

**Séance dédiée :**  
**« Émergence virale et épidémiologie biologique »**

**COMMUNICATION**

**Mécanismes d'émergence virale et transmission inter-espèces : l'exemple des rétrovirus Foamy simiens chez l'Homme en Afrique Centrale**

MOTS-CLÉS : AFRIQUE CENTRALE. RÉTROVIRUS SIMIENS. MALADIES VIRALES/TRANSMISSION

*Mechanisms of viral emergence and interspecies transmission: the exemple of simian foamy viruses in Central Africa*

KEY-WORDS: AFRICA, CENTRAL. RETROVIRUSES, SIMIAN. VIRUS DISEASES/TRANSMISSION

Antoine GESSAIN \*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

**RÉSUMÉ**

*La plupart des agents viraux pathogènes, ayant émergé durant les dernières décennies chez l'Homme, est d'origine animale (Coronavirus du SRAS, virus de la grippe aviaire, Hantavirus, virus Ebola, virus Marburg, virus Nipah, etc.). Après le contact initial qui a conduit à la transmission inter-espèces per se, ces virus, principalement à ARN, se sont ensuite, souvent adaptés à leur nouvel hôte par des mécanismes variés, puis ont disséminé dans l'espèce humaine par différentes voies. Alors que ces mécanismes évolutifs d'adaptation et ces voies de dissémination inter-humaine ont été largement étudiées, les connaissances concernant les premières étapes de l'émergence virale (comment, par quels moyens, dans quelles conditions, etc.) demeurent encore souvent rudimentaires. La veille microbiologique, associant des travaux épidémiologiques de terrain à des études sérologiques et viro-moléculaires, dans des populations à haut risque de transmission inter-espèces, est donc*

\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine — Institut Pasteur, Unité d'Épidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Département de Virologie — F-75015 Paris, France et CNRS, UMR 3569, 28 rue du Dr Roux — F-75015 Paris, France ;  
e-mail : [agessain@pasteur.fr](mailto:agessain@pasteur.fr)

*Tirés-à-part* : Professeur Antoine GESSAIN, même adresse  
*Article reçu le 6 novembre 2014*

*nécessaire pour mieux comprendre les premières étapes de l'émergence virale. Les primates non-humains représentent une importante source potentielle d'agents infectieux transmissibles à l'Homme. Cela a été bien démontré pour les virus de l'immunodéficience simienne (SIV) et les rétrovirus T lymphotropes simiens (STLV). Nous présenterons ici les résultats d'enquêtes sérologiques et moléculaires, réalisées parmi des populations humaines du Sud-Cameroun, pour découvrir et caractériser de nouveaux rétrovirus chez l'Homme. Ces études multidisciplinaires, associant médecins, épidémiologistes, anthropologues et virologues, ont été menées dans des populations villageoises, soit d'origine Bantou, soit d'origine Pygmée, vivant dans la grande forêt équatoriale, dans des régions très proches des habitats des populations de primates non-humains, en particulier chimpanzés, gorilles, mandrills, cercopithèques, etc. La première étude concerne la découverte d'un nouveau rétrovirus humain ; l'HTLV-3, ainsi que sa caractérisation viro-moléculaire. La seconde étude, que nous détaillerons davantage dans cet article, concerne la mise en évidence de la transmission fréquente de rétrovirus foamy simiens aux Hommes, en particulier par des morsures de gorilles et de chimpanzés et la caractérisation des facteurs de risque de cette transmission.*

## SUMMARY

*A large proportion of viral pathogens that have emerged during the last decades in humans are considered to have originated from various animal species. This is well exemplified by several recent epidemics such as those of Nipah, Severe Acute Respiratory Syndrome, Avian flu, Ebola, Monkeypox, and Hantaviruses. After the initial interspecies transmission per se, the viruses can disseminate into the human population through various and distinct mechanisms. Some of them are well characterized and understood, thus allowing a certain level of risk control and prevention. Surprisingly and in contrast, the initial steps that lead to the emergence of several viruses, and of their associated diseases, remain still poorly understood. Epidemiological field studies conducted in certain specific high-risk populations are thus necessary to obtain new insights into the early events of this emergence process. Human infections by simian viruses represent increasing public health concerns. Indeed, by virtue of their genetic and physiological similarities, non-human primates (NHPs) are considered to be likely the sources of viruses that can infect humans and thus may pose a significant threat to human population. This is well illustrated by retroviruses, which have the ability to cross species, adapt to a new host and sometimes spread within these new species. Sequence comparison and phylogenetic studies have thus clearly showed that the emergence of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in humans have resulted from several independent interspecies transmissions of different SIV types from Chimpanzees and African monkeys (including sooty mangabeys), respectively, probably during the first part of the last century. The situation for Human T cell Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is, for certain aspects, quite comparable. Indeed, the origin of most HTLV-1 subtypes appears to be linked to interspecies transmission between STLV-1-infected monkeys and humans, followed by variable periods of evolution in the human host. In this review, after an introduction on emerging viruses, we will briefly present the results of a large epidemiological study performed in groups of Bantus and Pygmies living in villages and settlements located in the rain forest of the South region of Cameroon. These populations are living nearby the habitats of several monkeys and apes, often naturally infected by different retroviruses including SIV, STLV and simian foamy virus. Most of the persons included in this study were hunters of such NHPs, thus at high risk of contact with infected body fluids (blood, saliva,...) during hunting activities. After reviewing the current available data on the discovery, cross-species transmission from monkeys and apes to humans of the simian foamy*

*retroviruses, we will report the results of our study. Such infection is a unique natural model to study the different mechanisms of restriction of retroviral emergence in Humans.*

## INTRODUCTION

L'espèce humaine est en contact permanent avec l'environnement qui contient une multitude d'agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons). Dans la majorité des cas, aucune infection ne survient chez l'Homme, lors de ces contacts. Le rôle de l'immunité innée est majeur dans cette protection permanente. Plus rarement, ces microbes peuvent infecter un individu et éventuellement se disséminer ensuite dans l'espèce humaine. Même si ce processus, aboutissant à une émergence d'un agent infectieux chez l'Homme, existe depuis la nuit des temps, des exemples récents laissent à penser que ces émergences, principalement virales, sont plus fréquentes depuis quelques décennies. Dans cet article nous allons essayer de faire un point sur ce sujet d'actualité puis nous développerons des travaux de notre unité dans ce domaine.

Tout d'abord, comment peut-on définir les virus émergents et les maladies associées ? Il peut s'agir soit :

- 1) D'une nouvelle maladie chez l'Homme, due à un virus initialement présent chez les animaux. Il s'agit alors d'une zoonose. On peut citer, par exemple, certains Coronavirus présents chez la chauve-souris et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), des Hantavirus présents chez les rongeurs et différents syndromes cliniques (pulmonaires ou rénaux) chez l'Homme, mais aussi le virus Ebola présent chez des chauves-souris frugivores et la fièvre hémorragique associée. Il s'agit ici de réelles émergences *stricto-sensu*.
- 2) Il peut s'agir d'une maladie humaine connue, chez laquelle on découvre l'agent viral étiologique. On peut citer ainsi certaines hépatites et le virus de l'Hépatite C associé, mais aussi le rétrovirus humain HTLV-1 et les leucémies/lymphomes T de l'adulte, mais également l'herpès humain de type 8 (HHV-8) et le sarcome de Kaposi. On parle ici plutôt d'émergence de connaissance.
- 3) Enfin, il peut s'agir de virus déjà identifiés, associés à une maladie connue, mais dont le profil épidémiologique est différent de ce qui était connu auparavant. On peut citer ainsi la dissémination du virus West-Nile aux États-Unis au début des années 2000, l'arrivée du Chikungunya sur le continent américain à partir de 2013 et l'épidémie dramatique d'Ebola en Afrique de l'Ouest qui a commencé début 2014.

Les causes de l'émergence ou de la réémergence des virus sont nombreuses et variées [1-3]. L'émergence d'une nouvelle maladie virale ou d'un nouveau virus est en effet le résultat d'une succession de nombreuses étapes, parfois complexes, et est souvent liée à l'intrication de plusieurs des facteurs suivants: Activités socio-économiques ou culturelles particulières, accroissement rapide de la mobilité humaine ("the world

is a global village ”), exploitation humaine de l’environnement (déforestation, plantations,...), désorganisation des systèmes de santé liée en particulier aux conflits armés, urbanisation avec développement d’immenses bidonvilles de grande pauvreté et à l’hygiène rudimentaire, diminution de l’intérêt de la surveillance et du contrôle des maladies infectieuses, utilisation de matériel médical non stérile dans le cadre de thérapeutique et/ou de vaccination de masse et, enfin, la capacité de certains virus à s’adapter rapidement à un changement de l’environnement. Ce dernier point est en effet majeur pour certains virus à ARN. Il est crucial de noter que tous les facteurs qui vont augmenter la densité de la population humaine, la densité des vecteurs et/ou des réservoirs, mais aussi favoriser les contacts entre ces 3 éléments, vont favoriser les processus d’émergence.

On considère actuellement que la majorité des maladies émergentes, qu’il s’agisse d’émergence vraie ou de connaissance, au cours de ces 50 dernières années, est d’origine virale (Tableau 1). Beaucoup sont, à l’origine, cliniquement apparues dans des régions inter-tropicales d’Afrique (Ebola, SIDA,...), d’Asie (SARS, Nipah, Grippe aviaire) et d’Amérique du Sud (Sabia, Guanarito), même si certaines souches virales ont ensuite été isolées et caractérisées dans des laboratoires des pays occidentaux [1-4].

Les transmissions inter-espèces à l’origine de l’émergence de ces nouveaux virus sont fondamentales et fréquentes. On peut citer bien sûr, à titre d’exemple, de nombreux Arénavirus, Bunyavirus et Hantavirus, dont les réservoirs sont surtout des rongeurs, mais aussi les rétrovirus de type SIV et STLV présents naturellement chez de nombreuses espèces de primates non humains (PNH). Enfin, les chauves-souris apparaissent actuellement comme des réservoirs très importants de nombreux virus (Nipah, Hendra, Ebola, coronavirus, etc.) qui ont émergé récemment ou émergent actuellement chez l’Homme [1-4]. C’est un nouveau champ immense d’investigation favorisé, entre autres, par la puissance des méthodes de séquençage à haut débit [1-4].

Après les étapes initiales de transmission inter-espèces *per se*, ces virus ont souvent évolué, avec parfois une adaptation génétique à leur nouvel hôte humain, puis ont ensuite disséminé dans la population humaine (Figure 1). Cette diffusion s’est faite grâce à différents modes de transmission (sexuelle, par contact, par aérosols, etc.) dont certains ont été bien caractérisés, permettant ainsi une certaine maîtrise de la transmission inter-humaine. Cependant, la compréhension des étapes initiales de l’émergence et des mécanismes précis de transmission inter-espèces de nombreux virus, reste globalement très peu connue. Des études microbiologiques, en particulier de veille, dans des populations à haut risque d’émergence sont donc absolument nécessaires pour essayer d’obtenir de nouvelles données concernant les étapes initiales de ces contacts suivis de transmission éventuelle.

La population à haut risque que nous avons choisie d’étudier est représentée ici par des chasseurs, en particulier de singes et de grands singes, vivant en Afrique Centrale. Du fait de leur importante activité cynégétique, ceux-ci sont régulièrement

TABLEAU. 1. — Liste de la plupart des virus émergents découverts chez l'homme depuis 1970. Il peut s'agir soit d'émergence virale dans le cadre d'une zoonose (Ebola, Nipah, Coronavirus du SRAS), soit d'émergence de connaissance (HTLV-1, MCPyV, ...).

Année	Genre/Virus	Maladie
1971	Polyomavirus/virus JC	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
1971	Polyomavirus/virus BK	Pathologies du tractus urinaire (néphropathies)
1973	Rotavirus/Rotavirus humain	Cause majeure de diarrhées chez l'enfant dans le monde
1975	Eythrovirus/Parvovirus B19	5 <sup>ème</sup> maladie (Erythème infectieux)
1976	Filovirus/Virus Ebola	Fièvre hémorragique d'Ebola
1977	Hantavirus/Virus Hantaan	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal
1980	Deltaretrovirus/HTLV-1	Leucémie à cellules T et paraplégie spastique tropicale
1982	Deltaretrovirus/HTLV-2	Très rare neuro-myélopathie chronique
1983/1985	Lentivirus/VIH-1/VIH-2	SIDA
1988	Herpesvirus/HHV-6	6 <sup>ème</sup> maladie ( <i>Roseola infantum</i> )
1989	Hepacivirus/VHC	Hépatite C
1989	Arenavirus/Guanarito virus	Fièvre hémorragique du Venezuela
1993	Hantavirus/Sin Nombre	Syndrome pulmonaire à Hantavirus
1993	Arenavirus/Sabia virus	Fièvre hémorragique du Brésil
1994	Henipavirus/Virus Hendra	Syndromes respiratoires et neurologiques aigus
1999	Henipavirus/Virus Nipah	Syndromes respiratoires et encéphalites
1997/2003	Influenzavirus/H5N1	Infections respiratoires aigües
1999	Influenzavirus A/H9	Infections respiratoires aigües
2003	Influenzavirus A/H7N7	Infections respiratoires aigües
2003	Coronavirus/SRAS	Infections respiratoires aigües sévères
2003	Coronavirus/NL63	Infections respiratoires aigües
2008	Polyomavirus/MCPyV	Carcinome cutané à cellules de Merkel
2010	Polyomavirus/TSPyV	<i>Trichodysplasia spinulosa</i>
2011	Bunyavirus/SFTS	Fièvre sévère avec thrombopénie en Chine
2012	Coronavirus/MERS	Infections respiratoires aigües
2013	Influenza virus A/H7N9	Infections respiratoires aigües

### Différents exemples d'émergence virale chez l'Homme

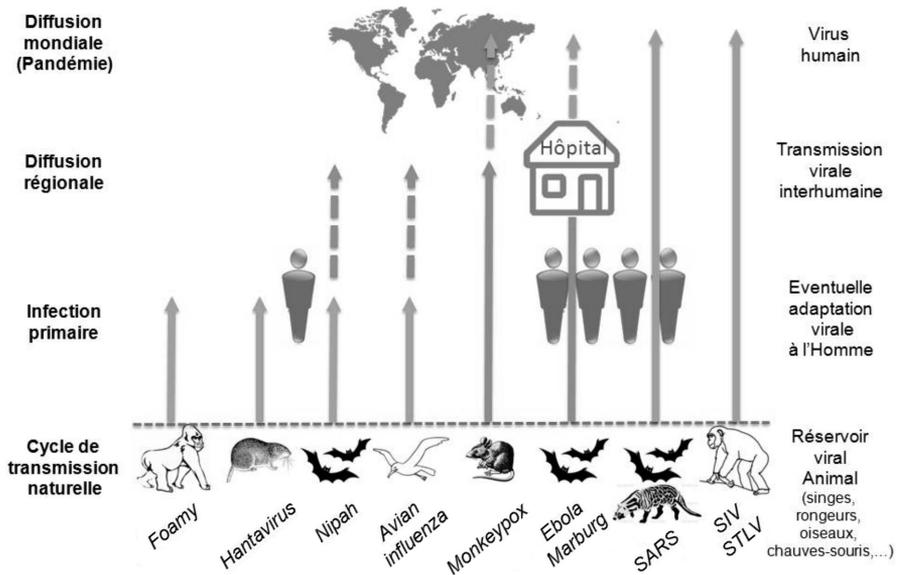


FIG. 1. — Différents exemples d'émergence virale sont représentés. Il peut s'agir d'une émergence asymptomatique et sporadique touchant uniquement quelques cas index et sans diffusion inter-humaine. C'est le cas par exemple du virus Foamy simien présent chez l'Homme à la suite de morsures sévères de singes. À l'opposé, il peut aussi s'agir d'émergence aboutissant à une épidémie massive mondiale de type pandémie liée au VIH. De nombreux intermédiaires sont possibles concernant d'une part le degré de diffusion locale ou loco-régionale et, d'autre part, le caractère pathogène ou non de l'infection chez l'Homme.

en contact avec des fluides biologiques (sang, salive) de PNHs potentiellement infectés par de nombreux virus. Ces contacts favorisent donc une éventuelle transmission inter-espèces de virus de singes à l'Homme. Du fait des similarités génétique, physiologique et même parfois comportementale entre les PNHs et les Hommes, les infections humaines par des virus d'origine simienne représentent, en effet, un problème de santé publique important. Les primates non humains sont considérés comme source de nombreux virus qui peuvent infecter l'Homme [5-7]. Ces primates peuvent être soit des réservoirs de virus (comme dans le cadre des SIV et STLV), soit des hôtes intermédiaires de virus comme dans le cas d'Ebola où, dans ce cas, les singes ont été antérieurement infectés grâce à des contacts, soit directs avec des chauves-souris infectées, soit probablement plutôt indirects avec, par exemple, des fruits souillés par des fluides biologiques provenant de chauves-souris [8, 9].

Nous discuterons plus précisément ici d'un travail de notre unité, dans le cadre de l'émergence des rétrovirus Foamy simiens, qui constitue un exemple typique d'une émergence de connaissance. De plus, il s'agit d'un modèle naturel unique, tout à fait

exemplaire, pour étudier les différents mécanismes de restriction d'une émergence rétrovirale chez l'Homme.

## **LES VIRUS FOAMY SIMIENS CHEZ LES HOMMES : UNE ZOONOSE MÉCONNUE ?**

### **L'infection virale chez les singes**

Le premier virus Foamy a été isolé dans des cultures cellulaires de rein de macaque rhésus en 1954 [10]. Depuis, de tels virus ont été isolés dans de nombreuses espèces animales, en particulier, chez les bovins, les félins, les équins et de nombreuses espèces de primates non humains [11, 12]. La prévalence de ces virus Foamy chez les animaux naturellement infectés est généralement forte, mais elle peut varier grandement selon les espèces et les conditions environnementales. De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'aussi bien dans les populations captives de singes, que dans les colonies sauvages, la prévalence virale peut atteindre plus de 75 % chez les adultes mais qu'elle est généralement plus faible chez les jeunes [13-15]. La charge virale foamy est importante dans la salive des singes infectés. Des études chez des macaques et les singes verts d'Afrique, ont montré en effet que le tissu de la muqueuse orale représente un site important de réplication virale [16, 17]. Ces résultats, ainsi que des études épidémiologiques et des observations à long terme de suivi de populations simiennes en semi-liberté, suggèrent fortement que la transmission dans les colonies de singes se fait, avant tout, par le biais de la salive, en particulier lors de morsures sévères [14]. L'infection par ces virus ne semble pas donner de maladie chez les singes infectés, mais très peu d'études ont été réalisées spécifiquement sur ce sujet.

### **L'infection virale chez l'homme**

Le premier isolat de virus Foamy chez un Homme a été décrit dans des cultures cellulaires chez un patient d'origine Kenyane souffrant d'un cancer du nasopharynx [18]. Des études phylogénétiques récentes montrent que ce virus est originaire d'un chimpanzé, et plus spécifiquement de la sous-espèce qui vit en Afrique de l'Est [19, 20]. Ce virus est actuellement considéré comme le prototype du virus Foamy, cependant, on ne sait pas de façon claire si ce premier isolat humain provient d'une réelle transmission inter-espèce d'un chimpanzé à ce patient, ou s'il s'agit de contamination lors de cultures cellulaires. Durant les années 70 et 80, de nombreux laboratoires ont essayé de démontrer la présence de virus Foamy chez des patients souffrant de diverses pathologies, mais aussi de rechercher des zones d'endémie éventuelle pour ce virus. Les résultats ont été contrastés [20]. Certaines études ont montré la présence des virus Foamy dans différentes populations. D'autres groupes ont obtenu des résultats surtout négatifs. Ces différences importantes reflétaient très

probablement le fort pourcentage de réactions sérologiques non spécifiques et l'absence de techniques de confirmation utilisées à cette époque. C'est ainsi que la plupart des résultats positifs, obtenus chez des patients ayant des maladies neurologiques, des cancers, des maladies inflammatoires, n'a pas été confirmé, dans les études ultérieures, par les tests plus spécifiques que sont les immuno-blots ou Western blots ou les amplifications en chaîne par la polymérase (PCR) au niveau moléculaire [11, 20]. Par la suite, différentes études ont cependant permis de démontrer que certaines personnes travaillant directement avec des singes étaient réellement infectées par des virus Foamy simiens. Ainsi, une équipe allemande a montré, la première, la présence d'une telle infection virale chez trois personnes [21, 22]. Par la suite, d'autres équipes ont démontré que des vétérinaires, des scientifiques travaillant avec des singes et des animaliers étaient infectés par ce virus en particulier aux USA [23] et au Canada [24]. Il est intéressant de noter que, dans ces études, la prévalence d'infection par ces virus Foamy simiens était beaucoup plus importante que celle trouvée pour d'autres rétrovirus simiens tels que les SIV, les STLV ou le rétrovirus simien de type D [23, 25]. Plus récemment, une transmission chez les membres du personnel de zoos ou de centres de primatologie, a aussi été démontrée au Gabon [15] et en Chine [26]. Après la démonstration que des virus Foamy simiens pouvaient infecter du personnel de zoos et de laboratoires, l'étape suivante a été de rechercher l'existence d'une telle infection rétrovirale zoonotique dans un contexte plus naturel.

Une équipe américaine a ainsi développé des travaux chez des villageois du Sud Cameroun, dont certains avaient des contacts avec des singes lors d'épisodes de chasse. Les résultats ont montré qu'environ 1 % (10/1099) de ces personnes étaient séropositives pour les virus Foamy simiens et trois d'entre eux avaient des séquences virales de virus Foamy simiens détectées en PCR dans l'ADN de leur sang périphérique. Cette étude pionnière suggérait donc que des contacts avec des singes lors de la chasse pouvaient jouer un rôle dans l'émergence de ces rétrovirus [27].

Par la suite, notre équipe a développé une vaste étude multidisciplinaire de façon, d'une part, à confirmer à une plus grande échelle cette transmission éventuelle des rétrovirus Foamy simiens des singes aux Hommes et, d'autre part, de mieux en comprendre l'histoire naturelle. Nous avons donc réalisé deux enquêtes différentes. La première a consisté en un travail rétrospectif portant sur près de 2 500 personnes adultes des populations Bantous mais aussi de différents groupes Pygmées vivant dans des villages ou des campements du Sud Cameroun, très proches de l'habitat de nombreux singes [28]. Plusieurs études avaient démontré auparavant que de nombreuses espèces de ces singes (gorilles, chimpanzés, mandrills, etc.) pouvaient être infectés par différents genres de rétrovirus, bien sûr des SIV et STLV, mais aussi très fréquemment par des virus Foamy [29, 30]. De façon importante, dans ce grand « groupe témoin » aucune de ces personnes n'avait relaté un contact sévère, de type morsure, avec un singe dans ses antécédents. La deuxième étude, beaucoup plus ciblée, qui a nécessité de nombreuses missions sur le terrain, a étudié spécifiquement un groupe de près de 300 personnes ayant été mordues par un singe principalement

lors des activités de chasse en forêt. Il s'agissait dans la grande majorité d'adultes et, en général, d'hommes. Pour ces deux populations, nous avons recherché des anticorps spécifiques par une méthode d'immunoblot. De plus, après extraction de l'ADN du sang périphérique, plusieurs PCR spécifiques de ces virus ont été réalisées.

Les principaux résultats ont été les suivants : alors qu'uniquement 6 personnes (0,2 %) étaient infectées dans le groupe « témoin » de population générale, près de 46 des personnes (15 %) du groupe « chasseurs mordus » étaient séropositives et PCR positives pour un virus Foamy. Les virus présents chez les chasseurs ont été séquencés et nous avons pu ainsi démontrer une concordance parfaite entre les souches virales présentes chez ces personnes et l'histoire de leurs morsures. En pratique, la majorité des personnes infectées avait été mordue de façon sévère surtout par des gorilles mais aussi par des chimpanzés. Une étude épidémiologique a ensuite bien montré que le principal facteur de risque, associé à la présence d'une infection par un virus simien foamy chez l'Homme, était une morsure sévère par un grand singe durant des activités de chasse [28, 31, 32]. De plus, la prévalence de l'infection par ces virus augmentait avec le degré de gravité de la morsure (Filippone C. 2015 [sous presse]). Enfin, il faut noter que la plupart des chasseurs infectés par ce virus étaient plutôt des hommes jeunes, âgés d'environ 30 ans, et avaient acquis leur infection durant les 20 dernières années. Il s'agit donc, dans cette région d'Afrique Centrale, d'un processus de transmission inter-espèces toujours très actif actuellement [28, 31].

Les différents travaux réalisés dans ce domaine, par des équipes principalement américaines mais aussi françaises (dont la nôtre), ont permis de diagnostiquer à ce jour une infection par ce virus Foamy simien chez plus d'une centaine de personnes [33]. Il est bien sûr impossible de connaître le nombre de personnes réellement infectées de par le monde, mais ce chiffre n'est probablement qu'une partie visible du pic de l'iceberg des infections humaines par ces virus. En effet, on considère que dans la seule sous-région d'Afrique Centrale, où la chasse et les contacts avec les singes sont fréquents, plusieurs milliers de personnes sont certainement infectés. Par ailleurs, en Asie, des études réalisées en Indonésie et au Bangladesh ont montré de nombreux cas d'infection par des virus simiens originaires de macaques chez les personnes en contact avec des singes ; qu'il s'agisse de propriétaires de singes, ou de personnes vivant dans des temples où les singes sont particulièrement nombreux [34-36]. En Asie du Sud-Est, les populations humaines et de macaques sont sympatriques depuis au moins 25 000 ans et le commensalisme humain/macaque est fréquent, en particulier dans les « *monkey temple* » de ces régions avec, chaque année, un très grand nombre de personnes (incluant de nombreux touristes) à risque pour des morsures de macaques. En effet, les Hommes, dans de nombreux pays d'Asie, sont en contacts fréquents avec des macaques rhésus principalement dans le contexte de leur vie quotidienne partageant, au même endroit, leur lieu commun d'habitation naturelle [36, 37]. De telles interactions fréquentes peuvent aboutir, bien sûr, à de possibles transmissions inter-espèces. La situation concernant le contact Homme/singe est très différent en Asie et en Afrique Centrale où le contact

avec de la viande de brousse, en particulier lors de la chasse des grands singes que sont les gorilles et chimpanzés, est un facteur de risque majeur de transmission de ces virus des singes aux Hommes. De plus, en Afrique Centrale, l'importance des contacts entre les chasseurs, mais aussi leurs femmes et les bouchers locaux, et les singes potentiellement infectés, s'est très probablement fortement accrue durant les dernières décennies. On considère que cela est dû à une augmentation importante de la chasse, qui résulte de la combinaison à la fois d'une demande urbaine accrue de viande de brousse, mais aussi d'un accès plus facile aux populations de singes, cela grâce en partie à la construction de routes par les compagnies minières et les exploitants forestiers, et enfin d'une accession plus facile aux armes à feu et le tout associée à une augmentation des populations vivant en forêt [5, 33]. L'obtention d'une cohorte de plus de 50 personnes infectées de façon chronique par ces virus nous a permis de mettre en place une vaste enquête pluridisciplinaire pour mieux comprendre les différents aspects de l'histoire naturelle de cette émergence de connaissance chez l'Homme. Les travaux en cours concernent la recherche d'une transmission intrafamiliale éventuelle à partir des cas index, la présence ou non de ces virus dans la salive des personnes infectées [38] comme cela est fréquemment retrouvé, nous l'avons vu, chez les singes infectés [16, 17] et, enfin, le tropisme *in vivo*, au niveau des cellules du sang périphérique, pour commencer à mieux comprendre la distribution de ces virus dans l'organisme des hommes infectés [39]. Enfin, de façon plus fondamentale, notre équipe ambitionne de mieux comprendre quels sont les facteurs de restriction de cette infection virale chez l'Homme : rôle de l'immunité innée (interféron, récepteur de type Toll, APOBEC) et adaptative (réponse immune, Cellules T cytotoxique et anticorps neutralisants).

Concernant la recherche d'une maladie ou d'une anomalie biologique associée à cette infection rétrovirale, des travaux sont en cours. Les biais introduits par les premières études, incluant des personnes avant tout saines lors des enquêtes épidémiologiques, ont limité grandement la possibilité de mettre en évidence une maladie associée. Rechercher une infection par des virus Foamy simiens, dans des populations de patients, est donc une autre optique à envisager. Rappelons aussi que, dans une autre infection à rétrovirus humain d'origine zoonotique comme l'HTLV-1, le nombre de malades est relativement faible par rapport aux nombres de porteurs asymptomatiques [40]. La mise en évidence éventuelle d'une maladie nécessitera probablement un suivi à long terme d'un grand nombre de personnes infectées.

Quel sera le futur de l'infection par les rétrovirus foamy simiens chez l'Homme ? Il est bien sûr très difficile de répondre à cette question car toute prévision dans le domaine de l'émergence virale est hasardeuse, voire impossible. Rappelons cependant qu'en Afrique Centrale, les contacts entre les Hommes et les singes infectés par différents rétrovirus (SIV, STLV, SFV) sont fréquents et probablement plus nombreux qu'autrefois. Enfin, du fait de la diffusion ces 30 dernières années de la pandémie du VIH en Afrique Centrale, l'infection par certains de ces rétrovirus simiens, chez une personne déjà infectée par le VIH, peut modifier éventuellement la pathogénicité et ainsi la transmission de ces rétrovirus [41]. Des efforts pour réduire

ces risques potentiels de transmission virales inter-espèces sont donc nécessaires. Il s'agit d'une tâche délicate, qui doit passer par des campagnes d'éducation sanitaire qui doivent absolument tenir compte du fait que, dans ces régions, les interactions avec les singes, principalement lors des activités de chasse, font partie intégrante de la culture et des traditions et, que la viande de brousse représente aussi un apport économique non négligeable pour ces populations vivant souvent dans des conditions très difficiles. Ces actions de prévention doivent donc être mises en place, tout en développant et en proposant des moyens alternatifs de subsistance par rapport à la chasse.

## REMERCIEMENTS

Je remercie Olivier Cassar pour une relecture critique de cet article et son aide pour la réalisation de la figure 1. Ces travaux ont reçus le soutien de l'Institut Pasteur, de l'Association Virus Cancer Prévention (Pr Guy de Thé) et du LabEx IBEID.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] WOLFE N.D., DUNAVAN C.P., DIAMOND J. — Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 2007, 447, 279-83.
- [2] FLANAGAN M.L., PARRISH C.R., COBEY S. — Anticipating the species jump: surveillance for emerging viral threats. *Zoonoses and public health*, 2012, 59, 155-63.
- [3] KEESING F., BELDEN L.K., DASZAK P. — Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 2010, 468, 647-52.
- [4] MORSE S.S., MAZET J.A., WOOLHOUSE M. — Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, 2012, 380, 1956-65.
- [5] LOCATELLI S., PEETERS M. — Cross-species transmission of simian retroviruses, how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *Aids*, 2012, 26, 659-73.
- [6] HAHN B.H., SHAW G.M., DE COCK K.M., SHARP P.M. — AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 2000, 287, 607-14.
- [7] GESSAIN A., MAHIEUX R. — Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2000, 93, 163-71.
- [8] LEROY E.M., EPELBOIN A., MONDONGE V. — Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector borne and zoonotic diseases*, 2009, 9, 723-8.
- [9] PIGOTT D.M., GOLDING N., MYLNE A. — Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife*, 2014, 3, e04395.
- [10] ENDERS J.F., PEEBLES T.C. — Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 277-86.
- [11] MURRAY S.M., LINIAL M.L. — Foamy virus infection in primates. *J. Med. Primatol.*, 2006, 35, 225-35.

- [12] SAIB A. — Non-primate foamy viruses. *Current topics in microbiology and immunology*, 2003, 277, 197-211.
- [13] LIU W., WOROBAY M., LI Y. — Molecular ecology and natural history of simian foamy virus infection in wild-living chimpanzees. *PLoS Pathog*, 2008, 4, e1000097.
- [14] CALATTINI S., WANERT F., THIERRY B. — Modes of transmission and genetic diversity of foamy viruses in a *Macaca tonkeana* colony. *Retrovirology*, 2006, 3, 23.
- [15] MOUINGA-ONDEME A., BETSEM E., CARON M. — Two distinct variants of simian foamy virus in naturally infected mandrills (*Mandrillus sphinx*) and cross-species transmission to humans. *Retrovirology*, 2010, 7, 105.
- [16] MURRAY S.M., PICKER L.J., AXTHELM M.K. — Replication in a superficial epithelial cell niche explains the lack of pathogenicity of primate foamy virus infections. *J. Virol.*, 2008, 82, 5981-5.
- [17] FALCONE V., LEUPOLD J., CLOTTEN J. — Sites of simian foamy virus persistence in naturally infected African green monkeys, latent provirus is ubiquitous, whereas viral replication is restricted to the oral mucosa. *Virology*, 1999, 257, 7-14.
- [18] ACHONG B.G., MANSELL P.W., EPSTEIN M.A. — A new human virus in cultures from a nasopharyngeal carcinoma. *J. Pathol.*, 1971, 103, P18.
- [19] PEETERS M., DELAPORTE E. — Simian retroviruses in African apes. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, 18, 514-20.
- [20] MEIERING C.D., LINIAL M.L. — Historical perspective of foamy virus epidemiology and infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, 14, 165-76.
- [21] SCHWEIZER M., TUREK R., HAHN H. — Markers of foamy virus infections in monkeys, apes, and accidentally infected humans: appropriate testing fails to confirm suspected foamy virus prevalence in humans. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1995, 11, 161-70.
- [22] SCHWEIZER M., FALCONE V., GANGE J. — Simian foamy virus isolated from an accidentally infected human individual. *J. Virol.*, 1997, 71, 4821-4.
- [23] HENEINE W., SWITZER W.M., SANDSTROM P. — Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nat. Med.*, 1998, 4, 403-7.
- [24] BROOKS J.I., RUD E.W., PILON R.G. — Cross-species retroviral transmission from macaques to human beings. *Lancet*, 2002, 360, 387-8.
- [25] SWITZER W.M., BHULLAR V., SHANMUGAM V. — Frequent simian foamy virus infection in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *J. Virol.*, 2004, 78, 2780-9.
- [26] HUANG F., WANG H., JING S., ZENG W. — Simian foamy virus prevalence in *Macaca mulatta* and zookeepers. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2012, 28, 591-3.
- [27] WOLFE N.D., SWITZER W.M., CARR J.K. — Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. *Lancet*, 2004, 363, 932-7.
- [28] BETSEM E., RUA R., TORTEVOYE P. — Frequent and recent human acquisition of simian foamy viruses through apes' bites in central Africa. *PLoS Pathog.*, 2011, 7, e1002306.
- [29] CALATTINI S., NERRIENET E., MAUCLERE P. — Natural simian foamy virus infection in wild-caught gorillas, mandrills and drills from Cameroon and Gabon. *J. Gen. Virol.*, 2004, 85, 3313-7.
- [30] CALATTINI S., NERRIENET E., MAUCLERE P. — Detection and molecular characterization of foamy viruses in Central African chimpanzees of the Pan troglodytes troglodytes and Pan troglodytes vellerosus subspecies. *J. Med. Primatol.*, 2006, 35, 59-66.
- [31] MOUINGA-ONDEME A., CARON M., NKOGHE D. — Cross-species transmission of simian foamy virus to humans in rural Gabon, Central Africa. *J. Virol.*, 2012, 86, 1255-60.
- [32] CALATTINI S., BETSEM E.B., FROMENT A. — Simian foamy virus transmission from apes to humans, rural Cameroon. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, 13, 1314-20.

- [33] GESSAIN A., RUA R., BETSEM E. — HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology*, 2013, 435, 187-99.
- [34] JONES-ENGEL L., ENGEL G.A., SCHILLACI M.A. — Primate-to-human retroviral transmission in Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, 11, 1028-35.
- [35] JONES-ENGEL L., MAY C.C., ENGEL G.A. — Diverse contexts of zoonotic transmission of simian foamy viruses in Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, 14, 1200-8.
- [36] ENGEL G.A., SMALL C.T., SOLIVEN K. — Zoonotic simian foamy virus in Bangladesh reflects diverse patterns of transmission and co-infection. *Emerging Microbes and Infections*, 2013, 2.
- [37] JONES-ENGEL L., ENGEL G.A., HEIDRICH J. — Temple monkeys and health implications of commensalism, Kathmandu, Nepal. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12, 900-6.
- [38] RUA R., BETSEM E., GESSAIN A. — Viral latency in blood and saliva of simian foamy virus-infected humans. *PLoS One*, 2013, 8, e77072.
- [39] RUA R., BETSEM E., MONTANGE T., *et al.* — In vivo cellular tropism of gorilla simian foamy virus in blood of infected humans. *J. Virol.*, 2014, 88, 13429-35.
- [40] GESSAIN A., CASSAR O. — Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.*, 2012, 3, 388.
- [41] SWITZER W.M., GARCIA A.D., YANG C. — Coinfection with HIV-1 and simian foamy virus in West Central Africans. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, 1389-93.

## DISCUSSION

### M. André VACHERON

*Les virus du Sida sont habituellement transmis des singes aux hommes par morsures ou griffures. Une transmission par la voie digestive à partir de la viande de singe mal cuite est-il possible ? Comment expliquez-vous l'explosion épidémique du VIH dans les années 80 ?*

On considère actuellement que l'émergence initiale du VIH à la suite de quelques transmissions inter-espèces s'est effectuée dans les années 1900/1920 dans le Sud du Cameroun à partir de virus de chimpanzés (SIV) qui sont passés chez l'homme. L'hypothèse du chasseur blessé avec un contact sanguin entre un chimpanzé infecté par un SIV et un homme est la plus plausible. Par la suite, plusieurs travaux suggèrent que le virus a ensuite circulé grâce à des hommes infectés le long du système fluvial de la rivière Sangha, par des bateaux et ferries jusqu'à Kinshasa. Les connections fluviales entre le Sud Cameroun et Kinshasa étaient fréquentes au début du siècle dernier, principalement liées à l'exploitation du caoutchouc et de l'ivoire. Un article récent publié dans Science, en 2014 (Faria NR *et al.*), suggère qu'ensuite, la diffusion à partir de Kinshasa dans différentes régions du Sud et de l'Ouest du Zaïre ait pu avoir lieu (dans les années 1930-1960) par les migrations de populations, en particulier d'ouvriers pour travailler dans les mines, qui utilisaient alors les chemins de fer. Ensuite, l'expansion du VIH serait liée à la diffusion virale surtout dans les groupes à risque que sont les prostitués et les personnes utilisant des seringues contaminées à partir des années 1960.

**M. André-Laurent PARODI**

*Dans votre introduction vous avez fait une brève allusion au choix du terme « zoonose », qui serait discutable. Faisiez-vous allusion au terme original d' « anthroozoonose » proposé par Rudolf Virchow à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle pour désigner des maladies infectieuses communes à l'homme et à certaines espèces animales ?*

Les zoonoses ont surtout été considérées à l'origine comme des maladies liées à des agents infectieux touchant surtout les animaux. On tend actuellement à utiliser ce terme pour les infections transmissibles des animaux vertébrés à l'homme et inversement.

**M. Jacques MILLIEZ**

*Quelle sera l'influence du changement climatique sur les diffusions des maladies émergentes ?*

La prédiction est très difficile dans ce domaine mais il semble probable que les changements climatiques provoqueront des modifications d'une part de la répartition géographique de nombreux vecteurs, (en particulier des moustiques), mais aussi au niveau des réservoirs de nombreux agents infectieux (en particulier des virus).

**M. Jacques BATTIN**

*A-t-on une explication du passage du virus « dormant » chez les singes à un agent très pathogène chez l'homme ? Modification du génome viral par mutation ou autres facteurs dépendant de l'hôte ?*

Il est difficile de répondre précisément à cette question malgré les nombreux travaux réalisés sur ce sujet. Parmi plusieurs facteurs, on souligne actuellement le rôle majeur des facteurs de restriction dont les effets sont contrecarrés par des protéines spécifiques virales. Cela a bien été démontré dans le cadre du VIH-1 avec en particulier la protéine vif et le facteur APOBEC3G.