

## Spumavirus humains : toujours en quête d'une maladie

Des représentants des spumavirus, 3<sup>e</sup> groupe des rétrovirus, sont retrouvés chez l'homme. La souche prototype a été isolée il y a vingt ans : il s'agit du HSRV (*human spuma retrovirus*). Le génome des spumavirus comporte les gènes structuraux classiques des rétrovirus *gag*, *pol*, *env*, auxquels s'ajoutent des gènes de régulation, *bel*, qui en font un virus complexe au même titre que les lentivirus ou les oncornavirus. Pendant près de vingt ans, ces spumavirus humains sont restés en quête d'une maladie. Actuellement, on les incrimine essentiellement dans des maladies auto-immunes et neurologiques. Cependant, des études complémentaires restent nécessaires pour préciser leur rôle en pathologie, et leur épidémiologie.

Mireille Verdier  
François Denis

**A** côté des lentivirus et oncornavirus, il existe au sein des rétrovirus une troisième sous-famille bien individualisée, celle des spumavirus (Tableau I). Alors que les deux premiers types sont clairement pathogènes, les spumavirus ont été pendant longtemps considérés comme des virus endogènes, non pathogènes. Les spumavirus animaux étaient déjà connus et avaient été décrits dans beaucoup d'espèces animales, il fallut cependant attendre 1971 pour isoler le premier spumavirus humain (HSRV = *human spuma retrovirus*), isolément obtenu par Achong *et al.* [1] chez un patient atteint d'un cancer du nasopharynx. Ces virus restent encore en quête d'une maladie, mais certaines études suggèrent qu'ils jouent un rôle dans diverses maladies humaines. La multiplica-

tion des travaux sur ces virus et les résultats récents rendaient souhaitable une revue des connaissances actuelles concernant ces virus, tout particulièrement pour le virus humain, HSRV, encore appelé HFV (*human foamy virus*).

### Un aspect spumeux

Ces virus « spumeux » ou *foamy virus* doivent leur nom à leur effet cytopathogène. En effet, ils induisent en culture la formation de cellules géantes, multinucléées, qui forment un *syncytium* et dont le cytoplasme se vacuolise, rappelant l'écume. C'est grâce à ces observations que les spumavirus ont pu être mis en évidence fréquemment dans les cultures de différentes lignées cellulaires animales. Cet effet cytopathogène apparaît deux à six semaines

#### ADRESSE

M. Verdier : chercheur post-doctoral. F. Denis : professeur de bactériologie-virologie, responsable du département de bactériologie-virologie. CHU Dupuytren, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges Cedex, France.

Tableau I		
TAXONOMIE DES RETROVIRUS		
Sous-familles	Groupes	Membres
<b>Oncoviridae</b>	Particules Type C	
	contenant des oncogènes	<i>Rous sarcoma virus</i> (RSV) <i>Avian myeloblastosis virus</i> (AMV)
	ne contenant pas d'oncogène	<i>Simian sarcoma virus</i> (SiSV) <i>Harvey murine sarcoma virus</i> (Ha-MSV)
	groupe HTLV-BLV	<i>Avian leukemia viruses</i> (ALV) <i>Moloney murine leukemia virus</i> (Mo-MLV) <i>Feline leukemia virus</i> (FeLV)
	Particules type B	<i>Human T-cell leukemia viruses</i> (HTLV) <i>Bovine leukemia virus</i> (BLV)
<b>Lentiviridae</b>	Particules type D	<i>Mouse mammary tumor virus</i> (MMTV)
		<i>Mason-Pfizer monkey virus</i> (MPMV) <i>Squirrel monkey endogenous virus</i> (SMRV)
		<i>Human immunodeficiency viruses</i> (HIV) <i>Simian immunodeficiency viruses</i> (SIV) <i>Visna/Maedi virus</i> <i>Equine infectious anemia virus</i> (EIAV)
<b>Spumaviridae</b>		<i>Human foamy viruses</i> (HFV) <i>Simian foamy viruses</i> (SFV)

après l'inoculation, et conduit à la mort de la cellule. Les particules virales, d'un diamètre compris entre 100 et 140 nm, peuvent être observées sous forme bourgeonnante à la surface de la membrane plasmique ou sous forme extracellulaire [2]. L'enveloppe virale est hérissée de spicules proéminents, d'environ 12 nm de long, caractéristiques des virus spumeux. Un cœur (*core*) central d'environ 50 nm de diamètre se détache clairement de l'enveloppe. On distingue en son sein une coque interne représentant la nucléocapside et une coque externe, dérivée de la membrane, portant les spicules. Le génome est constitué de deux copies identiques d'un ARN simple brin (*figure 1*).

### Un génome plus grand que celui des autres rétrovirus

Des spumavirus ont été fréquemment isolés de singes de l'Ancien Monde. Les différents isolats ont été

regroupés en douze sérotypes différents. Cependant, la séquence nucléotidique complète n'est connue que pour deux isolats simiens et un unique isolat humain. Outre les trois gènes classiques des rétrovirus, *gag*, *pol*, *env*, le génome des spumavirus comporte également des gènes de régulation : les gènes *bel* (*between env and LTR*). L'ensemble du génome du HSRV, avec 11 022 nucléotides, est plus long que celui des autres rétrovirus humains, les génomes des VIH-1 et HTLV-1 comportant respectivement 9 700 et 9 067 nucléotides (*figure 2*). Sous forme de provirus intégré dans la cellule, le génome viral (*gag*, *pol*, *env*, *bel*) est encadré par les *long terminal repeat* (LTR), qui sont des séquences répétitives non codantes, contenant les éléments de régulation nécessaires à la réplication virale. L'organisation du génome montre des caractéristiques intermédiaires entre les lentivirus et les oncornavirus [3]. Une autre particularité que les spumavirus partagent avec les

lentivirus est qu'il ne semble pas exister de rétrovirus endogène homologue, contrairement aux oncornavirus. En effet, la plupart des rétrovirus oncogènes animaux possèdent des séquences rétrovirales endogènes intégrées dans le génome de l'hôte et transmissibles par la lignée germinale. C'est le cas pour les virus des leucémies aviaires et murines. Récemment, de telles séquences ont été mises en évidence chez l'homme, homologues des HTLV [4]. En revanche, cela n'a jamais été décrit pour les VIH ou le HSRV.

La région LTR est, comme pour les autres rétrovirus [5], composée de trois zones (*figure 3*) : U3 (777 nucléotides), R (190 nucléotides) et U5 (150 nucléotides). Cependant, la taille du LTR du HSRV est beaucoup plus importante que pour les autres rétrovirus (1 128 nucléotides), ce qui est dû à la longueur de la zone U3. Certains spumavirus simiens présentent cette caractéristique. Il en est de même pour les

## RÉFÉRENCES

1. Achong BG, Mansell PWA, Epstein MA, Clifford P. An unusual virus in cultures from a human nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1971; 46: 299-302.
2. Werner J, Gelderblom H. Isolation of foamy virus from patients with De Quervain thyroiditis. *Lancet* 1979; 2: 258-9.
3. Flügel RM. Spumaviruses: a group of complex retroviruses. *J AIDS* 1991; 4: 739-50.
4. Banki K, Maceda J, Hurley E, Ablonczy E, Mattson DH, Szegedy L, Hung C, Perl A. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-related endogenous sequence, HRES-1, encodes a 28-kDa protein: a possible autoantigen for HTLV-1 gag-reactive auto antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1939-43.
5. Marin M, Etienne-Julian M, Piechaczyk M, Noël D. L'intégration des rétrovirus: faits et croyances. *médecine/sciences* 1994; 10: 318-24.
6. Flügel RM. The molecular biology of the human spumavirus. In: Cullen BR, ed. *Human retroviruses*. Oxford, New York, Tokyo: IRL Press, 1993: 193-214.
7. Rethwilm A, Erlwein O, Baunach G, Maurer B, Ter Meulen V. The transcriptional transactivator of human foamy virus maps to *bel 1* genomic region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 941-5.
8. Maurer B, Serfling E, Ter Meulen V, Rethwilm A. Transcription factor AP-1 modulates the activity of the human foamy virus long terminal repeat. *J Virol* 1991; 65: 6353-7.
9. Erlwein O, Rethwilm A. *BEL-1* transactivator responsive sequences in the long terminal repeat of human foamy virus. *Virology* 1993; 196: 256-68.
10. Maurer B, Bannert H, Darai G, Flügel R M. Analysis of the primary structure of the long terminal repeat and the *gag* and *pol* genes of the human spuma retrovirus. *J Virol* 1988; 62: 1590-7.
11. Netzer K O, Schliephake A, Maurer B, Watanabe R, Aguzzi A, Rethwilm A. Identification of *pol*-related gene products of human foamy virus. *Virology* 1993; 192: 336-8.

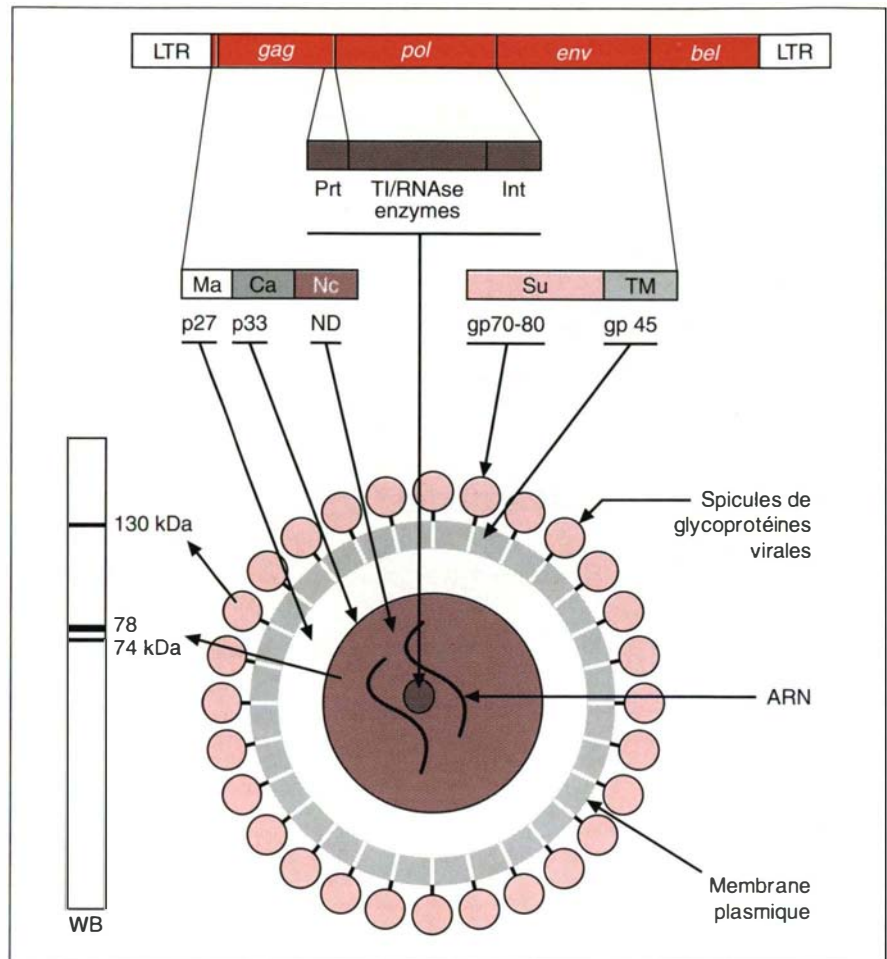


Figure 1. **Protéines codées par le génome de HSRV, en relation avec la structure du virus et l'image obtenue en Western blot (WB).** Ma: protéine de matrice; Ca: protéine de capside; Nc: protéine liée aux acides nucléiques; Su: protéine de surface d'enveloppe; TM: protéine transmembranaire d'enveloppe; Prt: protéase; TI: transcriptase inverse; Int: intégrase; ND: non déterminé. Sur le Western blot figurent les réactivités dirigées contre les protéines précurseurs d'enveloppe (130 kDa) et de core (74-78 kDa).

virus MMTV et VIH-1. Une explication pourrait être le recouvrement de cette région U3 avec les régions codantes pour le superantigène (MMTV), pour *nef* (VIH) ou pour *bel 3* (HSRV) [6]. La région U3 contient diverses séquences répétitives, jouant des rôles de promoteurs viraux [7]. On y trouve les séquences cibles pour le gène de transactivation *bel 1*: BRE (*bel responsive element*) mais également trois sites de fixation pour une protéine complexe, le facteur AP-1, de la famille des oncogènes *Fos* et *Jun*, intervenant dans la régulation de l'activité de certains gènes cellulaires et

viraux. Dans le cas du HSRV, la fixation du facteur AP-1 favoriserait l'activité du promoteur viral [8]. Cela constitue l'une des originalités des spumavirus, puisque chez les autres rétrovirus on ne connaît pas dans le LTR de telles séquences consensus pour les facteurs cellulaires de transcription.

En outre, on a récemment démontré que le LTR, en particulier la région R-U5, exercerait un contrôle négatif. Ces éléments agiraient en *cis* sur l'ARN génomique ou l'ARNm *gag-pol* [9].

Le gène *gag* a une taille de 2 436 nucléotides et code pour une

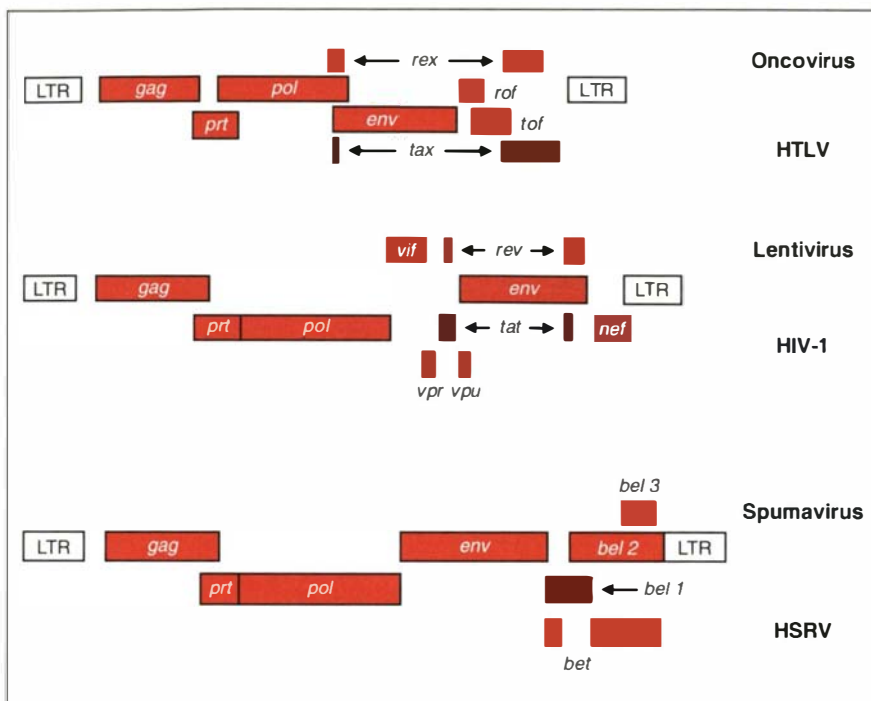


Figure 2. **Génome des trois sous-familles de rétrovirus humains.** Les oncornavirus HTLV, les lentivirus VIH et les spumavirus HSRV. Les zones ombrées correspondent aux gènes responsables de transactivation pour les trois virus.

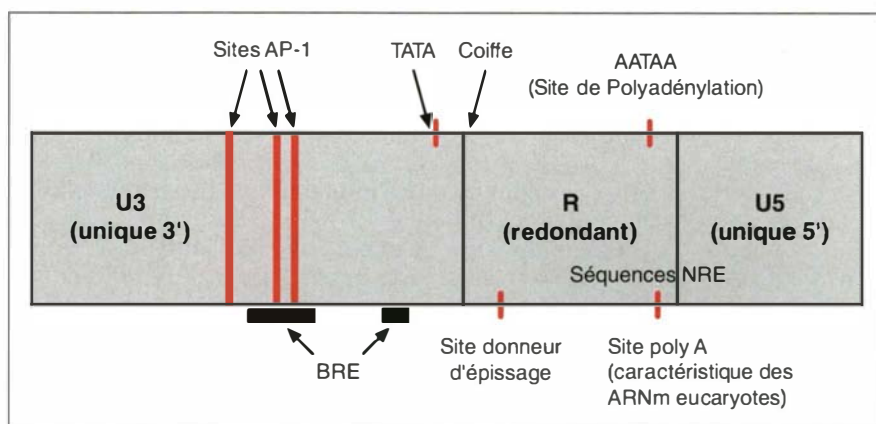


Figure 3. **LTR du spumavirus comportant les trois régions U3-R-U5.** BRE: bel responsive element; NRE: negative regulatory element.

protéine gag précurseur de 811 acides aminés correspondant à un PM théorique de 90 K. Cependant, Flügel et son équipe, utilisant des sérums anti-gag, ont montré que ce précurseur aurait, en fait, un PM de 74-78 K [3, 10].

L'activité protéase virale, codée par le gène *pol*, permettrait de scinder la polyprotéine précurseur gag-pol en précurseur gag et précurseur pol, comme cela a été décrit pour les autres rétrovirus. La protéase couperait également le précurseur gag en protéines matures: Ma (matrice, 27 kDa), Ca (capside, 33 kDa) et Nc (protéine liée aux acides nucléiques). Une particularité de la protéine Nc du HSRV est de contenir des domaines répétés fortement basiques (riches en glycine et arginine), semblables aux histones cellulaires, alors qu'elle ne contient pas de motifs cystéine comme les autres rétrovirus. Ces zones, également conservées chez les deux souches de spumavirus siéens séquencées, permettraient l'interaction de Gag avec les acides nucléiques et seraient impliquées dans le cycle de réplication virale [6].

Le gène *pol* recouvre environ 22 nucléotides de l'extrémité 3' du gène *gag* et code pour la protéase, la transcriptase inverse (comportant une activité RNase) et l'intégrase ou endonucléase virale. Initialement, on pensait que la région *prt* codant pour la protéase était rattachée à l'extrémité 3' du gène *gag*. Récemment [11], après un nouveau séquençage de la jonction *gag-pol*, il est apparu que le gène *prt* était associé à l'extrémité 5' du gène *pol*.

La protéine précurseur aurait une masse molaire de 127 kDa, alors que les enzymes virales ont les caractéristiques suivantes: la protéase: 10 kDa; la transcriptase inverse et la RNase: 80 kDa et l'intégrase: 39 kDa. La séquence protéique de la transcriptase inverse du HSRV est différente de celle des autres rétrovirus. Le pourcentage d'identité se situe entre 25% et 35%, le plus élevé étant avec le MLV (virus de la leucémie murine). Pour l'endonucléase, les pourcentages d'identité atteignent 50% entre HSRV et VIH, ce qui va dans le sens d'une classification intermédiaire des spumavi-

## RÉFÉRENCES

12. Giron ML, Rozain F, Debons-Guillemin MC, Cavinet M, Peries J, Emanoil-Ravier R. Human foamy virus polypeptides: identification of *env* and *bel* gene product. *J Virol* 1993; 67: 3596-600.
  13. Flügel R M, Rethwilm A, Maurer B, Darai G. Nucleotide sequence analysis of the *env* gene and its flanking regions of the human spuma retrovirus reveals two novel genes. *EMBO J* 1987; 6: 2077-84.
  14. Löchelt M, Muranyi W, Flügel RM. Human foamy virus genome possesses an internal, *Bel* dependent and functional, promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7317-21.
  15. Keller A, Partin KM, Löchelt M, Bannert H, Flügel R M, Cullen B R. Characterization of the transcriptional trans activator of human foamy retrovirus. *J Virol* 1991; 65: 2589-94.
  16. Venkatesh I.K, Yang C, Theodorakis PA, Chinnadurai G. Functional dissection of the human spumaretrovirus transactivator identifies distinct classes of dominant-negative mutants. *J Virol* 1993; 67: 161-9.
  17. Mergia A, Shaw KES, Pratt-Lowe E, Barry PA, Luciw PA. Identification of the simian foamy virus transcriptional transactivator gene (*taf*). *J Virol* 1991; 65: 2903-9.
  18. Löchelt M, Zentgraf H, Flügel R M. Construction of an infectious DNA clone of the full-length human spuma retrovirus genome and mutagenesis of the *bell* gene. *Virology* 1991; 184: 43-54.
  19. Baunach G, Maurer B, Hahn H, Kranz M, Rethwilm A. Functional analysis of human foamy virus accessory reading frames. *J Virol* 1993; 67: 5411-8.
  20. Lagaye S, Vexiau P, Morozov V, Guénebaud-Claudet V, Tobaly-Tapiéro J, Cavinet M, Cathelineau G, Périès J, Emanoil-Ravier R. Human spuma retrovirus-related sequences in the DNA of leukocytes from patients with Graves disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10070-4.
  21. Muranyi W Flügel R M. Detection of spumaviral sequences by polymerase chain reaction. In: *PCR: clinical diagnosis and research*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: 26-31.
  22. Bartholomä A, Muranyi W, Flügel RM. Bacterial expression of the capsid antigen domain and identification of native gag proteins in spumavirus-infected cells. *Vir Res* 1992; 23: 27-38.
- rus, entre les lentivirus et les oncornavirus [6].
- Le gène *env*, correspondant à 2985 nucléotides, code pour un précurseur de 130-160 kDa, comportant 3 régions hydrophobes, 14 sites potentiels de glycosylation et 21 résidus cystéine. Comme pour les autres rétrovirus, ce précurseur est clivé en une glycoprotéine externe (Su) de 70 à 80 kDa, qui forme les spicules de l'enveloppe, et une protéine transmembranaire (TM) de 45 kDa. Les caractéristiques de ces protéines, initialement déduites de la séquence nucléotidique ont été confirmées récemment par l'utilisation d'anticorps monoclonaux [12]. La protéine transmembranaire comporte un long domaine hydrophobe (37 acides aminés) et un court domaine hydrophile interagissant avec la protéine de matrice gag [13].
- A côté de cette fonction structurale propre, le gène *env* hébergerait également un site interne d'initiation de la transcription [14]. En effet, outre le site du LTR 5', il existerait un second site promoteur possédant une boîte TATA et une séquence propre d'initiation de transcription. Les auteurs émettent l'hypothèse que ce promoteur interne contrôlerait l'équilibre entre l'expression des protéines de structure et des protéines de régulation. Jusqu'à présent, un tel site n'a pas été identifié dans les autres rétrovirus.
- A la suite des trois gènes structuraux énumérés précédemment, et qui sont communs à l'ensemble des rétrovirus, trois autres gènes ont été identifiés: *bel* 1, 2 et 3. Ces gènes, bien que ne possédant pas d'homologie de séquence avec le cadre de lecture 3' du VIH (*3'ORF*, *open reading frame*), ni avec les gènes *tax/rex* des HTLV, joueraient des rôles similaires en tant que régulateurs transcriptionnels [15]. En plus de ces trois gènes *bel*, il existe un cadre de lecture, *bet*, dérivé de *bel* 1 et *bel* 2. Les protéines *Bel* sont riches en cystéine et présentent des domaines fortement basiques, ce qui les rapproche des facteurs de croissance ou des récepteurs hormonaux [6]. La région *bel* 1 code pour un transactivateur indispensable de la transcription virale, puisqu'une délétion de ce gène abolit la réplication du virus. Ce produit de 36 kDa est une phosphoprotéine nucléaire et sa séquence cible (BRE) est située dans le domaine U3 du LTR. Outre son action sur son propre LTR, la protéine *bel* 1 serait également capable d'activer d'autres promoteurs, notamment le LTR du VIH (mais pas celui du HTLV, [3]). Récemment des zones distinctes de *Bel*-1, jouant un rôle d'activateur, ont été identifiées (situées entre les résidus 56 et 300). Ces zones sont, en particulier, impliquées dans la phosphorylation de la protéine et dans sa localisation nucléaire. En cas de mutation de la protéine *Bel* 1 dans ces zones, la transactivation se trouve réduite dans une proportion de 30 à 90 fois [16].
- Une région correspondante, également transactivatrice (*taf*), a été caractérisée chez le spumavirus simien type 1 [17]. Le produit de ce gène ne semble pas exercer d'action sur le LTR du HSRV, ce qui est cohérent avec l'absence d'homologie entre les régions U3 des deux virus. Le pourcentage d'identité entre les séquences protéiques de *Bel* 1 et *Taf* est de 39 %.
- La région *bet* est issue d'une fusion entre le *bel* 1 (88 codons NH2 terminal) et le *bel* 2 (392 codons). Le produit de *bet* 2 (environ 43 kDa) serait contenu dans *bet*, comme cela a été démontré à l'aide d'antisérums. Les deux protéines *Bel* 2 et *Bet* sont prédominantes dans le cytoplasme. La protéine *Bet* aurait un PM d'environ 60 K. Pendant la réplication virale, elle s'accumule dans le cytoplasme, atteignant une concentration élevée [18]. Cette protéine semble être spécifique des spumavirus et ne présente pas d'homologie avec d'autres protéines rétrovirales ou cellulaires. Elle jouerait peut-être un rôle voisin de celui de la protéine *Nef* du VIH en agissant sur la réplication du virus *in vivo* et l'évolution vers la maladie [19].
- Le dernier gène identifié dans cette zone est *bel* 3, le plus long de cette région. Ce cadre de lecture présente des homologies avec le *nef* du VIH-2 (22 %) mais également avec le gène codant pour le « super-antigène », produit du cadre ouvert de lecture (*3' ORF*) du MMTV. La protéine *Bel*

3 pourrait être considérée comme un superantigène, puisqu'elle serait susceptible d'activer les cellules T *in vitro* (ce que ne fait pas Bel 2) ; elle n'est pas détectable dans les cellules infectées par HSRV et ne semble pas nécessaire pour la réplication *in vitro* [6].

Le cycle viral des spumavirus est, semble-t-il, assez semblable à celui des autres rétrovirus. Cependant, beaucoup de points restent encore à éclaircir : nature du récepteur, attachement et pénétration dans la cellule hôte, intégration sous forme de provirus... Le cycle de réplication du HSRV comporterait deux phases [3] : une phase précoce allant de l'adsorption du virus jusqu'à l'apparition du transactivateur Bel 1, une phase tardive, débutant par la synthèse des produits de l'enveloppe et s'accompagnant des premiers signes d'effet cytopathogène.

### **Le diagnostic reste du domaine de la recherche**

Les techniques de diagnostic sont encore rudimentaires. Comme pour les autres infections virales, l'approche du diagnostic peut être directe ou indirecte. Pour le diagnostic direct, on pratique surtout des cultures à partir de produits pathologiques (sang, urines). Après inoculation sur une culture de cellules fibroblastiques, en particulier de cellules embryonnaires de poumon (HEL : *human embryonic lung*), l'effet cytopathogène est observé en deux à six semaines [1]. Le métabolisme cellulaire diminue, le cytoplasme se vacuolise de façon importante et des cellules géantes multinucléées formant un *syncytium* apparaissent. La propagation du virus, une fois adapté au système cellulaire, se fait par co-culture de cellules infectées et de cellules vierges dans un rapport de 1 : 4. L'effet cytopathogène est pratiquement complet en deux à cinq jours.

Compte tenu des difficultés et de la lenteur de la culture, l'amplification génique (*polymerase chain reaction* ou PCR) est de plus en plus pratiquée. Réalisée sur l'ADN total des lymphocytes circulants, mais également sur l'ADN extrait des organes

cibles, elle permet de mettre en évidence des séquences d'ADN proviral. Les séquences amplifiées concernent essentiellement les régions *gag*, *bel 1*, *bel 2* et LTR [20, 21] et les amorces déduites du séquençage de l'unique souche connue à ce jour. La plupart des équipes contrôlent leurs résultats en réalisant une hybridation avec une sonde interne au produit amplifié.

Le diagnostic indirect repose sur la mise en évidence d'anticorps sériques anti-HSRV. Il n'existe pas à ce jour de test commercialisé permettant un dépistage sérologique. L'équipe de Flügel à Heidelberg, utilisant des techniques de biologie moléculaire, a produit des protéines recombinantes du HSRV utilisables pour des tests ELISA, encore artisanaux. Les constructions ont été réalisées à partir des gènes *env* et *gag* [22, 23]. Utilisées en dépistage, elles semblent donner des résultats corrects. Une autre approche consiste à rechercher les anticorps par immuno-fluorescence, en utilisant comme support une lignée cellulaire infectée.

Les sérums trouvés réactifs lors du dépistage sont ensuite soumis à une étape de confirmation par immunotransfert (*Western blot*) réalisé à partir de cultures de cellules infectées. Cette technique, du domaine de la routine pour les autres rétrovirus humains (VIH, HTLV), permet de visualiser les réactivités dirigées contre les protéines précurseurs du cœur et de l'enveloppe (*figure 1*), mais, appliquée aux sérums HSRV positifs, elle permet la reconnaissance d'un beaucoup plus petit nombre de protéines que dans le cas des infections à VIH ou HTLV [24]. Des discordances existent entre diagnostics direct et indirect ; ainsi des patients, trouvés positifs lors d'une recherche génomique par PCR, peuvent être séronégatifs [20]. On tente d'expliquer ces observations en invoquant l'existence de complexes immuns ou une intégration génomique latente sans réplication, donc sans expression protéique détectable et sans réponse immune. On peut également penser que les tests sérologiques actuels sont peu performants et nécessitent une amélioration, notamment de la source antigénique.

### **Maladies associées ?**

A ce jour aucune affection n'est rattachée de façon claire et définitive à ce virus. L'HSRV a pu être isolé ou mis en évidence au cours de maladies aussi variées que le cancer du nasopharynx, ou la thyroïdite de De Quervain [1, 2], sans qu'aucun lien de causalité n'ait été prouvé [25].

Les maladies auto-immunes humaines sont actuellement celles pour lesquelles on a des arguments pour incriminer un spumavirus, en particulier la maladie de Basedow. Un travail de Lagaye [20] a permis la mise en évidence, par PCR, de génome du HSRV dans les lymphocytes du sang circulant de 19 malades sur 29 étudiés (66 %) ; les 23 sujets témoins étaient tous négatifs. Plus récemment, cette même équipe, recherchant, toujours par PCR, la présence du HSRV dans les thyroïdes de patients atteints de maladie de Basedow, n'a pu mettre en évidence de séquence de spumavirus (G. Périès, communication personnelle. Voir aussi nouvelle p. 596). Pour ces auteurs, le réservoir de virus se situerait donc dans les lymphocytes. La négativité des recherches sur la thyroïde serait due à la rareté de l'infiltrat lymphocytaire dans cet organe. Dans un autre travail, Wick [26] a montré par immunofluorescence que des protéines *gag* du HSRV étaient exprimées dans les cellules épithéliales des thyroïdes des sept patients étudiés, atteints de maladie de Basedow. Cependant, la recherche des produits des gènes *pol*, *env* et *bel* est restée négative. Aucune réactivité n'a été observée dans le groupe témoin. En outre, l'équipe de Périès a démontré qu'au cours de maladies auto-immunes variées (myasthénia gravis, maladie de Hashimoto), il existe une délétion du gène *bel 1* (correspondant à un intron du gène *bet*). Cette délétion serait trouvée plus fréquemment chez les malades chroniques. Cette forme délétée dériverait d'un ARN pré-génomique épissé, ce qui souligne l'importance de l'épissage dans la biologie du HSRV [27].

Par analogie avec les autres rétrovirus humains VIH et HTLV, un pouvoir neuropathogène de l'HSRV a

## RÉFÉRENCES

23. Mahnke C, Löchelt M, Bannert H, Flügel RM. Specific enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to the human spumavirus. *J Virol Methods* 1990; 29: 13-22.
24. Mahnke C, Kashaiya P, Rössler J, et al. Human spumavirus antibodies in sera from African patients. *Arch Virol* 1992; 123: 243-53.
25. Debons-Guillemain MC, Valla J, Gazeau J, Wybier-Franqui J, Giron ML, Toubert ME, Canivet M, Périès J. No evidence of spuma retrovirus infection markers in 19 cases of De Quervain's thyroiditis. *AIDS Res Hum Retrovir* 1992; 8: 1547.
26. Wick G, Grubeck-Loebenstien B, Trieb K, Kalischnig G, Aguzzi A. Human foamy virus antigens in thyroid tissue of Graves' disease patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1992; 99: 153-6.
27. Saïb A, Périès J, de Thé HA. A defective human foamy provirus generated by pregenome splicing. *EMBO J* 1993; 12: 4439-44.
28. Bothe K, Aguzzi A, Lassmann H, Rethwilm A, Horak I. Progressive encephalopathy and myopathy in transgenic mice expressing human foamy virus genes. *Science* 1991; 253: 555-7.
29. Aguzzi A, Wagner EF, Netzer K, Bothe K, Anhauser I, Rethwilm A. Human foamy virus proteins accumulate in neurons and induce multinucleated giant cells in the brain of transgenic mice. *Am J Pathol* 1993; 142: 1061-72.
30. Westarp ME, Fuchs D, Bartman P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, an enigmatic disease with B-cellular and anti-retroviral immune responses. *Eur J Med* 1993; 2: 327-32.
31. Svenningsson A, Lycke J, Svennerholm B, Gronowitz S, Andersen O. No evidence for spumavirus or oncovirus infection in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992; 32: 711-4.
32. Aguzzi A. The foamy virus family: molecular biology, epidemiology and neuropathology. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1155: 1-24.
33. Santillana-Hayat M, Rozain F, Bittoun P, et al. Transient immunosuppressive effect induced in rabbits and mice by the human spuma retrovirus prototype HFV (human foamy virus). *Res Virol* 1993; 144: 389-96.
- été recherché. Une expérience conduite avec des souris transgéniques pour le gène *bel* a montré l'apparition de lésions du système nerveux central et des fibres musculaires striées. Certains animaux ont développé une dégénérescence musculaire et une encéphalopathie progressive avec ataxie, tétraparésie spastique et cécité, conduisant à la mort [28]. Ces auteurs ont observé dans le cerveau des souris transgéniques des astrocytes dérivant de cellules géantes multinucléées et contenant des protéines du HSRV [29]. Enfin, chez l'homme, un travail récent suggère un lien entre HSRV et sclérose latérale amyotrophique [30]. Ainsi sur quarante-sept patients présentant cette maladie, vingt avaient des anticorps anti-HSRV par technique ELISA (42,5 %). En revanche, le HSRV ne semble pas impliqué dans les scléroses en plaques [31].
- Un mécanisme pathogénique qui peut également être évoqué pour les spumavirus serait une possible « co-opération » entre virus. Un aspect important de ces co-infections est la transactivation croisée. Comme nous l'avons vu, la protéine Bell du HSRV peut transactiver le LTR du VIH *in vitro*. Les comparaisons de séquence entre les LTR des deux virus ont permis d'identifier une séquence nonamère très bien conservée entre les deux familles virales. L'équipe d'Aguzzi tente actuellement de reproduire une co-infection VIH-HSRV chez des souris transgéniques [32]. Le HSRV pourrait, par transactivation, jouer un rôle de co-facteur chez les patients séropositifs pour le VIH, accélérant l'évolution vers une forme symptomatique, comme cela a été suggéré pour le HTLV.
- On a montré, chez le lapin et la souris que le HSRV pouvait entraîner une immunodépression transitoire [33]. Elle surviendrait quatre à cinq jours après l'inoculation pour régresser après trente jours environ.

### L'épidémiologie n'en est qu'à ses débuts

On dispose de peu de données sur

l'épidémiologie des spumavirus chez l'homme. Les enquêtes épidémiologiques restent encore fragmentaires et reposent seulement sur la sérologie (dont on a indiqué les limites). Les modes de transmission des spumavirus restent encore inconnus.

Une étude sérologique d'envergure portant sur 3 020 sérums européens et africains a été conduite par Mahnke *et al.* [24]. Cent six échantillons furent trouvés positifs par ELISA utilisant des protéines recombinantes et confirmés par *Western blot*. La séroprévalence dans les échantillons européens était relativement faible (26 / 1581 : 1,6 %) et il n'existait pas de lien avec la sclérose en plaques, la maladie de Basedow ni le syndrome de fatigue chronique. En revanche, une séroprévalence beaucoup plus élevée a été retrouvée, par les mêmes auteurs, sur des sérums africains (6,3 %). Une prévalence élevée a été trouvée chez des patients vivant au Kenya et en Tanzanie, atteints de cancer du nasopharynx (16,6 %). Pourtant, cela ne permet pas de conclure à un lien avec cette maladie, puisque, parmi vingt malades de Malaisie atteints par cette maladie, aucun n'était séropositif [24].

Nous avons obtenu des résultats comparables à ceux de Mahnke. Ayant testé par ELISA et contrôlé par *Western blot* les sérums réactifs au dépistage, nous avons, sur trois cents sérums provenant d'Afrique de l'Ouest, trouvé seize positifs (5,3 %). Il s'agissait en majorité de patients hospitalisés pour des atteintes neurologiques alors que les sérums de sujets appariés asymptomatiques étaient négatifs (données personnelles non publiées).

Au total, les spumavirus semblent relativement répandus avec une prévalence plus élevée en Afrique qu'en Europe, à moins que le titre d'anticorps chez les Africains ne soit plus élevé, donc plus facilement détectable que chez les Européens, phénomène déjà décrit pour VIH et HTLV.

On peut donc considérer que les spumavirus circulent chez l'homme même si la prévalence ne peut, faute de tests standardisés, être évaluée avec précision.

## Conclusion

Quelque vingt ans après leur premier isolement, les spumavirus humains suscitent un regain d'intérêt. Peut-on émettre l'hypothèse qu'un virus humain, tout particulièrement un rétrovirus, seul ou associé, soit exempt de pouvoir pathogène ? Il est trop tôt pour conclure. Un effort de recherche particulier doit être engagé pour tenter de lier clairement le HSRV à des maladies. Pour établir de telles corrélations, il faut au préalable améliorer les techniques de diagnostic virologique : recherche directe du virus (PCR, culture), recherche sérologique. Il est également souhaitable de multiplier les isolats pour savoir s'il existe des virus différents, des variants, peut-être assez éloignés de la souche prototype pour pouvoir échapper aux investigations avec les moyens actuellement développés. A l'heure actuelle, les spumavirus humains ne semblent pas constituer un réel problème de santé publique. Cependant, comme d'autres représentants de la famille des rétrovirus, ils sont susceptibles de déclencher des maladies qui attendront peut-être des décennies pour être reconnues ■

## TIRÉS A PART

M. Verdier.

## Summary

### Human spumaviruses : still in a search of a disease

The prototype strain of human foamy viruses was isolated 20 years ago from a patient with a nasopharyngeal carcinoma. It constitutes the third family of retroviruses, having the classical structural genes: *gag*, *pol*, *env*, and additional regulatory genes called *bel* (between *env* and *LTR*). This virus is still in a search of a disease. To date, it is suspected to be responsible for Graves' disease and for some neurological disorders. Nevertheless, complementary studies are necessary to investigate its real pathogenicity and epidemiology.

## Remerciements

Mireille Verdier bénéficie d'une bourse de l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS).

Nous remercions le Pr R. Flügel et son équipe du DKFZ à Heidelberg (*Deutsches Krebsforschungszentrum*), pour leur accueil et leurs conseils, ainsi que le Pr J. Périès, directeur de l'unité de recherche Rétrovirus et rétrotransposons des vertébrés du CNRS à Paris, pour ses encouragements et ses données bibliographiques.