

HERPÈSVIRUS DE PRIMATES

PRIMATE HERPESVIRUSES

Par Vincent LACOSTE¹

(Communication présentée le 3 novembre 2011)

RÉSUMÉ

Les herpesvirus de primates appartiennent tous à la famille des *Herpesviridae* dans l'ordre des *Herpesvirales*. Ils se répartissent au sein des trois sous-familles *Alpha*, *Beta* et *Gamma*. À ce jour, huit herpesvirus ont été identifiés chez l'homme et tous, à l'exception de l'herpesvirus humain 7, possèdent au moins un homologue simien. Bien que souvent très fragmentaire, la description, ces dernières années, de nombreux virus à partir de différentes espèces de primates non-humains de l'ancien et du nouveau monde a permis de développer des hypothèses de co-évolution avec leurs hôtes. Ces études démontrent que la plupart, sinon toutes les espèces de primates non humains, peuvent être infectées par un ou plusieurs herpesvirus. L'étude plus approfondie d'autres virus montre qu'ils possèdent de nombreuses propriétés en commun avec leurs homologues appartenant au même genre : une organisation génétique colinéaire, un répertoire de gènes quasi à l'identique, un profil d'expression similaire, ainsi que les mêmes modes de transmission et une pathogénicité proche. D'autres virus de primates non humains restent très certainement à identifier. Quant à ceux qui ne sont pour le moment que partiellement caractérisés, ils méritent d'être plus amplement étudiés.

Mots-clés : *Herpesviridae*, Primates, diversité, évolution, transmission.

SUMMARY

Primate herpesviruses belong to the family of Herpesviridae within the Herpesvirales order, and count three subfamilies: alpha, beta, and gamma. To date, eight herpesviruses have been identified in humans, and all, except for human herpesvirus 7, have at least one simian counterpart. Though often very fragmentary, the description in recent years of numerous viruses from various Old and New World non-human primates has led to hypotheses of co-evolution between the viruses and their hosts. These studies demonstrate that most, if not all nonhuman primates can be infected with one or several herpesviruses. Further studies of other viruses showed that they share numerous properties with their counterparts in the same genus: a collinear genetic organization, an almost identical gene repertoire, a similar expression profile, as well as the same modes of transmission, and a close pathogenicity. There are most certainly other herpesviruses of nonhuman primates still to be identified, and further studies should also be performed on those that are currently only partially characterized.

Keywords : *Herpesviridae*, Primates, diversity, evolution, transmission.

(1) Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes, Institut Pasteur de la Guyane, 23 avenue Pasteur, BP6010, 97306 Cayenne cedex.
Tel. : + 594 594 29 58 17 Fax : + 594 594 29 31 37 Email : vlacoste@pasteur-cayenne.fr

ACRONYMES

CalHV-3 :	Callitrichine herpesvirus 3	McHV-1 :	Macacine herpesvirus 1
CeHV-9 :	Cercopithecine herpesvirus 9	MfusRHV :	Rhadinovirus du macaque japonais (<i>M. fuscata</i>)
CeHV-15 :	Cercopithecine herpesvirus 15	PNH :	Primates non humains
EBV :	Virus d'Epstein-Barr	RFHVMm :	Virus de la fibromatose rétro-péritonéale du Macaque rhésus (<i>M. mulatta</i>)
HCMV :	Cytomégalovirus humain	RFHVMn :	Virus de la fibromatose rétro-péritonéale du Macaque à queue-de-cochon (<i>M. nemestrina</i>)
HHV-6 :	Herpèsvirus humain 6	RV-1 :	Rhadinovirus group 1
HHV-7 :	Herpèsvirus humain 7	RV-2 :	Rhadinovirus group 2
HHV-8 :	Herpèsvirus humain 8	SIV :	Virus de l'immunodéficience simienne
HSV-1 :	Herpès simplex de type 1	SVV :	Virus de la varicelle simienne
HSV-2 :	Herpès simplex de type 2	VZV :	Virus de la varicelle et du zona
HVA :	Herpèsvirus ateles		
HVS :	Herpèsvirus saimiri		
ICTV :	Comité international de taxonomie des virus		

INTRODUCTION

La classification des herpèsvirus a récemment été mise à jour par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV pour *International Committee on Taxonomy of Viruses*) aboutissant à la création de l'ordre des *Herpesvirales* (Davison *et al.* 2009). Cet ordre comprend plusieurs centaines d'espèces virales, identifiées à partir d'un large spectre d'hôtes allant des invertébrés aux mammifères en passant par les amphibiens et les reptiles. Il se divise en trois familles, trois sous-familles et 17 genres. L'actuelle famille des *Herpesviridae* ne comprend plus maintenant que les virus de mammifères, d'oiseaux et de reptiles, alors que la nouvelle famille des *Alloherpesviridae* est constituée des virus de poissons et de grenouilles et que celle des *Malacoherpesviridae* est composée d'un virus de mollusque. Les virus de cet ordre partagent tous un même type de morphologie, certaines propriétés biologiques clés et un mode de répllication commun. Ce sont des virus enveloppés à ADN linéaire double brin. Leur génome, composé de plus de cent mille paires de bases, est enfermé à l'intérieur d'une capsidie icosaédrique protégée par une enveloppe. La taille d'un virion est de l'ordre de 100 à 300 nm.

Les connaissances acquises relatives aux herpèsvirus de primates sont colossales. De ce fait, seuls certains aspects tels que leur diversité, modes de transmission, pathogénicité, relations évolutives, organisations génétiques sont abordés dans ce manuscrit. De plus, ne pouvant être exhaustif, afin d'étayer certaines des parties traitées, la sous-famille des *Gamma-herpesvirinae*, qui est actuellement la plus étudiée, est plus largement décrite.

DIVERSITÉ VIRALE DES HERPÈSVIRUS DE PRIMATES

Les herpèsvirus de primates appartiennent tous à la famille des *Herpesviridae*. Ils se répartissent au sein des trois sous-familles : *Alpha-herpesvirinae*, *Beta-herpesvirinae* et *Gamma-herpesvirinae*.

À ce jour, huit herpèsvirus ont été identifiés chez l'homme :

- trois *Alpha-herpesvirinae* : les herpès simplex de type 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) qui appartiennent au genre des *Simplexvirus*, ainsi que le virus de la varicelle et du zona (VZV) qui, lui, appartient au genre *Varicellovirus* ;
- trois *Beta-herpesvirinae* dont le cytomégalovirus (HCMV), genre *Cytomegalovirus* et les herpèsvirus humains 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7), appartenant au genre des *Roseolovirus* ;
- et enfin deux *Gamma-herpesvirinae* : le virus d'Epstein-Barr (EBV), appartenant au genre des *Lymphocryptovirus*, et l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8), genre *Rhadinovirus*.

Des homologues simiens de chacun des virus humains, à l'exception de l'HHV-7, ont été identifiés dans la plupart des espèces de primates testées. On dénombre ainsi plusieurs dizaines de virus de primates non humains. Cependant, seule une petite partie est officiellement reconnue par l'ICTV (**tableau 1**). Ceci est dû au fait que la plupart de ces virus ne sont que partiellement caractérisés et ne remplissent pas les critères de l'ICTV. En effet, alors qu'historiquement les premiers herpèsvirus de primates ont d'abord été mis en évidence par des approches sérologiques avant d'être observés en microscopie électronique, la disponibilité de nouvelles techniques moléculaires basées sur l'amplification génique (PCR), associée au développement de nouveaux outils informatiques, a abouti à l'explosion du nombre de séquences herpèsvirales identifiées. L'approche développée par l'équipe de Tim Rose, utilisant des amorces consensus dégénérées déterminées par le programme CODE-HOP (pour *Consensus DEgenerate Hybrid Oligonucleotide Primer*) ciblant le gène de l'ADN polymérase, gène parmi les plus conservés au sein des herpèsvirus, a ainsi permis la caractérisation « fragmentaire », par différentes équipes de recherche, au cours des 15 dernières années, de dizaines de virus (Rose *et al.* 1997; Ehlers *et al.* 2003; Rose, 2005; Leendertz *et al.* 2009; Lacoste *et al.* 2010).

F	sF	Dénomination usuelle		Dénomination officielle (ICTV)		Hôte naturel		
		Genre	Nom	Acronyme	Nom		Acronyme	
Herpesviridae	alpha	<i>Simplex virus</i>		Herpes simplex virus type 1	HSV-1	<i>Human herpesvirus 1</i>	HHV-1	Homme
		Herpes simplex virus type 2	HSV-2	<i>Human herpesvirus 2</i>	HHV-2	Homme		
		Herpes B	BV	<i>Macacine herpesvirus 1</i>	McHV-1	Macaque		
		Simian agent 8	SA8	<i>Cercopithecine herpesvirus 2</i>	CeHV-2	Singe vert		
		Herpesvirus papio 2	HVP-2	<i>Papiine herpesvirus 2</i>	PaHV-2	Babouin		
		Herpesvirus saimiri 1	HVS-1	<i>Saimiriine herpesvirus 1</i>	SaHV-1	Singe écureuil		
		Herpesvirus ateles 1	HVA-1	<i>Ateline herpesvirus 1</i>	AtHV-1	Singe araignée		
	<i>Varicellovirus</i>		Varicella-zoster virus	VZV	<i>Human herpesvirus 3</i>	HHV-3	Homme	
	Simian varicella virus	SVV	<i>Cercopithecine herpesvirus 9</i>	CeHV-9	?			
	<i>Cytomegalovirus</i>		Human CMV	HCMV	<i>Human herpesvirus 5</i>	HHV-5	Homme	
	African green monkey CMV	AgmCMV	<i>Cercopithecine herpesvirus 5</i>	CeHV-5	Singe vert			
	Rhesus monkey CMV	RhCMV	<i>Macacine herpesvirus 3</i>	McHV-3	Macaque			
	Chimpanzee CMV	ChCMV	<i>Panine herpesvirus 2</i>	PnHV-2	Chimpanzé			
	<i>Roseolovirus</i>		Human herpesvirus 6	HHV-6	<i>Human herpesvirus 6</i>	HHV-6	Homme	
Human herpesvirus 7	HHV-7	<i>Human herpesvirus 7</i>	HHV-7	Homme				
gamma	<i>Lymphocryptovirus</i>		Epstein-Barr virus	EBV	<i>Human herpesvirus 4</i>	HHV-4	Homme	
	Herpesvirus papio	HVP	<i>Papiine herpesvirus 1</i>	PaHV-1	Babouin			
	African green monkey LCV	AgmLCV	<i>Cercopithecine herpesvirus 14</i>	CeHV-14	Singe vert			
	Rhesus LCV	RhLCV	<i>Macacine herpesvirus 4</i>	McHV-4	Macaque			
	Chimpanzee LCV	ChLCV	<i>Panine herpesvirus 1</i>	PnHV-1	Chimpanzé			
	Herpesvirus pongo	HV pongo	<i>Pongine herpesvirus 2</i>	PoHV-2	Orang outan			
	Gorilla LCV	GorLCV	<i>Gorilline herpesvirus 1</i>	GoHV-1	Gorille			
	Marmoset LCV		<i>Callitrichine herpesvirus 3</i>	CalHV-3	Ouistiti			
	<i>Rhadinovirus</i>		Human herpesvirus 8	HHV-8	<i>Human herpesvirus 8</i>	HHV-8	Homme	
	Herpesvirus saimiri	HVS	<i>Saimiriine herpesvirus 2</i>	SaHV-2	Singe écureuil			
Herpesvirus ateles	HVA	<i>Ateline herpesvirus 2</i>	AtHV-2	Singe araignée				
Herpesvirus ateles	HVA	<i>Ateline herpesvirus 3</i>	AtHV-3	Singe araignée				
Rhesus rhadinovirus	RRV	<i>Macacine herpesvirus 5</i>	McHV-5	Macaque				

Tableau 1 : Herpèsvirus de primates. Ne figurent dans ce tableau que les herpèsvirus officiellement reconnus dans le dernier rapport de l'ICTV (Davison et al. 2009). F : Famille, sF : sous-famille, CMV : Cytomegalovirus, LCV : Lymphocryptovirus.

Alpha-herpesvirinae

Le premier virus de primate non humain (PNH) appartenant au genre des *Simplexvirus* a été découvert au début des années 1930 dans des circonstances tragiques. De fait, peu de temps après avoir été mordu à la main par un macaque rhesus apparemment sain, un chercheur mourut d'une encéphalomyélite aiguë (Gay & Holden, 1933). Le virus isolé de ce patient fut appelé « virus B » ou encore herpès B. Ce nom est toujours d'utilisation courante. Le nom donné à ce virus par l'ICTV est *Macacine herpesvirus 1* (McHV-1). A la fin des années 1950, plusieurs autres virus proches des herpès simplex humains et de l'herpès B ont été identifiés chez les singes de l'ancien et du nouveau monde ainsi que chez les grands singes (Malherhe & Harwin, 1958; Holmes et al. 1964). Aucun de ces derniers virus ne semble être dangereux pour l'homme. Sept virus de primate, en comptant

les HSV-1 et HSV-2, sont actuellement reconnus par l'ICTV en tant qu'espèce virale appartenant au genre des *Simplexvirus* (tableau 1).

Au sein du genre *Varicellovirus*, l'homologue simien du VZV humain est le virus SVV pour Simian Varicella Virus. Selon la classification de l'ICTV, la dénomination officielle de ce virus est *Cercopithecine herpesvirus 9* (CeHV-9). Ce virus a été isolé en 1967 chez un singe vert africain (*Chlorocebus aethiops*) (Clakson et al. 1967). D'autres isolats ont, par la suite, été décrits chez différentes espèces de macaques (*Macaca fascicularis*, *M. fuscata*, *M. mulatta*, *M. nemestrina*) ou chez le patas (*Erythrocebus patas*) (McCarthy et al. 1968; Blakely et al. 1973). Cependant, l'accumulation de données a montré que ces virus, initialement considérés comme des entités virales, étaient très proches voire identiques, avec un degré de variabilité correspondant à

COMMUNICATION

des isolats d'un même virus. L'hôte naturel du SVV n'est toujours pas connu.

Beta-herpesvirinae

Le virus prototype des *Cytomegalovirus* est le virus humain HCMV ou HHV-5. Son premier homologue simien a été identifié en 1957 chez un singe vert d'Afrique (Malherhe & Harwin, 1957). Puis, au début des années 1970, des études sérologiques ont montré que de nombreuses espèces de primates de l'ancien monde ainsi que certaines du nouveau monde devaient être infectées par des virus proches du HCMV (Minamishima *et al.* 1971). Seuls trois de ces virus (ceux du singe vert, du macaque rhésus et du chimpanzé), en plus du virus humain, sont actuellement reconnus par l'ICTV (**tableau 1**). Cinq virus (de babouin, singe écureuil et singe de nuit) sont en attente d'être reconnus en tant qu'espèce et d'autres enfin ne sont encore que trop partiellement caractérisés pour être inclus dans la classification. Il est vraisemblable que la plupart des espèces de primates soient porteuses d'un virus de type CMV. Cependant, l'étude de la diversité des CMV de primate, comme celle des *Roseolovirus*, ne semble que peu susciter l'intérêt des équipes de recherche et des financeurs pour que le champ d'investigation s'étende de nouvelles découvertes.

Concernant les *Roseolovirus* (HHV-6 et HHV-7 chez l'homme), les données sont très préliminaires. De fait, alors qu'une étude sérologique, menée à la fin des années 1980, suggérait l'existence d'homologues de l'HHV-6 chez un certain nombre d'espèces de PNH (chimpanzés, gorilles, macaques, babouins, ...), ce n'est qu'en 2005 qu'une première séquence de virus proches de l'HHV-6, issus de chimpanzés communs de trois sous-espèces, a été publiée (Higashi *et al.* 1989; Lacoste *et al.* 2005). Par ailleurs, aucune séquence d'homologue simien de l'HHV-7 n'est à ce jour disponible dans les bases de données, ni décrite dans la littérature.

Gamma-herpesvirinae

Le virus d'Epstein-Barr a été découvert en 1964 à partir de cultures cellulaires provenant de biopsies de lymphome de Burkitt (Epstein *et al.* 1964). Ce virus, dont le réservoir est strictement humain, est le premier gammaherpèsvirus à avoir été identifié. Dès le début des années 1970, l'infection naturelle par des virus proches de l'EBV, classés dans le genre des *Lymphocryptovirus* ou gamma-1-herpèsvirus, a été mise en évidence par sérologie chez toutes les espèces de PNH de l'ancien monde (Catarrhiniens) étudiées (singes verts, babouins, macaques, chimpanzés communs, gorilles, orangs-outans, gibbons) (Kalter *et al.* 1972; 1973). Bien que connus de longue date, il a néanmoins fallu attendre la publication en 2003 d'une étude portant sur l'identification de nouveaux homologues simiens de l'EBV pour obtenir les premières séquences partielles de la plupart de ces virus (Ehlers *et al.* 2003). L'absence de réactions sérologiques croisées chez les PNH du nouveau monde (Platyrrhiniens) avait amené certains auteurs à suggérer que les *Lymphocryptovirus* présentaient un spectre d'hôtes uniquement

restreint aux hommes et aux PNH de l'ancien monde. Cette théorie a cependant été remise en cause au début des années 2000 suite à l'identification de séquences proches de l'EBV, tout d'abord chez le ouistiti (CalHV-3 pour Callitrichine herpesvirus 3), puis chez d'autres espèces de PNH du nouveau monde (singe écureuil, atèle, singe hurleur, ...) (Ramer *et al.* 2000; de Thoisy *et al.* 2003; Ehlers *et al.* 2003; Ehlers *et al.* 2010). On dénombre aujourd'hui une cinquantaine de virus de PNH proches de l'EBV, dont sept reconnus par l'ICTV.

L'herpèsvirus saïmiri (HVS) est le prototype des gamma2-herpèsvirus ou *Rhadinovirus*. Ce virus a été originellement isolé du sang d'un singe écureuil (Melendez *et al.* 1968). Un autre rhadinovirus, très proche de l'HVS, l'herpèsvirus atèle (HVA) a, lui, été isolé en 1972 chez des singes araignées (Melendez *et al.* 1972). Pendant plus de vingt ans, ces deux virus de PNH du nouveau monde ont été les seuls représentants du genre des *Rhadinovirus* confortant l'hypothèse selon laquelle la diversification des PNH du nouveau et de l'ancien monde avait entraîné la diversification des *Gammaherpesvirinae* en deux genres. La découverte de l'HHV-8 en 1994 a non seulement permis de remettre en cause cette théorie, mais a aussi ouvert la voie à un large champ d'investigations portant sur l'identification d'homologues simiens du virus humain (Chang *et al.* 1994). Six virus proches de l'HHV-8 ont ainsi été caractérisés chez les macaques de différentes espèces, deux chez les singes verts d'Afrique, deux chez les mandrills et drills, trois chez les chimpanzés communs, un chez le gorille des plaines, un chez le babouin ainsi qu'un chez le gibbon (Damania & Desrosiers, 2001). Ces études démontrent ainsi que la plupart sinon toutes les espèces de PNH peuvent être infectées par un Gamma-herpèsvirus.

GÉNOME, GÈNES ET PROFIL D'EXPRESSION

Le génome des herpèsvirus est composé d'une molécule d'ADN double brin de 125 à plus de 230 kpb ayant un contenu en GC variant de 32 à 75% en fonction de l'espèce virale (Pellett & Roizman, 2006). Linéaire au sein du virion, le génome viral se retrouve sous forme épisomale en de multiples copies dans le noyau de la cellule infectée, voire même intégré (EBV). Le génome de tout herpèsvirus est constitué d'une région unique (*i.e.* non répétée) et de séquences répétées internes ou terminales, directes ou inversées. L'arrangement de ces séquences répétées résulte en un certain nombre de structures génomiques différentes (**figure 1**). La structure génomique est similaire entre les virus appartenant au même genre mais sensiblement différente entre les genres. Les deux brins de l'ADN génomique sont codants, cependant pas sur la totalité de leur séquence. Le génome des herpèsvirus est constitué de 70 à plus de 200 phases de lecture ouverte en fonction de l'espèce virale, ainsi que de microARNs en nombre variable d'une espèce à l'autre et d'ARNs non codants de fonction inconnue. Une quarantaine de gènes, arrangés en blocs au nombre de six, sont conservés entre les différents virus de primates (**figure 2**). Les gènes conservés

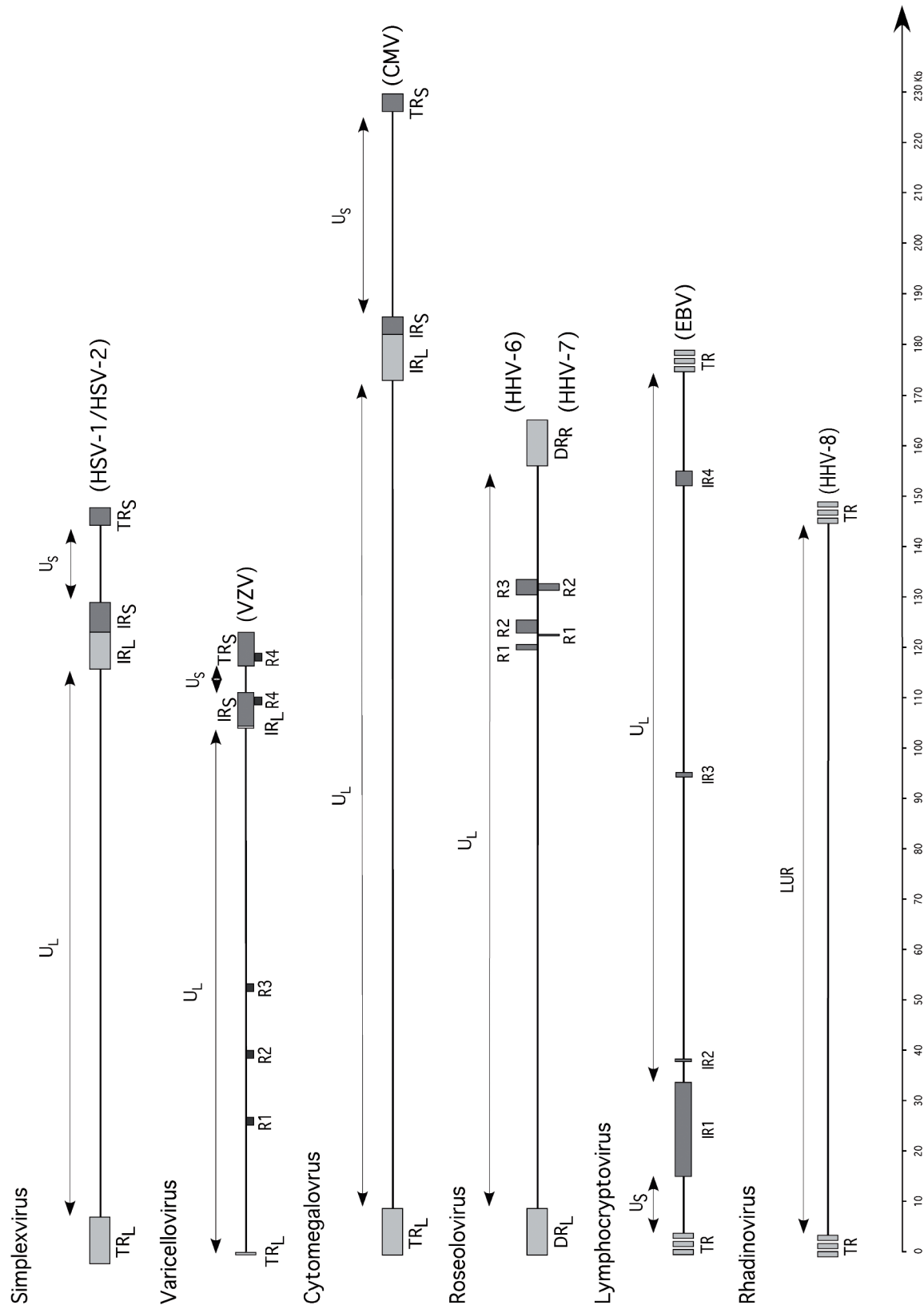


Figure 1 : Illustration simplifiée de la structure génomique des herpesvirus de primates. Représentation linéaire du génome des virus des différents genres représentés ici par les virus humains. La région codante de la plupart de ces virus est scindée en deux régions US et UL (pour Unique small et large) par des régions répétées internes (IR pour Internal repeat) de taille variable. Le génome des rhadinovirus est constitué d'une région unique centrale (LUR pour long unique region) contenant toutes les phases ouvertes de lecture flanquée à ses extrémités par des régions répétées terminales (TR).

COMMUNICATION

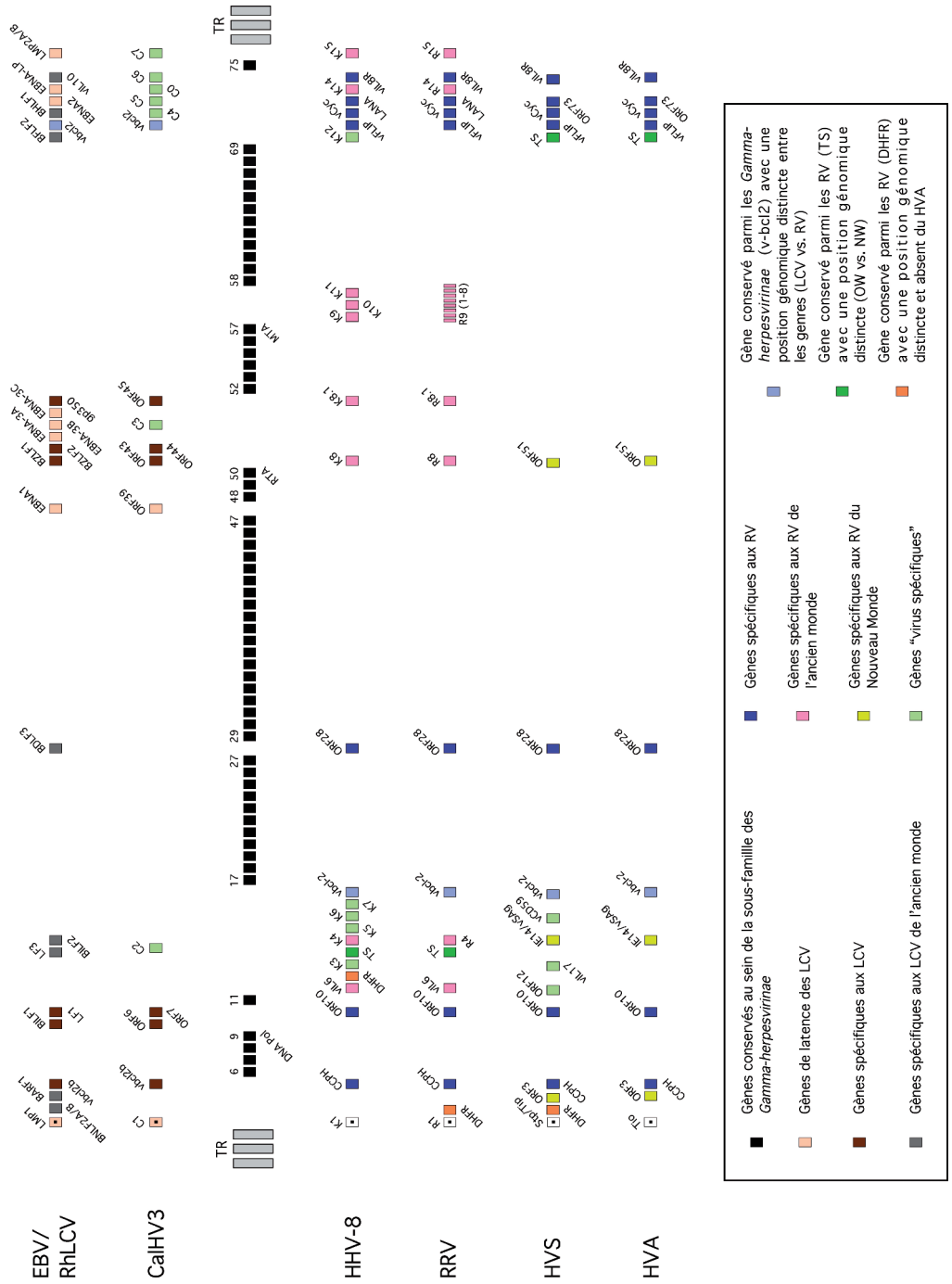


Figure 2 : Organisation séquentielle du génome des différents Gammaherpesvirinae. Chaque gène est représenté par un carré sans notion de taille du gène ni d'orientation. Le génome de chaque virus correspond à la somme des gènes qui lui sont spécifiques ou spécifiques à son genre (identifiés par le nom du virus sur la gauche de la figure) plus les blocs de gènes conservés au sein de la sous-famille (représentés par les blocs de gènes en noirs flanqués des TR sur la ligne centrale). Les génomes de l'EBV et du RhLCV possédant un répertoire de gènes identique sont représentés sur la même ligne. Les numéros des gènes au niveau des blocs de gènes conservés suivent la nomenclature adoptée pour l'HVS. Pour chaque virus, les gènes en vert clair correspondent aux gènes spécifiques de l'espèce virale. Les gènes à l'extrémité gauche du génome viral identifiés par un point noir correspondent aux homologues positionnels possédant tous une activité transformante. Les gènes couleur saumon au niveau de l'EBV/RhLCV correspondent aux gènes de latence. Les gènes en marron sont spécifiques du genre des Lymphocryptovirus alors que les gènes en gris sont spécifiques des LCV de primates de l'ancien monde (EBV/RhLCV). Les gènes en bleu foncé correspondent aux gènes conservés au sein des Rhadinovirus possédant la même localisation génomique alors que le gène en vert (TS : thymidylate synthase) est conservé dans le genre mais présente une localisation génomique variable (Ancien Monde vs. Nouveau Monde) tout comme DHFR (en orange) qui n'est parfois pas présent chez l'HVA. Les gènes en rose sont spécifiques des Rhadinovirus de l'ancien monde alors que les gènes en jaune sont spécifiques des Rhadinovirus du nouveau monde. Le gène en bleu clair (v-bcl2) est conservé au sein de la sous-famille, mais ne possède pas la même localisation génomique entre les lymphocryptovirus et les rhadinovirus. (Figure modifiée d'après Lacoste et al., 2010).

au sein d'un bloc conservent généralement le même ordre et la même orientation mais l'arrangement des blocs n'est conservé qu'entre virus appartenant au même genre. Ces gènes codent généralement des protéines de capsides, d'autres impliquées dans les mécanismes de réplication de l'ADN ou encore d'empaquetage. Ceci renforce le point de vue selon lequel, en dépit de leur diversité génétique, ces virus conservent les mêmes stratégies de réplication. Enfin, ces blocs de gènes conservés au sein de la famille sont séparés par des blocs de gènes spécifiques de la sous-famille, voire de l'espèce virale (**figure 2**). Parmi ces gènes spécifiques, un certain nombre code des homologues de gènes cellulaires qui ont été acquis au cours de l'évolution à partir du génome de l'hôte. Ce sont les rhadinovirus qui possèdent le plus grand nombre d'homologues de gènes cellulaires au sein de leur génome. Les protéines codées par ces gènes doivent mimer la fonction de leur « équivalent » cellulaire facilitant ainsi l'évasion virale vis-à-vis de la réponse immunitaire ou d'autres mécanismes de défense de l'hôte. Par ailleurs, certains de ces homologues de gènes cellulaires présentent des propriétés de transformation *in vitro*.

Une des caractéristiques de l'infection à herpèsvirus réside en leur capacité à établir une infection latente chez l'hôte naturel leur permettant de persister tout au long de la vie de l'hôte. Au cours de la phase de latence, le génome viral persiste sous forme épisomale dans les cellules infectées et seul un petit nombre de gènes viraux sont exprimés. L'autre caractéristique est leur capacité à se réactiver. Le profil d'expression des gènes diffère alors. Au cours de la phase lytique, l'expression des gènes viraux est régulée temporellement de façon précise. Ils sont exprimés de manière consécutive, en cascade, pour aboutir à la production de nouvelles particules virales. Les premiers exprimés sont les gènes très précoces, suivis des gènes précoces, puis tardifs. L'expression des gènes tardifs ne se fait qu'une fois le génome viral répliqué. Alors que les gènes très précoces et précoces codent des protéines impliquées dans la réplication et l'activation des gènes tardifs, ces derniers codent majoritairement des protéines structurales nécessaires à l'assemblage des virions.

Propriétés génomiques des lymphocryptovirus

Si l'on prend l'exemple des lymphocryptovirus, le génome des virus de PNH présentent une organisation génomique colinéaire à celle de l'EBV avec des degrés variables d'homologie de séquence (Heller *et al.* 1981; 1982). Ainsi, le degré d'homologie de séquences entre l'EBV et les herpèsvirus de chimpanzé, babouin, orang-outan et gorille se situe entre 35 et 45 %. D'autre part, les lymphocryptovirus de PNH de l'ancien monde présentent un répertoire de gènes viraux similaire à celui de l'EBV suggérant que ces virus ont évolué à partir d'un ancêtre commun. En effet, des homologues de la plupart des gènes de latence de l'EBV ont été décrits chez ces lymphocryptovirus simiens. Cependant, bien que les mécanismes fonctionnels des gènes de latence soient bien conservés, ce sont ces gènes, associés à la transformation cellulaire, qui montrent la divergence

de séquence la plus importante avec l'EBV. Par la suite, le séquençage complet du génome du Cercopithecine herpesvirus 15 (CeHV-15), infectant les macaques rhésus, a montré que ce virus possède un répertoire de gènes identique à celui de l'EBV (**figure 2**) (Rivailler *et al.* 2002a). Les gènes lytiques sont bien conservés, présentant de 70 à 95 % d'identité avec leurs homologues du virus humain. Quant au virus CalHV-3, isolé du ouistiti à toupet blanc, l'analyse de son génome a révélé qu'il présente des différences importantes, en dépit de propriétés biologiques proches, par rapport à l'EBV et aux lymphocryptovirus de PNH de l'ancien monde, y compris au niveau des gènes impliqués dans la transformation et la pathogenèse virale (**figure 2**) (Rivailler *et al.* 2002b). Le génome de CalHV-3 code au moins sept gènes qui lui sont uniques et qui ne présentent pas d'homologie de séquence avec un gène cellulaire ou viral. Dans l'ensemble, ces gènes semblent être des précurseurs de certains gènes de l'EBV. En effet, ils possèdent la même position génomique, présentent le même profil transcriptionnel, les mêmes structures protéiques secondaires et les mêmes propriétés fonctionnelles *in vitro*. À l'opposé, CalHV-3 ne semble pas posséder d'homologues à 14 gènes retrouvés dans le génome aussi bien de l'EBV que du CeHV-15. Ces gènes sont spécifiques aux lymphocryptovirus de PNH de l'ancien monde. Ils semblent donc avoir été acquis au cours de l'évolution des lymphocryptovirus après la séparation entre le nouveau et l'ancien monde. Ces gènes ne sont pas essentiels à la réplication virale et à la transformation cellulaire, mais pourraient faciliter l'invasion de l'hôte pendant la phase aiguë, l'évasion pendant la phase chronique, et la réactivation de l'infection préalable à l'infection de nouveaux hôtes. Ces gènes dits « accessoires » pourraient expliquer les différences biologiques observées entre les virus du nouveau et de l'ancien monde (Rivailler *et al.* 2002b; Fogg *et al.* 2005). Enfin, ces données suggèrent que le lymphocryptovirus CalHV-3 serait un virus plus primitif que l'EBV, ne possédant pas un certain nombre de gènes viraux acquis lors de l'évolution des lymphocryptovirus de l'ancien monde.

Propriétés génomiques des rhadinovirus

Les séquences complètes de cinq rhadinovirus de primates, ceux infectant les singes écureuils, singes araignées, macaques rhésus et japonais et l'homme sont disponibles dans les bases de données. Leur analyse a permis d'observer que le génome de ces virus consistait en une longue région unique, contenant tous les gènes viraux, flanquée à ses extrémités de régions répétées terminales riches en GC et de taille variable en fonction du virus (**figures 1 et 2**) (Albrecht *et al.* 1992; Russo *et al.* 1996; Albrecht, 2000). Concernant les virus de primates du nouveau monde, l'HVS et l'HVA sont similaires, toutes les phases codantes de l'HVA étant présentes chez l'HVS. Les pourcentages d'identité au niveau des séquences en acides aminés entre ces deux virus vont de 30,4 à 92,5 % avec une moyenne à 75,1 %. Quant à l'HHV-8, quatre-vingt-dix phases ouvertes de lecture ont été identifiées dont 66 possèdent de fortes homologies de séquences avec celles de l'HVS. (Russo *et al.* 1996; Neipel *et al.* 1997). La similarité entre

les génomes de l'HHV-8 et de RRV (pour Rhesus Rhadinovirus) est quant à elle très élevée et la quasi-totalité des phases ouvertes de lecture de l'HHV-8 possède au moins un homologue dans le virus RRV, à l'exception de certains gènes spécifiques de l'HHV-8. Tous les homologues de gènes cellulaires présentent la même position génomique entre ces deux virus, à l'exception du gène codant la dihydrofolate réductase. Toutes ces données montrent une grande similarité aussi bien au niveau de la structure génomique que du contenu en gènes et, à un moindre niveau, de la conservation des séquences entre les différents rhadinovirus.

RELATIONS ÉVOLUTIVES

Les relations évolutives des membres de la famille des *Herpesviridae* sont de plus en plus étudiées du fait principalement de nouvelles techniques d'analyse phylogénétique mais aussi grâce aux quantités croissantes de séquences d'herpèsvirus (génomiques ou fragmentaires) disponibles (McGeoch *et al.* 1995; McGeoch *et al.* 2006). Toutes les analyses phylogénétiques des séquences nucléotidiques ou protéiques, par différentes approches, à partir des séquences de gènes uniques ou de multiples gènes concaténés, supportent la phylogénie connue des herpèsvirus de primates en trois sous-familles *Alpha*, *Beta* et *Gamma*. Au sein de trois des quatre genres pour lesquels un nombre suffisant de virus de primates a été identifié (*Simplexvirus*, *Cytomegalovirus* et *Rhadinovirus*), trois groupes phylogénétiques majeurs se distinguent correspondant aux virus de grands singes, de singes de l'ancien monde et de singes du nouveau monde. Ces groupes phylogénétiques présentent ainsi un profil d'évolution similaire à celui des hôtes, suggérant une co-évolution virus/hôte (McGeoch, 2001). Concernant les *Lymphocryptovirus*, seuls deux sous-groupes moléculaires tiennent : les virus de PNH du nouveau monde forment un clade monophylétique qui s'oppose au clade des virus de PNH de l'ancien monde (de Thoisy *et al.* 2003; Ehlers *et al.* 2010). Bien que les relations évolutives des *Lymphocryptovirus* de PNH du nouveau monde semblent globalement cohérentes avec celles de leurs hôtes, la phylogénie des virus de PNH de l'ancien monde est plus complexe et ne semble pas suivre un modèle d'« évolution synchrone » entre virus et hôtes (Gerner *et al.* 2004). La différence de taille des branches, donc la distance évolutive, est plus courte pour les virus de primates de l'ancien monde que pour ceux du nouveau monde. De ce fait, l'analyse détaillée des regroupements au niveau de ce sous-groupe est moins bien résolue. Ceci suggère que les LCV de PNH de l'ancien monde auraient une vitesse évolutive plus lente que ceux du nouveau monde ou encore que, sur la base d'une vitesse évolutive constante et similaire entre les virus du nouveau et de l'ancien monde, les LCV du nouveau monde seraient des virus plus « primitifs » que ceux de l'ancien monde (Fogg *et al.* 2005). Afin de pouvoir clarifier les relations évolutives de ces virus, des données de séquence plus importantes (autres espèces étudiées, autres gènes ...) semblent donc indispensables. Enfin, au sein du genre des *Rhadinovirus*, l'identification de deux virus distincts

à partir de la plupart des espèces testées de PNH de l'ancien monde (macaques, singes verts, chimpanzés et mandrills) a abouti à la caractérisation de deux génogroupes distincts, RV-1 et RV-2 (pour *Rhadinovirus group 1 et 2*), dont l'existence a été confirmée d'un point de vue phylogénétique. Ces derniers résultats suggèrent l'existence d'un neuvième herpèsvirus humain qui appartiendrait au génogroupe RV-2 mais qui reste toujours à identifier.

MODES DE TRANSMISSION

Les herpèsvirus se transmettent généralement de façon horizontale à partir de porteurs sains. Ces virus sont excrétés dans les fluides corporels, la salive semblant jouer un rôle majeur dans la transmission virale. Les réactivations intermittentes accompagnées d'excrétion sporadique de virus infectieux jouent un rôle important dans la capacité du virus à diffuser à d'autres hôtes tout en ayant un impact minime chez la personne infectée. La propagation virale dans les communautés simiennes varie d'un virus à l'autre. Elle dépend aussi des conditions de captivité, des caractéristiques comportementales des espèces hôtes et d'autres facteurs. La transmission se fait généralement avant l'âge de deux à trois ans, de la « mère au petit » ou entre juvéniles, par contact direct *via* la salive (Mansfield *et al.* 1999). Il est ainsi communément observé qu'à l'âge adulte la majorité des animaux, en particulier ceux en captivité, soient infectés par différents herpèsvirus. C'est la raison pour laquelle la prévalence des différents herpèsvirus au sein des différentes communautés de primates ne sera pas abordée car la majorité des études traitant de ce sujet l'ont été à partir d'animaux en captivité. Les taux de prévalence varient ainsi largement, allant de cinq à 100%, selon les publications.

Si l'on s'intéresse plus particulièrement au cas des *Lymphocryptovirus*, l'EBV est un virus ubiquitaire dans l'espèce humaine avec plus de 95% de porteurs sains dans la population adulte mondiale. Son infection est acquise précocement dans la vie, surtout par voie salivaire. Les déterminants épidémiologiques de l'infection des PNH par un *Lymphocryptovirus* sont proches de ceux de l'EBV chez l'homme (Wang *et al.* 2001). Les animaux nouveau-nés sont séropositifs du fait du passage des anticorps maternels de la mère au petit. Ils deviennent séro-négatifs dans les quatre à six mois après la naissance, puis la plupart séro-convertisse à nouveau dans l'année, indiquant une forte prévalence de l'infection à LCV (Fujimoto & Honjo, 1991; Jenson *et al.* 2000). Les modes de transmission, la séroconversion de toute la colonie avant l'âge adulte, la réactivation du virus lors de stress ou d'immunosuppression ont bien été décrits chez les babouins (Fujimoto & Honjo, 1991; Jenson *et al.* 2000). De plus, tout indique que la relation hôte/virus des PNH est similaire à celle de l'homme vis-à-vis de l'EBV. En effet, les PNH, comme l'homme, présentent une réponse anticorps tout au long de la vie.

PATHOGÉNICITÉ ET ONCOGÈNESE VIRALE

L'infection par un herpesvirus chez son hôte naturel est généralement inapparente. Cependant, dans un contexte où la réponse immunitaire est compromise, les herpesvirus sont alors responsables d'une forte morbidité et mortalité. Par ailleurs, le risque de développer une maladie augmente de façon dramatique lorsqu'un herpesvirus est transmis à un hôte non naturel. Du fait, en partie, du tropisme cellulaire différent en fonction des virus, le spectre des maladies associées est large, allant de l'éruption cutanée bénigne à des infections du système nerveux central fatales, aux lymphomes. Seuls les virus appartenant à la sous-famille des *Gamma-herpesvirinae* présentent des propriétés oncogènes.

EBV et autres lymphocryptovirus de PNH

L'EBV est associé à un large spectre de maladies bénignes et malignes l'impliquant dans les mécanismes de lymphomagenèse (Rickinson & Kieff, 2001). Par ailleurs, un certain nombre de virus de PNH de l'ancien monde est associé à des lymphomes B ou T spontanés ou associés à une co-infection par un virus de type SIV (pour *Simian Immunodeficiency Virus*) (**tableau 2**). Chez les PNH du nouveau monde, seul le virus CalHV-3 semble être associé à des symptômes cliniques de type lymphomes spontanés à cellules B (Ramer *et al.* 2000; Cho *et al.* 2001).

Rhadinovirus de PNH du nouveau et de l'ancien monde

Les singes écureuils sont infectés de façon naturelle et persistante par l'HVS sans que celui-ci ne provoque de maladie. L'infection par HVS peut cependant s'avérer pathogène chez d'autres espèces de singes. Il peut en effet provoquer des lymphomes T aigus, en moins de deux mois après une infection expérimentale, chez d'autres espèces de PNH du nouveau monde qui ne semblent pas être naturellement infectées par ce virus, comme les tamarins, les ouistitis à toupet blanc ou encore les singes de nuit (Fleckenstein & Desrosiers, 1982). Comme l'HVS, l'herpesvirus atèle, HVA, lui aussi non pathogène chez son hôte naturel, provoque expérimentalement des lymphomes T chez d'autres espèces de PNH du nouveau monde.

Depuis sa découverte, l'HHV-8 est considéré comme l'agent étiologique de toutes les formes clinico-épidémiologiques du sarcome de Kaposi (**tableau 2**) (Chang *et al.* 1994; Schulz, 1998). Ce virus est aussi associé à deux types de proliférations lymphoïdes, le lymphome primitif des séreuses et la maladie de Castleman multicentrique, surtout dans sa forme associée au VIH (Cesarman *et al.* 1995; Soulier *et al.* 1995). Parmi les différents rhadinovirus identifiés chez des PNH de l'ancien monde, seuls les virus de macaques semblent être associés à des maladies. Ainsi, les virus RFHVMm et RFHVMn (pour Retroperitoneal Fibromatosis Herpesvirus from *Macaca mulatta* et *M. nemestrina*) sont associés, chez des animaux co-infectés par un rétrovirus de type D et ayant développé un SIDA, à une maladie proche d'un point de vue morphologique et histologique du sarcome de Kaposi, la fibromatose rétropéritonéale (**tableau 2**) (Rose *et al.* 1997; Bosch *et al.* 1999). Le virus RRV est, lui, associé, chez des macaques co-infectés par le SIV, à un désordre lymphoprolifératif proche de la maladie de Castleman multicentrique (Desrosiers *et al.* 1997). Enfin, le virus MfusRHV (pour *Macaca fuscata* Rhadinovirus) infectant les macaques japonais (*Macaca fuscata*) semble être associé à une maladie démyélinisante spontanée proche de la sclérose en plaque humaine (données non publiées, AY528864). Aucune maladie clinique n'a été associée aux autres *gamma2-herpesvirus* de PNH.

Pathogenèse de l'herpès B

Ce virus mérite un traitement particulier. De fait, il est certainement le plus dangereux des herpesvirus de PNH connus pour l'homme (Elmore & Eberle, 2008). Ce virus, lorsque transmis à l'homme, provoque une maladie du système nerveux central aiguë sévère dont le taux de mortalité chez les patients non traités se situe entre 70 et 80%. Heureusement, les cas de transmission de l'herpès B du singe à l'homme sont très rares et seul une cinquantaine de cas ont été rapportés à ce jour depuis le premier cas identifié en 1932. Or, il est impossible de prévoir l'évolution clinique d'une exposition à l'herpès B. Tout exposition non protégée à un macaque infecté par l'herpès B, en particulier à un macaque rhésus, présente donc le risque de contracter ce virus.

COMMUNICATION

Abréviation	Nom commun (Acronyme officiel)	Date de découverte	Hôte naturel	Maladies associées	
Lymphocryptovirus	EBV	Epstein-Barr Virus (HHV-4)	1964	Homme	Lymphome de Burkitt Mononucléose infectieuse Carcinome du nasopharynx Leucoplasie orale Certains lymphomes non-Hodgkinien Certains lymphomes à cellules T et NK Maladie de Hodgkin Carcinome gastrique
	HVP	Herpesvirus papio (PaHV-1)	1974	Babouins <i>Papio sp.</i>	Lymphome B spontané
	HV pongo	Herpesvirus pongo (PoHV-2)	1977	Orang-outans <i>Pongo sp.</i>	Leucémie myéломocyttaire spontanée
	Cyno EBV	Cynomolgus EBV	1981	Macaque crabier <i>Macaca fascicularis</i>	Lymphome à cellules B chez les macaques infectés par le SIVsm
	RhLCV	Rhesus Lymphocryptovirus (McHV-4)	1986	Macaque rhesus <i>Macaca mulatta</i>	Lymphome à cellules B chez les macaques infectés par le SIVsm
	HVMA	Macaca arctoides herpesvirus	1995	Macaque à face rouge <i>Macaca arctoides</i>	Lymphome à cellules B
	HVMNE	Macaca nemestrina herpesvirus	1999	Macaque à queue de cochon <i>Macaca nemestrina</i>	Lymphome T cutané Mycosis fongoides
	CalHV-3	<i>Callitrichine herpesvirus 3</i> (CalHV-3)	2000	Ouistiti à toupet blanc <i>Callithrix jacchus</i>	Lymphome B spontané
Rhadinovirus	HVS	Herpesvirus Saïmiri (SaHV-2)	1968	Singes écureuils <i>(Saimiri sciureus)</i>	Pas de maladie associée chez l'hôte naturel Lymphome à cellules T chez l'hôte non homologue infecté expérimentalement
	HVA	Herpesvirus Ateles (AtHV-3)	1972	Singes araignées <i>(Ateles spp.)</i>	Pas de maladie associée chez l'hôte naturel Lymphome à cellules T chez l'hôte non homologue infecté expérimentalement
	HHV-8	Human Herpesvirus 8 (HHV-8)	1994	Homme	Sarcome de Kaposi Maladie de Castleman multicentrique Lymphome des cavités
	RFHVMm et RFHVMn	Retroperitoneal Fibromatosis associated Herpesvirus from Macaca mulatta and Macaca nemestrina	1997	Macaques rhesus et à queue de cochon <i>(Macaca mulatta et Macaca nemestrina)</i>	Fibromatose Rétropéritonéale affectant les macaques infectés par un rétrovirus de type D appelé Rétrovirus simien 2 (SRV-2) ayant développé un SIDA
	RRV	Rhesus monkey Rhadinovirus (McHV-5)	1997	Macaques rhesus <i>(Macaca mulatta)</i>	Désordre lymphoprolifératif à cellules B hyperblastiques chez les macaques rhesus infectés par le SIV
	MfusRHV	Macaca fuscata Rhadinovirus	2005	Macaques japonais <i>(Macaca fuscata)</i>	Maladie démyélinisante spontanée (proche de la sclérose en plaque)

Tableau 2 : Gamma-herpèsvirus de primates et maladies associées, majoritairement malignes. Seuls les acronymes des virus officiellement reconnus par l'ICTV sont notés (voir **tableau 1**).

BIBLIOGRAPHIE

- Albrecht, J. C. 2000. Primary structure of the Herpesvirus ateles genome. *J Virol.* 74:1033-1037.
- Albrecht, J. C., Nicholas, J., Biller, D., Cameron, K.R., Biesinger, B., Newman, C., Wittmann, S., Craxton, M. A., Coleman, H., Fleckenstein B. et al. 1992. Primary structure of the herpesvirus saimiri genome. *J Virol.* 66:5047-5058.
- Blakely, G. A., Lourie, B., Morton, W.G., Evans, H.H., Kaufmann, A.F. 1973. A varicella-like disease in macaque monkeys. *J Infect Dis.* 127:617-625.
- Bosch, M. L., Harper, E., Schmidt, A., Strand, K.B., Thormahlen, S., Thouless, M.E., Wang, Y. 1999. Activation in vivo of retroperitoneal fibromatosis-associated herpesvirus, a simian homologue of human herpesvirus-8. *J Gen Virol.* 80 (Pt 2):467-475.
- Cesarman, E., Chang, Y., Moore, P.S., Said, J.W., Knowles, D.M. 1995. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med.* 332:1186-1191.
- Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M.S., Lee, F., Culpepper J., Knowles, D.M., Moore, P.S. 1994. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865-1869.
- Cho, Y., Ramer, J., Rivaille, P., Quink, C., Garber, R.L., Beier, D.R., Wang, F. 2001. An Epstein-Barr-related herpesvirus from marmoset lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:1224-1229.
- Clarkson, M.J., Thorpe, E., McCarthy, K. 1967. A virus disease of captive vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*) caused by a new herpesvirus. *Arch Gesamte Virusforsch.* 22:219-234.
- Damania, B. & Desrosiers, R.C. 2001. Simian homologues of human herpesvirus 8. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356:535-543.
- Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G.S., McGeoch, D.J., Minson, A.C., Pellett, P.E., Roizman, B., Studdert, M.J., Thiry, E. 2009. The order *Herpesvirales*. *Arch Virol.* 154:171-177.
- de Thoisy, B., Poulouen, J.F., Lacoste, V., Gessain, A., Kazanji, M. 2003. Novel gamma-1 herpesviruses identified in free-ranging new world monkeys (golden-handed tamarin [*Saguinus midas*], squirrel monkey [*Saimiri sciureus*], and white-faced saki [*Pithecia pithecia*]) in French Guiana. *J Virol.* 77:9099-9105.
- Desrosiers, R.C., Sasseville, V.G., Czajak, S.C., Zhang, X., Mansfield, K.G., Kaur, A., Johnson, R.P., Lackner, A.A., Jung, J.U. 1997. A herpesvirus of rhesus monkeys related to the human Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol.* 71:9764-9769.
- Ehlers, B., Ochs, A., Leendertz, F., Goltz, M., Boesch, C., Matz-Rensing, K. 2003. Novel simian homologues of Epstein-Barr virus. *J Virol.* 77:10695-10699.
- Ehlers, B., Spiess, K., Leendertz, F., Peeters, M., Boesch, C., Gatherer D., McGeoch, D.J. 2010. Lymphocryptovirus phylogeny and the origins of Epstein-Barr virus. *J Gen Virol.* 91:630-642.
- Elmore, D. & Eberle, R. 2008. Monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*). *Comp Med.* 58:11-21.
- Epstein, M.A., Achong, B.G., Barr Y.M. 1964. Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 15:702-703.
- Fleckenstein, B. & Desrosiers, R.C. 1982. Herpesvirus saimiri and herpesvirus ateles. In *The Herpesviruses* (ed. B. Roizman). pp. 253-332. Plenum Press, New York & London.
- Fogg, M.H., Carville, A., Cameron, J., Quink, C., Wang, F. 2005. Reduced prevalence of Epstein-Barr virus-related lymphocryptovirus infection in sera from a new world primate. *J Virol.* 79:10069-10072.
- Fujimoto, K. & Honjo, S. 1991. Presence of antibody to Cyno-EBV in domestically bred cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Med Primatol.* 20:42-45.
- Gay, F. P. & Holden, M. 1933. The herpes encephalitis problem. *J Infect Dis.* 53:287-303.
- Gerner, C.S., Dolan, A., McGeoch, D.J. 2004. Phylogenetic relationships in the Lymphocryptovirus genus of the *Gammaherpesvirinae*. *Virus Res.* 99:187-192.
- Heller, M., Gerber, P., Kieff, E. 1981. Herpesvirus papio DNA is similar in organization to Epstein-Barr virus DNA. *J Virol.* 37:698-709.
- Heller, M., Gerber, P., Kieff, E. 1982. DNA of herpesvirus pan, a third member of the Epstein-Barr virus-Herpesvirus papio group. *J Virol.* 41:931-939.
- Higashi, K., Asada, H., Kurata, T., Ishikawa, K., Hayami, M., Spriatna, Y., Sutarman, Yamanishi K. 1989. Presence of antibody to human herpesvirus 6 in monkeys. *J Gen Virol.* 70 (Pt 12):3171-3176.
- Holmes, A.W., Caldwell, R.G., Dedmon, R.E., Deinhardt, F. 1964. Isolation and Characterization of a New Herpes Virus. *J Immunol.* 92:602-610.
- Jenson, H.B., Ench, Y., Gao, S.J., Rice, K., Carey, D., Kennedy, R.C., Arrand, J.R., Mackett, M. 2000. Epidemiology of herpesvirus papio infection in a large captive baboon colony: similarities to Epstein-Barr virus infection in humans. *J Infect Dis.* 181:1462-1466.
- Kalter, S.S., Heberling, R.L., Ratner, J.J. 1972. EBV antibody in sera of non-human primates. *Nature* 238:353-354.
- Kalter, S.S., Heberling, R.L., Ratner, J.J. 1973. EBV antibody in monkeys and apes. *Bibl Haematol.* 39:871-875.
- Lacoste, V., Lavergne, A., de Thoisy, B., Poulouen, J.F., Gessain, A. 2010. Genetic diversity and molecular evolution of human and non-human primate Gammaherpesvirinae. *Infect Genet Evol.* 10:1-13.
- Lacoste, V., Verschoor, E.J., Nerrienet, E., Gessain, A. 2005. A novel homologue of Human herpesvirus 6 in chimpanzees. *J Gen Virol.* 86:2135-2140.
- Leendertz, F. H., Deckers, M., Schempp, W., Lankester, F., Boesch, C., Mugisha, L., Dolan, A., Gatherer, D., McGeoch, D.J., Ehlers, B. 2009. Novel cytomegaloviruses in free-ranging and captive great apes: phylogenetic evidence for bidirectional horizontal transmission. *J Gen Virol.* 90:2386-2394.
- Malherbe, H. & Harwin, R. 1957. Seven viruses isolated from the vervet monkey. *Br J Exp Pathol.* 38:539-41.
- Malherbe, H. & Harwin, R. 1958. Neurotropic virus in African monkeys. *Lancet* 2:530.
- Mansfield, K.G., Westmoreland, S.V., DeBakker, C.D., Czajak, S., Lackner, A. A., Desrosiers, R.C. 1999. Experimental infection of rhesus and pig-tailed macaques with macaque rhadinoviruses. *J Virol.* 73: 10320-10328.
- McCarthy, K., Thorpe, E., Laursen, A.C., Heymann, C.S., Beale, A.J. 1968. Exanthematous disease in patas monkeys caused by a herpes virus. *Lancet* 2:856-857.
- McGeoch, D.J. 2001. Molecular evolution of the *Gamma-Herpesvirinae*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356:421-435.
- McGeoch, D.J., Cook, S., Dolan, A., Jamieson, F.E., Telford, E.A. 1995. Molecular phylogeny and evolutionary timescale for the family of mammalian herpesviruses. *J Mol Biol.* 247:443-458.
- McGeoch, D.J., Rixon, F.J., Davison, A.J. 2006. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res.* 117:90-104.
- Melendez, L.V., Daniel, M.D., Hunt, R.D., Garcia, F.G. 1968. An apparently new herpesvirus from primary kidney cultures of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Lab Anim Care* 18:374-381.

COMMUNICATION

- Melendez, L.V., Hunt, R.D., King, N.W., Barahona, H.H., Daniel, M.D., Fraser, C.E., Garcia, F.G. 1972. Herpesvirus ateles, a new lymphoma virus of monkeys. *Nat New Biol.* 235:182–184.
- Minamishima, Y., Graham, B.J., Benyesh-Melnick, M. 1971. Neutralizing antibodies to cytomegaloviruses in normal simian and human sera. *Infect Immun.* 4:368–373.
- Neipel, F., Albrecht, J.C., Fleckenstein, B. 1997. Cell-homologous genes in the Kaposi's sarcoma-associated rhadinovirus human herpesvirus 8: determinants of its pathogenicity? *J Virol.* 71:4187–4192.
- Pellett, P. E. & Roizman, B. 2006. The *Herpesviridae*: a brief introduction. In *Fields Virology* (ed. D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Martin, B. Roizman and S. E. Straus), pp. 2479–2499. 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Ramer, J. C., Garber, R.L., Steele, K.E., Boyson, J.F., O'Rourke, C., Thomson, J.A. 2000. Fatal lymphoproliferative disease associated with a novel gammaherpesvirus in a captive population of common marmosets. *Comp Med.* 50:59–68.
- Rickinson, A.B. & Kieff, E. 2001. Epstein-Barr virus. In *Fields Virology* (ed. D.M. Knipe & P.M. Howley), pp. 2575–2628. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Rivaille, P., Jiang, H., Cho, Y.G., Quink, C., Wang, F. 2002a. Complete nucleotide sequence of the rhesus lymphocryptovirus: genetic validation for an Epstein-Barr virus animal model. *J Virol.* 76:421–426.
- Rivaille, P., Cho, Y.G., Wang, F. 2002b. Complete genomic sequence of an Epstein-Barr virus-related herpesvirus naturally infecting a new world primate: a defining point in the evolution of oncogenic lymphocryptoviruses. *J Virol.* 76:12055–12068.
- Rose, T.M. 2005. CODEHOP-mediated PCR - a powerful technique for the identification and characterization of viral genomes. *Virology* 2:20.
- Rose, T.M., Strand, K. B., Schultz, E.R., Schaefer, G., Rankin Jr, G.W., Thouless, M.E., Tsai, C.C., Bosch, M.L. 1997. Identification of two homologs of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in retroperitoneal fibromatosis of different macaque species. *J Virol.* 71:4138–4144.
- Russo, J.J., Bohenzky, R.A., Chien, M.C., Chen, J., Yan, M., Maddalena, D., Parry, J.P., Peruzzi, D., Edelman, I.S., Chang, Y., Moore, P.S. 1996. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14862–14867.
- Schulz, T.F. 1998. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J Gen Virol.* 79 (Pt 7):1573–1591.
- Soulier, J., Grollet, L., Oksenhendler, E., Cacoub, P., Cazals-Hatem, D., Babinet, P., d'Agay, M.F., Clauvel, J.P., Raphael, M., Degos, L. et al. 1995. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood* 86:1276–1280.
- Wang, F., Rivaille, P., Rao, P., Cho Y. 2001. Simian homologues of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356:489–497.