

## FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

## L'herpèsvirus B du singe, un agent d'anthropozoonose méconnu

MEURENS F.<sup>1,3</sup>, GALLEGO P.<sup>2</sup>, BOURGOT I.<sup>1</sup>, THIRY E.<sup>1</sup>

- Département des Maladies Infectieuses et Parasitaires  
Service de Virologie, Epidémiologie et Pathologies des Maladies Virales  
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,  
boulevard de Colonster, 20, bât. B43b, 4000 Liège
- Service de Pathologie Générale  
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,  
boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège
- Aspirant FNRS

Correspondance : Etienne THIRY, tél : 32(0)4/366.42.50 ; fax : 32(0)4/366.42.61 ; e-mail : etienne.thiry@ulg.ac.be

**RESUME :** Le virus B ou *Cercopithecine herpesvirus 1* (CeHV-1) est présent de manière enzootique chez les singes asiatiques du genre *Macaca*. Ce virus, génétiquement et antigéniquement très proche de l'herpèsvirus humain 1 et de l'herpèsvirus humain 2, est responsable d'une infection à haute prévalence (80 % et même 100 % dans certaines colonies) chez le macaque adulte. Le virus B peut également être à l'origine de méningoencéphalites suraiguës potentiellement mortelles ou laissant des séquelles chez l'homme. Depuis sa découverte en 1933, le CeHV-1 a été clairement associé à 24 décès chez l'être humain. La maladie du virus B résulte habituellement de la contamination d'une lésion cutanée ou muqueuse par le virus. Lorsque le patient est pris en charge rapidement avec mise en place d'un traitement antiviral adapté, les probabilités de guérison sont plus élevées.

### INTRODUCTION

Le virus B du singe ou *Cercopithecine herpesvirus 1* (CeHV-1) appartient à la famille *Herpesviridae* et plus précisément à la sous-famille *Alphaherpesvirinae*. Ce virus proche de l'herpèsvirus humain 1 (*human herpesvirus 1*; HHV-1) et de l'herpèsvirus humain 2 (*human herpesvirus 2*; HHV-2) est endémique chez

les singes du genre *Macaca* (figure 1 ; tableau I). Il présente en outre la caractéristique d'être le seul herpèsvirus de primates non humains à être

pathogène pour l'homme (Eberle et Hilliard, 1995). En effet, non moins de 24 morts humaines sont attribuées à des infections par ce virus qui

**Tableau I :** au sein de l'ordre des primates et de la classe des mammifères, la famille des cercopithécidés comprend de nombreux genres et espèces. L'infection par le CeHV-1 a déjà été décrite chez les espèces de macaques dont le nom scientifique est accompagné d'un astérisque.

| NOM SCIENTIFIQUE             | NOM FRANCAIS                       | NOM ANGLAIS                                 |
|------------------------------|------------------------------------|---|
| <i>Macaca arctoides</i> *    | Macaque à face rouge, macaque brun | Stump-tail / Bear macaque                   |
| <i>Macaca assamensis</i>     | Macaque d'Assam                    | Assam macaque                               |
| <i>Macaca brunnescens</i>    | Macaque de Muna                    | Muna-Butung Macaque                         |
| <i>Macaca cyclops</i> *      | Macaque de Formose                 | Formosan rock / Taiwan macaque              |
| <i>Macaca fascicularis</i> * | Macaque crabier (ou d'Indonésie)   | Cynomolgus macaque                          |
| <i>Macaca fuscata</i> *      | Macaque japonais                   | Japanese Snow macaque                       |
| <i>Macaca hecki</i>          | Macaque à crête                    |   |
| <i>Macaca maura</i>          | Macaque de Célèbes                 | Celebes/Moor macaque                        |
| <i>Macaca mulatta</i> *      | Macaque rhésus                     | Rhesus macaque                              |
| <i>Macaca nemestrina</i> *   | Macaque à queue de cochon          | Pigtail macaque                             |
| <i>Macaca nigra</i>          | Macaque nègre                      | Celebes crested macaque                     |
| <i>Macaca nigrescens</i>     | Macaque de Temminck                | Black macaque                               |
| <i>Macaca ochreata</i>       | Macaque de Célèbes à bras gris     | Booted macaque                              |
| <i>Macaca radiata</i> *      | Macaque bonnet chinois             | Bonnet macaque                              |
| <i>Macaca silenus</i>        | Macaque ouandérou                  | Liontail macaque                            |
| <i>Macaca sinica</i>         | Macaque couronné, macaque à toque  | Toque macaque                               |
| <i>Macaca sylvanus</i>       | Macaque de Berbérie, magot         | Barbary macaque                             |
| <i>Macaca thibetana</i>      | Macaque du Tibet                   | Tibetan stump-tailed / Pere David's macaque |
| <i>Macaca tonkeana</i>       | Macaque de Tonkean                 | Tonkean macaque                             |



Figure 1 : le macaque rhésus (*Macaca mulatta*), hôte naturel le plus fréquent du virus B (P. Gallego).

pénètre dans l'organisme suite à un contact entre une lésion muqueuse ou cutanée et du matériel contaminé par un macaque (salive, urines et matières fécales par exemple) (Whitley et Hilliard, 2001). Le virus B présente un neurotropisme et une neurovirulence marqués et est mortel dans 80% des cas en l'absence de traitement. Toutefois, un traitement antiviral précoce et adapté permet de réduire considérablement la morbidité et la mortalité humaine (Whitley et Hilliard, 2001).

Une meilleure connaissance de la biologie de ce virus ainsi que l'adoption de mesures préventives strictes et adaptées sont cruciales pour protéger toutes les personnes en contact avec des macaques ou avec des tissus et cellules provenant de ces primates. La mort d'une jeune employée au centre de primatologie de Yerkes (Atlanta, 10/12/1997), et plus récemment l'élimination de 200 macaques crabiers (*Macaca fascicularis*) infectés au Woburn Safari Park (Londres, 3/3/2000), d'une centaine de macaques au West Midlands Safari Park (Worcester, 16/3/2000) et de 89 macaques au Blair Drummond Safari Park (Stirling) l'ont rappelé de manière effrayante. Le présent article abordera successivement, l'histoire, le virus, la pathogénie, la symptomatologie, l'épidémiologie, les méthodes de diagnostic, le contrôle et enfin les mesures de prévention relatives à cette anthroponose.

## HISTORIQUE

La première description connue de l'anthroponose associée au virus B du singe remonte au début des années '30 et plus exactement à l'année 1933 qui vit succomber, suite à une morsure de macaque rhésus (*Macaca mulatta*) le docteur W.B. L'agent responsable, un agent filtrable, ne tarda pas à être découvert, d'abord par Gay et Holden en 1933, ensuite par Sabin et Wright, en 1934, qui le nommèrent virus B en hommage à la première victime connue (Gay et Holden, 1933; Sabin et Wright, 1934). En 1949, un second cas d'encéphalomyélite mortelle est décrit chez l'homme. En 1954, le virus est isolé à partir du système nerveux central d'un macaque. Quatre ans plus tard est réalisée la première description des signes cliniques chez

le macaque rhésus (*Macaca mulatta*). Depuis 1932, plus d'une quarantaine de cas humains ont été décrits (Whitley et Hilliard, 2001). Les hôtes naturels du virus, ses modes de transmission, sa pathogénie et sa biologie moléculaire sont de mieux en mieux connus. Toutefois des zones d'ombres persistent, constituant un défi d'envergure pour les nombreux laboratoires travaillant sur le sujet.

## LE VIRUS

Le virus B du singe porte différents noms: *Herpesvirus simien*, *Herpesvirus simiae*, *Herpesvirus B* ou encore *Cercopithecine herpesvirus 1* (CeHV-1) (Van Regenmortel et al., 2001). Il fait partie de la famille des *Herpesviridae* et plus précisément de la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* au sein de laquelle il appartient au genre Simplexvirus (figure 2). C'est donc un virus enveloppé à ADN bicaténaire linéaire. Le virion a une taille avoisinant les 200 nm et sa nucléocapside est de symétrie icosaédrique (Ruebner et al., 1975; Ludwig et al., 1983). Son ADN est particulièrement riche en guanine et en cytosine, qui représentent 75% des bases présentes dans l'ADN du virus (Harrington et al., 1992). Le génome du virus B, à l'instar de celui d'autres membres de la famille, comporte deux régions uniques (UL et US) flanquées chacune par une paire de répétitions inversées. Cette disposition génomique est à l'origine de l'existence des quatre formes isomériques décrites (Harrington et al., 1992). La taille du génome (162 kpb) est légèrement supérieure à celle de l'HHV-1 (152 kpb) et de l'HHV-2 (155 kpb). Les homologues de séquences entre les génomes de ces différents virus sont nombreuses, environ 75% du contenu G+C est conservé entre les gènes des glycoprotéines des trois virus. En outre, les gènes de glycoprotéines séquencés

présentent environ 50% d'identité avec l'HHV (excepté gG) et les sites de glycosylation sont conservés. Tout cela suggère que les structures secondaires des glycoprotéines du virus B sont similaires à celles de l'HHV (Eberle et Hilliard, 1989). Harrington et collaborateurs (1992) ont également montré que la disposition des gènes au sein de la séquence unique courte US est similaire à celle observée chez l'HHV. Actuellement, plusieurs gènes viraux ont été séquencés (gB, gD, gC, gG, gJ et gI) mais, étant donné l'implication de nombreux laboratoires de par le monde, une séquence génomique complète devrait bientôt être publiée.

Le comportement du CeHV-1 en culture cellulaire est similaire à celui de l'HHV-1. Le cycle de multiplication virale (attachement, pénétration, réplication et maturation) du virus est identique à celui observé chez les autres *Alphaherpesvirinae* (Burnet et al., 1939; Whitley et Hilliard, 2001). Le virus B se multiplie à hauts titres dans différentes lignées cellulaires issues de singes de l'Ancien Monde (cellules véro, cellules de singe vert d'Afrique, cellules de rein de vervet) ainsi que dans les cellules de rein de lapin (Hull et al., 1958; Hopps et al., 1963).

## PATHOGENIE

Lors d'infections par le virus B, la voie d'infection et la dose ont une importance considérable (Weigler, 1992; Jankittivong et al., 1998). Elles influencent non seulement le déroulement de la maladie, mais aussi la propagation du virus dans le système nerveux central et les organes viscéraux. Plusieurs espèces animales sont touchées par le virus et trois types d'hôtes sont classiquement reconnus: l'hôte naturel, les hôtes infectés expérimentalement ou accidentellement et les humains infectés.

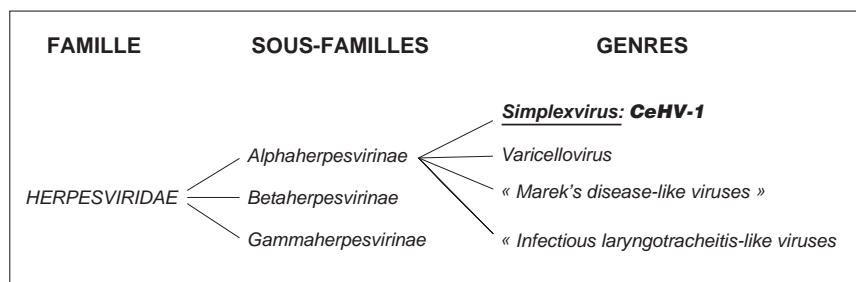


Figure 2 : le Cercopithecine herpesvirus 1 (CeHV-1) appartient au genre Simplexvirus au même titre par exemple que le Human herpesvirus 1 (HHV-1) responsable de l'herpès labial humain.

Chez tous ces hôtes, le virus B est retrouvé dans le système nerveux central, peu de temps après le début de l'infection.

Chez l'hôte naturel, en l'occurrence le macaque, l'infection est le plus souvent inapparente (Weir *et al.*, 1993) (tableau I). Parfois après une courte période d'incubation, allant de quelques jours à quelques semaines, des lésions herpétiques cutanées sont observées (Hunt et Melendez, 1969; Keeble, 1960). Après multiplication au site initial d'infection, le virus gagne le ganglion nerveux local par un nerf périphérique. Dans ce ganglion, l'infection latente est établie et des épisodes de réactivation intermittents peuvent survenir au cours de la vie du macaque (Hunt et Melendez, 1969; Vizoso, 1975). Une virémie n'a été observée que dans de rares cas (Simon *et al.*, 1993). Le virus peut se retrouver dans les urines ainsi que dans plusieurs organes. Durant la phase de multiplication active du virus, l'isolement viral peut être réalisé à partir des muqueuses buccale, conjonctivale et génitale (Anderson *et al.*, 1994). La fréquence des infections actives chez les macaques séropositifs est faible et les périodes permettant un isolement viral brèves (Weigler *et al.*, 1993).

Le lapin, la souris, le rat, le cobaye et

le poulet ont été utilisés comme modèles expérimentaux (Gay et Holden, 1933; Sabin, 1934; Sabin et Hurst, 1935). L'infection n'aboutit pas toujours à une maladie grave chez la souris et le cobaye. Chez le rat, une paralysie postérieure secondaire à une myélite transverse est observée. Le lapin, suite à de nombreuses expériences, semble être le meilleur modèle expérimental pour reproduire la maladie étant donné que le virus s'y multiplie à hauts titres.

Chez l'homme, cette maladie est une zoonose majeure ayant un mode de transmission direct (morsure, griffure et aérosol par exemple) (Holmes *et al.*, 1990; Weigler *et al.*, 1992; Davenport *et al.*, 1994) (figure 3). Les infections par le virus B se caractérisent par une implication importante du système nerveux central et plus particulièrement de la moelle épinière et du cerveau. Ces zones constituent, en effet, les principaux sites de multiplication virale (Fierer, 1986). La mort du patient est le plus souvent associée à une insuffisance respiratoire consécutive aux lésions de myélite transverse ascendante (Artenstein *et al.*, 1991; Whitley et Hilliard, 2001). L'infection par le virus débute généralement par un stade de réplication au niveau cutané avec développement d'un érythème localisé. Dans un

deuxième temps, de la lymphangite est observée. A partir des ganglions lymphatiques et des terminaisons nerveuses locales, le virus se dissémine ensuite vers le reste de l'organisme (viscères et système nerveux central). Même si la virémie a été documentée chez le lapin et le singe, elle n'a pas encore été démontrée chez l'homme (Whitley et Hilliard, 2001). La fréquence des cas atténués ou asymptomatiques est inconnue. Cependant, en raison de la rareté de la maladie et de l'importante fréquence des contacts avec des primates non humains, ils doivent être nombreux et ils montrent que l'homme n'est pas très sensible au virus. A ce jour, aucun cas n'a été signalé en Europe continentale.

### SYMPTOMATOLOGIE

Une bonne connaissance du tableau clinique associé à la maladie est importante pour fournir un diagnostic rapide des infections à CeHV-1 chez le macaque et l'homme. Chez l'hôte naturel, une reconnaissance précoce de l'infection permet d'éloigner les singes infectés de leurs congénères. Dans les colonies indemnes de virus B, il est important de ne pas introduire des animaux séropositifs et d'isoler les animaux avec des résultats douteux afin d'éviter l'infection des membres de la colonie. Dans une colonie séropositive, il est important de se séparer rapidement du sujet atteint afin de minimiser les risques encourus par les personnes en contact. Les macaques ne sont pas traités avec des substances antivirales étant donné la haute prévalence de l'infection chez cette espèce qui rend le coût d'une telle mesure prohibitif. Dans le cas de la maladie humaine, une reconnaissance précoce de la maladie facilite le traitement avec des substances antivirales, principalement des analogues nucléosidiques, tel l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir. Ce traitement précoce réduit significativement la morbidité et la mortalité associée à la maladie (Holmes *et al.*, 1990; Davenport *et al.*, 1994).

Les humains exposés au virus B montrent des signes cliniques variables. Le plus souvent, la maladie apparaît quelques jours à quelques semaines après l'exposition et dure de 1 à 3 semaines avec une issue mortelle dans 80% des cas en l'absence de traitement. Cependant, la maladie

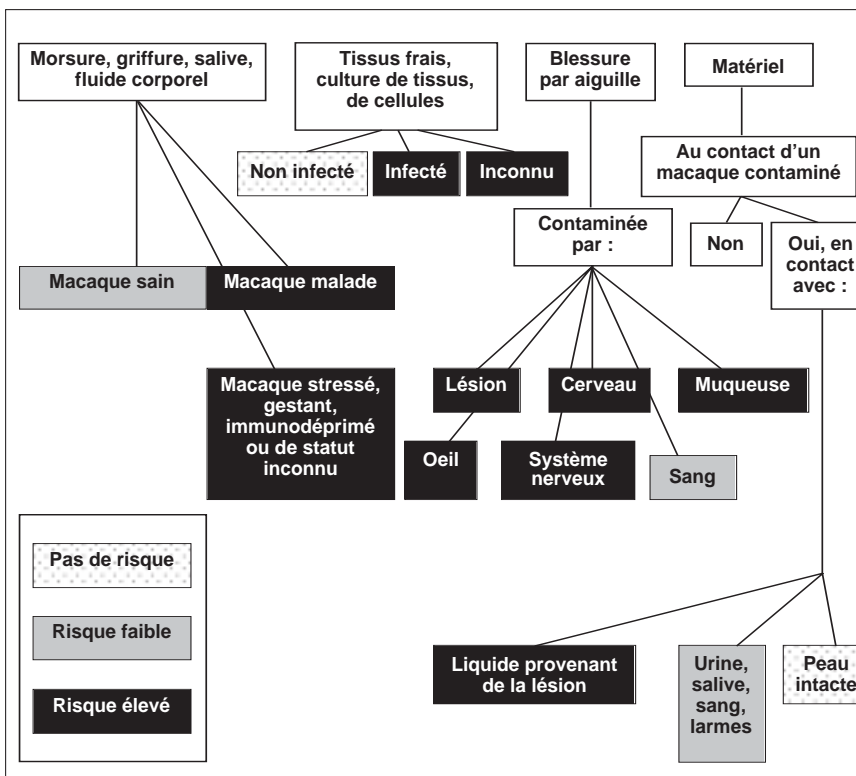


Figure 3 : évaluation des risques d'exposition humaine au virus B sur base de la source et de la voie de contamination (d'après Holmes *et al.*, 1995).

peut apparaître avec un certain retard dont les causes sont inconnues. Dans un premier temps, la zone d'inoculation du virus devient congestive, douloureuse et prurigineuse. Des lésions vésiculeuses autour de la plaie, une lymphadénopathie régionale et une légère fièvre sont également constatées. Par la suite, l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal avec mal de gorge est observé. En outre, le patient signale des paresthésies et des fourmillements à partir du site d'exposition, ainsi qu'une faiblesse musculaire au niveau de l'extrémité exposée. Ensuite, se développe un syndrome méningo-encéphalitique, avec douleurs musculaires, céphalée, raideur et vomissements. L'évolution se fait vers l'ataxie, la paralysie et finalement la mort par défaillance respiratoire. Des signes d'atteintes des nerfs crâniens sont également présents, tel du nystagmus et de la diplopie. De la sinusite et de la conjonctivite ont aussi été observées. L'étendue des symptômes peut être reliée à la dose virale d'infection ainsi qu'à la voie d'inoculation (Palmer, 1987; Simon *et al.*, 1993).

## EPIDEMIOLOGIE

La plupart des macaques sauvages sont séropositifs pour le virus B (Weigler *et al.*, 1990) (tableau I). Toutefois des colonies indemnes du virus existent. La plupart de ces colonies ont été établies en captivité afin de répondre aux besoins de la communauté scientifique en animaux séronégatifs. Ainsi le profil épidémiologique de l'infection virale a été modifié par l'homme. La séroprévalence élevée, l'infectivité importante et la mortalité faible, rencontrées chez les macaques sauvages, plaident en faveur d'un rôle d'hôte naturel pour le macaque (Weigler *et al.*, 1993). Des études menées en captivité chez cet animal ont montré une séroprévalence élevée, surtout après la puberté (Weigler *et al.*, 1990; Weigler *et al.*, 1993). L'augmentation post-pubertaire de la prévalence apparaît être associée à la transmission vénérienne au sein de la colonie (Weigler *et al.*, 1995). Chez les très jeunes animaux et les animaux à l'âge de la puberté, l'incidence de l'infection est très faible (Weigler *et al.*, 1990). Toutes les espèces de macaques étudiées à ce jour semblent constituer des hôtes naturels pour le

Tableau II : singes non-macaques pour lesquels l'infection par le CeHV-1 a déjà été décrite.

| Nom scientifique               | Nom français            | Nom anglais                                  |
|--------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Erythrocebus patas</i>      | Singe rouge, patas      | Patas / Soldier monkey                       |
| <i>Colobus guereza</i>         | Guézeza du Kilimandjaro | Abyssinian colobus (Eastern black and white) |
| <i>Cebus apella</i>            | Singe capucin           | Black-capped / Tufted capuchin               |
| <i>Callithrix jacchus</i>      | Marmouset commun        | Common marmoset                              |
| <i>Cercopithecus neglectus</i> | Cercopithèque de Brazza | De Brazza's Monkey                           |

virus. Une excrétion virale a lieu durant l'infection primaire et lors d'épisodes de réactivation du virus. Le macaque dissémine du virus pendant une longue période lors de l'infection primaire et pendant une courte période lors d'épisodes de réactivation. Les concentrations virales mesurées sur des échantillons provenant de muqueuses infectées varient de  $10^2$  à  $10^3$  unités formant plaque/ml (Whitley et Hilliard, 2001).

L'infection à virus B est rarement contractée par l'être humain qui constitue un hôte accidentel. Cependant, lorsqu'il y a infection et absence de traitement, la mortalité atteint les 80%. Les enquêtes épidémiologiques montrent que le virus est le plus souvent acquis par transmission zoonotique à partir de macaques, de cellules ou de tissus infectés (figure 3). Cependant un cas documenté de transmission du virus entre humains indique que le virus peut être transmis de manière similaire à l'HHV-1 et à l'HHV-2. Toutefois la faible incidence de l'infection chez l'homme rend difficile l'obtention de conclusions statistiquement significatives (Weigler, 1992; Whitley et Hilliard, 2001).

Une simple rupture de la barrière cutanée en présence du virus ou l'insufflation de ce même virus au niveau d'une muqueuse peut aboutir au déclenchement de la maladie suggérant que la capacité du virus à initier la maladie pourrait être indépendante de la dose, du moins dans certaines circonstances. La quantité de virus nécessaire ou suffisante pour permettre l'infection reste, en effet, inconnue chez l'homme (Weigler, 1992; Whitley et Hilliard, 2001). Le macaque Rhesus constitue le réservoir majeur de virus, toutefois d'autres espèces de primates (cercopithèques, patas et colobes) sont liées à des infections zoonotiques (Palmer, 1987) (tableau II). L'incidence des infections humaines est à mettre en parallèle avec un usage plus ou moins

important des macaques dans le domaine de la recherche biomédicale. Elle doit être estimée prudemment au vu du peu de données, relatives à la source virale, disponibles à partir des cas cliniques reconnus (Whitley et Hilliard, 2001).

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une infection à virus B chez l'animal vivant se fait par un examen clinique minutieux de la bouche, de la langue et du carrefour pharyngien, par isolement du virus et par des tests sérologiques (Cole *et al.*, 1968; Kessler et Hilliard, 1990; Hilliard et Weigler, 1999). Le test de neutralisation est l'outil diagnostic principal chez les macaques et l'homme. Des tests dot-blot, Elisa, RIA et Western-blot ont été développés (Whitley et Hilliard, 2001). Trois de ces tests utilisent des anticorps monoclonaux (dot-blot, Elisa et Western-blot).

A ce jour, aucun outil sérologique ne permet d'identifier de manière rigoureuse les macaques non infectés. L'évaluation sérologique des macaques est optimale lorsque l'analyse est réalisée sur plusieurs échantillons à multiples reprises, spécialement dans les situations où les titres en anticorps sont faibles. L'isolement viral reste une méthode de choix pour le diagnostic de l'infection au virus B. Malheureusement, cet outil n'est pas particulièrement sensible et le risque d'obtention de résultats faussement négatifs persiste. La présence du virus en culture de cellules est attestée par un effet cytopathogène. Cependant, une confirmation non équivoque nécessite soit l'analyse électrophorétique des polypeptides de la cellule infectée, soit un profil de restriction de l'ADN. Plus récemment, plusieurs tests PCR ont été décrits pour démasquer le virus (Whitley et Hilliard, 2001).

D'autres espèces de singes sont parfois infectées par le virus B (tableau

II). Ce sont le plus souvent des animaux ayant été en contact avec des macaques infectés (Weigler, 1992). Chez bon nombre d'espèces de singes, hébergeant des alphaherpèsvirus indigènes, l'aspect diagnostique important sera de différencier les anticorps spécifiques du virus B de ceux spécifiques des autres alphaherpèsvirus (Hilliard *et al.*, 1989). En effet la parenté antigénique importante entre le virus B et d'autres alphaherpèsvirus (HHV-1, HHV2) complique singulièrement le diagnostic tout en n'offrant malheureusement pas de protection croisée (Boulter *et al.*, 1982; Sasagawa, 1986). L'euthanasie est généralement préconisée en cas d'infection de singes non macaques et ce pour deux raisons; la première est que l'animal va probablement succomber assez rapidement à l'infection, la seconde est que cet animal présente un risque important pour toutes les personnes se trouvant dans son entourage. L'infection au virus B a été identifiée chez les singes patas (*Erythrocebus patas*) et les colobes (*Colobus guereza*) (Weigler, 1992). Des infections expérimentales ont produit une maladie neurologique fatale chez trois espèces du Nouveau Monde: le marmouset commun (*Calceothrix jacchus*), le singe capucin (*Cebus capucinus*) et le cercopitheque de Brazza (*Cercopithecus neglectus*) (Kaup, 1998). Cependant aucune information ne rapporte l'existence d'infection naturelle de singes du Nouveau Monde (Weigler, 1992) (tableau II). Actuellement le test le plus sensible pour le diagnostic est un Elisa compétitif.

Sur l'animal mort, le diagnostic se fait par examen histologique des lésions des muqueuses buccale, linguale, oesophagienne et parfois gastrique (Whitley et Hilliard, 2001). Une acanthose et une dégénérescence bulleuse des cellules de Malpighi et des acanthocytes accompagnées de cellules géantes sont observées. Des inclusions intranucléaires éosinophiles caractéristiques et parfois une nécrose du tube digestif supérieur sont également observées. D'autres lésions telles qu'une pneumonie aiguë interstitielle lobaire hémorragique lors d'atteinte respiratoire et des foyers de gliose nodulaire lors d'encéphalite sont parfois décrites.

Chez l'homme, des techniques sérologiques et virologiques sont disponibles pour le diagnostic. Les *Centers*

*for Disease Control and Prevention* (CDC, USA) ont publié des recommandations pour la reconnaissance et la prise en charge des infections humaines par le CeHV-1. Lorsqu'une infection par le virus est suspectée (anamnèse et examen clinique), la méthode de choix pour confirmer le diagnostic consiste en l'isolement viral, du moins quand cet isolement est réalisable. Lorsque l'isolement n'est pas possible, des tests d'amplification en chaîne de l'ADN (PCR) peuvent être utilisés. Le diagnostic sérologique est rendu complexe par un certain nombre d'éléments. Tout d'abord le fait que les anticorps anti-HHV-1, HHV-2 (incapables de neutraliser le virus B) et CeHV-1 (incapables de neutraliser l'HHV) sont proches ensuite parce que les titres en anticorps sont parfois faibles (Boulter *et al.*, 1982; Sasagawa, 1986). Toutes les manipulations de cultures infectées par le virus, l'amplification et la concentration du virus ainsi que l'hébergement des animaux infectés nécessitent des installations de niveau de sécurité 4 (niveau maximum).

## CONTROLE DE L'INFECTION

La prévention des infections au CeHV-1 peut se faire à différents niveaux. Soit en éliminant le virus des colonies de macaques par établissement de colonies indemnes, soit par le respect de mesures de précautions très strictes dans les milieux à risque. Les CDC ont publié des recommandations détaillées visant à maximiser la protection des individus travaillant avec des macaques (CDC, 1987; 1995; 1998).

Lorsque le virus est détecté, il peut être inactivé soit par la chaleur (56 °C pendant 30 min), par le formaldéhyde, l'hypochlorite de sodium dilué 10 X, l'éthanol à 70 % et la glutaraldéhyde à 2 %. Toutefois, les personnes travaillant dans une zone à risque doivent être impérativement informées des risques de contamination occasionnés par des blessures cutanées.

Dès les années '30, des tentatives de production d'un vaccin ont été menées. Des tests ont été réalisés sur des volontaires humains mais les résultats n'ont guère été concluants: anticorps non persistants et titres trop faibles notamment. Actuellement, des vaccins recombinants et des vaccins à

base d'ADN sont testés avec des résultats préliminaires encourageants (Loomis-Huff *et al.*, 2001; Whitley et Hilliard, 2001).

Le traitement antiviral a démontré son efficacité, particulièrement lorsque les substances actives sont administrées tôt après l'exposition. L'aciclovir et les analogues nucléosidiques apparentés à fortes doses (aciclovir 10 mg/kg IV 3X/j durant 14 à 21 j) suivis d'un traitement *per os* (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) à vie donnent de bons résultats. Le traitement ne pourra être interrompu étant donné les risques de reprise évolutive de la maladie.

D'autres substances se sont montrées efficaces *in vitro*, toutefois leur toxicité doit encore être évaluée avant de les utiliser en routine (Whitley et Hilliard, 2001).

Il apparaît clairement que la rapidité de mise en place d'un traitement adéquat après exposition (griffures, morsures et projections par exemple) est primordiale. Des recommandations pour l'asepsie des plaies notamment sont fournies par les CDC. Chaque institution travaillant avec des macaques devrait disposer d'un protocole de conduite à tenir en cas de blessure, du matériel nécessaire et de personnes qualifiées pour la prise en charge des sujets exposés.

## MESURES DE PREVENTION DE LA MALADIE

### Chez l'animal

- Le macaque étant quasiment la seule espèce animale à l'origine des cas d'herpès B, il convient de réduire son utilisation au strict minimum. Si néanmoins le macaque s'avère indispensable, l'achat d'animaux garantis séronégatifs est vivement conseillé;
- Le dépistage des animaux infectés est obligatoire en période de quarantaine (6 ou 8 semaines selon l'origine asiatique ou africaine des singes) sur toutes les espèces de l'ancien monde, par un examen minutieux et complet des lèvres, de la bouche et de la langue, complété de recherches histologiques, sérologiques et virologiques. Ces examens doivent être pratiqués deux fois à un mois d'intervalle sur des animaux tranquilisés;
- Tout animal reconnu infecté, por-

teur sain ou malade, devra être euthanasié;

- Tout animal n'ayant pas été reconnu séronégatif pour le CeHV-1 doit être considéré comme infecté et par conséquent manipulé avec précaution;
- Il est recommandé de ne pas mélanger des espèces africaines et asiatiques;
- Il faut tenter d'établir des colonies exemptes de CeHV-1;
- Les animaux non garantis négatifs pour le virus B devront être logés dans des cages individuelles ne présentant pas d'aspérités susceptibles de blesser le personnel;
- Le personnel travaillant avec des macaques doit impérativement être informé du risque encouru. Les premiers symptômes de l'infection ainsi que la conduite à tenir en cas d'exposition doivent être connus par le personnel.

(CDC, 1987; 1995; Holmes *et al.*, 1995; CDC, 1998)

#### Chez l'homme

- Les manipulations d'animaux devront se faire de façon à éviter toutes blessures. Ainsi elles seront réalisées soit après tranquillisation des animaux (kétamine), soit à l'aide de dispositifs prévenant les contacts directs avec l'animal (fonds de cage mobiles par exemple);
- Le port de gants anti-morsure, d'un masque adéquat, et de vêtements de travail régulièrement changés et stérilisés est vivement recommandé. Les avant-bras doivent être spécialement protégés;
- Les mesures d'hygiène classiques doivent être strictement appliquées : douches après le travail, interdiction de manger, fumer et boire dans les animaleries;
- Stériliser avant destruction tout matériel perforant souillé;
- Eviter la formation d'aérosols lors du nettoyage des cages;
- Lors d'autopsies, commencer par inspecter la cavité buccale de l'animal;
- Toute morsure de singe devra être traitée avec prudence par un médecin de référence.

(CDC, 1987; 1995; Holmes *et al.*, 1995; CDC, 1998)

Le protocole de prévention de l'infection humaine à CeHV-1 recommande de procéder dans les 2-3 premières minutes qui suivent l'accident à :

- Un lavage immédiat du site d'inoculation à grande eau et au savon de Marseille pendant 3 à 5 minutes; pour les plaies profondes, faire saigner sous le robinet;
- Désinfection par trempage de la plaie pendant 10 minutes avec de l'eau de javel diluée 10 fois;
- En cas de blessures par projection oculaire, remplacer ces soins par un rinçage à l'eau courante pendant 10 à 15 minutes;
- En cas de section distale d'un membre, traiter la plaie selon le protocole ci-dessus et appliquer un pansement compressif en cas d'hémorragie. Par ailleurs, recueillir le segment amputé, le rincer à l'eau de javel diluée au 1/10e, puis le conserver sur une compresse sèche placée dans un sac plastique lui-même mis dans un deuxième sac contenant de la glace.

(CDC, 1987; 1995; Holmes *et al.*, 1995; CDC, 1998)

#### Lors de manipulation de cultures primaires de cellules de reins de macaque rhésus

- Les cellules de rein de macaques rhésus doivent être manipulées avec un niveau de sécurité microbiologique de deux au minimum;
- Toute culture qui, avant une inoculation intentionnelle, présente des lésions cellulaires pouvant être apparentées à un effet cytopathogène, doit être considérée comme contaminée par le CeHV-1;
- Après manipulation les cellules doivent être autoclavées. S'il existe une raison valable pour laquelle l'agent contaminant doit être isolé, il importe de les manipuler avec un niveau de sécurité microbiologique de type 4;
- Tout accident de contamination humaine à partir de cellules nécessite une prise en charge identique à celle résultant d'une morsure de primate non humain.

(CDC, 1987; 1995; Holmes *et al.*, 1995; CDC, 1998)

#### CONCLUSION

L'infection humaine par le CeHV-1, dont l'hôte naturel est le macaque, peut conduire à une maladie rapidement mortelle. Toutefois lorsque le diagnostic est posé suffisamment tôt et que le traitement antiviral adéquat est entrepris rapidement, la probabilité de guérison du patient est élevée. Les recommandations relatives au traitement et à la prévention de la maladie émises par les CDC sont largement disponibles dans la littérature et sur le réseau internet. Suite à l'utilisation de nouvelles méthodes de diagnostic (PCR par exemple) le seuil de détection du pathogène a été amélioré et les contraintes d'interprétation liées aux réactions croisées avec le HHV sont de moins en moins importantes. Etant donné les risques pour la santé humaine occasionnés par cet alphaherpèsvirus, des précautions drastiques doivent être prises. Une attention particulière sera portée notamment au logement et à la gestion des macaques captifs ainsi que sur la conduite à suivre après exposition humaine à un animal ou à du matériel contaminé.

#### SUMMARY

##### **B virus, an underevaluated zoonotic alphaherpesvirus**

B-virus or *Cercopithecine herpesvirus 1* (CeHV-1) is a zoonotic alphaherpesvirus enzootic in Asian monkeys of the genus *Macaca* that is genetically and antigenically closely related to the *human herpesvirus 1* and the *human herpesvirus 2*. CeHV-1 infection is highly prevalent (80% to 100%) in adult macaques and may lead to fulminant encephalomyelitis with severe aftereffects or even causing death in humans. Since its discovery in 1933, it has been positively linked with two dozen human deaths. B-virus disease in humans usually resulted from breach of primary skin or mucosal defenses and subsequent contamination of the site with virus. Timely antiviral intervention is a good mean of reducing CeHV-1 associated morbidity and preventing a fatal outcome.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON D.C., SWENSON R.B., ORKIN J.L., KALTER S.S., McCLURE H.M. Primary herpesvirus simiae (B-virus) infection in infant macaques. *Lab. Anim. Sci.*, 1994, **44**, 526-530.
- ARTENSTEIN A.W., HICKS C.B., GOODWIN B.S., HILLIARD J.K. Human infection with B virus following a needlestick injury. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, **13**, 288-291.
- BOULTER E.A., KALTER S.S., HEBERLING R.L., GUAJARDO J.E., LESTER T.L. A comparison of neutralization tests for the detection of antibodies to herpesvirus simiae (monkey B virus). *Lab. Anim. Sci.*, 1982, **32**, 150-152.
- BURNET F.M., LUSH D., JACKSON A.V. The propagation of herpes B and pseudorabies viruses on the chorioallantois. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1939, **17**, 35-52.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES). Fatal *Cercopithecine herpesvirus 1* (B virus) infection following a mucocutaneous exposure and interim recommendations for worker protection. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 1998, **47**, 1073-1076.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES). Guidelines for prevention of herpesvirus simiae (B virus) infection in monkey handlers. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 1987, **36**, 680-687.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES). Publication of guidelines for the prevention and treatment of B virus infections in exposed persons. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 1995, **44**, 96-97.
- COLE W.C., BOSTROM R.E., WHITNEY R.A.J. Diagnosis and handling of B virus in a rhesus monkey. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1968, **153**, 894-898.
- DAVENPORT D.S., JOHNSON D.R., HOLMES G.P., JEWETT D.A., ROSS S.C., HILLIARD J.K. Diagnosis and management of human B virus (herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, **19**, 33-41.
- EBERLE R., HILLIARD J. Serological evidence for variation in the incidence of herpesvirus infections in different species of apes. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, **27**, 1357-1366.
- EBERLE R., HILLIARD J. The simian herpesviruses. *Infect. Agents Dis.*, 1995, **4**, 55-70.
- FIERER J. *Herpesvirus simiae* (B virus) encephalitis. In : Braude A.I., Davis C.E., Fierer J. (Eds.), *Infectious diseases and medical microbiology*. 2<sup>nd</sup> edition. W.B. Saunders: Philadelphia, 1986, 1132-1133.
- GAY F.P., HOLDEN M. The herpes encephalitis problem. *J. Infect. Dis.*, 1933, **53**, 287-303.
- HARRINGTON L., WALL L.V., KELLY D.C. Molecular cloning and physical mapping of the genome of simian herpes B virus and comparison of genome organization with that of herpes simplex virus type 1. *J. Gen. Virol.*, 1992, **73**, 1217-1226.
- HILLIARD J.K., WEIGLER B.J. The existence of differing monkey B virus genotypes with possible implications for degree of virulence in humans. *Lab. Anim. Sci.*, 1999, **49**, 10-11.
- HILLIARD J.K., BLACK D., EBERLE R. Simian alpha-herpesviruses and their relation to the human herpes simplex viruses. *Arch. Virol.*, 1989, **109**, 83-102.
- HOLMES G.P., HILLIARD J.K., KLONTZ K.C. B virus (herpes virus simiae) infection in humans : epidemiologic investigation of a cluster. *Ann. Inter. Med.*, 1990, **112**, 833-839.
- HOLMES G.P., CHAPMAN L.E., STEWART J.A., STRAUSS S.E., HILLIARD J.K., DAVENPORT D.S. Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B virus Working Group. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, **20**, 421-439.
- HOPPS H.E., BERNHEIM B.C., NISALAK A. Biologic characteristics of a continuous kidney cell line derived from the African Green Monkey. *J. Immunol.*, 1963, **91**, 416-424.
- HULL R.N., MINNER J.R., MASCOLI C.C. New viral agents recovered from tissue cultures of monkey kidney cells. III. Recovery of additional agents both from cultures of monkeys tissues and directly from tissues and excreta. *Am. J. Hyg.*, 1958, **68**, 31-44.
- HUNT R.D., MELENDEZ L.V. Herpes virus infections of non-human primates: a review. *Lab. Anim. Care*, 1969, **19**, 221-234.
- JAINKITTIVONG A., LANGLAIS R.P. Herpes B virus infection. *Oral. Surg. Oral. Med. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1998, **85**, 399-403.
- KAUP F.J. Zu Klinik, Pathologie, Gefährdungspotential und Prävention von Herpes B-Virusinfektionen. In : Diagnose und Prävention der Herpes B Virusinfektion: Eine Bestandsaufnahme, DPZ-Symposium, 3 décembre 1998.
- KEEBLE S.A. B virus infection in monkeys. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1960, **85**, 960-969.
- KESSLER M.J., HILLIARD J.K. Seroprevalence of B virus (herpesvirus simiae) antibodies in a naturally formed group of rhesus macaques. *J. Med. Primatol.*, 1990, **19**, 155-160.
- LOOMIS-HUFF J.E., EBERLE R., LOCKRIDGE K.M., RHODES G., BARRY P.A. Immunogenicity of a DNA vaccine against herpes B virus in mice and rhesus macaques. *Vaccine*, 2001, **19**, 4865-4873.
- LUDWIG H., PAULI G., GELDERBLUM H. B virus (Herpesvirus simiae). In : Roizman B. (Ed.), *The herpesviruses*. Vol 2. Plenum Press : New-York, 1983, 385-328.
- PALMER A.E. B virus, herpesvirus simiae : historical perspective. *J. Med. Primatol.*, 1987, **16**, 99-130.

- RUEBNER B.H., KEVEREUX D., RORVIK M., ESPANA C., BROWN J.F. Ultrastructure of herpesvirus simiae (herpes B virus). *Exp. Mol. Pathol.*, 1975, **22**, 317-325.
- SABIN A.B. Studies on the B virus. I. The immunological identity of a virus isolated from a human case of ascending myelitis associated with visceral necrosis. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1934, **15**, 248-268.
- SABIN A.B., WRIGHT W.M. Acute ascending myelitis following a monkey bite, with the isolation of a virus capable of reproducing the disease. *J. Exp. Med.*, 1934, **59**, 115-136.
- SABIN A.R., HURST W.E. Studies on the B virus. IV. Histopathology of the experimental disease in rhesus monkeys and rabbits. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1935, **16**, 133-148.
- SASAGAWA A, SUZUKI M., NARITA T., HONJO S., KALTER S.S. Herpes simplex virus complement fixing antibody and herpes B virus serum neutralizing antibody in sera of wild and laboratory-bred cynomolgus monkeys. *Jikken Dobutsu*, 1986, **35**, 59-63.
- SIMON M.A., DANIEL M.D., LEE-PARRITZ D., KING N.W., RINGLER D.J. Disseminated B virus infection in a cynomolgus monkey. *Lab. Anim. Sci.*, 1993, **43**, 545-550.
- VAN REGENMORTEL M.H.V., FAUQUET C.M., BISHOP D.H.L., CARSTENS E.B., ESTES M.K., LEMON S.M., MANILOFF J., MAYO M.A., MCGEOCH D.J., PRINGLE C.R., WICKNER R.B. (Eds.). *Herpesviridae*. In: Virus taxonomy. Seventh report of the international committee on taxonomy of viruses. Academic Press: London, 2001, 203-225.
- VIZOSO A.D. Recovery of Herpes simiae (B virus) from both primary and latent infections in rhesus monkeys. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1975, **56**, 485-488.
- WEIGLER B.J. Biology of B Virus in macaque and human hosts : a review. *Clin. Inf. Dis.*, 1992, **14**, 555-567.
- WEIGLER B.J., ROBERTS J.A., HIRD D.W., LERCHE N.W., HILLIARD D.J. A cross sectional survey for B virus antibody in a colony of group housed rhesus macaques. *Lab. Anim. Sci.*, 1990, **40**, 257-261.
- WEIGLER B.J., HIRD D.W., HILLIARD J.K., LERCHE N.W., ROBERTS J.A., SCOTT L.M. Epidemiology of *Cercopithecine herpesvirus 1* (B virus) infection and shedding in a large breeding cohort of rhesus macaques. *J. Infect. Dis.*, 1993, **167**, 257-263.
- WEIGLER B.J., SCINICARIELLO F., HILLIARD J.K. Risk of venereal B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) transmission in rhesus monkeys using molecular epidemiology. *J. Infect. Dis.*, 1995, **171**, 1139-1143.
- WEIR E.C., BHATT P.N., JACOBY R.O., HILLIARD J.K., MORGENSTERN S. Infrequent shedding and transmission of herpesvirus simiae from seropositive macaques. *Lab. Anim. Sci.*, 1993, **43**, 541-544.
- WHITLEY R.J., HILLIARD J.K. *Cercopithecine herpesvirus (B virus)*. In: Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.), *Fields Virology*. 4<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins : Philadelphia, 2001, 2835-2848.