

*Bull. Acad. Vét. de France*, 1983, 56, 347-354

## COMMUNICATIONS

---

### **Syndrome herpétique mortel chez des singes atèles en captivité**

par J. M. GOURREAU\*, P. GAY\*\*, M. AYMARD\*\*\*\*, A. CHIPPAUX\*\*\*\*\*,  
G. GÉRARD\*\*\*, M. RIVE\*\*\*, M. LANGLOIS\*\*\*\*,  
J. L. MENETRAT\*\*\*\*\* et J. DAYAN\*\*\*\*\*

---

#### RÉSUMÉ

Un syndrome herpétique mortel a été mis en évidence chez des singes atèle dans un zoo du centre-ouest de la France. Le virus isolé, du groupe 1 de Melnick, semble proche des Herpesvirus *Ateles* ou *Saimiri*. Il n'a vraisemblablement pas été contracté par les animaux en France et est présent à l'état latent dans la colonie.

*Mots clés* : Herpesvirus - Atèle - Zoo - France.

#### SUMMARY

A fatal herpetic syndrome had been identified on spider-monkeys in a french zoological garden. The isolated virus belongs to Melnick group 1, and seems to be related *Ateles* or *Saimiri* Herpesvirus. Probably, the animals did not get it in France but were already carrying it in a silent state.

*Key words*: Herpesvirus - Ateles - Zoological garden - France.

---

\* Ministère de l'Agriculture, Direction de la Qualité, Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires, 22, rue Pierre-Curie, B.P. 67 - 94703 Maisons-Alfort cedex.

\*\* Parc Zoologique - 49700 Doué-La Fontaine.

\*\*\* Ministère de l'Agriculture, Direction de la Qualité, Laboratoire Départemental des Services Vétérinaires, Cité Administrative, 26 ter, rue de Brissac - 49000 Angers cedex.

\*\*\*\* Ministère de la Santé, Faculté de Médecine, Laboratoire de Virologie, 8, avenue Rockefeller - 69373 Lyon cedex 2.

\*\*\*\*\* Ministère de la Santé, Laboratoire National de la Santé, 25, bd Saint-Jacques - 75014 Paris.

## INTRODUCTION

Parmi la trentaine de virus herpétiques affectant les primates, il en existe trois qui sont spécifiques des atèles ou singes-araignée : le premier d'entre eux, dénommé S.M.H.V. (*Spider Monkey Herpes Virus*), fut mis en évidence par LENNETTE en 1964 des lèvres et du cerveau d'un « *Ateles geoffroyi* » du zoo de Roeding Park en Californie [5, 6] ; les deux autres, le virus A.T. 46 et l'Herpes ateles, furent isolés par MELENDEZ *et al.* en 1968, à partir d'explants primaires rénaux de singes-araignée de la même espèce [7, 9]. A l'inverse du S.M.H.V., ces deux derniers virus ne semblent pas avoir un pouvoir pathogène très marqué chez cette espèce d'atèle [5] ; en revanche, ils possèderaient un pouvoir oncogène chez d'autres espèces américaines de primates, en particulier chez le ouistiti (*Saguinus oedipus*) et le douroucouli (*Aotus trivirgatus*), provoquant, après inoculation, un lymphome malin ou une leucémie [3, 8, 9].

Un virus voisin de l'Herpes ateles a été isolé à plusieurs reprises à partir des lésions cutanées et des viscères d'*Ateles paniscus*, du zoo de Doué-La-Fontaine (Maine-et-Loire).

Parmi les 8 adultes du groupe d'atèles (*Ateles paniscus chomek*) de ce zoo, 3 femelles et 1 mâle ont été importés le 22 décembre 1976 à l'âge de 8 mois d'Amérique du Sud, via la Belgique. Ces animaux, qui n'ont jamais été manipulés, vivent sur une île de 500 à 600 m<sup>2</sup>, plantée d'herbe (ray grass et trèfle blanc). Ils disposent de rochers, d'arbres morts et de cordes. Cette île est reliée par un pont à un abri chauffé.

La première naissance eut lieu dans la nuit du 10 décembre 1981. Le jeune était mort le lendemain matin à l'arrivée du soigneur : tout le groupe, stressé, s'était réfugié sur l'île.

Une autre femelle mit bas le 12 juin 1982. Le groupe a laissé la mère accoucher seule dans l'abri. Celle-ci a élevé son petit normalement.

En septembre de la même année, deux des femelles importées présentaient des lésions cutanées circulaires de 2 à 4 cm de diamètre sur la poitrine et le dos. En observant de plus près le groupe dans l'abri, le soigneur a remarqué que le jeune atèle, alors âgé de 118 jours, semblait très affaibli. Il devait mourir quelques heures plus tard à l'arrivée du vétérinaire. La mère dut être endormie pour le récupérer.

L'examen du cadavre permettait de noter la présence de nombreuses vésicules ulcérées, en particulier sur la tête, la poitrine, l'abdomen et la face interne des membres ainsi qu'une polyadénite.

L'autopsie de l'animal, effectuée au Laboratoire Départemental des Services Vétérinaires d'Angers, confirmait la présence de lésions ulcérotives circulaires disséminées sur la totalité du corps ainsi que

sur les gencives et sur la langue. L'ouverture de la cavité abdominale montrait une adénite généralisée. Mise à part une décoloration assez accentuée du parenchyme hépatique, les autres viscères semblaient normaux.

La bactériologie ne permit pas d'élucider les causes de la mort. En revanche l'étude virologique, effectuée au Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires d'Alfort, permettait de mettre en évidence, à partir des lésions cutanées, un virus de type herpès, à la fois sur lignée de rein de singe (*Vero*) et sur cellules primaires de peau d'embryon humain. Ce virus produisit d'emblée un effet cytopathique (E.C.P.) caractéristique de celui des Herpesvirus en une dizaine d'heures, ce qui fut confirmé par les Laboratoires Nationaux de la Santé de Paris et de Lyon.

L'examen au microscope électronique a mis en évidence la présence de nombreuses particules ayant la morphologie des Herpesvirus.

L'inoculation sur membrane chorio-allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés de 10 jours a montré, après 3 jours d'incubation à 35° C, la présence de « pocks » présentant également la morphologie des « pocks » causés par les Herpesvirus.

Après deux passages de la souche sur cellules *Vero*, une réaction de séro-neutralisation avec des immun-sérums anti Herpès simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) a été effectuée. Le sérum anti HSV-1 utilisé au 1/5 provoque un retard dans le développement de l'E.C.P. du virus, par rapport aux cellules témoin inoculées avec le virus seul, mais pas de réel effet neutralisant. Le sérum anti HSV-2 utilisé au 1/5 s'est révélé toxique pour les cellules et au 1/10, a entraîné un retard de l'apparition de l'E.C.P. sans effet neutralisant vrai.

Par ailleurs, la souche a été facilement cultivée sur cellules B.G.M. et M.R.C.-5. Elle a été également adaptée sur cellules R.K. 13, sur lesquelles l'E.C.P. se présente sous forme de syncytia.

Les réactions de neutralisation de la souche adaptée sur cellules M.R.C.-5 avec du sérum de lapin anti HSV-1 ou du sérum de lapin anti HSV-2 n'ont donné aucune neutralisation de l'E.C.P.

Les réactions d'immunofluorescence pratiquées avec des monoclonales anti HSV-1 et anti HSV-2 marqués à la fluoescéine\* sur des cellules M.R.C.-5 infectées puis trypsinées quand l'E.C.P. est net (++) , donnent les résultats suivants :

Monoclonales HSV-1 + HSV-2	: fluorescence + (peu intense).
Monoclonales HSV-1	: fluorescence +.
Monoclonales HSV-2	: fluorescence + (peu intense).

---

\* Biomérieux.

Avec un antisérum antivariçelle-zona (V.Z.), les réactions d'immunofluorescence donnent les résultats suivants :

Sérum de cobaye normal : fluorescence ++ (nette), *non spécifique*.

Sérum de cobaye anti-V.Z. : fluorescence ++++ (très importante), mais une fluorescence non spécifique est également observée sur des cellules infectées recouvertes de tampon PBS (témoin).

Les réactions de fixation du complément pratiquées avec des antisérums antiherpès simplex, antiV.Z. et anticytomégalo virus sont toutes restées négatives.

B. FLECKENSTEIN\*\*, à qui nous avons adressé cette souche qui ne semble apparentée à aucune espèce d'Herpesvirus pathogène pour l'homme, a effectué une purification de l'A.D.N. du virus marqué au tritium et tenté de l'hybrider avec l'A.D.N. du virion d'*Herpes ateles*. Les autoradiographies qu'il a obtenues ne présentent aucune homologie, ce qui tendrait à établir que cette souche n'est apparentée ni à *H. ateles*, ni à *H. saimiri* dont FLECKENSTEIN et al. [4] ont montré, par ailleurs, l'étroite parenté.

Enfin, l'examen histologique de l'épiderme avoisinant les lésions a révélé la présence de quelques inclusions intranucléaires caractéristiques.

L'année suivante, très exactement à la même période (septembre 1983), le syndrome faisait à nouveau son apparition dans la colonie d'atèles du même zoo : une des femelles avortait une quinzaine de jours avant le terme. Le virus a pu être isolé des viscères de l'animal qui ne présentait qu'une congestion généralisée à l'examen macroscopique. Quelques jours plus tard, une autre femelle, âgée de 18 ans, ainsi que le petit né en juin 1982 étaient trouvés morts. Les animaux ne présentaient aucune lésion macroscopique sur le revêtement cutané. Le virus fut isolé de la plupart des viscères : foie, rate, reins, cerveau et cervelet. Cependant, l'autopsie de la femelle révélait la présence d'une volumineuse tumeur diffuse intravésicale, ayant pu à elle seule entraîner la mort.

Dans le but de prévenir une septicémie chez les autres singes de la colonie, une substance antiherpétique, l'acyclovir (Zovirax N.D.), utilisée en médecine humaine a été testée *in vitro* et *in vivo*. Elle se révèle pratiquement inactive *in vitro* : il faut, en effet, des concentrations 100 fois plus importantes pour obtenir un effet analogue à celui obtenu sur les virus humains. De même, administrée *in vivo* aux concentrations doubles de celles indiquées en médecine humaine,

---

\*\* Institut de Virologie Clinique, Université d'Erlangen, Nürnberg - 8520 Erlangen (Allemagne).

cette drogue n'a pas empêché le développement d'une septicémie mortelle chez deux des animaux de la colonie, et d'un avortement en début de gestation chez une jeune femelle 8 jours après l'instauration du traitement.

## DISCUSSION

A notre connaissance, le virus Herpes ateles n'a été découvert que fortuitement par des virologistes utilisant des explants primaires de reins d'atèles de l'espèce *geoffroyi*, communément utilisée ces dernières années dans la recherche biomédicale. Or, ce virus ne semblait pas affecter outre mesure les animaux qui pouvaient être considérés comme réservoirs [3]. Le pouvoir pathogène du virus isolé semble beaucoup plus grand puisqu'il a causé un avortement et une septicémie mortelle chez deux animaux.

Le genre *Ateles* comprend trois autres espèces, toutes localisées au continent américain [2] : ce sont *Ateles belzebuth* vivant en Colombie et au Nord-Ouest du Brésil ; *Ateles fuscipes* que l'on trouve de Panama à l'Equateur, *Ateles paniscus*, localisé en Guyane, au Nord-Est du Brésil et en Bolivie. Quant à *Ateles geoffroyi*, il habite les zones comprises entre le Mexique et Panama. Chacune de ces espèces a donc une répartition géographique bien déterminée et différente de celle des autres.

En outre, le comportement du virus isolé semble en tous points identique à celui des Herpesvirus T et Saimiri dont l'hôte naturel est le singe-écureuil (*Saimiri sciurus*) : occasionnant chez cette espèce une maladie plus ou moins marquée, généralement fatale, ils sont capables d'induire un lymphome malin chez *Aotus trivirgatus* et diverses espèces de ouistitis, voire même le lapin [1].

Un autre argument en faveur de cette hypothèse nous est fourni par les caractéristiques du virus en culture cellulaire : en effet, le cycle de multiplication du virus isolé par LENNETTE semblait relativement long, ce qui permettrait à BARAHONA *et al.* de le classer parmi les virus du groupe B de MELNICK [1]. Or nos observations allaient plutôt dans le sens d'un virus à croissance rapide en culture cellulaire (12 à 24 h), indiquant de ce fait des propriétés biologiques légèrement différentes et peut-être un pouvoir pathogène plus accentué.

Quoi qu'il en soit, étant donné la dernière introduction d'un animal de la même espèce le 12 septembre 1977 (femelle âgée de 5 mois), il est possible d'affirmer que l'infection existait à l'état latent chez l'un des singes et qu'elle fut réveillée par un stress chez la mère, laquelle a vraisemblablement transmis l'affection à son jeune qui en est mort. Le même phénomène s'est reproduit l'année suivante, atteignant la quasi-totalité des animaux qui ont accusé de la prostra-

tion et une baisse de l'état général (diarrhée) durant une huitaine de jours.

A noter que les lésions cutanées des deux adultes, concomitantes de la mort du jeune atèle, ont régressé et disparu 5 à 6 semaines plus tard.

Il n'est pas impossible que cette affection ait déjà sévi antérieurement dans ce parc zoologique car une femelle du même groupe est morte le 27 septembre 1977. Bien qu'un bacille pyocyanique ait été isolé de son foie et du contenu intestinal, l'autopsie révélait la présence de plaques de nécrose sur la langue ainsi que des foyers nécrotiques sur le foie, analogues à ceux décrits par HULL et *al.* chez *Ateles geoffroyi* infecté par le S.M.H.V. [6]. Mais, à l'époque, aucune recherche virologique n'avait été effectuée.

En conclusion, deux points se dégagent de cette étude :

1. Il semblerait que l'Herpesvirus isolé de ce singe se comporte biologiquement de façon analogue aux virus herpétiques du groupe A de MELNICK. Comme l'Herpesvirus T et les S.M.H.V., il peut produire des vésicules et des ulcères sur la peau et les muqueuses de l'espèce réservoir et provoquer la mort des animaux atteints. Toutefois nous ne disposons pas encore d'éléments suffisants pour affirmer qu'il s'agit d'un nouveau virus.

2. A l'instar des Herpesvirus simplex et varicelle-zona, cet agent contaminerait le sujet sensible vraisemblablement très tôt dans la vie, tout en ayant la propriété de rester latent chez l'hôte (dans le rein ?) et de réapparaître dans les cas de stress ou de déficit de l'état immunitaire.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] BARAHONA (H.), MELENDEZ (L. V.) and MELNICK (J. L.). — A compendium of herpesviruses isolated from non-human primates. *Intervirology*, 1974, 3, 175-192.
- [2] CORBET (G. B.) and HILL (J. E.) (1980). — A world list of mammalian species. British Museum (Natural History), Cornell University Press, London and Ithaca, 226 p.
- [3] DEINHARDT (F.), FALK (L. A.) and WOLFE (L. G.). — Simian herpesviruses. *Cancer Research*, 1973, 33, 1424-1426.
- [4] FLECKENSTEIN (B.), BORNKAMM (G. W.), MULDER (C.), WERNER (F. J.), DANIEL (M. D.), FALK (L. A.) and DELIUS (H.). — *Herpesvirus ateles* DNA and its homology with *Herpesvirus saimiri* nucleic acid. *J. Virol.*, 1978, 25 (1), 361-373.
- [5] HULL (R. N.). — The simian viruses. In «Virology monographs», 2, (p. 1-66), Springer-Verlag, New York, 1968.
- [6] HULL (R. N.), DWYER (A. C.), HOLMES (A. W.), NOWAKOWSKI (E.), DEINHARDT (F.), LENETTE (E. H.) and EMMONS (R. W.). — Recovery and characterization of a new simian herpesvirus from a fatally infected spider monkey. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972, 29 (1), 225-230.

- 
- [7] MELENDEZ (L. V.), CASTELLANOS (H.) and HUNT (R. D.). — Spider monkey herpesviruses and malignant lymphoma. 10th Meeting of the Advisory Committee on Medical Research, Pan American Health Organization, June 14-18, 1971.
- [8] MELENDEZ (L. V.), HUNT (R. D.), FRASER (C. E.), BARAHONA (H. H.), GARCIA (F. G.) and KING (N. W.). — Lymphoma viruses of monkeys: *Herpesvirus saimiri* and *Herpesvirus ateles*, the first oncogenic herpesviruses of primates; a review. In «Oncogenesis and herpesviruses» (BIGGS, DE THE and LAYNE), 451-562. Agency of Research on Cancer, Lyon, 1972.
- [9] MELENDEZ (L. V.), HUNT (R. D.), KING (N. W.), BARAHONA (H. H.), DANIEL (M. D.), FRASER (C. E.) and GARCIA (F. G.). — *Herpesvirus ateles*, a new lymphoma virus of monkeys. *Nature new Biol.*, 1972, 235, 182-184.
- [10] MELENDEZ (L. V.), CASTELLANOS (H.), BARAHONA (H. H.), DANIEL (M. D.), HUNT (R. D.), FRASER (C. E.), GARCIA (F. G.) and KING (N. W.). — Two new herpesviruses from spider monkeys (*Ateles geoffroyi*). *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972, 29 (1), 232-237.
-