

DES SINGES ET DES RÉTROVIRUS

Le second cas d'immunodéficience humaine (AIDS) a été mis en évidence en Afrique de l'Ouest grâce à sa grande similitude avec les rétrovirus simiens (les SIVs). L'HIV-2s (HIV-2) ne possède pas le gène *vif* absent chez l'HIV-1, le premier rétrovirus humain, et se trouve exclusivement chez qui on retrouve exclusivement Vpu. Dans un entretien récent le Pr L. Montagnier encourageait la recherche sur le sida à "sortir des sentiers battus". En 1992, il précisait qu'un modèle simien apparaissait comme la voie la plus susceptible pour la compréhension de la pathogénicité du HIV chez l'Homme et la mise au point d'un va "inésistibles". Les chercheurs pouvaient déterminer pourquoi les Singes résistent, ils pourraient trouver de meilleures solutions pour protéger les hommes infectés par l'HIV. Dès 1988, conscient qu'une meilleure connaissance de la biologie comparative de ces rétrovirus du Pr Montagnier sera nécessaire pour la conception de vaccins, l'Orstom créait un Grand Programme Sida au sein duquel l'un des premiers thèmes de recherche fut axé sur les rétrovirus des singes.



ORSTOM

Actualités N° 40

Un conflit entre Singes verts et ce mâle adulte Patas pourrait se traduire par de sévères morsures, susceptibles de permettre le passage du virus d'une espèce à une autre.

Photo : Anh Galat-Luong

LES RÉTROVIRUS DE L'HOMME ET DES PRIMATES

Le sida est causé chez l'Homme par deux virus de la famille des rétrovirus. L'un, HIV1, est répandu sur toute la planète, l'autre, HIV2, est endémique à la seule Afrique de l'Ouest. Dans un contexte où les recherches portant sur les seuls virus humains HIV ne permettent pas d'envisager la mise au point d'un vaccin à court terme, le Pr Montagnier a, récemment encore, rappelé le manque de modèle animal. Pourtant, d'autres rétrovirus de la même famille que les HIV ont été identifiés chez divers mammifères. Parmi ceux-ci, les rétrovirus des singes africains, les SIV, sont phylogénétiquement les plus proches de ceux de l'Homme. Non pathogènes chez leurs hôtes singes africains d'origine, certaines souches vraisemblablement issues de SIVsm (sm pour *Sooty Mangabé*), le rétrovirus d'un Mangabé (*Cercocebus atys*) d'Afrique de l'Ouest, provoquent un sida si on les inocule à des macaques, singes d'origine asiatique.

Mais on sait vacciner efficacement ces macaques contre ces rétrovirus.

Le rétrovirus des singes verts, SIVagm (agm pour *African Green Monkey*), *Cercopithecus aethiops*, nous intéresse particulièrement car les tests humains permettent de le détecter, son séquençage a montré que HIV2 est plus proche de SIVagm que de HIV1 ; aucun syndrome de sida n'a été décrit chez cette espèce. L'hypothèse de non pathogénicité est donc bien la plus vraisemblable.

Les souches étudiées montrent une variabilité génomique particulièrement importante.

Or on sait à quel point la variabilité génétique du HIV constitue un obstacle à la mise au point d'un vaccin. Cette même variabilité des SIV est au contraire pour nous source d'espoir de trouver une souche qui aurait un pouvoir immunisant pour l'Homme, tout en restant non pathogène pour lui comme elle l'est pour le singe.

A LA RECHERCHE DE LA VARIABILITÉ

Les variations génomiques sont recherchées et comparées dans différentes espèces, au sein de différentes populations d'une même espèce, puis dans différentes bandes d'une même population, chez dif-

*Singe vert juvénile dans la mangrove du Saloum, Sénégal.
Vingt pour cent des immatures sont porteurs de SIV. Un
mode de transmission autre que sexuel doit être recherché.
Photo : Anh Galat-Luong*





férents individus d'une même bande et enfin en réisolant les souches d'un même individu à intervalles de temps variables. Deux bandes de Singes verts et quatre bandes de Patas (*Erythrocebus patas*) parmi lesquels plus d'une centaine de singes identifiés, au statut immunologique connu, sont suivies aux plans éthologique, socio-écologique et virologique dans la région du Saloum, à l'Ouest du Sénégal.

Neuf individus ont été recapturés (et relâchés) en vue de détecter d'éventuelles séroconversions et de suivre les mutations dans les conditions naturelles.

EPIDÉMIOLOGIE ET SOCIO-ÉCOLOGIE

Cette quête de la variabilité est conduite en parallèle avec une étude épidémiologique de la séroprévalence SIV des populations de singes au Sénégal.

Celle-ci a montré que la prévalence SIV est différente selon les espèces. Une enquête préliminaire avait montré que le Babouin (*Papio papio*) ne semble pas présenter d'anticorps contre les HIV. Dans la population de Patas étudiée, la prévalence SIV est faible, de l'ordre de 6 %. Dans celle de Singes verts, elle est forte : 46 %. Pourquoi une telle différence ?

En excluant une différence de sensibilité des tests, l'approche virologique conduit à deux hypothèses : ou le virus du Patas est moins contagieux, ou il est plus pathogène. Dans ce dernier cas, la population séropositive ayant un taux de mortalité plus élevé, la séroprévalence des survivants dans la nature est faible (cf. encadré SIVERTISIMO).

L'approche socio-écologique relie ces hypothèses aux différences d'organisation sociale des espèces.

Chez le Singe vert, dans certaines conditions écologiques, les échanges d'individus ou les relations interindividuelles intergroupes peuvent être fréquentes. La transmission entre groupes en est facilitée.

Les groupes de Singes verts vivent en bandes multimâles. Les femelles adultes ont accès, à un moment donné, à plusieurs mâles adultes. Les relations sexuelles avec partenaires multiples sont fréquentes. La transmission au sein du groupe est facilitée.

Chez le Patas, le type d'organisation sociale le plus fréquent est le harem. Un seul mâle adulte contrôle un groupe pouvant comprendre une vingtaine de femelles adultes et une trentaine d'immatures. La présence d'un seul mâle adulte par bande implique que les autres mâles quittent

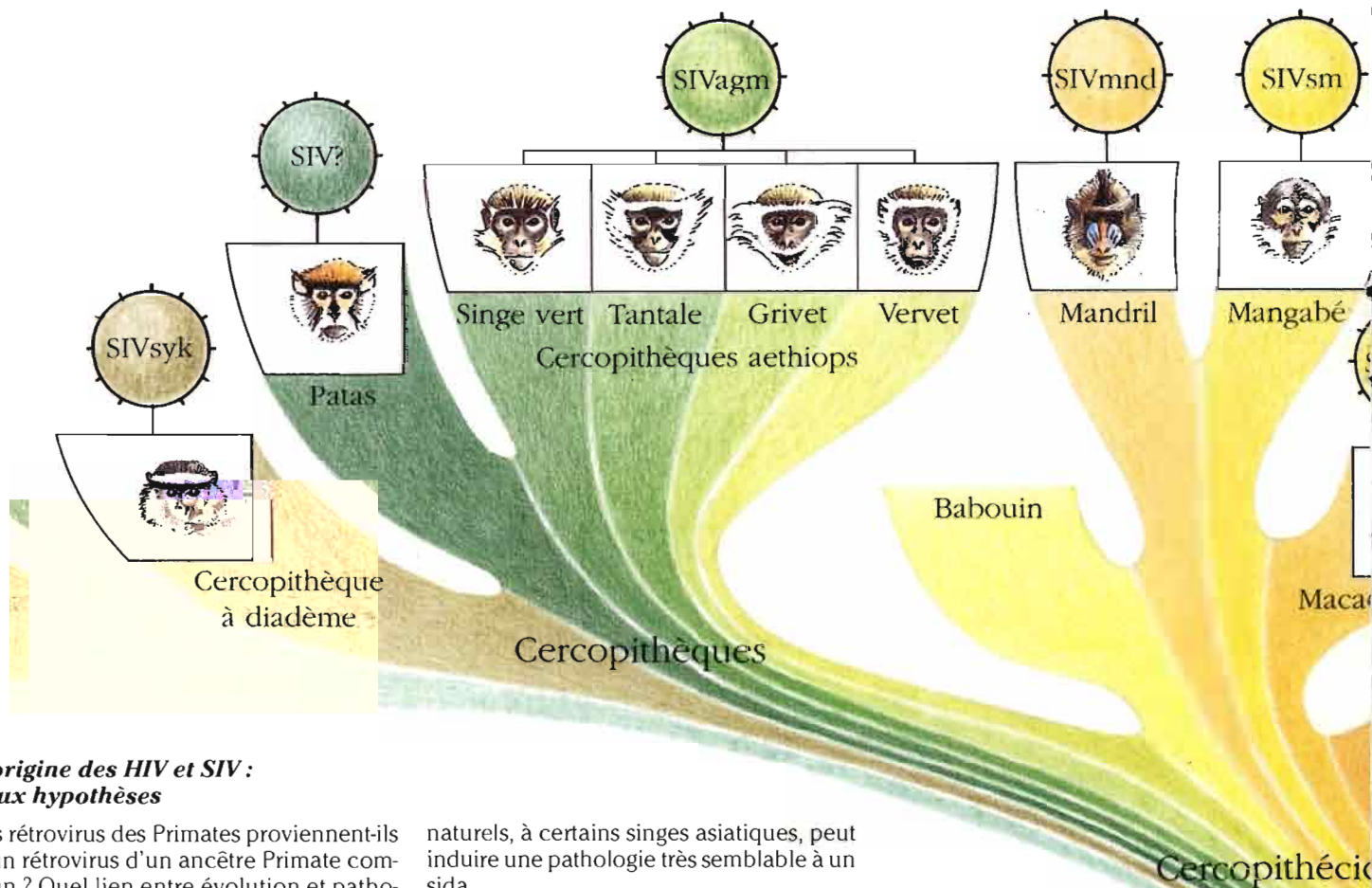
Simian retroviruses and the search for an AIDS vaccine

If researchers could find out why the African Green monkey is resistant (to AIDS), they could find better ways of protecting humans infected by HIV" - Prof. Luc Montagnier, 1992.

Orstom and its partners have been working along these lines for some times now, concentrating on the search for a vaccine against HIV2, the AIDS virus endemic to West Africa. HIV2 have proven to be genetically closer to the monkey retrovirus SIV than it is to HIV1, the agent responsible for AIDS world-wide.

Working in the laboratory, with captive monkeys at the Institut Pasteur in Dakar, and with wild bands of African green monkeys and patas monkeys in Senegal, the research teams are looking at ethological, socio-ecological, virological and epidemiological aspects, comparing different species, different populations of one species, different bands in one po-

pulation, different individuals in one band and even different moments in the life of one individual. While SIVagm, the apparently non-pathogenic African green monkey virus, is found in 46 % of individuals in the species, only 6 % of patas monkeys carry SIV. It seems likely that this difference is connected with differences in social behaviour - sexual behaviour in particular (multi-male bands versus harem groups, etc.). Heterosexual transmission in monkeys has been confirmed, and evidence so far points to this as the main transmission pathway. Among other possible pathways, transmission by biting has also been confirmed. SIVagm from monkey bands in Western Senegal shows a much wider range of genetic variation than expected, giving wide scope for the search for a strain that would be non-pathogenic to humans and could immunize against HIV2.



L'origine des HIV et SIV : deux hypothèses

Les rétrovirus des Primates proviennent-ils d'un rétrovirus d'un ancêtre Primate commun ? Quel lien entre évolution et pathogénicité ? Les HIV sont-ils les mutants de virus transmis du Singe à l'Homme ? Par morsure comme l'avait suggéré le Pr L. Montagnier ? Quelles sont dans ce cas les modalités d'une telle transmission interspécifique ? Au delà de l'aspect appliqué à la recherche médicale, les résultats devraient permettre de mieux cerner l'origine de ces rétrovirus.

Non pathogénicité de SIVagm et résistance du Singe vert

Pourquoi, bien que porteurs du virus, les Singes verts ne développent-ils pas de sida ? On peut envisager deux hypothèses: Si le virus du Singe vert n'est pas pathogène, il faut définir les variations qui le rendrait pathogène, ce qui nous rapprocherait du vaccin ;

Si le Singe vert est naturellement résistant, c'est le résultat possible d'un équilibre naturel et/ou l'aboutissement d'une sélection réciproque du type hôte-parasite.

C'est un phénomène fréquent dans le cadre de l'évolution parallèle des parasites au sens large et de leurs hôtes: le parasite y sélectionne les individus les plus résistants susceptibles de lui permettre de se reproduire. L'hôte par contre, sélectionne les variétés les moins pathogènes du parasite en leur fournissant une plus forte probabilité de perpétuer l'espèce. Hors de ce schéma, les équilibres sont rompus: l'inoculation de souches de rétrovirus de certains singes africains, non pathogènes chez leurs hôtes

naturels, à certains singes asiatiques, peut induire une pathologie très semblable à un sida.

Même origine phylogénétique

La confrontation de l'arbre phylogénétique des Primates avec celui des rétrovirus montre que la présence de HIV1 chez l'Homme, de SIVcpz chez le Chimpanzé et des SIV chez les Cercopithécidés peut être considérée comme concordante avec une origine phylogénétique commune. En revanche, la présence de HIV2 chez l'Homme, seul Primate hébergeant deux rétrovirus, sort de ce schéma : HIV2 est plus proche des SIV du Mangabé et du Singe vert que de HIV1.

Une transmission interspécifique est-elle possible ?

Eco-éthologie des possibilités de transmission interspécifique dans les conditions naturelles.

Les observations de terrain ont montré que :

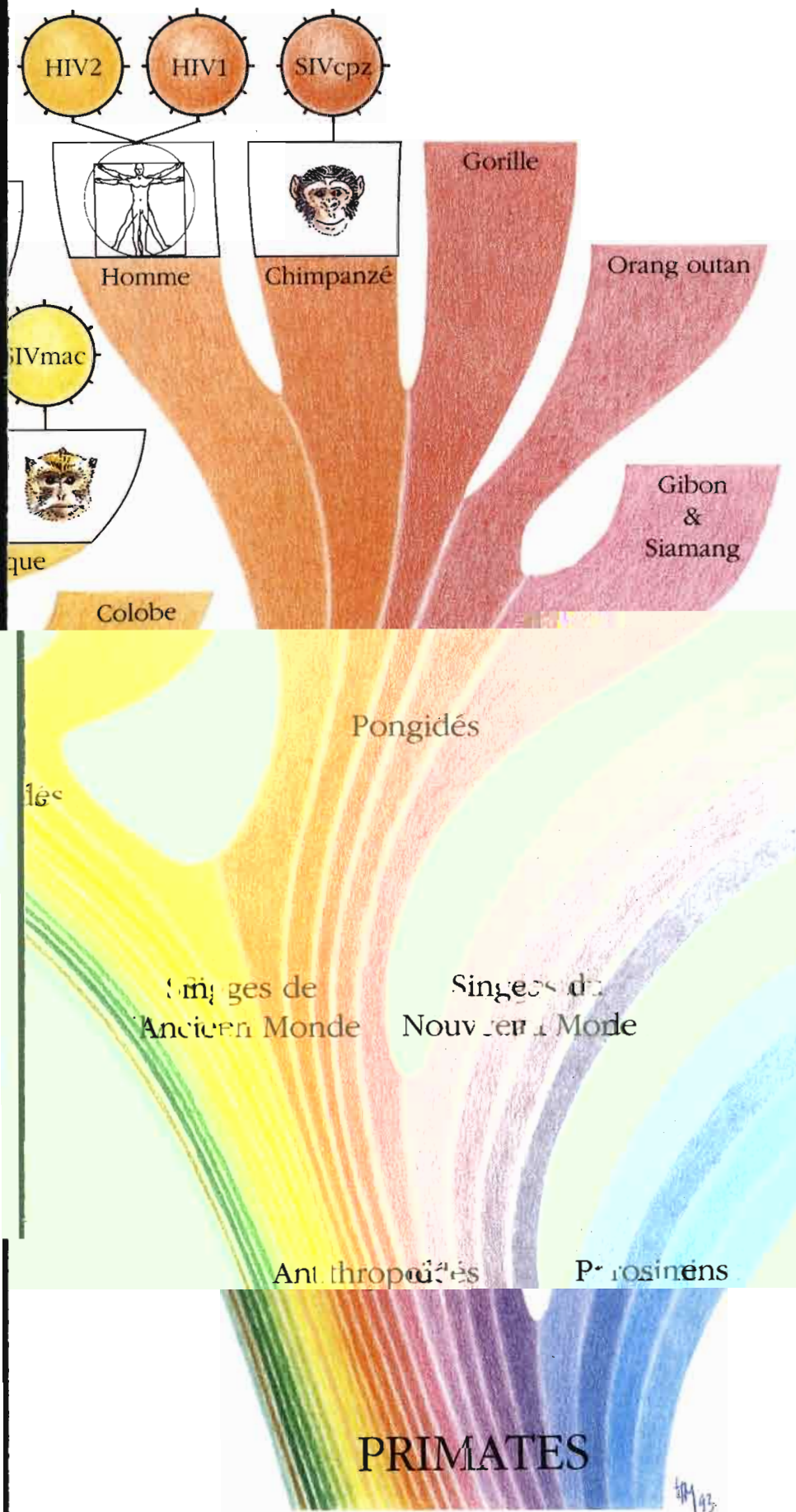
- Singes verts et Patas forment des associations plurispécifiques ;
- les Singes verts passent environ un quart de leur temps associés avec des Patas ;
- la plupart des comportements sociaux présentés naturellement chez le Singe vert sont observés dans le cadre d'interactions Singes verts-Patas ;
- certains de ces comportements interspécifiques présentent un risque de transmission virale, comme les morsures ou l'ingestion de liquide génital lors d'épouillages ;
- Singes verts et Patas peuvent avoir des relations sexuelles interspécifiques dans leurs conditions naturelles : une femelle

Patas a eu des enfants hybrides Patas-Singe vert.

La transmission du SIVagm du Singe vert au Patas est donc une hypothèse plausible. Pour une bande de Singes verts, nous avons évalué à environ soixante par an, les occasions de transmettre un virus par contact à des Patas.

La possibilité biologique d'une telle transmission a été testée expérimentalement. Des souches de rétrovirus de Singe vert ont été inoculées à des Patas de l'Institut Pasteur de Dakar. La séroconversion des Patas et les réisolements successifs de cette souche chez l'un des Patas confirment la possibilité de transmission interspécifique. L'évolution génomique des souches est suivie dans le temps par le Laboratoire "Rétrovirus et Parasites" de l'Orstom Montpellier.

Si l'hypothèse de la non pathogénicité de SIVagm reste la plus vraisemblable, une fréquence notable de décès de singes séropositifs en captivité et la découverte de cas de décès de séropositifs *in natura*, doivent inciter à ne pas considérer cette hypothèse comme un dogme mais à analyser avec soin la variabilité et la pathogénicité de souches issues de populations de singes clairement identifiées.



Phylogénie des Primates

la bande avant l'âge adulte, avant d'avoir eu une activité sexuelle, c'est-à-dire, *a priori* séronégatifs. La transmission intergroupe doit être réduite.

Au moins pendant le temps de son "règne", les femelles n'ont en principe accès qu'à l'unique mâle adulte. Quant au mâle, il ne peut avoir de relations avec toutes les femelles en même temps. La transmission au sein du groupe est réduite.

Chez le Singe vert, la prévalence des adultes varie d'une région à l'autre. Le Singe vert montre des différences d'organisation sociale (effectifs des bandes, relations intergroupes), et de densité d'une zone phyto-géographique à une autre. Ces différences, qui influent sur les modalités de la transmission intraspécifique entre groupes voisins, peuvent expliquer les variations régionales de prévalence.

Tant chez le Singe vert que chez le Patas, la prévalence augmente du jeune à l'adulte. Elle passe de 20 % à plus de 80 % chez les Singes verts adultes de la population du Saloum. Un mode de transmission hétérosexuel semblable à celui de l'Homme peut être retenu comme mode de transmission principal. L'importance de la séroprévalence SIV chez les immatures implique toutefois l'existence d'autres voies de transmission (mère-enfant, toilettage de la région génitale, soins des plaies, morsures...).

Le suivi de Singes verts à la singerie de l'Institut Pasteur de Dakar a permis de détecter des séroconversions consécutives à des morsures, et donc de confirmer cette voie de transmission. Par ailleurs la séroconversion d'une femelle adulte, trois mois après qu'elle ait eu des relations sexuelles avec un mâle adulte positif, confirme l'hypothèse de la transmission hétérosexuelle de SIVagm chez le Singe vert.

EN QUETE DU VACCIN

Les diverses modalités de circulation des virus, liées aux particularités phylogénétiques et à l'organisation sociale des populations (relations sexuelles à partenaires multiples ou unique, échanges intergroupes, probabilité de co-infections par des souches variées...) peuvent conduire, du fait des différences dans les pressions de sélection s'exerçant sur les virus eux-mêmes, à une évolution différenciée des souches virales. Une telle variabilité dans les processus de transmission a été observée entre populations humaines³ ainsi que des différences de pathogénicité entre HIV1 et HIV2. Cette relation, une fois établie et modélisée, permettra d'évaluer plusieurs niveaux de variabilité en fonction des populations hôtes et de focaliser la recherche sur les souches particulières.



Glossaire

Rétrovirus : virus à ARN (Acide Ribo Nucléique).

SIV : de l'anglais *Simian Immunodeficiency Virus*, Simien pour singe au lieu de Humain. Terme attribué par analogie avec HIV, bien que les SIV ne soient pas pathogènes chez leurs hôtes naturels.

Sérologie SIV : il est classiquement admis de considérer comme infectés par un SIV les singes dont les sérologies sont positives aux tests HIV humains habituels.

Séquençage : détermination du code génétique.

Mutations : modifications du génome. Elles peuvent avoir des conséquences sur la pathogénicité.

Simulation événementielle par programmation orientée objet : le modèle ne se fonde pas sur des lois, mais sur les caractéristiques (gestation d'une femelle adulte, caractère associatif d'un individu) des objets et des événements possibles (probabilité de mise bas, d'exclusion). Les objets "vivent" ensuite et interagissent indépendamment du programmeur. La modification des caractéristiques des objets permet de tester des hypothèses difficiles à tester dans la nature ("suivre" l'évolution de la prévalence des cinq bandes de singes pendant 50 ans dure une demi-heure) et d'émettre des hypothèses sur les liens de cause à effet.

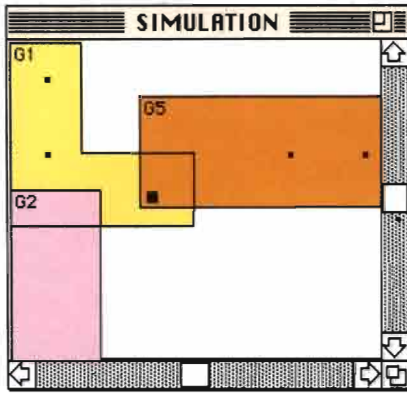
Epidémiologie : discipline utilisant entre autres les statistiques pour dégager des coïncidences entre des faits, souvent d'origines diverses. Les corrélations mises en évidence ne sauraient permettre de préjuger de liens de cause à effet. Les enquêtes sérologiques fournissent des résultats exprimés en pourcentage de séropositifs par rapport à l'échantillon testé. On ne peut parler d'épidémiologie que si l'échantillon est représentatif de la population. Comme pour tout sondage, il doit être tenu compte de la structure démographique, de la répartition géographique ou de tout autre facteur pertinent.

Comportements à risques : ceux impliquant des échanges de fluides organiques (sexuels, allaitement, morsures, épouillages, en particulier toilette de la région génitale et soins aux plaies de congénères).

Prévalence : La (séro)prévalence est le nombre d'individus séropositifs au sein de l'échantillon testé.

La transmission mère-enfant est une hypothèse envisageable.

Photo : Anh Galat-Luong



Transmission des SIV et socio-écologie des singes *in natura* : Sivertisimo, un modèle épidémiologique particulier

Chez les singes naturellement infectés, aucune maladie du type SIDA n'a été décrite. Le modèle épidémiologique simien *in natura* apporte ici un élément n'existant pas chez l'Homme: le maintien, sans létalité, des sujets infectés dans la population. Quelles seraient toutefois, sur le plan épidémiologique, les conséquences d'éventuelles variations de pathogénicité? Le modèle de simulation "SIVERTISIMO" permet d'étudier les modalités de dispersion d'un virus SIV au sein de bandes de Singes verts et sa dissémination entre bandes. Il prend en compte les observations comportementales (sexualité, ostracisme envers les jeunes mâles; nature et fréquence des contacts sociaux intra et inter-groupes, intra et interspécifiques, en particulier ceux impliquant des échanges de fluides, etc.) et socio-écologiques (effectifs des groupes, structure et dynamique démographiques, organisation sociale, territorialité, émigration-immigration, etc.) issues des études de terrain. La grande variété des structures sociales chez les singes permet de tester des hypothèses épidémiologiques *in natura*.

Il est possible aussi, comme sur la figure ci-contre, de faire varier certaines caractéristiques du virus (potentiel d'infection, pathogénicité).

La figure ci-dessus représente la copie d'écran d'une simulation, de type événementiel en programmation "orientée objet". Les objets sont de deux niveaux, bande ou individu, et leurs différents attributs, de même que leurs réactions aux autres objets ou aux stimuli de l'environnement, sont fixés d'après les observations de terrain. Les objets produits sont ainsi aussi proches que possible de la réalité, avec tous les détails qui peuvent paraître pertinents (sexe et âge, bien sur, mais aussi certains aspects du caractère comme la sociabilité). Ils se comportent ensuite pratiquement in-

dépendamment du programmeur. Le "pas" de la simulation est d'environ 10 mn de la vie d'un singe. Un "journal" enregistre tous les événements marquants et permet de reconstituer les différentes étapes de la vie de chaque singe, afin de valider a posteriori le modèle.

La fenêtre "Simulation" sert à visualiser les déplacements de chaque bande de Singes verts (dans ce cas, cinq bandes, G1 à G5), leurs domaines vitaux, leurs sites de repos, les conflits intra-bandes et les conflits territoriaux inter-bandes, les exclusions de jeunes mâles et leur circulation erratique jusqu'à ce qu'ils soient acceptés par une nouvelle bande ou qu'ils disparaissent.

Le tableau "Structure" donne, pour chaque bande, la structure démographique (M: mâles adultes; F: femelles adultes; J: juvéniles) telle qu'elle a été relevée sur le terrain. Les études épidémiologiques permettent d'établir la prévalence SIV initiale. Chaque trait vertical correspond à un individu, le mâle dominant étant repérable par un trait légèrement plus bas. Les traits longs indiquent les individus séropositifs.

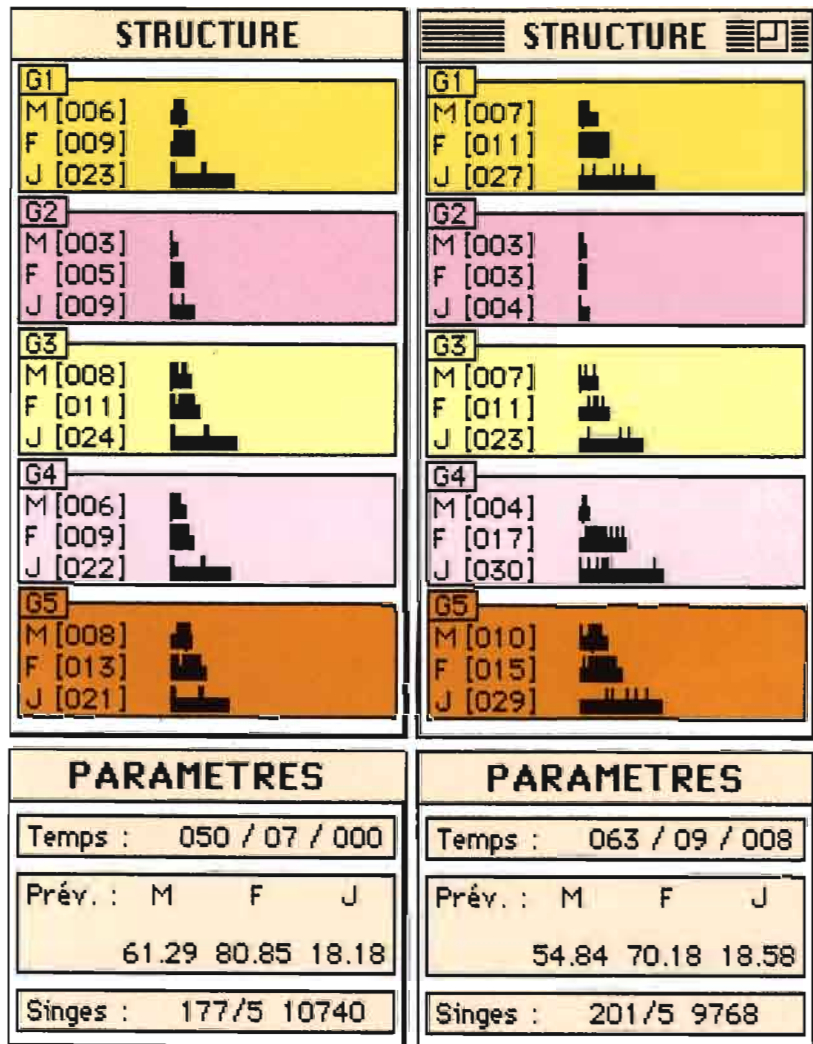
Le tableau "Paramètres" donne l'évolution de la prévalence SIV. Les valeurs de départ sont celles qui ont été enregis-

trées dans la zone d'étude.

La simulation effectuée ici examine une possibilité vraisemblable, mais difficile à mettre en évidence dans les conditions naturelles, à savoir que le virus, considéré classiquement comme non pathogène, provoquerait en fait, chez les singes séropositifs, une légère mortalité différentielle, réduisant l'espérance de vie des individus de 5 %.

Les tableaux ci-dessous représentent les conséquences d'une telle hypothèse. Après une simulation de huit ans, qui ne modifie pas la structure démographique, la prévalence serait abaissée de 5 % chez les mâles adultes, de 10 % chez les femelles adultes, mais resterait inchangée chez les jeunes.

Ce logiciel est conçu pour tester beaucoup d'autres hypothèses (par exemple, outre celui de la sexualité, le rôle des morsures dans la transmission du SIV). Il est aisément adaptable à d'autres espèces simiennes, en particulier au Singe rouge, dont les comportements de territorialité et de hiérarchie (harems) sont très différents, ce qui apporterait des éléments pour expliquer la faible prévalence observée chez cette espèce. Il est aussi applicable à d'autres parasites ou virus à transmission directe.



Galat Gérard, Galat Luong Anh, Pichon Gaston, Mboup S., Rey
Jean-Loup

Des singes et des rétrovirus

ORSTOM Actualités, 1993, (40), p. 13-20. ISSN 0758-833X