

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRE
E. I. S. M. V.

ANNEE 1993



No 16

**ETUDE ETHOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE
DU SINGE VERT, *Cercopithecus (aethiops) sabaeus*,
INFECTE PAR LE SIV**

THESE

présentée et soutenue publiquement le 13 juillet 1993
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Komi Amédé Ekla GOGOVOR
né le 27 Août 1966 à Kpalimé (Togo)

Présidente du Jury:

Madame Awa Coll SECK
Professeur à la Faculté de Médecine et de pharmacie de Dakar

Directeur et Rapporteur de Thèse:

Monsieur Justin Ayayi AKAKPO
Professeur à l'E. I. S. M. V. de Dakar

Membres:

Monsieur ~~Abibou~~ SAMB Souleymane MBoup.
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Monsieur Malang SEYDI
Maître de Conférence Agrégé à l'E. I. S. M. V. de Dakar

Membres invités:

Monsieur Gérard GALAT
Directeur de Recherche à l'ORSTOM

Monsieur Philippe MICHEL
Maître de Recherche à l'IPD

Co-Directeurs:

Madame Anh GALAT-LUONG
Chargée de Recherche à l'ORSTOM

Monsieur Philippe MICHEL
Maître de Recherche à l'IPD

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

I. - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

1 - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Kondi	AGBA	Maître de Conférences Agrégé
Jacques	ALAMARGOT	Assistant
Brahim	KABOUL	Moniteur

2 - CHIRURGIE - REPRODUCTION

Papa El Hassane	DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Kalidou	BA	Moniteur
Latyr	FAYE	Docteur Vétérinaire

3 - ECONOMIE - GESTION

Hélène	FOUCHER	Assistante
--------	---------	------------

**4 - HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDA OA)**

Malang	SEYDI	Maître de Conférences Agrégé
Adama Abdoulaye	THIAM	Moniteur
Papa Ndary	NIANG	Docteur Vétérinaire

5 - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Justin Ayayi	AKAKPO	Professeur titulaire
Jean	OUDAR	Professeur titulaire
Rianatou (Mme)	ALAMBEDJI	Assistante
Komi A. E.	GOGOVOR	Moniteur
Souaïbou	FAROUGOU	Docteur Vétérinaire

6 - PARASITOLOGIE-MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE

Louis Joseph	PANGUI	Maître de Conférences Agrégé
Papa Ndéné	DIOUF	Moniteur
Bassirou	BONFOH	Docteur Vétérinaire

**7 - PATHOLOGIE MEDICALE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CLINIQUE AMBULANTE**

Yalacé Y.	KABORET	Maître-Assistant
Pierre	DECONINCK	Assistant
Lamboni B.	BANGUE	Moniteur
Achille	OLLOY	Docteur Vétérinaire

8 - PHARMACIE - TOXICOLOGIE

François A	ABIOLA	Professeur titulaire
Ismaila	KANE	Moniteur

9 - PHYSIQUE-THERAPEUTIQUE-PHARMACOLOGIE

Alassane	SERE	Professeur titulaire
Moussa	ASSANE	Maître de Conférences Agrégé
Kossi	MABALO	Moniteur

10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme	SAWADOGO	Professeur titulaire
Désiré Marie A.	BELEMSAGA	Moniteur
Baba Traoré	FALL	Docteur Vétérinaire

11 - ZOOTECNIE - ALIMENTATION

Gbeukoh Pafou	GOGNET	Maître-Assitant
Ayao	MISSOHOU	Assistant
Souleymane	SAKANDE	Moniteur

II. - PERSONNEL VACATAIRE (prévu)

- BIOPHYSIQUE

Réné	NDOYE	Professeur titulaire Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. Anta DIOP de DAKAR
Alain	LECOMTE	Maître de Conférences Associé Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. Anta DIOP de DAKAR
Sylvie (Mme)	GASSAMA	Maître de Conférences Agrégée Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Ch. Anta DIOP de DAKAR

- BOTANIQUE - AGROPEDOLOGIE

Antoine	NONGONIERMA	Professeur IFAN - Institut Ch. Anta DIOP Université Ch. Anta DIOP de DAKAR
---------	-------------	--

- PATHOLOGIE DU BETAIL

Magatte	NDIAYE	Docteur Vétérinaire - Chercheur Laboratoire de Recherches Vétérinaires de DAKAR
---------	--------	---

- ECONOMIE

Cheikh	LY	Docteur Vétérinaire - Chercheur FAO - BANJUL
--------	----	---

- AGROPEDOLOGIE

Alioune	DIAGNE	Docteur Ingénieur Département "Sciences des Sols" Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie - THIES
---------	--------	---

- SOCIOLOGIE RURALE

Oussouby	TOURE	Sociologue Centre de Suivi Ecologique Ministère du Développement Rural
----------	-------	--

III. - PERSONNEL EN MISSION (prévu)

- PARASITOLOGIE

Ph.	DORCHIES	Professeur ENV - TOULOUSE (France)
M.	KILANI	Professeur ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE SPECIALE

G.	VANHAVERBEKE	Professeur ENV - TOULOUSE (France)
----	--------------	---------------------------------------

- PATHOLOGIE DES EQUIDES ET CARNIVORES

A.	CHABCHOUB	Professeur ENMV SIDI THABET (Tunisie)
----	-----------	--

- ZOOTECHNIE-ALIMENTATION

A.	BENYOUNES	Professeur ENMV SIDI THABET (Tunisie)
----	-----------	--

- ALIMENTATION

R.	PARIGI-BINI	Professeur Université de PADOUE (Italie)
R.	GUZZINATI	Technicien de laboratoire Université de PADOUE (Italie)

- CHIRURGIE

A. CAZIEUX Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- OBSTETRIQUE

A. MAZOUZ Maître-Assistant
Institut Agronomique et Vétérinaire
HASSAN II - (Rabat)

- DENREOLOGIE

J. ROZIER Professeur
ENV - ALFORT (France)

A. ETTRIQUI Professeur
ENMV SIDI THABET (Tunisie)

- PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

P. BERNARD Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

- PHARMACIE

J.D. PUYT Professeur
ENV - NANTES (France)

- TOXICOLOGIE

G. SOLDANI Professeur
Université de PISE (Italie)

- PATHOLOGIE INFECTIEUSE

J. CHANTAL Professeur
ENV - TOULOUSE (France)

JE DEDIE CE TRAVAIL...

- A DIEU TOUT-PUISSANT

- A MES TRES CHERS PARENTS

Reconnaissance infinie

- A MES CHERS FRERES ET SOEURS

Vous faites ma fierté

- A toutes les Familles et Personnes qui m' ont accueilli et assisté durant mon séjour à Dakar

- A tous ceux qui m' ont aimablement aidé ou conseillé au cours de la réalisation de ce travail

- A tous ceux qui sont engagés dans la lutte contre le syndrome de l'immunodéficience acquise
Persévérance

- Au Personnel enseignant et administratif de l' E.I.S.M.V. et de la Faculté des sciences
de l'Université du Bénin

- A tous mes collègues de la promotion François DIENG, la 20e

- A tous les Etudiants de l'E.I.S.M.V. et de la C.E.V.E.C.

- A toute la colonie togolaise de Dakar

A NOS MAITRES ET JUGES

- Madame Awa Marie COLL SECK

Vous nous avez fait un grand honneur en présidant notre jury de thèse et surtout parce que vous êtes femme. Hommages respectueux

- Monsieur Justin Ayayi AKAKPO

Vous avez accueilli et dirigé ce travail avec rigueur et bienveillance. Respectueuse reconnaissance et vive admiration

- Monsieur ~~Abibou~~ ~~SAMB~~ *Souleymane* ~~MBOP~~ .

Vous nous avez agréablement surpris en acceptant avec spontanéité de juger ce travail. Sincère reconnaissance

- Monsieur Malang SEYDI

En acceptant de juger notre travail malgré les conditions dans lesquelles vous avez été sollicité, vous nous prouvez une fois encore vos qualités professionnelles et humaines. Sincères remerciements

- Monsieur Gérard GALAT

Votre présence dans ce jury est un honneur pour nous, car vous nous avez apporté une aide plus que précieuse à toutes les étapes de l'élaboration de cette thèse. Profonde gratitude

- Monsieur Philippe MICHEL

Votre disponibilité permanente et votre sens de l'humour nous ont rendu agréable notre séjour au laboratoire de virologie médicale de l'IPD. Nous vous en savons gré

- Madame Anh GALAT-LUONG

Votre encadrement a été déterminant pour la réalisation de la partie éthologique de cette thèse car l'Ethologie nous était presque inconnue. Sincère gratitude

REMERCIEMENTS

- Je tiens à remercier vivement Monsieur Philippe MATHIEU, Représentant de l'ORSTOM au Sénégal et le Docteur Jean-Pierre DIGOUTTE, Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) pour m'avoir accepté comme stagiaire et mis à ma disposition toutes les facilités nécessaires à la réalisation de ce travail. Puisse votre collaboration continuer

- Je souhaite exprimer ma reconnaissance particulière à Monsieur Ousmane DIOP, du Laboratoire de Virologie Médicale à l'IPD, qui m'a gracieusement initié aux techniques de séparation des lymphocytes et au marquage des sous-populations lymphocytaires entre autres. Brillante carrière de recherche

- Mes remerciements très spéciaux vont à Monsieur Gaston PICHON, Directeur de recherche à l'ORSTOM, qui a fait cette minutieuse analyse informatique de mes résultats, et qui m'a initié en partie à la biostatistique. Je lui suis particulièrement reconnaissant d'y avoir consacré de trop longs week-ends

- Merci au Professeur Jean OUDAR, de l'E.I.M.S.V., pour sa lecture critique du manuscrit

- Je remercie Monsieur Frédéric BIBOLLET-RUCHE, du Laboratoire de Primatologie à l'ORSTOM, pour les suggestions qu'il nous a apportées lors de la rédaction.

- Je remercie tout le personnel des laboratoires de virologie médicale, d'hématologie, de biochimie et d'immunologie cellulaire de l'IPD

Merci à tous

"Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation"

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
1. LES PRIMATES ET LE SINGE VERT.....	5
1.1. GENERALITES SUR LES PRIMATES.....	5
1.1.1. Systématique.....	5
1.1.2. Eco-éthologie.....	7
1.1.2.1. <i>Ecologie</i>	7
1.1.2.2. <i>Régime alimentaire</i>	7
1.1.2.3. <i>Comportement social</i>	8
1.1.2.4. <i>Comportement sexuel</i>	9
1.1.3. Utilisation des singes dans la recherche expérimentale.....	9
1.1.4. Principales zoonoses d'origine simienne.....	10
1.2. LE SINGE VERT.....	12
1.2.1. Répartition géographique des Singes verts.....	12
1.2.2. Morphologie.....	14
1.2.3. Ecologie et éthologie.....	14
1.2.3.1. <i>Ecologie</i>	14
1.2.3.1.1. Habitat et régime alimentaire.....	14
1.2.3.1.2. Budget-temps.....	15
1.2.3.2. <i>Ethologie</i>	17
1.2.3.2.1. Structure démographique et organisation sociale.....	17
1.2.3.2.2. Eléments du répertoire social.....	18
2. GENERALITES SUR LES LENTIVIROSES.....	19
2.1. CLASSIFICATION.....	20
2.2. LENTIVIROSES DES ANIMAUX DOMESTIQUES.....	22
2.2.1. La maladie Maedi-visna du mouton.....	22
2.2.2. L' anémie infectieuse des équidés (A.I.E.).....	22
2.2.3. L' arthrite encéphalite caprine (A.E.C.).....	23
2.2.4. Le virus de l' immunodéficience bovine.....	23
2.2.5. L' infection du chat par le virus de l' immunodéficience.....	24
2.3. VIRUS DE L' IMMUNODEFICIENCE SIMIENNE (SIV).....	25
2.3.1. Les différentes variétés de SIV.....	27
2.3.1. <i>Le SIVmac</i>	27
2.3.2. <i>Le SIVsm</i>	29
2.3.3. <i>Le SIVmd</i>	29
2.3.4. <i>Le SIVsyk</i>	29
2.3.5. <i>Le SIVcpz</i>	29
2.3.6. <i>Le SIVagm</i>	29
2.3.2. Pathologie comparée SIV-HIV.....	32
2.3.3. Apport des modèles SIV dans la lutte contre le SIDA	34

2.3.3.1	<i>Mise au point d' un vaccin.....</i>	34
2.3.3.2	<i>Etude physiopathologique.....</i>	34
	DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE.....	35
1.	MATERIEL ET METHODES.....	36
1.1.	<i>ETUDE COMPORTEMENTALE DU SINGE VERT ET VOIES DE TRANSMISSION DU SIVagm.....</i>	36
1.1.1.	Matériel animal.....	36
1.1.1.1	<i>Nombre.....</i>	36
1.1.1.2	<i>Origine.....</i>	36
1.1.1.3.	<i>Maintenance.....</i>	36
1.1.1.4.	<i>Alimentation.....</i>	36
1.1.2.	Méthodologie.....	38
1.1.2.1	<i>Etude comportementale.....</i>	38
1.1.2.2	<i>Voies de transmission.....</i>	39
1.2.	<i>ETUDE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE.....</i>	40
1.2.1.	Choix des animaux.....	40
1.2.2.	Prélèvement sanguin.....	40
1.2.3.	Numération-Formule sanguine (NFS).....	40
1.2.4.	Inoculation expérimentale du virus.....	42
1.2.5.	Dosage des protéines plasmatiques par néphélémétrie.....	42
1.2.6.	Numération des sous-populations lymphocytaires (T4,T8).....	42
1.2.7.	Exploration de l' immunité à médiation cellulaire (IMC) in vitro: Test de transformation lymphoblastique (TTL).....	43
2.	RESULTATS.....	43
2.1.	<i>ETUDE ETHOLOGIQUE GLOBALE.....</i>	43
2.2.	<i>SUIVI ETHOLOGIQUE DES COUPLES.....</i>	54
2.3.	<i>ETUDE DES VOIES DE TRANSMISSION.....</i>	55
2.3.1.	Transmission hétérosexuelle.....	55
2.3.2.	Autres voies de transmission.....	56
2.4.	<i>ASPECTS IMMUNITAIRES DE L' INFECTION SIVagm.....</i>	56
3.	DISCUSSION.....	69
3.1.	<i>MATERIEL ANIMAL.....</i>	69
3.2.	<i>METHODES.....</i>	69
3.2.1.	Etude comportementale.....	69
3.2.2.	Etude de la réponse immunitaire.....	69
3.3.	<i>RESULTATS.....</i>	70
3.3.1.	Etude comportementale.....	70

3.3.1.1	<i>Comparaison avec les données in natura.....</i>	70
3.3.1.2	<i>Comparaison des sujets séropositifs et séronégatifs</i>	71
3.3.2.	Etude des voies de transmission.....	72
3.3.3.	Etude du profil immunitaire de l' infection SIVagm	73
4.	PERSPECTIVES.....	75
4.1.	<i>APPROFONDISSEMENT DES CONNAISSANCES BIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES SUR LE SINGE VERT.....</i>	75
4.2.	<i>MODELE SINGE VERT DANS LA LUTTE CONTRE LE SIDA.....</i>	75
	CONCLUSION.....	76
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	79
	ANNEXES.....	88
	SERMENT.....	93



Mâle adulte Singe vert, *Cercopithecus (aethiops) sabaeus*

*Que l'Homme sache gré de ses progrès aux animaux d'expérimentation.
Qu'il améliore les conditions de leur captivité.
Qu'il assure la survie de leurs frères en liberté.*

INTRODUCTION

Depuis près d'une décennie, l'actualité médicale et scientifique reste largement dominée par la lutte contre le SIDA ou syndrome de l'immunodéficience acquise [77]. Comme son nom l'indique, le SIDA est un ensemble de manifestations pathologiques qui peuvent aller de l'amaigrissement progressif jusqu'à la démence, en passant par une susceptibilité accrue aux infections microbiennes.

Les agents responsables (HIV1, HIV2) sont des rétrovirus. Après leur découverte, leurs voies de transmission et leur mécanisme d'action sont désormais mieux connus à travers les travaux de plusieurs auteurs [1,6,17,50,etc;]. Ces virus présentent la propriété de posséder un tropisme électif pour les cellules chargées de la mise en place des défenses de l'organisme aux infections bactériennes, parasitaires et/ou virales. De ce fait, les conséquences de leur réplication seront essentiellement indirectes, puisque le déficit cellulaire d'installation progressive permettra l'apparition des infections opportunistes. Les rétrovirus n'affectent pas que l'Homme, mais aussi les animaux.

La pathologie comparée et associée est, plus que jamais, à l'ordre du jour, et dans ce combat pluridisciplinaire contre le SIDA, tous les modèles que nous offre la nature doivent être minutieusement explorés. C'est ainsi qu'un certain nombre d'animaux domestiques et sauvages, chez lesquels des virus apparentés aux virus du SIDA ont été isolés, sont actuellement utilisés par les chercheurs. Les modèles ovin et caprin (virus de la maladie Maedi-visna et de l'arthrite encéphalite caprine) et surtout félin (FIV) sont les plus en vogue parmi les animaux domestiques. En revanche, les Primates (modèles SIV, *Simian Immunodeficiency Virus*) demeurent les animaux sauvages les plus sollicités, principalement le singe Macaque qui développe un syndrome d'immunodéficience parfaitement similaire au SIDA de l'Homme. Tous ces lentivirus animaux constituent autant de modèles expérimentaux permettant une analyse d'un certain nombre d'éléments: cycle viral, mécanisme d'adaptation virus-hôte, essais vaccinaux...

Notre objectif premier est de participer à cette lutte planétaire à travers une meilleure connaissance du Singe vert (*Cercopithecus (aethiops) sabaeus*), par une double approche éthologique et immunitaire. Plusieurs raisons justifient le choix de ce modèle:

- le portage asymptomatique du SIVagm (*African green monkey*),
- le faible nombre d'études réalisées sur ce Primate,
- enfin, c'est le modèle animal qui nous est accessible grâce au programme "*Ecologie des rétrovirus simiens*", conjointement initié par l'ORSTOM et l'INSTITUT PASTEUR de DAKAR.

Un aperçu général sur les Primates, dont fait partie le Singe vert, et sur les lentiviroses fera l'objet de la première partie.

Cette synthèse bibliographique nous permettra, dans la deuxième partie consacrée à l'étude expérimentale de l'infection SIV chez le Singe vert, de confronter les résultats obtenus, en essayant :

- d'établir une corrélation entre le comportement et le statut séropositif ou séronégatif de *Cercopithecus sabaeus*,

- de mettre en évidence les voies possibles de transmission du SIVagm,

- de caractériser l'infection SIV chez le Singe vert à travers le suivi biologique et immunitaire des animaux après transmission expérimentale. Parvenu au terme de notre étude, nous nous efforcerons de dégager quelques perspectives d'avenir sur le modèle SIVagm.

PREMIERE PARTIE
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les Primates sont utilisés au laboratoire depuis de nombreuses années du fait de leur proximité phylogénique avec l'Homme, constituant ainsi un modèle expérimental de premier choix. Nous présenterons les données écologiques, pathologiques et surtout comportementales sur les Primates en général, puis nous ferons ressortir les particularités du Singe vert en insistant sur les relations sociales. Ensuite nous situerons l'infection SIVagm à travers une revue des différentes lentiviroses animales, ce qui nous mènera logiquement à dégager l'intérêt des modèles simiens dans la lutte contre le SIDA.

1. LES PRIMATES ET LE SINGE VERT.

1.1. GENERALITES SUR LES PRIMATES

Avec près de deux cents espèces, l'ordre des Primates occupe une place particulière dans la mesure où il inclut l'Homme. En français, le terme "Primate" est consacré à la désignation quasi-exclusive des Primates animaux. Les anglophones désignent les singes par "*non-human Primates*".

Les Primates sont des Mammifères placentaires euthériens et plantigrades. D'habitat et de comportement alimentaire assez variés, les Primates sont susceptibles de transmettre à l'Homme de nombreuses maladies, les plus dangereuses étant les infections virales. Inversement, la majorité des maladies humaines peuvent être reproduites, parfois même d'une façon exclusive, chez les singes. Aussi, sont-ils fréquemment utilisés comme animaux de laboratoire.

1.1.1. Systématique

L'ordre des Primates comprend au moins 179 espèces [26] et est divisé en deux sous-ordres: celui des *Prosimii* ou Primates primitifs et celui des *Anthropoidea* regroupant les infra-ordres des *Platyrrhini* ou singes du Nouveau Monde (Amérique du sud et centrale) et des *Catarrhini*, ou singes de l'Ancien Monde (Afrique et Asie).

Les Prosimiens constituent un ensemble hétérogène essentiellement différencié des *Anthropoidea* par la présence d'une bulle auditive très développée, de molaires supérieures trituberculées, d'un utérus bicorne, d'un néopallium de type lissencéphale et de bulbes olfactifs bien développés [26].

Les *Anthropoidea* ou simiens proprement dits sont subdivisés en *Platyrrhini* et *Catarrhini* sur la base de la forme de leurs narines dirigées latéralement et séparées par une large cloison nasale chez les premiers, rapprochées et dirigées vers le bas chez les seconds. Une classification très schématisée de l'ordre des Primates est présentée dans le tableau I, page 6.

Tableau I: Systématique des principales espèces de Primates [25]

ORDRE DES PRIMATES												
PROSIMIENS						SIMIENS						
					PLATYRHINIENS	CATARHINIENS						
Asie	Madagascar	Afrique Asie	Afrique	Asie	Nouveau monde	Ancien monde						
▼ TUPAIIDES Tupayes	▼ LEMURIDES Lémurs Makis	▼ INDRIIDES Indri	▼ DAUBENTONIHIDES Aye aye	▼ LORISIDES Loris Potto	▼ GALAGIDES Galagos	▼ TARSIDES Tarsiers	▼ CEBIDES Capucin Sajous Saimiris Atèles	▼ CALLITRICIDES Ouisitis Tamarins	▼ CERCOPITHECIDES Macaques Babouins Mangabés Cercopithèques Colobes	▼ HYLOBATIDES Gibons Siamang	▼ PONGIDES Chimpanzés Gorilles Orang outan	▼ HOMINIDES Homme

1.1.2. Eco-éthologie

Les milieux où vivent et se reproduisent les animaux, de même que les interactions avec ces milieux déterminent leurs comportements; l'éthologie, science du comportement animal est donc indissociable de l'écologie.

D'une manière générale, il est possible de définir, selon la nature de l'environnement, des comportements non-communicatifs (recherche de la nourriture, d'habitat, etc.) et des comportements communicatifs intraspécifiques (tous les comportements liés à la sexualité, les interactions sociales, etc.) ou interspécifiques (relations proies-prédateurs, agrégations ou associations plurispécifiques, etc.).

1.1.2.1. *Ecologie*

Comme le soulignent plusieurs auteurs dont NAPIER et NAPIER [82] et JOLLY [62], la plupart des Primates sont inféodés aux zones tropicales et subtropicales. Près de 80% des espèces vivent en forêt humide, mais beaucoup s'accommodent des zones boisées plus sèches ou des savanes boisées, ce qui marque chez certaines espèces la tendance à la terrestrialité. Une même espèce peut coloniser aussi bien les forêts tropicales que des marais d'eau douce, la mangrove ou les milieux urbains; cette dernière caractéristique est plus principalement l'apanage des espèces asiatiques.

Toutefois, la seule répartition horizontale ne rend pas suffisamment compte de la distribution des Primates. L'arboricolisme est, lui aussi, très variable et permet de distinguer les principaux types de locomotion: type grimpeur-sauteur, arboricole quadrupède, arboricole brachiateur, semi-terrestre, terrestre [26].

L'habitat doit fournir aux groupes sociaux la nourriture nécessaire mais aussi les sites de repos à l'abri des prédateurs.

1.1.2.2. *Régime alimentaire*

La définition du régime alimentaire fait généralement référence à l'aliment le plus communément consommé mais aussi aux spécifications anatomiques, en particulier la denture. De nombreux Primates sont omnivores. Ils consomment feuilles, fruits, graines, insectes et même viande lorsqu'ils en trouvent.

Pour définir le régime d'une espèce, on peut notamment considérer le temps passé par les individus à ingérer les différents aliments ou bien analyser ce que les individus ont été vus prélever ou leur contenu stomacal. Une étude quantitative doit tenir compte des variations saisonnières, voire journalières, liées à la disponibilité des aliments et à la compétition interspécifique, et de la diversité des ressources en fonction de la superficie de l'aire exploitée.

D'après RICHARD cité par DEPUTTE [26], il existe une relation entre le poids corporel et le régime alimentaire des espèces: les Primates les plus légers sont les insectivores et les gommivores, les plus lourds les folivores.

Les Primates montrent, dans leur majorité, une prédominance de l'alimentation végétale (frugivores, granivores, folivores, gommivores), complémentée par une insectivorie plus ou moins prononcée selon les espèces. Mais la consommation de vertébrés, petits batraciens, reptiles et oiseaux n'est pas exceptionnelle; elle est surtout marquée chez les Babouins et les Chimpanzés qui peuvent, à l'occasion, se révéler prédateurs de jeunes antilopes et même de jeunes Cercopithèques [26] ou Colobes [8]. La méconnaissance de cet aspect carné du régime peut provoquer, chez les Primates en captivité, des troubles nutritionnels, en particulier l'avitaminose B 12 [62].

1.1.2.3. *Comportement social*

Les Primates sont des animaux à haut comportement psychique et social. L'unité sociale de base ou groupe unitaire peut se définir comme la réunion de singes des deux sexes et de tous âges, qui participent ensemble à la recherche de nourriture, l'élevage des jeunes et la défense contre les prédateurs [62]. En général, le groupe unitaire possède un territoire relativement déterminé, qu'il défend contre les groupes voisins avec lesquels il entretient des relations parfois antagonistes. Il se développe à partir d'une unité de reproduction qui peut être un groupe unimâle/unifemelle, un groupe unimâle/multifemelles ou structure en harem, un groupe multimâles/multifemelles [26] Il faut signaler aussi l'existence de groupes unisexués, mâles [26] et femelles, mais en très faible proportion. Des transitions, d'une structure à une autre, sont possibles chez une même espèce.

L'épouillage ("*grooming*" en anglais) tient une grande place dans la vie des singes. Au delà de la recherche de parasites, il s'agit d'une activité éminemment sociale. Le statut de chaque singe impliqué dans l'épouillage revêt une signification particulière selon qu'il s'agit d'une mère épouillant un enfant, d'un mâle épouillant une femelle ou vice versa. D'après ITANI [61], la fréquence de l'épouillage entre singes permet de déceler le degré de familiarité entre deux animaux, une situation de dominance ou plus simplement l'étroitesse des liens au sein du groupe. L'auto-épouillage ("*self-grooming*") est également souvent rencontré.

Un des traits importants de la socialité des Primates est la communication vocale. Plusieurs variétés de vocalisation sont émises, soit lors de certaines interactions avec des membres du groupe, soit pour signaler des rencontres avec d'autres groupes, soit pour assurer la cohésion de l'ensemble d'un groupe (cris de ralliement), ou encore pour avertir de l'approche d'un prédateur (cris d'alarme) [53].

Les interactions sociales aussi bien intraspécifique qu'interspécifique, ne sont pas toujours hédoniques ("amicales"). Des conflits dits agonistiques ("agressifs"), existent au sein des groupes mais également entre groupes. L'étude des communautés de singes a d'ailleurs révélé des phénomènes surprenants comme les combats mortels, l'infanticide [47] et le rapt [61].

Le passage d'un mode de vie naturel à une vie de captivité contraignante entraîne la perte du territoire, la rupture des rapports sociaux, le changement d'alimentation, le bouleversement de l'horaire de vie, créant ainsi des affections psychosomatiques et des pathologies comportementales en particulier des névroses sexuelles et d'inactivité ou d'incarcération [122].

1.1.2.4. Comportement sexuel

Chez les Primates, il existe une saisonnalité des naissances. Elle est le plus souvent liée à des facteurs de l'environnement, et c'est pourquoi les cycles ovulatoires, saisonniers dans la nature, peuvent devenir continus dans les conditions constantes de la captivité [26,62].

Les femelles Primates ont une ovulation spontanée, marquée par un oestrus accompagné par des manifestations comportementales et, chez certaines espèces, des modifications morphologiques assez prononcées (rougissement de la vulve, intumescences cycliques de la peau sexuelle). La durée des cycles varie chez l'ensemble des Primates entre 11 et 55 jours [26].

En général, la femelle prend l'initiative sexuelle. La sollicitation du mâle par la femelle se fait par la présentation de la région génitale parfois précédée par une séance d'épouillage de la part de la femelle. Le coït est assez rapide, ventro-dorsal comme il est de règle dans la classe mammalienne [115]. Une tendance à l'homosexualité (groupes unisexués) et à la masturbation avec une exacerbation chez les singes en captivité a été signalée par plus d'un auteur. Chez les mâles, l'érection et l'exhibition pénienne ont une signification sexuelle certes, mais elles peuvent également traduire une attitude d'intimidation dans les relations agonistiques.

1.1.3. Utilisation des singes dans la recherche expérimentale

L'intérêt que l'Homme porte aux Primates remonte à l'antiquité. Les singes, êtres sacrés, créatures abominables, ravisseurs de femmes, ou créatures divertissantes selon les considérations, ont été exploités à des fins alimentaires, médicales, thérapeutiques...[122]. Toutefois, l'utilisation expérimentale est de loin la forme d'exploitation la plus courante.

Ce fut l'anatomie, puis les sciences naturelles qui se sont intéressées en premier à ces créatures animales proches de l'Homme. Mais très vite, cette utilisation expérimentale devait se généraliser au monde biomédical, et de nos jours, les singes sont utilisés en anthropologie, en immunologie fondamentale, en neurophysiologie, en chirurgie, en dentisterie, en pharmacologie, en cancérologie expérimentale, etc...

L'utilisation des Primates représente souvent l'étape finale d'extrapolation à l'Homme, des études préliminaires sur les espèces non-simiennes, mais, dans beaucoup de cas, il n'existe pas d'alternative à l'usage des modèles singes.

Les Primates les plus utilisés comme animaux de laboratoire sont: les Cébidés (*Saimiri*), les Callithricidés (*Callithrix*, *Sanguinus*), les Cercopithécidés (*Macaca*, *Papio*, *Cercocebus*, *Cercopithecus*), les Pongidés (*Pan*) [25]. Le choix des espèces est sujet à plusieurs considérations. D'après BOX et SCOTT [11] le choix des Primates dans la recherche biomédicale est largement déterminé par des considérations pratiques et économiques, et rarement par des propensions prescrites et quantifiées.

Par ailleurs, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que l'animal n'aura toute sa valeur pour l'expérimentateur que s'il n'est atteint au départ d'aucune affection, d'où la nécessité de contrôler l'origine et le statut sanitaire des Primates utilisés en laboratoire.

L'expérimentation animale, et en particulier l'utilisation des Primates dans la recherche biomédicale, devient de plus en plus l'objet de controverses, surtout dans le monde actuel où foisonnent des associations de défense et de protection des animaux. Les réactions sont très diverses, prenant parfois la forme de réquisitoires implacables contre l'utilisation expérimentale des animaux. Ainsi, RUESCH [103] s'est appliqué, dans son ouvrage intitulé *"Expérimentation animale: honte et échecs de la médecine"*, à démontrer l'inutilité de l'expérimentation animale. Dès la préface du dit-ouvrage, on peut lire qu'

"Il faut souligner l'inutilité de l'expérimentation animale, qui ne peut se targuer d'aucune découverte médicale utile à l'Homme, même si elle s'en attribue fréquemment certaines... L'expérimentation animale contribue à maintenir l'Homme dans son ignorance et dans une forme de sadisme dangereux..."

Cependant, il est heureux de constater que des prises de position beaucoup plus souples ne sont pas rares; et certains auteurs affichent plus d'intérêt à l'éthique et aux aspects réglementaires de l'expérimentation animale.

L'utilisation des Primates en recherche biomédicale s'est fortement intensifiée durant ces dernières années. Aussi, est-il nécessaire de rappeler le danger potentiel que représentent ces animaux, car pouvant transmettre à l'Homme, des maladies parasitaires, bactériennes et surtout virales très redoutables comme la maladie de Marburg.

1.1.4.Principales zoonoses d'origine simienne

Les zoonoses sont des maladies ou infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'Homme et vice versa (OMS, 1959). Elles sont dites zooanthroponoses lorsque la transmission se fait de l'animal à l'Homme.

Nous limiterons cette revue des principales zoonoses d'origine simienne aux maladies virales transmissibles par les Primates à l'Homme (Tableau II, page 11). Pour une étude détaillée et complète des différentes maladies virales mais aussi bactériennes et parasitaires d'origine simienne comme la tuberculose, la shigellose, la strongiloïdose, l'oxyurose..., des articles et ouvrages spécialisés sont recommandés [25,37,74,116].

Tableau II: Principales zoonoses d'origine simienne (25, 74,116)

Maladie	Etiologie	Source potentielle	Transmission	Diagnose et prévention
Herpes B	<i>Herpesvirus simiae</i> <i>Herpesviridae</i>	singe Ancien Monde	morsure griffure accidents d'autopsie	gants, masques titrage sérologique
Hépatite infectieuse	Virus hépatite A Entérovirus <i>Picornaviridae</i>	Chimpanzé Oustiti Marmoset...	aérosol sang	hygiène sanitaire masque titrage sérologique
Maladie de Marburg	Virus de Marburg <i>Rhabdoviridae</i>	Singe vert africain autres?	contact avec sang et tissus	hygiène sanitaire titrage sérologique
Poliomyélite	Virus poliomyélitiques Entérovirus <i>Picornaviridae</i>	Chimpanzé Gorille	directe et indirecte	vaccin titrage sérologique
Rage	Virus rabique Lyssavirus <i>Rhabdoviridae</i>	tous les singes	morsure salive	vaccin titrage sérologique
Rubéole	Virus rubéole Rubivirus <i>Togaviridae</i>	Macaque Oustiti singes d'Am. sud	directe	vaccin titrage sérologique
Variole du singe ou Monkey-pox	Monkey-poxvirus <i>Poxviridae</i>	anthropoïdes d'origine africaine	directe par contact	vaccin titrage sérologique
Maladie de Yaba	Virus de Yaba <i>Poxviridae</i>	Singe vert Macaque	?	hygiène sanitaire titrage sérologique

1.2. LE SINGE VERT

1.2.1. Répartition géographique des Singes verts

Omnivores semi-terrestres quadrupèdes, les Singes verts sont rencontrés dans des milieux très divers, allant de la savane arbustive à la forêt humide. Cette large répartition de ces Cercopithèques africains tient, sans doute, à leurs caractéristiques morphologiques et à leur grande capacité d'adaptation liée à leur caractéristiques morphologiques et un certain polymorphisme, [41,42,69] leur permettant d'exploiter toutes les ressources de ces habitats.

Les Singes verts ont une répartition tropicale. Selon la distribution géographique établie par OSMAN-HILL [88] quatre espèces du groupe *Cercopithecus æthiops* sont distinguées:

- le Vervet, *Cercopithecus pygerythrus*, qui est retrouvé depuis la région méridionale de l'Ethiopie jusqu'en Afrique du sud;
- le Grivet, *Cercopithecus æthiops*, limité à l'Ethiopie et au Soudan;
- le Tantale, *Cercopithecus tantalus*, qui vit en Afrique centrale;
- le Singe vert au sens strict ou Callitriche, *Cercopithecus sabaes*, qui est limité à l'Afrique occidentale (Figure 1, page 13).

Un meilleur respect de la nomenclature serait souhaitable pour une utilisation correcte de chacune de ces espèces.

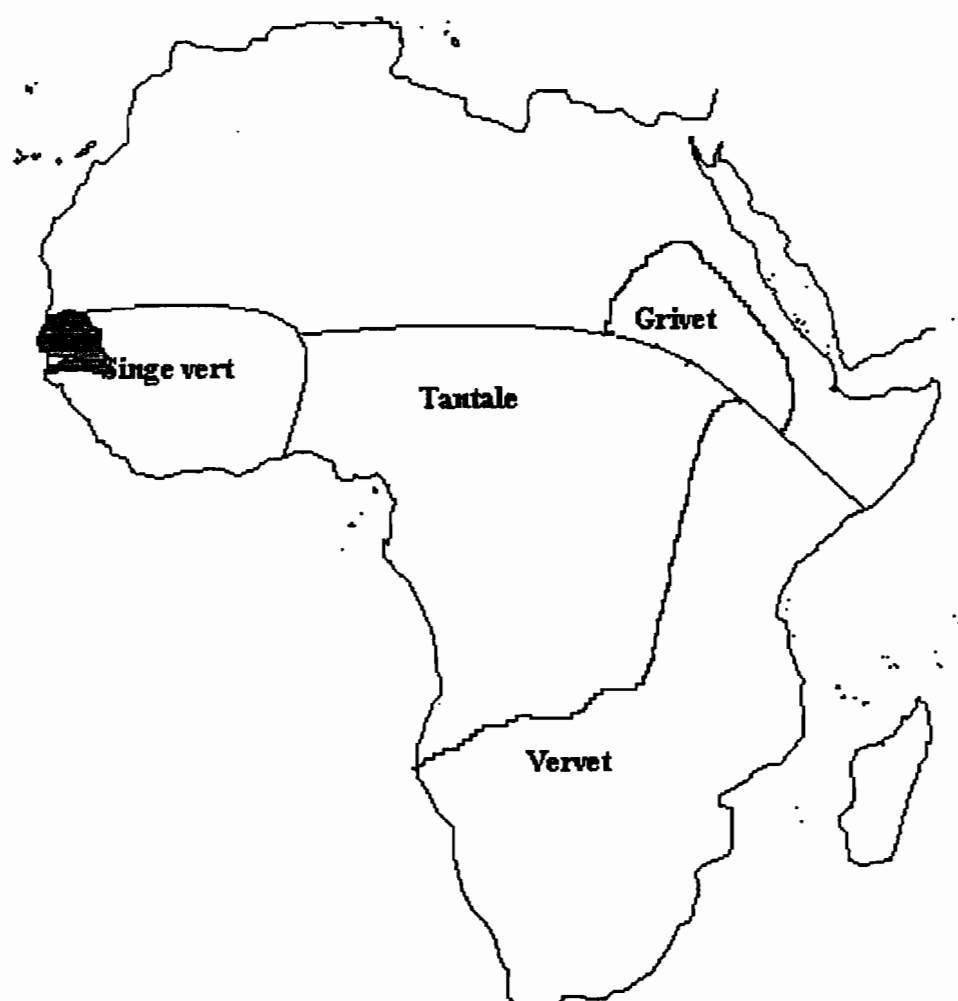


Figure 1. Répartition géographique des singes verts [88]

1.2.2.Morphologie

LORDAT [68] précisait déjà quelques points de l'anatomie du Singe vert proprement dit: une tête plate, un museau peu proéminent avec un angle facial de soixante degrés, une queue longue non prenante, des abajoues et des fesses calleuses. L'animal présente en outre une très étroite distance interorbitaire, des narines étroites, une fosse lacrymale confinée à un os lacrymal développé [26]. Ces différents caractères sont communs à presque tous les Cercopithécidés.

Les caractères spécifiques du Singe vert sont: absence de bande frontale blanche, favoris jaunâtres bien appliqués sur les joues, toupet temporal dirigé vers l'avant, poil verdâtre mêlé de jaunâtre, fourrure thoraco-abdominale blanchâtre et extrémité de la queue jaune [42]. Avec sa taille d'une cinquantaine de centimètres environ (tête + corps) et un poids moyen au Sénégal de 4,5 kg pour les femelles à 6 kg pour les mâles [GALAT-LUONG, com. pers.], le Singe vert est un animal peu encombrant, donc commode pour l'usage au laboratoire.

1.2.3.Ecologie et éthologie

Ce sous-chapitre sera surtout consacré aux caractéristiques écologiques et éthologiques du Singe vert couramment rencontré au Sénégal, *Cercopithecus (aethiops) sabaeus*, et que nous avons utilisé dans la partie expérimentale. Cette espèce a fait l'objet d'études éco-éthologiques approfondies par GALAT et GALAT-LUONG [41,42,43,44,45].

1.2.3.1. Ecologie

L'étude écologique va nous permettre de présenter l'habitat du Singe vert et son exploitation ainsi que la distribution temporelle des activités appelée budget-temps.

1.2.3.1.1. Habitat et régime alimentaire

Les Singes verts sont des Primates arboricoles quadrupèdes vivant dans les savanes boisées et dans les forêts tropicales, zones de montagne comprises. Les différentes études écologiques effectuées sur les Singes verts font état de leur grande capacité d'adaptation. Ainsi au Sénégal, *Cercopithecus sabaeus*, vit dans les formations sahéliennes de la vallée du fleuve Sénégal, en limite nord de son aire de répartition, soudano-sahéliennes de la région du Sénégal oriental ainsi que dans les forêts soudano-guinéennes de Casamance. Il a élargi sa niche écologique en colonisant la mangrove [43]. Cette association végétale halophile, caractéristique des régions littorales de la zone tropicale, lui fournit des ressources alimentaires particulières et lui procure fraîcheur et refuge très recherchés par les "Singes verts des palétuviers" aux heures chaudes de la journée. La mangrove est aussi leur refuge principal par son couvert très dense et l'extrême intrication des racines des palétuviers.

La grande diversité de l'habitat du Singe vert se traduit également au niveau de son régime alimentaire. *Cercopithecus sabaeus* est omnivore opportuniste d'après GALAT [42,45] et son régime alimentaire subit d'importantes variations au cours des saisons et d'une année à l'autre. Les différentes classes d'âge et de sexe montrent également des différences.

L'alimentation végétale est composée pour la plus grande part de fruits, de graines et de feuilles mais aussi de fleurs, de graminées, de plantes herbacées, de la gomme, de jeunes épines, de rhizomes, de champignons.

A l'instar de tous les Primates, les sources de protéines animales proviennent en majorité des insectes. Mais la consommation de petits vertébrés, mammifères (rats, lièvres), oiseaux (passereaux, tourterelles, calaos), reptiles (lézards), crustacés (crabes), oeufs et même éjaculat ou liquide menstruel n'est pas exceptionnelle. D'autres aliments assez marginaux comme fèces d'oiseaux et terre de termitière sont également consommés [42,43,44,45].

Pour ce qui est des variations saisonnières, on constate une réduction importante de fruits pendant la saison des pluies et une augmentation considérable de la consommation de feuilles, graminées incluses. La consommation d'aliments végétaux est maximale en saison humide et celle d'origine animale, minimale. En revanche, les variations interannuelles sont beaucoup plus subtiles et s'expliquent par la grande dépendance de l'alimentation du Singe vert aux conditions éco-climatiques. Les variations du régime alimentaire suivant l'âge et le sexe montrent que les adultes consacrent plus de temps que les jeunes à la consommation de graines (très dures à maturité et en saison sèche), et que les femelles et les enfants consomment plus de feuilles que les mâles car étant plus faciles à collecter.

1.2.3.1.2. Budget-temps

En ce qui concerne le budget-temps, quatre groupes d'activités exclusives ont été retenus par GALAT [42,]; il s'agit de:

- la locomotion, correspondant à une dépense d'énergie nécessaire au déplacement des animaux;
- l'alimentation (absorption de l'énergie nécessaire au métabolisme et à l'exécution de l'ensemble des activités);
- les activités sociales (hédoniques, agonistiques, sexuelles);
- le repos c'est-à-dire l'absence d'activité, permettant d'économiser l'énergie).

Le pourcentage de temps consacré aux quatre activités sus-définies est présenté sur le tableau III, page 16.

Tableau III. Variation inter-bandes du budget-temps *in natura*. [42]

ACTIVITES:	ALIMENTATION	REPOS	LOCOMOTION	SOCIAL
BANDES				
A	27,8	27,6	35,0	9,7
C	22,4	30,2	37,4	10,0
Z	22,6	35,5	31,3	10,6
M	22,5	42,8	25,9	8,8

Ces différentes activités subissent, outre des variations interbandes, des variations saisonnières, interannuelles. Elles suivent un rythme d'activité quotidien. On note par exemple une augmentation du temps de repos en saison humide en compensation d'une diminution à la fois de l'alimentation et de la locomotion. Une variation expérimentale *in natura*, induite par l'apport extérieur d'une nourriture riche, a comme effet la diminution du temps consacré à l'alimentation et à la locomotion compensée par une augmentation des activités sociales et du repos.

Enfin, il existe des variations liées à l'âge, au sexe et à l'état physiologique des individus, définissant ainsi des niches écologiques intra-spécifiques [42]. Ainsi, les adultes, particulièrement les mâles, passent moins de temps à s'alimenter et à se reposer que les jeunes. Cette différence s'expliquerait par le fait que les jeunes se déplacent plus et ont davantage d'activités sociales que les adultes. De même, les femelles adultes consacrent plus de temps à l'alimentation et aux activités sociales que les mâles (état physiologique, relations mère-jeune).

1.2.3.2. Ethologie

1.2.3.2.1. Structure démographique et organisation sociale

En fonction des catégories d'âge et de sexe, on distingue classiquement chez le Singe vert:

- les enfants portés de moins de six mois,
- les enfants de six à dix-huit mois,
- les juvéniles de dix-huit mois à trois ans environ,
- les subadultes de trois à quatre ans chez les femelles et de trois à cinq ans chez les mâles,
- les adultes, quand la maturité sexuelle est atteinte, c'est-à-dire vers quatre ans chez les femelles et vers cinq ans chez les mâles [42].

L'effectif des groupes sociaux varie entre 4 et plus de 150 individus selon les auteurs et les régions [42]. Bien que la structure en harem soit de règle chez les Cercopithèques africains [26], la structure sociale de *Cercopithecus sabaues* est classée dans la catégorie des bandes multimâles/multifemelles [62].

La dynamique de ces groupes sociaux conduit le plus souvent à l'émigration qui affecte principalement les mâles. D'après DEPUTTE [26], cette émigration des mâles est une nécessité de la perpétuation des structures en harem, mais elle existe aussi de manière générale dans les structures multimâles/multifemelles.

1.2.3.2.2. Eléments du répertoire social

Comportements hédoniques

Le toilettage social ou épouillage constitue, au delà de la recherche des parasites, comme chez la quasi-totalité des Primates, la plus importante forme de contacts interindividuels et de réconciliation après conflit; une autre forme fréquente est le comportement de "main sur tête".

Comportements agonistiques

Le bâillement ostentatoire du Singe vert mâle est une des premières mimiques d'intimidation. Il peut être suivi de menace yeux fixes et grands ouverts, de hochements latéraux et verticaux, parfois avec une présentation génitale avec érection pénienne, de secouages du support [42,43]. Les combats avec morsures se traduisent le plus souvent par des blessures de la peau. Soignées généralement par des congénères [46], elles cicatrisent vite mais peuvent offrir l'occasion, aussi bien lors de la morsure que lors des soins, de contaminations diverses.

Comportements territoriaux

Les conflits ne sont pas rares, en particulier les conflits territoriaux. Ces conflits intraspécifiques se manifestent généralement par des émissions d'aboiements ("threat-alarm-bark" [111], une exposition thoraco-abdominale et une exhibition pénienne [43].

Comportements anti-prédateur

Les comportements du Singe vert face à d'autres espèces peuvent présenter tous les aspects, de l'absence apparente de réaction à des réactions de fuite ou d'attaque [42]. Avec l'Homme, la fuite silencieuse est la réaction la plus fréquemment observée. L'accoutumance à la présence d'observateurs entraîne une réduction de la distance de fuite.

Le comportement antiprédateur du Singe vert mérite une particulière attention. Une étude assez récente sur des groupes de Vervets révèle qu'ils distinguent les vocalisations, non seulement, selon leurs propriétés acoustiques, mais aussi selon leur signification. Ainsi, en leur faisant entendre un cri (de leur congénère) enregistré lors de la survenue d'un léopard, ils se ruaient dans les arbres ou se réfugiaient dans des buissons; ils regardaient vers le ciel en entendant un cri signalant un aigle; et ils se dressaient sur leurs jambes en scrutant l'herbe lorsqu'ils entendaient un cri signalant un serpent [107]. Chez le Singe vert, GALAT-LUONG [com. pers.] a déclenché un cri d'alerte au prédateur aérien en faisant voler un cerf-volant figurant un aigle, et des vocalisations d'alerte au prédateur terrestre en présentant des peaux de Civette et de Python.

Comportements sexuels

En ce qui concerne la biologie sexuelle des Singes verts, il y a une saisonnalité des naissances avec un pic de naissances en saison humide [10,26]. Toutefois, les naissances peuvent survenir tout au long de l'année. Les femelles ont un cycle oestrien de 30 jours [36] et présentent peu de modifications des organes génitaux externes pendant l'oestrus. Les mâles adultes sont caractérisés par un anneau péri-anal rouge, un pénis rouge vif et un scrotum bleu plus ou moins vif contrastant avec la fourrure blanc-grisâtre de leur région ventrale.

La sollicitation de monte s'exprime:

chez le mâle par le comportement de "main sur hanche" de la femelle,

chez la femelle par la présentation, queue levée et déjetée en oblique, de la région ano-génitale.

Le mâle monte la femelle en lui tenant les jarrets avec les pieds. Une pause marque l'éjaculation en fin de coït. Un épouillage peut lui succéder.

L'intérêt du Singe vert, réservoir naturel des virus de Marburg et de Yaba, s'est considérablement accru avec l'isolement du SIVagm, un rétrovirus proche du HIV mais apparemment non pathogène chez son hôte naturel.

2. GENERALITES SUR LES LENTIVIROSES

Les lentivirus appartiennent à la famille des rétrovirus, qui sont caractérisés par la présence d'une enzyme dénommée transcriptase inverse (ou *reverse transcriptase*), responsable de la synthèse d'une copie d'ADN à partir de l'ARN viral. Mais cette enzyme se retrouve également chez les Pararétrovirus que sont les Hépadnavirus (virus de l'hépatite B), les Caulimovirus et les Badnavirus (virus des plantes supérieures)[90].

Comme les autres rétrovirus, le génome des lentivirus se compose de trois gènes structuraux (le gène *gag* qui code pour les protéines internes du virion, le gène *pol* codant pour les différentes enzymes et le gène *env* qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe), auxquels il faut ajouter un certain nombre de gènes régulateurs (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr/vpu*, *vpx*).

Ce sont des virus à hôtes plus ou moins spécifiques dont certains ont été reconnus pathogènes pour les animaux domestiques, les Primates et l'Homme. Les principales propriétés des rétro-lentivirus sont leur tropisme préférentiel pour les cellules de la lignée leucocytaire, en particulier celles exprimant le récepteur CD4 et leur persistance dans l'organisme infecté en raison de leur grande capacité de variation antigénique (pour une revue complète, voir [57,85]. Il en résulte deux types de manifestations pathologiques:

- une primo-infection caractérisée par la séroconversion (apparition d'anticorps anti-HIV (SIV) très souvent asymptomatique

- l'apparition d'infections opportunistes liées à la déplétion lymphocytaire, le SIDA correspondant à la phase maladie le syndrome de l'immunodéficience acquise présente les deux types d'infection. Notons que plus d'un lentivirus animal provoquent des maladies comparables au SIDA de l'Homme d'où l'importance d'une revue des différentes infections lentivirales.

2.1. CLASSIFICATION

La famille des *Retroviridae*, à laquelle appartiennent les lentivirus, est subdivisée en trois groupes:

- les *Oncovirinae* ou virus oncogènes,
- les *Lentivirinae*, sous-famille des virus lents,
- les *Spumavirinae* qui sont des virus spumeux (Tableau IV, page 21). A ces trois groupes classiquement définis, s'ajoute le nouveau groupe des rétrovirus type D dont le prototype est le virus simien de Mason-Pfizer (Mason-Pfizer *monkey virus*)[51].

Tableau IV. Principaux rétrovirus animaux et humains [14, 51, 57, 114]

Sous-famille	Hôte	Sigle	Virus
Oncovirinae	Oiseaux	ALV	(<i>Avian leukosis virus</i>) Virus de la leucose aviaire
	Bovins	EBLV	(<i>Enzootic bovine leukosis virus</i>) Virus de la leucose bovine enzootique
	Porc	PSV	(<i>Porcine sarcoma virus</i>) Virus du sarcome du porc
	Chat	FeLV	(<i>Feline leukemia virus</i>) Virus de la leucémie féline
	Singes	STLV	(<i>Simian T-lymphotropic virus</i>) Virus de la leucémie simienne
	Homme	HTLV	(<i>Human T-lymphotropic virus</i>) Virus de la leucémie humaine
	Mouton	MVV	(<i>Maedi-visna virus</i>) Virus Maedi-visna
	Chèvre	CAEV	(<i>Caprine arthritis encephalitis virus</i>) Virus de l'arthrite encéphalite caprine
	Cheval	EIAV	(<i>Equine infectious anemia virus</i>) Virus de l'anémie infectieuse des équidés
Lentivirinae	Bovins	BIV	(<i>Bovine immunodeficiency virus</i>) Virus de l'immunodéficience bovine
	Chat	FIV	(<i>Feline immunodeficiency virus</i>) Virus de l'immunodéficience féline
	Singes	SIV	(<i>Simian immunodeficiency virus</i>) Virus de l'immunodéficience simienne
	Homme	HIV	(<i>Human immunodeficiency virus</i>) Virus de l'immunodéficience humaine
Spumavirinae	Bovins	BFV	(<i>Bovine foamy virus</i>) Virus spumeux bovin
	Chat	FFV	(<i>Feline foamy virus</i>) Virus spumeux félin
	Singes	SFV	(<i>Simian foamy virus</i>) Virus spumeux simien
	Homme	HFV	(<i>Human foamy virus</i>) Virus spumeux humain
Rétrovirus type D	Singe	SRV	(<i>SAIDS retrovirus</i>) Rétrovirus du SIDA simien
	macaque		

2.2. LENTIVIROSES DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Elles comprennent la maladie Maedi-visna, l'anémie infectieuse des équidés, l'arthrite encéphalite caprine, l'infection au virus de l'immunodéficience bovine et l'infection du chat par le virus de l'immunodéficience.

2.2.1. La maladie Maedi-visna du mouton

Bien que la maladie ait été décrite antérieurement (Afrique du Sud, Nord-Ouest des Etats-Unis et Hollande)[24], le virus a été isolé en 1960 en Islande grâce aux travaux de SIGURDSSON [109,110] qui introduit pour la première fois le terme d'infection lente. Le virus provoque essentiellement une atteinte nerveuse dégénérative (visna) qui a été la première forme décrite, et une pneumonie interstitielle (maedi). Les signes cliniques de la maladie Maedi-visna apparaissent progressivement. Il s'agit d'une pneumonie avec dyspnée accompagnée de cachexie. Des signes d'arthrite, de mammite et de paralysie progressive sont parfois observés. La voie préférentielle de contamination est la transmission de la mère à l'agneau par le colostrum et le lait, durant la période néonatale [104]. La contamination par le sperme est également évoquée.

La description de la maladie maedi-visna fait ressortir trois points essentiels pour la compréhension de la pathogénèse des infections à virus lents: comment le virus persiste dans l'organisme? Qu'est-ce qui est à l'origine de la destruction des tissus qui se traduit par l'amaigrissement? Pourquoi cette évolution très lente? DAWSON [23], NARAYAN et coll. [85], et HAASE [57] ont essayé de répondre à ces épineuses questions à travers l'étude du modèle biologique que constitue l'infection lentivirale du mouton.

2.2.2. L' anémie infectieuse des équidés (A.I.E.)

L'A.I.E. est une maladie chronique et contagieuse des chevaux, des ânes ainsi que de leurs produits de croisement (mulets). Selon les travaux de DAWSON [24] et de TOMA [113], elle a été décrite pour la première fois au monde, en 1843, par LIGNEE. Son étiologie virale a été établie par VALLEE et CARRE en 1904 [118]. Au cours de ces dernières années, la parenté entre le virus de l'A.I.E. et d'autres rétrovirus de l'Homme ou de l'animal a été démontrée [16,20,55].

L'A.I.E. est une virose caractérisée par des épisodes aigus et se traduisant par de la fièvre, de l'anémie, de l'abattement et des oedèmes. La pérennité de la virémie plasmatique constitue la particularité essentielle du virus de l'A.I.E. et explique sans doute pourquoi il est le seul lentivirus connu pour être transmis par la piqure d'arthropodes hématophages. Notons que des formes inapparentes existent, soit d'emblée, soit après une forme cliniquement exprimée.

KONO et coll. [64] ont montré qu'au cours de l'infection du cheval, les antigènes périphériques du virion subissaient une dérive antigénique entraînant l'apparition de variants antigéniques auxquels l'organisme s'adapte en produisant, avec un certain décalage, des anticorps neutralisant la nouvelle spécificité.

A l'état actuel de nos connaissances, l'A.I.E. peut être considérée comme la plus vieille infection lentivirale décrite dans le monde animal.

2.2.3. L' arthrite encéphalite caprine (A.E.C.)

Depuis une dizaine d'années, les connaissances concernant l'arthrite encéphalite caprine ont considérablement progressé. Affection très cosmopolite [114] due à un virus du même groupe que celui du virus du SIDA de l'Homme, elle représente à la fois une dominante pathologique de l'élevage caprin et un modèle en pathologie comparée.

Le virus de l'A.E.C. fut isolé pour la première fois par CRAWFORD et coll.[19] à partir de tissu synovial de chèvres atteintes d'arthrite chronique, mais l'hypothèse d'une étiologie rétrovirale avait été déjà proposée par CORK et coll.[18] qui avaient décrit chez un jeune chevreau une leucoencéphalomyélite dont les lésions apparaissent comparables à celles induites par le virus Maedi-visna. Le virus de l' A.E.C. se distingue d'autres lentivirus parce qu'il n'induit pas la formation d'anticorps neutralisants [114]. Les principaux symptômes et lésions sont localisées aux articulations, à la mamelle, au système nerveux central, et à quelques autres organes tels que le poumon, le rein. Il s'agit, chez la chèvre adulte, d'une hypertrophie progressive unilatérale ou bilatérale de l'articulation, associée ou non à une atrophie le plus souvent unilatérale de la mamelle. En revanche, chez le jeune de 2 à 6 mois, la maladie est essentiellement nerveuse, et est caractérisée par une ataxie postérieure évoluant vers une quadriplégie rapidement mortelle.

Il est intéressant de souligner que, comme pour tous les autres rétrovirus, la multiplication du virus de l'A.E.C. et l'apparition de lésions ne semblent pas être affectées par la réponse immunitaire. Bien au contraire, en stimulant les réactions immunitaires, le virus induirait, sur les sites de multiplication, l'apparition de lésions au sein desquelles la transformation de nouveaux monocytes en macrophages provoquerait la multiplication du virus, qui, à son tour, contribuerait non seulement à entretenir, mais aussi à amplifier le phénomène [93].

2.2.4. Le virus de l' immunodéficience bovine

Le virus de l'immunodéficience bovine ou BIV, isolé par VAN DER MAATEN et coll.[119] d'une vache présentant une lymphocytose persistante, reste peu étudié, et le syndrome d'immunodéficience qu'il engendrerait n'est pas encore bien caractérisé. Toutefois, on sait que l'animal infecté par le BIV présente un affaiblissement et un amaigrissement progressifs. Pour POLACK et LEVY [96] le BIV a probablement une période d'incubation très longue qui rend difficile l'observation de signes cliniques caractéristiques, les animaux étant généralement abattus avant de les extérioriser. Cependant, l'une des manifestations précoces de l'infection semble être l'hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques.

Beaucoup de travaux restent à faire pour mieux connaître le virus, sa pathogénie, et pour caractériser l'immunodéficience accompagnant l'infection afin de savoir si le BIV peut constituer un modèle animal intéressant pour l'étude du HIV.

2.2.5. L' infection du chat par le virus de l' immunodéficience

Le virus de l'immunodéficience féline ou FIV constitue avec le BIV les plus récents lentivirus identifiés chez les animaux domestiques. Il a été isolé en 1986 par PEDERSEN [91], mais l'existence de l'infection dès 1968 aux Etats-Unis et au Japon a été démontrée par des enquêtes sérologiques rétrospectives. Sa morphologie est identique à celle du HIV et proche de celle du virus leucémogène félin FeLV. Si le HIV et le SIV sont caractérisés par un tropisme exclusif pour les cellules CD4+ ou T4 (voir plus loin), la possibilité pour le FIV d'infecter des cellules ne se limite pas à celles qui portent ce récepteur. Néanmoins c'est bien dans les lymphocytes T4 que la réplication virale est la plus élevée et l'effet cytopathogène le plus important.

D'après YAMAMOTO et coll.[121], la transmission naturelle du FIV semble principalement due aux morsures, avec transfert de salive infectée durant les combats; ce qui expliquerait la séroprévalence élevée, observée chez les chats mâles menant une vie errante (14% aux Etats-Unis et 44% au Japon contre en moyenne 1% dans le reste de la population féline).

Les différents stades cliniques de l'infection correspondent à une dégradation progressive du système immunitaire, qui, à son acmé, entraîne la mort de l'animal infecté. ISHIDA et coll. (cités par MORAILLON [118], propose cinq stades pour le déroulement clinique de l'infection du chat par le FIV:

- le stade 1 ou primo-infection qui dure 4 à 6 semaines et qui est caractérisé par une fièvre, une neutropénie et une lymphadénopathie généralisée transitoire.
- le stade 2 de séropositivité asymptomatique au cours de laquelle la présence d'anticorps coexiste avec la possibilité de réisoler le virus. Sa durée est de 4 à 6 ans.
- le stade 3 ou 1ère phase du stade clinique est caractérisé par la présence d'une lymphadénopathie généralisée persistante parfois associée à des troubles divers tels que leucopénie, anémie, fièvre récurrente, perte de poids ou modification du comportement.
- le stade 4 ou 2e phase clinique est défini par la présence d'infections secondaires chroniques à germes non opportunistes associées à d'autres signes. Cette phase, comme la précédente, se prolonge pendant quelque mois ou années.
- la dernière phase clinique ou stade 5 comprend le SIDA proprement dit et les formes atypiques. L'apparition d'infections opportunistes caractérise le stade SIDA qui conduit les animaux vers la mort en 1 à 6 mois. Mais, environ 10% des chats infectés au stade clinique présentent des troubles disparates regroupés sous le terme de formes atypiques. Il s'agit de troubles neurologiques, de maladies inflammatoires de l'oeil, de troubles par dysfonctionnement immunitaire et des tumeurs. Les recherches concernant la mise au point d'un vaccin contre le FIV sont particulièrement actives, car la mise au point d'un vaccin efficace contre le FIV contribuerait certainement à orienter les recherches dans le domaine de la vaccination de l'Homme contre le HIV.

L'intérêt du modèle FIV pour l'étude du SIDA humain est multiple: l'infection expérimentale est matériellement plus facile chez les chats que chez les singes (disponibilité universelle des chats et niveau élevé de la médecine des petits animaux), l'existence d'une coinfection FIV/FelV (la contamination par le FelV précéderait le plus souvent celle du FIV et aggraverait le cours de la maladie) pouvant se prêter à l'étude des coinfections HIV/HTLV chez l'Homme.

Au terme de cette revue, on peut retenir que les animaux domestiques offrent une variété d'infections lentivirales assez intéressantes pour l'étude de l'infection humaine par le HIV. Bien que la plupart d'entre elles présentent peu ou pas de similarités avec l'infection humaine, leur étude a considérablement contribué à une meilleure compréhension de la pathogénie des rétrovirus en général, des lentivirus en particulier (cas de Maedi-visna). Il convient de relever le cas exceptionnel que constitue l'infection FIV, la seule, parmi les lentiviroses des animaux domestiques qui développe une symptomatologie parfaitement comparable à celle décrite chez l'Homme infecté par le HIV.

2.3. VIRUS DE L' IMMUNODEFICIENCE SIMIENNE (SIV)

Depuis l'émergence de l'épidémie du SIDA, une recherche importante a été entreprise chez les singes. Plusieurs SIV apparentés au HIV1 et HIV2 ont été mis en évidence. La terminologie internationale SIV a été choisie par analogie avec le HIV pour désigner un lentivirus (appelé initialement STLV-III) induisant un syndrome d'immunodéficience chez le macaque rhésus. Ce virus a par la suite, été dénommé plus précisément SIVmac (SIV du macaque rhésus) pour le différencier des lentivirus trouvés chez d'autres espèces de singes. L'adjonction des lettres minuscules après SIV précise l'espèce chez laquelle le virus a été isolé. Elles sont suivies, s'il y a plusieurs virus ayant une même origine, d'un code [60].

A l'heure actuelle, un certain nombre de SIV ont été identifiés chez les singes (tableau V, page 26). L'une des caractéristiques intéressantes de ces virus est le fait que certaines espèces de singes sont porteurs sains (singes infectés dans la nature) alors que d'autres font des infections suraiguës ou chroniques avec immunodéficience terminale. Remarquons que les modèles SIV sont actuellement les modèles animaux les plus utilisés.

Nous passerons donc en revue les différents types de SIV en précisant les possibilités d'infections interspécifiques. L'apport des modèles SIV dans la lutte contre le SIDA sera présenté après une étude comparative des infections à HIV et SIV.

Tableau V. Lentivirus isolés chez les Primates [14]

<i>Espèce</i>	Nom usuel	Nom usuel anglais	Distribution	Désignation	Référence
<i>Macaca</i>	Macaque	macaque	Asie, Afrique du Nord		
<i>M. mulata</i>	Rhésus	rhesus	Inde, Chine, Viêt-nam	SIVmac	DANIEL (1985)
<i>M. fascicularis</i>	M. cynomolgus, Crabier	cynomolgus	Indonésie, Philippines	SIVcyno	DESROSIERS (1988)
<i>M. nemestrina</i>	M. à queue de cochon	pig-tailed	Inde, Indonésie	SIVmne	BENVENISTE (1986)
<i>M. arctoides</i>	M. brun	stumptailed m.	Inde, Chine, Viêt-nam	SIVstm	GARDNER (1988)
<i>Cercocebus</i>	Mangabé	mangabey	Afrique		
<i>C. atys</i>	M. enfumé	sooty m.	Afrique de l'Ouest	SIVsm	MURPHEY-CORB (1986)
"	"	"	"	SIVsmm	FULTZ (1986)
"	"	"	"	SIV PBj14	FULTZ (1989)
<i>Cercopithecus</i>	Cercopithèque	guenon	Afrique		
<i>C. pygerythrus</i>	Vervet	vervet	Afrique de l'Est et du Sud	SIVagm	OHTA (1988)
<i>C. aethiops</i>	Grivet	grivet	Afrique de l'Est	SIVagmGRI	ALLAN (1990)
<i>C. sabaeus</i>	Singe vert, Callitriche	green monkey, callitrix m.	Afrique de l'Ouest	SIVagmSAB	ALLAN (1991)
<i>C. tantalus</i>	Tantale	tantalus m.	Afrique centrale	SIVagmTAN	MÜLLER (1993)
<i>C. mitis</i>	C. à diadème	blue m.	Afrique centrale et de l'Est	SIVsyk	EMAU (1991)
<i>Papio</i>	Babouin	baboon	Afrique, Moyen orient		
<i>P. mandrillus</i>	Mandrill	mandrill	Afrique centrale	SIVmnd	TSUJIMOTO (1989)
<i>Pan</i>	Chimpanzé	chimpanzee	Afrique		
<i>P. troglodytes</i>	Chimpanzé	chimpanzee	Afrique centrale	SIVcpz	PEETERS (1989)

2.3.1. Les différentes variétés de SIV

2.3.1. *Le SIVmac*

Il s'agit du premier modèle décrit et le plus étudié. Le virus a été isolé en 1985 par DANIEL et coll[21,22]. Le SIVmac est un lentivirus plus proche du HIV2, qui détermine chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) un syndrome d'immunodéficience acquise semblable à l'infection par le HIV chez l'Homme: phase asymptomatique, baisse progressive du nombre de lymphocytes T4 circulants, phase d'immunodépression terminale survenant six mois à trois ans après la primo-infection avec apparition d'infections opportunistes. Il existe toutefois chez une faible proportion de macaques ne développant pas de réponse humorale vis-à-vis du SIV, une forme de la maladie à évolution aiguë [14,60].

Des infections, par des rétrovirus de type D ou SRV (SAIDS rétrovirus, SAIDS pour *Simian Acquired Immunodeficiency Syndrome*) donnant des syndromes comparables, avaient déjà été décrites en 1970. Bien que ces deux virus déterminent un syndrome d'immunodéficience acquise chez le macaque rhésus, on peut noter quelques différences (tableau VI, page 28)

Il faut ajouter que d'autres isolats SIV ont été obtenus chez des macaques vivant en captivité (*Macaca nemestrina*, *M. arctoides*, *M. fascicularis*), ces animaux développant des symptômes analogues à ceux du Macaque rhésus [7,27,38].

Tableau VI. Principales différences entre le SIVmac et le SRD [51]

	SRD	SIVmac
Nature infection	infection spécifique chez ces hôtes naturels que sont les Macaques asiatiques	infection interspécifique, le Mangabey étant l'hôte naturel
Parenté antigénique avec le HIV	moins apparenté au HIV	génétiquement plus apparenté au HIV
Immunogénicité	anticorps neutralisants anti-SRD peuvent conférer protection et même guérison	anticorps neutralisants anti-SIVmac ne protègent pas
Mutation des antigènes d'enveloppe	moins rapidement	plus rapidement
Pouvoir pathogène sur les lymphocytes T	moins pathogène	plus pathogène
Mode de transmission	par la salive	probablement sexuelle

2.3.2. *Le SIVsm*

Il a été isolé dans un élevage de mangabés au Centre de Primatologie de Yerkes (Etats-Unis)[40], puis chez cette même espèce, originaire de l'Afrique de l'Ouest, dans son habitat naturel. Le SIVsm (ou SIVsmm [39] est plus proche du HIV2 [66] et constitue probablement l'ancêtre du SIVmac; l'injection de SIVsm à des macaques rhésus a permis de reproduire la pathologie SIVmac [60]. Mais il n'est pas pathogène pour ses hôtes naturels que sont les singes Mangabés, excepté l'isolat SIVsmm-PBj14 [14,38].

2.3.3. *Le SIVmnd*

Il s'agit d'un lentivirus simien mis en évidence chez des Mandrills capturés au Gabon [117]. Aucun signe de maladie n'a été observé chez ces animaux naturellement infectés. Parmi les SIV, le SIVmnd est le plus éloigné des HIV.

2.3.4. *Le SIVsyk*

Le Cercopithèque à diadème, ou singe de Sykes, phylogénétiquement proche des singes verts est aussi naturellement infecté par un SIV. Ce virus dénommé SIVsyk a été identifié par EMAU et coll. en 1991 [33]. Il apparaît substantiellement distant des HIV et des autres SIV, et constituerait un autre groupe de lentivirus simiens.

2.3.5. *Le SIVcpz*

Ce SIV a été isolé chez des Chimpanzés capturés au Gabon [92]. Il s'agit du premier cas rapporté d'infection lentivirale chez les grands singes. L'infection SIVcpz est asymptomatique comme chez les autres singes d'Afrique naturellement infectés par des SIV.

2.3.6. *Le SIVagm*

Des études effectuées sur les Singes verts, dans leur habitat naturel comme en captivité, ont montré qu'ils étaient porteurs de lentivirus. Le SIVagm a été isolé en 1988 par l'équipe de HAYAMI [87]. L'identification de ce virus chez diverses espèces de Singes du groupe *aethiops* (*Cercopithecus aethiops*, *C. pygerythrus*, *C. sabaeus*, et plus récemment *C. tantalus* [79], vient appuyer l'idée de la grande complexité évolutive des lentivirus simiens.

D'après GALAT-LUONG *et al.* [49], la séroprévalence est élevée: 46% au sein d'une population de Singes verts du Saloum, et varie selon l'âge de 21% chez les immatures à plus de 80% chez les adultes.

Il est à noter que toutes les études réalisées sur ce Primate font état d'un portage asymptomatique du SIVagm, portage lié à des mécanismes d'adaptation, mais le phénomène n'est pas encore élucidé. Les données sur les caractéristiques de l'infection SIVagm sont quasi-absentes dans la littérature. On peut néanmoins mentionner l'étude de NORLEY et coll.[86] qui montra que le virus SIVagm inactivé n'a pas d'effet inhibiteur sur la prolifération stimulée à la PHA (phytohémagglutinine) des lymphocytes de Singes verts, alors que le HIV1 inactivé inhibe la réponse proliférative des lymphocytes humains. De même MURAYAMA et coll.[80], étudiant l'infection SIVagm, ont mis en évidence l'existence d'une sous-population lymphocytaire CD4+CD8+ à activité "helper" ce qui suggère que le Singe vert maintiendrait deux types de lymphocytes T auxiliaires durant l'infection et expliquerait le caractère asymptomatique de l'infection SIVagm. Par ailleurs, le suivi d'un groupe de Singes verts à l'Institut Pasteur de Dakar a permis d'établir quelques constantes sanguines de ces Primates (données non publiées).

La recherche systématique de lentivirus chez les singes a permis l'identification de nombreux SIV plus ou moins proches du HIV1 et du HIV2 (Figure 2, page 31). Bien qu'aucun cas d'infection de type SIV n'ait été décrit chez l'Homme, on ne peut exclure totalement cette éventualité dans la mesure où beaucoup de SIV se multiplient facilement dans les lymphocytes humains et que les tests utilisés actuellement (ELISA, WESTERN-BLOT), ne permettent pas de différencier une infection HIV1 et/ou HIV2 d'une infection avec un SIV exprimant des antigènes analogues qui seraient encore méconnus.

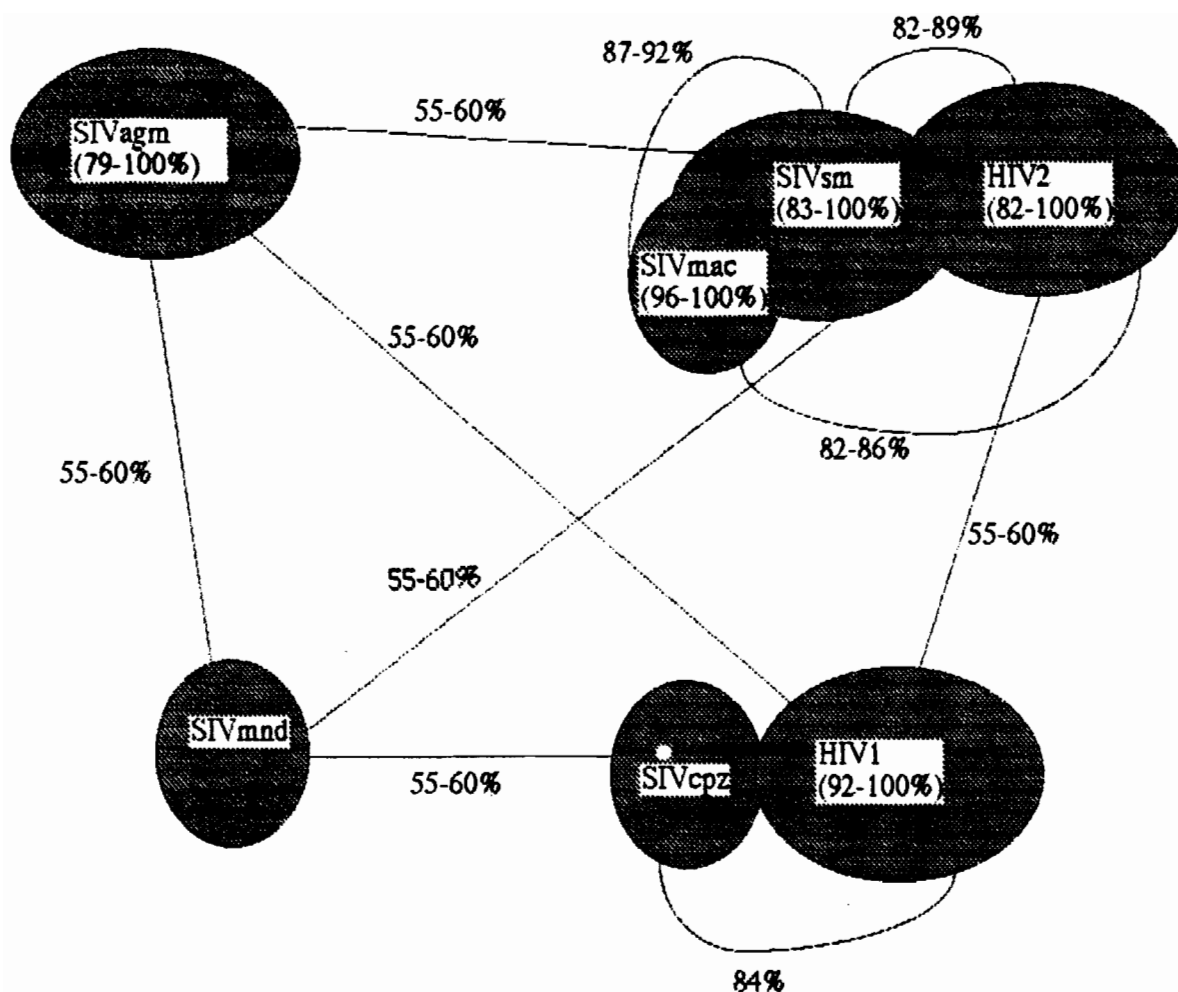


Figure 2 : Relations d'homologie génétique
entre les Lentivirus de Primates(28)

Les pourcentages représentent le degré d'homologie en acides aminés dans la polymérase. Les pourcentages entre parenthèses correspondent au degré d'homologie entre les isolats d'un même virus.

2.3.2. Pathologie comparée SIV-HIV

Les singes infectés naturellement par leur virus respectifs (SIVsm, SIVcpz, SIVsyk, SIVagm, SIVmnd) ne présentant pas de pathologie de type SIDA. Il est question ici d'une comparaison entre l'infection à HIV et l'infection à SIVmac (précédemment décrite).

Le HIV, anciennement dénommé HTLV-III (*Human T-lymphotropic virus*), LAV (*lymphadenopathy-associated virus*) ou ARV (*AIDS related virus*) a été étiologiquement relié au syndrome d'immunodéficience acquise humaine depuis une décennie [6,50,65]. Un second virus (HIV2, légèrement différent du premier (HIV1) fut isolé [17]. Le HIV1 a une distribution pandémique. En revanche, le HIV2 est plus fréquemment localisé en Afrique de l'Ouest, mais il a été également identifié en Amérique du Nord, du Sud et en Europe de l'Ouest. Les virus du SIDA infectent essentiellement les lymphocytes T auxiliaires ou "helper" et se fixent aux molécules CD4 ou T4 qui se trouvent à leur surface enclenchant ainsi les divers processus de leur destruction. Rappelons que les lymphocytes qui expriment la molécule CD4 jouent un rôle primordial dans le système immunitaire, et leur déplétion se traduit nécessairement par l'abolition de l'immunité à médiation cellulaire laissant le patient sans défense contre les infections à germes opportunistes tels que *Pneumocystis carinii*, *Candida*, cytomégalovirus, cryptosporidies ou mycobactéries atypiques.

Schématiquement, les différentes caractéristiques de l'infection HIV sont reproduites dans le modèle Macaque rhésus infecté par le SIVmac (tableau VII, page 33): primo-infection accompagnée de fièvre et d'éruptions cutanées, période asymptomatique, apparition d'une lymphadénopathie, puis installation d'une immunodéficience avec survenue d'infections opportunistes et de cancers. Notons que le SIDA du Macaque rhésus est d'évolution plus rapide (en moyenne 1 à 3 ans), ce qui est particulièrement intéressant pour les études vaccinales.

**Tableau VII. Propriétés comparées des infections HIV chez l'Homme
et SIVmac chez le Macaque rhésus [14]**

Propriétés	HIV	SIVmac
Manifestations pathologiques	oui	oui
Infection persistante	oui	oui
lymphadénopathie	oui	oui
amaigrissement	oui	oui
entéropathie	oui (pédiatrique)	oui
pneumopathie	oui	oui
encéphalopathie	oui	non ?
myélopathie vacuolaire	oui	oui
infection opportunistes	oui	non
sarcome de Kaposi	oui	oui
lymphomes	oui	
Anomalies immunologiques		
hypergammaglobulinémie	oui	?
diminution du taux de T4 circulants	oui	oui
altération de la prolifération lymphocytaire	oui	oui
inhibition des progéniteurs hématopoïétiques	oui	oui
Tropisme		
Récepteur	CD4	CD4
Tropisme pour les macrophages	oui	oui
Tropisme pour les lymphocytes T4	oui	oui
Tropisme pour les cellules dendritiques	oui	oui

2.3.3. Apport des modèles SIV dans la lutte contre le SIDA

La plupart des modèles simiens font à l'heure actuelle l'objet de recherches très importantes dans deux directions: la mise au point d'un vaccin et l'étude physiopathologique.

2.3.3.1 Mise au point d' un vaccin

L'infection expérimentale des singes avec les virus humains (HIV1 et HIV2) n'a pas permis de reproduire une symptomatologie similaire au SIDA chez l'homme. En effet, seul le chimpanzé donne, après inoculation avec HIV1, une primo-infection identique à celle décrite chez l'homme mais non accompagnée d'immunodéficience. En ce qui concerne le HIV2, les Macaques, en particulier *Macaca fascicularis*, peuvent être infectés de façon transitoire ou persistante à bas bruit.

Le modèle Chimpanzé est très peu utilisé en raison de la rareté de l'espèce, de son coût d'entretien élevé et des problèmes d'éthique. Par contre, le modèle SIVmac/rhésus est bien adapté aux études de développement d'un vaccin contre le SIDA du fait de la similarité des pathologies induites par les deux virus et de la possibilité d'expérimentation à grande échelle.

Les différentes modalités d'immunisation active sont exploitées à savoir vaccins inactivés, atténués ou recombinants. Même si des protections ont été obtenues chez le Macaque rhésus et le Chimpanzé, les résultats sont loin d'être satisfaisants surtout en ce qui concerne l'infection par les muqueuses génitales. Néanmoins, une étude très récente menée par l'équipe de MARX [70] a montré une protection chez le Macaque rhésus infecté par voie vaginale; la voie d'administration du vaccin (par la muqueuse vaginale) étant indispensable pour une immunisation effective.

Il importe de signaler que des modèles murins expérimentaux basés sur des souris chimériques ou transgéniques ont été développés pour élargir le champ des investigations vaccinales et thérapeutiques.

2.3.3.2 Etude physiopathologique

Les modèles simiens sont utilisés pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la genèse de l'immunodéficience terminale ainsi que la mise au point d'un traitement efficace (modèle SIVmac/rhésus). Plusieurs programmes de recherche d'antiviraux sont menés sur les singes, notamment ceux donnant des syndromes terminaux. Les modèles où les animaux sont porteurs sains ne sont pas moins importants car ils permettront non seulement de comprendre la résistance à l'infection lentivirale mais ils se prêtent également à l'analyse comparative des infections SIV asymptomatiques et pathogènes notamment à travers la réponse immunitaire. L'étude de l'infection SIV chez le Singe vert, que nous aborderons dans la deuxième partie, s'inscrit dans ce cadre.

DEUXIEME PARTIE
ETUDE EXPERIMENTALE

L'étude du modèle Singe vert/SIVagm devra nous permettre:

- de comparer les singes séropositifs aux singes séronégatifs sur le plan éthologique,
- de mettre en évidence les voies possibles de transmission dans les conditions naturelles du SIVagm,
- d'effectuer un suivi biologique et immunitaire des animaux après transmission expérimentale par voies intraveineuse et sous-cutanée.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. ETUDE COMPORTEMENTALE DU SINGE VERT ET VOIES DE TRANSMISSION DU SIVagm

1.1.1.1 Nombre

Il est représenté par les animaux de la singerie de l'Institut Pasteur de Dakar (IPD). Dix-neuf singes ont été mis à notre disposition pour cette étude. Quatre supplémentaires ont été transférés à l'animalerie au cours de la période d'observation. Ces singes, subadultes ou adultes, des deux sexes, pesaient en moyenne 3 à 4 Kg (tableau VIII, page 37).

1.1.1.2 Origine

Tous les singes utilisés sont des produits de capture. Ils proviennent de la région du Sine-Saloum (Ouest du Sénégal), caractérisé par un climat soudano-sahélien. Ces singes vivaient en captivité à l'IPD depuis un à trois ans avant le début de notre travail.

1.1.1.3. Maintenance

Les animaux sont maintenus en cages individuelles à la singerie, sise au sein même de l'IPD, et sont exposés à la température ambiante et aux rayons solaires. Chaque cage présente des barreaux de métal sur les deux faces et est compartimentée par une semi-cloison en deux zones dont l'une renferme la caisse en bois (niche) servant de lieu de repos et de sommeil. La singerie est soumise à un nettoyage quotidien et à une désinfection périodique. Signalons toutefois l'absence des mesures de prophylaxie médicale.

1.1.1.4. Alimentation

Tous les singes reçoivent la même ration alimentaire: une importante ration végétale composée de riz, de manioc, de patates douces, de carottes, d'arachides, de légumes et de fruits divers et une ration animale sous forme d'oeufs. Les aliments sont distribués généralement en fin de matinée. Par contre l'abreuvement n'est pas assez régulier. Ce régime est un peu déséquilibré car il ne comporte pas assez d'aliments d'origine animale. Il s'agit d'un ensemble d'animaux vivant dans des conditions parfaitement identiques que nous avons utilisé lors des différentes manipulations de cette partie expérimentale.

Tableau VIII. Caractéristiques du matériel animal utilisé.
 * *Erythrocebus patas*; A: adulte ; SA: subadulte; JA: jeune adulte.

CAGE	No singe	Sexe	Age	Sérologie SIV	Infection	Première sérologie	Début observations
1	89032	F	SA	-	Naturelle	11/05/89	04/07/92
2	89046	F	A	-		11/05/89	04/07/92
4	92015	F	A	+		31/07/91	26/04/92
5	89038	F	A	-		11/05/89	04/07/92
6	92016	M	A	-			25/04/92
7	89040	M	A	+	Expérimentale (IV le 2/1/92)	11/05/89	25/04/92
8	89030	M	A	+	Naturelle	11/05/89	25/04/92
9	89039	M	A	-		11/05/89	04/07/92
11	91037	F	SA	+	Naturelle	15/01/91	25/04/92
12	89044	F	A	+	Naturelle	11/05/89	25/04/92
16	89037	F	JA	+	Naturelle	11/05/89	25/04/92
18	92014	F	SA	-		31/07/91	25/04/92
23	89027	M	A	-		11/05/89	25/04/92
24	89029	F	A	+	Naturelle	11/05/89	25/04/92
25	92011	M	A	+	Naturelle		25/04/92
26	89036	F	A	-		11/05/89	25/04/92
27	92013	M	A	-			25/04/92
28	S2	M	SA	+	Naturelle	31/07/91	25/04/92
30	92012	F	JA	+	Naturelle	31/07/91	25/04/92
31	91042	M	SA	+	Naturelle	15/01/91	25/04/92
32	C32*	F	A	+	Expérimentale (IV le 7/11/90)		25/04/92
33	92010	F	SA	-			25/04/92
35	92018	F	SA	+	Naturelle	31/07/91	25/04/92

1.1.2. Méthodologie

1.1.2.1 Etude comportementale

Un certain nombre d'activités exclusives ont été définies, chaque activité étant symbolisée par une lettre:

- A = alimentation: lorsque l'animal manipule, ingère ou mastique un aliment.
- L = locomotion: correspond à un animal en déplacement ou sur les barreaux, ou tout simplement en position quadrupédale.
- R = repos c'est-à-dire l'absence de toutes autres activités définies.
- E = autoépouillage: l'animal fouille dans son pelage à la recherche de parasites vrais ou fictifs, avec ou non ingestion de particules prélevées sur le corps
- H = hédonique vis-à-vis d'un congénère: cette activité rassemble tout ce qui est contact interindividuel mais non agressif comme épouillage d'un congénère, sollicitation d'épouillage etc.
- C = agonistique c'est-à-dire comportement "agressif" vis-à-vis d'un congénère: cette activité se manifeste par un baillement d'intimidation suivi parfois d'une vocalisation particulière, d'une parade latérale, d'une exposition thoraco-abdominale, d'une érection pénienne et rarement d'un conflit avec échanges de coups de griffes et morsures.
- O = hédonique vis-à-vis de l'observateur: le singe sollicite un épouillage ou un jeu à l'approche de l'observateur en lui présentant une quelconque partie de son corps à proximité des barreaux de la cage.
- G = agonistique vis-à-vis de l'observateur: cette activité définit tout comportement "agressif" à l'égard de l'observateur.
- I = activité inconnue dans la cage: il s'agit ici d'une caisse en bois placée en haut de la cage et qui sert d'abri contre les intempéries ou de lieu de repos de l'animal.
- P = comportement pathologique: rassemble tout ce qui est mouvement stéréotypé, répétitif de va-et-vient, tic, autoagressivité se traduisant par un animal qui s'en prend violemment à son corps, bref toute attitude jugée "anormale".

Pour les comparaisons avec les données de terrain, les regroupements suivants ont été effectués afin d'obtenir quatre grandes catégories d'activités:

- A pour alimentation
- L pour locomotion et comportement pathologique (L+P)
- R pour repos et activité inconnue dans la cage (R+I)
- S pour toutes les activités à caractère social (E+H+C+O+G).

On suppose que le nombre d'observations d'une activité est directement proportionnel à la durée de l'activité. Le principe de l'observation consiste à noter tous les quarts d'heure, l'activité qu'effectue chaque singe. L'observation devrait durer une journée entière, c'est-à-dire débuter tôt le matin et se terminer tard le soir. Mais pour des raisons de commodité et de disponibilité, elle a été scindée en deux demi-journées successives ce qui donne une journée complète d'observation par semaine. Pour éviter toute subjectivité, les observations ont été faites en aveugle en ignorant le statut sérologique des singes. Les observations sont effectuées pendant les week-ends ou les jours fériés afin de réduire au minimum les sources de biais (interventions sur certains individus et non sur d'autres) et d'interférence car la singerie est située dans l'enceinte de l'IPD.

1.1.2.2 Voies de transmission

Il s'agit de mettre en évidence les voies possibles de transmission, dans les conditions naturelles, du SIV chez le singe vert. Pour cela, deux couples ont été constitués le 15 Mai 1992; Les quatre singes ont été choisis en fonction de l'âge, du sexe, de la durée approximative de captivité et du statut séropositif ou séronégatif. La structure de ces couples est la suivante:

Couple A	Singe 89027		Singe 89029
	mâle adulte	x	femelle adulte
	SIV-		SIV+
Couple B	Singe S3		Singe 89036
	mâle adulte	x	femelle adulte
	SIV+		SIV -

Ces quatre sujets ont fait l'objet d'une attention particulière durant nos séances d'observations au cours desquelles deux types d'interactions sont notées:

- interactions sexuelles à savoir

- sollicitation de monte
- monte avec poussées et pause
- démonte

- interactions sociales

- épouillage, en précisant la région épouillée et si possible la substance ou particule ingérée
- comportements agonistiques: griffures, morsures.

Parallèlement à ce suivi éthologique des 2 couples, des prélèvements sanguins périodiques avec titrage sérologique (méthode ELISA: Elavia, Genelavia; Diagnostics Pasteur) ont été effectués afin de rechercher une éventuelle séroconversion.

Un contrôle sérologique de tous les singes SIV- ayant eu des interactions sociales (épouillage, bagarre avec griffure et morsure) a été fait au terme de nos observations; le contact entre individus de cages voisines étant partiellement possible.

1.2. ETUDE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

1.2.1. Choix des animaux

Deux singes séronégatifs de l'animalerie ont été transférés dans des cages individuelles en aluminium et mobiles pour cette manipulation. Il s'agit des singes:

- 89032, femelle adulte, SIV-

- 89046, femelle adulte, SIV-

Ces animaux qui ont une durée de vie en captivité identique, reçoivent la même ration que leurs congénères de l'animalerie. Compte tenu de l'effectif très réduit du matériel animal, nous nous sommes limité au suivi des principaux paramètres de l'immunité chez les mêmes sujets avant et surtout après inoculation expérimentale du virus.

1.2.2. Prélèvement sanguin

Les prises de sang nécessitent une contention physique et chimique. L'animal reçoit une injection intramusculaire (im) de Kétamine (Imalgène ND) à la dose de 8-10 mg/Kg qui induit un effet anesthésique d'une vingtaine de minutes en moyenne. Le sang est prélevé par ponction de la veine fémorale avec une seringue à usage unique (photo p. 41). Il est recueilli sur tube hépariné (B-D Vacutainer) pour le test de stimulation des lymphocytes, et sur EDTA pour la numération-formule sanguine ainsi que pour le marquage des sous-populations lymphocytaires T4 et T8 par des anticorps monoclonaux. Dans les deux cas, après centrifugation, le surnageant (plasma) est récupéré et conservé congelé à -80°C ou à 20°C jusqu'à utilisation c'est-à-dire dosage des immunoglobulines et facteurs C3c et C4 du complément.

1.2.3. Numération-Formule sanguine (NFS)

La NFS est réalisée à chaque prélèvement sanguin par le service d'hématologie de l'IPD à partir du sang total recueilli sur EDTA. Deux appareils complémentaires sont utilisés:

- Le COULTER T-540 qui permet de déterminer tous les paramètres de la NFS hormis la formule leucocytaire;

- le COULTER COUNTER VCS qui, comme le précédent, est un cytomètre de flux conçu pour fournir la formule leucocytaire à partir de micro-échantillons de sang entier. Les résultats obtenus sont les nombres absolus et les pourcentages des différentes populations leucocytaires. Chaque résultat est accompagné d'un graphique de répartition des populations appelé histogramme biparamétrique. Des alarmes alertent l'opérateur si le résultat nécessite un contrôle ultérieur. Il faut signaler que l'analyse cytométrique tient compte du volume, du scatter c'est-à-dire de la diffraction par rayon laser et de la conductivité cellulaires.

Prélèvement sanguin: ponction de la veine fémorale.



1.2.4. Inoculation expérimentale du virus

Les deux singes séronégatifs ont été inoculés avec 1ml de suspension de la souche D 89036 SIVagm isolé du singe qui a séroconverti après réalisation des couples. Nous avons utilisé la voie intraveineuse pour le singe 89046 et la sous-cutanée pour le singe 89032 afin de comparer les délais respectifs de séroconversion. Le titrage plasmatique pour la détection des anticorps anti-SIV a été réalisé par la technique immunoenzymatique (Genelavia mixt, Diagnostics Pasteur).

1.2.5. Dosage des protéines plasmatiques par néphélémétrie

Les immunoglobulines IgG et IgM ainsi que les facteurs C3c et C4 du complément ont été quantifiés par la technique de néphélémétrie/turbidimétrie. Nous avons utilisé le Behring Nephelometer 100 qui est composé d'un analyseur et d'un terminal c'est-à-dire un micro-ordinateur avec imprimante. Le principe de base repose sur une réaction immunochimique aboutissant à la formation d'immunocomplexes avec les anticorps spécifiques. La turbidité du milieu est alors mesurée par un faisceau lumineux. La détermination des concentrations se fait par l'intermédiaire d'une courbe d'étalonnage, établie à partir de dilutions d'un standard. Le dosage fait appel à des antisérums anti-IgG, anti-IgM, anti-C3c et anti-C4. Il s'agit donc d'une mesure par approximation, basée sur la réaction croisée entre les protéines du singe et celles de l'Homme.

1.2.6. Numération des sous-populations lymphocytaires (T4, T8)

Le protocole détaillé de marquage des lymphocytes T4 et T8 ainsi que la technique de base de séparation des lymphocytes sont présentés en annexe.

Après séparation des lymphocytes sur ficoll, qui a une densité plus élevée que celle des lymphocytes mais inférieure à celle des globules rouges et granulocytes, les sous-populations T4 et T8 sont quantifiées. Cette quantification se fait par fixation d'anticorps monoclonaux (anti-CD), qui sont de véritables chimères de laboratoire, constitués par la fusion d'un lymphocyte B et d'une cellule tumorale, sur une population lymphomonocytaire isolée. Le marquage a été réalisé soit par immunofluorescence directe (anticorps anti-CD fluorescents humains: CD4 FITC/CD8 PE-BD, CD8 FITC-BD) soit par immunofluorescence indirecte (anti-CD4F101.5 Sanofi et anti-anticorps fluorescents, le sheep anti-mouse FITC).

La lecture a été effectuée sur EPICS PROFILE II system (COULTRONICS ND). Les taux de T4 et T8 sont multipliés par le nombre de lymphocytes circulants (NFS) pour déterminer la quantité des T4 et T8.

1.2.7. Exploration de l'immunité à médiation cellulaire (IMC)

In vitro: Test de transformation lymphoblastique (TTL)

Lorsque les lymphocytes périphériques d'un sujet sensibilisé sont cultivés en présence de l'antigène spécifique, ils se mettent à proliférer: c'est la transformation lymphoblastique. Cette réaction peut être provoquée par des mitogènes non spécifiques tels que la phytohémagglutinine (PHA), le pokeweed mitogen (PWM). Dans ce cas, elle traduit le potentiel prolifératif des lymphocytes T. L'usage des mitogènes spécifiques (allergènes ou protéines virales dans le protocole vaccinal) permettrait d'apporter des éléments plus significatifs dans la réponse des lymphocytes aux mitogènes.

Nous avons réalisé quelques essais préliminaires afin de déterminer la concentration des mitogènes utilisés (PHA, PWM), de la suspension cellulaire ainsi que de la durée de mise en culture. Notre test a été effectué 2 semaines avant et 8 semaines après inoculation du virus, à partir d'une suspension lymphocytaire de 2.10^6 cellules/ml avec une incubation de 6 jours à 37°C (étuve CO₂ 5%) avant l'addition de la thymidine tritiée. Les mitogènes ont été utilisés à différentes concentrations: PHA à 5µg/ml et à 2.5µg/ml; PWM à 5, 2.5 et 1.25µg/ml. Les cellules sont récoltées le 7e jour sur des filtres et placées dans un compteur à scintillation (RACKBETA ND). La mesure d'une radioactivité importante témoigne d'une incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN et donc d'une réponse proliférative au mitogène.

2. RESULTATS

2.1. ETUDE ETHOLOGIQUE GLOBALE

La durée totale des observations n'est pas la même pour tous les singes comme le montre la figure 3, p. 44; l'échantillon étant constitué au départ de 19 sujets sur les 23 et il y a eu des décès. La figure 4, p.44 montre le total des observations rapporté à 100 pour une comparaison de la fréquence des activités chez chaque singe. Elle fait apparaître une variation assez importante d'un individu à un autre. Par ailleurs, la répartition temporelle des différentes activités regroupées en quatre catégories (alimentation, repos, locomotion et social) est illustrée sur la figure 5, p. 45.

La fréquence totale des différentes activités chez les sujets séropositifs a été comparée à celle des sujets séronégatifs (figures 6 et 7, p. 46; figures 8 et 9, p.47) ainsi que la répartition et la succession des activités au cours d'une journée complète d'observation (figures 10 et 11, p.48). Ces résultats ne montrent pas de différence en ce qui concerne les trois activités les plus importantes en fréquence: le repos, la locomotion et l'alimentation. En revanche, les activités sociales apparaissent moins fréquentes chez les singes séropositifs par rapport à leurs congénères séronégatifs.

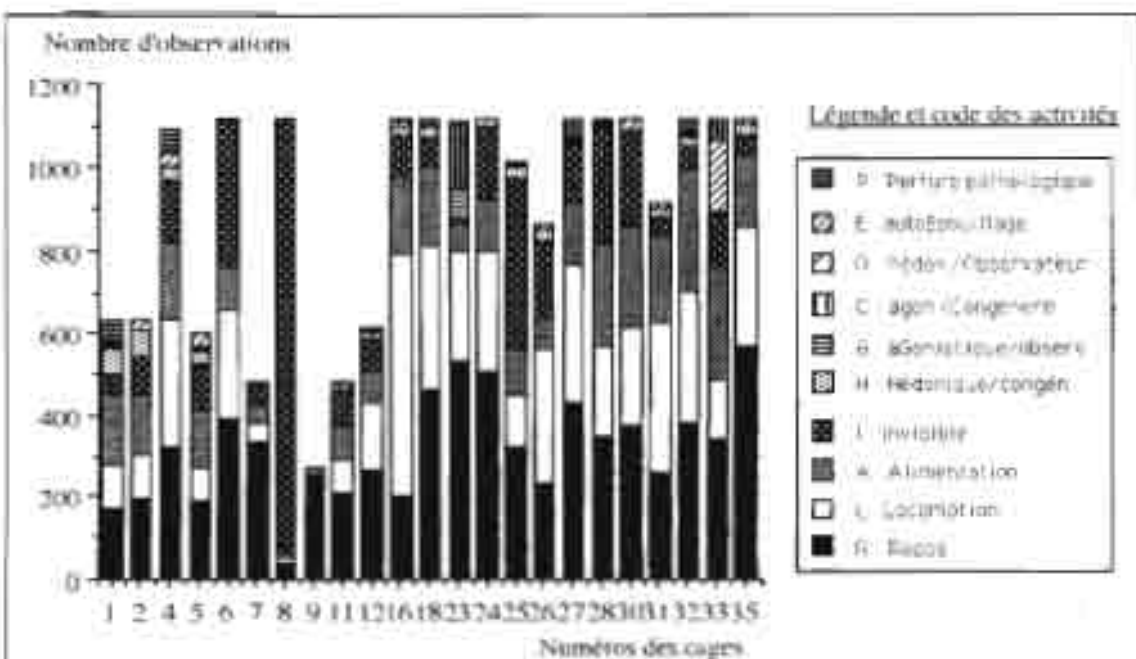
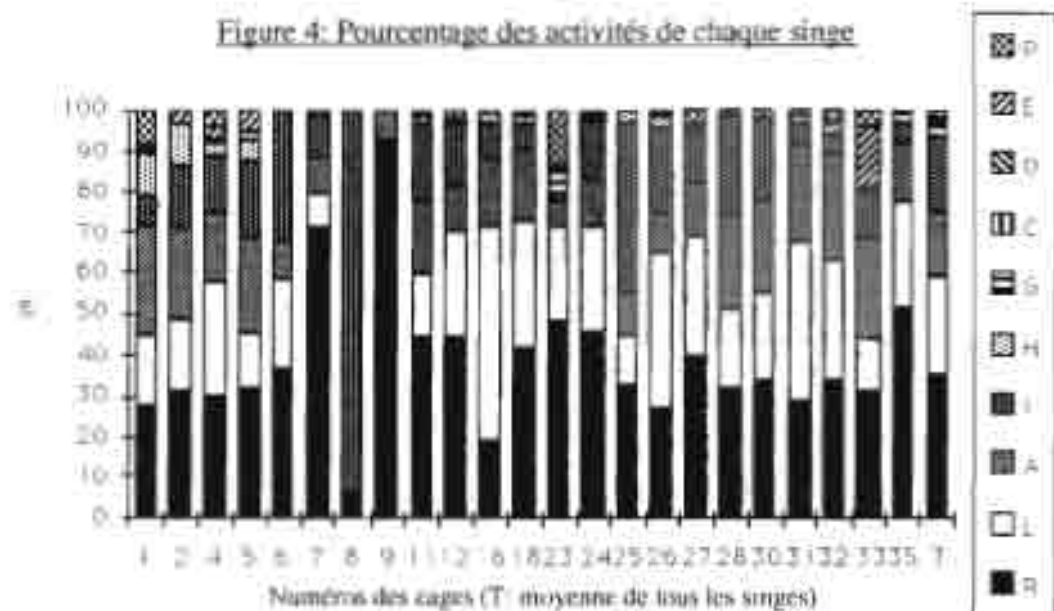


Figure 3: Nombre total des observations de chaque singe



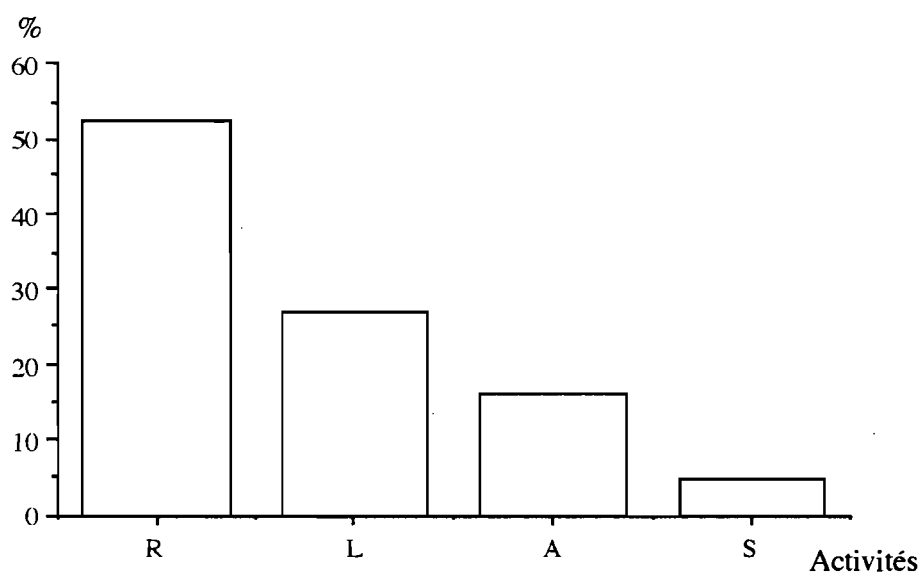


Figure 5 : Pourcentage des activités regroupées en quatre catégories

Figure 6: Budget-temps (en %) des séronégatifs

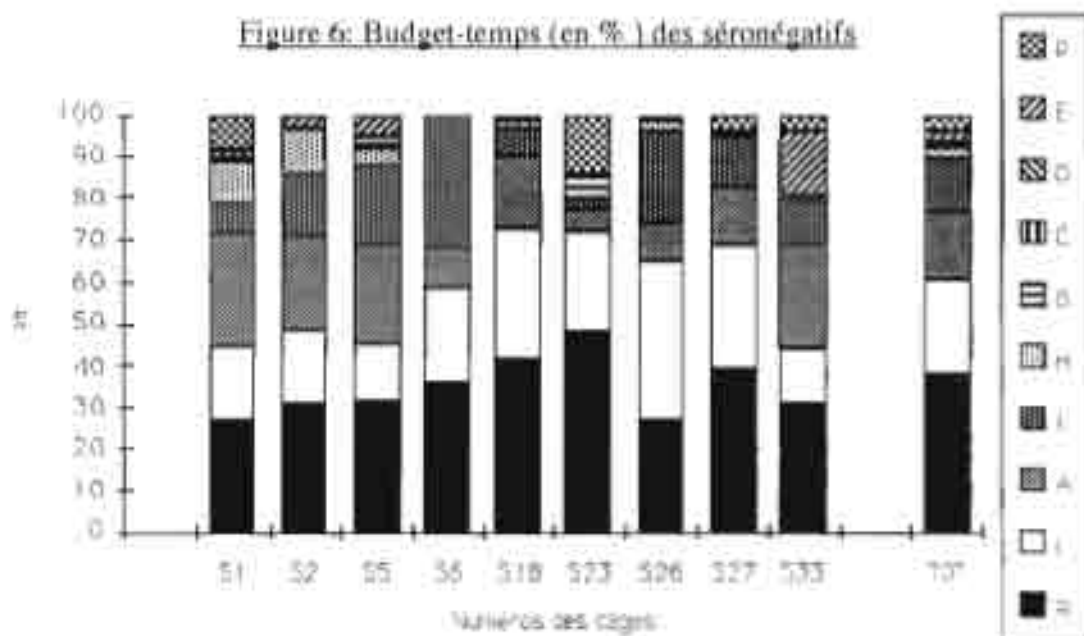


Figure 7: Budget-temps (en %) des séropositifs

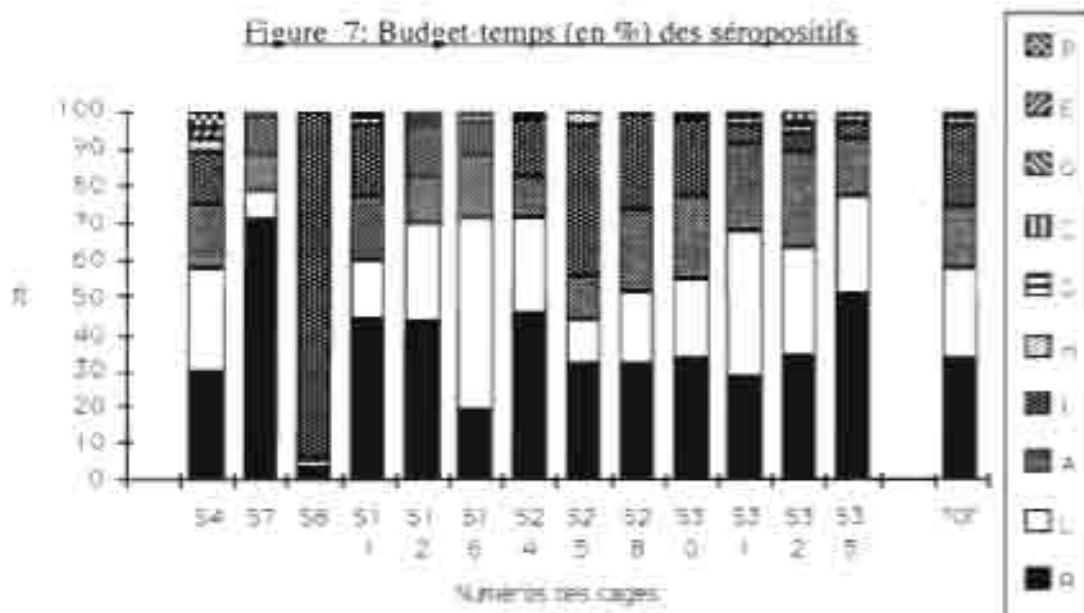
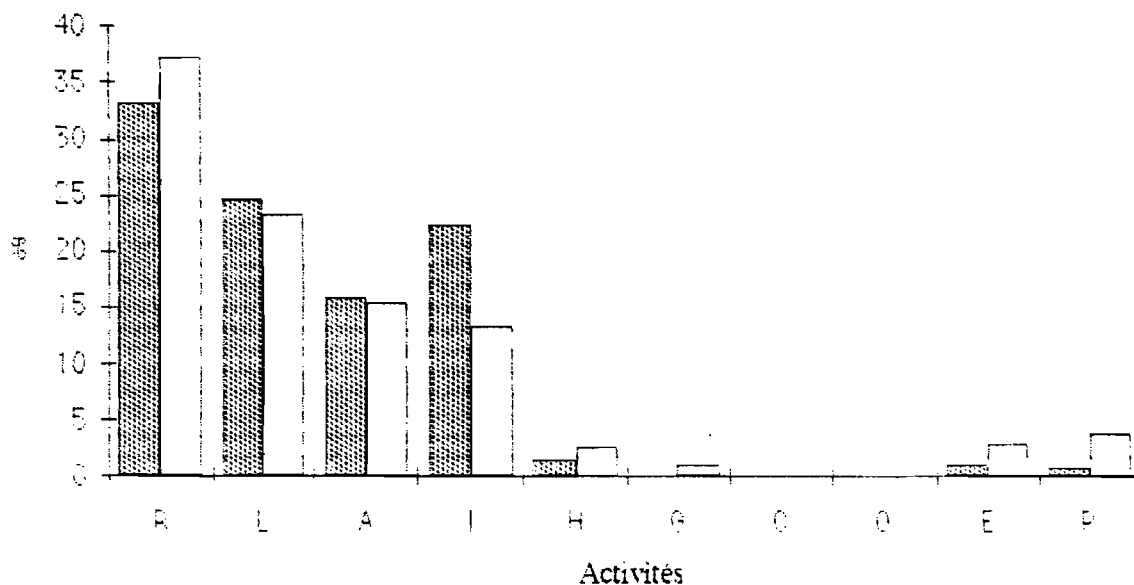


Figure 8: Comparaison du budget-temps (en %) des séropositifs (noir) et des négatifs (blanc)



Pourcentage

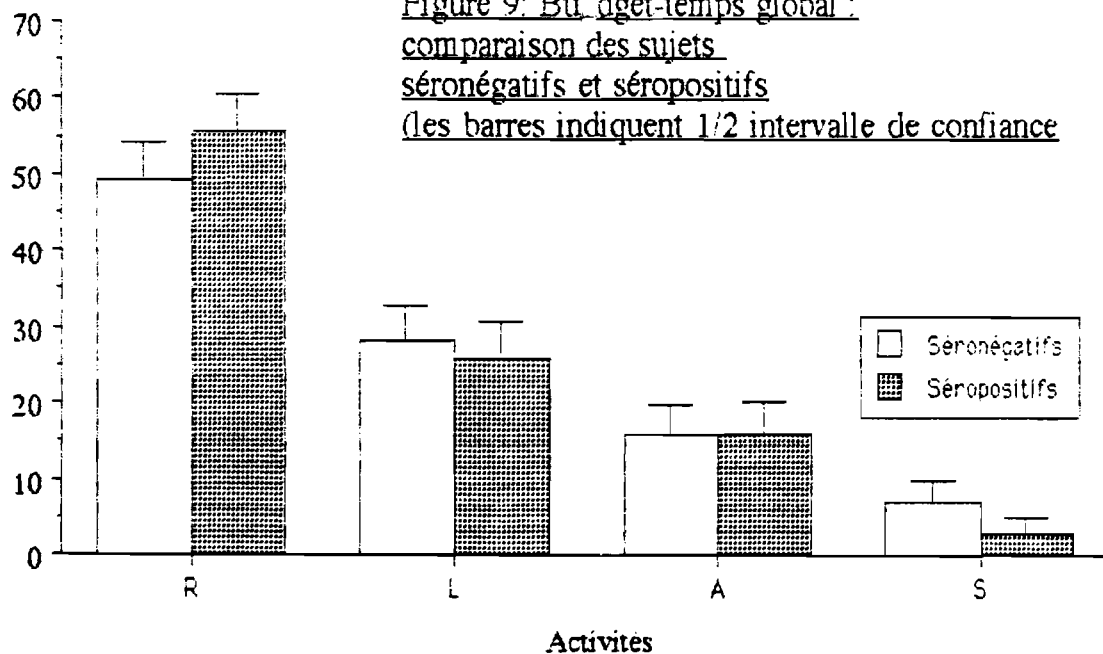


Figure 9: Budget-temps global : comparaison des sujets séronégatifs et séropositifs (les barres indiquent 1/2 intervalle de confiance)

Figure 10: Séronégatifs :rythme d'activité journalier moyen

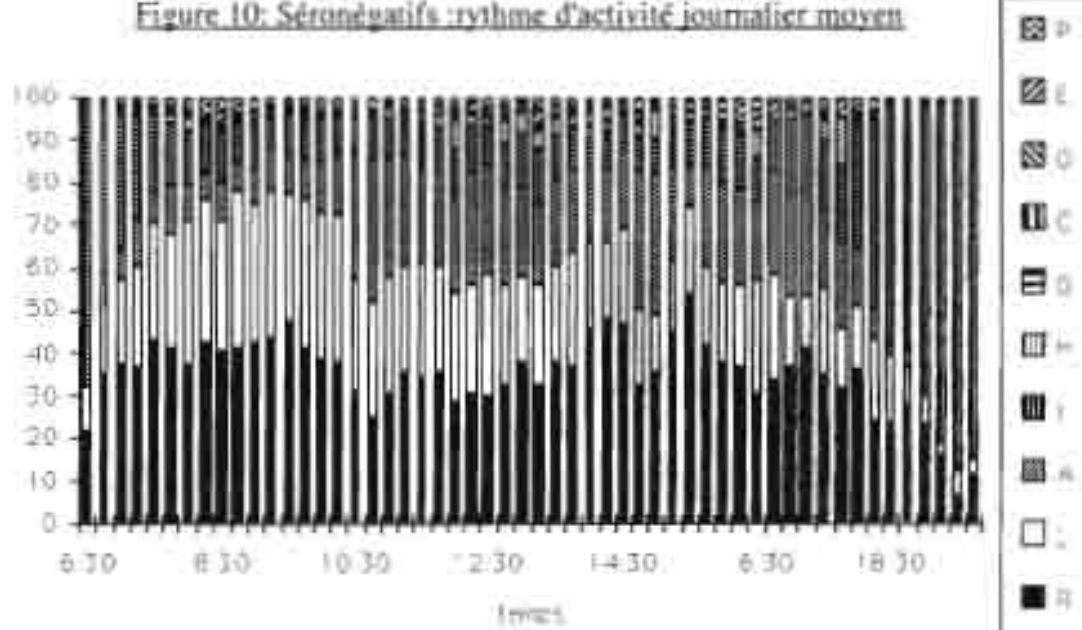
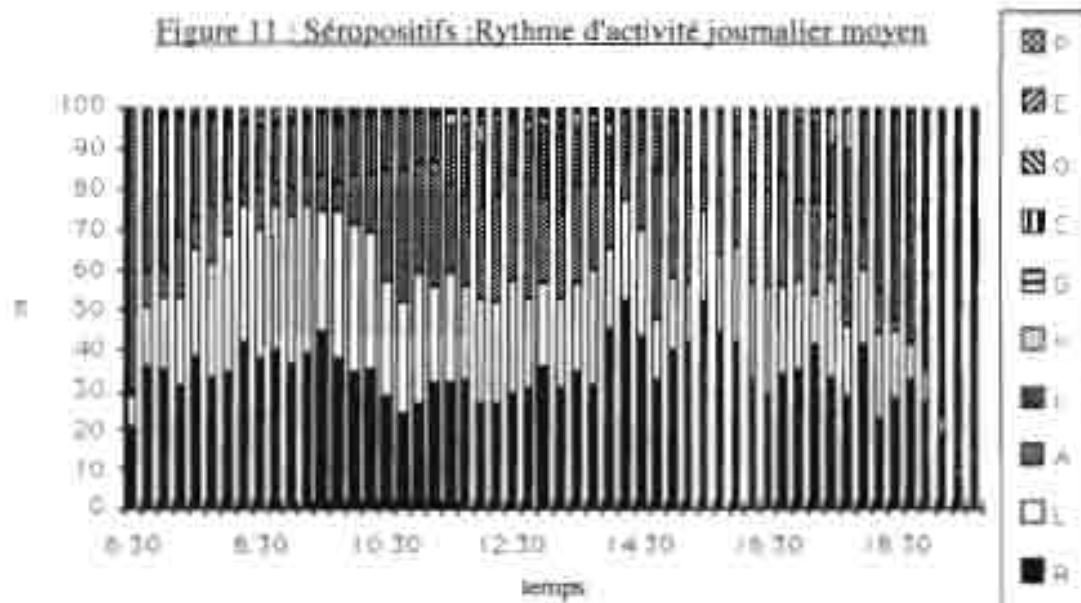


Figure 11 : Séropositifs : Rythme d'activité journalier moyen



Le tableau IX présente le total des observations pour chaque activité et pour chaque singe. La table des corrélations qui en est tirée (tableau X) fait apparaître une nette corrélation positive entre les activités P et G. Les activités sociales sont pour la plupart négativement corrélées avec la séropositivité(p.50).

Les figures 12 et 13 (p. 51 et 52) illustrent les résultats de cette analyse factorielle. Sur la figure 12, l'axe principal (horizontal) montre une opposition entre les activités de base (alimentation, repos, locomotion), et les activités sociales (épouillage, hédonique, agonistique). La séropositivité (codée Z) paraît regroupée avec ces dernières activités.

L'axe secondaire (vertical) oppose le visible à l'invisible. La figure 13 montre que tous les singes sont groupés dans un nuage à l'exception de ceux des cages 8 et 23.

Neuf singes dont huit SIV+ ont trouvé la mort avant la fin de nos observations après une période plus ou moins longue de paralysie des membres postérieurs. Le tableau XI (p. 53) résume les principaux symptômes de cette affection paralytique précédant le décès.

Tableau IX. Total des observations de chaque activité pour chaque singe.

		Nom des Activités :										
		R	L	A	I	H	G	C	O	E	P	Z*
Singes:												
S1	:	171	110	172	45	66	1	1	0	11	56	0
S2	:	194	112	143	94	67	0	1	0	22	0	0
S4	:	319	310	186	152	34	3	0	0	35	51	1
S5	:	190	83	139	115	30	12	0	0	33	1	0
S6	:	397	260	103	354	3	0	0	0	0	0	0
S7	:	339	42	44	48	0	3	1	0	2	3	1
S8	:	36	17	12	1052	0	0	0	0	0	0	1
S9	:	250	2	21	0	0	0	0	0	0	0	0
S11	:	213	75	86	90	11	0	0	0	9	0	1
S12	:	270	161	73	88	11	0	0	0	1	13	1
S16	:	203	594	180	101	23	0	0	0	12	1	1
S18	:	461	351	191	73	21	0	0	0	3	15	0
S23	:	529	271	64	19	2	65	0	0	2	161	0
S24	:	505	294	120	169	10	0	0	0	19	0	1
S25	:	322	127	112	418	27	0	5	0	3	0	1
S26	:	231	333	79	181	28	0	2	0	8	3	0
S27	:	434	334	150	137	1	4	11	0	4	42	0
S28	:	350	222	251	276	7	0	2	0	7	1	1
S30	:	372	244	243	228	1	1	1	2	22	1	1
S31	:	260	365	212	49	14	0	1	0	11	6	1
S32	:	378	327	292	53	24	0	3	0	6	34	1
S33	:	342	146	274	121	9	0	1	0	172	50	0
S35	:	559	290	167	54	23	1	3	0	9	0	1

*Z : statut sérologique. Séropositif : Z = 1. Séro-négatif : Z = 0

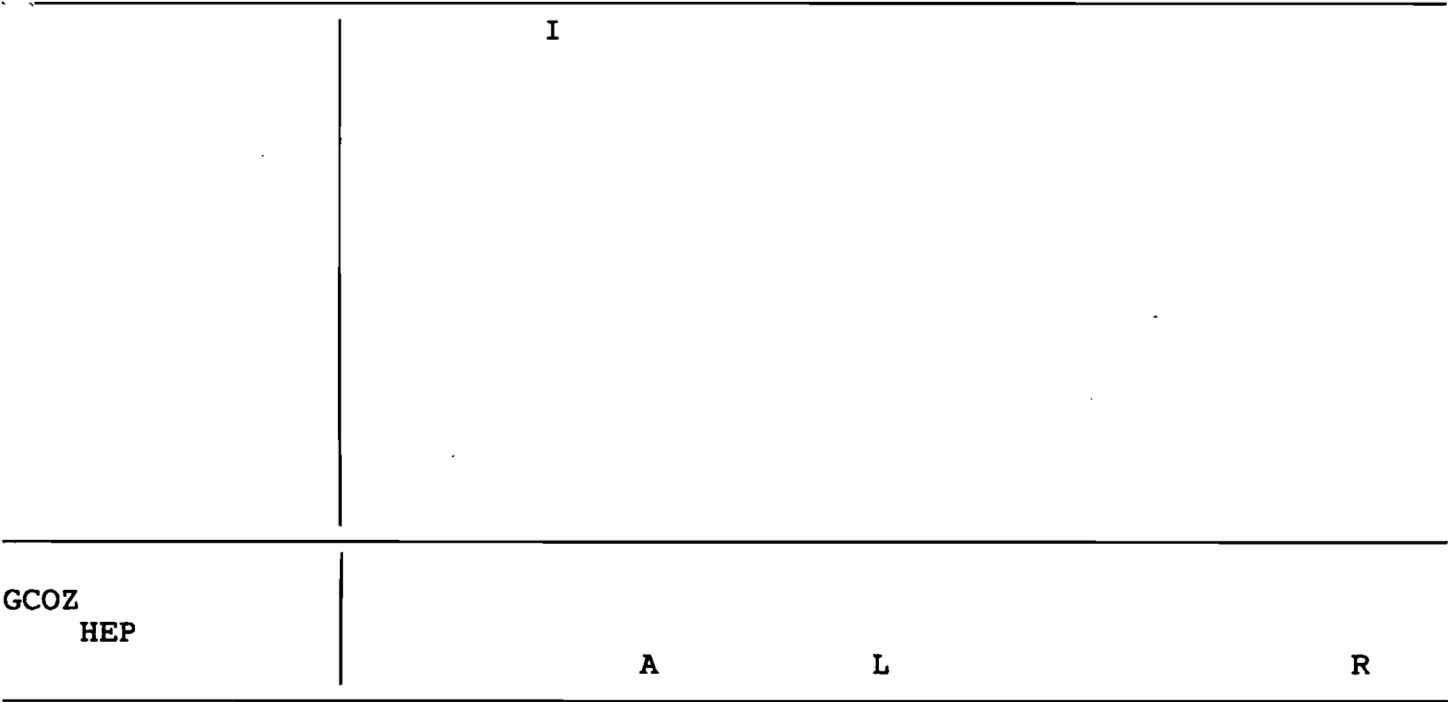
Tableau X. Table de corrélation entre les différentes activités.

11 activités

23 individus

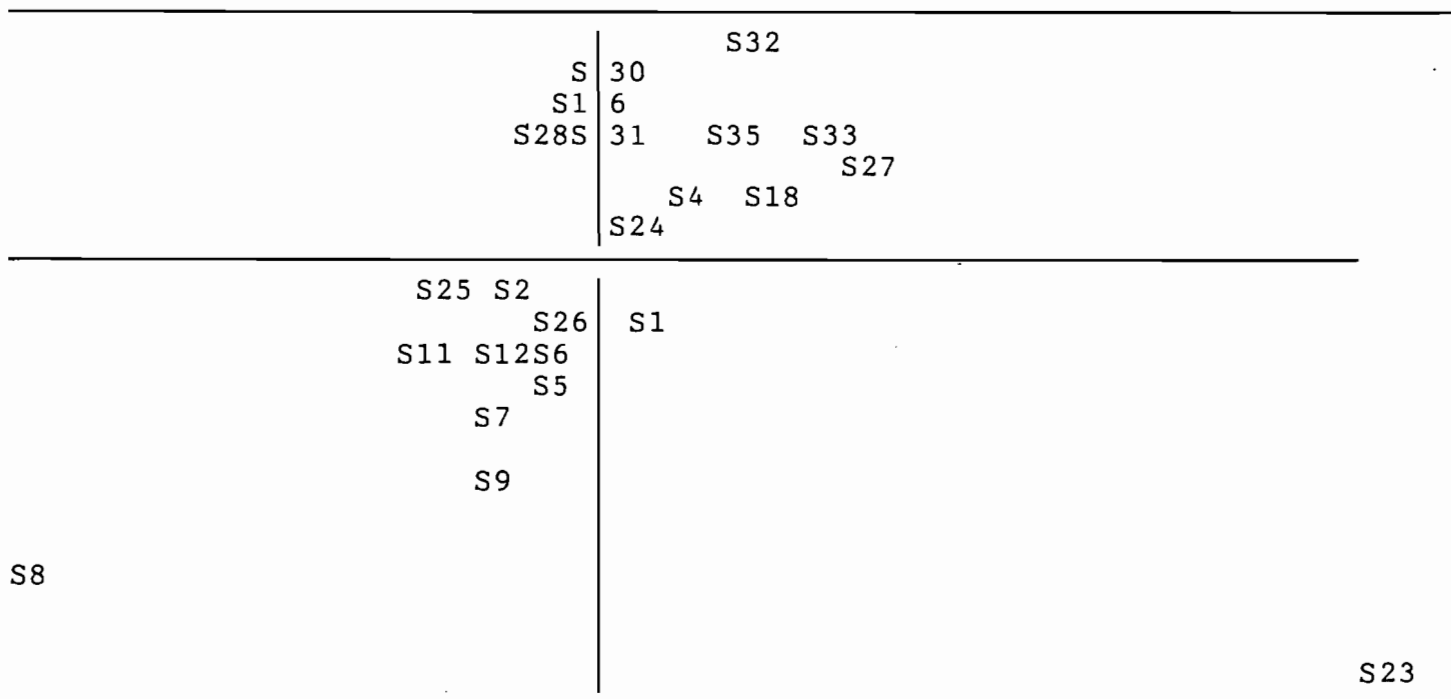
	R	L	A	I	H	G	C	O	E	P	Z
R	1.000	0.387	0.253	-0.392	-0.305	0.332	0.266	0.090	0.005	0.332	-0.007
L	0.387	1.000	0.467	-0.255	0.012	0.043	0.161	0.036	-0.079	0.117	0.128
A	0.253	0.467	1.000	-0.279	0.223	-0.224	0.170	0.274	0.447	0.040	0.120
I	-0.392	-0.255	-0.279	1.000	-0.229	-0.172	-0.003	0.058	-0.100	-0.249	0.231
H	-0.305	0.012	0.223	-0.229	1.000	-0.165	-0.058	-0.196	0.031	-0.007	-0.228
G	0.332	0.043	-0.224	-0.172	-0.165	1.000	-0.100	-0.047	-0.079	0.841	-0.283
C	0.266	0.161	0.170	-0.003	-0.058	-0.100	1.000	-0.035	-0.089	0.040	-0.076
O	0.090	0.036	0.274	0.058	-0.196	-0.047	-0.035	1.000	0.031	-0.108	0.187
E	0.005	-0.079	0.447	-0.100	0.031	-0.079	-0.089	0.031	1.000	0.159	-0.216
P	0.332	0.117	0.040	-0.249	-0.007	0.841	0.040	-0.108	0.159	1.000	-0.339
Z	-0.007	0.128	0.120	0.231	-0.228	-0.283	-0.076	0.187	-0.216	-0.339	1.000

Figure 12. Plan factoriel principal relatif aux activités.



Axe principal: horizontal; axe secondaire: vertical

Figure 13. Plan factoriel principal relatif aux individus.



Axe principal: horizontal; axe secondaire: vertical

Tableau XI. Déroulement clinique de l'affection paralytique

Signes généraux	Anorexie, faiblesse, perte de poids, prostration, tremblements, parfois diarrhée, attitude voussée et/ou ataxique
Signes paralytiques	parésie puis paralysie flasque des membres postérieurs (paraplégie); l'animal devient incapable de monter dans sa cage de repos
Signes terminaux	décubitus latéral avec mouvements de pédalage, respiration dyspnéique et quelquefois émission de bave, mort
Durée de l'évolution	4 semaines à 5 mois

2.2. SUIVI ETHOLOGIQUE DES COUPLES

Les résultats du suivi éthologique des couples A et B sont présentés dans le tableau XII. Les interactions sexuelles, observées uniquement chez le couple B, surviennent à n'importe quelle heure de la journée.

Tableau XII. Résultats du suivi éthologique des couples A et B

Comportements	COUPLE A <i>(Mâle SIV- x Femelle SIV+)</i>	COUPLE B <i>(Mâle SIV+ x Femelle SIV-)</i>
Interactions sexuelles	aucune	plusieurs observations de copulation
Interactions sociales	- 3 séances d'épouillage en région ventrale et anogénitale - une seule interaction agonistique au moment de l'alimentation	- 34 séances d'épouillage portant sur toutes les parties du corps avec parfois ingestion de particules prélevées - aucun comportement agonistique n'a été observé.

2.3. ETUDE DES VOIES DE TRANSMISSION

2.3.1. Transmission hétérosexuelle

Des contrôles sérologiques (Genelavia mixt, Diagnostics Pasteur) ont été effectués tous les trois mois depuis la réalisation des couples le 15 Mai 1992. La séroconversion a été obtenue en moins de trois mois dans le couple B chez lequel des interactions sexuelles ont été observées (Tableau XIII).

Tableau XIII: Résultats du suivi sérologique des couples

	COUPLE A		COUPLE B	
Date de contrôle	Singe 89027 x SIV-(M)	Singe 89029 SIV+(F)	Singe 92011 x SIV+(M)	Singe 89036 SIV-(F)
14/08/92	-	+	+	+
13/11/92	-	+	+	+
15/02/93	-	+	1	2
30/04/93	-	+		
1: décédé 21/01/93				
2: décédée 16/12/92				

2.3.2. Autres voies de transmission

Le contrôle sérologique des singes séronégatifs, ayant eu des interactions sociales (hédonique et/ou agonistique) avec leurs congénères séropositifs nous a permis de mettre en évidence deux cas de transmission du SIV chez le singe vert par morsure. En effet, les singes 89038 et 92013 (tous deux SIV-) qui ont eu des contacts agonistiques (griffure, morsure) respectivement avec les singes 92015 et 92011 (SIV+) ont réagi positivement en sérologie ELISA.

2.4. ASPECTS IMMUNITAIRES DE L' INFECTION SIV_{agm}

Les tableaux XIV et XV (p.57 et 58) rapportent le suivi pondéral ainsi que l'évolution des différents paramètres de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale chez les deux singes expérimentalement infectés: le 89046 en IV et le 89032 en SC. Les deux singes ont présenté une séroconversion respectivement dans la 3e et dans la 4e semaine suivant l'inoculation du virus.

La séroconversion est marquée, chez les deux sujets, par plusieurs phénomènes:

- une diminution sensible du poids (figures 14 et 15, p. 59)
- une baisse simultanée des sous-populations lymphocytaires T4 et T8 (singe 89032) ainsi que de leur ratio (figures 16, 17, p. 60; 18 et 19, p. 61). Celle-ci est précédée par une déplétion très significative du taux de thrombocytes ou plaquettes (figures 20 et 21, p. 62). Cette déplétion apparaît cependant comme transitoire. Le profil d'évolution des taux de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes, illustré sur les figures 22 et 23 pp.63-64, est différent pour les deux singes.

L'évolution des protéines plasmatiques (immunoglobulines et facteurs C3c et C4 du complément) est, elle aussi, différente pour les deux singes. Dans le cas du singe 89032 dont la séroconversion est plus tardive, une augmentation très significative des taux d'IgG, d'IgM et de C3c est observée à partir de la 2e semaine suivant l'inoculation et persiste durant 3 semaines; il n'y a pas de variation sensible pour le C4 (figures 24, 26 et 28 , pp.65-67). Le singe 89046, chez lequel la séroconversion est plus rapide, présente un profil d'évolution totalement différent du précédant marqué par une chute simultanée des taux d'IgG, d'IgM, de C3c et de C4 (figures 25, 27 et 29 , pp.65-67). L'immunosuppression observée précocement chez le singe 89046 est retardée de trois semaines pour le singe 89032.

Par ailleurs, le potentiel prolifératif des lymphocytes a été exploré vis-à-vis de deux mitogènes (PHA, PWM) à 2 semaines avant l'infection expérimentale et à 8 semaines après. Les résultats (tableau XVI, p. 68) font apparaître une légère diminution de l'indice de stimulation pour le PHA contre une légère augmentation pour le PWM.

Tableau XIV. Suivi du poids et des différents paramètres séro-immunologiques chez le singe 89032.

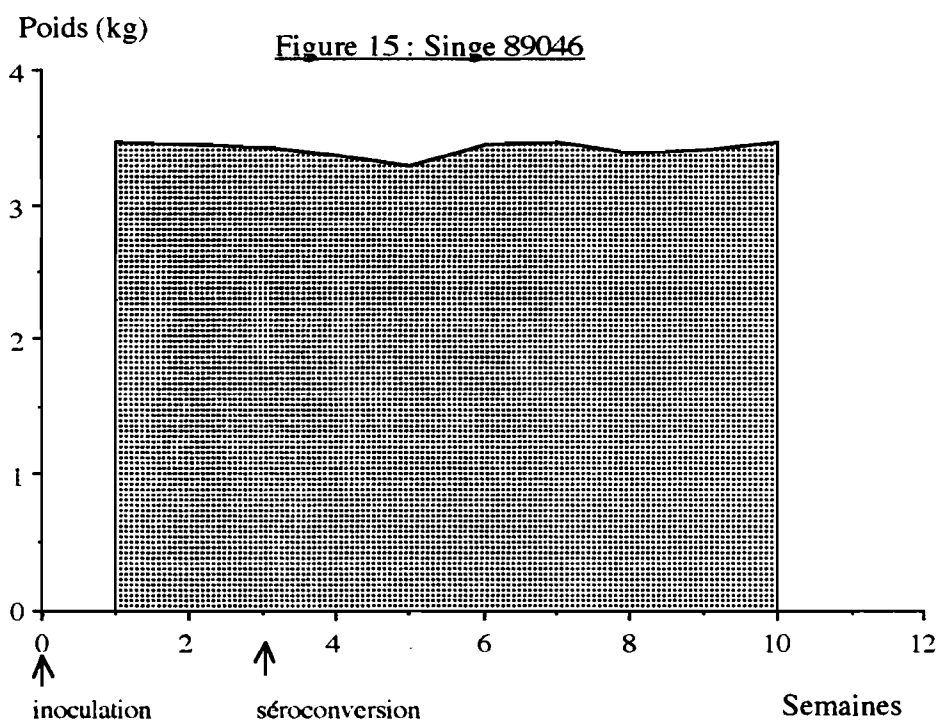
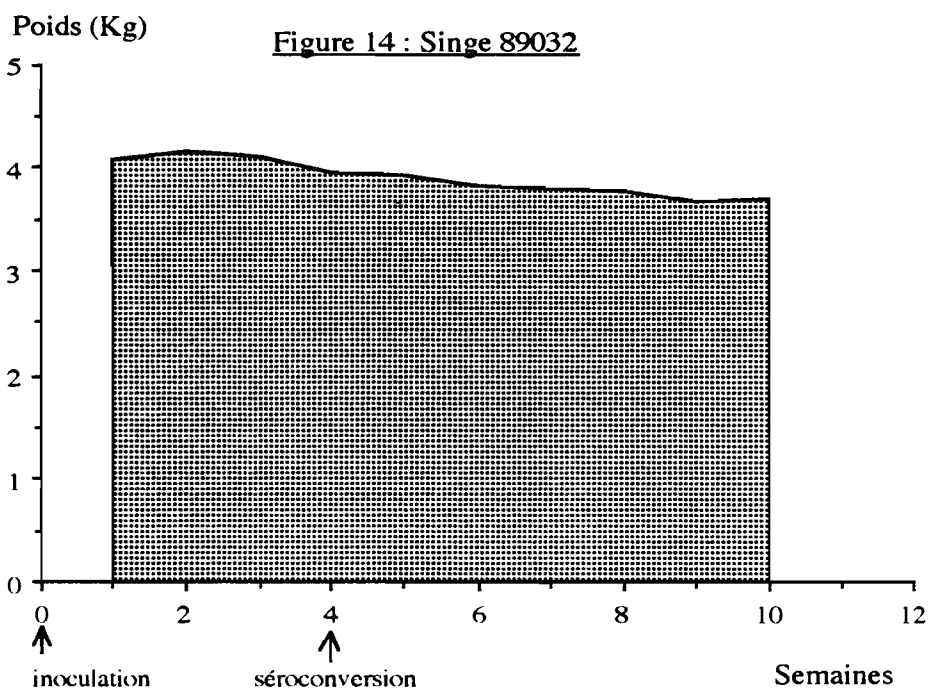
	Dates	Sem.	Poids kg	Leuco- cytes nb/mm ³	Lympho- cytes nb/mm ³	T4 nb/mm ³	T8 nb/mm ³	T4/T8	Neutro- philes nb/mm ³	Thrombo- cytes 1000/mm ³	IgG g/l	IgM g/l	C3c g/l	C4 g/l
I	22/2/89	-4	-	14800	5319	636	1968	0,32	9001	363	16,0	1,01	0,407	<0,119
	10/3/89	-2	4,18	10100	5264	474	1632	0,29	4605	260	-	1,21	0,228	<0,119
	25/3/89	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/4/89	1	4,09	-	-	-	-	-	-	-	17,4	0,68	0,485	0,142
SC	8/4/89	2	4,16	9600	4557	-	-	-	4715	157	25,5	1,17	0,618	0,140
	15/4/89	3	4,12	8110	4785	1292	1914	0,68	2839	118	27,7	1,48	0,736	0,161
	22/4/89	4	3,97	10500	4802	768	1873	0,41	5296	370	29,8	1,43	0,769	0,128
	29/4/89	5	3,84	9600	4020	547	1423	0,38	5038	326	27,9	1,20	0,781	<0,119
	6/5/89	6	3,85	9900	5660	1189	1924	0,62	3366	125	13,7	0,78	0,174	<0,119
	13/5/89	7	3,81	11100	4605	1013	1681	0,60	5981	352	19,7	1,30	0,475	<0,119
	20/5/89	8	3,79	9200	4966	596	1813	0,33	3519	302	18,1	1,19	0,529	<0,119
	27/5/89	9	3,68	11300	4026	656	1562	0,42	6705	373	18,7	1,20	0,644	0,123
	3/6/89	10	3,70	8300	4468	576	1716	0,34	3134	157	13,6	0,82	0,336	<0,119

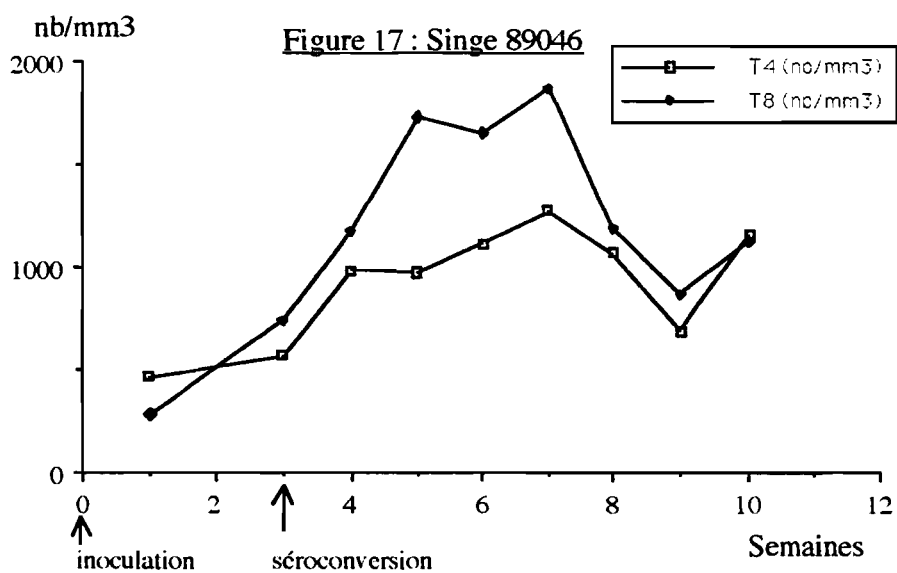
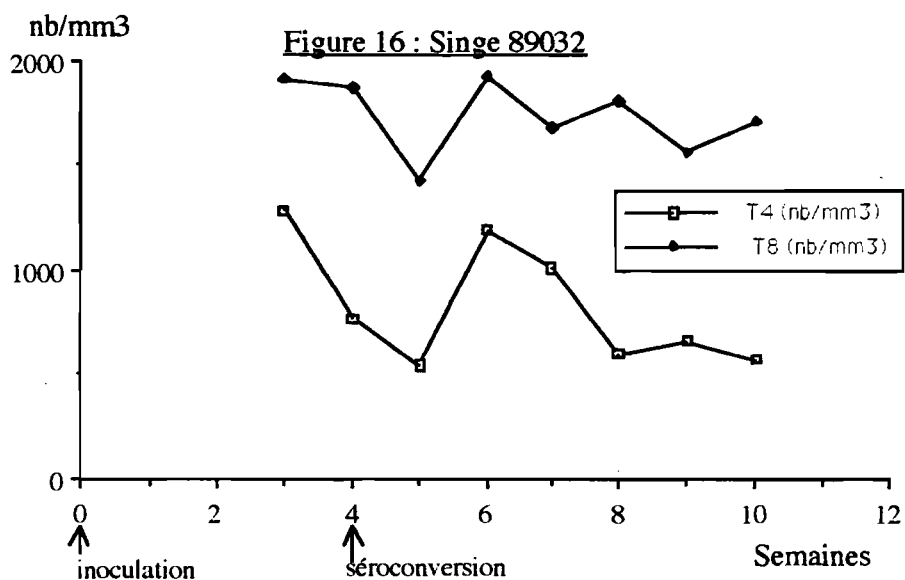
I: inoculation; SC: séroconversion

Tableau XV. Suivi du poids et des différents paramètres séro-immunologiques chez le singe 89046.

	Dates	Sem.	Poids kg	Leuco- cytes nb/mm ³	Lympho- cytes nb/mm ³	T4 nb/mm ³	T8 nb/mm ³	T4/T8	Neutro- philes nb/mm ³	Thrombo- cytes 1000/mm ³	IgG g/l	IgM g/l	C3c g/l	C4 g/l
I	22/2/89	-4	-	7800	4524	362	2352	0,15	2652	151	20,8	1,3	0,55	<0,119
	10/3/89	-2	3,49	6100	3965	1348	1190	1,13	1891	102	11,7	1,4	0,86	0,160
	16/3/89	-1	-	5300	3100	496	930	0,53	1590	306	15,5	1,6	0,77	0,186
	25/3/89	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SC	1/4/89	1	3,47	2400	1432	458	272	1,68	823	306	16,8	1,1	1,22	0,301
	8/3/89	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15/4/89	3	3,43	4100	2432	559	730	0,77	1467	121	11,6	0,5	0,49	0,138
	22/4/89	4	3,37	6400	3928	982	1173	0,83	2250	218	22,7	1,2	0,89	0,201
	29/4/89	5	3,28	6700	3166	972	1726	0,56	3350	218	21,9	1,0	0,74	0,180
	6/5/89	6	3,44	5700	3359	1108	1646	0,67	1986	252	15,8	0,8	0,57	0,147
	13/5/89	7	3,47	5800	3732	1269	1860	0,68	1914	252	20,3	1,1	0,77	0,172
	20/5/89	8	3,40	5600	3360	1062	1176	0,90	1904	220	20,6	1,0	0,80	0,180
	27/5/89	9	3,41	2600	1781	677	864	0,78	744	-	20,4	0,9	0,74	0,166
	3/6/89	10	3,48	4300	3019	1147	1114	1,03	1111	246	15,8	0,7	0,41	0,122

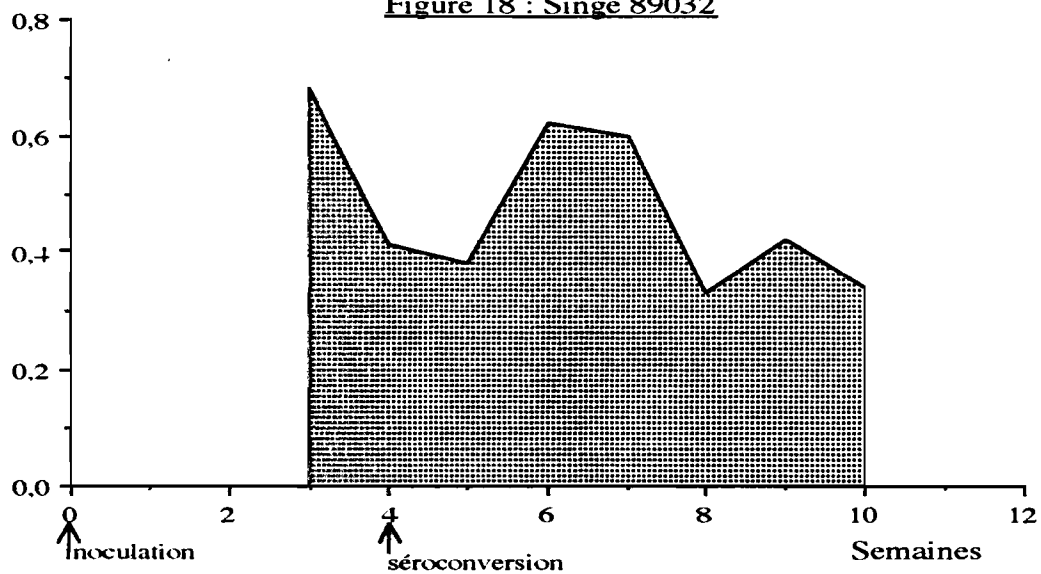
I: inoculation; SC: séroconversion





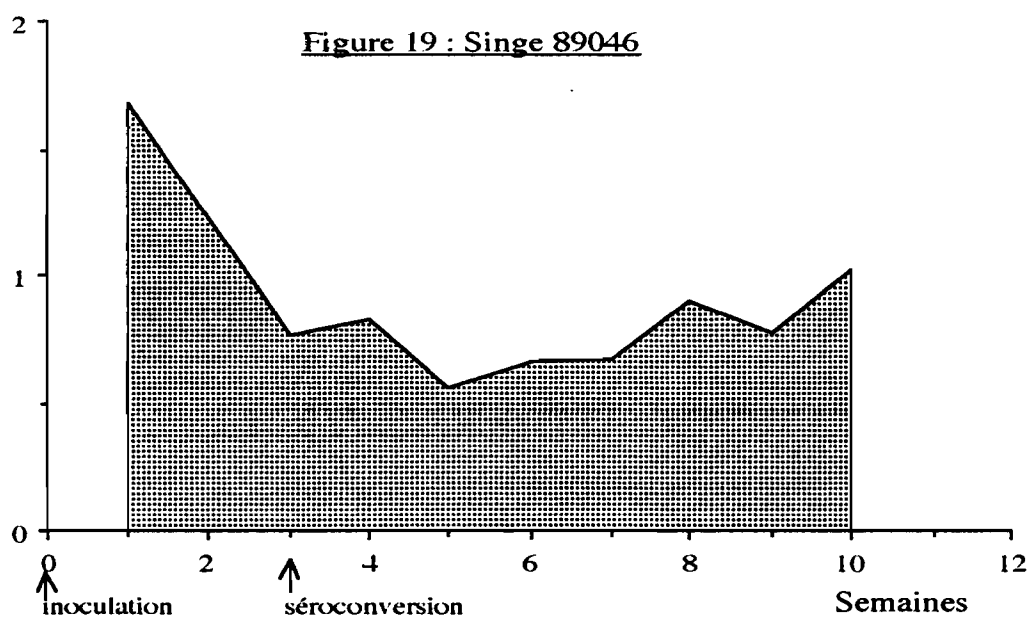
Ratio T4/T8

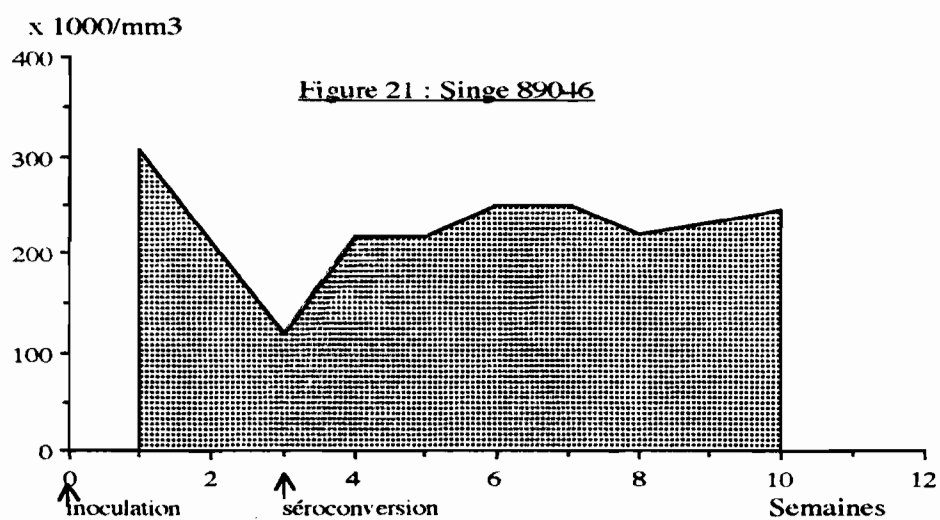
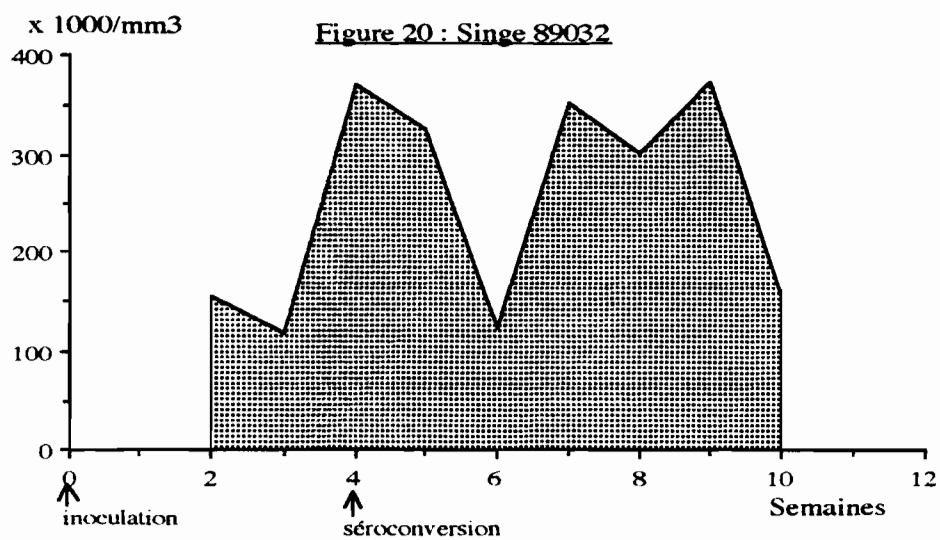
Figure 18 : Singe 89032

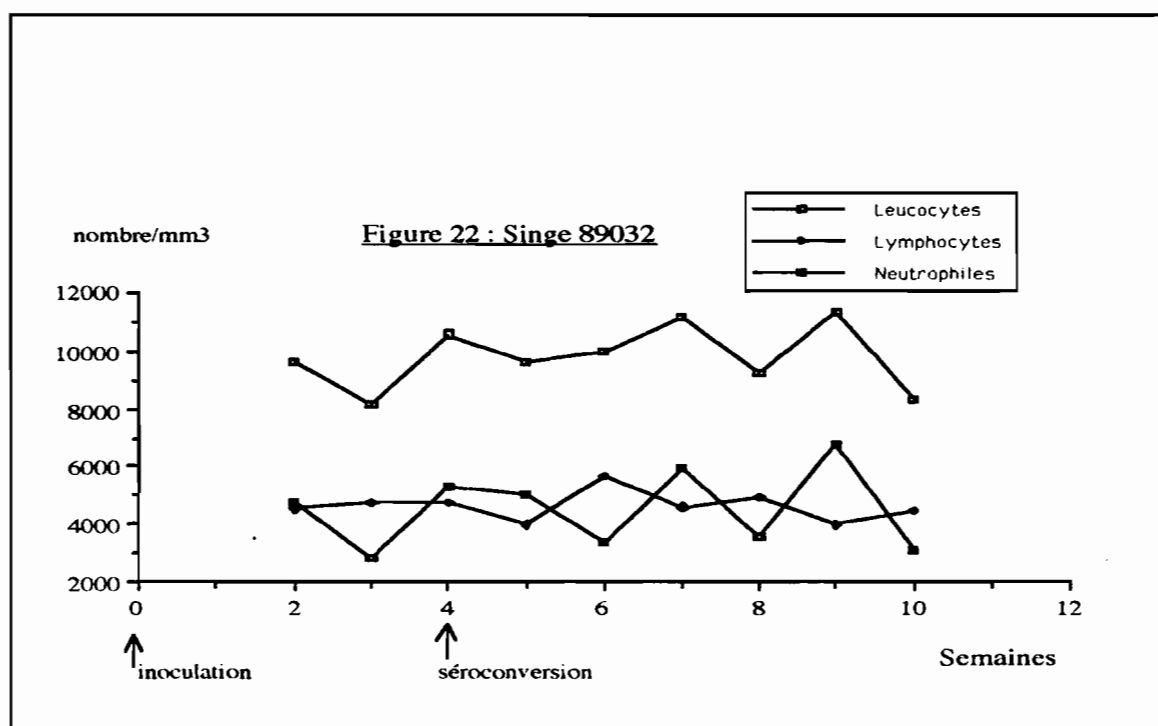


Ratio T4/T8

Figure 19 : Singe 89046







Figures 22: Evolution des taux de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes chez les singes 89032.

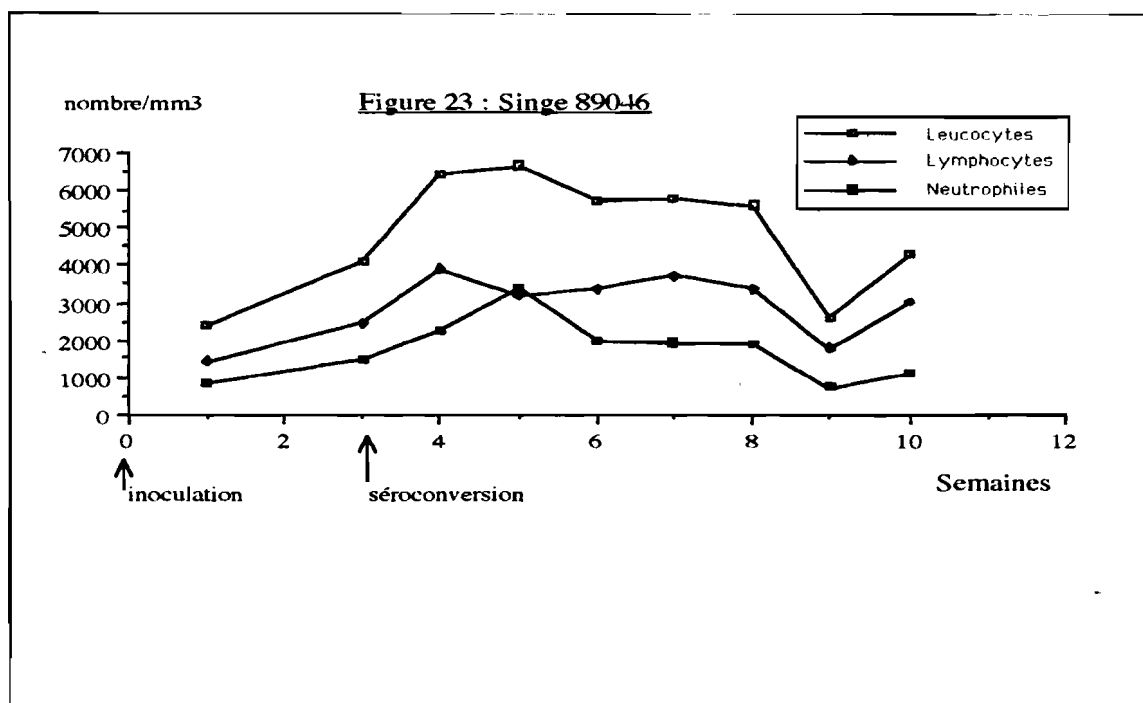
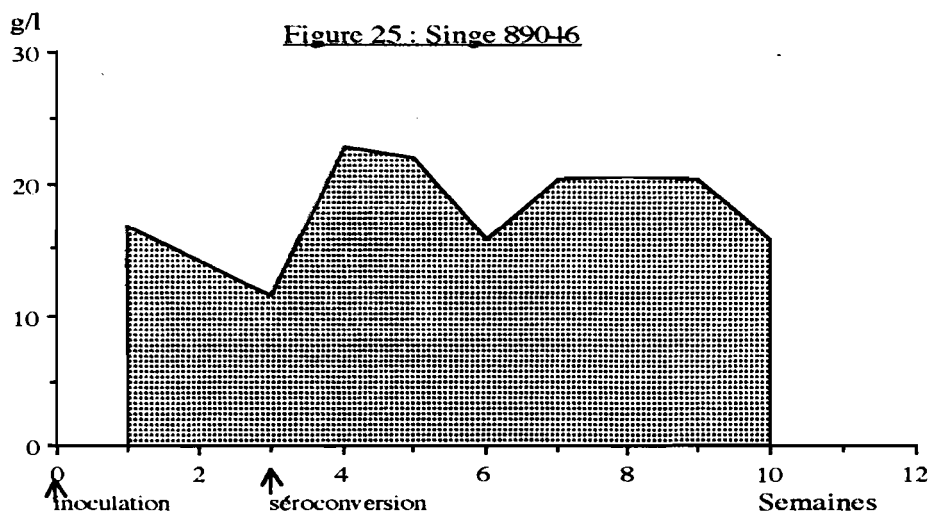
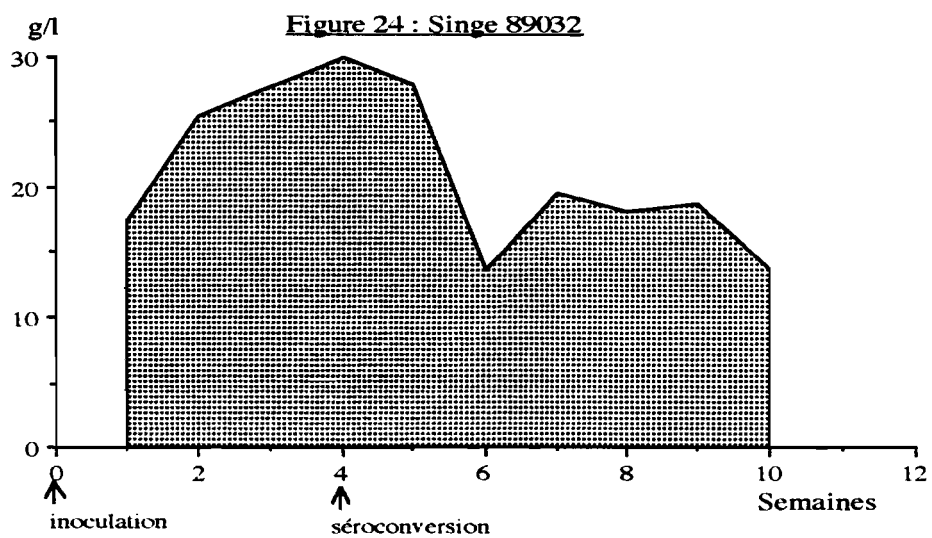
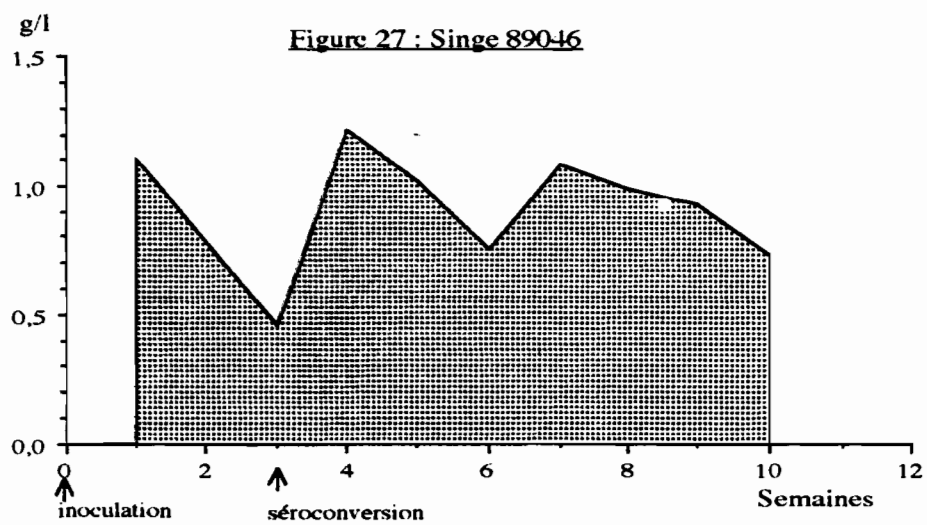
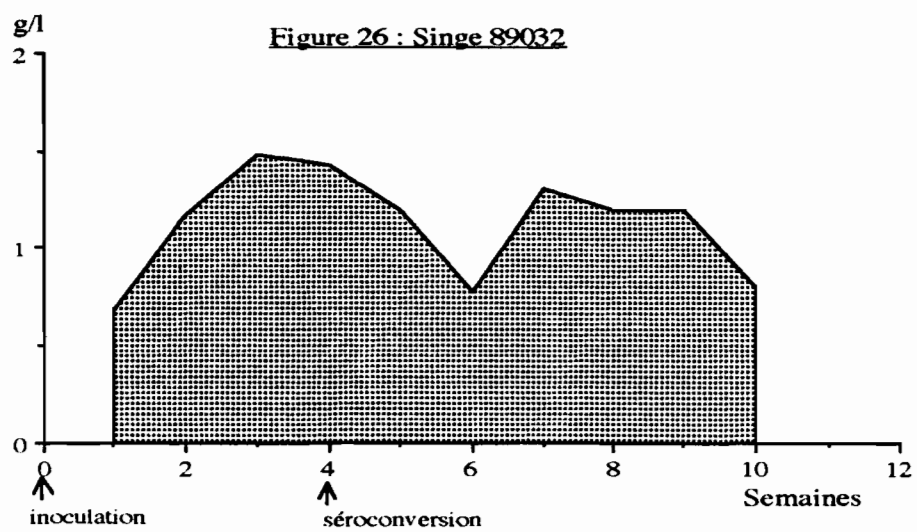


Figure 23 : Evolution des taux de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes chez les singes 89046.





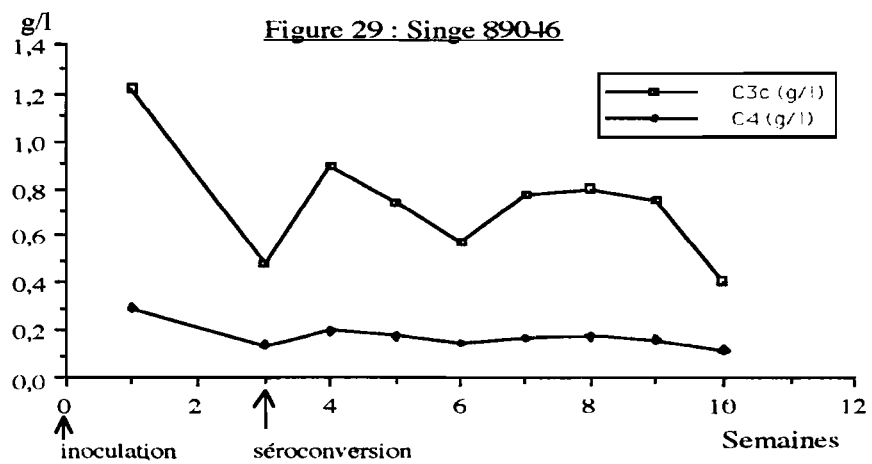
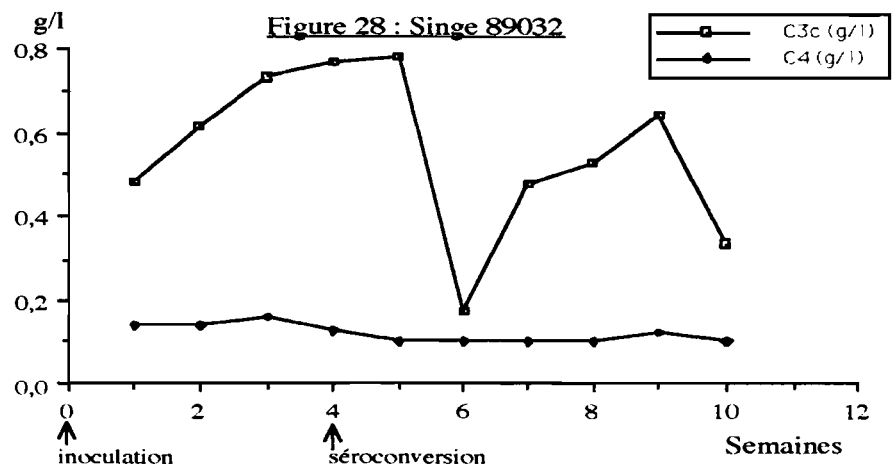


Tableau XVI. Résultats du test de transformation lymphoblastique

Singe 89032	Moment	Témoin	PHA (2,5µg/ml)	PWM (2,5µg/ml)
cpm	a	2536	4638	3799
	b	2161	3317	4918
Dcpm	a		2102	1263
	b		1156	2757
IS	a		1,82	1,49
	b		1,53	2,28
Singe 89046	Moment	Témoin	PHA (2,5µg/ml)	PWM (2,5µg/ml)
cpm	a	1240	5154	1355
	b	2075	6926	7346
Dcpm	a		3914	115
	b		4851	5271
IS	a		4,15	1,09
	b		1,53	2,28

Notes:

a: 2 semaines avant infection des singes

b: 8 semaines après infection des singes

cpm: moyenne des coups par minute

dcpm: cpm des cellules stimulées diminués des
cpm des cellules non stimulées

IS: (indice de stimulation)= cpm des cellules stimulées
divisés par cpm des cellules non stimulées

3. DISCUSSION

3.1. MATERIEL ANIMAL

L'utilisation de sujets de capture dont on ignore les antécédents est généralement la seule alternative pour l'expérimentation sur les Primates en raison du coût des animaux d'élevages contrôlés. Les animaux que nous avons utilisés vivent dans des conditions identiques. La durée de captivité est néanmoins variable de 1 à 3 ans et peut constituer, avec la proximité des locaux de services de l'IPD et de visiteurs occasionnels, une source de biais notamment pour l'étude comportementale.

3.2. METHODES

3.2.1. Etude comportementale

La méthode utilisée consistait à noter, tous les quarts d'heure, l'activité qu'effectuait chaque singe en supposant que le nombre d'observations d'une activité est directement proportionnel à la durée de cette activité: c'est la méthode de l'échantillonnage séquentiel ("*Scanning*") Nos observations ont porté sur des demi-journées successives de façon à reconstituer des journées entières.

3.2.2. Etude de la réponse immunitaire

Les différentes manipulations que nous avons effectuées ont été possibles du fait de l'existence de réactions croisées entre plusieurs constituants biologiques du singe et de l'Homme. En effet, d'après SIBLEY et AHLQUIST (cités par PASTORET et coll.[89]), la similitude entre l'Homme et les Primates est illustrée, en dehors des ressemblances anatomique, physiologique, endocrinologique et neurologique par le degré d'homologie existant au niveau de leur ADN (acide désoxyribonucléique): le génome humain présente 98%, 92% et 85% d'homologie respectivement avec celui des Chimpanzés, des singes des continents africain et asiatique, et des singes du nouveau monde d'Amérique du sud. L'absence ou l'extrême rareté de matériel d'expérimentation spécifique aux Primates en général et à chacune des espèces simiennes couramment exploitées au laboratoire, nous a imposé l'utilisation de réactifs prévus pour les tests humains. Une adaptation a été nécessaire pour ce qui est des techniques du dosage des protéines plasmatiques, de la numération des sous-populations lymphocytaires ainsi que du test de stimulation lymphocytaire.

Ainsi, pour le marquage des lymphocytes T8 (CD8+), les résultats obtenus avec les anticorps monoclonaux anti-CD8 humains ne sont pas toujours constants et semblent confirmer la fréquence de 50% de marquage anti-CD8 observée chez *Cercopithecus aethiops* par l'équipe de MURAYAMA citée par PASTORET et coll.[89]. De même, les anticorps monoclonaux anti-CD4 expérimentaux (non encore commercialisés) dirigés contre les lymphocytes simiens que nous avons utilisés et qui ne sont pas fluorescents, ont nécessité un double marquage préjudiciable à la fiabilité de la technique. Il ne s'agit pas donc de résultats absolus mais informatifs qui sont tout de même utiles car faisant apparaître les modifications immunologiques accompagnant l'infection SIV chez le Singe vert.

3.3. RESULTATS

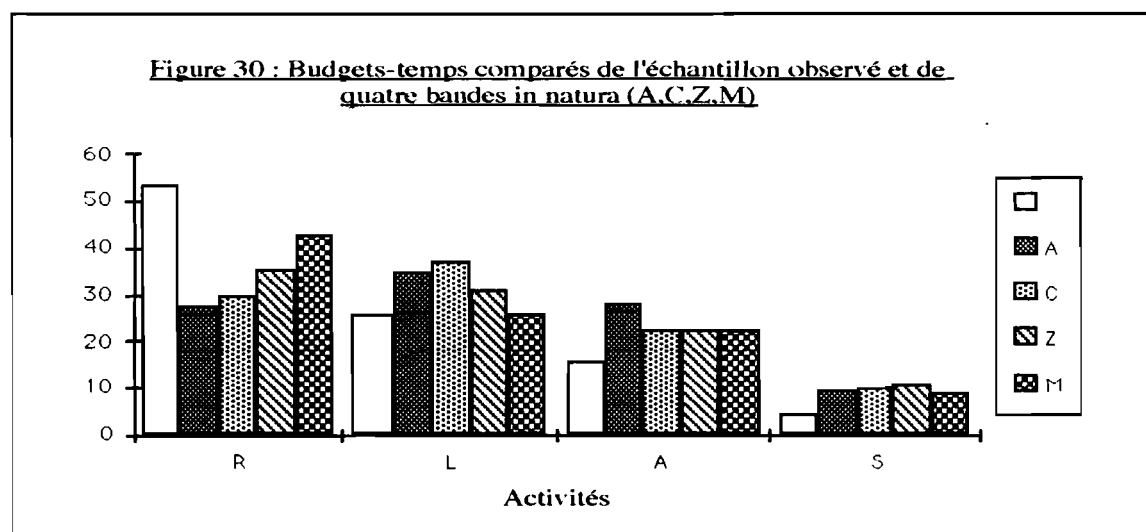
3.3.1. Etude comportementale

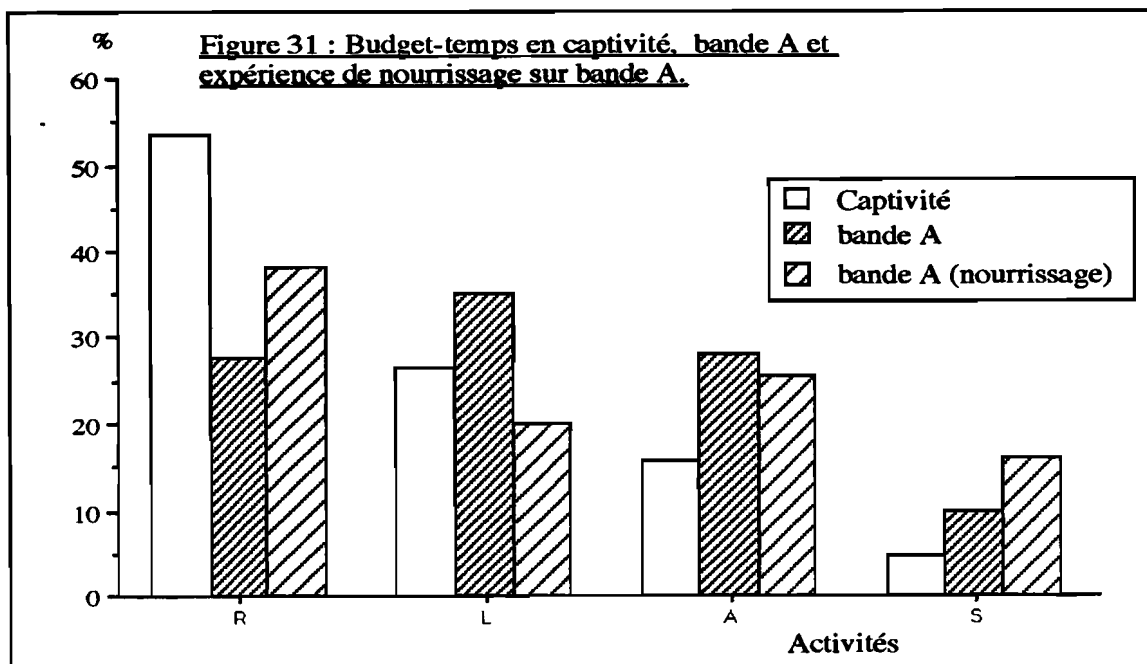
3.3.1.1 Comparaison avec les données in natura

La vie de captivité est une situation a priori inconfortable, en particulier pour tous les êtres vivants sociables. Il en résulte des dérèglements biophysologiques et psychosomatiques. Nous avons donc confronté nos observations à celles effectuées sur les bandes A,C,Z et M de *Cercopithecus sabaeus* vivant en liberté [42].

Les valeurs mesurées en captivité sont voisines des limites de variabilité de l'espèce dans la nature. Elles se rapprochent en particulier de la bande M pour ce qui est de la locomotion et du repos (figure 30, p 70). La captivité induit une augmentation du temps de repos et une réduction du temps consacré à l'alimentation et aux activités sociales. Ces variations du temps de repos, de locomotion et d'alimentation vont dans le même sens que celles observées dans la nature lors d'une expérience de nourrissage de la bande A (figure 31, p.71). Elles apparaissent ainsi imputables à la suppression de l'activité de recherche alimentaire liée à l'approvisionnement. La diminution des activités sociales en captivité est d'évidence liée à l'isolement des sujets en cages individuelles.

Les modifications induites par la captivité apparaissent donc liées à des causes indépendantes du statut virologique des sujets et identiques pour tous. Elles n'interfèrent donc pas avec l'objectif de notre étude.





3.3.1.2 Comparaison des sujets séropositifs et séronégatifs

L'état d'infection ou de morbidité se traduit le plus souvent par une modification du comportement. L'objet de cette étude éthologique comparative est d'essayer d'établir une corrélation entre le comportement et le statut séropositif ou séronégatif du Singe vert infecté par le SIV. La durée totale des différentes activités chez les deux groupes de sujets est sensiblement la même pour les trois activités les plus importantes que sont le repos, la locomotion et l'alimentation. Cependant, l'analyse de la répartition globale des activités (budget-temps) et de leur succession journalière (rythme d'activité) révèle moins d'activités sociales chez les singes SIV+ par rapport à leurs congénères SIV-.

Ces observations sont confirmées par l'étude de la corrélation entre les différentes activités. On constate une corrélation négative entre les activités sociales (principalement agonistique, hédonique, auto-épouillage) et la séropositivité. On peut même conclure à une certaine tendance à l'inactivité chez les sujets SIV+. La séropositivité est en effet positivement corrélée avec l'activité I c'est-à-dire repos ou isolement.

Par ailleurs, deux singes apparaissent tout à fait marginaux (figure 13), par rapport à l'ensemble: singe 89030 (S8) et singe 89027(S23). Ils se distinguaient des autres le premier en passant tout son temps dans la niche, le second à cause de son caractère fortement agressif. On peut se demander s'ils ne devraient pas être écartés de l'analyse des résultats.

La différence fondamentale est illustrée par le nombre élevé de singes séropositifs décédés (8 contre 1 séronégatif) après avoir développé une paraplégie. Il convient de signaler que trois autres singes SIV+ présentaient les mêmes symptômes. En tenant compte de ces derniers, la différence s'avère significative (test exact de Fisher, $P=0,05$), malgré la faible taille (23) de l'échantillon.

Les cas de décès observés ne sont probablement pas la conséquence directe de l'infection SIVagm. En effet, OXNARD et coll., cités par FIENNES [36] avaient observé des cas similaires chez des Macaques rhésus vivant en captivité et déficients en vitamine B12 en raison de leur alimentation essentiellement végétale. D'autres travaux antérieurs avaient relaté les mêmes faits mettant en cause la carence en vitamine B12 ou cyanocobalamine dont l'origine est exclusivement animale (lait, muscle). Or dans notre cas également, l'alimentation carnée fait défaut et les symptômes développés par les sujets sont parfaitement comparables à ceux décrits par OXNARD. Chez l'Homme, l'avitaminose B12 se traduit par une anémie dite pernicieuse ce qui ne semble pas être le cas chez les Primates.

Nos résultats suggèrent néanmoins un effet indirect du SIVagm dans le déclenchement de la pathologie mettant ainsi en cause le concept de portage asymptomatique du SIV chez le Singe vert et reposant le problème du rôle du déséquilibre alimentaire, outre celui de l'état de stress et du polyparasitisme, dans la diminution des réponses immunitaires. Il est admis que le déséquilibre nutritif se manifeste par un état de labilité c'est-à-dire un état de prédisposition aux agents d'agression, en particulier infectieux [90,100,101] et que les vitamines participent à la réponse immunitaire en raison de leur activité coenzymatique [100].

L'infection SIVagm serait-elle asymptomatique chez ses hôtes naturels en raison de leur adaptation génétique comme le souligne NORLEY[86] ou parce qu'ils peuvent développer deux types de lymphocytes auxiliaires au cours de l'infection pour déjouer les stratégies du virus selon les travaux de MURAYAMA[80]? Dans ce cas elle deviendrait symptomatique par l'existence de facteurs débilissants tels que le stress, les infections intercurrentes, le déséquilibre alimentaire..., qui fragilisent le système immunitaire déjà affecté par la présence du SIV, un des principaux virus immunodépresseurs du monde animal.

3.3.2. Etude des voies de transmission

Cette étude vise la mise en évidence des voies de transmission naturelle du SIV chez le Singe vert. Deux couples d'individus de statut sérologique différent ont été réalisés et nous ont permis d'obtenir un cas de transmission par voie hétérosexuelle mâle-femelle. Cette affirmation est basée sur l'observation effective de relations sexuelles chez le couple ayant présenté la séroconversion. Aucune activité sexuelle n'a été observée dans le couple chez lequel la transmission n'a pas été obtenue. La voie sexuelle serait donc l'une des voies de transmission du SIVagm comme c'est le cas dans les infections SIVmac et HIV.

Une autre voie d'infection naturelle, qui se dégage de nos résultats est probablement la transmission par morsure. Deux cas de séroconversion ont été constatés chez des sujets SIV- ayant eu des contacts agonistiques (griffure et surtout morsure) avec des congénères SIV+. Le mécanisme de cette voie de contamination reste à élucider.

Ces deux voies de contamination expliqueraient la séroprévalence élevée de l'infection SIVagm qui atteint, dans la population du Saloum, 81% chez les adultes contre 21% chez les jeunes [49]. Une transmission verticale *in utero* n'est pas à exclure.

3.3.3. Etude du profil immunitaire de l' infection SIVagm

Le problème majeur de certaines infections lentivirales (HIV et SIV) est non seulement leur persistance dans l'organisme infecté mais surtout la destruction des cellules de l'immunité. Il faut donc privilégier l'approche immunologique car les travaux jusqu'ici effectués étaient essentiellement consacrés à la virologie. Nous avons étudié, sur le plan immunitaire, la période de séroconversion de deux singes expérimentalement infectés par voies intraveineuse et sous-cutanée. La numération des sous-populations lymphocytaires (T4, T8) et le dosage des protéines plasmatiques (IgG, IgM, C3c et C4) ont été effectués ainsi que l'étude de la réponse proliférative des lymphocytes stimulés à la PHA et au PWM. La séroconversion a été obtenue à 3 semaines pour la voie IV et à 4 semaines pour l'infection en SC. Elle est marquée chez les deux singes par une baisse sensible de poids. La période de séroconversion est également marquée par diverses perturbations séroimmunologiques: neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie. Ces données sont comparables à celles décrites dans d'autres affections lentivirales (HIV [95,99], SIVmac [14], FIV [78]). La numération des sous-populations lymphocytaires T4 et T8 met en évidence deux profils d'évolution différents chez les deux sujets.

Chez le singe 89046, inoculé par IV, la séroconversion paraît être liée à une stimulation transitoire des deux sous-populations lymphocytaires entre la 4^e et la 7^e semaine. Le rapport T4/T8 est presque rétabli à partir de la 8^e semaine.

Le singe 89032 inoculé par voie sous-cutanée présente des variations des paramètres biologiques d'interprétation délicate. En effet, les variations sont, la plupart du temps, de grande amplitude mais de courte durée. Cependant, la réaction inflammatoire liée à l'inoculation par voie sous-cutanée est quantifiée par une augmentation significative des paramètres C3c et C4 précédant la séroconversion.

Chez les deux animaux, ces deux sous-populations lymphocytaires semblent évoluer de la même manière; ce qui laisse supposer une atteinte simultanée des T4 et T8 par la réplication virale. Par ailleurs, le rapport T4/T8 est l'inverse de celui trouvé chez l'Homme et chez d'autres espèces simiennes comme le Macaque rhésus [72], c'est-à-dire que la population des T8 est nettement supérieure à celle des T4. Cette observation reflète-t-elle directement l'influence du SIV sur les sous-populations lymphocytaires du Singe vert? Certainement en partie, à condition de ne prendre en compte que les variations relatives du rapport T4/T8. Mais la question reste encore de savoir si ce rapport qui semble naturellement inversé chez le Singe vert ne serait pas l'un des facteurs d'adaptation de cette espèce à l'infection SIV, à moins que les résultats obtenus ne soient imputables à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD4 simiens et anti-CD8 humains.

Chez le Singe vert, la séroconversion est accompagnée d'une chute des taux d'IgG et IgM: rapide dans le cas du singe 89046 et retardée de 2 semaines pour le singe 89032. Cette observation doit être rapprochée du taux des lymphocytes de ces deux animaux. Les variations des taux de lymphocytes après la séro-conversion n'étant pas significatives, quel mécanisme faut-il évoquer pour expliquer cette hypogammaglobulinémie transitoire? Deux hypothèses peuvent être évoquées:

- une sélection clonale des cellules immunocompétentes liées à une réplication virale active;
- une diminution de la transformation blastique des lymphocytes en réponse aux mitogènes, réponse induite par cette même réplication virale.

La première hypothèse ne devrait pas être retenue, puisqu'une sélection clonale SIV devrait être accompagnée d'une augmentation des IgM seules. Dans ce cas, le virus paraît exercer un effet stimulant polyclonal (IgG, IgM).

La deuxième hypothèse paraît partiellement confirmée par les résultats TTL présentés au tableau XIV. Cependant, la corrélation de cette observation avec l'immunosuppression de la 3e semaine est difficile à établir du fait d'une réponse au mitogène PHA probablement normale durant cette 3e semaine.

L'interprétation des résultats de la réponse lymphocytaire à la stimulation par des lectines mitogènes est délicate, non seulement en raison du nombre réduit de sujets, mais aussi du fait que la prolifération lymphoblastique *in vitro* est très variable d'une espèce à une autre et est fonction de la maturité des cellules [76,90]. De plus, il a été montré chez l'Homme [108] et chez le Babouin [90] que d'autres facteurs, tels que la présence de monocytes dans le milieu, jouent un rôle important dans la réponse proliférative *in vitro* des lymphocytes à la stimulation par les lectines.

La voie d'administration pourrait être évoquée pour expliquer l'immunosuppression rapide du singe 89046, inoculé par voie intraveineuse, par un phénomène d'échappement immunitaire lié à la quantité de matériel viral inoculé, de même que la stimulation transitoire des sous populations lymphocytaires avec une synthèse différée des IgG et IgM. La voie sous-cutanée ne paraît pas induire de modification significative des sous-populations lymphocytaires. Par contre, la réaction inflammatoire attestée par les variations des facteurs C4 et C3c du complément pourrait être à l'origine de la sécrétion des IgG et IgM mise en évidence chez le singe 89032.

En résumé, le profil immunitaire de la période de séroconversion du Singe vert infecté par le SIV est marqué par des perturbations séro-immunologiques transitoires. Des études complètes devront être réalisées pour affiner cette analyse sur une population plus importante et comparer alors les résultats à ceux obtenus dans les autres modèles rétroviraux.

4. PERSPECTIVES

Les champs d'investigations pour la recherche aussi bien fondamentale qu'appliquée sont nombreux pour le modèle Singe vert/SIVagm. Des études doivent être menées d'une part sur la biologie et la pathologie du singe vert et d'autre part sur l'infection SIVagm dans le cadre strict de la lutte contre le SIDA.

4.1. APPROFONDISSEMENT DES CONNAISSANCES BIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES SUR LE SINGE VERT

Il s'agit d'un aspect incontournable car tout animal utilisé en laboratoire doit être bien connu au moins sur les plans biologique, physiologique et pathologique. Ces types de données sur le singe vert sont quasi-inexistantes dans la littérature. Il est indispensable de disposer des valeurs de référence pour ce qui concerne les constantes sanguines de ce primate.

Une meilleure connaissance des principales affections parasitaires, bactériennes, virales voire nutritionnelles devra permettre d'améliorer les conditions de vie en captivité du singe vert; la conduite d'élevages contrôlés étant difficilement envisageables à court terme. Une coopération s'impose donc entre primatologues, biologistes, médecins, et vétérinaires qui ont un rôle important à jouer.

4.2. MODELE SINGE VERT DANS LA LUTTE CONTRE LE SIDA

L'étude des modèles SIV ne présentant pas de symptomatologie comparable à celle de l'infection HIV ne fait que commencer et devra se faire dans plusieurs directions. L'aspect immunitaire nous semble prioritaire et doit inclure les tests cutanés *in vivo* qui reproduisent fidèlement les capacités d'un organisme à éliminer un antigène lors de l'introduction de celui-ci. Il y a donc en premier lieu un besoin urgent de réactifs et de techniques spécifiques et standardisés afin de faciliter la comparaison de résultats en provenance de divers laboratoires.

Pour ce qui est du modèle Singe vert, il serait intéressant de rechercher l'existence ou non d'une immunodéficience terminale. Ce modèle se prête également à l'étude des causes favorisant la pathogénicité du virus ou la susceptibilité de l'hôte en particulier le rôle du déséquilibre nutritionnel. Des études sont actuellement en cours sur l'adaptation biologique de souches virales hétérologues et sur la virulence de souches chimères constituées de protéines virales SIV.

La possibilité de la transmission hétérosexuelle du SIVagm est un autre atout pour le modèle singe vert/SIVagm pour les investigations vaccinales, car les difficultés d'immunisation contre le SIDA concernent surtout la transmission sexuelle qui constitue, faut-il le rappeler, la principale voie de propagation de l'épidémie.

CONCLUSION

L'infection du Singe vert par le virus de l'immunodéficience simienne constitue un des modèles de choix pour les investigations sur le syndrome d'immunodéficience acquise. L'intérêt de ce modèle se justifie par la prévalence élevée du SIV chez le Singe vert dans la nature et surtout, parce que l'infection SIVagm ne semble pas déterminer une symptomatologie de type SIDA chez son hôte naturel.

Malgré cette double importance, le modèle Singe vert/SIVagm reste peu étudié. Dans cette étude, nous avons abordé les aspects éthologiques et immunitaires de cette infection, ainsi que les voies possibles de transmission du SIVagm.

Sur le plan éthologique, nous avons essayé d'établir une corrélation entre le comportement et le statut séropositif ou séronégatif des sujets. Les activités les plus importantes, à savoir le repos, la locomotion et l'alimentation, ont approximativement les mêmes fréquences dans les deux groupes de singes. Les différences se situent, d'une part au niveau des activités sociales qui sont réduites chez les sujets séropositifs, d'autre part au niveau du pourcentage relativement élevé d'animaux séropositifs décédés au cours de nos observations. En effet, huit sujets SIV+ contre seulement un sujet SIV-, ont trouvé la mort après avoir développé une paraplégie probablement liée à une avitaminose B12.

Nous avons obtenu, en ce qui concerne l'étude des voies de transmission du SIVagm chez le Singe vert, un cas de transmission hétérosexuelle et deux cas de contamination par morsure, dont le mécanisme reste à élucider. Enfin, sur le plan immunitaire, la séroconversion du Singe vert expérimentalement infecté par le SIVagm, par les voies intraveineuse et sous-cutanée, est proche de celle décrite dans d'autres infections lentivirales (HIV, SIVmac, FIV) et se traduit par des anomalies immunologiques analogues: hypogammaglobulinémie, thrombocytopénie, lymphopénie, à l'exception du rapport T4/T8 qui est inversé.

Deux points importants sont donc à retenir de cette étude. D'abord, les résultats obtenus semblent remettre en question le caractère non pathogène du SIVagm chez le Singe vert. Ensuite, deux voies de transmission ont été mises en évidence et pourraient expliquer, d'une part la forte prévalence de l'infection SIVagm observée dans la population adulte de *Cercopithecus sabæus* et, d'autre part, la prévalence non négligeable des immatures.

Ces données ouvrent plusieurs perspectives pour le modèle Singe vert/SIVagm. De longues études doivent être menées afin de déterminer l'existence ou non d'une perturbation durable du système immunitaire avec possibilité d'immunodéficience terminale.

Il serait également intéressant d'étudier le rôle du stress et du déséquilibre alimentaire dans la pathogénicité du SIVagm et dans la susceptibilité de son hôte aux infections microbiennes. La transmission hétérosexuelle du SIV chez le Singe vert sera fort utile pour les recherches sur l'immunisation anti-SIDA par les muqueuses génitales. De même, la possibilité de transmission par morsure pose déjà le problème du risque potentiel de zoonose, bien qu'aucun cas d'infection humaine par le SIV n'ait été décrit.

Toutefois, le modèle Singe vert/SIVagm ne pourra véritablement rendre service sans une meilleure connaissance de la biologie et des différentes pathologies qui affectent ce Primate. La collaboration entre chercheurs de diverses spécialités demeure une première nécessité.

Espérons que l'utilisation des modèles animaux, qui doit se faire dans le respect de l'éthique, permettra de juguler dans un proche avenir ce fléau mondial que constitue le syndrome d'immunodéficience acquise.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALEXANDER, N. J. (1990). - Sexual transmission of human immunodeficiency virus: virus entry into the male and female genital tract. *Fertility and sterility*. **54** (1): 1-13.
2. ALLAN, J. S., KANDA, P., KENNEDY, R. C., COBB, E. K., ANTONY, M. et EICHBERG, J. W. (1990). - Isolation and characterization of simian immunodeficiency viruses from two subspecies of African green monkeys. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. **6**: 275-285.
3. ALLAN, J., SHORT, M., TAYLOR, M. E., SU, S., HIRSCH, V. M., JOHNSON, P. R., SHAW, G. M., et HAHN, B. H. (1991). - Species-specific diversity among simian immunodeficiency viruses from African green monkeys. *J. Virol.* **65**: 2816-2828.
4. ASSANE, M. (1981). - *Influence d'un neuroleptique dérivé de la phénothiazine sur la pression artérielle du babouin (Papio)*. Th. Méd. Vét., Dakar, n°12.
5. ASSIM (Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de langue française) (1991). - *Immunologie générale* 2e éd. Londres: MEDSI, McGRAW-HILL, 365p.
6. BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J. C., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W. et MONTAGNIER, L. (1983). - Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **220**: 868-871.
7. BENVENISTRE, R. E., ARTHUR, L. O., TSAI, C. C., SOWDER, R., COPELAND, T. D., HENDERSON, L. E. et OROSZOLAN, S. (1986). - Isolation of a lentivirus from a macaque with a lymphoma. Comparaison with HTLV-III/LAV and other lentiviruses. *J. Virol.* **60**: 483-490.
8. BOESCH, C. (1978). - New observations on the Chimpanzees of the Taï forest, Ivory Coast. *La Terre et La Vie, Revue d'Ecologie*. **32** (2): 195-201.
9. BOULAY, J. L. (1973). - *Utilisation du babouin (Papio) en pharmacologie expérimentale*. Th. Méd. Vét., Lyon, n°66.
10. BOURLIERE, F., MOREL, G., et GALAT, G., (1976). - Les grands mammifères de la région du Fleuve Sénégal et leurs saisons de reproduction. *Mammalia*, **40** (3): 401-412.
11. BOX, H. O. et SCOTT, L. (1992). - *Provision of welfare of non-human primates used in biomedical research*. XIVth Congress of the International Primatological Society, Strasbourg, abstract n°0042, p.32.
12. BRAWERS, J. C. (1964). - *Les Primates, animaux de laboratoire*. Th. Méd. Vét., Alfort, n°24.
13. BRUGERE, H., LAURENT, J., LE BARS, D., MAHOUEY, G., MILHAUD, C., SCHMITT, S. et WINTERGEST, J. (1992). - *Expérimentation animale: mode d'emploi*. Paris: Editions INSERM, 183p.
14. CHAKRABARTI, L. (1991). - *Le SIV, un lentivirus simien associé au SIDA chez le macaque rhésus. Organisation génétique, tropisme neurologique*. Th. Doct. Univ., Paris, 193p.
15. CHAPARAS, S.D., GOOD, R.C., et JANICKI, B.W.(1975).- Tuberculin-induced lymphocyte transformation and skin reactivity in monkeys vaccinated or not vaccinated with Bacille Calmette-Guerin, then challenged with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.* **112**(1): 43-47.

16. CHEEVERS, W.P., et McGUIRE, T.C.(1985).- Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. *Rev. Infect. Dis.* 7: 83-88.
17. CLAVEL, F., GUETARD, D., VEZINET-BRUN, F., CHAMARET, S., REY, M., SANTOS-FEIRREIRA, M. O., LAURENT, A. G., DAUGUET, C., KATLAMA, C., ROUZIOUX, C., KLATZMANN, D., CHAMPALIMAUD, J. L. et MONTAGNIER, L. (1986). - Isolation of a new human rétrovirus from west african patients with AIDS. *Science*, 233 : 342-346.
18. CORK, L.C., HADLOW, W.J., GORHAM, J.R., PYPER R.C., et CRAWFORD, T.B.(1974).- Infectious leukoencephalomyelitis of goats (CAEV). *J. Inf. Dis.* 129: 134-141.
19. CRAWFORD, T.B., ADAMS, D.S., CHEEVERS, W.C., et CORK, L.C.(1980).- Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science* 207 : 997-999.
20. CRAWFORD, T.B., CHEEVERS, W.P., KJEVJER-ANDERSON, P., et McGUIRE, T.C.(1978).- *Equine infectious anemia: virion characteristics, virion-cell interaction and host response*. In Persistent viruses, UCLA Symposium on molecular and cellular biology. New York: Academic Press, pp 727-749.
21. DANIEL, M.D., KING, N.W., LETVIN, N.L., HUNT, R.D., SEHGAL, P.K., et DESROSIERS, R.C.(1984).- A new type D retrovirus isolated from macaques with an immunodeficiency syndrome. *Science* 223 : 602-605.
22. DANIEL, M.D., LETVIN, N.L., KING, N.W., KANNAGIM, M., SEHGAL, P.K., HUNT, R.D., KANKI, P.J., ESSEX, M., et DESROSIERS, R.C.(1985).- Isolation of a T-cell tropic HTLV III-like retrovirus from macaques. *Science* 228: 1201-1204.
23. DAWSON, M.(1980).- Maedi-visna: a review. *Veterinary Record* 106: 212-216.
24. DAWSON, M.(1988).- Lentivirus diseases of domesticated animals. *J. Comp. Path.* 99(4): 401-419.
25. DEMONTOY-BOMSEL, M.C.(1986).- Contribution à la pathologie des Primates. *Rec. Méd. Vet.* 162(3): 411-425.
26. DEPUTTE, B.L.(1990).- *Primates* (948-1002). In Encyclopedia Universalis. Paris: Corpus, Vol. 18, 1065p.
27. DESROSIERS, R.C.(1988).- Simian immunodeficiency viruses. *Ann. Rev. Microbiol.* 42: 607-627.
28. DESROSIERS, R.C.(1990).- HIV1 origins: A finger on the missing link. *Nature* 345: 288-289.
29. DEZZUTI, C.S., FRAZIER, D.E., et OLSEN, R.G.(1990).- Efficacy of an HTLV-I infection subunit vaccine in prevention of a STLV-I infection in pig-tailed macaques. *Develop. Biol. Standard.* 72: 287-296.
30. DOOLITTLE, R.F.(1989).- The simian-human connection. *Nature* 339: 338-339.
31. DURAND, J.-P., LE GUENNO, B., GALAT-LUONG, A., GALAT, G., DIALLO, B., FERRARA, L., CHATEAU, R., LEGROS, F., DIGOUTTE, J. P. et BARRE-SINOSSI, F. (1990). - *SIV chez les singes sauvages du Sénégal: isolement de cinq souches de SIV chez les Cercopithèques; résultats de l' étude sérologique d' un millier de sérums simiens*. Communication à la «Ve conférence internationale sur le SIDA en Afrique». Kinshasa.
32. EGBERINK, H.F., KELDERSMANS, C.E.J.M., KOOLEN, M.J.M., et HORZINEK, M.C.(1992).- Humoral immune response to feline immunodeficiency virus in cats with experimentally induced and naturally acquired infections. *Am. J. Vet. Res.* 53(7): 1133-1138.

33. EMAU, P., McLURE, H.M., ISAHAKIA, M., ELSE, J.C., et FULTZ, P.(1991).- Isolation from African Sykes' monkeys (*Cercopithecus mitis*) of a lentivirus related to human and simian immunodeficiency viruses. *J. Virol.* 65: 2135-2140.
34. ESSEX, M., et KANKI, P.(1988).- Les origines du virus du SIDA. *Pour la science* 134: 40-47.
35. EUZEBY, J.P.(1984).- Les anticorps monoclonaux. *Revue Méd. Vét.* 135(12): 743-753.
36. FIENNES, R.(1972a).- *Pathology of Simian Primates. Part I: General pathology.* Londres: Karger, Basel, 930p.
37. FIENNES, R.(1972b).- *Pathology of Simian Primates. Part II: Infectious and parasitic diseases.* Londres: Karger, Basel, 770p.
38. FULTZ, P.N., ANDERSON, D.C., McCLUIRE, H.M., DEWHURST, S., et MULLINS, J.I.(1990).- SIVsmm infection of macaque and mangabey monkeys: correlation between in vivo and in vitro properties of different isolates. *Devel. Biol. Standard.* 72: 253-258.
39. FULTZ, P.N., McCLUIRE, H.M., ANDERSON, D.C., et SWITZER, W.M.(1989).- Identification and biologic characterization of an acutely lethal variant of simian immunodeficiency virus from sooty mangabeys (SIV/Smm). *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 5: 397-409.
40. FULTZ, P.N., McCLUIRE, H.M., ANDERSON, D.C., SWENSON, R.B., ANAND, R., et SRINIVASAN, A.(1986).- Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys (*Cercocebus atys*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 5286-5290.
41. GALAT, G. (1975). - *Eco-éthologie de Cercopithecus aethiops sabaeus en limite d'aire de répartition au Sénégal.* Dakar. Centre ORSTOM, 219p.
42. GALAT, G. (1983). - *Socio-écologie du Singe vert (Cercopithecus aethiops sabaeus) en référence de quatre Cercopithécinés forestiers sympatriques (Cercocebus atys, Cercopithecus campbelli, C. diana et C. petaurista) d'Afrique de l'Ouest.* Thèse de Doctorat d'Etat. Université Pierre et Marie Curie, Paris, 500p.
43. GALAT, G. et GALAT-LUONG, A. (1976). - La colonisation de la mangrove par *Cercopithecus aethiops sabaeus* au Sénégal. *La Terre et La Vie, Revue d'Ecologie* 30 (1): 3-30.
44. GALAT, G. et GALAT-LUONG, A. (1977). - Démographie et régime alimentaire d'une troupe de *Cercopithecus aethiops sabaeus* en habitat marginal au Nord Sénégal. *La Terre et La Vie, Revue d'Ecologie* 31: 557-577.
45. GALAT, G. et GALAT-LUONG, A. (1978 a). - Diet of green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*) in Senegal. In: *Recent Advances in Primate Behaviour.* Proceedings of the 6th Congress of the International Primate Society Cambridge. New York: Academic Press, pp 257-258.
46. GALAT-LUONG, A. (1991 e) - Observation de contacts interindividuels interspécifiques avec échanges de fluides corporels entre Singes verts, *Cercopithecus aethiops*, et Patas, *Erythrocebus patas*, in natura. Communication à la VI^e Conférence Internationale sur le SIDA en Afrique, Dakar.
47. GALAT-LUONG, A. et GALAT, G. (1979 a). - Conséquences comportementales de perturbations sociales répétées dans une troupe de Mones de Lowe, *Cercopithecus campbelli lowei* de Côte d'Ivoire. *La Terre et La Vie, Revue d'Ecologie* 33 (1): 49-58.

48. GALAT-LUONG, A. et GALAT, G. (1991). - Contacts et distances interindividuels chez le Singe vert, *Cercopithecus aethiops*, au Sénégal. Communication à la *Vie Conférence Internationale sur le SIDA en Afrique*, décembre 1991, Dakar.
49. GALAT-LUONG, A., GALAT, G., BIBOLLET-RUCHE, F., DURAND, J.-P., DIOP, O., POURRUT, X., SARNI-MANCHADO, P., SENZANI, M. et PICHON, G. (sous presse). - Structure sociale et prévalence de SIVagm de deux bandes de Singes verts, *Cercopithecus aethiops sabaeus*, au Sénégal. Proceedings of the *XIVth Congress of the International Primatology Society*, Strasbourg, France.
50. GALLO, R. C., SALAHUDDIN, S. Z., POPOVIC, M., SHEARER, G. M., KAPLAN, M., HAYES, B. F., PARKER, T. J., REDFIELD, R., OLESKE, J. ET SAFRAI, B. (1984). - Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk of AIDS. *Science*, **224**: 500-503.
51. GARDNER, M.B.(1990).- SIV infection in macaques: a model for AIDS vaccine development. *Develop. Biol. Standard.* **72**: 259-266.
52. GARDNER, M.B., LUCIW, P., LERCHE, N., et MARX, P.E.(1988).- *Non-human primates retrovirus isolates and AIDS. In Immunodeficiency disorders and retroviruses*, Perk K.,eds. New York: Academic press, pp285-299.
53. GAUTIER, J.-P. (1975). - *Etude comparée des systèmes d'intercommunication sonore chez quelques Cercopithécinés forestiers Africains. Mise en évidence de corrélations phylogénétiques et socio-écologiques*. Th. Doct. Univ. es Sciences Naturelles, Rennes, 329 p.
54. GONDA, M.A., BRAUN, M.J., CARTER, S.G., KOST, T.A., et BESS, J.W.(1978).- Characterization and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus. *Nature* **330** 388-391.
55. GONDA, M.A., BRAUN, M.J., CLEMENTS, J.E., PEYER, J.M., CASEY, J.W., WOMG-STAAAL,F.,GALLO, R.C., et GILDEN, R.V.(1986).- HTLV-III shares sequence homology with a family of pathogenic lentiviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** 4007-4011.
56. GOUGEON, M.L., OLIVIER, O., GARCIA, S., GUETARD, D, DRAGIC, T., DAUGUET, C., et MONTAGNIER, L.(1991).- Mise en évidence d'un processus d'engagement vers la mort cellulaire par apoptose dans les lymphocytes de patients infectés par le VIH. *C. R. Acad. Sci. Paris* **312** : 529-537.
57. HAASE, A.T.(1986).- Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature* **322** : 130-136.
58. HOLMBERG, C.A., ELLINGSWORTH, L., OSBURN, B.I., et GRANT, C.K.(1977).- Measurement of hemolytic complement in non-human primates. *Lab. An. Sci.* **27**(6): 993-998.
59. HUMPHREYS, P.(1987).- AIDS and non-human primates. *Veterinary Record* **120** (10): 238.
60. HURTREL, B., et CHAKRABARTI, L.(1991).- Les virus SIV. *Point Vét.* **23**(139): 727-730.
61. ITANI, J.(1982).- La vie sociale des grands singes. *La Recherche* **13**(134): 744-751.
62. JOLLY, A.(1972).- *The evolution of primates behavior*. New York: Macmillan, 397p.
63. KODAMA, T., KESTLER, H.W., DAWN, I.I.I., BURNS, P.W., RINGLER, D.J., KING, N.W., DANIEL, M.D., et DESROSIERS, R.C.(1990).- Non human primate lentivirus: models for human infection; *Develop. Biol. Standard.* **72**: 267-271.
64. KONO, Y., KOBAYASI, K., et FUKUNAGA, Y.(1973).- Antigenic drift of equine infectious anemia virus in chronically infected horses. *Arch. Virol.* **41**: 1-10.

65. LEVY, J.A., HOFFMAN, A.D., KRAMER, S.M., LANDIS, J.A., SHIMABUKURO, J.M., et OSKIRO, L.S.(1984).- Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* **225**: 840-842;
66. LI, Y., NAIDU, Y, FULTZ, P., DANIEL, M.D., et DESROSIERS, R.C.(1989).- Genetic diversity of simian immunodeficiency virus. *J. Med. Primatol.* **18**: 261-269;
67. LIPINSKI, M., et HERZENBERG, L.(19981).- Les hybridomes et leurs applications. *La Recherche* **12**(125): 952-961.
68. LORDAT, J.(1804).- *Observations sur quelques points de l'anatomie du Singe vert*. Paris: Goujon, 100p.
69. LUCOTTE, G., GAUDREAU, C., GALAT, G., et GALAT-LUONG, A. (1982). - Polymorphisme électrophorétique des différentes sous-espèces de *Cercopithecus aethiops*. *Folia primatologica*. **38**: 183-195.
70. MARX, P.A., COMPANS, R.W., GETTIE, A., STAAS, J.K., GILLEY, R.M., MULLIGAN, M.J., YAMSHCHIKOV, G.V., CHEN, D., et ELDRIDGE, J.H.(1993).- Protection against vaginal SIV transmission with microencapsulated vaccine. *Science* **260** : 1323-1327;
71. MARX, P.A., MAUL, D.H., OSBORN, K.G., et LERCHE, N.W.(1984).- Simian AIDS: Isolation of a type D retrovirus and transmission of the disease. *Science* **223** : 1083-1086.
72. MAUL, D.H., MARX, P.A., BLEVISS, M.L., MADDEN, D.L., HENRICKSON, R.V., et GARDNER, M.B.(1985).- Immune defects in simian acquired immunodeficiency syndrome. *Vet. Imm. Immunopath.* **8**(3): 201-214.
73. McGUIRE, T.C., ADAMS, D.S., JOHNSON, G.C., KLEVJER-ANDERSON, P., BARBEE, D.D., et GORHAM J.R.(1986) - Acute arthritis in caprine arthritis-encephalitis virus challenge exposure oof vaccinated or persistently infected goats. *Am. J. Vet. Res.* **47**: 537-541.
74. MILHAUD, C.L., et MAHOUY, G.(1986).- Les virus pathogènes chez les primates et leur contrôle. *Sci. Tech. Anim. Lab.* **11**(3): 209-218.
75. MILLER, C.J., KANG, D.W., MARTIAS, M., MOLDOVEANU, Z., KIYONO, H., MARX, P., ELDRIDGE, J.H., MESTECKY, J., et McGHEE, J.R.(1992).- Genital secretory immune response to chronic simian immunodeficiency virus (SIV) infection: a comparaison between intravenously and genitally inoculated rhesus macaques. *Clin. EExp. Immunol.* **88**: 520-526.
76. MISHELL, B.B., et SHIIGI, S.M.(1980).- *Selected methods in cellular immunology*. San Francisco: Freeman and Co, 486p.
77. MONTAGNIER, L. (1992). - *Europe contre SIDA. in: L' Europe scientifique. Recherche et technologie dans 20 pays.* (358-365). Foundation scientific Europe. Maastricht: Nigel Calder ED.
78. MORAILLON, A.(1991).- L'infection du chat par le virus de l'immunodéficience. *Point Vét.* **23**(139): 675-683.
79. MULLER, M.C., SAKSENA, N.K., NERRIENET, E., CHAPPEY, C., HERVE, V.M.A., DURAND, J.P., LEGAL-CAMPODONICO, P., LANG, M.C., DIGOUTTE, J.P., GEORGES, A.J., GEORGES-COURBOT, M.C., SONIGO, P., et BARRE-SINOUSI, F.(1993).- Simian immunodeficiency viruses from central and western Africa: evidence for new species-specific lentivirus in tantalus monkeys. *J. Virol.* **67**(3): 1227-1235.

80. MURAYAMA, M., AMANO, A, et NOGUICHI, A.(1992).- Peripheral CD4+CD8+ cells and SIV infection in african green monkeys. *XIVth Congress of the International Primatological Society*, Strasbourg. Abstract n°0717, p;356.
81. MURPHEY-CORB, M., MARTIN, L.N., DAWSON-FAIRBURN, B., MONTELARO, R.C., MILLER, M., WEST, M. OHKAWA, S., BASKIN, G.B., ZHANG, J.Y., PUTNEY, S., ALLISON, A.C., et EPPSTEIN, D.(1990).- A formalin inactivated whole SIV vaccine and a glycoprotein-enriched subunit vaccine confers protection against experimental challenge with pathogenic live SIV in rhesus monkeys. *Develop. Biol. Standard.* **72**: 273-285.
82. NAPIER, J. R. et NAPIER, P. H. (1967). - *A handbook of living Primates*. London: Academic press,456p.
83. NARAYAN, O., et CLEMENTS, J.E.(1989).- Biology and pathogenesis of lentiviruses. *J. gen. virol.* **70**: 1617-1639.
84. NARAYAN, O., et CORK, L.C.(1985).- Lentiviral diseases of sheep and goats: chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev. Inf. Dis.* **7**: 89-98.
85. NARAYAN, O., GRIFFIN, D.E., et SILVERSTEIN, A.(1977).- Slow virus infection: replication and mechanisms of persistence of virus in sheep. *J. Inf. Dis.* **135**: 800-806.
86. NORLEY, S.G., KRAUS, G., ENNEN, J., BONILLA, J., KÖNIG, H., et KURTH, R.(1990).- Immunological studies of the basis for the apathogenicity of simian immunodeficiency virus from African green monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**: 9067-9071.
87. OHTA, Y., MASUDA, T., TSUJIMOTO, H., ISHIKAWA, H., KODAMA, T., MORIKAWA, S., NAKAI, M., HONJO, S., et HAYAMI, M.(1988).- Isolation of simian immunodeficiency virus from African green monkeys and seroepidemiologic survey of the virus in various non-human primates. *Int. J. Cancer* **41**: 115-122.
88. OSMAN-HILL, W.C.(1966).- *Primates: comparative anatomy and taxonomy. Part VI Catarrhini Cercopithecoidea Ceercopithecinae*. New York: Interscience publishers, p538-554.
89. PASTORET, P.P., GOVAERTS, A., et BAZIN, H.(1990 a).- *Immunologie animale*. Paris: Flammarion, 740p.
90. PASTORET, P.P.; et PORTETELLE, D.(1990 b).- Les infections des animaux par rétrovirus. *Ann. Méd. Vét.* **134**: 361-381.
91. PEDERSEN, N.C., HO, E.W., BROWN, M.L., et YAMAMOTO, J.K.(1987).- Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* **235**: 790-793.
92. PEETERS, M., HONORE, C., HUET, T., BEDJABAGAL, L., OSSARIS, S., BUSSI, P., COOPER, R.W., et DELAPORTE, E.(1989).- Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzes in Gabon. *AIDS* **3**: 625-630.
93. PERRIN, G.G.(1991).- L'arthrite encéphalite caprine. *Point Vét.* **23**(139): 713-718.
94. PHILIPS, N.C.(1992).- Liposomal carriers for the treatment of acquired deficiency syndrome. *Bull. Inst. Pasteur* **90**: 205-230.
95. PLATA, F., et WAIN-HOBSON, S.(1987).- SIDA: Immunité et vaccin. *La Recherche* **18**(193): 1320-1331.
96. POLACK, B., et LEVY, D.(1991).- Le virus de l'immunodéficience bovine. *Point Vét.* **23**(139): 671-674.

97. POURRUT, X. (1993) - *Les associations pluri-spécifiques des Simiens de la forêt de Fathala: implications sur la transmission du SIV*. Th. Méd. Vét., Toulouse, n°03.
98. RABEMAMPIANINA, Y.(1976).- *Le macaque cynomolgus (Macaaca fascicularis): Elevage et reproduction*. Th. Méd. Vét., Lyon, n°5.
99. REDFIELD, R., et BURKE D.(1988).- Les manifestations cliniques du SIDA. *Pour la science* 134: 66-74.
100. RICHARD, Y.(1987).- Déficits et immunodépression. *Sci. Vét. Méd. Comp.* 89(112): 3-23.
101. ROITT, I.M.(1990).- *Immunologie* 6e éd. Paris: Ed. Pradel, 287p.
102. ROITT, I.M., BROSTOFF, J., et MALE, D.(1989) - *Immunologie fondamentale et appliquée* 2e éd. Londres: MEDSI,McGRAW-HILL, pag. mult.
103. RUESCH, H.(1991).- *Expérimentation animale: honte et échecs de la médecine*. Paris: NPI, CIVIS, 316p.
104. RUSSO, P., VITU, C., et GUIGUEN, F.(1991).- La maladie maedi-visna du mouton: revue et perspectives. *Point Vét.* 23(139): 693-698..
105. SANDEAU, C.(1975).- *Le diagnostic expérimental et la prophylaxie de la tuberculose chez les Primates*.Th. Méd. Vét., Alfort, n°46.
106. SCHNEIDER, J., JURKIEWICZ, E., HAYAMI, M., DESROSIERS, R., MARX, P., et HUNSMANN, G.(1987).- Serogical and structural comparison of HIV, SIVmac, SIVagm and SIVsm, four lentiviruses. *Ann. Inst. Pasteur/Virol.* 138: 93-99.
107. SEYFARH, R.M, et CHENEY, D.L.(1993).- La pensée chez les Singes. *Pour la science* 184: 46-52.
108. SHIN, H.S., et CHOI, Y.S.(1981).- Role of monocytes in Pokeweed mitogen-induced differentiation of human peripheral blood lymphocytes. *Cell. Imm;* 58: 323-332.
109. SIGURDSSON, B.(1954) - Observation on three slow infections of sheep, maedi, paratuberculosis, rida, a slow encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *British Vet. J.* 110: 225-270, 307-322.
110. SIGURDSSON, B., THORMAR, H., et PALSSON, P.A.(1960).- Cultivation of visna virus in tissue culture. *Arch. ges. Virusforschung* 10: 368-371.
111. STRUHSACKER, T. T. (1967b). - Behavior of vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Univ. Calif. Publ. Zool.* 82: 1-74.
112. STUNKARD, J.A., SZATALOWICZ, F.T., et SUDDUTH, H.C.(1971). A review and evaluation of tuberculin testing procedures used for macaca species. *Am. J. Vet. Res.* 32(11): 1973-1978.
113. TOMA, B.(1991).- L'anémie infectieuse des équidés. *Point Vét.* 23(139): 719-725.
114. TOMA, B., ELIOT, M., et SAVEY, M.(1990).- Les maladies animales à rétrovirus: leucose bovine enzootique, anémie infectieuse des équidés, arthrite encéphalite caprine. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz* 9(4): 983-1037.
115. TRANIER, M.(1970).- *Les babouins: zoologie, pathologie, zootechnie. Leur utilisation expérimentale*. Th. Méd. Vét., Alfort,n°30.
116. TRAORE, A.(1973).- *Contribution à l'étude des zoonoses infectieuses simiennes*. Th. Méd. Vét.,Toulouse, n°30.
117. TSUJIMOTO, H., HASEGAWA, A., MAKI, N., FUKASAWA, M., MIURA, T., SPEIDEL, S., COOPER, R.W., MORIYAMA, E.N., GOJOBORI, T., et HAYAMI, M.(1989).- Sequence of a novel simian immunodeficiency virus from mandrill. *Nature* 341 : 539-541.

118. VALLEE, H., et CARRE, H.(1904).- Sur la nature infectieuse de l'anémie infectieuse du cheval. *C. R. Acad. Sci. Paris* **139**: 331-333.
119. VAN DER MAATEN, M.J., BOOTHE, A.D., et SEGER, C.L.(1972).- Isolation of a virus from cattle with persistent lymphocytosis. *J. Natl. Cancer Inst.* **49**: 1649-1657.
120. VICARIA FABREGAS, J.M.(1965). - *Les Primates, animaux de laboratoire*. Paris: Vigot Frères, 134p.
121. YAMAMOTO, J.K., HANSEN, H., HO, E.W., MOROSHITA, T.Y., OKUDA, T., SAWA, T., NAKAMURA, R.M., et PEDERSEN, N.C.(1989).- Epidemiologic virus infection in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **194** : 231-220.
122. ZIGANE, J.B.(1983).- *Eléments d'éthologie et étiologie des troubles de la capture et de l'acclimatation du Cynocéphale et du Patas au Sénégal*. Th. Méd. Vét., Dakar, n°8.

ANNEXES

I. Technique de séparation des lymphocytes

- Prélever du sang sur héparine ou EDTA
- Centrifuger 10 mn à 2500 trs/mn et prélever le surnageant (plasma)
- Diluer le culot au 1/2 dans du PBS stérile (Phosphate Buffered Saline)
- Le déposer délicatement sur du Ficoll dans des tubes à fond conique et dans un rapport de 3 ml de Ficoll pour 4 ml de sang
- Centrifuger 30 mn à 2000 trs/mn
- Avec une pipette de 1 ml, prélever l'anneau de lymphocytes avec le moins de Ficoll possible et les laver 3 fois dans du PBS
- Eliminer le surnageant et suspendre de nouveau le culot dans du PBS ou dans du RPMI + sérum AB

Le rendement est de 1 à $5 \cdot 10^6$ par ml de sang.

II. Numération des lymphocytes T4 et T8

A. Matériel et réactifs

- Ficoll
- PBS stérile
- Pipettes semi-automatiques (Pipetman GILSON) et pipettes graduées
- Réactifs Immunoprep ND
 - A (Erythrocyte lytic agent)
 - B (Leukocyte stabilizer)
 - C (Cell membrane fixative)
- Agitateur
- Anticorps monoclonaux
 - F 101.5 anti-CD4 SANOFI de singe (non commercialisé)
 - CD8 FITC- Becton Dickinson (BD) humain
 - CD4/CD8 FITC- PE- BD humain
- Sheep anti-mouse FITC (anti-anticorps fluorescent)

- EPICS PROFILE II system (COULTRONICS ND), un cytofluoromètre à flux qui analyse les cellules une à une devant un faisceau de laser. Les informations lumineuses issues de cette interaction sont recueillies et transmises sur des photomultiplicateurs qui les transforment en signaux électriques. Ces signaux, traités par le système informatique, permettent de tracer des histogrammes (monoparamétriques ou biparamétriques) visualisant les populations cellulaires préalablement marquées par des substances fluorescentes (fluorescéine isothiocyanate, FITC, rhodamine, etc.).

B. Protocole

- Déposer 1ml de sang prélevé sur héparine ou EDTA sur 1ml de ficoll
- Centrifuger 30mn à 2000 trs/mn
- Récupérer la couche lymphocytaire dans un eppendorf
- Laver avec un 1ml de PBS (microcentrifugeuse pendant 3mn)
- Reprendre le culot dans 300ml de PBS

- Pour le marquage CD4:

Prendre 100ml de la suspension et ajouter 2 à 2,5 μ l de F 101.5

Incuber 30mn à 37°C

Laver avec 1ml de PBS

Reprendre le culot dans 200ml de PBS

Ajouter 1 à 2 μ l de sheep anti-mouse FITC

Incuber 30mn à 37°C

Laver avec 1ml de PBS

Reprendre le culot dans 100 μ l de PBS

- Pour le marquage CD8:

Prélever 100 μ l de la suspension initiale

Ajouter 2 à 2,5 μ l de CD8 FITC-BD

Laisser agir pendant 10mn à température ambiante

- Pour le double marquage:

Prendre 100 μ l de la suspension et ajouter 2 à 2,5 μ l de CD4/CD8 FITC-BD

Laisser agir pendant 10mn à température ambiante

- Ajouter les réactifs Immunoprep A, B, C successivement

A: 150 μ l pendant 10 sec

B: 66 μ l pendant 10 sec

C: 25 μ l.

- Lecture sur EPICS PROFILE II qui donne en pourcentage le taux des lymphocytes T4 et T8. Le nombre des lymphocytes T4 et T8 est déterminé en multipliant le nombre des lymphocytes (NFS) par les taux des cellules T4 et T8.

III. Test de transformation lymphoblastique (TTL)

A. Matériel et réactifs

- Ficoll 1077 (LSM, Organon Teknika ND)
- Bleu trypan
- RPMI tampon, dont la composition est la suivante:

RPMI 1640

Bicarbonate de sodium

Hepes à 100mM

Antibiotiques divers (Pénistreptomycine, Gentamycine, Fungizone)

- RPMI SAB à 10% soit RPMI tampon + serum AB (CNTS, France)
- Thymidine tritiée
- Mitogènes PHA et PWM
- Plaques à cupules NUNCLON ND
- Skatron pour récolter les cellules
- Filtres
- Liquide de scintillation
- Compteur bêta (RACKBETA ND)

B. Protocole

- Après séparation des lymphocytes sur gradient de ficoll, faire le comptage au microscope à fluorescence par la cellule de MALASSEZ remplie d'une suspension cellulaire + du bleu trypan
- Diluer les cellules dans du RPMI SAB à 10% pour avoir une concentration finale de 2.10^6 cellules par ml
- Préparer les dilutions des mitogènes dans du RPMI SAB
- Distribuer 100 μ l de la suspension cellulaire à 2.10^6 dans chaque cupule de la plaque (4 cupules par essai)
- Ajouter 100 μ l de la suspension de mitogènes dans chacune des cupules, excepté les cupules témoins cellulaires (4 cupules par sujet) qui reçoivent 100 μ l de RPMI SAB
- Incuber la plaque à l'étuve en CO₂ (5%) à 37°C pendant 6 jours
- Ajouter 10 μ l de thymidine tritiée au 1/20 dans chaque cupule 16 heures avant que les cellules ne soient récoltées
- Les cellules sont récoltées au skatron sur des disques de filtre
- Après séchage, déposer chaque disque dans une fiole contenant du liquide de scintillation et lire au compteur bêta qui donne les résultats en cpm (coups par minute).

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

" Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés:

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.
- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code de déontologie de mon pays.
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE S'IL
ADVIENNE QUE JE ME PARJURE "



Claude BOURGELAT (1712-1779)

LE CANDIDAT

VU
LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE INTER-ETATS DES
SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

LE PROFESSEUR, RESPONSABLE
DE L'ECOLE INTER-ETATS DES
SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

VU
LE DOYEN
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DU JURY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER _____

DAKAR, LE _____

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE
L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

GOGOVOR K. A. E. (1993). *Etude éthologique et immunitaire du Singe vert, Cercopithecus (aethiops) sabæus, infecté par le SIV*. Th. Méd. vét. Dakar, no 16.

Mots clés

Singe vert, SIVagm, comportement, transmission, réponse immunitaire, captivité

Résumé

Actuellement, l'importance des Primates est soulignée par leur utilisation en tant que modèles expérimentaux du syndrome de l'immunodéficience acquise. Dans cette étude, nous avons abordé les aspects comportementaux et immunitaires de l'infection SIVagm chez le Singe vert, *Cercopithecus aethiops sabæus*, en captivité, ainsi que les voies possibles de transmission du virus.

Deux voies de transmission ont été mises en évidence: la transmission hétérosexuelle et la transmission par morsure. La période de séroconversion chez deux sujets expérimentalement infectés en IV et en SC, est marquée par des perturbations immunologiques plutôt transitoires. Même si les différences comportementales entre les singes SIV+ et SIV- n'apparaissent qu'au niveau des activités sociales, les séropositifs semblent montrer une prédisposition aux affections intercurrentes mettant ainsi en cause le caractère non pathogène du SIVagm chez le Singe vert.

Summary

Primates are important as experimental AIDS models. We studied behavioral and immunological aspects of SIVagm infection in Green monkeys, *Cercopithecus aethiops sabæus*, in captivity and possible ways of transmission.

Heterosexual transmission and transmission by bites were detected in two experimentally infected monkeys. The seroconversion showed immunological transitory perturbations.

Only social behavioral differences appeared between SIV+ and SIV- monkey. The seropositive monkeys showed a tendency to intercurrent diseases, making difficult to assess the apathogenicity of SIVagm.

Key words

Green monkey, SIVagm, behaviour, transmission, immunitary response, captivity.

Directeurs de thèse:

Monsieur Justin Ayayi AKAKPO
Professeur à l'E. I. S. M. V. de Dakar

Madame Anh GALAT-LUONG,
Chargée de recherche à l'ORSTOM

Monsieur Philippe MICHEL
Maître de recherche à l'IPD