenterait à coup sûr le nombre d'espèces d'herpesvirus connues, notamment chez les ruminants. Une telle approche a d'ailleurs permis la détection d'autres herpesvirus chez les éléphants : les EIHV3, 4, 5 et 6 (Welleham *et al.* 2008). Il restera alors à déterminer le rôle pathologique éventuel de ces nouveaux virus.

La création récente de l'ordre des *Herpesvirales* montre aussi que la classification de ces virus est une œuvre en constante évolution qui doit servir surtout à parler un langage scientifique commun et non à enfermer les herpesvirus dans un carcan trop étroit qui ne refléterait que pauvrement leur grande diversité (Thiry *et al.* 2008a).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Dr D. Thiry et Mme C. Espert-Sanchez pour l'édition attentive du manuscrit. Ce travail est financé en partie par le projet VIRORISK, politique scientifique belge, programme « Science pour un développement durable » (contrat SD/CL/09).

BIBLIOGRAPHIE

- Bowden, R., Sakaoka, H., Donnelly, P., Ward, R. 2004. High recombination rate in herpes simplex virus type 1 natural populations suggests significant co-infection. *Infect Genet Evol.* 4: 115-123.
- das Neves, C., Rot, S., Rimstad, E., Thiry, E., Tryland, M. 2010. Cervid herpesvirus 2 infection in reindeer: a review. *Vet Microbiol.* 143: 70-80.
- Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G.S., McGeoch, D.J., Minson, A.C., Pellett, P.E., Roizman, B., Studdert, M.J., Thiry, E. 2009. The Order *Herpesvirales*. *Virology Division News. Arch Virol.* 154: 171-177.
- Del Médico, Zajac, M.P., Ladelfa, M.F., Kotsias, F., Muylkens, B., Thiry, J., Thiry, E., Romera, S.A. 2010. Biology of bovine herpesvirus 5. *Vet J.* 184: 138-145.
- Ehlers, B., Ulrich, S., Goltz, M. 1999. Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gammaherpesviruses. *J Gen Virol.* 80: 971-978.
- Garner, M.M., Helmick, K., Ochsenreiter, J., Richman, L.K., Latimer, E., Wise, A.G., Maes, R.K., Kiupel, M., Nordhausen, R.W., Zong, J.C., Hayward, G.S. 2009. Clinico-pathologic features of fatal disease attributed to new variants of endotheliotropic herpesviruses in two Asian elephants (*Elephas maximus*). *Vet Pathol.* 46: 97-104.
- Jacobson, E.R., Sundberg, J.P., Gaskin, J.M., Kollias, G.V., O'Banion, M.K., 1986. Cutaneous papillomas associated with a herpesvirus-like infection in a herd of captive African elephants. *J Am Vet Med Assoc.* 189: 1075-1078.
- McCully, R.M., Basson, P., Pienaar, J.G., Erasmus, B.J., Young, E., 1971. Herpes nodules in the lung of the African elephant (*Loxodonta africana*) Blumenbach 1797. *Onderstepoort J Vet Res.* 38: 225-236.
- Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schynts, F., Thiry, E. 2007. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Res.* 38: 181-209.
- Muylkens, B., Farnir, F., Meurens, F., Schynts, F., Vanderplasschen, A., Georges, M., Thiry, E. 2009. Co-infection with two closely related alphaherpesviruses results in a highly diversified recombination mosaic displaying negative genetic interference. *J Virol.* 83: 3127-3137.
- Muylkens, B., Thiry, J., Thiry, E. 2010. Ruminant herpesviruses. In *Infectious and Parasitic Diseases of Livestock* (ed. P.-C. Lefèvre, J. Blancou, R. Chermette, G. Uilenberg) pp. 445-447, Editions Lavoisier, Paris.
- Norberg, P., Bergström, T., Rekabdar, E., Lindh, M., Liljeqvist, J.A. 2004. Phylogenetic analysis of clinical herpes simplex virus type 1 isolates identified three genetic groups and recombinant viruses. *J Virol.* 78: 10755-10764.
- Richman, L.K., Montali, R.J., Garber, R.L., Kennedy, M.A., Lehnhardt, J., Hildebrandt, T., Schmitt, D., Hardy, D., Alcendor, D.J., Hayward, G.S. 1999. Novel endotheliotropic herpesviruses fatal for Asian and African elephants. *Science* 283:1171-1176.
- Richman, L.K., Montali, R.J., Cambre, R.C., Schmitt, D., Hardy, D., Hildbrandt, T., Bengis, R.G., Hamzeh, F.M., Shahkolahi, A., Hayward, G.S. 2000. Clinical and pathological findings of a newly recognized disease of elephants caused by endotheliotropic herpesviruses. *J Wildl Dis.* 36: 1-12.
- Thiry, E. 2007. *Virologie clinique des ruminants*, 2^e édition. Editions du Point vétérinaire, Reuil-Malmaison, France.
- Thiry, E., Meurens, F., Muylkens, B., Mc Voy, M., Gogev, S., Thiry, J., Vanderplasschen, A., Epstein, A., Keil, G.M., Schynts, F. 2005. Recombination in alphaherpesviruses. *Rev. Med Virol.* 15: 89-103.
- Thiry, E., Meurens, F., Schynts, F., Thiry, J., Muylkens, B. 2007a. La recombinaison, moteur de diversité chez les alphaherpèsvirus, a de profondes implications médicales. *Bull Acad Roy Méd.* 168: 371-380.
- Thiry, E., Dal Pozzo, F., Muylkens, B., Thiry, J., Mauroy, A., Mathijs, E., Scipioni, A., Zicola, A. 2008a. Spécificité et diversité virales: implications en médecine vétérinaire. *Bulletin GTV hors-série*, 11-19.
- Thiry, J., Keuser, V., Muylkens, B., Meurens, F., Gogev, S., Vanderplasschen, A., Thiry, E. 2006. Ruminant alphaherpesviruses related to bovine herpesvirus 1. *Vet Res.* 37: 169-190.
- Thiry, J., Widén, F., Grégoire, F., Linden, A., Belák, S., Thiry, E. 2007b. Isolation and characterisation of a ruminant alphaherpesvirus closely related to bovine herpesvirus 1 in a free-ranging red deer. *BMC Vet Res.* 3: 26.
- Thiry, J., Muylkens, B., Thiry, E. 2008b. Infectious bovine rhinotracheitis and the epidemiological role of the other ruminant species. *Hung. Vet J.* 130, suppl. 1: 114-121.
- Thiry, J., Saegerman, C., Chartier, C., Mercier, P., Keuser, V., Thiry, E. 2008c. Serological evidence of caprine herpesvirus 1 infection in Mediterranean France. *Vet Microbiol.* 128: 261-268.
- Thiry, J., Dams, L., Muylkens, B., Thiry, E. 2011. Isolation of cervid herpesvirus 1 from the genital tract of a farmed red deer in Northern France. *Vet J.* 187: 282-283.
- Wellehan, J.F., Johnson, A.J., Childress, A.L., Harr, K.E., Isaza, R. 2008. Six novel gamma-herpesviruses of Afrotheria provide insight into the early divergence of the Gammaherpesvirinae. *Vet Microbiol.* 127: 249-57.