

Recherche de Virus Emergents : Nouveaux Herpèsvirus et Rétrovirus de Primates non Humains

Antoine Gessain, Vincent Lacoste et Laurent Meertens

*Unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Département d'EEMI,
Institut Pasteur, Paris*

Ces dernières années ont vu émerger ou ré-émerger de nombreux virus et maladies associées qui posent pour certaines des problèmes majeurs de santé publique (VIH/SIDA, hépatite C...). Il peut s'agir de maladie récurrente/résurgente due à un virus connu mais ayant "muté" (nouveaux variants des virus influenzae) ou de maladies humaines connues dont l'agent étiologique a été récemment découvert (hépatite transfusionnelle et virus de l'hépatite C ou paraparésie spastique tropicale et HTLV-1) ou enfin de maladies nouvelles chez l'homme dues à des agents viraux présents chez l'animal (zoonoses). En effet, l'importance des phénomènes de transmission inter-espèces, en particulier à partir de virus de rongeurs ou de primates non humains, dans l'émergence de ces maladies a été amplement démontrée par de nombreux exemples récents (SIV/VIH, Hantavirus et syndrome pulmonaire, Nipah et Hendravirus et encéphalites...).

Les techniques classiques de virologie (culture ou co-culture de cellules potentiellement infectées, recherche de effet cytopathogène, microscopie électronique, détection de reverse transcriptase) ont permis d'isoler et/ou de détecter de nombreux nouveaux virus (VIH/SIV, HTLV/STLV,...). Cependant, plus récemment, des méthodes moléculaires (banque génomique, "representational differential analysis", utilisation d'amplimères dégénérés,...) ont permis de mettre en évidence de nombreux virus dont certains restent très difficiles à cultiver (hépatite C, HHV-8...).

Dans cette optique, notre groupe a développé, depuis plusieurs années, des projets visant à détecter et à caractériser de nouveaux rétrovirus et herpèsvirus chez des primates humains et non humains. Nous nous sommes principalement basés sur des techniques d'amplification génomique *in vitro* (PCR), utilisant soit des amplimères consensus ciblant des petites régions (120/250 bp) très conservées du gène *tax* pour les HTLV/STLV, soit des amplimères consensus et dégénérés permettant d'amplifier une région très conservée du gène de l'ADN polymérase virale pour les herpèsvirus. Dans le cadre des STLV, nous avons tout d'abord présélectionné la population de primates à étudier au niveau moléculaire. Pour cela, les animaux ont été testés au niveau sérologique par une technique de dépistage permettant de détecter des anticorps, dirigés principalement contre les antigènes gag, croisant avec les souches prototypes des HTLV-1 et 2. Ces études, qui ont porté sur une série de plus de 1200 primates non humains de l'ancien monde, nous ont ainsi permis de découvrir de nombreux variants moléculaires de STLV^[1,2] avec en particulier la mise en évidence et la caractérisation moléculaire (séquence complète) de plusieurs nouveaux STLV-3 chez des singes d'Afrique)^[3,4] Ces virus sont endémiques dans plusieurs espèces de singes (*Papio* et *Cercocebus*...) ayant une large distribution en Afrique et vivant dans des écosystèmes variés (forêt dense, désert, et savane arborée). Etant donné que de nombreuses transmissions inter-espèces sont à l'origine de la plupart des sous-types moléculaires d'HTLV-1 chez l'homme, la présence de ces STLV-3 chez des singes, souvent en contact avec des hommes, suggère la présence potentielle de ce type de virus dans des populations humaines en particulier en Afrique. Dans le domaine des herpèsvirus, nous avons pu détecter et partiellement caractériser plus de 10 nouveaux virus dont les équivalents de l'HHV-8 (*gamma-2 herpesvirinae*) chez les chimpanzés,^[5,6] les gorilles,^[5] les drills^[7] et les mandrills.^[7] La mise en évidence d'un herpèsvirus de chimpanzés dans le groupe des *hadinovirus* 2

(RV2), associée à la notion de co-évolution des herpesvirus en fonction de l'espèce, suggère très fortement la présence d'un herpesvirus humain dans le groupe des RV2.^[6] Des virus proches de l'EBV et de l'HHV-6 sont par ailleurs en cours de caractérisation en particulier chez les chimpanzés.

Ces travaux devraient permettre de développer de nouveaux outils moléculaires nécessaires à la recherche et à la détection de nouveaux rétrovirus et herpesvirus potentiellement présents chez l'homme. Cette recherche pourrait être initialement ciblée dans des populations à risque que sont, en particulier, les patients immunodéprimés dont les transplantés mais aussi dans des populations humaines vivant dans des zones endémiques pour certains de ces rétrovirus simiens.

Références

1. Meertens L, et al. Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel STLV-1 from Africa: close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology* 2001; 287: 275-85
2. Nerrienet E, et al. Molecular epidemiology of STLV in wild-caught monkeys and apes from Cameroon: a new STLV-1, related to HTLV subtype F, in a *Cercocebus agilis*. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 12): 2973-7
3. Meertens L, et al. Complete sequence of a novel highly divergent STLV from wild-caught red-capped mangabeys (*Cercocebus torquatus*) from Cameroon: a new PTLV-3 subtype. *J Virol* 2002; 76: 259-68
4. Meertens L & Gessain A. Divergent simian T-cell lymphotropic virus type 3 (STLV-3) in wild-caught *Papio hamadryas papio* from Senegal: widespread distribution of STLV-3 in Africa. *J Virol* 2003 ;77:782-9
5. Lacoste V, et al. KSHV-like herpesviruses in Chimps and Gorillas. *Nature* 2000; 407: 151-152
6. Lacoste V, et al. A novel gamma-2 herpesvirus of the rhadinovirus 2 lineage in Chimpanzees. *Genome Res* 2001; 11(9): 1511-9
7. Lacoste V, et al. Simian homologues of human gamma-2 and betaherpesviruses in Mandrill and Drill monkeys. *J Virol* 2000; 74: 11993-9