

MISE EN EVIDENCE DE GENOMES ATYPIQUES DE KHV SUITE AU SEQUENCAGE COMPLET D'UN GRAND NOMBRE DE SPECIMENS

S. Hammoumi¹, A. Santika², Z. Zainun², T. Vallaeys³, E. Borzym⁴, S. Bergmann⁵, C. Klopp⁶, M. Engelsma⁷, J. C. Avarre^{1*}

¹ IRD, Institut des Sciences de l'Evolution de Montpellier, France

² Main Center for Freshwater Aquaculture Development, Sukabumi, Indonesia

³ Université de Montpellier, France

⁴ National Veterinary Research Institute, Partyzantow, Poland

⁵ Friedrich Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Greifswald-Insel Riems, Germany

⁶ INRA, Plate-forme bioinformatique Genotoul, Castanet-Tolosan, France

⁷ Central Veterinary Institute of Wageningen, Lelystad, The Netherlands

Le koi herpesvirus (KHV), ou *Cyprinus herpesvirus 3* (CyHV-3), est un pathogène émergent qui provoque des mortalités élevées à travers le monde, dans les élevages de carpe commune (*Cyprinus carpio carpio*) et de carpe koï (*C. carpio koi*). En dépit d'un effort international important pour l'acquisition de connaissances sur cette nouvelle menace virale, peu d'informations sont disponibles concernant la diversité génomique du CyHV-3 ou les mécanismes moléculaires qui conduisent à une telle virulence. Dans ce contexte, nous avons développé une nouvelle méthode consistant à enrichir spécifiquement l'ADN de CyHV-3 à partir de tissus de poissons infectés, permettant ainsi le séquençage de son génome complet. Grâce à cette méthode, un large panel de spécimens a pu être séquencé: 1) des souches isolées à partir d'épisodes de mortalité en Allemagne, Italie, Pays-Bas, Angleterre, Pologne, Taiwan, Indonésie; 2) des souches 'atypiques' de CyHV-3 récemment découvertes, qui n'induisent aucun des symptômes généralement associés à ce virus (ni *in vivo* ni *in vitro*). Les résultats ont montré que le taux d'enrichissement était directement corrélé à la charge virale initiale, et qu'un génome complet pouvait être reconstruit, avec une fiabilité très élevée sur la quasi-totalité du génome, à partir d'échantillons contenant seulement 5000 copies de CyHV-3. Les premières analyses ont également mis en évidence une forte proportion d'hétérogénéité de séquence intra-échantillon, ce qui suggère la présence d'infections mixtes dans de nombreux spécimens. La comparaison des génomes 'typiques' révèle une faible variabilité à l'échelle mondiale (<0,2%) et confirme l'existence de deux lignées, l'une européenne et l'autre asiatique. En revanche, la comparaison des génomes atypiques montre une divergence beaucoup plus élevée (~3% sur la totalité du génome), qui se traduit par l'altération d'un grand nombre de protéines codées par le génome de CyHV-3. Même si la fonction de ces dernières reste inconnue, une analyse plus fine devrait permettre de déterminer leur potentiel rôle dans la virulence de ce virus hautement pathogène. Ces travaux de séquençage massif placent le CyHV-3 comme le virus qui compte le plus de spécimens séquencés parmi tous les herpesvirus. Ils constituent une source d'informations très précieuse non seulement pour une meilleure compréhension des voies de propagation de CyHV-3, mais aussi pour la mise en place de mesures appropriées visant à réduire son incidence.