

Rétrovirus et pathologie comparée

Retroviruses and comparative pathology

Jean-François MORNEX, Yahia CHEBLOUNE,
Caroline LEROUX et Jean-Luc CADORE⁽¹⁾
(communication présentée 18 décembre 2003)

RÉSUMÉ

Les rétrovirus sont des virus à ARN qui infectent et sont susceptibles de rendre malade l'homme et l'animal. Les infections rétrovirales des petits ruminants et des équidés ont des caractéristiques communes : lorsqu'il existe un diagnostic sérologique, des animaux infectés peuvent être séronégatifs ; les animaux infectés ne sont pas toujours malades ; l'infection et la maladie peuvent être reproduits expérimentalement. Au total, les rétrovirus animaux, en particulier des petits ruminants et des équidés, sont une cause de maladies spontanées, transmissibles chez ces animaux et peuvent être utilisés comme modèle de plusieurs maladies humaines.

Mots-clés : rétrovirus, petits ruminants, ovins, caprins.

SUMMARY

Retroviruses are RNAviruses that infect and can induce disease in humans and animals. Retroviral infections in small ruminants and horses share common features: when serology is available, infected animals can be seronegative; infected animals inconstantly develop disease; infection and disease can be experimentally induced. Animal retroviruses are a cause of spontaneous diseases, transmissible among animals and model systems of human diseases.

Key words: retroviruses, small ruminants, sheep, goat.

(1) UMR754 INRA/ENVL/UCBL « Rétrovirus et pathologie comparée ». Université Claude Bernard 50 avenue Tony Garnier F-69366 Lyon Cedex 07. France

• INTRODUCTION

Les rétrovirus sont des virus à ARN qui infectent et sont susceptibles de rendre malade l'homme et l'animal (LEGASTELOIS *et al.*, 1996). Le genre rétrovirus comprend sept familles dont les alpharétrovirus (responsables en particulier de leucémies chez les poulets), les bêtarétrovirus et les lentivirus (VAN REGENMORTEL *et al.*, 2000). Leur génome de petite taille permet néanmoins d'exprimer des gènes de structure, des activités enzymatiques nécessaires à la réplication du virus (figure 1). Le cycle rétroviral est caractérisé par plusieurs étapes conduisant de l'infection à la production de particules rétrovirales (figure 2). Les deux familles responsables de maladies chez les mammifères sont les lentivirus, dont le principal est HIV1 chez l'homme, et les bêtarétrovirus.

• LES MALADIES RÉTROVIRALES CHEZ LES PETITS RUMINANTS ET LES ÉQUIDÉS.

Dans le domaine agronomique et vétérinaire, ces maladies s'expriment plus particulièrement chez les petits ruminants et les équidés. Les lentivirus des petits ruminants représentent une famille de rétrovirus apparentés (LEROUX *et al.*, 1995 ; KARR *et al.*, 1996 ; CASTRO *et al.*, 1999) infectant soit la chèvre (on parle alors de virus de l'arthrite et de l'encéphalite caprine ou CAEV), soit le

mouton (on parle alors de virus Visna-Maedi ou VMV). En France, plus du tiers des ovins et près de la moitié des caprins sont infectés par les lentivirus des petites ruminants ; il existe un diagnostic sérologique. Les manifestations cliniques sont des arthrites, une atteinte nerveuse (encéphalite caprine ou Visna chez le mouton), une pneumopathie interstitielle diffuse (Maedi chez les ovins) (PEPIN *et al.*, 1998). Enfin l'atteinte mammaire est constante et joue un rôle dans la transmission du virus dont la voie principale est le lait et le colostrum. L'infection lentivirale du cheval présente des manifestations cliniques distinctes avec des épisodes récurrents de fièvre et thrombopénie, le virus est à transmission vectorielle (tabanidés) (LEROUX C *et al.*, *Vet. Res.* in press). Comme les lentivirus des petits ruminants et FIV chez le chat (CADORE *et al.*, 1997), le virus de l'anémie infectieuse équine est responsable d'une pneumopathie interstitielle. Au total, les lentivirus sont responsables de lésions similaires d'une espèce à l'autre (LEGASTELOIS *et al.*, 1996). La seule particularité est la présence d'un déficit immunitaire chez les primates infectés par SIV ou HIV, chez le chat infecté par FIV. L'adénocarcinome ovin est un cancer pulmonaire transmissible associé à l'infection par la forme exogène d'un bêtarétrovirus (Jaagsiekte sheep retrovirus, JSRV) (MORNEX *et al.*, 2003). Il se manifeste cliniquement par l'écoulement abondant de sécrétions mucoïdes par les nasaux. Il n'existe pas actuellement de diagnostic clinique. Comme beaucoup de rétrovirus, il existe une contrepartie endogène (endogenous sheep retrovirus ou ESRV). Sa fréquence est méconnue mais cette maladie semble endémique dans certaines régions françaises. Les infections rétrovirales des petits ruminants et des équidés ont des caractéristiques communes : lorsqu'il existe un diagnostic sérologique, des animaux infectés peuvent être séronégatifs ; les animaux infectés ne sont pas toujours malades ; l'infection et la maladie peuvent être reproduits expérimentalement.

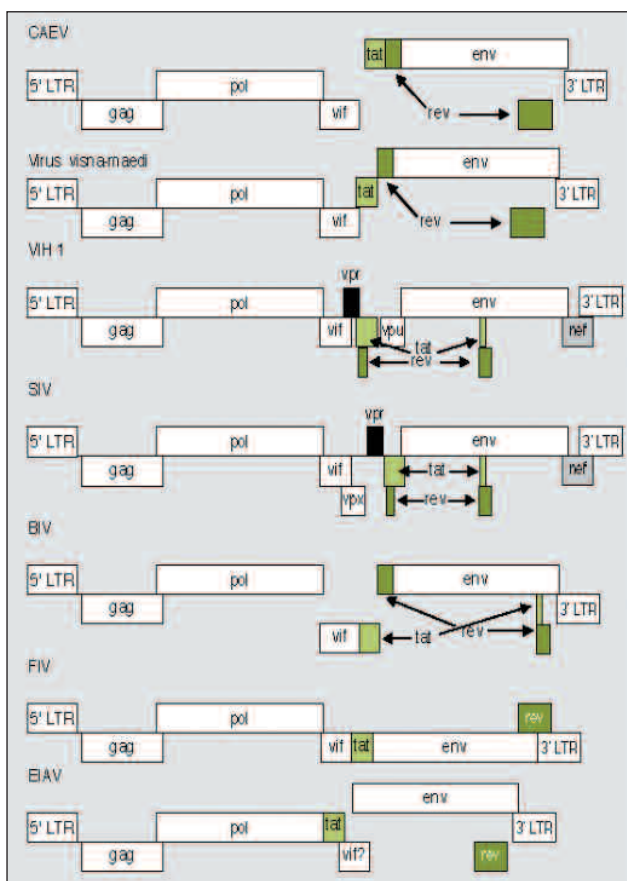


Figure 1 : Organisation génique des lentivirus (in LEGASTELOIS *et al.*, 1996). Copyright Cahiers de l'Agriculture.

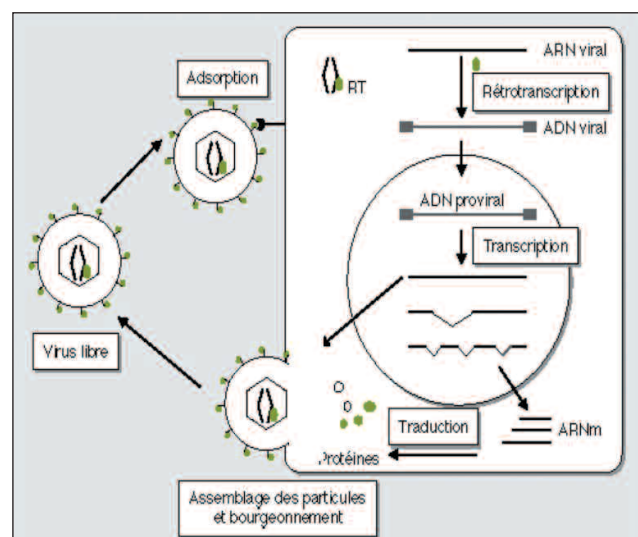


Figure 2 : Cycle cellulaire des rétrovirus (in LEGASTELOIS *et al.*, 1996). Copyright Cahiers de l'Agriculture.

- **PASSAGE INTERSPÉCIFIQUE DES LENTIVIRUS**

Les lentivirus sont capables de passages interspécifiques. Cela a été montré entre ovins et caprins (KARR *et al.*, 1996). Surtout le principal passage interspécifique pour ce qui concerne l'homme a été la succession de sept passages entre 1914 et 1941 du chimpanzé et du singe vert africain de SIV conduisant à l'établissement respectivement des infections par HIV1 et HIV2 (KORBER *et al.*, 2000). Le passage entre petits ruminants domestiques et sauvages de CAEV est possible naturellement et expérimentalement, conduisant alors à l'établissement d'une infection cliniquement différente (GUIGUEN *et al.*, 2000). Par contre, le passage de CAEV chez l'homme semble impossible en raison de l'absence de capacité d'affecter les cellules humaines (MSELLI-LAKHAL *et al.*, 2000). De même l'infectabilité par ce virus de cellules porcines est inconstante, tandis que l'infectabilité de cellules bovines est possible et surtout que l'infection *in vivo* de bovins peut être établie conduisant néanmoins à une infection abortive (MORIN, 2003). Comme pour l'ensemble des rétrovirus, le franchissement de la barrière d'espèce est aisé lorsque les espèces sont proches et généralement difficile lorsque les espèces sont éloignées (MORNEX, 2000).

- **RÔLE DES GÈNES RÉGULATEURS ET ACCESSOIRES DES LENTIVIRUS**

Le génome des lentivirus est caractérisé par la présence de cadres de lecture supplémentaires par rapport aux rétrovirus simples. La fonction des produits de ces gènes est souvent mal connue. C'est ainsi que le gène tat de CAEV a été nommé en raison de son organisation génique ; en fait le produit de ce gène n'a pas une fonction de type tat comme les lentivirus des primates, c'est-à-dire qu'il n'a pas d'effet sur le niveau de réplication du virus (VILLET *et al.*, 2003a) ; il induit surtout l'arrêt des cellules en phase G2 du cycle cellulaire, fonction classiquement reconnue pour les gènes vpr des lentivirus des primates (VILLET *et al.*, 2003b). De même le rôle de plusieurs des gènes régulateurs ou accessoires des lentivirus des primates est mal connu. Il est généralement étudié *in vitro* dans des conditions forcément artificielles. Il ne peut que rarement être étudié *in vivo* en particulier chez le singe. La plupart des systèmes d'étude analysent simultanément l'infection des macrophages et des lymphocytes, puisque HIV et SIV infectent ces deux populations cellulaires. A l'opposé, les lentivirus des petits ruminants n'infectent pas les lymphocytes et n'infectent que les monocytes et les macrophages. Des constructions génétiques basées sur CAEV peuvent exprimer les gènes régulateurs ou accessoires des lentivirus des primates. Il s'agit alors de virus n'infectant que les macrophages et les monocytes, permettant d'étudier les effets indirects sur les populations lymphocytaires (BOUZAR *et al.*, 2003). Les lentivirus des petits ruminants s'avèrent alors un outil important pour l'étude des mécanismes de l'infection par HIV.

- **L'ADÉNOCARCINÔME PULMONAIRE OVIN EST ASSOCIÉ À UN RÉTROVIRUS**

L'adénocarcinome pulmonaire ovin est un cancer transmissible associé au rétrovirus JSRV (Jaagsiekte Sheep Retrovirus). Une forme apparentée à ce rétrovirus existe de façon endogène dans le génome des ovins et des caprins. Un mécanisme de carcinogénèse potentiel pourrait être lié à l'insertion dans le génome normal de la forme exogène rétrovirale. Pour déterminer les sites d'intégration, il a d'abord été déterminé la localisation de la forme endogène de JSRV (ESRV). Le génome ovin normal en comporte une vingtaine de copies (CARLSON *et al.*, 2003). Le virus JSRV est constamment associé aux lésions d'adénocarcinome pulmonaire ovin. Il n'existe pas à ce jour de test diagnostique de l'infection par ce virus.

- **JSRV POURAIT COMPORTER UN NOUVEL ONCOGÈNE**

Les mécanismes de carcinogénèse habituels (activation d'oncogènes, inactivation d'anti-oncogènes) ne sont pas mis en œuvre au cours de l'adénocarcinome pulmonaire ovin ; de même, il existe un taux de réplication faible des cellules cancéreuses qui sont principalement des pneumocytes de type 2 (LEROUX *et al.*, manuscrit en préparation). À côté de la mutagénèse insertionnelle déjà évoquée, la carcinogénèse pourrait être due au produit d'un gène à fonction inconnue appelé X de JSRV. Ce gène conservé au sein des isolats de JSRV est exprimé, sa structure et sa fonction sont en cours de caractérisation.

- **POURQUOI S'INTÉRESSER AUX RÉTROVIRUS ANIMAUX**

Les rétrovirus animaux induisent, lorsqu'ils rendent les animaux malades, des symptômes cliniques (arthrite, pneumonie, anémie). Les animaux malades sont réformés, les animaux infectés et leurs produits (sperme, ovocytes...) (LAMARA *et al.*, 2001; LAMARA *et al.*, 2002) sont susceptibles de limitation à l'exportation lorsqu'ils proviennent d'animaux séropositifs. Ces différentes observations ont conduit à la mise en place en France de deux plans de contrôle ou d'éradication de CAEV d'abord, puis de VMV. Leur efficacité est actuellement l'objet de controverses. Il existe une demande industrielle dans le domaine de la reproduction assistée et du diagnostic (pour EIAV et JSRV). La demande sociétale est claire en ce qui concerne la qualité du lait et du passage interspécifique. Dans ce contexte, la veille scientifique est une obligation en raison de la perspective d'utilisation de vecteur lentiviraux (LOIS *et al.*, 2002) et de xénogreffe (MORNEX, 2000). Enfin, les éleveurs sont demandeurs de conseils dans le domaine de la conduite d'élevage soit pour la conduite d'élevage, soit pour la reconstitution de troupeaux en cas d'éradication VMV et CAEV, soit pour la conduite à tenir vis-à-vis de la faune sauvage. Cet ensemble d'observations a conduit dans le cadre de l'action COST à organiser une conférence de consensus à l'automne 2002 portant sur le contrôle des

infections lentivirales des petits ruminants (PEPIN *et al.*, manuscrit soumis). Enfin les maladies rétrovirales animales sont de bons modèles de pathologie humaine (MORNEX, 2003). L'arthrite de la chèvre infectée par CAEV est proche de la polyarthrite rhumatoïde, la pneumopathie interstitielle du mouton infectée par VMV est proche des pneumopathies interstitielles diffuses humaines et surtout l'adénocarcinome pulmonaire ovin est similaire à une maladie humaine appelée cancer bronchiolo-alvéolaire

(figures 3 et 4 ; (MORNEX *et al.*, 2003). La capacité d'infecter spontanément les phagocytes mononucléés sans infecter les lymphocytes au cours de l'infection par CAEV permet d'étudier spécifiquement le rôle de certains gènes accessoires des lentivirus des primates (SIV et HIV). Au total les rétrovirus animaux en particulier des petits ruminants et des équidés, sont une cause de maladies spontanées, transmissibles chez ces animaux et un modèle de plusieurs maladies humaines.

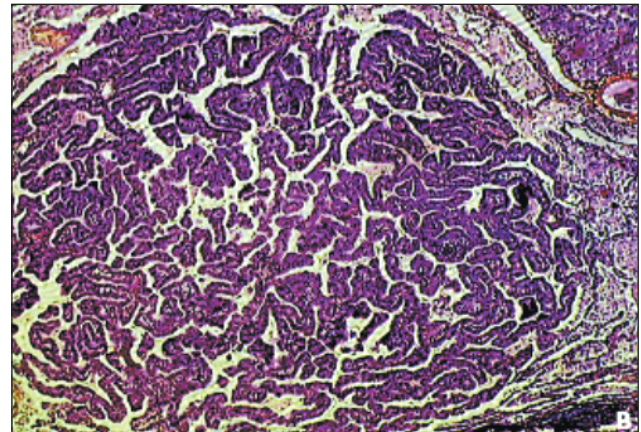
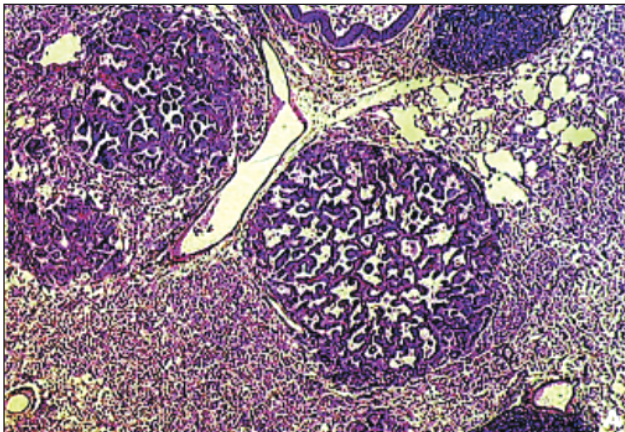


Figure 3 : Aspect tomodensitométrique.

A) Mouton atteint d'un adénocarcinome pulmonaire ovin : opacités parenchymateuses diffuses.

B) Cancer bronchioloalvéolaire pulmonaire humain avec des opacités parenchymateuses alvéolaires. (in MORNEX, 2003).

©Revue du Patricien.

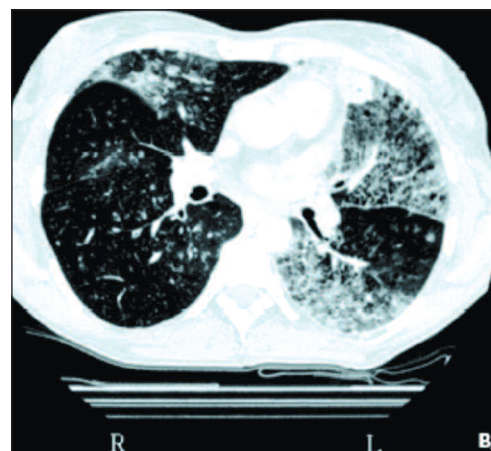
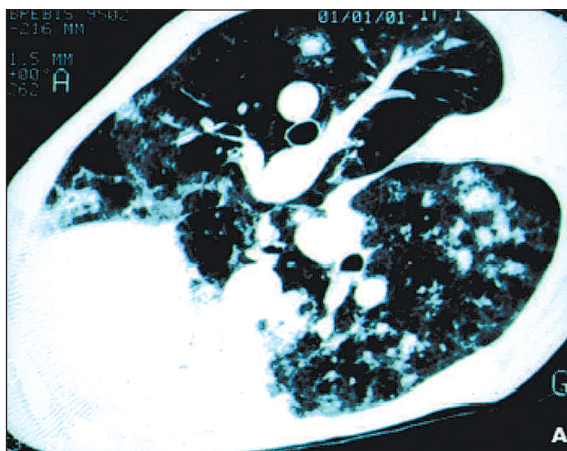


Figure 4: Aspect microscopique.

A) Adénocarcinome pulmonaire ovin avec prédominance de lésions bronchioloalvéolaires.

B) Nodule de cancer bronchioloalvéolaire pulmonaire humain. (in MORNEX, 2003).

©Revue du Patricien.

Virus	Hôte	Pathologie
EIAV	Cheval	Fièvres récurrentes, anémie, amaigrissement
VMV	Mouton	Pneumonie, arthrite
CAEV	Chèvre	Arthrite, mammite, encéphalite
BIV	Bovins	Aucun
BIV	Bœuf de Bali	Immunodéficience
FIV	Chat	Immunodéficience, amaigrissement
SIV	Singe	Immunodéficience, amaigrissement, encéphalite, pneumonie, gastroentéropathie
HIV Type I et II	Homme	Immunodéficience, amaigrissement, encéphalite, pneumonie, gastroentéropathie

Tableau 1 : Lentivirus et pathologies associées (in LEGASTELOIS *et al.*, 1996).

REMERCIEMENTS

Les travaux de l'UMR 754 INRA/ENVL/UCBL sont soutenus financièrement par l'INRA, le Ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'aménagement rural à travers l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, le Ministère de la recherche à travers l'Université Claude Bernard Lyon 1, le Ministère de l'environnement, les actions CRAFT et COST de la Communauté Européenne, l'ANVAR, les Comités Départementaux du Rhône, de la Loire, de la Drôme et de l'Ardèche de la Ligue Nationale contre le cancer, la Région Rhône-Alpes, les Haras Nationaux et l'Institut de l'Élevage

BIBLIOGRAPHIE

- BOUZAR AB, GUIGUEN F, MORIN T, VILLET S, FORNAZERO C, GARNIER C, GALLAY K, GOUNEL F, FAVIER C, DURAND J, BALLEYDIER S, MORNEX JF, NARAYAN O, CHEBLOUNE Y (2003) Specific G2 arrest of caprine cells infected with a caprine arthritis encephalitis virus expressing vpr and vpx genes from simian immunodeficiency virus. *Virology*, **309**, 41-52.
- CADORE JL, STEINER-LAURENT S, GREENLAND T, MORNEX JF, LOIRE R (1997) Interstitial lung disease in feline immunodeficiency virus (FIV) infected cats. *Res. Vet. Sci.*, **62**, 287-288.
- CARLSON J, LYON M, BISHOP J, VAIMAN A, CRIBIU E, MORNEX JF, BROWN S, KNUDSON D, DEMARTINI J, LEROUX C (2003) Chromosomal distribution of endogenous Jaagsiekte sheep retrovirus proviral sequences in the sheep genome. *J. Virol.*, **77**, 9662-9668.
- CASTRO RS, GREENLAND T, LEITE RC, GOUVEIA A, MORNEX JF, CORDIER G (1999) Conserved sequence motifs involving the tat reading frame of Brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and visna-maedi virus. *J. Gen. Virol.*, **80** (Pt 7), 1583-1589.
- GUIGUEN F, MSELLI-LAKHAL L, DURAND J, DU J, FAVIER C, FORNAZERO C, GREZEL D, BALLEYDIER S, HAUSMANN E, CHEBLOUNE Y (2000) Experimental infection of Mouflon-domestic sheep hybrids with caprine arthritis-encephalitis virus. *Am. J. Vet. Res.*, **61**, 456-461.
- KARR BM, CHEBLOUNE Y, LEUNG K, NARAYAN O (1996) Genetic characterization of two phenotypically distinct North American ovine lentiviruses and their possible origin from caprine arthritis-encephalitis virus. *Virology*, **225**, 1-10.
- KORBER B, MULDOON M, THEILER J, GAO F, GUPTA R, LAPEDES A, HAHN BH, WOLINSKY S, BHATTACHARYA T (2000) Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*, **288**, 1789-1796.
- LAMARA A, FIENI F, MSELLI-LAKHAL L, TAINURIER D, CHEBLOUNE Y (2001) Efficient replication of caprine arthritis-encephalitis virus in goat granulosa cells. *Virus Res.*, **79**, 165-172.
- LAMARA A, FIENI F, MSELLI-LAKHAL L, CHATAGNON G, BRUYAS JF, TAINURIER D, BATTUT I, FORNAZERO C, CHEBLOUNE Y (2002) Early embryonic cells from in vivo-produced goat embryos transmit the caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Theriogenology*, **58**, 1153-1163.
- LEGASTELOIS I, LEROUX C, LEVREY H, MORNEX JF (1996) Bases moléculaires des maladies liées aux lentivirus. *Cahiers Agriculture*, **5**, 89-98.
- LEROUX C, VUILLERMOZ S, MORNEX JF, GREENLAND T (1995) Genomic heterogeneity in the pol region of ovine lentiviruses obtained from bronchoalveolar cells of infected sheep from France. *J. Gen. Virol.*, **76** (Pt 6), 1533-1537.
- LOIS C, HONG EJ, PEASE S, BROWN EJ, BALTIMORE D (2002) Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors. *Science*, **295**, 868-872.
- MORIN T, GUIGUEN F, BOUZAR BA, VILLET S, GREENLAND T, GREZEL D, GOUNEL F, GALLAY K, GARNIER C, DURAND J, ALOGNINOUBA T, MSELLI-LAKHAL L, MORNEX JF, CHEBLOUNE Y (2003) Clearance of a productive lentivirus infection in calves experimentally inoculated with caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Virol.*, **77**, 6430-6437.
- MORNEX JF (2000) Rétrovirus endogènes porcins et xenotransplantation. *Pathol. Biol.* (Paris), **48**, 395-398.
- MORNEX JF (2003) Le mouton, modèle de pathologie pulmonaire humaine. *Rev. Prat.*, **53**, 241-244.
- MORNEX JF, THIVOLET F, DE LAS HERAS M, LEROUX C (2003) Pathology of human bronchioloalveolar carcinoma and its relationship to the ovine disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **275**, 225-248.
- MSELLI-LAKHAL L, FAVIER C, LEUNG K, GUIGUEN F, GREZEL D, MIOSSEC P, MORNEX JF, NARAYAN O, QUERAT G, CHEBLOUNE Y (2000) Lack of functional receptors is the only barrier that prevents caprine arthritis-encephalitis virus from infecting human cells. *J. Virol.*, **74**, 8343-8348.
- PEPIN M, VITU C, RUSSO P, MORNEX JF, PETERHANS E (1998) Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.*, **29**, 341-367.
- VAN REGENMORTEL MHV FC, BISHOP DHL, CARSTENS EB, ESTES MK, MAYO MA, MCGEOCH DJ, PRINGLE CR, WICNER RB (2000) *Virus taxonomy San Diego: Academic Press*.
- VILLET S, FAURE C, BOUZAR BA, MORIN T, VERDIER G, CHEBLOUNE Y, LEGRAS C (2003a) Lack of trans-activation function for Maedi Visna virus and Caprine arthritis encephalitis virus Tat proteins. *Virology*, **307**, 317-327.
- VILLET S, BOUZAR BA, MORIN T, VERDIER G, LEGRAS C, CHEBLOUNE Y (2003b) Maedi-visna virus and caprine arthritis encephalitis virus genomes encode a Vpr-like but no Tat protein. *J. Virol.*, **77**, 9632-9638.