

L'évolution des Arenaviridae et de leurs hôtes muridés résulte-t-elle d'évènements de capture ou de processus de coévolution ?

Evolution of the Old World Arenaviridae and their Rodent Hosts: Generalized Host-Transfer or Association by Descent ?

par Jean-Pierre HUGOT⁽¹⁾
(communication présentée le 23 janvier 2003)

RÉSUMÉ

Dix scénarios optimisant le nombre d'évènements de cospéciation entre les phylogénies respectives des arénavirus de l'Ancien monde et leurs hôtes murins sont comparés et discutés. Tous sont conciliables avec l'hypothèse de "coévolution diffuse" précédemment proposée. Cette hypothèse privilégie la cophylogénie (évolution parallèle) et/ou la transmission croisée à des hôtes proches parents des hôtes d'origine. La discussion de ces scénarios suggère également que la biodiversité des virus et celle de leurs hôtes pourraient être sous-estimées dans l'état actuel de nos connaissances. Le transfert des virus, de leurs hôtes habituels à des hôtes phylogénétiquement éloignés, pourrait résulter de perturbations de leur écologie et correspondre aux périodes durant lesquelles ils deviennent dangereux pour les humains. La comparaison des deux cladogrammes suggère également que l'origine des Arenaviridae est probablement ancienne : elle pourrait être contemporaine de l'origine des Muridae. On estime actuellement que l'origine de cette famille se situe en Asie.

Mots-clés : Arénavirus de l'Ancien Monde (OWA), Murinae, coévolution, cophylogénie.

Notes

(1) Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR Origine, Structure et Évolution de la Biodiversité, Phylogénie, Biogéographie et Coévolution, 75231 Paris cedex 05, France; hugot@cimrs1.mnhn.fr

SUMMARY

The present article compares and discusses ten scenarios optimizing the number of cospeciation events between the respective phylogenies of the Old World Arenaviridae and their murine hosts. All scenarios support the previously proposed "diffuse coevolution" hypothesis, in which parallel phylogeny and/or host switches on closely related hosts can be considered as the most common mechanism of transmission. The scenarios also suggest that the diversity of the viruses and their rodent hosts could be higher than currently expected and that cophylogeny could have been underestimated. The transfer of viruses from their normal hosts to phylogenetically remote hosts could be due to changes in their regular mode of dispersion, a phenomenon which could correspond with their emergence as human parasites. The comparison of viral phylogeny with the host cladogram also suggests that the origin of Arenaviridae goes back a long time, probably to the origin of the Murinae. The origin of arenaviruses is currently thought to lie in Asia

Key words: Old World Arenaviridae(OWA), Murinae, host/parasite, coevolution, cophylogeny.

• INTRODUCTION

Chez l'Homme, les Arenaviridae sont responsables de maladies virales émergentes se traduisant par des accidents épidémiques explosifs graves et parfois mortels. Certains rongeurs chroniquement infestés constituent les hôte-réservoirs et les vecteurs de ces zoonoses.

Dix-huit espèces sont reconnues parmi les Arenaviridae. Cette distinction est basée sur la distribution géographique, la réactivité sérologique croisée et les données génétiques. BOWEN *et al.* (1997) ont montré que ces virus forment un ensemble naturel et peuvent être considérés comme les descendants d'un ancêtre commun unique, c'est-à-dire un groupe monophylétique au sens hennigien du terme. L'espèce-type du groupe, le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCM), est la seule ayant une distribution mondiale, son hôte spécifique étant la souris domestique. Les autres espèces, dans l'état actuel de nos connaissances, sont réputées occuper chacune des aires géographiques plus restreintes. Les Arenaviridae sont d'autre part subdivisés en deux sous-ensembles, chacun d'entre eux étant également considéré comme un groupe monophylétique :

- les Arenaviridae de l'Ancien-Monde (OWA) dont les hôtes spécifiques sont des rongeurs Murinae,
- les Arenaviridae du Nouveau-Monde (NWA) dont les hôtes spécifiques sont des rongeurs Sigmodontinae.

Le Tableau I donne la liste des arénavirus de l'Ancien-Monde, celle de leurs hôtes ainsi que leur distribution géographique.

La Figure 1 donne une représentation des relations hôte-parasite dans un contexte phylogénétique : les arbres évolutifs respectifs des virus et des rongeurs sont figurés vis-à-vis et les couples hôtes-parasites sont mis en évidence par un trait continu, lorsqu'il s'agit d'hôtes principaux, ou discontinu, lorsqu'il s'agit d'hôtes secondaires.

Les notions d'hôte principal ou secondaire ont d'abord été définies à propos d'autres roboviroses par (ARATA *et al.* 1973, ARATA et GRATZ 1975 et BOWEN *et al.* 1997) : (i) les hôtes principaux sont des porteurs chroniques sains dont les urines et le sang présentent un taux important de virus ; (ii) les hôtes secondaires sont "potentiellement et sporadiquement infectés par les virus dont ils ne sont porteurs que durant les phases d'infection aiguës" ; durant ces périodes les

Nom du virus	Hôte principal naturel	Origine géographique	Hôte secondaire naturel	Origine géographique
LCMV	<i>Mus musculus</i>	Paléarctique	<i>Apodemus sylvaticus</i>	Europe
MOBALA	<i>Praomys jacksoni</i>	RCA	<i>Mastomys erythroleucus</i>	RCA
LASSA	<i>Mastomys erythroleucus</i>	Nigeria	<i>Mastomys huberti</i>	Sierra Leone
			<i>Rattus rattus</i>	Sierra Leone
			<i>Nannomys minutoides</i>	Sierra Leone
MOPEIA	<i>Mastomys natalensis</i> 2n=32	Mozambique	<i>Mastomys huberti</i>	Zimbabwe
			<i>Aethomys chrysophylus</i>	Zimbabwe
IPPY	<i>Arvicanthis niloticus</i>	RCA	<i>Lemniscomys striatus</i>	RCA
			<i>Praomys jacksoni</i>	RCA

Tableau 1. Liste des espèces virales étudiées et de leur distribution.

hôtes secondaires expriment les symptômes des fièvres hémorragiques et une mortalité relativement importante peut être observée.

Différents auteurs ont montré que les notions d'hôte principal ou secondaire étaient pertinentes dans le cas du virus LCM (SKINNER et KNIGHT, 1979), des arénavirus du Nouveau-Monde (ARATA *et al.*, 1973), puis des virus du groupe LASSA (McCORMICK *et al.*, 1987 ; KILEY *et al.*, 1986 ; CHILDS et PETERS, 1993 ; BOWEN *et al.*, 1997 ; GONZALEZ et DUPLANTIER, 1999).

• BUT DE L'ÉTUDE

Deux hypothèses opposées peuvent a priori être proposées pour expliquer la distribution d'un groupe de parasites par rapport à leurs hôtes respectifs : (i) les parasites ont une spécificité faible et peuvent aléatoirement être transmis d'un hôte à un autre, les corrélations entre les phylogénies des deux groupes seront faibles ou inexistantes ; (ii) les parasites sont hautement spécifiques, ils sont transmis de génération en génération par leurs hôtes, leur distribution et leur phylogénie reflèteront alors plus ou moins fidèlement celles de leurs hôtes.

Des études préliminaires ont permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle la diversité observée actuellement chez les arénavirus serait le résultat d'un processus de coévolution à long terme entre les virus et leurs hôtes respectifs (JOHNSON *et al.*, 1973 ; GONZALEZ, 1986 ; CHILDS et PETERS, 1993 ; BOWEN *et al.*, 1997). GONZALEZ et McCORMICK (1987), GONZALEZ *et al.* (1986), GONZALEZ et DUPLANTIER (1999) ont proposé pour ce groupe un modèle particulier de coévolution, auquel ils ont donné le nom de "coévolution diffuse". Dans cette hypothèse, la cophylogénie (évolution parallèle) et/ou la transmission croisée à des hôtes proches parents des hôtes d'origine sont privilégiées.

Toutefois, ces hypothèses n'ont jamais été réellement testées. Dans le présent travail, l'utilisation du logiciel TreeMap, développé par PAGE (1994), nous permet de comparer les hypothèses phylogénétiques des parasites avec celle de leurs hôtes. En nous limitant aux arénavirus de l'Ancien-Monde, nous avons utilisé les résultats de ces comparaisons afin de tenter de répondre aux questions suivantes :

-le modèle de coévolution diffuse peut-il être considéré comme une hypothèse acceptable pour expliquer la distribution actuelle des arénavirus ?

-quels types d'événements évolutifs peuvent expliquer la

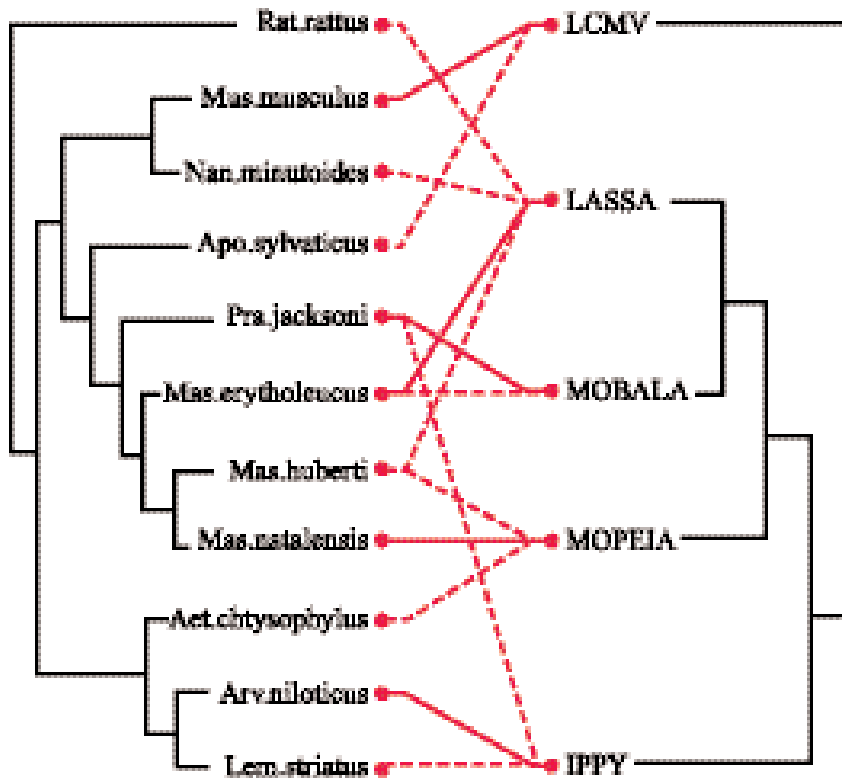


Figure 1. Comparaison de la phylogénie des Arénaviridae de l'Ancien-Monde (d'après BOWEN *et al.*, 1997) avec celle de leurs hôtes (d'après CHEVRET *et al.*, 1994 et DUCROZ *et al.*, 1998). Les relations entre les virus et les hôtes principaux sont indiquées par des lignes continues, les relations avec les hôtes secondaires par des lignes discontinues.

Abréviations : Rat.=Rattus, Nan.=Nannomys, Apo.=Apodemus, Pra.=Praomys, Mas.=Mastomys, Aet.=Aethomys, Arv.=Arvicanthis, Lem.=Lemniscomys.

transmission de ces virus dans le sens horizontal (entre individus appartenant à la même génération) ou vertical (des ascendants à leurs descendants) ?

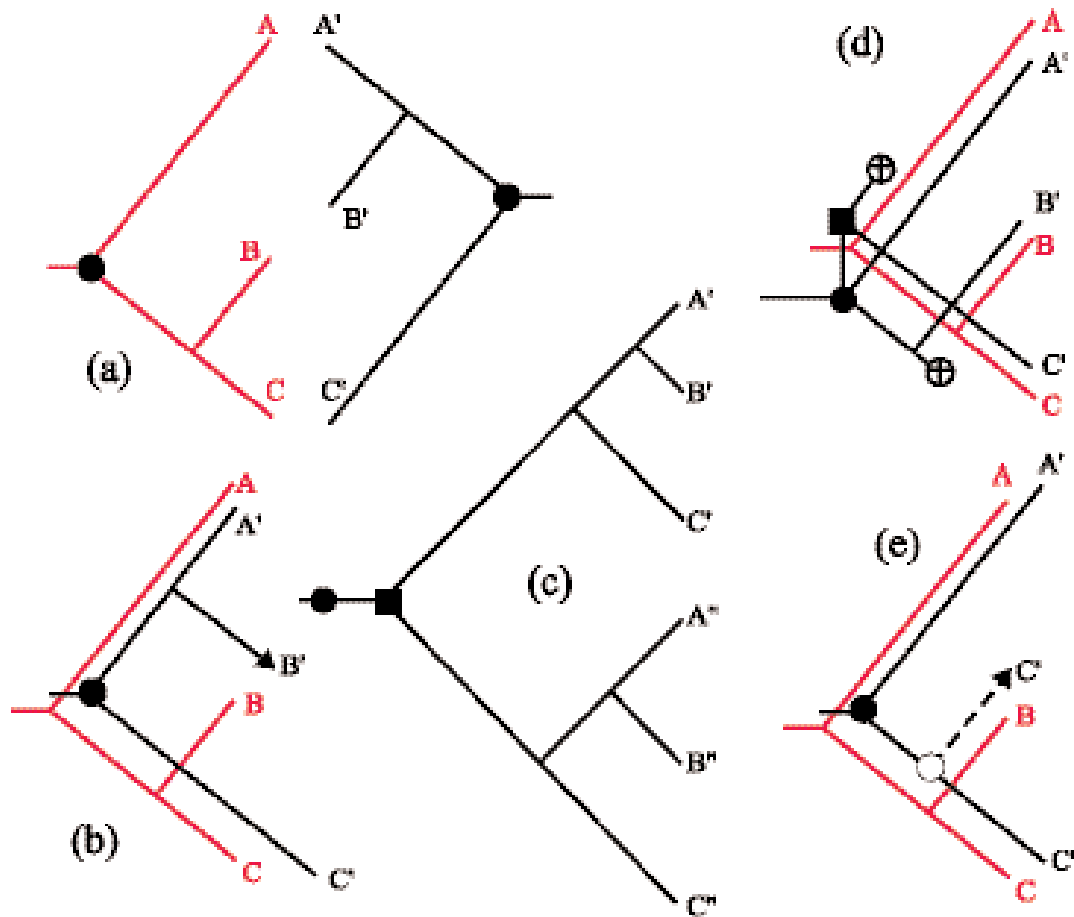
-quelle est la signification de ce que l'on appelle les "hôtes secondaires" dans l'évolution des arénavirus ?

-où peut-on situer l'origine géographique des Arenaviridae ?

• MÉTHODE UTILISÉE

Depuis une vingtaine d'années, le développement des logiciels de classification a rendu habituelle la représentation des hypothèses de parenté entre les taxons sous forme d'arbres évolutifs, plus souvent désignés comme cladogrammes

ou arbres phylogénétiques. Dans cette représentation, deux taxons, ou deux ensembles de taxons issus d'une même dichotomie, seront désignés comme des groupes-frères. Le point où s'accomplit cette dichotomie est appelé un nœud et représente l'ancêtre commun hypothétique des taxons situés en aval. L'ensemble de l'arbre est censé décrire la succession des événements de spéciations survenus au cours de l'histoire du groupe. La proximité plus ou moins grande de deux taxons dans l'arbre peut donc être interprétée comme une estimation de la proximité de leur parenté évolutive. Dans le cas de l'étude des relations hôte-parasite, la comparaison des arbres phylogénétiques peut permettre d'évaluer l'importance des phénomènes de coévolution. Par exemple, si les arbres respectifs des hôtes et des parasites ont des topologies iden-



- Optimisation des événements de codivergence ou de cophylogénie avec cospéciation
- ↓ Transfert d'un parasite à un hôte non proche parent suivie d'une spéciation du parasite
- Duplication ou spéciation du parasite sans spéciation concomitante de l'hôte
- ⊕ Perte ou absence : toute situation où un parasite n'est pas observé par un hôte
- - → Capture ou événement de cophylogénie sans cospéciation

Figure 2. Principes généraux du fonctionnement du logiciel Treemap. Voir explications dans le texte.

tiques, cela signifie qu'à chacune des dichotomies, c'est-à-dire qu'à chacun des événements de spéciations survenu au cours de l'histoire des hôtes, une spéciation concomitante a affecté l'histoire des parasites. Les arbres des uns et des autres sont donc exactement superposables. Dans ce cas extrême, on parlera de cophylogénie. Dans la pratique, on observera tous les intermédiaires entre cette situation et celle où il n'existe aucune congruence (aucun nœud superposable) entre les deux arbres. Le nombre, ou mieux, le pourcentage de nœuds congruents, peut donc être considéré comme un

moyen d'évaluer la similitude entre deux arbres.

Le logiciel TreeMap

Le logiciel TreeMap, développé par PAGE (1994), permet d'automatiser la comparaison des arbres. Son fonctionnement est explicité sur la Figure 2.

TreeMap permet de comparer deux arbres, soit en les représentant en vis-à-vis comme sur la figure 2a, soit en les superposant comme sur les figures 2b, 2c et 2d. En bas de la figure sont également représentés un certain nombre de

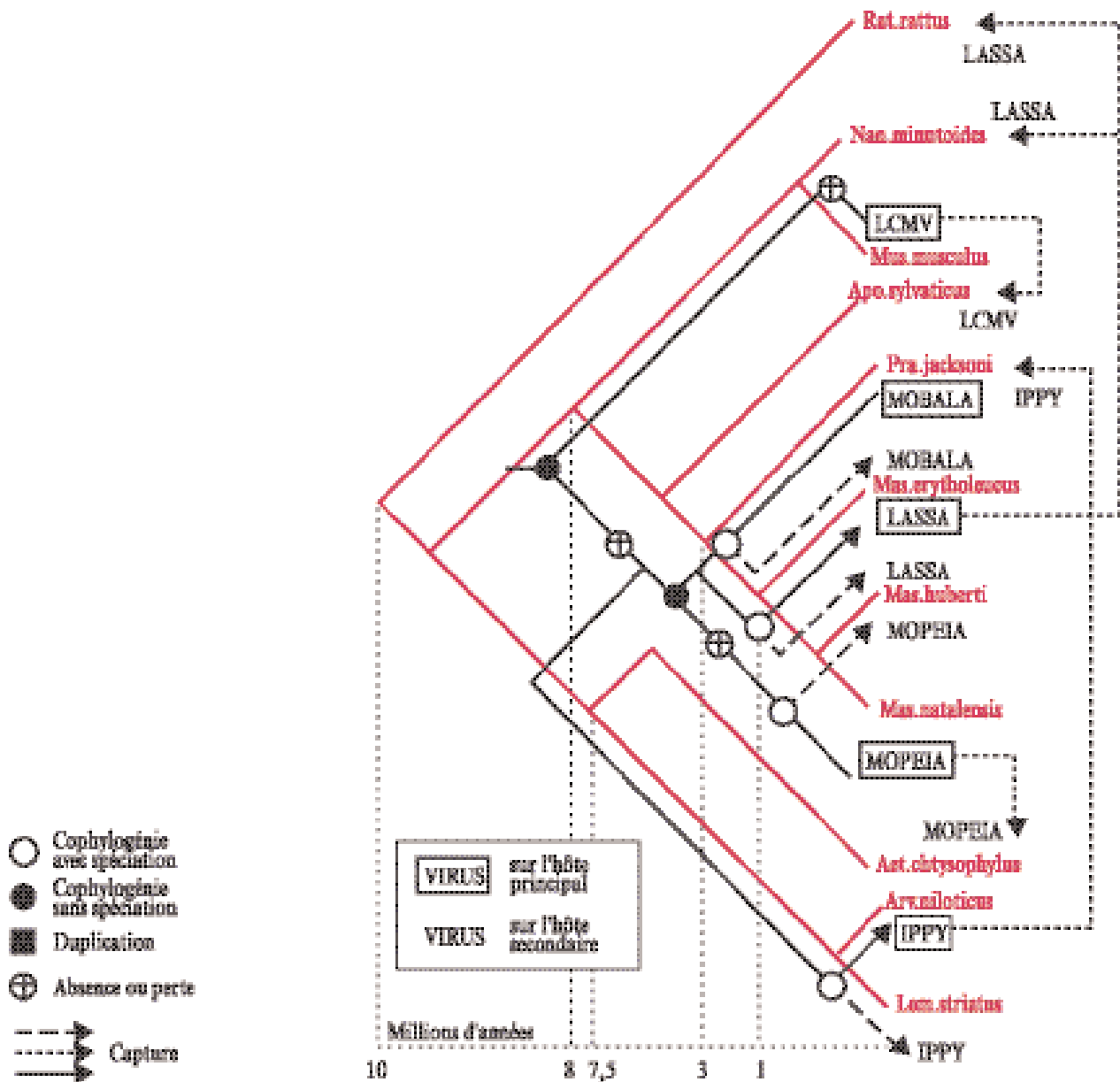


Figure 3. Représentation de l'un des deux scénarios les plus parcimonieux obtenus en comparant la phylogénie des virus avec celle de leurs hôtes principaux ou secondaires. L'échelle, en millions d'années, représente les temps de divergence des différentes lignées hôtes d'après CHEVRET et al. (1994) et DUCROZ et al. (1998). Abréviations: Rat.=Rattus, Nan.=Nannomys, Apo.=Apodemus, Pra.=Praomys, Mas.=Mastomys, Aet.=Aethomys, Arv.=Arvicanthis, Lem.=Lemniscomys.

symboles graphiques, chacun représentant un type d'événement évolutif particulier. TreeMap, en combinant ces symboles, propose des scénarios évolutifs hypothétiques.

En (a) est représentée la situation la plus simple que l'on puisse rencontrer : l'arbre des hôtes (en rouge) et celui des parasites (en noir) n'ont que trois branches. Les deux arbres diffèrent par la position des taxons B et B' : chez les hôtes, B est le groupe-frère de C ; chez les parasites, B' est le groupe-frère de A'. Il en résulte que les nœuds basaux de l'arbre sont congruents, ce que TreeMap indique sur le diagramme en faisant apparaître un cercle noir. En revanche les nœuds incluant B ou B' ne sont pas congruents. Les figures (b) et (d) montrent comment on peut tenter de réconcilier les arbres de la figure (a). En (b), on fait l'hypothèse qu'un parasite de la lignée A' a pu être capturé par un hôte de la lignée B ; le parasite ayant réussi à s'installer durablement s'est trouvé isolé génétiquement de sa lignée souche ; il en a résulté un événement de spéciation et la présence chez B d'un parasite B' plus proche génétiquement de A' que de C'. La figure (d) propose un scénario plus complexe permettant d'expliquer la situation décrite sur la figure (a) : on suppose qu'après l'installation des parasites chez l'ancêtre commun de A, B et C, est survenu dans la lignée parasitaire un événement de duplication, c'est-à-dire une spéciation dans la lignée parasitaire sans spéciation concomitante des hôtes ; les espèces parasites résultant de cet événement représentent donc potentiellement deux lignées parasitaires se développant parallèlement chez les mêmes hôtes ; le résultat de cette situation, si aucun événement nouveau ne survenait, est décrit sur la figure (c) avec la présence simultanée chez les hôtes A, B et C de deux parasites appartenant au même groupe, A' et A'' chez A, B' et B'' chez B, C' et C'' chez C, mais la situation observée, telle qu'elle est décrite en (a), n'implique qu'un seul parasite chez chacun des hôtes. Pour expliquer cette situation il faut faire des hypothèses supplémentaires : celle de la perte ou de l'absence de parasites dans certaines lignées. On aboutit ainsi au diagramme représenté en 2(d).

Le diagramme figuré en 2e décrit une situation différente. Ici, le même parasite est rencontré chez des espèces hôtes distinctes, mais proches parentes : elles sont en position de groupes-frères sur l'arbre. À l'inverse de la situation précédente, ce sont cette fois-ci les hôtes qui ont fait une spéciation sans spéciation concomitante des parasites. On peut expliquer cette observation de deux façons différentes. Soit le parasite était présent chez l'ancêtre commun des hôtes B et C, et il s'est maintenu chez leurs descendants, soit le parasite C' est un parasite spécifique du taxon C, capturé par le taxon B chez lequel il s'est maintenu sans se modifier.

• RÉSULTATS

Une recherche exhaustive effectuée avec le logiciel TreeMap permet d'obtenir dix scénarios différents. Tous ces scénarios ont en commun d'admettre le même nombre d'événements de cophylogénie avec cospéciation (2), ou sans

cospéciation (4). Ils diffèrent par le nombre d'événements des autres catégories (capture, duplication ou perte), que chacun d'eux inclut. Ces différences n'affectent pas les traits principaux de l'histoire des hôtes et des parasites. Aussi, seul est représenté sur la Figure 3 le scénario le plus parcimonieux, c'est-à-dire celui qui nécessite le plus faible nombre d'événements, et donc d'hypothèses. Sur la Figure 3, l'arbre des rongeurs est figuré en rouge, l'arbre des virus en noir.

Le scénario de la Figure 3 suppose deux événements de cophylogénie avec cospéciation à la base de l'arbre. Le premier d'entre eux isole la lignée LCMVpaléarctique (dont l'hôte principal est *Mus musculus*, la souris domestique), de la lignée MOBALA-LASSA-MOPEIA, exclusivement africaine, (dont les hôtes principaux appartiennent tous au complexe *Praomys/Mastomys*). Entre ces deux événements, une capture permet le transfert des virus à des rongeurs du complexe *Arvicanthis/Lemniscomys*. Le second événement de cospéciation est à l'origine de la différenciation et de la dispersion des virus au sein du complexe *Praomys/Mastomys*.

À l'intérieur de ce complexe, les mêmes rongeurs sont alternativement désignés comme les hôtes principaux de certains virus, puis les hôtes secondaires de virus appartenant à des espèces voisines. La présence des virus chez les hôtes est interprétée, soit comme le résultat d'un événement de cophylogénie sans cospéciation (cercles blancs), soit comme un transfert horizontal (une capture) n'aboutissant pas à une spéciation du virus (flèches en pointillés longs). Un événement semblable explique le transfert du virus IPPY d'*Arvicanthis niloticus* à *Lemniscomys striatus*. La présence de certains virus chez des hôtes très éloignés phylogénétiquement de leurs hôtes principaux, est interprétée comme le résultat d'une série de transferts, qui sont figurés par des flèches en pointillés courts sur le diagramme.

• DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Dans le scénario de la Figure 3, la distribution des virus parmi leurs hôtes est principalement expliquée par des événements de cophylogénie avec ou sans spéciation concomitante des virus. Ce scénario est compatible avec l'hypothèse de "coévolution diffuse" décrite plus haut.

Le diagramme de la Figure 3 indique que les événements de cophylogénie sans spéciation sont presque tous rencontrés au sein des espèces de l'ensemble *Praomys/Mastomys* et de leurs virus spécifiques. Il est intéressant de rapprocher ce résultat des observations suivantes. Dans leur travail établissant les relations de parenté des arénavirus, BOWEN *et al.*, (1997) remarquent qu'au sein du complexe MOBALA-LASSA-MOPEIA, les différences génétiques observées entre des souches attribuées à la même espèce virale, mais collectées chez des hôtes différents, sont parfois aussi importantes que celles observées ailleurs entre des espèces virales différentes. Parallèlement, les études menées au Muséum sur le groupe *Praomys/Mastomys* permettent de considérer comme très probable que certaines espèces de ce groupe sont

en fait des complexes d'espèces jumelles et doivent par conséquent être subdivisées en plusieurs espèces distinctes. Ainsi, aux parties de l'arbre des virus où l'on peut supposer une diversité spécifique plus importante, correspondent des zones équivalentes dans l'arbre des hôtes. Ces observations renforcent l'hypothèse de la coévolution dont, dans l'état actuel de nos connaissances, l'importance pourrait avoir été sous-évaluée. Elles suggèrent en même temps qu'il existe en Afrique, une plus grande variété d'arénavirus que celle que nous reconnaissons actuellement. Elles permettent d'autre part de considérer que le groupe *Praomys/Mastomys* a pu jouer un rôle clef dans la diversification des Arenaviridae en Afrique.

Le scénario de la Figure 3 montre que deux catégories d'hôtes secondaires peuvent être distinguées : ceux qui sont proches phylogénétiquement des hôtes principaux et ceux qui ne le sont pas. À la lumière de ce qui précède, la caractérisation de certains de ceux appartenant à la première caté-

gorie comme des hôtes secondaires doit peut-être être ré-examinée. Chez les hôtes secondaires de la deuxième catégorie l'origine la plus probable de l'infestation est une transmission croisée. La transmission croisée à des hôtes éloignés témoigne de perturbations dans l'écologie habituelle du virus et possiblement dans celle de ses hôtes habituels. Ces périodes de perturbations pourraient également coïncider avec celles durant lesquelles le virus "émerge" et devient pathogène pour les humains.

Sur la Figure 3 sont donnés les repères chronologiques, en million d'années, qui sont fournis par les données paléontologiques concernant les rongeurs. Le schéma obtenu montre que les Arenaviridae parasitaient probablement les Murinae avant leur dispersion en Afrique. Cela pourrait signifier que l'origine de ces virus doit être recherchée hors de ce continent, éventuellement en Asie, d'où les Muroidea sont originaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ARATA AA, GRATZ NG (1975) The structure of rodent faunas associated with arenaviral infections. *Bull. World Health Organ.* **52**, 621-627.
- ARATA AA., CHAMSA H., FARHANG-AZAD A, MESCERJAKOVA O, NERONOV V, SAIDI S (1973) First detection of tularemia in domestic and wild mammals in Iran. *Bull. World Health Organ.* **49**, 597-603.
- BOWEN MD, PETERS CJ, NICHOL ST (1997) Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Mol. Phylogenet. Evol.* **8**, 301-316.
- CHEVRET P, GRANJON L, DUPLANTIER JM, DENYS C, CATZEFLIS F (1994) Molecular phylogeny of the *Praomys* complex (Rodentia: Murinae): a study based on DNA/DNA hybridization experiments. *Zool. J. Linnean Soc.* **112**, 425-442.
- CHILDS E, PETERS CJ (1993); Ecology and epidemiology of arenaviruses and their hosts. in SALVATO MS, editor. The Arenaviridae, New York, Plenum, 331-384.
- DUCROZ JF, VOLOBOUEV V, GRANJON L (1998) A molecular perspective on the systematics and evolution of the genus *Arvicanthis* (Rodentia, Muridae): inferences from Complete Cytochrome b Gene Sequences. *Mol. Phylogenet. Evol.* **10**, 104-117.
- GONZALEZ JP (1986) Les arénavirus d'Afrique : un nouveau paradigme d'évolution. *Bull. Inst. Pasteur*, **84**, 67-85.
- GONZALEZ JP, DUPLANTIER JM (1999) The arenavirus and rodent co-evolution process: a global view of a theory. In : SALUZZO JF, DODET B, éditeurs. *Emergence and control of rodent-borne viral diseases*. Proceedings of the "Emerging diseases" meeting, Annecy, France, 28-31 october 1998. Paris : Elsevier, 1- 283.
- GONZALEZ JP, McCORMICK JB (1987) Essai sur un modèle de co-évolution entre arénavirus et rongeurs. *Mammalia*, **50**, 425-438.
- HUGOT JP, GONZALEZ JP, DENYS C (2001) Evolution of the Old World Arenaviridae and their Rodent Hosts : Generalized Host-Transfer or Association by Descent ? *MEEGID*, **2**, 1-8 .

- JOHNSON KM, WEBB PA, JUSTINES G (1973) Biology of Tacrabe-complex viruses. In: LEHMANN-GRUBE F, editor. *Lymphocytic Choriomeningitis Virus and Other Arenaviruses*. Berlin: Springer-Verlag, 241-258.
- KILEY M.P, SWANEPOEL R, MITCHELL SW, LANGE JV, GONZALEZ JP, McCORMICK JB (1986) Serological and biological evidence that Lassa-complex arenavirus are widely distributed in Africa. *Med. Microbiol. Immunol.*, **175**, 161-163.
- McCORMICK JB, WEBB PA, KREBS JW, JOHNSON KM, SMITH ES (1987) A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa Fever. *J. Infect. Dis.*, **155**, 437-444.
- PAGE RDM (1994) Maps between trees and cladistic analysis of historical association among genes, organisms and areas. *Syst. Biol.*, **43**, 58-77.
- PAGE RDM (1995) Parallel phylogenies: reconstructing the history of host-parasite assemblages. *Cladistics* **10**, 155-173.
- SKINNER HN, KNIGHT EH (1979) The potential of Syrian hamsters and other small animals as reservoirs of lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Small Anim. Pract.*, **20**, 145-161.