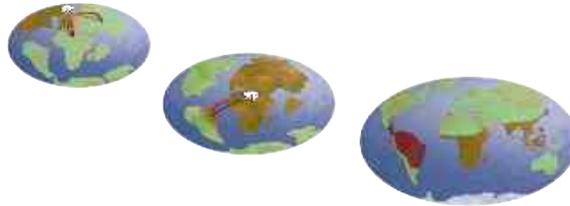




Herpèsvirus de Primates

Vincent Lacoste

Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes
Institut Pasteur de la Guyane



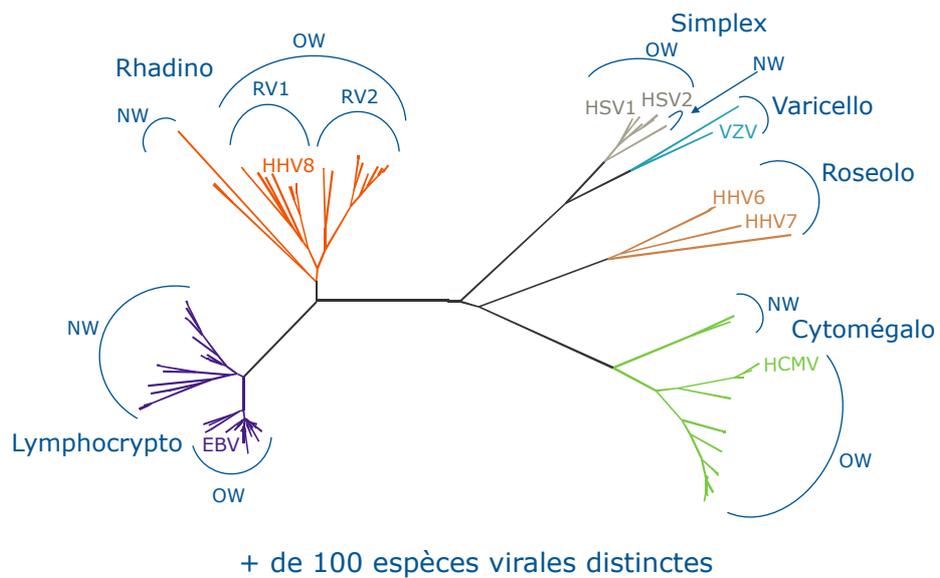
Académie vétérinaire de France - Pathologie comparée des Herpèsviroses – 3 Novembre 2011

Structure Taxonomique de l'ordre Herpesvirales

Famille	Sous-famille	Genre	Espèces
<i>Alloherpesviridae</i>		<i>Batrachovirus</i>	<i>Ranid herpesvirus 1</i>
		<i>Cyprinivirus</i>	<i>Cyprinid herpesvirus 3</i>
		<i>Ictalurivirus</i>	<i>Ictalurid herpesvirus 1</i>
		<i>Salmonivirus</i>	<i>Salmonid herpesvirus 1</i>
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Iltovirus</i>	<i>Gallid herpesvirus 1</i>
		<i>Mardivirus</i>	<i>Gallid herpesvirus 2</i>
		<i>Simplexvirus</i>	<i>Human herpesvirus 1</i>
		<i>Varicellovirus</i>	<i>Human herpesvirus 3</i>
	<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Human herpesvirus 5</i>
		<i>Muromegalovirus</i>	<i>Murid herpesvirus 1</i>
		<i>Proboscivirus</i>	<i>Elephantid herpesvirus 1</i>
		<i>Roseolovirus</i>	<i>Human herpesvirus 6</i>
	<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	<i>Human herpesvirus 4</i>
		<i>Macavirus</i>	<i>Alcelaphine herpesvirus 1</i>
<i>Percavirus</i>		<i>Equid herpesvirus 2</i>	
<i>Rhadinovirus</i>		<i>Saimiriine herpesvirus 2</i>	
<i>Malacoherpesviridae</i>		<i>Ostreavirus</i>	<i>Ostreid herpesvirus 1</i>

Herpèsvirus de primates reconnus par l'ICTV

Phylogénie des Herpèsvirus de primates



La stratégie « CODEHOP »

CQnsensus DEgenerate Hybrid Oligonucleotide Primers

Choix d'une famille virale



Identification d'un gène conservé



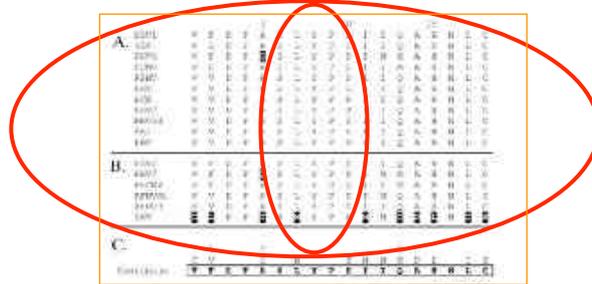
BLAST/NCBI

Obtention des séquences protéique



blockMaker/ClustalW

Identification de motifs conservés



Détermination de primers « CODEHOP »

LOGO:



Motif:

Y M V C G G P P C Q G

CODEHOP: 5' TAT ATG GTT TGT GGA GGA CCT | CC

A
C
G
T

 TC

C
T

 CA

A
G

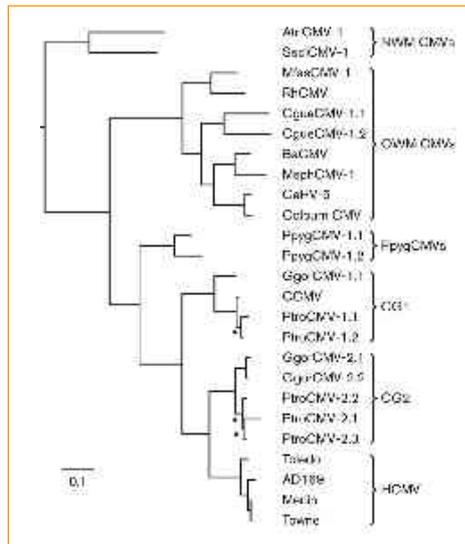
 GG 3'

5' Consensus Clamp

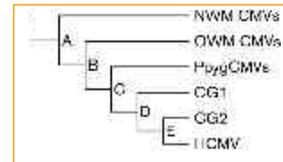
3' Degenerate Core

<http://dbmi-icode-01.dbmi.pitt.edu/i-codehop-context/Welcome>

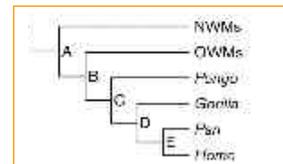
Phylogénie des Cytomégalovirus



d'après Leendertz *et al.*, 2009



Virus



Hôtes

γ 1-herpesvirinae de primates ...

Abbréviations	Nom commun	Découverte	Hôtes	References
EBV	Epstein-Barr Virus (Human herpesvirus 4: HHV-4)	1964	Homme	Epstein <i>et al.</i>)1964(
HV pan	Herpesvirus pan (Pongine herpesvirus 1)	1968	Chimpanzé commun <i>Pan troglodytes</i>	Landon <i>et al.</i>)1968(
HV papio	Herpesvirus papio (Cercopithecine herpesvirus 12: CeHV12)	1974	Babouin <i>Papio sp.</i>	Lapin <i>et al.</i>)1974(
HV pongo	Herpesvirus pongo (Pongine herpesvirus 12)	1977	Orang-outan <i>Pongo sp.</i>	Rasheed <i>et al.</i>)1977(
HV gorilla	Herpesvirus gorilla (Pongine herpesvirus 3)	1979	Gorille des plaines <i>Gorilla gorilla gorilla</i>	Neubauer <i>et al.</i>)1979(
CeHV14	Cercopithecine herpesvirus 14	1980	Singe vert africain <i>Chlorocebus aethiops</i>	Bocker <i>et al.</i>)1980(
Cyno EBV	Cynomolgus EBV	1981	Macaque crabier <i>Macaca fascicularis</i>	Heberling <i>et al.</i>)1981(
CeHV15	Cercopithecine herpesvirus 15 (Rhesus EBV)	1986	Macaque rhesus <i>Macaca mulatta</i>	Rangan <i>et al.</i>)1986(
CalHV3	Callitrichine herpesvirus 3	2000	Ouistiti à toupet blanc <i>Callithrix jacchus</i>	Ramer <i>et al.</i> (2000)

HHV-8 et γ 2-Herpesvirinae de Primates non-humains

<u>1968</u> : <i>Herpesvirus Saimiri (HVS)</i>	<i>Singe écureuil</i> <i>Melendez et al. Lab. Anim. Care 18: 374-81</i>
<u>1974</u> : <i>Herpesvirus Ateles (HVA)</i>	<i>Singe araignée</i> <i>Falk et al. Int. J. Cancer 14: 473-82</i>
<u>1994</u> : HHV8	<i>Homme</i> <i>Chang et al. Science 265: 1865-69</i>
<u>1997</u> : <i>RFHVMm and RFHVMn</i>	<i>Macaque</i> <i>Rose et al. J. Virol. 71: 4138-44</i>
<u>1997</u> : <i>RRV</i>	<i>Macaque</i> <i>Desrosiers et al. J. Virol. 71: 9764-69</i>
<u>2000</u> : <i>ChRV1 and ChRV2</i>	<i>Singe vert</i> <i>Greensill et al. J. Virol. 74: 1572-77</i>
<u>2000</u> : <i>MneRV2</i>	<i>Macaque</i> <i>Schultz et al. J. Virol. 74: 4919-28</i>



Le paradigme sur les γ -herpesvirinae

Jusqu'en 1994, les LCVs n'avaient été trouvés que chez l'homme et les primates de l'ancien monde alors que seuls les primates du nouveau monde semblaient être porteurs de RVs.

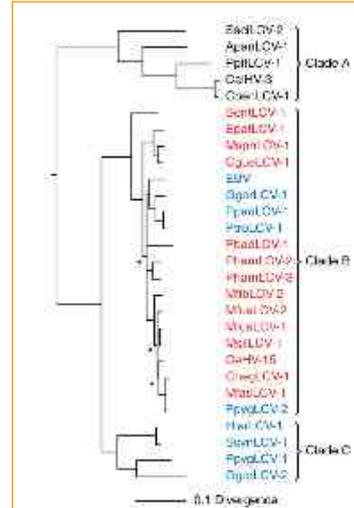


La séparation entre l'ancien et le nouveau monde a conduit à des changements drastiques dans l'évolution des *Gammaherpesvirinae*.

Phylogénie des *Lymphocryptovirus*

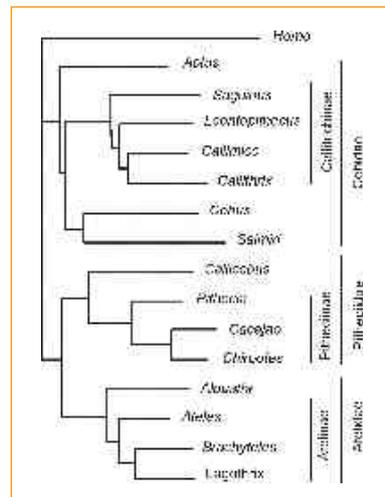
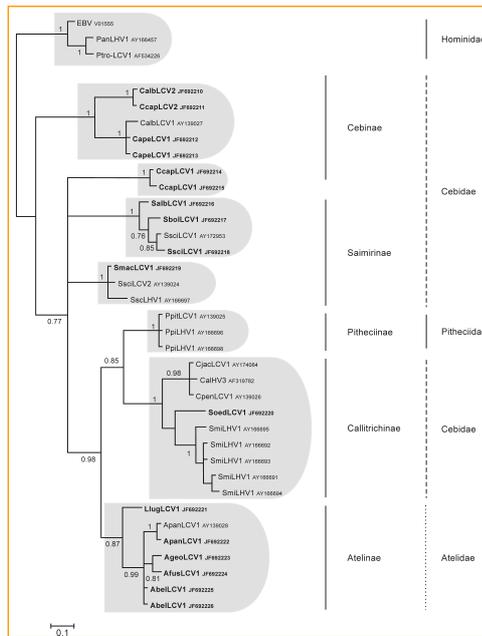


d'après Ehlers *et al.*, 2003



d'après Ehlers *et al.*, 2010

γ 1-Herpesvirinae de Primates du Nouveau Monde

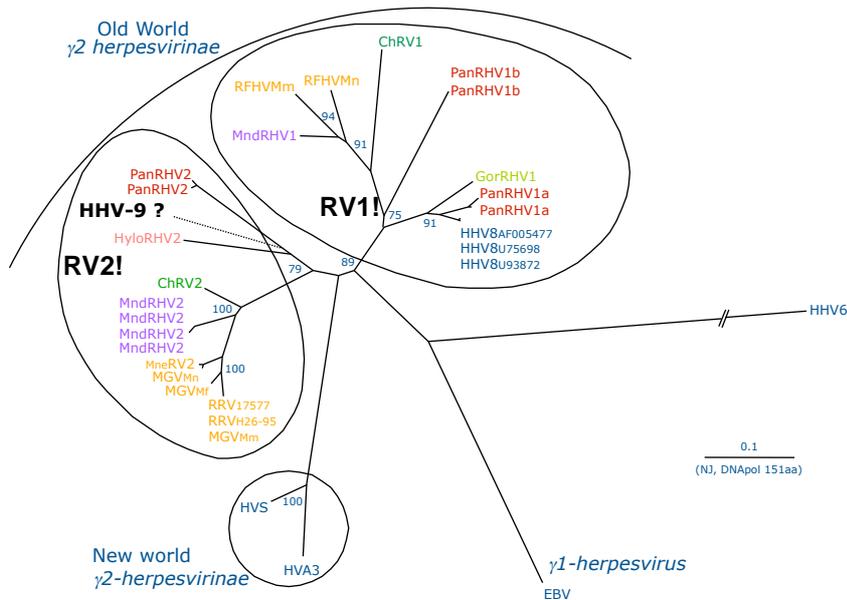


Reconstruction phylogénétique basée sur l'analyse de 4 gènes (ϵ -globuline, G6PD, β 2-microglobuline, IRBP) d'après Schrago *et al.*, 2007.



Lymphocryptovirus de singes écureuils

Arbre phylogénétique des $\gamma 2$ -Herpesvirinae



Modes de transmission

Horizontale (à partir de porteurs sains)
de la mère au(x) petit(s) ou entre juvéniles
via les fluides corporels (salives, urines)
avant l'âge de 2-3 ans

Propagation varie d'un virus à l'autre
Dépendante : caractéristiques comportementales de l'espèce
des conditions de captivité
autres facteurs

En captivité, à l'âge adulte, la majorité des primates sont
infectés par différents virus

Pathogénèse des herpèsvirus

Chez l'hôte naturel:	infection paucisymptomatique maladies bénignes
Chez l'hôte immunodéprimé:	forte morbidité/mortalité
Chez l'hôte non naturel:	accentuation de la virulence
Le spectre des maladies est large :	éruption cutanée infection du SNC lymphome

Transmission non expérimentale, « accidentelle » (primates non humains en captivité)

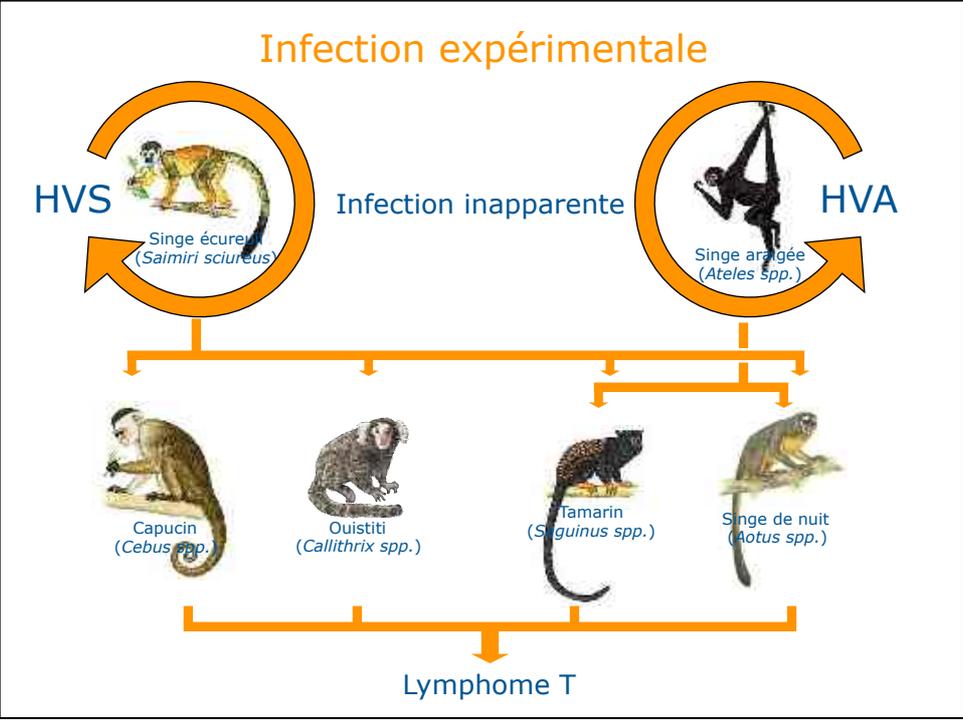
HSV-1? HSV-2?	→ Gibbons → Chimpanzés (commun et pygmée) → Gorilles	→ Infection bénigne locale vs. infection systémique
HSV-1	→ Ouistiti commun (<i>C. jacchus</i>) → Ouistiti à face blanche (<i>C. geoffroyii</i>) → Saki à face pâle (<i>P. pithecia</i>) → Singe de nuit (<i>A. trivirgatus</i>) → Orang-outan de Bornéo (<i>P. pygmaeus</i>) → Gibbon lar (<i>H. lar</i>)	→ Infection systémique (stomatite sévère, encéphalite)
VZV?	→ Chimpanzés (commun) → Gorilles → Orang-outan	→ Type varicelle
VZV	→ Gorilles (2 cas)	→ Varicelle



Saki
(*Pithecia spp.*)

Infection expérimentale (de primates non humains par virus humains)

HSV-1	→ Singe de nuit (<i>A. trivirgatus</i>)	→ Fatale
HSV-2	→ Cebus	→ Herpès génital
VZV	→ Chimpanzé commun (<i>P. troglodytes</i>) → Ouistiti commun (<i>C. jacchus</i>)	→ Varicelle → Pneumonie
EBV	→ Tamarins (<i>S. oedipus</i> & <i>S. fuscicollis</i>) → Ouistiti commun (<i>C. jacchus</i>) → Singe écureuil (<i>S. sciureus</i>) → Singe de nuit (<i>A. trivirgatus</i>)	→ Lymphome
HHV6A	→ Macaque (<i>M. nemestrina</i> infecté par SIV)	→ Progression plus rapide vers SAIDS
HHV8	→ Macaque (<i>M. mulatta</i> SIV- ou SIV+)	→ Non concluante



Maladies associées aux $\gamma 1$ -herpesvirinae

Maladies associées aux γ 2-herpesvirinae



Mécanismes de l'oncogénèse virale

Sont multiples

Agent causal ou cofacteur

Cofacteurs: immunosuppression
 facteurs génétiques
 facteurs environnementaux

Protéines virales:

pouvoir transformant

(*LMP1, K1, STP, Tio, R1, EBNA-2, vGPCR, Kaposin, ...*)

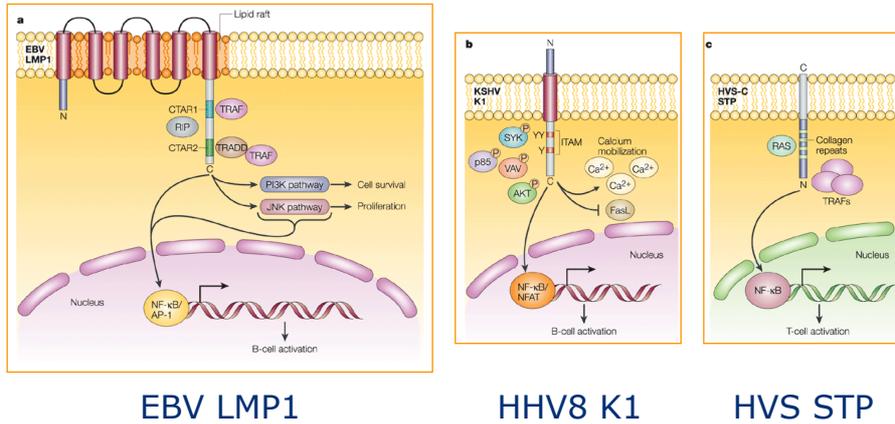
homologues de gènes cellulaires

(*vIL-10, vIL-6, vIL-17, vGPCR, vIRF-1, vFLIP, vCyclin, ...*)

protéines de latence virale

(*EBNA1, LANA, orf73, LMP2, ...*)

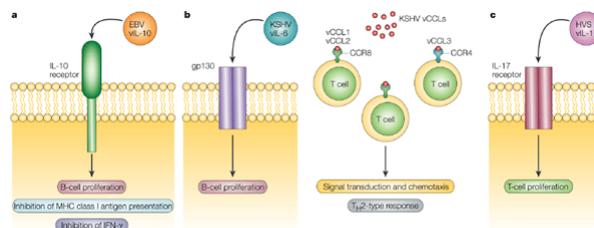
Homologues positionnels et fonctionnels



d'après Damania B. (2004) in *Nature Reviews Microbiology*

Mécanismes de l'oncogénèse virale

Protéines virales: homologues de gènes cellulaires
(*vIL-10*, *vIL-6*, *vIL-17*, *vGPCR*, *vIRF-1*, *vFLIP*, *vCyclin*, ...)



protéines de latence virale
(*EBNA1*, *LANA*, *orf73*, *LMP2*, ...)

Herpès B ou Macacine Herpesvirus 1

Identifié par Gay et Holden (1933) puis par Sabin et Wright (1934).

Autres dénomination:

Herpesvirus simiae
Monkey B virus
B virus
Cercopithecine herpesvirus 1

Taxonomie :

Famille *Herpesviridae*
sous-famille *Alphaherpesvirinae*
genre *Simplexvirus*

Niveau de sécurité biologique:

BSL-3 or 4



Hôtes naturels de l'Herpès B



Macaca mulatta



Macaca fascicularis



Macaca artoides



Macaca nemestrina



Macaca fuscata



Macaca radiata



Macaca cyclopis



Macaca maurus

Infection à Herpès B chez le macaque

sexuelle, morsure, griffure

via salive, sécrétions génitales

Juveniles (2-3 ans)

Asymptomatique

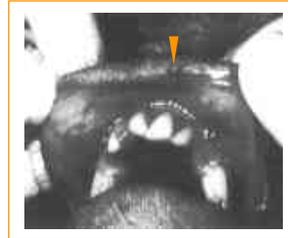
Certains macaques

développent :

ulcères

conjonctivites

L'infection est persistente



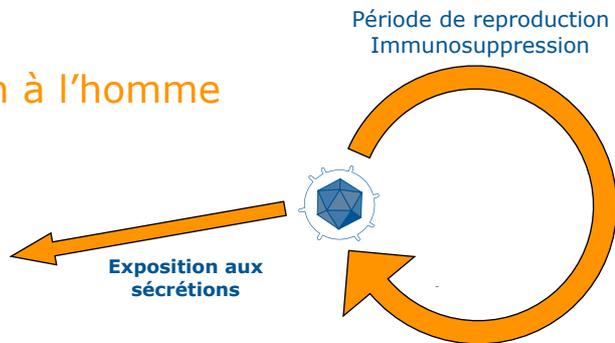
vésicules buccale

d'après Fortman, J.D. et al. (2002)
"The Laboratory Non-human Primate"

Prévalence de l'infection à l'herpès B chez différentes espèces de macaques

Pays	Espèces	Prévalence	Références
Japon	<i>M. fuscata</i>	34% 211/629	Sato et al., 1998
	<i>M. mulatta</i>	53% 102/191	Sato et al., 1998
	<i>M. fascicularis</i>	60% 57/95	Sato et al., 1998
Indonésie (Bali)	<i>M. fascicularis</i>	82% 31/38	Engel et al., 2002
USA (Californie)	<i>M. mulatta</i>	27% 42/157	Weigler et al., 1993
Brésil	<i>M. mulatta</i>	44% 128/292	Andrade et al., 2003
	<i>M. fascicularis</i>	71% 24/34	Andrade et al., 2003

Transmission à l'homme



Premier cas documenté

Aux USA en 1932
Laborantin de 29 ans, "W. B."
Mordu à la main par un macaque rhésus
Décédé 15 jours après d'une encéphalomyélite
progressive.

Environ 40 cas décrits, 29 documentés
Un cas de transmission inter-humaine
Période
d'inc
u
bation: 2 jours à 5 semaines (5~21 jours)
Taux de mortalité: 70 à 80%

Remerciements

Antoine Gessain
Collaborateurs de France, Pays-Bas, Cameroun, Gabon,
Guyane, Colombie

