

Les virus émergents

Jean-François SALUZZO

Pierre VIDAL

Jean-Paul GONZALEZ

Les virus émergents

Les virus émergents

Jean-François SALUZZO

Pierre VIDAL

Jean-Paul GONZALEZ

IRD Éditions
INSTITUT DE RECHERCHE
POUR LE DÉVELOPPEMENT

Paris, 2004



Préparation éditoriale, coordination, fabrication
Corinne Lavagne

Mise en page
Aline Mathieu – Gris Souris

Maquette de couverture
Maquette intérieure
Aline Mathieu – Gris Souris

La loi du 1^{er} juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.

© IRD Éditions, 2004

ISBN : 2-7099-1539-1

Sommaire

Introduction	7
Préambule	15
Chapitre I	
L'état de maladie virale et son diagnostic biologique	19
Chapitre II	
Facteurs d'émergence des maladies virales	35
Chapitre III	
Les mécanismes biologiques et moléculaires d'émergence des maladies virales	91
Chapitre IV	
Le défi et le futur des maladies virales émergentes	129
Conclusion	165
Bibliographie	171
Table des matières	185

Introduction

Le concept de maladie émergente a été établi en 1989 à Washington, lors d'une réunion organisée par la Fondation Fogarty, le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et la Fondation Rockefeller sur le thème des maladies nouvelles. L'idée de maladies nouvelles avait pris forme depuis l'apparition du sida, syndrome nouveau associé à des virus nouveaux, au début des années 1980. Lors de cette réunion, trois questions essentielles furent débattues : aurait-il été possible de prévenir cette pandémie ? D'autres germes pourraient-ils reproduire des situations semblables ? Quels moyens devait-on se donner pour prévenir de telles épidémies ?

L'histoire des maladies infectieuses au cours des vingt dernières années présente d'autres exemples de maladies nouvelles telles que la maladie des légionnaires – due à une bactérie, *Legionella pneumophila* – ou la maladie de Lyme – due à un spirochète, *Borrelia burgdorferi*. Le parallèle avec le sida est évident : il s'agit dans tous ces cas de maladies nouvelles associées à des germes nouveaux. Ce sont là trois exemples de maladies émergentes, c'est-à-dire de maladies radicalement nouvelles dont l'incidence parmi les populations humaines progresse rapidement, au point de poser un important problème de santé publique. Toutefois, la perception de nouveauté est toujours relative. Lors de la réapparition du choléra en Amérique du Sud en 1991, après une éclipse de plus de cent ans, la maladie a été perçue par les populations autochtones comme nouvelle, alors que le germe était très anciennement connu. De même, l'apparition de la bilharziose dans des périmètres récemment irrigués après la construction

d'un barrage sur le fleuve Sénégal, là où elle était absente auparavant, peut constituer un exemple de maladie émergente, alors que le germe est connu depuis l'époque pharaonique.

Au début des années 1990, le concept de maladie émergente est donc créé. Des critères précis permettent d'identifier des syndromes ou des agents infectieux potentiellement « candidats » à l'émergence et qu'il est nécessaire de placer sous surveillance. Les agents infectieux répondant à ces critères peuvent dès lors être précisés. L'objectif est de mettre en place une politique scientifique de lutte élargie et cohérente. En 1991, aux États-Unis, le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, après avoir adopté le concept de maladie émergente, en propose une première liste qui comprend en particulier la maladie de Lyme, la fièvre de Lassa, la dengue, le choléra et les fièvres hémorragiques virales. A priori, il n'existe que peu de relations entre ces différentes maladies infectieuses, d'étiologie différente (virale ou bactérienne). Leur point commun réside dans l'augmentation progressive ou soudaine de leur incidence dans les populations humaines. Dans cet ouvrage, nous nous limiterons aux maladies infectieuses d'origine virale, dont l'actualité, attestée par les différentes épidémies survenues ces dernières années, n'est plus à établir.

Le terme de maladie virale émergente s'applique aux cas suivants :

- un syndrome qui associe de façon originale une étiologie et des symptômes non observés jusque-là par la médecine (maladie nouvelle *stricto sensu*) : exemple du sida ;
- une affection qui n'a jamais encore été identifiée dans une zone géographique ou un environnement humain donné : exemple du virus West Nile aux États-Unis ;
- une affection qui réapparaît là où elle avait disparu, ou dans un environnement nouveau : exemple de la fièvre jaune ou de la dengue hémorragique en Amérique du Sud ;
- une affection dont l'étiologie est nouvellement décrite (maladie connue, virus nouveau) : exemple des fièvres hémorragiques dues aux virus Ebola, Lassa, Marburg.

La première phase dans l'étude du concept de maladie virale émergente va consister à retracer l'histoire des viroses décrites au long des cinquante dernières années. Rapidement, il apparaît que les arbovirologistes – spécialistes des virus transmis par les

arthropodes (insectes ou acariens) – bénéficient dans ce domaine d'une expérience particulièrement précieuse. En effet, les arbovirologistes ont découvert de nombreux arbovirus « nouveaux », le terme « nouveau » signifiant nouvellement décrit. Par ailleurs les arboviroses se caractérisent par des cycles complexes, qui font intervenir de multiples hôtes et vecteurs, et elles présentent des tableaux épidémiques variés, très dépendants des modifications de l'environnement et des comportements des hôtes ; de plus, les arbovirus possèdent un potentiel évolutif élevé qui explique la grande diversité des virus rentrant dans cette catégorie.

Ce domaine de la virologie a pris naissance à la suite de la démonstration du rôle tenu par le moustique *Aedes aegypti* comme vecteur de la fièvre jaune, qui demeure de nos jours encore la plus importante des arboviroses. Dans les années 1950, différents organismes mettent en place des réseaux de surveillance internationaux visant à recenser les virus transmis par les insectes et ceux présents dans des hôtes réservoirs (rongeurs, chauves-souris, oiseaux, animaux domestiques). Le bilan de ces investigations est surprenant : plus de 600 virus nouveaux sont décrits, pour la plupart dits « orphelins », c'est-à-dire qu'on ne peut les associer à aucune pathologie connue. Ces découvertes n'ont pas suscité à l'époque un grand intérêt et le risque potentiel de diffusion de ces virus qualifiés de « tropicaux » ne semblait aucunement inquiéter les autorités de santé. L'apparition du sida et la démonstration que les VIH provenaient de virus simiens présents chez différentes espèces de singe en Afrique et qui avaient pu s'adapter à l'homme puis diffuser hors du continent africain amenèrent les scientifiques à porter un regard nouveau sur les arbovirus, et d'une façon plus générale sur les zoonoses tropicales. Cet intérêt apparaît de nos jours justifié, avec la récente introduction aux États-Unis du virus West Nile (arbovirus transmis par les moustiques) ou la soudaine émergence du Coronavirus responsable du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère).

Dans cet ouvrage, nous nous proposons de présenter le concept de virus émergents à travers de nombreux exemples, d'évaluer les facteurs qui favorisent cette émergence et de répondre en partie à la question de leur origine en nous appuyant sur des travaux relatifs aux arboviroses que nous avons menés à l'Institut Pasteur de Bangui, dans le cadre d'une collaboration entre les virologistes de

cet institut et les entomologistes médicaux de l'IRD. Les résultats que nous rapportons, qui n'ont jamais été publiés au préalable, révèlent l'extraordinaire diversité des virus découverts dans cette région d'Afrique centrale, et ils attirent l'attention sur le risque potentiel de leur future émergence. Ils permettent d'avancer l'hypothèse que les menaces du futur pourraient résulter de virus déjà présents, notamment dans les régions tropicales, et qui, à la suite de facteurs favorables, émergeront de leur foyer naturel (exemples récents du virus West Nile et du Coronavirus responsable du SRAS). Il en résulte que l'organisation de la lutte contre les maladies virales émergentes passe par une surveillance accrue de la circulation des virus en zone tropicale, surveillance qui de nos jours est quasi inexistante. Outre la nécessité de cette surveillance internationale, appréhender les facteurs d'émergence des virus constitue un volet complémentaire de la lutte contre les épidémies de demain. Ces facteurs sont à rechercher, d'une part, dans les modifications écologiques induites par l'homme et, d'autre part, dans l'évolution des virus eux-mêmes.

L'histoire des grandes pandémies nous enseigne que beaucoup de viroses humaines ont été à l'origine des zoonoses (maladies qui affectent les animaux), telles la variole ou la rougeole, dont les germes ont dû s'adapter à l'homme au cours d'un processus probablement long. Ce changement d'hôte a nécessité une évolution du virus, qui s'est réalisée selon des processus complexes. Une fois le franchissement de la barrière d'espèce réussi, les virus qui ont eu la possibilité de s'adapter à une transmission interhumaine efficace (respiratoire ou sexuelle) sont alors devenus une véritable menace pour l'homme. Mais la mise en place de ces cycles souvent complexes résulte également d'importantes modifications dans le comportement de l'espèce humaine. En effet, du temps où l'homme vivait en groupe de quelques dizaines d'individus, il était en contact avec des virus à transmission familiale ou chronique (herpès, Papillomavirus, rétrovirus, hépatite B) ou encore avec des virus agents de zoonoses, qu'il rencontrait notamment au cours de la chasse. Mais, à cette époque préhistorique, les épidémies ne pouvaient exister en raison des très faibles densités de population. Des changements radicaux se produisent il y a plus de 10 000 ans, avec l'avènement de la révolution agricole, qui rapproche l'homme des animaux récemment domestiqués et a pour conséquence des

affections virales nouvelles, jusqu'alors inféodées aux animaux. Durant l'Antiquité, le développement des cités et des routes crée les conditions favorables à l'apparition des épidémies, désignées par le terme de « pestes ». Les transports, caravaniers d'abord, puis maritimes, permettent la diffusion des germes sur le continent eurasiatique et aboutissent au Moyen Âge à un équilibre, défini par l'historien Emmanuel Le Roy-Ladurie par le terme « d'unicité microbienne ». Les épidémies successives entraînent l'apparition d'un groupe d'individus devenus résistants par immunité acquise. De ce fait, les enfants nouveau-nés deviennent les cibles de ces germes qui seront alors à l'origine des maladies infectieuses de l'enfance (rougeole, variole, oreillons, rubéole). Cet équilibre sera de courte durée : l'arrivée de la Grande Peste en 1347 puis la diffusion des germes au XVI^e siècle dans le Nouveau Monde, où les populations indigènes sont décimées, sont la cause d'un effondrement démographique sans précédent dans l'histoire de l'espèce humaine. Dans un passé plus proche, à l'époque de la révolution industrielle, la tuberculose fait des ravages parmi les populations ouvrières regroupées dans les métropoles industrielles d'Europe du Nord. Il faut donc garder présent à l'esprit que, à tout moment, l'émergence d'agents infectieux, qu'ils soient d'origine parasitaire, bactérienne ou virale, découle des modifications apportées par l'homme à l'écosystème.

Dans cet ouvrage, notre propos se fondera sur l'affirmation prophétique de Charles Nicolle, prestigieux pasteurien, lauréat du prix Nobel de médecine, qui écrivait en 1933 : « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Athéna parut, sortant tout armée du cerveau de Zeus. Comment les reconnaitrons-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leurs costumes de symptômes ? Il faut bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements que l'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des affections déjà classées. »

L'exemple du sida illustre ces propos : cette maladie est longtemps restée ignorée dans son foyer naturel africain. Ce n'est qu'après avoir été introduits aux États-Unis et en Europe que la maladie et ses virus furent décrits. De même, les réseaux de surveillance des épidémies n'ont été en mesure de détecter le Coronavirus responsable du SRAS qu'après la diffusion de celui-ci hors de son foyer naturel. L'exemple du SRAS met en évidence le point sensible de notre système de surveillance des maladies nouvelles, système qui ne devient efficace que lorsque le germe pénètre dans les sociétés hyper-médicalisées du Nord, alors qu'il peut passer inaperçu dans son foyer initial. Visiblement, la leçon du sida est loin d'avoir été retenue : malgré les remarquables découvertes scientifiques de ces dernières années, la vulnérabilité de l'espèce humaine face aux virus, « les seuls prédateurs de l'homme », selon l'expression du prix Nobel de médecine Joshua Lederberg, demeure entière.

Il existe d'importantes différences dans l'appréhension des maladies infectieuses entre pays de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud, entre pays riches et pauvres, pas seulement au niveau de la surveillance. La perception même de la maladie diffère grandement selon les lieux et constitue un critère essentiel pour comprendre la notion de maladie émergente : les mêmes maladies peuvent être perçues comme de banales infections tropicales ou comme des fièvres épidémiques à surveiller de façon draconienne. C'est pourquoi il nous est apparu nécessaire, dans le chapitre I de cet ouvrage, de mieux préciser la notion de maladie infectieuse : elle varie selon l'origine et la condition sociale des individus, et selon les structures médicales environnantes. De même, la prise en compte des progrès de la science – notamment dans le domaine des techniques de diagnostic des maladies virales – est indispensable à la compréhension de la découverte des virus nouveaux. Le chapitre II est consacré à l'analyse des facteurs actuels d'émergence des maladies virales. Les facteurs anthropiques s'avèrent déterminants, mais la nature, et notamment les changements climatiques, peut contribuer au déplacement des zones d'endémicité des maladies tropicales. Dans le chapitre III sont exposés les mécanismes biologiques et moléculaires d'émergence des virus. Ce ne sont pas seulement les facteurs anthropiques qui favorisent l'émergence des virus mais également les propriétés

évolutives intrinsèques de ces derniers, qui jouent un rôle déterminant dans leur adaptation à l'homme et leur diffusion. Dans ce chapitre sont présentées les études menées en République centrafricaine dans le domaine de l'arbovirologie et des zoonoses tropicales. En effet, l'évolution biologique des virus et leur diversité naturelle plaident pour un rôle déterminant des zones tropicales dans l'émergence des virus qui demain seront responsables de redoutables épidémies.

Il est évidemment impossible de prédire quels virus seront à l'origine des grandes pandémies du futur. Toutefois, nous tenterons de déterminer au chapitre IV les conséquences de l'expansion géographique des grandes viroses (dengue, fièvre jaune, Ebola, etc.) en termes de santé publique et d'évaluer par des exemples les menaces de demain.

Mais face à ces menaces souvent très médiatisées, les chercheurs possèdent des outils de lutte. Ils envisagent même, pour les décennies à venir, d'utiliser les virus comme des « armes thérapeutiques », ce qui pourrait ouvrir d'extraordinaires perspectives pour le traitement non seulement des maladies infectieuses, mais aussi d'autres pathologies, comme certains cancers ou maladies cardio-vasculaires.

Préambule

En préambule, il nous est apparu nécessaire d'apporter quelques éléments qui favoriseront pour le lecteur la compréhension de la biologie des groupes de virus cités dans cet ouvrage. Nous commencerons par le groupe des arbovirus – virus transmis par les arthropodes – en prenant comme modèle le virus amaril, responsable de la fièvre jaune. Lors des études initiales sur l'épidémiologie de la fièvre jaune, il est apparu qu'à côté d'un cycle urbain qui fait intervenir le moustique *Aedes aegypti* comme vecteur et l'homme comme hôte réceptif, il existe un cycle forestier (cycle selvatique), beaucoup plus complexe, qui implique les singes et certains moustiques selvatiques. Dès que ce cycle fut identifié par les épidémiologistes, on attribua le rôle de vecteur au moustique et celui de réservoir aux singes. En fait, il s'avère que le rôle des singes est très limité dans ce cycle : en effet, après avoir été infecté, le singe va multiplier le virus qui va circuler dans son sang (virémie), puis il va répondre à cette agression virale par la production d'anticorps neutralisants qui vont éliminer le virus. Cette période de virémie est de courte durée (3 à 5 jours), puis le singe devient immun. Par conséquent, on ne peut lui appliquer le terme de réservoir : le primate est l'hôte amplificateur du virus. C'est en effet au cours de cette période de virémie que le moustique peut s'infecter. Une fois infecté, le moustique le demeure toute sa vie ; mais son rôle ne se limite pas au maintien du virus, il peut également le transmettre à sa descendance par le processus de la transmission transovarienne (passage du virus dans les œufs lors de la ponte d'une femelle porteuse du virus). Cette propriété est essentielle

pour expliquer le maintien dans la nature du virus de la fièvre jaune et de nombreux autres arbovirus. Par conséquent, le moustique est à la fois le vecteur et le réservoir du virus de la fièvre jaune. Il en est de même de la quasi-totalité des arbovirus décrits à ce jour.

En revanche, dans le cas des Arénavirus et des Hantavirus, deux groupes qui seront longuement présentés dans cet ouvrage, le rôle de réservoir est tenu par des rongeurs. Ceux-ci se contaminent par contact direct ou par transmission verticale (transmission du virus de la mère au nouveau-né). Une fois infecté, le rongeur le demeure toute sa vie, sans altération de ses fonctions vitales : il est porteur chronique du virus, qu'il élimine dans ses fèces et en particulier dans l'urine qui constitue la source de contamination humaine.

Les cycles de ces différents virus (arbo, Aréna, Hanta) font intervenir les animaux, domestiques ou sauvages : on parle alors pour caractériser leur circulation de zoonose et, selon l'intensité de leur circulation, d'enzootie (circulation à bas bruit, permettant d'assurer le maintien du virus) ou d'épizootie (amplification importante du virus). L'équivalent de ces termes pour l'homme est endémie et épidémie ; on utilise le terme de pandémie lorsque la diffusion du virus devient planétaire, comme dans le cas des VIH ou de certains virus de la grippe.

La plupart des virus nouveaux décrits ces dernières années et responsables d'épidémies humaines possèdent un cycle naturel qui fait intervenir des animaux sauvages ou domestiques. C'est notamment le cas des virus Sin Nombre, Nipah, Hendra, ou encore du Coronavirus responsable du SRAS. Tous ces virus présentent la particularité d'avoir franchi la barrière d'espèce et de passer de l'animal à l'homme. Pendant longtemps, on a considéré que cette notion de barrière d'espèce constituait une protection partielle de l'espèce humaine face aux germes qui circulaient parmi les animaux. Cette assertion repose sur le fait que les grandes viroses (poliomyélite, variole, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) sont dues à des virus strictement inféodés à l'homme, pour lesquels il n'existe pas de foyer animal. Or on sait de nos jours que certains de ces virus proviennent de virus d'origine animale : il semblerait en effet que le virus de la variole provienne d'un poxvirus de

chameau et celui de la rougeole d'un virus de bovidés. Ces virus, qui au départ circulaient selon un mode zoonotique, se sont définitivement adaptés à l'homme ; il en est de même des VIH, qui dérivent de virus simiens et qui se sont adaptés à une transmission interhumaine, sans nécessité de retourner dans leur cycle zoonotique. À l'inverse, des virus comme celui de la fièvre jaune (et la quasi-totalité des arbovirus) ne se sont jamais adaptés à une transmission interhumaine. Sur un total de 175 germes pathogènes pour l'homme reconnus comme émergents ou réémergents, environ 75 % sont des agents responsables de zoonoses (WOOLHOUSE, 2002). Comme nous le verrons, l'accroissement important des virus pathogènes pour l'homme issus de zoonoses résulte des altérations causées par l'homme à l'environnement : elles favorisent le contact avec de nombreux virus qui, depuis des millénaires, circulaient selon un mode enzootique discret duquel l'homme était exclu.

Chapitre I

L'état de maladie virale et son diagnostic biologique

La connaissance et l'analyse de l'étiologie de la maladie et des caractéristiques de la population touchée sont nécessaires pour comprendre et évaluer le risque d'émergence. Ce n'est qu'après avoir appréhendé la maladie sous ses multiples facettes et après avoir défini les populations à risque que l'on peut inventorier les thérapeutiques disponibles, évaluer la faisabilité d'une prévention, et lancer au besoin des recherches spécifiques.

Nous souhaitons donc présenter dans ce chapitre le concept de maladie définie par ses attributs culturels et biologiques : qui est malade, et pourquoi est-on malade ? Nous nous attacherons à faire ressortir la complexité de la notion de maladie, qui met en jeu la perception individuelle de la douleur, le vécu des patients, la reconnaissance de l'état de santé, le diagnostic, les thérapeutiques et leurs résultats. La notion de maladie intègre, d'une part, des aspects subjectifs, qui rendent les limites incertaines entre ce qui est défini comme un état de santé ou de maladie et, d'autre part, les données de la science qui, si elles se veulent objectives, ont aussi leurs limites et portent les interrogations de ceux qui les produisent : traiter ou pas, et comment ?

Les maladies se classent en deux grands types : les maladies systémiques, qui mettent en jeu le bon fonctionnement d'un ou plusieurs des sept grands systèmes vitaux de l'être : nerveux,

cardio-vasculaire, digestif, respiratoire, cutané et locomoteur ; les maladies infectieuses, qui font intervenir un germe pathogène qui interfère avec les systèmes vitaux. Récemment, on a ajouté à ces deux grands groupes nosologiques les affections dues aux abus de drogues et aux intoxications.

Les maladies infectieuses, et notamment les maladies virales qui sont le propos de cet ouvrage, plus complexes dans leur nature, permettent un exposé élargi de la notion de maladie, applicable à toutes les affections. C'est donc cet objet d'analyse que nous avons choisi comme fil conducteur

Il n'y a pas, comme on le croit parfois, de vision univoque de la maladie : elle peut présenter plusieurs facettes (tableaux cliniques) selon le germe pathogène et la réaction de l'hôte ; ces aspects peuvent également être modulés par l'environnement physique (climat, altitude) et l'environnement culturel (paysan ou citadin), socio-politique et humain (sexe et âge).

Autrement dit, une même maladie ne se présente pas de la même façon pour chacun de ceux qui en sont atteints. De plus, elle est perçue différemment par les tiers selon leur proximité affective avec le malade. Enfin, le lexique de la représentation de la maladie est varié : il va du syndrome bénin à l'issue fatale, de la fièvre insidieuse ou maligne à la fièvre hémorragique. Il est aisé de voir l'aspect subjectif contenu dans certains de ces termes : l'usage du terme « fièvre hémorragique » est associé à une représentation dramatique, comme l'attestent les récentes épidémies dues aux virus Ebola et la médiatisation qui s'en est suivie.

On peut décrire différents types cliniques et épidémiologiques liés à un même virus, mais également en fonction des individus et des sociétés. Cela donne lieu à différentes approches préventives et thérapeutiques. Avant tout, c'est le médecin, dans son approche du patient, à l'écoute de l'histoire de la maladie, attentif aux signes cliniques et soucieux des tests diagnostics appropriés, qui décidera de nommer la maladie et de lui donner une réalité.

Devant la diversité des profils épidémiologiques et des tableaux cliniques possibles pour une seule et même maladie, il nous faut penser en termes « d'état de maladie » par opposition à « état de santé » et, pour une région donnée, en termes de « risque » endémo-épidémique pour la population autochtone. Un des exemples qui illustre au mieux cette diversité du point de vue épidémiologique

est certainement la rougeole : cette maladie bénigne de l'enfance en Europe devient une affection sévère sur le continent africain, en raison de la malnutrition.

L'état de maladie

Les composantes de l'infection virale

L'état de maladie associé à une infection virale résulte pour le patient de la confrontation des facteurs d'agression directs du germe pathogène avec les facteurs de résistance de l'hôte (immunité, génétique). Les caractéristiques de la souche virale et les aptitudes de l'hôte à se protéger et à se défendre contre l'invasion du parasite et ses effets néfastes vont définir différents niveaux de l'état de maladie et de son évolution : le spectre clinique.

L'état de maladie apparaît quand les signes cliniques peuvent être observés et reconnus. Après la phase cryptique d'infection et d'incubation, la maladie virale est installée et le virus va affecter plus ou moins, et pour une durée variable, les fonctions vitales de son hôte. On observe des tableaux cliniques variés en fonction du tropisme du virus, de sa virulence, de sa pathogénicité et des réactions de l'hôte. La susceptibilité et la résistance de l'hôte au virus, et l'aptitude ou l'inhabilité du virus à infecter l'hôte vont se mesurer dans un équilibre instable entre l'échec de l'invasion de l'hôte par le virus ou son succès.

Une particularité importante de la relation hôte/virus réside dans le fait que l'infection n'aboutit pas toujours à l'état de maladie. L'infection peut rester inapparente ou asymptomatique, le sujet peut héberger le virus et le transmettre, mais ne pas être affecté : on parle alors de porteur sain et d'infection chronique (virus de l'herpès). L'infection à sa phase précoce peut aussi rester limitée par un état réfractaire du sujet (immun) ou par une pathogénicité limitée du virus, et aboutir, à moyen terme, à la disparition/destruction du germe sans manifestations cliniques apparentes. On parle alors d'infection abortive. Ces états d'infection inapparente sont importants à plusieurs titres : dans la stratégie de survie du virus dans la nature, où il épargne son hôte et se multiplie de façon modérée ; mais aussi dans le domaine de la santé publique,

car ces hôtes inapparents peuvent transmettre le germe et être à l'origine de cas cliniques secondaires ou de l'émergence d'une épidémie. Tel est le cas notamment de la poliomyélite, pour laquelle seulement 1% des sujets infectés présenteront des symptômes cliniques caractéristiques, alors que la majorité seront des porteurs sains qui jouent un rôle déterminant dans la diffusion du virus.

L'état de maladie est également défini par des éléments subjectifs, liés aux comportements socio-culturels de l'hôte et à son environnement. Les grands symptômes qui prévalent à l'état de maladie sont simples : la douleur, la fièvre et la fatigue. Mais une fièvre isolée, modérée, fait l'objet d'examens cliniques et biologiques dans les pays industrialisés alors qu'elle passe inaperçue en zone tropicale ; dans le premier cas, le sujet est considéré en phase de début de maladie, dans le second, la fièvre n'est pas reconnue et le sujet ne se reconnaîtra malade qu'à la phase aiguë de l'affection avec l'apparition d'autres signes cliniques plus « patents ». Plus l'atteinte est légère, plus la part de subjectivité est importante. Cette différence de perception de l'état de maladie est illustrée par la découverte dans les années 1980 d'une infection fébrile associée à un exanthème dû à un virus proche du virus Sindbis, et décrite en Scandinavie sous les termes éponymes de fièvre de Carélie, ou maladie d'Okelbo. Ce même virus Sindbis avait déjà été décrit comme un arbovirus (transmis par un moustique) présent en Afrique infectant les populations humaines sans manifestation clinique patente, sinon un état fébrile passer à la phase d'invasion. Il y est confondu, en raison de son apparition lors de la saison des pluies, avec les manifestations saisonnières endémiques du paludisme.

D'une connaissance encore plus complexe, car totalement dépendante des nouvelles technologies et de leur progrès, les origines de la pathogénicité restent au centre des préoccupations des biologistes. Leur prise en compte est un déterminant majeur de prévention et de lutte contre la maladie. Si l'on connaît la physiopathologie, phénomènes qui conduisent à l'état de maladie d'un grand nombre d'affections, on connaît généralement peu, ou de façon incomplète, l'interaction du virus au niveau cellulaire et moléculaire. Cette interaction constitue la phase essentielle et indispensable de l'infection. Elle se situe au niveau de la membrane cellulaire, véritable porte d'entrée du virus qui pourra alors utiliser la

machinerie enzymatique (intracellulaire) de l'hôte pour se reproduire et créer la maladie ; c'est à ce stade que le virus émerge véritablement dans l'environnement biologique de l'hôte. Ce scénario est dépendant de l'information génétique du virus, mais aussi de celle des cellules hôtes, avec en particulier le codage des protéines de la membrane qui constituent le site « d'accueil » d'un virus lui-même génétiquement capable de le reconnaître. Le problème se complique quand on sait qu'un germe non pathogène pour un hôte peut l'être pour un autre, qu'un virus peut changer de phénotype sous la pression de facteurs externes variés (sélection génétique) ou acquérir une pathogénicité spécifique d'un hôte donné, soit par un changement génétique (mutation, recombinaison au hasard), soit par une modification de l'hôte comme une baisse de l'immunité, un traumatisme, une rupture de barrières naturelles.

Ajoutons que la notion de « population virale » est fondamentale. Cette théorie a été développée il y a une quinzaine d'années par DOMINGO et HOLLAND (1988) : ce n'est pas un virus qui infecte de façon clonale un hôte, mais un ensemble de sous-populations virales génétiquement hétérogènes. Nous décrivons en détail dans le chapitre III cette diversité des populations virales, qui constituent ce que l'on appelle une espèce virale.

Face à l'agression par des organismes pathogènes, les individus réagissent grâce à leur système immunitaire. La résistance acquise naturellement ou induite par la vaccination demeure le principal moyen de défense de l'organisme face aux maladies infectieuses. Mais la réponse à une infection est également liée à différents paramètres, dont la connaissance est essentielle pour appréhender les maladies virales émergentes. Nous allons donc analyser brièvement le rôle joué par les facteurs génétiques, l'âge et l'état physiologique des individus.

Facteurs de susceptibilité aux infections virales

Facteurs génétiques

Des expériences de laboratoire ont montré des différences significatives dans le pouvoir pathogène du virus de la fièvre de la vallée du Rift. Les rats Wistar-Furth sont très sensibles à l'infection et meurent en quelques jours par atteinte hépatique ; les rats Lewis

y sont résistants. Le caractère de résistance est sous contrôle génétique : le gène de résistance est transmis héréditairement selon un caractère mendélien dominant (PETERS ET ANDERSON, 1981). L'extrapolation de ces données à la sensibilité des individus aux maladies infectieuses doit être envisagée avec une grande prudence. De nombreux facteurs environnementaux, nutritionnels et culturels convergent pour rendre difficile l'analyse des facteurs génétiques dans la sensibilité aux maladies infectieuses. Il semblerait que des facteurs raciaux jouent un rôle dans la sévérité du syndrome clinique de la dengue. Ainsi, des données relevées au cours des différentes épidémies montrent que les populations d'origine africaine sont relativement résistantes à la maladie, tout au moins à sa forme hémorragique : outre l'absence d'épidémie de dengue hémorragique sur le continent africain, on a pu observer au cours de la dramatique épidémie de Cuba en 1981 la quasi-absence de cas de dengue hémorragique parmi les populations noires de l'île (GUZMAN *et al.*, 1990). Des résultats similaires ont récemment été rapportés en Haïti (HALSTEAD *et al.*, 2001). La fièvre de Lassa, découverte chez des missionnaires américains en 1969, s'avère très fréquente en Afrique de l'Ouest. On estime chaque année à 300 000 le nombre de cas, associés à une mortalité de un pour cent. En revanche, la mortalité est particulièrement élevée chez les expatriés d'origine européenne ou nord-américaine qui s'infectent lors de leur séjour en Afrique. Cette différence de sensibilité n'a reçu à ce jour aucune explication. Une situation similaire a été décrite lors des épidémies de fièvre jaune à l'époque coloniale.

L'âge

Les symptômes cliniques d'une maladie infectieuse sont généralement variables en fonction de l'âge. La rougeole, la varicelle, les oreillons sont des maladies de la jeune enfance qui peuvent revêtir des formes cliniques sévères chez l'adulte. À la naissance, l'enfant est protégé contre de nombreuses agressions virales par des anticorps d'origine maternelle. Ceux-ci n'ont pas toujours un effet bénéfique. Dans le cas de la dengue, les anticorps maternels sont protecteurs dans les premiers mois, puis leur pouvoir neutralisant s'amenuise et ils pourraient jouer un rôle facilitant l'infection. C'est ainsi que l'on observe dans l'épidémiologie de la dengue hémorragique un pic à l'âge de un an, alors que la maladie sous sa forme hémorragique est inexistante entre deux et cinq ans. La

poliomyélite offre un exemple étonnant de la prévalence des formes paralytiques en fonction de l'âge et des conditions sanitaires. Dans les pays en voie de développement, la maladie est rencontrée chez le tout jeune enfant, alors que lorsqu'elle sévissait dans les pays de l'hémisphère nord, et notamment en Scandinavie, la forme paralytique de la poliomyélite touchait principalement les 5-12 ans. Une situation analogue est observée avec le virus de l'hépatite A, dont les formes sévères sont rapportées chez les jeunes adultes de l'hémisphère nord. La grippe est connue pour être responsable d'une mortalité élevée principalement chez les personnes âgées, mais, de façon encore non expliquée, un pic de mortalité élevé chez les jeunes adultes a été observé lors de l'épidémie de grippe espagnole en 1918.

L'état immunitaire

L'état immunitaire des individus constitue un facteur essentiel dans la réponse aux maladies infectieuses. Les déficits immunitaires étaient relativement rares au début du XX^e siècle, et étaient associés principalement à des maladies génétiques. L'avènement du sida, l'usage de médicaments immunodépresseurs, la diminution naturelle de l'efficacité du système immunitaire due au vieillissement des populations font qu'il existe aujourd'hui une fraction de la population dont les défenses sont nettement affaiblies. Aux États-Unis, on estime à treize millions le nombre d'individus présentant un système immunitaire altéré. Les conséquences de cette situation en termes d'évolution des maladies infectieuses sont pour l'instant inconnues. Dans la littérature médicale, il est fait mention de plusieurs sujets immunodéficients infectés par le virus de la poliomyélite lors de la vaccination orale, qui excrètent depuis plusieurs années ce virus en constante évolution (BELLMUNT *et al.*, 1999). Ces sujets représentent un véritable casse-tête pour le programme d'éradication de la poliomyélite et de son virus. Ce statut immunitaire déficient pourrait poser des problèmes lors de l'emploi de vaccins vivants atténués, et notamment pour la revaccination contre la variole avec le virus de la vaccine. Quelles seront les conséquences de ce déficit immunitaire vis-à-vis de nombreux virus tropicaux aptes à infecter l'homme, mais pour lesquels aucune maladie n'a été décrite ? En l'absence de régulation de l'infection, il est à craindre que certains virus s'adaptent à des tissus (foie, cerveau, etc.) auxquels ils n'avaient pas accès en raison de la

barrière imposée par le système immunitaire. Que deviendront ces virus une fois leur tropisme modifié ?

L'état de maladie résulte de nombreux paramètres, que nous venons d'énumérer. La perception des maladies nouvelles sera donc très variable en fonction de l'environnement socio-économique, des infrastructures médicales et des réseaux de surveillance dont disposent les pays. Les maladies virales nouvelles, qui font l'objet d'une attention toute particulière, sont le reflet de l'organisation sanitaire des pays qui les étudient. À l'heure actuelle, cette perception est dominée par les autorités médicales des pays de l'hémisphère nord, en coordination avec l'Organisation mondiale de la santé. Mais nous ne devons pas perdre de vue que la majorité des maladies virales nouvelles de demain sont déjà présentes dans les pays tropicaux, où les infrastructures médicales ne permettent pas de les identifier, ni même de les détecter. Ainsi le virus West Nile est devenu un problème de santé publique aux États-Unis depuis sa récente introduction en 1999, alors que son rôle en pathologie humaine demeure inconnu en Afrique, où il existe à l'état endémique. Une maladie nouvelle associée à un germe nouvellement décrit peut faire la « Une » des médias dans les pays de l'hémisphère nord, et passer tout à fait inaperçue dans certains pays tropicaux.

Avant de parler plus longuement des maladies virales nouvelles et de leurs facteurs d'émergence, disons quelques mots des méthodes de leur diagnostic et de la recherche et de la caractérisation des agents causaux. S'ajoutant à la subjectivité de la perception de l'état de maladie et à la variabilité des stratégies de leur surveillance épidémiologique dans le monde, l'absence dans de nombreux pays de laboratoires de diagnostic bénéficiant des techniques modernes accentue la difficulté d'appréhender l'étiologie des maladies infectieuses.

Le diagnostic biologique des maladies virales

La révolution microbienne issue des travaux de Louis Pasteur et de ses élèves a ouvert des perspectives extraordinaires pour la compréhension de l'étiologie des maladies infectieuses. Les

connaissances sur le rôle des virus dans l'étiologie de ces maladies ont progressé en étroite liaison avec le développement des techniques virologiques. En 1923 est paru un ouvrage médical comprenant deux volumes d'égale importance qui recensait les infections à germe connu et les infections à germe inconnu. Ce dernier groupe comptait dix-sept infections d'étiologie inconnue, presque toutes des maladies virales (grippe, rougeole, rubéole, rage, variole, vaccine, dengue, herpès, oreillons, etc.). L'avènement des techniques de cultures cellulaires dans les années 1950 a permis d'identifier et de caractériser ces virus. Ces dernières années est apparu un ensemble de techniques révolutionnaires, dont le but n'est plus d'isoler le virus pour le caractériser mais de détecter son information génétique, et qui permettent de manipuler des échantillons ayant perdu toute infectiosité. C'est une brève histoire de l'évolution des techniques virologiques appliquées au diagnostic que nous nous proposons de présenter ici.

L'expérimentation sur l'homme

Les scientifiques ont payé un lourd tribut à l'expérimentation humaine, en participant à des expériences d'auto-inoculation afin de préciser l'étiologie de certaines maladies. Outre les nombreuses expérimentations menées par les chercheurs avec des bactéries (choléra, *Moraxella*, *Bartonella*, etc.), on doit citer, pour ce qui est des virus, les travaux relatifs à la transmission du virus de la fièvre jaune, le virus amaril.

En 1900, les autorités de santé américaines envoyèrent à La Havane (Cuba) une commission dirigée par le major Walter Reed, comprenant James Carrol, Jesse Lazear et Aristes Agramonte, avec pour objectif de vérifier que le virus amaril était transmis par les piqûres du moustique *Aedes aegypti*. Au cours des expérimentations visant à établir la transmission, le Dr Lazear se contamina accidentellement en manipulant des moustiques infectés, il présenta la maladie et décéda. Cette expérimentation fut poursuivie sur quatorze autres volontaires, qui par chance survécurent à l'infection par le virus de la fièvre jaune.

Le bilan scientifique fut riche en découvertes sur l'épidémiologie de cette maladie et permit de développer une stratégie efficace qui privilégiait la lutte anti-vectorielle sur l'ensemble du continent

américain. Les travaux de la commission américaine suscitèrent de nombreuses critiques de la part de la communauté scientifique. Les conditions dans lesquelles ces expériences avaient été réalisées ont suscité la réflexion sur l'éthique à respecter dans les recherches médicales et conduit à poser le principe du volontariat et du consentement informé. Ces principes ont été réaffirmés à plusieurs reprises dans les discussions relatives à l'éthique des expérimentations humaines et ils sont cités dans le traité de Nuremberg de 1947.

L'expérimentation animale et les cultures cellulaires

Les animaux de laboratoire ont constitué, dès le départ des recherches en biologie, un outil essentiel. Ils ont permis de reproduire des maladies et, par conséquent, d'étudier leur pathogénie, d'adapter les souches virales, de produire d'importantes quantités d'antigènes. Les animaux de laboratoire ont également joué un rôle essentiel dans l'histoire de l'immunologie et des vaccins. De nos jours encore, l'absence d'un modèle animal constitue le principal frein au développement de certains vaccins. Les cultures de cellules ont également représenté une révolution majeure dans le développement de la virologie moderne. Dans la recherche d'agents infectieux, les animaux et les cultures cellulaires ont joué un rôle primordial. Ces méthodes de diagnostic ont toutefois leurs limites : seuls des virus capables d'induire une maladie décelable chez l'animal ou de causer une altération des cultures de cellules pourront être diagnostiqués. Dans le cas d'un virus qui ne possède pas ces propriétés, tel le virus de l'hépatite C, les animaux de laboratoire ou les cultures de cellules ne sont d'aucun apport pour le diagnostic de l'infection virale.

Les méthodes nouvelles de diagnostic

Si les cultures cellulaires ont constitué l'apport majeur des années 1950 en virologie, notamment pour le diagnostic et pour le développement des vaccins, les techniques de biologie moléculaire offrent aujourd'hui des outils exceptionnels qui permettent un diagnostic rapide et à large spectre des infections virales. Dans

les années 1980, des tests dits d'immunocapture des antigènes viraux ont permis l'établissement d'un diagnostic rapide (en quelques heures). Puis les chercheurs ont mis au point des techniques visant à détecter dans les échantillons biologiques non plus les antigènes viraux mais les acides nucléiques. Les premières techniques d'hybridation, apparues à la fin des années 1980, étaient au départ fastidieuses et leur emploi était limité à quelques laboratoires spécialisés. Puis récemment est apparue une technique qui allait révolutionner le diagnostic des infections virales : la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), ou technique d'amplification génique, qui permet de détecter directement l'information génétique des virus dans les échantillons à tester.

Ces dernières années, l'apport de ces outils issus de la biologie moléculaire a été décisif dans la détection de nouveaux virus. La survenue de la pandémie de sida, dans les années 1980, a coïncidé avec le développement de techniques aptes à détecter les rétrovirus : cultures de lignées cellulaires, détection d'une activité reverse transcriptase caractéristique des rétrovirus, etc. C'est en effet en 1976 que D. Morgan, dans le laboratoire de Robert Gallo aux États-Unis, a découvert le facteur de croissance des lymphocytes T, l'interleukine 2, qui a permis, en facilitant les cultures, d'isoler le premier rétrovirus humain HTLV-1. Si l'épidémie de sida était survenue dix à vingt ans plus tôt, il est probable qu'elle aurait revêtu un caractère encore plus dramatique : l'impossibilité de cultiver les VIH n'aurait pas permis la mise au point du test sérologique ELISA, qui a joué un rôle essentiel, en permettant leur dépistage et en limitant leur diffusion par les produits dérivés du sang.

La découverte des virus des hépatites virales illustre également l'importance des techniques issues du génie génétique. Leur détection est difficile, car ce sont des virus généralement non cultivables *in vitro* sur les cellules couramment utilisées ; de plus, la réplication de ces virus met en jeu des facteurs cellulaires de régulation qui ne sont guère présents que dans les cellules du foie, les hépatocytes. Or, l'hépatocyte est difficile à maintenir en survie *in vitro*, ce qui limite son utilisation. En 1989, le groupe pharmaceutique Chiron a détecté le virus de l'hépatite C (principal agent des hépatites virales dites non-A et non-B) en ayant recours uniquement à des techniques de biologie moléculaire, sans isolement du virus. Par la suite, Genelabs a caractérisé dans des

conditions similaires le virus de l'hépatite E (E pour entérique). Cet inventaire des virus responsables d'hépatites virales s'est avéré incomplet. Les chercheurs ont détecté de nouveaux virus, dénommés GB (GB-A, GB-B, GB-C), dont la structure s'apparente aux Flaviviridae. Ces détections ont été obtenues par les méthodes sophistiquées de la biologie moléculaire, sans que les virus aient été cultivés. En 1997, ces mêmes techniques ont permis de découvrir chez un sujet présentant une hépatite virale non-A à non-G un nouveau virus TT (initiales du patient) appartenant au genre Circovirus. Les études épidémiologiques ont révélé que ce virus n'était pas à l'origine d'hépatites, mais il est très fréquent, notamment dans le sang. En 1999, cette liste d'agents nouveaux a été complétée par le virus TT-like (TLMV), qui se différencie du précédent mais appartient à la même famille. Il s'agit des deux premiers Circovirus humains. Leur pouvoir pathogène pour l'homme demeure inconnu, alors qu'il est établi que les Circovirus des animaux sont associés à des syndromes graves, souvent mortels.

De nombreux virus ont pu être détectés, ces dernières années, grâce aux techniques modernes issues de la biologie moléculaire : les Papillomavirus, les Herpesvirus, etc. Ces techniques se sont avérées un outil important non seulement pour diagnostiquer rapidement un agent infectieux, mais également pour préciser la position taxonomique d'un virus. Ce fut le cas du virus Hantaan, agent responsable de la fièvre hémorragique de Corée, découvert en 1976. Ce virus avait été isolé à partir des organes d'un rongeur, qui était son réservoir. Il fut initialement classé parmi les Arénavirus, groupe important d'agents infectieux, tous associés à des rongeurs et responsables de fièvres hémorragiques : fièvre de Lassa, fièvre hémorragique d'Argentine, de Bolivie, du Brésil, etc. La microscopie électronique montra qu'il s'agissait en fait d'un virus appartenant à la famille des Bunyaviridae. Cette famille comprend plus de 200 virus, qui sont tous transmis par des arthropodes. Il apparaissait de prime abord tout à fait surprenant que ce nouveau virus, associé de toute évidence aux rongeurs, puisse appartenir à cette famille. La biologie moléculaire fournit la réponse. La famille Bunyaviridae comporte quatre genres : Bunyavirus, Nairovirus, Phlébovirus et Uukuvirus. L'analyse de la séquence de l'extrémité 3' du génome s'avère spécifique de chaque genre et, pour

un genre donné, toutes les espèces virales qui le constituent ont la même séquence. Par exemple, la séquence de l'extrémité 3' des Nairovirus est : AGAGAUUCU, celle des Phlébovirus UGUGUUUC. Lorsque fut établie la séquence du virus Hantaan (AUCAUCAUCU), il devint évident que ce virus était nouveau et qu'il définissait un nouveau genre (Hantavirus) dans la famille des Bunyaviridae. Par la suite, l'isolement de nombreux Hantavirus confirma l'exactitude de ce positionnement taxonomique (SCHMALJOHN et DALRYMPLE, 1983).

Ce sont également les outils de biologie moléculaire qui ont permis la découverte d'un autre Hantavirus aux États-Unis. Lorsqu'une maladie nouvelle (sévère pneumopathie) fut décrite en 1993 dans la région des Four Corners, limite d'état entre l'Arizona, l'Utah, le Colorado et le Nouveau-Mexique, elle fut initialement dénommée « maladie des Indiens navajos ». Les données cliniques, en faveur d'un nouveau syndrome, rendaient le diagnostic étiologique très difficile. On évoquait la possibilité d'une infection bactérienne ou d'une forme atypique de grippe. Après des résultats négatifs, les tests sérologiques ELISA appliqués aux sérums de convalescents révélèrent une positivité avec l'antigène Hantaan (KZIAZEK *et al.*, 1995). Ce diagnostic sérologique fut rapidement confirmé par le test PCR (NICHOLS *et al.*, 1993). Bien que le virus ne fût pas isolé à ce stade, il devint évident qu'il s'agissait d'une infection virale causée par un Hantavirus. Ces données préliminaires permirent d'organiser les recherches épidémiologiques, d'identifier rapidement le rongeur réservoir du virus et de décider des premières mesures préventives. En l'absence de ces outils modernes de diagnostic (ELISA et PCR), il est peu probable que l'étiologie de ce syndrome eût été découverte, l'aspect clinique ne suggérant en aucune façon une infection provoquée par un Hantavirus (ces virus sont en effet responsables de fièvre hémorragique avec syndrome rénal). Seul l'isolement du virus aurait permis d'identifier sa famille, mais cet isolement est fastidieux, très long et incertain.

Nous donnerons un dernier exemple, récent, de l'intérêt présenté par la biologie moléculaire appliquée à l'histoire des virus. Comme nous l'avons dit précédemment, le virus HTLV-1, premier rétrovirus humain connu, a été isolé par Robert Gallo. La maladie induite par ce virus, Adult T-cell leukemia, a été décrite initialement au Japon

en 1977. Par la suite, les infections associées à ce virus se sont avérées très répandues sur les différents continents, notamment en Afrique et dans les Caraïbes. L'explication d'une telle distribution reposait sur l'hypothèse d'une diffusion à partir du continent africain par la traite des Noirs, ce qui expliquerait l'introduction du virus aux Caraïbes et en Amérique. Quant à la présence du virus au Japon, elle résulterait de l'arrivée dans l'archipel au XVI^e siècle des conquistadors portugais, accompagnés d'animaux dont des singes africains réservoirs du virus. Des travaux récents remettent cette hypothèse en question : H.-C. Li et son équipe (Li *et al.*, 1999) eurent l'idée de rechercher la présence du virus HTLV-1 dans des momies de la Cordillère des Andes datant de plus de 1 500 ans. Non seulement ils purent montrer la présence de ce virus par les méthodes de PCR, mais ils établirent également que ce virus ancestral était identique au virus circulant au Japon et en Amérique du Sud. Ces résultats éliminaient à la fois la piste africaine et celle de l'introduction du virus HTLV-1 dans le Nouveau Monde par les conquêtes européennes des XV^e-XVI^e siècles. Bien sûr, ces résultats font actuellement l'objet de discussions passionnées.

Aujourd'hui, la technique d'amplification génique ouvre des espoirs immenses pour la détection de virus inconnus. En effet, cette technique couramment appliquée au diagnostic d'une infection virale due à un germe connu peut également permettre la détection d'un virus nouveau, dès lors que la structure établie par l'examen en microscopie électronique (un des premiers tests visant à identifier un nouveau virus) a permis d'orienter l'étiologie virale vers un groupe de virus donné. Par exemple, lors de l'épidémie de SRAS, les virologistes ont rapidement visualisé un Coronavirus par l'examen en microscopie électronique ; se référant alors à la séquence connue de différents Coronavirus humains ou animaux, ils ont pu synthétiser du matériel génétique commun à tous les Coronavirus et ainsi par les tests de PCR reconstituer à partir de cette structure commune le reste du génome viral et découvrir que le Coronavirus humain responsable du SRAS était un virus nouveau.

On peut donc affirmer que nous possédons aujourd'hui les outils nécessaires au diagnostic d'une infection virale nouvelle. Si ces outils sont particulièrement bien développés dans les pays industrialisés, il est regrettable de constater que les pays pauvres du

Sud en sont encore dépourvus. Il est plus aisé et plus rapide de séquencer le Coronavirus responsable du SRAS que d'isoler une souche du virus de la fièvre jaune (les récentes épidémies survenues au Nigeria et au Kenya étayent ce propos). Dans le même ordre d'idées, il est probable qu'il aurait fallu de nombreuses années avant que le virus VIH soit isolé s'il était resté cantonné au seul continent africain.

L'importance des techniques modernes de diagnostic en virologie dans les années à venir est telle qu'elles auraient pu constituer le sujet principal d'un ouvrage sur les maladies virales émergentes. On peut en effet penser que la mise au point de techniques de diagnostic toujours plus sensibles, ou à large spectre, permettra d'associer des virus à des pathologies connues telles que le diabète, certaines maladies du système nerveux central ou des maladies cardio-vasculaires, ou encore certains cancers. Dans ce cas, il s'agira d'établir une relation entre des agents infectieux connus ou nouveaux et des pathologies existantes. Ce vaste champ d'investigation apparaît particulièrement prometteur.

Chapitre II

Facteurs d'émergence des maladies virales

Les facteurs d'apparition des maladies virales émergentes se répartissent, selon leur origine, en facteurs anthropiques (dus à la présence de l'homme) et naturels, les deux groupes étant souvent très étroitement liés. En effet, les modifications écologiques induites par l'homme peuvent largement influencer les paramètres naturels d'émergence des virus. L'effet de serre en particulier peut avoir une influence importante sur le réchauffement de la planète et par conséquent sur l'écologie des vecteurs et des maladies qu'ils sont susceptibles de transmettre. Malgré les nombreuses recherches menées sur ce phénomène, il est difficile de prévoir l'amplitude du réchauffement du globe terrestre dans les années à venir, et son impact à court terme demeure minime. En revanche, on sait de manière certaine que les modifications apportées par l'homme à l'écosystème aboutissent souvent à des perturbations favorables à l'émergence des viroses. C'est pourquoi dans ce chapitre la part des facteurs humains est prépondérante, comparativement aux facteurs de risque présentés par la nature.

Facteurs de risque d'origine anthropique

Nous avons regroupé les facteurs contemporains favorisant l'émergence des virus en grandes catégories qui correspondent

chacune à un type d'activités ou de comportements humains, en les illustrant par des exemples de maladies virales nouvelles (émergentes ou ré-émergentes). Ces facteurs de risque sont principalement liés aux modifications écologiques, à l'évolution des politiques de santé, aux pratiques socio-culturelles nouvelles, enfin aux pratiques médicales elles-mêmes.

Facteurs de risque liés aux modifications écologiques

Homo sapiens sapiens, comme ses ancêtres hominiens et simiens, est omnivore. Sa pensée réfléchie lui a permis d'inventer et de développer des techniques pour améliorer le rendement de son économie de subsistance alimentaire ; il a domestiqué le feu et créé des outils. Son action sur l'environnement naturel est donc très ancienne. Très tôt par exemple, il a incendié les forêts sèches et les brousses pour chasser. Les préhistoriens parlent de la « révolution néolithique », datée d'environ dix mille ans, quand l'homme a commencé à transformer la nature. L'élevage a modifié de vastes espaces végétaux et a mis les humains en contact avec les parasites d'animaux (les tiques par exemple). L'agriculture a créé de nouvelles espèces végétales et transformé de fond en comble de vastes espaces par le défrichage, les brûlis, les jachères, la construction de barrages pour l'irrigation, toutes ces actions prenant toujours plus d'ampleur et s'accumulant au fil des générations : la majorité des terres cultivables de la planète a été touchée. Ainsi, on peut vraisemblablement dater du début de la période néolithique les premières transmissions interhumaines d'agents infectieux. Ce pourrait être notamment le cas du virus de la rougeole. OLDSTONE (1998) estime que ce virus aurait infecté l'homme il y a environ 6 000 ans, au début de la révolution agricole en Mésopotamie. Il proviendrait du virus de la peste bovine. Profitant de conditions favorables liées à une augmentation significative des densités des populations humaines, il se serait adapté à l'homme.

L'espèce humaine, par ses capacités de réflexion et d'adaptation pour profiter au mieux de l'environnement terrestre, a connu une exceptionnelle réussite démographique. Sa croissance démographique est longtemps restée modérée, et la terre était vaste. L'impact sur l'environnement demeurait faible. L'isolement des

populations était important (le grand nombre – quatre à cinq mille – de langues ayant existé ou existantes l'atteste). La maladie était présente, mais on ne connaissait pas d'épidémies étendues, l'absence de communications entre les populations et leur extrême fluidité s'y opposaient. Enfin, l'impact de l'homme sur son environnement biologique n'est pas du même ordre pour un habitant au kilomètre carré que pour quelques dizaines, voire quelques centaines, dans une économie agricole.

La réussite démographique humaine, due en grande partie au développement de l'agriculture et du pastoralisme, trouve une de ses limites dans le contact avec des virus, favorisé par ces mêmes activités. Nous allons en donner quelques exemples contemporains.

Hôte et/ou environnement nouveau : les virus du groupe Hantaan

En Corée, la mise en valeur des terres pour la culture du riz a favorisé le pullulement d'espèces commensales de rongeurs, jusqu'à ce que la fréquence des rencontres homme-rongeur soit suffisamment élevée pour que le virus sorte de son cycle naturel et qu'il infecte les agriculteurs. La maladie fut nommée « fièvre hémorragique de Corée ». Elle était connue depuis des siècles, mais elle devint, pour les milieux médicaux occidentaux, maladie « nouvelle » lorsque dans les années 1950 – durant la guerre de Corée – plusieurs milliers de militaires des Nations unies furent atteints (on constate là l'importance des facteurs socio-économiques dans la reconnaissance d'une maladie : il a fallu un nombre élevé de cas cliniques graves dans une population très médicalisée pour la révéler). Grâce aux efforts conjoints des chercheurs coréens et américains, l'agent responsable fut reconnu comme un virus « nouveau », baptisé Hantaan, du nom de la rivière coréenne qui sépare aujourd'hui les deux Corée (LEE *et al.*, 1978).

Dans les années 1980, un virus analogue fut identifié en Scandinavie, le virus Puumala, responsable d'une atteinte rénale aigue, avec un tableau clinique radicalement différent. Comme en Extrême-Orient, on identifia un rongeur à la fois réservoir et vecteur du virus. En 1983, les virologistes américains mirent en évidence la circulation d'un virus proche dans les populations de rongeurs du Maryland. En France, les premières sérologies positives confirmèrent la présence de ce type de virus de l'Île-de-France aux Ardennes

(MÉRY *et al.*, 1983 ; DOURNON *et al.*, 1983). En 1990 fut isolée une souche locale de virus Puumala, dont la fréquence apparaissait non négligeable : une étude réalisée à l'hôpital de Charleville-Mézières en 1990 a montré qu'un tiers des insuffisances rénales aiguës y seraient dues à ce virus. En Belgique, des colonies de rats de laboratoire furent trouvées naturellement infectées. La présence d'un virus Hantaan fut également détectée en République centrafricaine (GONZALEZ *et al.*, 1984). Pendant dix ans, tous ces virus, très proches antigéniquement, ne se sont avérés hautement pathogènes qu'en Extrême-Orient, alors qu'ils étaient présents dans le reste du monde, hébergés par des populations de rongeurs, associés à des contaminations humaines rares et sans conséquences graves. Mais, en 1993, une épidémie due à un Hantavirus (évoquée à la fin du chapitre précédent, cf. maladie des Indiens navajos) éclata au cœur des États-Unis et se révéla dramatique par sa mortalité élevée. Dès le début de l'épidémie chez les Navajos, le lien avec les rongeurs put être établi en raison de la pullulation de rats relevée cette année-là, due au fait que les moissons avaient été avancées et abondantes en raison d'une pluviosité exceptionnelle l'hiver précédent. Les États-Unis hébergent donc l'un des virus les plus dangereux que l'on connaisse, si on tient compte de son mode de transmission par aérosol et de sa forte létalité (67 % des personnes infectées). Pourquoi ce virus aujourd'hui ? Quels sont les facteurs humains et naturels qui ont entraîné son apparition ? Est-ce bien un nouveau virus, ou un virus qui a jusque-là échappé à la vigilance des Services de santé américains ? Cet aspect de l'écologie des Hantavirus sera discuté *infra* (cf. chapitre IV).

Aujourd'hui, les infections causées par les Hantavirus sont une priorité de santé publique en Chine, où l'on dénombre plus de soixante mille cas par an et où les biotopes favorables aux réservoirs de rongeurs ne cessent de s'étendre, au rythme du développement agricole incessant qui suit la croissance des populations humaines (SALUZZO et DODET, 1999 a et b).

Intensification de la culture du maïs et fièvre hémorragique d'Argentine

La fièvre hémorragique d'Argentine (FHA) a été reconnue comme maladie nouvelle en 1953. Elle sévissait sous forme endémique dans un secteur des pampas de la province de Buenos Aires. Elle

s'étendit peu à peu aux provinces voisines. Le virus responsable, un Arénavirus baptisé Junin, fut isolé en 1958 (PARODI *et al.*, 1958). Son hôte réservoir est un rat du genre *Calomys*. Ces rats vivaient dans les pampas bien avant la colonisation humaine, et hébergeaient sans doute le virus Junin (cf. chapitre III la théorie de co-évolution des rongeurs et des virus). Pourquoi ne s'est-il pas manifesté auparavant chez les humains ? Et pourquoi choisir ce moment, alors qu'aucun événement n'avait en apparence bouleversé l'environnement ?

Depuis un siècle, la culture du maïs entraînait la disparition progressive de cette zone de pampa aux herbes sauvages. Son rendement restait faible, à cause de la concurrence des mauvaises herbes parasites. Après la Seconde Guerre mondiale, l'utilisation d'herbicides favorisa la culture du maïs, ce qui poussa à son extension et multiplia les populations de *Calomys*. La fièvre hémorragique d'Argentine, jusque-là silencieuse – ou peut-être endémique et non remarquée –, devint épidémique.

Une moyenne de 15 000 cas de FHA fut dès lors notifiée chaque année chez les travailleurs agricoles, avec un taux de létalité pouvant aller jusqu'à 30 %. Les épidémies prirent même un second souffle quand l'introduction des moissonneuses augmenta encore les risques pour les humains, en produisant des aérosols avec les déjections infectées des rongeurs, et en broyant et répandant les corps de ces derniers.

On a ainsi assisté en quelques années à l'apparition et à l'évolution d'une fièvre hémorragique, en relation avec les transformations de l'agriculture et l'augmentation de la population de rongeurs. Mécanisation, dératation, protection des travailleurs ont par la suite modelé le profil des épidémies. Il semble que l'incidence de la maladie ait diminué aujourd'hui là où elle était la plus forte ; mais elle s'étend en tache d'huile vers des zones où elle était inconnue. On assiste à une véritable évolution du profil épidémiologique de la FHA. Pour quelles raisons ? La question des facteurs d'émergence est cruciale dans le problème de l'apparition des maladies nouvelles. Pour l'un des découvreurs de la FHA, le docteur Maiztegui, des sous-populations de rongeurs, plus sensibles et plus efficaces dans la transmission du virus, se déplaceraient sous la pression et la concurrence d'autres rongeurs ou à cause de facteurs non identifiés, allant porter la maladie à la périphérie de

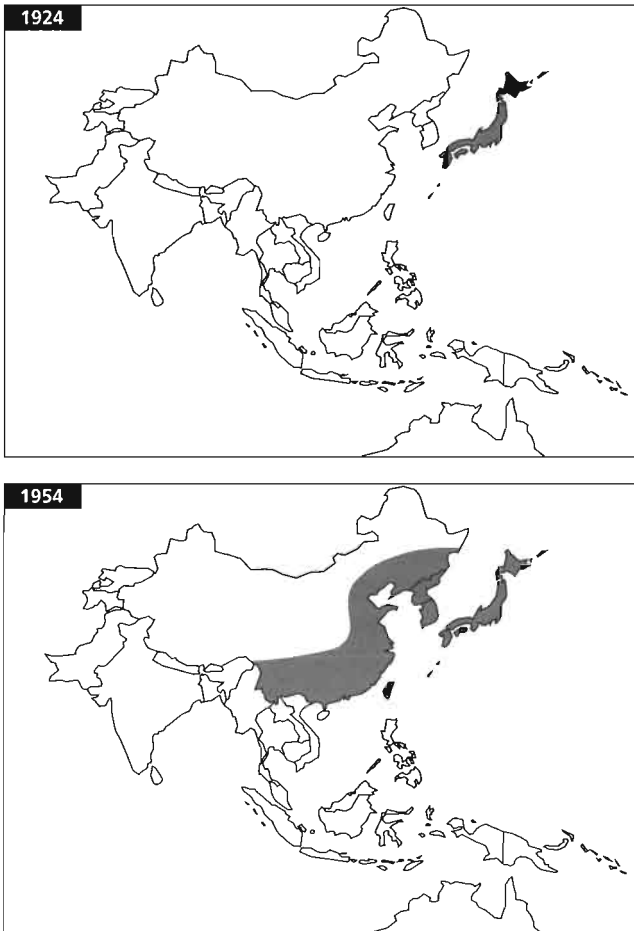
la zone d'enzootie. Que se passera-t-il quand la FHA atteindra à l'ouest, au sortir de la pampa, la lisière forestière dans laquelle la faune est si différente ? Que se passera-t-il au nord quand elle atteindra les rives du rio de la Plata et du Parana ?

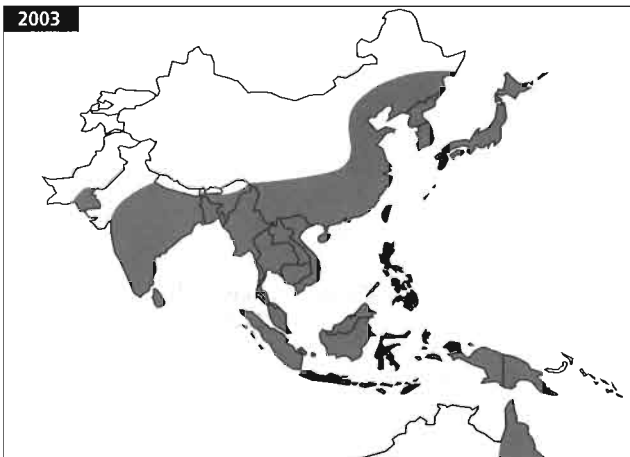
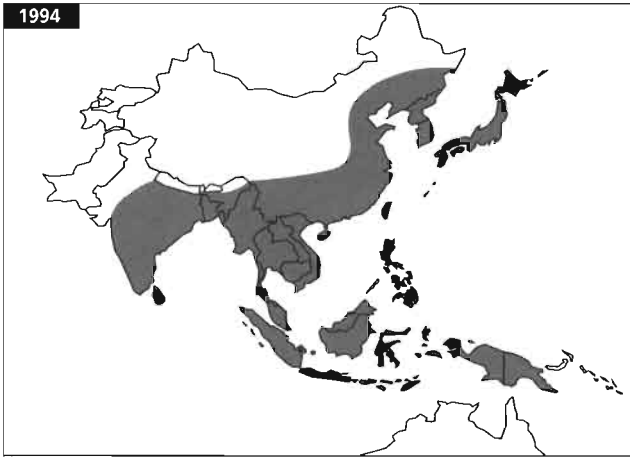
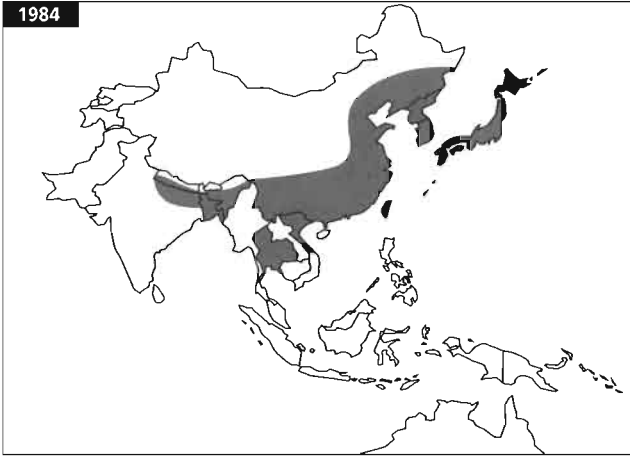
Culture du riz et encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise est due à un Flavivirus (famille Flaviviridae), isolé dès 1935 au Japon. La maladie est connue depuis la fin du XIX^e siècle (TSAI, 1997). En 1924, ce virus fut à l'origine d'une importante épidémie dans ce pays où, à intervalles réguliers entre 1931 et 1948, d'autres épidémies furent rapportées. Initialement,

Figure 1.

Expansion de l'encéphalite japonaise en Asie et en Australie (1924-2003).





(d'après Tsai, CDC ; Mackenzie, WHO ; Barbazan, IRD)

le terme utilisé pour qualifier cette virose était « encéphalite japonaise type B », pour la différencier de l'encéphalite léthargique de type A. Le terme « type B » n'est plus employé aujourd'hui.

La figure 1 illustre l'avancée progressive de cette maladie jusqu'en 2003. Son cheminement allait d'est en ouest. Plus récemment, le virus de l'encéphalite japonaise a atteint le continent australien après passage du détroit de Torrès en 1995. Le risque est immense pour ce continent à l'agriculture extensive et où les élevages porcins sont nombreux. À la faveur de l'apparition de ces premiers cas d'encéphalite japonaise, de nombreuses enquêtes épidémiologiques ont montré, ce qui n'était pas connu, l'extension de vecteurs potentiels à presque tout le pays. Le virus circule suivant un mode enzootique commun à de nombreux arbovirus. Son cycle fait intervenir des vecteurs du genre *Culex* (*Culex tritaeniorhynchus* et *C. vishnui*) dont les gîtes sont constitués par les rizières et les mares. Les hôtes vertébrés, amplificateurs ou disséminateurs du virus, sont principalement les porcs et les oiseaux. Les cycles de circulation ainsi que le maintien du virus en période hivernale sont complexes, mais les poussées épidémiques prennent naissance principalement en milieu rural, chez les agriculteurs, lorsque sont réunies les conditions d'abondance vectorielle, conséquence d'une pluviométrie excessive. Les facteurs expliquant la progression géographique de cet arbovirus seraient le développement agricole en Asie, en particulier la culture en rizières, ainsi que l'élevage du porc, qui constitue une source alimentaire importante. En outre, la diversité des vecteurs et des hôtes amplificateurs explique l'établissement enzootique du virus de l'encéphalite japonaise dans des zones très variées (SALUZZO et DODET, 1997a et b). À l'opposé, la vaccination a limité son expansion dans certains pays, comme le Japon.

L'encéphalite japonaise n'est pas seulement une virose importante pour les pays asiatiques, mais également une source de contamination pour les voyageurs étrangers.

L'homme favorise la pullulation vectorielle : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Les premières flambées de cette maladie fébrile accompagnée de sérieuses manifestations hémorragiques ont été enregistrées en URSS (sud de la Russie et de l'Ukraine) en 1944. La maladie était nouvelle et résultait de modifications écologiques dues à l'action

humaine : à la fin de la Seconde Guerre mondiale, des militaires soviétiques vinrent aider au développement des cultures ; comme la chasse était interdite, le gibier pullulait, en particulier les lièvres qui favorisèrent l'accroissement du vecteur, la tique *Hyalomma marginatum*, assurant ainsi la transmission du virus à ce type de population nouvellement arrivée. L'épidémie prit fin à la suite de violentes pluies qui entraînèrent une forte mortalité parmi les lièvres. En Astrakhan, où le virus a été à l'origine d'épidémies en 1953 et en 1968, ce sont également des changements environnementaux qui ont permis l'émergence de cette virose : la régulation des populations de tiques vectrices du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) était assurée principalement par les inondations occasionnées au printemps par les crues du fleuve Volga. L'homme, en régulant le cours du fleuve, a favorisé à la fois la pullulation vectorielle et les réservoirs de virus, ce qui a été à l'origine des poussées épidémiques endiguées à leur tour par la survenue d'un hiver très froid. La maladie fut décrite dans d'autres régions d'URSS, puis en Europe de l'Est, notamment en Bulgarie et en Yougoslavie.

Après de nombreux essais infructueux, le virus agent de la fièvre hémorragique de Crimée fut isolé en 1966 par les chercheurs soviétiques. Il s'avéra, en fait, identique à un virus isolé dix ans plus tôt au Congo belge (actuellement République démocratique du Congo), à Kinshasa, à partir d'une infection fébrile observée chez un jeune enfant (CASALS, 1969).

L'aire de distribution de ce virus (Nairovirus) comprend l'Afrique, l'Europe de l'Est, plusieurs États de l'ancienne URSS, le Moyen-Orient et différents pays d'Asie ; il est toujours transmis par des tiques dans ces régions. Bien qu'il ait été isolé à partir de vingt-cinq espèces, ses vecteurs les plus importants appartiennent au genre *Hyalomma*. Le virus FHCC est à l'origine d'hémorragies digestives extrêmement sévères, avec un pronostic très défavorable. L'une de ses caractéristiques les plus redoutables est son aptitude à provoquer des épidémies nosocomiales.

On se demande pourquoi la forme hémorragique n'est pas aussi prévalente dans les pays d'Afrique de l'Ouest qu'en Eurasie (il est admis que la pathologie induite par le virus est identique dans les deux régions et s'apparente au groupe des fièvres hémorragiques virales). Les souches virales sont en effet génétiquement si proches que l'on considère qu'elles relèvent d'une seule espèce du virus. Les

tiques vectrices appartiennent aux mêmes genres et ont la même efficacité comme vecteur ; enfin, et surtout, le réservoir ongulé est le même : le mouton. La réponse réside certainement dans le cycle de maintenance du virus dans la nature. Quelques expériences préliminaires nous donnent en effet à penser que l'hôte joue un rôle de sélection sur des sous-populations virales pouvant présenter un phénotype nouveau, qui se traduirait par une pathogénie accrue chez le vertébré. Plus de dix espèces de tiques peuvent transmettre le virus et tous les ongulés et les camélidés semblent sensibles à l'infection, même s'ils ne développent pas de maladie apparente. On se pose donc la question de savoir quelle combinaison hôte/vecteur créerait une sous-population virale hautement pathogène pour les humains en Afrique. Quant à l'origine géographique du virus, elle reste tout à fait inconnue.

L'homme introduit un réservoir de virus : la fièvre hémorragique d'Omsk

La fièvre hémorragique d'Omsk fut décrite en 1944-1945 dans les régions rurales au nord de cette ville, en Sibérie. Deux flambées épidémiques sévirent en 1944 et 1945, avec plus de six cents cas enregistrés. Le virus appartient à la famille des Flaviviridae ; il possède des propriétés antigéniques proches de celles du complexe du virus de l'encéphalite à tique. La maladie se manifeste en milieu rural suite à la piqûre d'une tique (*Dermacentor pictus*). Le cycle d'amplification est complexe, faisant intervenir différents mammifères. Le rat musqué (*Ondatra zibethica*), introduit dans la région il y a une soixantaine d'années pour la chasse, joue un rôle important pour la transmission du virus dans plusieurs foyers naturels. Cet animal semble pouvoir transmettre le virus par contact direct – des cas isolés de fièvre hémorragique d'Omsk, observés pendant les mois d'hiver, se sont déclarés chez des personnes ayant chassé des rats musqués et manipulé leur carcasse.

Déforestation et maladie de la forêt de Kyasanur (Inde)

En 1957, des rapports signalèrent des épizooties fatales touchant les singes sauvages dans les régions boisées du district de Shimoga, en Inde, accompagnées de flambées d'une maladie chez les villageois vivant à la lisière des forêts (WORK *et al.*, 1957). Les autochtones appelèrent cette infection « la maladie des singes », en raison du

taux de mortalité élevé chez ces animaux. Ces observations suscitèrent une grande inquiétude chez les autorités médicales nationales et internationales ; celles-ci crurent un moment à l'apparition de la fièvre jaune sur le continent asiatique – cette éventualité menaçante est une des plus grandes craintes de l'Organisation mondiale de la santé.

En réalité, le virus isolé appartient bien à la famille des Flaviviridae, comme celui de la fièvre jaune, mais se rapproche davantage du groupe des encéphalites à tique, bien que provoquant chez l'être humain une fièvre hémorragique. Le cycle de circulation du virus de la forêt de Kyasanur est complexe ; il fait intervenir une tique (*Haemaphysalis spinigera*) comme vecteur et divers mammifères jouent le rôle d'hôtes réservoirs. Les tiques se nourrissent sur les singes, lesquels développent une virémie importante et peuvent faire une maladie d'évolution fatale – ce fut l'épizootie simienne qui alerta les autorités.

L'être humain est un hôte accidentel, il ne joue aucun rôle dans la transmission naturelle du virus. Il a cependant modifié de façon spectaculaire la situation épizootique silencieuse, en défrichant pour créer des pâturages ou à d'autres fins agricoles. Le bétail était mis en pâture autour de la forêt, offrant ainsi aux tiques une nouvelle et abondante source de repas sanguins ; ce qui entraîna une prolifération des tiques vectrices de la maladie – situation analogue à celle décrite pour le virus FHCC en Crimée, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. La maladie reste cependant limitée à quelques foyers. La surveillance de la mortalité des singes est un excellent indicateur de la survenue d'une flambée épidémique. La dernière poussée fut observée en 1982-1983, à la suite du déboisement de la forêt de Nidle pour y planter des anacardiens ; les travailleurs venant des zones voisines avaient remarqué dans la forêt, vers la fin du mois d'octobre, des singes morts ; les premiers cas humains de la maladie se produisirent en décembre.

Le virus de la forêt de Kyasanur présente également la particularité d'avoir été à l'origine de nombreuses contaminations de laboratoire par des aérosols, tant en Inde qu'aux États-Unis.

Développement agricole dans la forêt amazonienne : les virus Oropouche et Machupo

Le virus Oropouche (famille Bunyaviridae) a été isolé pour la première fois en 1955 à Trinidad chez un forestier présentant un

syndrome fébrile. D'autres isolements ont été rapportés, notamment au Brésil. Mais en 1961 une importante épidémie s'est produite dans ce pays. Rien que dans la ville de Belém, 11 000 cas ont été rapportés ; par la suite, de nombreux cas se sont produits le long du fleuve Amazone jusque dans les grandes agglomérations telles que Manaus. Les différentes épidémies sont responsables de 263 000 cas, dont 130 000 rien qu'au cours de la période 1978-1980. Le virus Oropouche provoque une infection dominée par un syndrome fébrile accompagné de céphalées et d'arthralgies parfois associées à des signes méningés. L'association de ce virus avec des avortements au cours des épidémies est discutée. L'émergence du virus Oropouche est étroitement liée au développement agricole dans le bassin amazonien et à la dégradation de la forêt tropicale. L'intensification de la culture du cacao a favorisé la pullulation du vecteur *Culicoides paraensis*, dont un des gîtes favoris est constitué par les amas de fragments de coquilles de graines de cacao. Après une première amplification dans les plantations, le virus s'est déplacé avec les travailleurs amenés à regagner leur logement dans les villes en bordure du fleuve Amazone, qui connurent alors des épidémies.

L'histoire du virus Machupo (Arénavirus) est étroitement associée au Dr Karl M. Johnson (surnommé « papa Machupo »), qui isola le virus en 1964 (JOHNSON *et al.*, 1965) avant de se contaminer et de présenter une forme très sévère de l'infection. Ce virus fut découvert à la suite d'une importante épidémie de fièvre hémorragique survenue dans la ville de San Joaquin, dans la province du Beni, au nord de la Bolivie. Le nom donné à ce virus provient d'un fleuve affluent de l'Amazone.

L'émergence du virus Machupo est étroitement liée aux activités agricoles. Le Dr Johnson rapporte en ces termes l'origine de l'épidémie : « Dans cette région où tout appartenait à la famille Casa Suarez, d'origine brésilienne, la principale activité était l'élevage, en particulier des bovins. Le bétail était exporté de cette région par le fleuve Amazone jusqu'en Europe et aux États-Unis. En contrepartie, le riz, le maïs, les haricots, les fruits et les autres denrées de première nécessité étaient importés pour assurer la subsistance des cow-boys locaux. Lors de la révolution agraire, en 1952, cette société familiale disparut et avec elle toutes ses activités économiques. La population locale dut se reconverter

dans l'agriculture pour subvenir à ses besoins. Ce développement agricole anarchique se traduit par le défrichement de la forêt amazonienne, habitat d'un petit rongeur, *Calomys callosus*. Pour des raisons mal connues, ce rongeur s'adapta rapidement à l'homme et à la nourriture qu'il produisait. Sorti de la forêt avec le virus Machupo, qu'il excrétaient en grande quantité, le rongeur allait être à l'origine d'une épidémie très sévère d'une maladie nouvelle dans cette région. »

La lutte intensive contre ce rongeur a permis la disparition du virus... avant sa réapparition plus de trente ans après, dans la même région.

Ces trois derniers exemples se réfèrent aux relations de l'homme avec la forêt tropicale. Dans le domaine des zoonoses, la forêt joue un rôle non négligeable dans le maintien de la circulation des virus. Elle est notamment considérée comme le « sanctuaire » de la fièvre jaune. Son régime pluviométrique peu contrasté et l'humidité constante qui en résulte font que les vecteurs y sont actifs toute l'année. L'extrême dilution vectorielle limite le contact avec les populations d'hôtes qui amplifient les virus (les singes dans le cas de la fièvre jaune) et par conséquent tout processus épizootique. Cela explique que les populations qui vivent en milieu forestier – tels les Pygmées en Afrique centrale – présentent des stigmates sérologiques d'arboviroses très discrets, comparativement aux populations des lisières de la forêt.

Irrigation par barrage : la fièvre de la vallée du Rift (FVR)

Le virus à l'origine de la fièvre de la vallée du Rift (un Phlébovirus de la famille Bunyaviridae) a été isolé pour la première fois en 1930, près du lac Naivasha, dans la région du Rift au Kenya, au cours d'une épizootie touchant les petits ruminants. Pendant de nombreuses années, ce virus a été à l'origine d'épizooties en Afrique orientale et australe affectant principalement les ovins. L'être humain était contaminé chaque fois qu'il se trouvait en contact étroit avec des bêtes malades ou mortes ; les cas humains étaient peu nombreux et rarement mortels. Cette situation se modifia brutalement en 1975, date à laquelle la FVR fut à l'origine, en Afrique du Sud, d'une épidémie de fièvre hémorragique associée à une mortalité très élevée et à la survenue tardive de cas d'encéphalite.

L'écologie de cette virose changea tout aussi soudainement en 1977, avec l'épidémie d'Égypte (MEEGAN, 1979). Celle-ci constitua une extension depuis la zone faunique « éthiopienne », à laquelle l'affection s'était jusqu'alors limitée, mettant fin au rôle « stérilisant » du désert saharien et nubien (exemple de franchissement d'une barrière géoclimatique majeure). Outre les importantes pertes en bétail, on estima les cas humains à 200 000, avec 1 % de décès. La diffusion à partir de zones d'épizooties connues et l'apparition du virus de la FVR dans un écosystème totalement nouveau ont, pour la première fois, attiré l'attention sur la maladie en tant que source potentielle d'introduction d'un germe pathogène pour l'animal et pour l'homme, en dehors de l'Afrique subsaharienne. L'aménagement du barrage d'Assouan sur le Nil et le développement agricole qui s'en est suivi permettent d'expliquer la survenue de cette épizootie ; le virus, trouvant des populations entièrement non immunes, a diffusé rapidement depuis le sud jusqu'à la région du Caire.

Dix ans plus tard, la FVR s'est manifestée à nouveau au sud du Sahara, mais cette fois à l'extrémité ouest de l'Afrique, dans la vallée du fleuve Sénégal, sur sa rive mauritanienne, à la suite de la mise en eau du barrage de Diama, réalisé pour empêcher la remontée des eaux salines et favoriser l'extension de l'agriculture. Ce barrage fut inauguré quelques mois avant l'apparition de l'épidémie de FVR.

Celle-ci était-elle prévisible ? Dès 1980, Down (cité par WALSH, 1988) évoquait le risque, à la suite des premières enquêtes sérologiques dans la région du fleuve. En 1987, de larges enquêtes épidémiologiques, menées sur le bétail et les populations humaines, nous ont permis de mettre en évidence un foyer de circulation du virus de la fièvre de la vallée du Rift dans le sud de la Mauritanie. Dans un article publié par *The Lancet* (SALUZZO *et al.*, 1987) quelques semaines avant l'apparition de l'épidémie, nous attirions l'attention sur les risques d'une manifestation de FVR, en relation avec la migration des troupeaux provenant du foyer sud-mauritanien, amenés à traverser les zones nouvellement irriguées par la mise en eau du lac de retenue du barrage. Ce scénario se réalisa effectivement en octobre.

Les causes de l'épidémie furent à la fois climatiques et humaines. La sécheresse (diminution des pluies annuelles) qui perdurait depuis dix ans dans cette région du Sahel et une végétation raréfiée

par le surpâturage et la consommation toujours croissante des rares arbustes comme bois de construction et de cuisine avaient conduit les éleveurs à rejoindre le fleuve plus tôt dans la saison, dans les zones récemment irriguées. Mais, cette année-là, les pluies furent en avance et de grosses averses mirent en eau les gîtes de ponte des moustiques. Le virus qui, habituellement, circulait à bas bruit dans quelques troupeaux disséminés fut transporté de troupeau en troupeau par le vecteur devenu abondant. Les premiers moutons malades furent sacrifiés et consommés, les femelles ayant avorté furent épargnées ; et les humains furent contaminés plus sûrement par les produits des bêtes infectées que par le vecteur du virus. Les éleveurs fuirent les lieux « où les brebis avortaient » et dispersèrent les troupeaux. Ils revinrent, comme à l'accoutumée, les années suivantes ; mais des pluies moins abondantes et l'immunisation d'une grande partie de la population contre le virus firent que la maladie ne se manifesta plus que de façon sporadique, avant de sembler s'éteindre (nous n'isolâmes le virus qu'une seule fois, dans un troupeau qui n'avait pas été touché en 1987). Le virus est donc entré dans une phase silencieuse, inter-épizootique, mais il est prêt à resurgir quand les facteurs favorisants seront à nouveau réunis.

Il est probable que des situations identiques surviendront dans le cadre de la réalisation de nombreux projets d'irrigation, pourtant indispensables au développement agricole (projets en cours au Burkina Faso, en Guinée, en Gambie).

Quel sera le devenir de cette virose en Mauritanie et en Égypte ? Les enquêtes séro-épidémiologiques réalisées dans ces pays ont révélé la quasi-disparition du virus après l'épidémie. Cependant, en 1993, soit quatorze ans après, la FVR a fait une nouvelle apparition en Égypte, à proximité du barrage d'Assouan, malgré l'intensification des vaccinations d'ovins. De même, le virus est réapparu dans l'est de la Mauritanie en 1998, entraînant plus de 300 cas, dont six mortels. La séquence des souches isolées au cours de cette épidémie s'est avérée totalement identique à celles des souches de 1988 (SALL, 1999) : le virus se maintient selon un cycle enzootique, difficile à détecter.

Le diagnostic de la FVR en Mauritanie, en 1988, a bénéficié de facteurs favorables sans lesquels l'épidémie aurait pu ne pas être diagnostiquée. Dès 1983, grâce à l'appui du professeur Louis

Chambon, directeur du réseau des Instituts Pasteur d'outre-mer, était organisé un programme de recherche sur les fièvres hémorragiques virales. Heureuse prémonition : à cette date, en dehors de la fièvre jaune, aucune fièvre hémorragique n'avait été rapportée au Sénégal. Le développement des techniques d'investigation de ces virus a permis de diagnostiquer la fièvre de la vallée du Rift à son apparition en 1987. Dès le début de l'épidémie, les autorités mauritaniennes notifièrent à l'OMS une importante épidémie de fièvre jaune, ce qui entraîna une vaste campagne de vaccination contre cette infection. Il y avait eu erreur de diagnostic, et cela n'empêcha pas l'explosion épidémique de la FVR ; au moins peut-on penser qu'elle aura été bénéfique pour les populations exposées au risque de la fièvre jaune.

Mais, pour une épidémie parfaitement diagnostiquée, combien ne l'ont pas été ?

Les migrations des populations humaines et simiennes : la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest

Durant les années 1980, les épidémies de fièvre jaune en Afrique de l'Ouest ont été causées par un mouvement de grande ampleur des populations d'éleveurs semi-nomades, amenées à fuir la sécheresse des régions sahéliennes. L'épidémie de 1983 au Burkina Faso (ROUX *et al.*, 1984) illustre la réapparition d'une arbovirose à la suite de l'arrivée et de l'implantation d'une population non immune, en l'occurrence les pasteurs peuls en provenance du nord-est du pays où la maladie est inconnue, et donc non vaccinés. L'implantation de cette population s'est faite spontanément dans les zones « maudites » de la région où sévissait l'onchocercose, cette redoutable filariose qui avait entraîné le départ des populations locales. À la suite d'intenses campagnes, l'OMS, en collaboration avec l'IRD, dans le cadre d'un programme cofinancé par le Pnud et la Banque mondiale, avait réussi à éliminer ce fléau.

Cette région redevenue hospitalière – tout au moins relativement, des épidémies de choléra s'y produisent encore – allait être le siège d'une des plus grandes épidémies de fièvre jaune recensées à ce jour. Pour une population estimée entre 25 000 et 35 000 habitants, la morbidité fut d'environ 50 % (70 % chez les enfants de moins de 14 ans). Le taux de mortalité fut de 4 %, soit 1 000 à 1 400 décès.

Des mouvements plus localisés de populations ont abouti à des situations similaires ; ainsi au cours d'une épidémie au Nigeria, dont on peut suivre les déplacements : après avoir débuté en juin 1986 dans l'État de Benue, au centre-est du pays, l'épidémie se propagea dans le sud-ouest, suivant les déplacements des pasteurs (NASIDI *et al.*, 1989.). Elle toucha progressivement l'ensemble du pays et pénétra dans les pays limitrophes comme le Cameroun. Les observations nigérianes peuvent être généralisées à l'ensemble de l'Afrique de l'Ouest. L'épidémie de Gambie, en 1978, fit suite à la circulation du virus amaril dans la région de Kédougou, au Sénégal oriental, les deux années précédentes ; le virus se déplaça vers la Gambie, probablement par l'intermédiaire des singes infectés du parc de Niokolo-Koba. Les épidémies du Ghana et du Burkina Faso de 1983 furent étroitement associées (DIGOUTTE *et al.*, 1998). Le seul facteur qui arrête la circulation du virus amaril est la fin de la saison des pluies. Il suffit que celle-ci se poursuive plus que la normale ou que l'amplification virale débute au tout début de cette saison pour que l'on assiste à une épidémie de grande ampleur chez les populations non immunes nouvellement arrivées. Cette situation est très différente des épidémies du début du siècle, où les colons et militaires, nouveaux arrivants, payaient un lourd tribut à la maladie qui se manifestait dans les agglomérations portuaires. Ce que nous observons à l'heure actuelle, ce sont des épidémies en milieu rural. Du reste, les vecteurs incriminés, notamment *Aedes africanus*, sont selvatiques. On imagine l'ampleur des ravages si des épidémies de fièvre jaune se développaient en milieu urbain.

**L'urbanisation :
la dengue à syndrome fébrile
devenue dengue hémorragique**

Les lieux de concentration humaine que représentent les villes peuvent devenir les cibles d'une maladie apparue dans un environnement agricole ou selvatique. On a vu comment le défrichement d'un coin de forêt amazonienne et la culture du maïs qui s'ensuivit favorisèrent la multiplication d'un rongeur de l'espèce *Calomys*, porteur du virus Machupo, qui se répandit dans les localités de la région en y déclenchant une grave épidémie. Quand le vecteur du virus est un moustique, la maladie risque de sévir à une tout autre échelle que lorsqu'il s'agit d'un rongeur spécifique d'une région. La dengue en est le meilleur exemple, d'autant que cette

maladie a évolué, depuis plusieurs décennies, dans le sens d'une gravité croissante.

La dengue est une arbovirose connue depuis au moins deux siècles. Les premières épidémies ont été décrites en 1779 au Caire et à Djakarta (GUBLER, 1997). En 1780, une épidémie, bien documentée, fut enregistrée à Philadelphie (RUSH, 1789). Depuis, de nombreuses épidémies ont été notées dans les régions tropicales et subtropicales où le vecteur, le moustique *Aedes aegypti*, est présent.

Le terme de « dengue » est classiquement associé à un syndrome fébrile qui peut également être rapporté à d'autres arbovirus, notamment au virus Chikungunya. L'utilisation de techniques spécifiques (isolement du virus et sérologie) au cours des quarante dernières années a permis de confirmer l'importance de cette maladie dans les pays tropicaux. Le virus comporte quatre sérotypes (1, 2, 3 et 4). Les sérotypes 1 et 2 ont été isolés au cours de la Seconde Guerre mondiale par le virologiste Albert Sabin, l'inventeur du vaccin contre la poliomyélite.

Pendant longtemps, la dengue, à l'instar des diarrhées, a été considérée comme un incident mineur de l'acclimatation à la vie tropicale et comme une infection touchant principalement le personnel expatrié, coloniaux, militaires. Elle se manifestait par un syndrome fébrile d'évolution favorable. Pour les populations indigènes, la dengue ne constituait pas un problème de santé publique majeur.

Cette situation a brutalement changé en 1954, avec l'apparition de la dengue hémorragique associée éventuellement à un syndrome de choc. Cette maladie a d'abord été décrite par des pédiatres philippins, puis à Bangkok en 1956. À cette occasion, deux nouveaux sérotypes (dengues 3 et 4) ont été décrits par Hamon (HAMON *et al.*, 1960). La dengue hémorragique fut très rapidement signalée dans les différents pays de l'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Malaisie, Viêt Nam, Cambodge, Singapour). À l'heure actuelle, le potentiel de manifestation épidémique de la dengue hémorragique pourrait s'exprimer chez un cinquième de la population mondiale ; plus d'un milliard d'individus vivent dans les zones épidémiques d'Asie, d'Amérique du Sud, des Caraïbes, d'Océanie et d'Afrique. Lors de la 46^e Assemblée mondiale de la santé, en avril 1993, l'OMS a recensé 90 pays exposés à ce risque. La dengue hémorragique constitue la première cause de mortalité pédiatrique dans plusieurs

pays d'Asie. Elle représente probablement le plus bel exemple de maladie émergente.

Le principal facteur permettant d'expliquer cette évolution réside dans le processus d'urbanisation rapide et anarchique des grandes agglomérations des zones endémiques. En l'absence de réseaux d'adduction d'eau, les populations sont obligées de stocker l'eau, ce qui constitue des gîtes larvaires pour les deux principaux vecteurs de la dengue, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* ; les détritiques, les décharges forment également des gîtes.

Cette évolution a été observée en Asie et dans le Pacifique après la Seconde Guerre mondiale. Pendant la guerre, les systèmes d'adduction d'eau ont été détruits, l'eau a alors été stockée dans les habitations pour l'usage domestique ou pour éteindre les incendies. Ces perturbations écologiques ont favorisé la pullulation d'*Aedes aegypti*. En outre, les déplacements permanents des militaires japonais et américains, sensibles au virus de la dengue, ont permis une rapide dispersion des différents sérotypes. Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, tous les facteurs étaient donc présents pour l'épidémisation de la dengue en Asie du Sud-Est. À compter des années 1950, l'extraordinaire essor économique de cette région, qui se poursuit de nos jours, aboutit à une urbanisation non contrôlée qui favorisa le déplacement des populations et donc des virus. Les 4 sérotypes de la dengue allaient désormais se propager selon un mode hyperendémique.

C'est cette situation qui persiste de nos jours. En Amérique du Sud, l'apparition de la dengue hémorragique a été précédée par la réintroduction du vecteur *Aedes Aegypti*, éradiqué dans les années 1950. Le relâchement des campagnes de lutte antivectorielle a entraîné sa réapparition dans les années 1970 et sa rapide dispersion dans les grandes villes. La suite des événements est identique à la situation déjà connue en Asie : urbanisation, mouvements et concentration de populations ont mené à une situation d'hyperendémie avec présence de plusieurs sérotypes, associée à l'émergence de la dengue hémorragique.

Les politiques de santé

Après l'altération des écosystèmes par l'homme, nous allons voir que la médecine elle-même peut constituer une source d'émergence des maladies infectieuses.

Depuis les travaux de Louis Pasteur et de Robert Koch à la fin du XIX^e siècle, la lutte contre les maladies infectieuses, particulièrement grâce aux vaccinations, a constitué une étape décisive dans l'amélioration de l'espérance de vie, notamment en assurant une forte diminution de la mortalité infantile. Les vaccins de l'enfance ont amené à la quasi-disparition de nombreuses infections qui, durant des siècles, avaient décimé cette tranche d'âge. Pourtant, la moindre négligence dans le maintien des campagnes de vaccination peut aboutir à une dramatique résurgence d'une maladie que l'on pensait définitivement contenue. La lutte contre la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest ces dernières années illustre ce propos.

L'efficacité de certains vaccins, et notamment celui de la vaccine, a permis à l'Organisation mondiale de la santé d'éradiquer la variole. Un programme similaire visant à l'éradication de la poliomyélite est en cours d'achèvement. Ces extraordinaires succès posent la question de la place laissée par ces germes et du risque d'émergence de virus proches transmis selon un mode épidémique similaire : la possibilité de l'émergence du virus de la variole des singes (monkeypox) en remplacement de celui de la variole a été évoquée dès l'éradication de cette maladie en 1979. Cette possibilité ne s'est pas matérialisée à ce jour. La situation est plus complexe avec la future éradication de la poliomyélite et la possible apparition de virus transmis selon un mode identique (hydrique) tels que l'entérovirus E 71, décrit pour la première fois en 1969 en Californie et depuis lors responsable d'épidémies d'encéphalite associées à des séquelles neurologiques, en particulier en Asie. L'abandon des campagnes de vaccination est l'objectif final de toute éradication, mais, ces dernières années, les limites d'une telle stratégie sont apparues avec la possibilité d'utiliser le germe de la variole comme arme de guerre biologique. Un tel danger amène les autorités à se poser la question du risque pris à arrêter des campagnes de vaccination, et donc du bénéfice même des campagnes d'éradication.

Erreurs et responsabilités humaines dans les épidémies de fièvre jaune en Afrique

Nous avons vu dans la partie qui précède le rôle des migrations des populations humaines dans la survenue des épidémies de fièvre jaune. À l'heure actuelle, la persistance d'épidémies est à imputer à une négligence humaine : l'arrêt des campagnes de vaccination.

Pour comprendre la situation contemporaine, il est nécessaire de retracer brièvement l'histoire de cette maladie. La découverte, par la mission américaine dirigée par Walter Reed à Cuba, en 1900, du rôle d'*Aedes aegypti* comme vecteur de la fièvre jaune eut un retentissement mondial. Elle établissait la responsabilité des arthropodes dans la transmission du germe, théorisée par le grand parasitologue Patrick Manson. Cette découverte fut suivie d'une lutte intense contre le vecteur, qui aboutit à la quasi-disparition des épidémies, à tel point que l'éradication de la fièvre jaune parut possible. Toutefois, la survenue d'épidémies dans des régions où *Aedes aegypti* n'était pas présent allait mettre fin à l'espoir d'éradication ; Fred SOPER (1936) décrivit alors la fièvre jaune selvatique (*Jungle Yellow Fever*), transmise par des moustiques appartenant au genre *Haemogogus*.

Prenant acte de cette réalité, un autre mode de lutte fut choisi dans les années 1930 : la vaccination. Les équipes de l'Institut Pasteur de Dakar mirent au point un vaccin vivant atténué, obtenu sur cerveaux de souris (la souche française neurotrope). Ce vaccin, administré par scarification, a été utilisé jusqu'en 1983 dans les pays d'Afrique francophone, sur plusieurs millions d'individus. Il est de nos jours remplacé par la souche 17D, développée il y a une soixantaine d'années par Max Theiler, qui reçut pour ces travaux le prix Nobel de médecine. Cette souche vivante atténuée sert toujours à préparer un vaccin sur embryon de poulet ; stabilisé depuis 1983, il constitue l'un des plus efficaces vaccins au monde.

La fièvre jaune était bien contrôlée en Afrique dans les années 1950. Une importante épidémie eut cependant lieu au Sénégal en 1964, suivie d'une dramatique flambée en Éthiopie, en 1968. La fièvre jaune réapparut dans les années 1980 et, contrairement à la période précédente, les épidémies se succédèrent cette fois d'année en année : Ghana (1977-1979), Gambie (1978), Ghana et Burkina Faso (1983), Mali (1987), Angola (1988), Cameroun (1990), Kenya (1993). Mais c'est au Nigeria que la maladie fut la plus mortelle. Depuis 1986, elle s'y manifeste sans interruption ; depuis cette date, 20 000 cas, dont 4 000 mortels, y ont été notifiés officiellement. Les données épidémiologiques laissent cependant à penser que ce chiffre peut être multiplié par dix, voire par cent. L'OMS estime que pour la seule période 1986-1988, il y aurait

eu au Nigeria 440 000 cas, dont 250 000 décès. Les épidémies africaines sont essentiellement dues à l'arrêt des campagnes de vaccination. Alors qu'on célébrait en 1983 le cinquantième anniversaire du vaccin FJ 17D, jamais l'immunité vaccinale des populations n'avait été aussi mauvaise, comme l'atteste le fait que la tranche de population la plus atteinte soit celle des enfants, consécutivement à l'arrêt des vaccinations dans les années 1980. L'histoire de ces quinze dernières années révèle le piège dans lequel les autorités de santé se sont régulièrement laissé prendre. À chaque épidémie, d'importantes campagnes de vaccination sont entreprises en réponse à la peur causée par cette virose ; une partie des vaccins est alors utilisée inutilement en raison de vaccinations antérieures ou de l'acquisition d'une protection par contact naturel avec le virus de la fièvre jaune. La stratégie efficace consisterait à vacciner annuellement tous les enfants âgés d'un an, sachant que l'immunité obtenue à la suite d'une seule injection semble protéger à vie en zone endémique. Par exemple en 1983, lors de l'épidémie de fièvre jaune, cinq millions de doses du vaccin ont été fournies au Burkina Faso, pour une population de huit millions d'habitants, alors que la population réceptive au virus s'élevait à quelques centaines de milliers de jeunes enfants. Cette stratégie de vaccination de masse a certes un impact sanitaire important au cours d'une épidémie, mais ne correspond à aucun rationnel prophylactique. La période post-épidémique est rassurante, car la maladie semble avoir disparu ; et la vigilance des autorités diminue progressivement, jusqu'à l'abandon de la vaccination. Or, cette période de silence ne traduit pas l'efficacité de la vaccination, mais l'arrêt de la circulation selvatique du virus. En effet, à la suite d'une épizootie, la presque totalité des singes est immune ; il faut cinq à dix ans pour assurer le renouvellement d'une population simienne réceptive, apte à amplifier de nouveau le virus et à assurer sa diffusion hors de son cycle selvatique. C'est cette dynamique qui explique que les épidémies surviennent environ tous les dix ans. La situation au Nigeria a été un peu différente, en raison du déplacement du virus dans des régions à forte densité de population humaine.

La solution passe donc par l'incorporation du vaccin FJ 17D dans le programme élargi de vaccination. L'un des facteurs qui ont freiné cette décision a été la prise en compte du rapport coût/bénéfice, qui est évalué sur la base du coût des campagnes de vaccination pour

sauver une vie. Il s'agit là évidemment d'un paramètre essentiel de la politique des États concernés. Si ce rapport coût/bénéfice est établi en dehors des épidémies, le nombre de cas enregistrés est insignifiant, ce qui laisse à penser que la vaccination contre la fièvre jaune n'est pas une priorité de santé publique, et surtout que les investissements seraient disproportionnés par rapport au bénéfice attendu. Or il faut, au contraire, établir le risque en tenant compte de l'épidémiologie particulière de cette virose. Lors de l'épidémie de 1983 au Burkina Faso, nous avons estimé à environ 8 % le nombre de moustiques infectés ; si on le ramène au nombre de piqûres quotidiennes, il est facile d'estimer que, sur une période de trois mois, la quasi-totalité des populations vivant en zone épidémique est touchée.

On peut imaginer les conséquences d'épidémies de fièvre jaune dans les mégapoles d'Afrique de l'Ouest, où la couverture vaccinale est très faible. Pour les touristes, cette vaccination est indispensable. La politique de certains États de ne pas rendre la vaccination obligatoire pour un séjour inférieur à 15 jours n'a aucune raison d'être, comme en atteste le décès en 1981 de deux touristes français dans un club de vacances au Sénégal. Lors de l'épidémie au Burkina Faso (1983), il s'est avéré qu'un nombre important de Français résidant dans la capitale, bien qu'en possession d'un carnet international de vaccination, n'avaient jamais été réellement vaccinés. Cette situation était particulièrement délicate pour les femmes enceintes. À tel point que l'ambassade de France fut amenée à rapatrier pour des raisons sanitaires un certain nombre de ressortissants en situation illégale.

Facteurs de risques socio-culturels

Urbanisation et promiscuité

L'accroissement démographique de l'humanité n'a jamais été aussi rapide et important qu'au cours du dernier demi-siècle, grâce aux acquis de la médecine, à la croissance économique, aux progrès réalisés dans l'alimentation. La moitié de la population mondiale, soit près de trois milliards d'individus, habite en zone urbaine. Jamais autant d'êtres humains n'ont été concentrés dans des espaces aussi réduits et le phénomène ne fera que s'accroître au cours des prochaines décennies.

Une autre des réalités nouvelles engendrées par la concentration urbaine est la diversité génétique : l'homogénéité humaine en un lieu donné a fait place à l'hétérogénéité. Nous avons donc, en un même lieu, un groupe de populations aux immunités ou sensibilités virales différentes.

Dans les agglomérations des pays du Nord, les risques virologiques sont induits par la promiscuité dans les transports en commun, les centres commerciaux, les stades et les lieux de spectacle, avec des processus de contaminations virales par aérosols, dont les exemples les plus communs sont les rhinites et les gripes, et plus récemment le SRAS. Dans les agglomérations des pays du Sud, les risques sont les mêmes. S'y ajoutent les risques qui découlent de la faiblesse économique des collectivités et des États au niveau des équipements (habitats insalubres, mauvaise adduction d'eau). Cela peut se traduire, en termes d'agression virale, par des épidémies de dengue, de fièvre jaune, etc., et par la multiplication des foyers nosocomiaux.

Les diarrhées épidémiques causées par toute une catégorie de virus – Rotavirus, Astrovirus, Calicivirus – sont particulièrement graves chez le jeune enfant et le nourrisson. Elles sévissent dans les zones urbaines du Sud, mais aussi, dans une moindre mesure, dans celles des pays du Nord. Dans ces derniers, le fait qu'une majorité de mères travaillent a entraîné la multiplication des crèches pour les très jeunes enfants ; avec les services de pédiatrie en milieu hospitalier, ce sont les épicycles de la transmission des virus diarrhéiques.

Un autre moyen de transmission des agents infectieux particulièrement efficace réside dans la transmission oro-faecale. Aux nombreuses infections connues se sont ajoutés certains germes d'apparition récente, tel le virus Norwalk (Calicivirus), habituellement responsable d'épidémies consécutives à la consommation d'eau contaminée (piscines, camps de vacance, croisières, consommation de fruits de mer collectés dans les estuaires, etc.). En 1999, une épidémie s'est produite dans le centre de la Finlande, à Heinävesi (KUKKULA *et al.*, 1999). Sur une population de 4 860 habitants, entre 1 700 et 3 000 cas de gastro-entérites ont été rapportés. Cette épidémie était due à la présence du virus Norwalk dans l'eau potable après un traitement chimique insuffisant. Il faut noter que les contrôles des eaux, réalisés en routine, n'avaient

révéla aucune anomalie. En fait, les tests pratiqués portent uniquement sur des bactéries entériques. À ce jour, aucune recherche de virus n'est effectuée pour le contrôle des eaux de boisson. Or certains virus, en particulier les virus non enveloppés, sont très résistants aux traitements chimiques. C'est le cas notamment des virus de la poliomyélite.

Les pratiques sexuelles : le sida

Il n'est pas dans notre propos de retracer l'histoire des maladies vénériennes, récemment devenues maladies sexuellement transmissibles, largement dominées par la syphilis et différentes maladies d'origine bactérienne ; seul le cas du sida sera analysé ici.

Le sida occupe une place particulière dans cet ouvrage puisqu'il est à l'origine du concept de maladies virales nouvelles. L'analyse du cheminement des VIH est révélatrice de notre propos : nous pensons que les zones tropicales constituent les zones d'émergence des fléaux futurs que risque de connaître l'humanité. Il nous est donc apparu indispensable de détailler l'histoire de cette virose.

L'apparition du sida au début des années 1980 intervint à une époque où la communauté scientifique et les autorités nationales de santé considéraient que les maladies infectieuses étaient maîtrisées, ou qu'elles le seraient sous peu. Les antibiotiques et les vaccins étaient venus à bout du risque infectieux. Dès 1967, le ministre de la Santé des États-Unis pouvait rassurer ses compatriotes : il n'y aurait plus de maladies infectieuses que la médecine ne pourrait maîtriser. Les crédits de la recherche médicale s'orientaient alors vers la lutte contre le cancer et les maladies cardio-vasculaires. L'arrivée du sida allait profondément bouleverser cet optimisme : non seulement un virus nouveau induisait une maladie nouvelle, mais de plus il diffusait très rapidement à travers le monde. En vingt ans, le sida aura fait autant de victimes que la Grande Peste du Moyen Âge en Europe. La modestie face à la nature s'est imposée. On a pris peu à peu au sérieux les risques d'émergence de virus nouveaux. Le sida a fait prendre conscience à l'humanité, et notamment à ses dirigeants, du risque terriblement actuel représenté par les maladies infectieuses.

Retraçons les grandes lignes de l'histoire de ce nouveau fléau.

Il faut tout d'abord rendre hommage aux services de surveillance des maladies aux États-Unis. Dès 1980, au CDC d'Atlanta, Sandra

Ford, responsable des ordonnances de médicaments distribués par l'État en dehors des circuits commerciaux, attira l'attention sur l'emploi, à cinq reprises sur une courte période, de la pentamidine, utilisée pour le traitement de cas de pneumocystose résistants aux antibiotiques. Au préalable, ce médicament n'avait été prescrit qu'à deux occasions entre 1967 et 1979.

Au cours de cette même période, sur la côte ouest des États-Unis, les Dr Joel Weisman et Michael Gottlieb avaient remarqué parmi leurs patients des cas d'un syndrome mononucléosidique associé à des poussées fébriles et à des tuméfactions lymphatiques. L'examen biologique avait établi chez ces patients un effondrement du nombre des lymphocytes dû à la quasi-disparition des lymphocytes T4. L'examen bronchique révéla la présence du germe *Pneumocystis carinii*. Ces informations étaient mentionnées dans le bulletin épidémiologique du CDC daté du 5 juin 1981, qui faisait état de cinq cas graves de pneumonies observées entre octobre 1980 et mai 1981 dans trois hôpitaux de Los Angeles. Tous les malades étaient jeunes et homosexuels. À cette même époque, les cliniciens de New York rapportèrent l'apparition d'une maladie inhabituelle, le sarcome de Kaposi, rencontrée chez de jeunes homosexuels. Le sarcome de Kaposi est une maladie rare, d'évolution chronique, relativement bénigne et limitée aux personnes âgées. Cette maladie est distribuée principalement en Europe centrale, sur le pourtour de la Méditerranée et en Afrique. Dans le cas présent, elle touchait des hommes jeunes, et l'évolution de la maladie traduisait une malignité exceptionnelle, puisque sur les huit patients atteints, quatre étaient déjà décédés. La comparaison des observations effectuées à Los Angeles et à New York aboutit à considérer les formes malignes du syndrome de Kaposi et les pneumonies à pneumocystoses retrouvées chez les homosexuels comme les expressions probables d'une même affection liée à l'effondrement du système immunitaire. L'étiologie de cette maladie nouvelle porta à confusion. On parla de « *gay cancer* » et, pour les scientifiques, de « *Gay-Related Immune Deficiency* » ; la revue *The Lancet* proposa « *Gay Compromise Syndrom* ». On était loin de penser que l'on avait affaire à la plus grave maladie de la fin du xx^e siècle. Le caractère transmissible n'était pas pris en compte. Le Dr James Curran, du CDC, faisait remarquer que « la meilleure preuve contre la contagion, c'est qu'à ce jour on n'a signalé aucun cas en dehors de la communauté homosexuelle ou chez les femmes ». Quant à la communauté homosexuelle,

elle se berça d'illusions en affirmant que le « *gay cancer* » était une invention du corps médical. L'hypothèse de l'utilisation excessive des poppers (inhalation de composés chimiques à base de nitrite d'amyle) connut une période de vogue.

En mai 1982, le Dr John Bennet avança l'hypothèse que le sida pourrait être dû à un virus transmis par voie sexuelle. Selon lui, il pouvait s'agir d'un virus nouveau, ou même d'un virus déjà connu, mais dont le pouvoir pathogène était modifié en raison de facteurs environnementaux qui restaient à déterminer. La première preuve d'une étiologie virale fut apportée en juillet 1982, lorsque des cas de sida furent signalés chez des sujets hémophiles ayant reçu des dérivés sanguins filtrés. Mais de quel virus s'agissait-il ? Le cytomégalovirus avait été isolé à plusieurs reprises chez des malades atteints du sida, ainsi que le virus d'Epstein-Barr. Ce dernier est responsable de la mononucléose infectieuse, mais également du lymphome de Burkitt, rencontré en Afrique dans une aire d'endémicité qui se superpose partiellement à celle du sarcome de Kaposi. Mais ces virus sont très fréquents, ils étaient connus bien avant l'apparition du sida. C'est un nouveau rétrovirus qui fut finalement identifié comme agent causal du nouveau syndrome. Toutefois, les circonstances de sa découverte s'avèrent particulièrement houleuses et entraînèrent des conflits entre les équipes de l'Institut Pasteur et celles du NIH (National Institute of Health) américain (SALUZZO, 2002 b).

À l'université de Harvard, Myron Essex, qui étudiait la leucémie des chats due à un rétrovirus (le virus FeLV) releva certaines similitudes entre cette infection, qui se traduisait aussi bien par des leucémies que des déficits immunitaires, et la nouvelle maladie. La piste des rétrovirus était ouverte.

Le virus du sida a été isolé à l'Institut Pasteur par Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann, qui travaillaient dans le laboratoire de Luc Montagnier. L'isolement a été obtenu en janvier 1983, à partir d'un fragment de ganglion cervical prélevé chez un patient homosexuel qui présentait des troubles mineurs, suspect de sida. Le virus fut d'abord appelé LAV (acronyme de *Lymphoadenopathy Associated Virus*), puis VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine). Ce nouveau rétrovirus appartenait au genre Lentivirus. En 1985, cette même équipe isola un deuxième rétrovirus, nommé VIH-2, chez un sujet ayant séjourné en Guinée-Bissau.

La découverte de virus nouveaux associés à un syndrome nouveau à l'aube du XXI^e siècle, alors que l'on croyait les maladies infectieuses sous contrôle, constitua une surprise de taille. Comme lors de toute découverte d'un virus nouveau se posait la question de son origine.

Entre 1969 et 1981, quatre épizooties avaient décimé des élevages de singes macaques en Californie. Une situation similaire était relevée dans d'autres élevages aux États-Unis, et notamment au New England Primate Center. Les singes mouraient en présentant un lymphome malin associé à un syndrome d'immunodépression qui évoquait le sida. En 1984, l'équipe de Myron Essex isola un virus dénommé virus SIVmac (*Simian Immunodeficiency Virus*), provenant de macaques, et proche parent des virus VIH. L'isolement du virus simien fut obtenu dans des conditions particulières, à partir de singes macaques originaires d'Asie et maintenus en captivité aux États-Unis. Seule cette espèce était infectée et malade. Les recherches s'orientèrent alors vers l'Asie, afin de déterminer la présence de ce virus chez les macaques sauvages. À la surprise d'Essex, aucun singe asiatique ne présentait d'infection par le virus SIVmac. Seuls les singes en captivité étaient infectés ! Comment expliquer ce paradoxe ?

À cette époque, les premiers cas de sida furent rapportés en Belgique et en France chez des malades provenant d'Afrique. Une enquête réalisée par le CDC au Zaïre en 1985 révéla l'ampleur de cette maladie en Afrique centrale. L'équipe de Harvard se lança sur la piste africaine. Parmi les nombreux singes capturés en Afrique, les singes verts (*Cercopithecus aethiops*) présentaient une très forte prévalence en anticorps SIV. Plusieurs souches virales différentes furent alors isolées sur des singes africains. Parmi celles-ci, la souche dénommée SIVagm, isolée chez le singe mangabey, présente une très grande similitude avec le virus humain VIH-2. En outre, l'aire de distribution de ces singes se superpose à celle des infections humaines en Afrique de l'Ouest. Les chercheurs remarquèrent que tous ces virus ne provoquaient aucune maladie chez les singes africains. En revanche, leur inoculation aux singes macaques asiatiques entraînait une maladie très proche du sida.

Des recherches de même nature furent entreprises afin de localiser l'origine du virus VIH-1. La découverte de trois souches de virus SIV très proches des virus VIH-1 humains chez les chimpanzés

(*Pan troglodytes troglodytes*) en captivité provenant d'Afrique centrale suggère une origine simienne (GAO *et al.*, 1999). D'autant que la distribution des chimpanzés se superpose aux lieux d'origine présumée de la maladie. Toutefois, des études récentes réalisées en Afrique centrale sur des échantillons provenant de chimpanzés non plus en captivité mais sauvages n'ont pas confirmé cette hypothèse. Au total, 58 chimpanzés ont été suivis et analysés. La présence d'une infection par un virus SIV n'a été détectée que chez un seul animal, et la séquence de ce virus diffère de plus de 30 % de celle des virus VIH (SANTIAGO *et al.*, 2002). Ces résultats sont surprenants, ils contrastent avec la forte prévalence pour les virus SIV rencontrée chez d'autres espèces simiennes et notamment les singes verts, dont certaines colonies sont infectées par un virus SIV à plus de 90 %. Ces résultats de terrain pourraient remettre en question l'espèce simienne incriminée dans l'origine du virus VIH-1, ou peut-être plus simplement le nombre de chimpanzés testés demeure-t-il trop faible pour que l'on puisse porter une conclusion.

Quant à l'origine du passage d'un virus simien à l'homme, elle a été l'objet d'une importante controverse entre les tenants d'une infection transmise par le vaccin polio oral produit sur des reins de singe (CURTIS, 1992 ; HOOPER, 1999) et ceux qui penchent pour une infection naturelle. La piste d'une contamination par la vaccination a été définitivement écartée (relevé épidémiologique de l'OMS daté du 8 décembre 2000 : « Rejet de l'hypothèse d'une association entre le vaccin poliomyélite expérimental et l'origine du sida ») et l'hypothèse d'une infection par contact avec un animal lors de la chasse apparaît la plus vraisemblable.

L'analyse de la séquence des souches virales de VIH-1 sur une période d'une vingtaine d'années donne une idée de l'évolution dans le temps de ce virus. À partir de ces données, le passage du virus simien à l'homme a pu être situé dans les années 1930. Pendant plusieurs années, il a donc circulé discrètement parmi les populations africaines, probablement en milieu rural. Ce n'est que dans les années 1970 que le virus a émergé sous forme d'épidémie puis de pandémie.

L'apparition du sida à la fin du XX^e siècle illustre parfaitement le risque permanent d'émergence de maladies infectieuses, et en particulier virales. Une zoonose en parfait équilibre avec son

réservoir franchit une barrière d'espèce. Après une période de précaire équilibre, le virus se répand à la suite de modifications sociales et économiques et sort de son foyer naturel pour évoluer à travers le monde. Les virus VIH ont bénéficié de leurs propriétés particulières. Ils sont en effet capables d'induire une infection chronique persistante. Pendant cette période cliniquement silencieuse, ils peuvent se transmettre. Cette particularité explique que lorsque ces virus ont été découverts, des millions d'individus étaient déjà contaminés. La situation est tout à fait différente avec des virus induisant un syndrome aigu, comme le virus Ebola : la sévérité de la maladie et le mode de contamination permettent aux populations locales de prendre les mesures nécessaires de prévention.

Les risques du voyage

L'histoire de l'humanité est aussi faite de la conquête de nouveaux espaces, habités ou pas. Plus les moyens de transport ont progressé, plus ont augmenté les contacts entre les groupes humains et la possibilité de leur intrusion dans des écosystèmes étrangers.

L'époque moderne a connu les déplacements, définitifs ou non, de dizaines de milliers d'individus sur des espaces transcontinentaux ou intercontinentaux (« Grande Armée » napoléonienne, migrations massives en Amérique du Nord au XIX^e siècle). Il est vrai qu'en ce qui concerne la transmission de virus, quelques individus peuvent suffire. L'époque contemporaine connaît une explosion des déplacements ponctuels ou de longue durée, par groupes de milliers d'individus, qui reviennent en général dans leur pays d'origine.

Ce sont en particulier des militaires. Des unités des Nations unies, essentiellement américaines, ont découvert à leurs dépens le virus Hantaan au cours de la guerre de Corée. Les militaires cubains présents au Viêt Nam ont ramené la dengue à Cuba, cette maladie présentant pour la première fois un caractère hémorragique sur le continent sud-américain. Cinq à six mille militaires français stationnent en permanence en Afrique tropicale, et sont relevés tous les quatre ou six mois : les services de santé concernés connaissent les pourcentages d'infections virales de ces troupes.

Des manifestations diverses réunissent régulièrement, ici ou là sur la planète, des foules constituées d'individus venus du monde entier. Les jeux Olympiques constituent la plus importante de

ces manifestations, qui représentent l'occasion idéale pour des transports et des échanges de virus.

De plus en plus de gens voyagent sur de longues distances, à destination de pays « exotiques », pour diverses raisons – tourisme (vacances, loisirs dans lesquels la sexualité joue un grand rôle, safaris, visites familiales), travail (voyages d'affaires et politiques, voyages d'étude). Les « touristes » partent de chez eux, sont transportés à des milliers de kilomètres en moins de vingt-quatre heures, séjournent dans un autre environnement et un autre écosystème (même quand ils sont dans une ville moderne, un hôtel climatisé, un camp de vacances) pendant quelques jours ou quelques semaines, et reviennent aussi vite à leur point de départ. Les risques encourus ne se limitent pas à la classique « turista » (diarrhée du voyageur), en atteste la récente diffusion planétaire du Coronavirus responsable du SRAS.

Parmi ces touristes, on relève de plus en plus de retraités qui, phénomène nouveau, se sont mis à voyager vers des destinations lointaines et exotiques. Or, d'une part, beaucoup n'avaient jamais mis les pieds hors d'Europe, d'Amérique du Nord ou du Japon auparavant et, d'autre part, ils ont malgré tout « l'âge de leurs artères » et l'on sait que les facteurs de résistance de l'organisme à un parasite diminuent avec l'âge. Ces touristes « vieillards » sont des candidats privilégiés à l'infection par un virus, connu ou pas, et à sa dissémination ultérieure.

Techniques et moyens de transport

Il n'y aurait pas de commerce et de tourisme sans amélioration des moyens de transport. Ils n'ont cessé, depuis deux mille ans, de progresser en capacité et en rapidité, connaissant au cours des cent cinquante dernières années une progression géométrique phénoménale. La navigation hauturière et transocéanique, à partir du XVI^e siècle, a mis rapidement en contact des populations génétiquement différentes ; et nous avons probablement hérité de la syphilis, tandis que les Amérindiens recevaient la variole et la rougeole. Les marins de Magellan ont mis plusieurs années à faire le tour du monde, Philéas Fogg, quatre-vingts jours, et le Concorde faisait le tour de la Terre en trente heures...

Les transports maritimes de passagers étaient soumis jusqu'à l'entre-deux-guerres à la réglementation des quarantaines, dont

l'origine se situe au XIV^e siècle lors de l'épidémie de peste noire qui ravagea l'Europe ; même écourtées, ces mesures constituaient une protection contre la diffusion étendue des maladies infectieuses. Le développement et l'essor de masse des transports aériens y ont mis fin. Cette réglementation a été exceptionnellement remise à l'ordre du jour en 2003 par l'Organisation mondiale de la santé pour lutter contre le SRAS. Les mesures de quarantaine appliquées lors de cette épidémie ont consisté à maintenir le sujet suspect à son domicile et à lui demander de surveiller sa température pendant une durée de 10 jours ; en milieu hospitalier, les malades ont été isolés dans des chambres à pression négative.

L'avion est devenu le moyen le plus radical de diffusion des germes infectieux. Plusieurs centaines d'appareils long-courriers volent en permanence d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre. Ils acheminent deux types de vecteurs potentiels : les passagers, dont la plupart ignorent les risques qu'ils courent et font courir aux autres, et les arthropodes, dont beaucoup d'espèces pullulent dans maintes aérogares et zones de fret, pas forcément d'ailleurs uniquement sous les tropiques. Ces petites bêtes embarquent facilement dans les cabines et soutes des avions. La diffusion d'un aérosol insecticide à l'arrivée de certains long-courriers est rassurante, mais d'une efficacité douteuse.

Les plus dangereux des arthropodes vecteurs potentiels de germes infectieux sont les moustiques. Ces dernières années, ils ont diffusé le paludisme dans le voisinage d'aéroports européens et américains ; des gens en sont morts près de Roissy, à côté de Newark (l'un des aéroports new-yorkais) et ailleurs. Une recherche menée à Londres a montré que des moustiques étaient présents dans 12 des 67 avions contrôlés en provenance de régions tropicales. Ils résistent bien mieux que les hommes aux conditions climatiques les plus extrêmes : des moustiques placés dans les coffres de train d'atterrissage d'un Boeing 747 étaient toujours vivants après six à huit heures de vol par -42 °C ! Enfin, nous ne devons pas oublier que l'avion lui-même peut jouer un rôle dans l'apparition d'une épidémie. En 1979, un avion portant à son bord 54 passagers a été immobilisé durant trois heures sur un aéroport en Alaska, pour réparation du système de ventilation. Un passager souffrait de grippe, et le virus a pu contaminer 72 % des personnes embarquées ! (MOSER *et al.*, 1979).

Le transport maritime, s'il est moins rapide, peut être également un moyen de transport de vecteurs. *Aedes albopictus* (un des principaux vecteurs de la dengue) a été introduit aux États-Unis dans une cargaison de pneus usagés provenant d'Asie et s'est adapté à son nouveau continent. Dans des conditions similaires, il a été introduit au Nigeria, où il pourrait devenir un vecteur majeur de la fièvre jaune. Par ailleurs, 367 espèces différentes (dont des espèces végétales) ont été trouvées dans les ballasts d'eau « potable » de cargos faisant le trajet entre le Japon et la Baie de Coos en Oregon (CARLTON et GELLER, 1993). C'est un fait : les insectes, comme nous, se déplacent par myriades partout sur la terre, grâce aux moyens de transport... des humains !

Les facteurs de risque liés aux pratiques médicales

Foyers épidémiques nosocomiaux

Les établissements hospitaliers où l'on traite les malades, les locaux abritant les laboratoires où l'on recherche l'étiologie d'une infection, où l'on étudie les germes et où l'on manipule des produits biologiques sont toujours des lieux de densité de population très supérieure à la moyenne. Il arrive que des virus « s'échappent » d'un laboratoire à la suite d'un accident – rappelons à ce sujet l'apparition en Chine, en 1976, du virus de la grippe russe, si proche du virus qui circulait vingt ans auparavant que c'était « comme s'il avait été congelé pendant cette période » (OLDSTONE, 1998). On suggère que l'apparition de ce virus pourrait être liée à une contamination humaine, accidentelle, dans un laboratoire de recherche. Cette transmission accidentelle d'un virus dans un laboratoire, qui n'a pu être établie formellement faute d'investigations, vient de se reproduire à Singapour en septembre 2003. Un jeune chercheur s'est contaminé avec le Coronavirus responsable du SRAS ; par chance le virus n'a pas diffusé, et l'infection est restée limitée à un cas accidentel.

Il arrive plus souvent qu'un patient atteint d'une maladie virale pas encore ou mal diagnostiquée fasse du centre de santé le foyer de dispersion du virus, dont la transmission aboutit à une épidémie en milieu hospitalier (transmission nosocomiale). Au cours de l'année 2002-2003, le virus associé au SRAS s'est amplifié à maintes reprises

en milieu hospitalier, depuis son foyer initial (sud de la Chine) jusqu'aux hôpitaux des grandes agglomérations (Hong Kong, Toronto, Hanoi). Dans tous les cas, un malade présentait un syndrome grippal dont le personnel médical ne pouvait suspecter qu'il s'agissait d'une infection due à un virus nouveau. L'importance de la transmission aura été variable, certains malades dénommés « super-transmetteurs » ont joué un rôle déterminant dans la transmission du virus en milieu hospitalier ou dans la cellule familiale. Le personnel hospitalier a payé un lourd tribut à cette dramatique épidémie de pneumopathie atypique : à Toronto, près de 20 % des cas ont été observés parmi le personnel soignant. Et pourtant, le SRAS n'est pas la première épidémie nosocomiale résultant de l'introduction du virus à l'hôpital à partir de sujets malades. Plusieurs virus, notamment ceux du groupe des fièvres hémorragiques, ont été à l'origine d'épidémies similaires. C'est en particulier dans les hôpitaux de l'hémisphère sud que se produit ce type d'épidémies. Nous allons en donner quelques exemples.

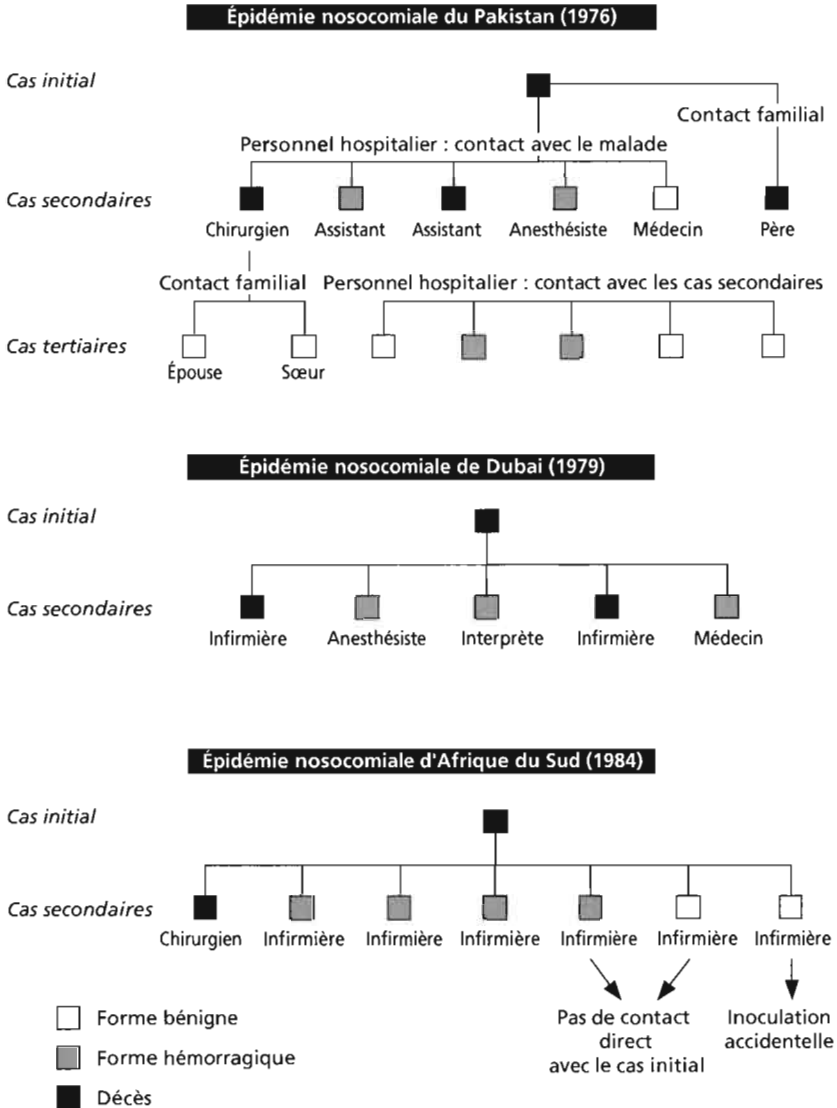
La fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo a été à l'origine de poussées épidémiques nosocomiales très sévères, même dans des établissements modernes.

La figure 2 illustre la séquence des cas observés au cours de trois épidémies. Au Pakistan, en 1976, un berger infecté par le virus FHCC fut opéré pour un cancer gastrique à l'hôpital de Rawalpindi ; il fut à l'origine d'une dramatique épidémie nosocomiale : six cas secondaires furent alors observés, cinq parmi le personnel hospitalier et un contact familial, avec trois décès ; puis cinq cas tertiaires hospitaliers, et deux autres contacts familiaux. L'épidémie de Dubaï, en 1979, entraîna également des décès parmi le personnel de l'hôpital, et un interprète fut contaminé. En 1984, en Afrique du Sud, une épidémie débuta dans l'hôpital moderne de Tygerberg, dans la région du Cap ; le chirurgien et six infirmières (dont trois qui n'avaient pas été en contact avec des malades, ce qui suggère une transmission à distance par aérosol) furent contaminés. Ces quelques exemples (d'autres épidémies nosocomiales furent enregistrées, en 1979, en URSS et en Irak et tout récemment au Pakistan en 2002), auxquels on doit ajouter des contaminations de laboratoire (nous en avons connu trois à l'Institut Pasteur), attestent de l'exceptionnelle contagiosité de ce

virus, probablement l'un des plus dangereux à manipuler. Ce type d'épidémie est très difficile à prévenir, le diagnostic clinique au moment de l'hospitalisation étant généralement non spécifique ; ce n'est que tardivement, lors de l'apparition d'un syndrome hémorragique, que des mesures peuvent être prises.

Figure 2.

Épidémies nosocomiales de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

La fièvre de Lassa

Cette maladie nouvelle est causée par un Arénavirus de la famille des Arenaviridae, dont le réservoir hôte est le rongeur *Mastomys natalensis*. L'histoire de la fièvre de Lassa est étroitement liée à celle des hôpitaux « missionnaires » d'Afrique de l'Ouest et au rôle de la fondation Rockefeller, qui avait entrepris, dans les années 1960, un suivi des maladies virales chez les missionnaires américains.

La maladie fut reconnue pour la première fois au début de 1969, dans le nord-est du Nigeria, dans l'hôpital de Lassa (FRAME *et al.*, 1970). Une sage-femme de la mission américaine était hospitalisée ; son état s'aggrava, elle fut transportée à l'hôpital de Jos, la capitale régionale, où elle décéda. Les deux infirmières qui s'étaient occupées de ce cas initial contractèrent la maladie. Un an plus tard, une importante épidémie, localisée dans l'hôpital de Jos, entraîna vingt-sept cas secondaires et tertiaires avec treize décès, dont un médecin. En 1972, à Zorzor, au Liberia, une épidémie nosocomiale provoqua quatre décès sur onze cas. Une nouvelle épidémie fut rapportée quelques mois plus tard dans le pays voisin, la Sierra Leone.

Ces exemples montrent le rôle essentiel de l'hôpital dans la détection du virus de la fièvre de Lassa. Par la suite, des épidémies « naturelles » (transmission du virus à l'homme par contact avec des excréments de rongeurs réservoirs du virus) ont été rapportées en Afrique de l'Ouest ; ces épidémies « de brousse » peuvent être amplifiées considérablement en milieu hospitalier.

Plusieurs cas de fièvre de Lassa ont été importés aux États-Unis et en Europe, mais sans aucune transmission nosocomiale.

La fièvre hémorragique à virus Ebola

Les récentes épidémies (Côte d'Ivoire, Congo, Gabon et Ouganda) de cette maladie ayant fait l'objet d'une large couverture médiatique, Ebola est sûrement le virus tropical le plus connu du grand public.

La première épidémie éclata en juillet 1976 au Soudan méridional, dans les localités de Nzara et de Maridi ; quelques semaines plus tard, une épidémie se produisit à l'hôpital de la mission de Yambuku, dans le nord du Zaïre (sans lien apparent avec celle du Soudan, huit cents kilomètres séparant les deux zones et les communications étant à l'époque inexistantes entre elles). Pour les deux épidémies,

l'hôpital joua un rôle majeur dans l'amplification du virus et le personnel médical fut lourdement touché. À l'hôpital de Yambuku, après l'introduction du cas initial, sur dix-sept membres du personnel hospitalier onze décédèrent de l'infection à virus Ebola ; la transmission s'était principalement réalisée par le biais de matériel hospitalier contaminé par le virus. Sur 318 cas, 85 (27 %) sont consécutifs à l'utilisation de seringues non décontaminées. À Maridi, au Soudan, l'épidémie se propagea également en milieu hospitalier.

En 1995, une nouvelle épidémie se déclara au Zaïre, à Kikwit. Comme pour les épidémies de 1976, après une transmission familiale, l'amplification eut lieu en milieu hospitalier. Dans le cas de l'épidémie de Kikwit, la disponibilité de seringues à usage unique, consécutive à l'épidémie de sida, a évité la transmission par injection, comme cela avait été observé à Yambuku. L'utilisation de gants lors de contacts avec les fluides corporels semble également avoir limité les cas hospitaliers. Il n'en reste pas moins que l'hôpital a joué un rôle essentiel dans l'épidémisation, les deux causes majeures ayant été les soins prodigués aux malades et la toilette funéraire.

Ces trois exemples illustrent l'importance de l'amplification nosocomiale. On peut se demander si le risque existe en dehors des zones d'endémie, notamment dans les pays du Nord. Plusieurs cas d'introduction du virus Lassa en milieu hospitalier en Europe et aux États-Unis se sont produits ; récemment, un malade infecté par le virus Ebola en Côte d'Ivoire a été rapatrié en Suisse sans entraîner de contamination secondaire. Comme le remarque B. Le Guenno à la suite des dernières épidémies à virus Ebola, « la contamination se faisant à partir des fluides corporels d'un malade en phase clinique, le risque d'une épidémie dans un pays développé est extrêmement faible » (LE GUENNO, 1995). Il n'en va pas de même pour le dernier représentant des virus nouveaux, le Coronavirus responsable du SRAS. Ce virus a pu se propager parmi le personnel soignant dans des structures médicales très modernes, comme l'hôpital Mount Sinai de Toronto. La grande facilité de transmission interhumaine par voie respiratoire de ce nouveau virus explique l'inefficacité des barrières médicales habituellement existantes. Seuls le renforcement des mesures préventives et l'isolement des malades suspects ont permis de maîtriser la propagation de ce virus.

Des accidents de laboratoire

La manipulation de virus dans un laboratoire peut aboutir à des contaminations du personnel et, par la suite, à la diffusion de ces virus. De nombreux cas ont été rapportés, notamment par le Subcommittee on Arbovirus Laboratory Safety (SALS). Depuis 1980, ce comité américain recense à travers le monde les accidents de laboratoire dus à des contaminations par des virus. Plus de 600 contaminations ont été rapportées, dont 21 mortelles (CDC-NIH, 1993). L'amélioration des conditions de manipulation des agents infectieux, qui repose sur une classification des risques (de P1 à P4) et sur la création d'infrastructures adaptées, a permis de les limiter, sans cependant les éviter totalement, comme en témoignent les trois exemples qui suivent, auxquels nous pourrions ajouter le cas de virus responsable du SRAS, à Singapour en septembre 2003 – toutefois nous manquons encore d'informations sur les causes exactes de cette contamination au laboratoire.

Marburg, 1967

Cet exemple peut paraître atypique : il concerne un virus jusque-là inconnu, qui fut révélé à la biologie à la faveur de cette contamination ; mais l'accident à l'origine de l'épidémie eut lieu dans un laboratoire.

En août et septembre 1967, une maladie nouvelle associée à un syndrome fébrile qui évolue rapidement vers des manifestations hémorragiques sévères fut rapportée à Marburg et Francfort, en Allemagne fédérale, et à Belgrade, en Yougoslavie. La maladie fut caractérisée et le virus isolé (MARTINI et SIEGERT, 1971). Le virus responsable fut nommé « Marburg ». À Marburg, l'agent viral infecta certains des employés d'un laboratoire pharmaceutique à la suite de la manipulation de reins de singes destinés à la production de vaccins. Les individus malades contaminèrent à leur tour des membres du personnel médical ; sept des vingt-trois patients moururent. Huit autres cas (dont deux décès) furent identifiés à Francfort et Belgrade, chez des gens travaillant avec des singes qui, comme à Marburg, appartenaient à l'espèce *Cercopithecus aethiops* et étaient importés d'Ouganda. Rappelons que le virus Marburg est proche « cousin » du virus Ebola, formant avec lui la famille des Filoviridae.

New Haven, 1969

La découverte du virus Lassa est étroitement associée à une collaboration entreprise à la fin des années 1960 entre des missionnaires américains amenés à effectuer de longs séjours en Afrique et des épidémiologistes et virologistes aux États-Unis. Lorsque les premiers cas furent détectés au Nigeria, des échantillons de sang furent envoyés au docteur Casals, spécialiste des fièvres hémorragiques et chercheur au YARU (Yale Arbovirus Research Unit) de l'université de Yale, à New Haven. Ce laboratoire, de réputation internationale, est le centre OMS de référence pour les arbovirus. En isolant le virus Lassa (BUCKLEY et CASALS, 1970), le Dr Casals se contamina et développa une forme très sévère de cette maladie nouvellement décrite ; il se rétablit lentement. Mais un technicien, Juan Roman, qui travaillait dans le même institut – bien que dans un laboratoire autre que celui de Casals – se contamina à son tour et décéda ; l'origine de sa contamination demeure inconnue. Ces accidents de laboratoire eurent un énorme retentissement en Amérique. La recherche sur ce virus au YARU fut arrêtée et les échantillons furent adressés au CDC d'Atlanta, qui possédait un laboratoire de haute sécurité. Le *New York Times* titrait le 18 février 1970 : « Un nouveau virus fatal au point que les scientifiques arrêtent leur recherche ».

Vingt-cinq ans plus tard, un nouvel accident de laboratoire se produisit au YARU, faisant souffler un réel vent d'effroi et d'opprobre, sinon de panique, de New York à Boston, alimenté par les médias. Les premiers rôles de cette tragi-comédie – c'est ainsi que nous l'interprétons – furent tenus par un Arénavirus nommé Sabià et par l'un d'entre nous (Jean-Paul Gonzalez)...

New Haven, 1994

Jean-Paul Gonzalez raconte : « Le 8 août 1994, je travaillais seul dans mon laboratoire du YARU (School of Medicine, Yale University) à l'étude phylogénétique du virus Sabià, agent d'une fièvre hémorragique brésilienne (décelé et isolé en 1990-1991 au Brésil, après avoir infecté trois personnes, avec un décès). Ce virus appartient au genre Arénavirus, qui comprend différents agents des fièvres hémorragiques associés aux rongeurs.

Un tube contenant la préparation du virus Sabià se fêla dans l'ultracentrifugeuse, accident classique. "Protégé" par ma tenue

réglementaire et par les installations de sécurité du local classé 3, j'appliquai la procédure de nettoyage ; et je poursuivis mon travail ce jour-là et les suivants.

La fièvre commença à me tourmenter le 15 août, avec myalgies et céphalées. Devant la persistance des signes (je pensai d'abord à une réactivation de paludisme par *Plasmodium vivax*), je consultai le 19 et fus hospitalisé en isolement de sécurité, après avoir révélé mes soupçons, confirmés le jour suivant par les analyses (grâce au test de diagnostic d'infection Sabià que je venais de développer peu avant l'accident !) : j'étais bien infecté par le virus Sabià. Tandis que je sommais dans la maladie, toutes défenses cédant, une quarantaine de personnes – experts accourus des quatre coins des États-Unis et responsables de santé publique – se réunirent à Yale-New Haven à mon chevet, dans la nuit du 20 au 21, pour décider du traitement et des mesures à prendre.

Le traitement consista en l'administration d'une molécule antivirale à l'étude et de Ribavirine, non encore commercialisée, mais qui s'était montrée efficace contre la fièvre hémorragique Lassa. Après un week-end angoissant, je me rétablis en quelques jours et je fus “déchargé” de l'hôpital le 29 août. Les anticorps anti-Sabià apparurent dans mon sang un mois plus tard. Au total 135 personnes furent identifiées comme ayant été en contact avec moi durant l'incubation, le déclenchement de la maladie et l'hospitalisation. Aucune ne présenta au cours des semaines suivantes de symptômes relatifs à ma maladie ou de traces d'infection ; mes proches, suivis sérologiquement pendant deux mois, demeurèrent négatifs à Sabià.

Mon accident du travail (je l'appelle “un accident de chasse”) apportait confirmation aux experts que, d'une part, un tel virus ne se transmet qu'au dernier stade de l'infection et par contact physique avec le malade, et que, d'autre part, dans un pays correctement équipé, un malade atteint de fièvre hémorragique peut être sauvé (BARRY *et al.*, 1995), le personnel médical protégé et la contagion empêchée. Le traitement que je subis de la part des médias fut plus douloureux que la maladie ! En septembre, un hebdomadaire populaire français me qualifia de “Français le plus haï des Américains” ! ; c'était heureusement faux ! Il est vrai que mon accident fit peur (le roman *Virus* [PRESTON, 1995] venait de sortir et le film *Alerte* était en tournage...). »

La responsabilité des chercheurs

En recherche biologique, les risques de contamination des personnels de laboratoire ne seront jamais nuls ; les risques de diffusion dans l'environnement sont cependant aujourd'hui fortement diminués, grâce aux procédures et aux équipements sans cesse affinés et améliorés. Rappelons toutefois l'histoire du virus Zinga. Ce virus, isolé en République centrafricaine en 1969 à partir de moustiques et retrouvé à de nombreuses reprises dans ce pays et en Afrique de l'Ouest, est reconnu comme rentrant dans le groupe des arbovirus responsables d'arboviroses mineures avec syndrome fébrile accompagné éventuellement d'un exanthème. En 1983, ce virus, jusque-là considéré comme nouveau, a été identifié au virus de la fièvre de la vallée du Rift, redoutable agent du groupe des fièvres hémorragiques et connu surtout pour son extrême contagiosité. À tel point qu'avant l'utilisation du vaccin à usage humain, tout laboratoire qui manipulait ce virus comptait des contaminations. Nous en avons connu personnellement plusieurs au sein des Instituts Pasteur d'Afrique, toutes ayant évolué favorablement.

Ce virus Zinga, après avoir été isolé en RCA, a été distribué dans différents laboratoires : Institut Pasteur de Paris, Institut de médecine tropicale d'Anvers (où d'intéressantes études de microscopie électronique ont été réalisées), à l'université de Yale, au CDC de Fort Collins et au laboratoire de l'Armée américaine à Fort Detrick. Ce virus avait été classé 2, c'est-à-dire qu'il ne nécessitait pas de précaution particulière pour être manipulé. Par chance, aucune contamination ou diffusion de ce virus ne s'est produite. Son introduction dans le cheptel, notamment aux États-Unis, aurait été une véritable catastrophe ; elle aurait pu se produire à Fort Collins, où le CDC est situé à proximité d'un centre d'élevage. Dans le même ordre d'idées, rappelons l'identification tardive du virus Ippy, isolé à partir de rongeurs en République centrafricaine, longtemps reconnu comme virus nouveau, non groupé, classe 2, qui s'est en fait révélé un Arénavirus proche du virus Lassa. Encore tout récemment lors de l'accident à Singapour, le chercheur qui fut infecté par le Coronavirus responsable du SRAS pensait travailler avec le virus West Nile. L'échantillon qu'il manipulait contenait par erreur le Coronavirus.

Ces quelques exemples illustrent les risques d'accident dans des laboratoires et l'éventuelle diffusion de germes hautement pathogènes pour l'homme. Ce problème est crucial dans le cadre de l'éradication de la poliomyélite. L'objectif de l'OMS est d'éliminer définitivement les virus de la poliomyélite. Or ces virus sont très largement représentés dans les laboratoires de biologie : dans le monde plusieurs milliers de laboratoires ont déjà été identifiés comme dépositaires des virus polio. Il sera aisé de détruire les virus présents dans les laboratoires spécialisés tels que les centres de référence, mais de nombreux laboratoires possèdent des collections de virus ou d'échantillons qui pourraient potentiellement être contaminés par le virus polio sans qu'on le sache. Par exemple, en Inde, de nombreuses études ont été réalisées pour apprécier l'incidence des Rotavirus dans les diarrhées chez les jeunes enfants. Des milliers d'échantillons de selles ont été prélevés pour des études virologiques, il est probable qu'un nombre important de ces échantillons contenait aussi le virus de la polio. Autant dire que l'éradication définitive du virus polio prendra du temps !

Enfin, qu'en est-il des virus qui voyagent d'un continent à l'autre dans les bagages des chercheurs ? Par exemple ces souches de virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, oubliées par un grand virologiste américain dans le congélateur d'un restaurant parisien, ou cette souris infectée par le virus de la rage, qui s'échappe de sa boîte pendant un vol aérien ; citons également une glacière ouverte sur le tapis roulant de l'aéroport de Roissy, qui répandait des centaines de tubes éparpillés sur plusieurs mètres contenant des virus dont certains de classe 4, et encore ces centaines de tiques vivantes d'origine africaine (accompagnées des virus qui vont avec) introduites aux États-Unis dans un bagage égaré qui se retrouve chez son propriétaire sans passer la douane. Mais il y a prescription ! Rassurons le lecteur, cette situation est devenue de nos jours impossible. Ces événements se sont toutefois produits entre 1981 et 1987.

Transmission de virus par l'utilisation de produits biologiques

L'affaire du sang contaminé par les virus du sida et des hépatites a révélé au grand public les risques d'infection par des produits biologiques utilisés dans la prévention ou le traitement des maladies.

Tous les produits biologiques vivants (c'est-à-dire n'ayant pas subi de traitements aptes à éliminer des agents infectieux) peuvent être à l'origine de la transmission de maladies infectieuses. Incontestablement, le sang demeure le produit qui présente le risque le plus important, car il peut véhiculer des virus : on parle alors de virémie (présence du virus en quantité significative dans le sang). C'est notamment le cas des arbovirus. La virémie peut également traduire la multiplication chronique du virus dans un organe dont la production virale est libérée en permanence dans la circulation sanguine, comme pour les virus des hépatites B ou C ou le virus du sida. Le sang et ses dérivés ont ainsi été à l'origine de la transmission d'agents infectieux : virus des hépatites virales B et C, virus du sida, parvovirus B19, Cytomégalovirus, HTLV, etc. (LEFRÈRE, 1996). Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés pour assurer la sécurité virale des produits dérivés du sang. Ils passent tout d'abord par la sélection des donneurs et l'application de tests réalisés sur chaque don pour la recherche de marqueurs viraux. Enfin, des contrôles sont réalisés sur les produits intermédiaires et finaux. Grâce aux efforts portés sur la qualité du matériel de départ et sur le procédé de préparation, les produits dérivés du sang répondent à des critères de sécurité optimisés. Pourtant, le risque de transmission d'un virus n'est pas nul, comme l'attestent les quelques cas de transmission du virus West Nile aux États-Unis au cours de l'année 2002 -2003 consécutifs à des transfusions sanguines ou à des greffes d'organes. Ces accidents peuvent être qualifiés d'exceptionnels, puisqu'ils sont liés à un virus responsable d'une infection aiguë sévère dont la possibilité de transmission par transfusion était jusqu'alors considérée comme très improbable. Et pourtant, c'est ce qui fut observé. Deux raisons complémentaires expliquent cette transmission : un nombre important de sujets peuvent présenter des formes cliniques inapparentes d'infection par le virus West Nile, et ne peuvent être soupçonnés d'être infectés lors de la sélection des donneurs ; la recherche, récemment instaurée, du virus West Nile dans les centres de transfusion ne s'applique que sur un pool d'échantillons de sang, ce qui rend la méthode de détection trop peu sensible dans le cas d'échantillons contenant peu de virus. Cet exemple démontre clairement que le risque zéro dans la transfusion sanguine n'existe pas et qu'une vigilance permanente doit être instaurée.

D'autres accidents liés à l'usage de produits biologiques ont été rapportés : le virus de la rage a été transmis par une greffe de la cornée ; l'hormone de croissance a provoqué des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les vaccins viraux ont également été à l'origine de la transmission d'agents infectieux. On peut citer comme exemple la transmission du virus de l'hépatite B par le vaccin de la fièvre jaune, en 1942, qui fut à l'origine de 28 000 cas d'hépatite, dont 62 décès. La souche vaccinale n'était pas en cause, mais le vaccin contenait du plasma humain destiné à le stabiliser et qui s'est avéré contaminé par le virus de l'hépatite B. Ce même vaccin a été à l'origine de la transmission à des millions d'individus du virus de la leucose aviaire. L'agent contaminant provenait du support cellulaire qui servait à préparer le vaccin. Une situation identique a été rencontrée avec le virus SV40, présent dans les cellules de reins de singe qui étaient utilisées pour la production du vaccin polio. Fort heureusement, les virus de la leucose aviaire et le SV40 n'ont induit aucune pathologie détectable chez les sujets vaccinés. Des mesures correctives furent prises à la suite de ces incidents (HORAUD, 1975).

Les sources de contamination des produits biologiques sont nombreuses, avec un risque très variable. Le sang total avec ses composants cellulaires et les produits biologiques (greffes) d'origine humaine qui ne subissent aucune inactivation virale sont source de risques relativement importants. L'apparition d'un virus nouveau induisant une infection chronique silencieuse telle que le sida constitue le risque le plus élevé.

Les dérivés du sang – notamment les produits qui subissent des étapes de décontamination virale par chauffage – offrent en termes de sécurité virale d'excellentes garanties ; en revanche, ces procédés ne permettent pas d'éliminer le risque lié aux prions.

Les cellules et les matières premières utilisées pour l'obtention de produits biologiques représentent également une source possible de contamination virale. Ce risque est plus important lorsque sont utilisées des cellules provenant d'organes de primates en captivité, telles que les cellules primaires de reins de singe, responsables dans le passé de contaminations avec le virus SV40, et dans lesquelles ont été découverts les virus Marburg – comme on l'a vu supra – ou Ebola souche Reston. Beaucoup plus insidieux et difficiles à détecter sont les virus provoquant des infections chroniques

persistantes, comme les virus de la chorioméningite lymphocytaire ou les virus Hantaan, capables d'infecter les rongeurs et les cellules qui en dérivent.

Les lignées cellulaires diploïdes (MRC5, WI38, FRhL) ou hétéro-ploïdes (Vero) représentent le risque minimal. Leur système de gestion (banques primaires et secondaires) et leurs conditions d'utilisation (nombre de passages limité) évitent l'introduction d'un virus nouveau ; ces systèmes cellulaires sont largement utilisés pour la préparation des vaccins modernes.

Enfin, les matières premières servant à la préparation des produits biologiques peuvent constituer une source de contamination non négligeable (sérum de veau, milieu de culture, trypsine destinée à séparer les cellules, etc.).

Les tests de détection de présence d'agents contaminants ainsi que l'inactivation virale par des méthodes validées (irradiation, inactivation chimique et thermique) assurent une grande sécurité par rapport à un risque potentiel de transmission d'agents infectieux par les produits biologiques. Dans ce domaine, la vigilance doit être permanente, et les mesures récentes prises par les industriels pour éliminer tout risque de transmission de l'agent de l'encéphalite bovine spongiforme illustrent cette mobilisation.

Les systèmes de quarantaine (animaleries)

Les risques de transmission de virus par les animaux domestiques sont faibles, car ils sont bien connus. Il en est de même des animaux semi-domestiques (rongeurs de laboratoire), du fait que ceux-ci sont reproduits, élevés et gardés dans des animaleries. Mais le risque est présent dans le cas des animaux sauvages capturés aux quatre coins du monde – en particulier dans les zones tropicales – qui sont ensuite vendus et transportés, même s'ils sont placés en quarantaine avant d'arriver dans les laboratoires. Il s'agit essentiellement de rongeurs et de simiens, ces derniers étant les plus proches de l'humain dans la phylogénèse ; ils peuvent être hôtes ou vecteurs d'un virus connu ou « nouveau », comme on l'a vu avec le virus Marburg. L'affaire plus récente de Reston a confirmé la réalité de ce risque.

Le 24 octobre 1989, le Hazelton Primate Center (entreprise d'importation de singes de laboratoire), situé à Reston, ville de 50 000 habitants de la grande banlieue de Washington, reçut une

centaine de singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*), expédiés de Manille, aux Philippines, trois jours auparavant. Ces singes avaient transité par Amsterdam – où plus de 23 000 primates passent chaque année par le dépôt spécialisé de la KLM – et par l'aéroport Kennedy de New York, où transitent mensuellement par l'animalerie de quarantaine 50 000 animaux sauvages de diverses espèces.

Un taux inhabituel de décès fut constaté chez les cynomolgus les semaines suivantes. Les tests sanguins révélèrent la présence du virus de la fièvre hémorragique simienne (SHF) et du virus... Ebola (DALGRAD *et al.*, 1992). Le virus tueur était en Amérique ! Un commando spécialisé, venu de l'USAMRIID (United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases) de Fort Detrick, au Maryland, vint jouer les « nettoyeurs », pratiquant l'euthanasie des 450 singes survivants, logés dans le même bâtiment. Les spécialistes de Fort Detrick et des CDC d'Atlanta retinrent leur souffle plusieurs jours, dans l'attente d'un premier cas humain dans la région ou ailleurs. Cet incident et la panique engendrée chez les autorités concernées demeurèrent ignorés du grand public pendant trois ans. Les laboratoires détectèrent une souche inédite d'Ebola, nommée depuis Ebola Reston, qui semble non pathogène pour l'homme – quatre employés de l'établissement développèrent des anticorps, sans aucun signe clinique. L'enquête révéla une donnée inquiétante : des animaux théoriquement hors de contact avec les cynomolgus malades avaient été contaminés dans d'autres salles ; la possibilité que ce virus se propageât aussi par aérosols fut sérieusement envisagée. Ce ne fut jamais prouvé scientifiquement ; il semblerait que la contamination se soit produite par le biais d'aliments ou par usage de matériel mal lavé.

L'origine de l'infection des singes provenant des Philippines demeure un mystère. L'hypothèse d'une contamination lors du transport par contact avec un singe africain a été émise, mais les enquêtes épidémiologiques n'ont pu la confirmer. Les enquêtes épidémiologiques menées aux Philippines ont établi une fréquence élevée de transmission du virus Ebola Reston chez les singes en captivité. Chez un fournisseur, il a été montré qu'au cours d'une même année, 13 % des singes étaient trouvés infectés. Les conditions d'hygiène déplorables et l'utilisation à plusieurs reprises de seringues contaminées expliquent la transmission du virus

(MIRANDA *et al.*, 1999). Ce centre sera définitivement fermé en 1997. Par la suite, trois autres épidémies dues à la même souche de virus Ebola Reston ont été décrites au Texas, à Philadelphie et à Sienne (Italie), toujours chez des singes en provenance des mêmes importateurs philippins.

Ces poussées épidémiques révèlent l'efficacité des systèmes de quarantaine qui ont été mis en place après la survenue de l'accident dû au virus Marburg, dans les années 1960. Si la réglementation sanitaire du commerce d'animaux sauvages pour laboratoires ou zoos est, semble-t-il, bien respectée (l'entreprise de Reston donna vite l'alerte après avoir remarqué l'anomalie), elle l'est peut-être moins dans les animaleries de commerce, ouvertes à tout public, les vétérinaires urbains étant mal avertis de ce genre de risque (comme les médecins généralistes le sont parfois peu des infections virales exotiques dont risquent d'être atteints leurs consultants voyageurs). En 2003, des rats de Gambie (*Cricetomys sp.*) qui étaient porteurs du virus de la variole du singe (monkeypox) ont été importés aux États-Unis. Ces animaux maintenus en captivité chez un importateur d'animaux contaminèrent des chiens de prairie qui transmirent le virus aux clients. Il y eut en tout 87 cas humains de variole du singe.

Les facteurs de risque naturels

Les oiseaux

Le virus West Nile

Ce virus est l'un des plus anciens arbovirus connus puisqu'il a été isolé pour la première fois en 1937, dans le district de West Nile, en Ouganda. Son aire de distribution inclut le continent africain, mais il est également présent en Asie et sur le pourtour méditerranéen. Des cas ont été rapportés en Camargue en 1963 (HANNOUN *et al.*, 1964). Comme tous les arbovirus, le virus WN est transmis par les moustiques, en particulier ceux du genre *Culex*. Les oiseaux jouent un rôle amplificateur dans la transmission du virus au cours de la période de virémie.

Chez l'homme, le virus WN est responsable de sévères méningo-encéphalites. En 1996, une épidémie a été rapportée en Roumanie dans la région de Bucarest (LE GUENNO *et al.*, 1996 ; TSAI *et al.*, 1998).

Plus de 700 cas d'infection aiguë du système nerveux central (méningite aseptique, méningo-encéphalite ou encéphalite), dont 17 décès, ont été rapportés entre juillet et octobre 1996. Il s'agissait de la première grande épidémie à virus WN en Europe. La séquence du virus qui a circulé en Roumanie s'est avérée identique à celle d'une souche isolée au Kenya. Cette observation permet de conclure à une introduction du virus en Roumanie par les oiseaux migrateurs (MILLER *et al.*, 2000), le delta du Danube constituant une importante zone de migration pour les oiseaux. La présence du vecteur *Culex*, favorisée par une dégradation de l'habitat en Roumanie, a permis l'épidémisation de cette virose. La question actuelle est de savoir si ce virus peut persister selon un mode enzootique dans ces régions à forte densité aviaire. Si tel est le cas, on peut s'attendre à d'autres épidémies dans cette région.

C'est au cours de l'Open de tennis aux États-Unis, à New York, en août 1999, que le virus West Nile s'est à nouveau manifesté (ASNIS *et al.*, 1999). Au total, 62 cas dont 7 décès ont été rapportés dans la région de New York. Le diagnostic de cette infection virale s'est avéré très délicat. Initialement, en utilisant une technique sérologique de détection des IgM par ELISA, les virologistes avaient conclu à une infection par le virus de l'encéphalite de Saint Louis (SLE). Bien connu aux États-Unis, ce virus est transmis par les moustiques selon un cycle épidémiologique proche de celui du virus West Nile : il en est antigéniquement très proche (Flavivirus) et il se manifeste en été aux États-Unis. Tous ces paramètres inclinaient à conclure à une nouvelle poussée épidémique du virus SLE. Par la suite, l'analyse moléculaire et le diagnostic biologique ont permis d'identifier le virus West Nile. Il s'agissait de la première manifestation de ce virus dans le Nouveau Monde. La souche « New York » du virus WN s'avère très pathogène pour les oiseaux, contrairement aux souches africaines. L'analyse moléculaire révèle une homologie supérieure à 99 % avec des souches WN isolées au cours d'épizooties chez des oies en Israël. Comment ce virus a-t-il pu atteindre, depuis le Moyen-Orient, la côte est des États-Unis ? par le biais d'oiseaux sauvages, d'un animal de compagnie, d'un sujet virémique ? À ce jour, le mécanisme de l'introduction du virus n'est pas connu.

Comme pour la Roumanie se pose la question du maintien de la présence du virus WN en Amérique. Un cycle enzootique nécessite

à la fois le vecteur, en l'occurrence des moustiques du genre *Culex*, et des hôtes amplificateurs, principalement les oiseaux. Lors de l'épidémie de Camargue en 1962, tous ces facteurs étaient apparemment réunis, mais il ne semble pas que le virus se soit définitivement installé, probablement en raison d'une forte dilution entre vecteurs et hôtes. Le maintien du virus aux États-Unis pourrait résulter de sa diffusion dans des réserves d'oiseaux. Aux États-Unis, les conditions climatiques, avec un hiver particulièrement rigoureux, sont très défavorables au maintien du vecteur. On peut toutefois envisager la transmission verticale (transovarienne) chez les *Culex* : par conséquent, le virus pourrait se retrouver dans les œufs du moustique et réapparaître au printemps. À la fin de l'année 1999, le débat était vif entre les experts qui pensaient que le virus allait disparaître et ceux qui considéraient qu'il ne pouvait pas se maintenir, en raison des températures hivernales, mais qu'il allait se déplacer vers le sud, et notamment en Floride, par l'intermédiaire d'oiseaux infectés. Aucune des deux hypothèses ne se révéla exacte. Le virus s'est maintenu durant l'hiver dans la région de New York chez des moustiques hibernants (NASCI *et al.*, 2001). Les premiers cas d'infection chez les oiseaux ont été rapportés en avril 2000 dans le New Jersey. Au cours de l'année 2000, 9 cas humains d'encéphalite ont été rapportés, dont 1 décès. En outre, 60 chevaux ont été infectés, ainsi que de très nombreux oiseaux. Au cours de l'année 2001, 48 cas humains d'encéphalite (dont 1 décès), ainsi que de nombreux cas équins et la mort de plus de 6 000 oiseaux ont été rapportés dans dix-sept États de l'est des États-Unis (ZELLER *et al.*, 2001). Mais c'est en 2002 que le virus West Nile révéla son potentiel de dispersion sur la quasi-totalité des États-Unis : il fut à l'origine de 3 389 cas humains, dont 199 décès. L'année 2003 est marquée par une augmentation importante des cas d'encéphalite dus à ce virus ; dès la fin novembre 2003, on comptait plus de 8 000 cas humains.

Le virus WN est apparu à la même époque en Russie. Entre juillet et octobre 1999, 826 cas d'infection due au virus WN ont été diagnostiqués chez des malades hospitalisés dans la région de Volgograd. Parmi ceux-ci, 80 cas de méningo-encéphalite, dont 40 décès, ont été rapportés au cours de cette période estivale. Il s'agissait de la première épidémie de cette ampleur en Russie (PLATONOV *et al.*, 2001).

Des poussées épizootiques de virus WN ont été observées dès 1997 en Israël chez des oies domestiques, puis en 1998 chez des oiseaux migrateurs. Deux cas humains, dont un décès, ont été rapportés dans ce pays en 1999. En 2000, une épidémie s'est produite entre août et octobre au cours de laquelle 417 cas humains, dont 35 décès, ont été enregistrés (WEINBERGER *et al.*, 2001).

Enfin, le virus WN a fait son retour en France en septembre 2000 : dans les départements de l'Hérault et du Gard, une poussée épizootique a touché 76 chevaux, causant 21 décès. Il n'a pas été observé de cas humain au cours de cette épizootie (MURGUE *et al.*, 2001). Un cas humain très récent (octobre 2003) vient d'être rapporté dans le département du Var.

On n'explique pas cette soudaine ré-émergence du virus West Nile dans le bassin méditerranéen, pas plus que son apparition dans le Nouveau Monde. Son maintien demeure une préoccupation majeure en termes de santé publique.

Le virus Sindbis

Il s'agit d'un arbovirus également ancien, découvert en 1952 au nord du Caire et transmis par des moustiques ornithophiles. Chez l'homme, l'infection se traduit par une fièvre exanthématique. Présent aussi bien en Afrique qu'en Asie, ce virus a attiré l'attention en Europe du Nord dans les années 1980, lorsque des épidémies ont été rapportées en Suède (maladie d'Okelbo [NIKLASSON *et al.*, 1984]), en Finlande (maladie de Pogosta) et en Russie (fièvre de Carélie [LVOV *et al.*, 1984]). Dans tous les cas, un virus proche du virus Sindbis (*Sindbis-like*) a été isolé. À quel pays devait revenir l'antériorité de cette découverte ? La Russie, la Suède, la Finlande... ? En fait, ce fut l'Afrique... Lors d'un séjour à Fort Detrick avec le Dr Niklasson, le spécialiste des arbovirus en Suède, l'un de nous (J.-F. Saluzzo) attira l'attention sur la description, réalisée en Afrique dans les années 1970, d'un virus proche de Sindbis, et que nous avons dénommé « Babanki » – virus totalement ignoré de la communauté scientifique. La comparaison entre les isolats du nord de l'Europe et le virus Babanki permit de montrer leur identité et d'expliquer l'origine de l'apparition du virus en Europe du Nord (LUNDSTROM *et al.*, 1993) : il a été introduit par les oiseaux migrateurs depuis l'Afrique du Sud. On retrouve un schéma identique à celui du virus West Nile. Toutefois, un mystère demeure : la migration sud-nord nécessite plusieurs semaines (au

moins un mois), ce qui paraît incompatible avec la durée de la virémie chez les oiseaux, qui n'est que de quelques jours. Il est donc possible que le virus se déplace par étapes successives et circule parmi les oiseaux dans différentes régions, comme l'atteste l'aire d'endémicité de cette virose. Il a également été évoqué la possibilité d'une infection persistante suivie de la libération du virus sous l'effet du stress lors de la migration. Enfin, la possibilité d'introduction de moustiques infectés lors de transports aériens n'est pas à exclure.

Les chauves-souris

Il existe près de 900 espèces de chauves-souris, dont certaines sont impliquées dans la transmission de différents virus, et en particulier des Rhabdovirus. En Amérique du Sud, les chauves-souris vampires (*Desmodus rotundus*) transmettent le virus de la rage lors des repas sanguins. Les pertes économiques sont considérables : près de 100 000 bêtes meurent chaque année contaminées par le virus rabique transmis par les vampires. Les pays les plus affectés sont le Brésil, la Colombie et le Mexique. Pour ces trois pays, on estimait en 1987 les pertes à 40 millions de dollars. Des cas humains sont également rapportés. En 1989, 79 cas humains mortels ont été observés au Pérou et au Brésil. Autant dire que la rage transmise par les vampires en Amérique du Sud constitue un problème important de santé publique.

Les chauves-souris insectivores et frugivores peuvent également transmettre des rhabdovirus. Le virus Duvenhague a été isolé pour la première fois en Afrique du Sud, puis au Zimbabwe, sur des chauves-souris insectivores (*Nycteris thebaica*) ; il a été retrouvé en Allemagne sur l'espèce *Eptesicus serotinus*, également insectivore. Ce virus a été associé, notamment en Europe, à des cas de rage. L'aire de distribution de ces deux espèces de chauves-souris se superpose sur le pourtour méditerranéen, permettant probablement la dispersion et l'évolution ultérieure du virus Duvenhague en Europe du Nord.

Le virus Hendra a été identifié pour la première fois en septembre 1994 en Australie à Brisbane (banlieue de Hendra), à la suite d'une épizootie qui a entraîné la mort de 13 chevaux et un cas humain mortel (SELVEY *et al.*, 1995 ; MARRAY *et al.*, 1995). En fait, une première alerte avait été donnée en août de cette même année

à Mackay, à 1 000 km de Brisbane : deux chevaux et un fermier étaient morts, ce dernier d'une sévère méningo-encéphalite. Le virus incriminé, initialement dénommé morbillivirus équin, a été par la suite classé parmi les Paramyxovirus. Les enquêtes séro-épidémiologiques conduites en Australie ont révélé une large distribution géographique de ce virus ainsi qu'une association avec différents réservoirs. Parmi ceux-ci, la chauve-souris frugivore *Pteropus* pourrait jouer un rôle important, notamment dans la dissémination du virus.

De septembre 1998 à avril 1999, 229 cas d'encéphalite, dont 111 mortels (48 %), ont été rapportés en Malaisie (CHUA *et al.*, 1999). En outre, en mars 1999, 9 autres cas d'encéphalites identiques, dont 1 cas mortel, ont été observés à Singapour (PATON *et al.*, 1999). Ces différents cas ont été rattachés à des contacts avec des porcs. Initialement, le diagnostic d'encéphalite japonaise avait été proposé. Le virus de l'encéphalite japonaise est bien connu en Malaisie, où il est transmis en milieu rural par les moustiques, le porc faisant office d'hôte amplificateur. Toutefois, après l'isolement du virus et sa caractérisation antigénique et génétique, il est apparu que le virus incriminé était un virus proche d'Hendra, dénommé Nipah. L'importation de porcs infectés à Singapour explique les rares cas observés sur cette île. L'arrêt des importations de porcs provenant de Malaisie et les campagnes massives d'abattage menées dans ce pays ont permis de limiter la diffusion du virus. Les facteurs d'émergence du virus Nipah restent inconnus. On a évoqué la sécheresse et les dramatiques incendies de l'année 1997 en Asie du Sud, qui pourraient avoir modifié l'habitat naturel des chauves-souris et entraîné leur dispersion. Les pratiques agricoles, avec l'intensification des élevages porcins, auraient pu également jouer un rôle dans l'amplification de ce nouveau virus.

L'intense surveillance des encéphalites virales, dans le cadre du programme d'éradication mondiale de la poliomyélite, et l'expérience acquise en Malaisie devraient favoriser la surveillance attentive de la dispersion des virus Hendra et Nipah en Asie. Des informations récentes laissent à penser que le virus Nipah aurait été découvert en Inde en 2003 (P. Rollin, CDC Atlanta, comm. pers.).

De par leur large distribution et leurs déplacements, les chauves-souris peuvent jouer un rôle important dans la dissémination des

virus. On a évoqué leur rôle comme réservoir du virus Ebola pour expliquer la présence de ce virus en Afrique et aux Philippines (MONATH, 1999 a).

Les facteurs climatiques

L'évolution du climat peut influencer le devenir des maladies infectieuses. On attend dans les années à venir une augmentation significative de la température avec des conséquences nombreuses sur l'extension des aires d'endémicité de nombreuses maladies infectieuses et notamment celles transmises par vecteurs (paludisme, dengue). Mais on peut dès à présent constater l'importance de perturbations climatiques telles qu'une sécheresse ou une pluviométrie anormalement abondante. Deux exemples illustrent l'importance de ces modifications naturelles régulièrement observées.

La sécheresse et le virus de l'encéphalite de Saint Louis (Flavivirus)

En 1933, une importante épidémie d'encéphalite a sévi à Saint Louis (États-Unis). Bien qu'elle soit cliniquement bien reconnaissable, il fallut plusieurs années pour comprendre le mécanisme de son apparition et démontrer que la cause en était un arbovirus.

L'année 1933 avait été caractérisée par une sécheresse exceptionnelle (la plus importante depuis le début des relevés statistiques en 1837). La ville, alors en plein développement économique, possédait des égouts à ciel ouvert. La sécheresse entraîna une évaporation importante responsable d'une concentration élevée en sels minéraux, paramètre favorable aux gîtes larvaires du moustique *Culex quinquefasciatus*, vecteur du virus de l'encéphalite de Saint Louis. L'association de conditions climatiques exceptionnelles et de l'insalubrité liée à un développement urbain anarchique explique la survenue de cette épidémie.

L'abondance des pluies et le virus de la fièvre de la vallée du Rift

La fièvre de la vallée du Rift représente l'une des maladies virales les plus importantes sur le continent africain. La construction de barrages en Égypte et en Mauritanie a été à l'origine des deux principales épidémies connues sur ce continent.

Ce virus se manifeste à intervalles réguliers sous forme d'épizooties en Afrique de l'Est et du Sud. Au Kenya, la survenue d'épidémies est liée à l'abondance des pluies (DAVIES *et al.*, 1985). Or, l'écologie des arbovirus soulève une question longtemps non résolue, celle du maintien du virus lors de la saison sèche. En effet, en fin de saison des pluies, les moustiques femelles pondent leurs œufs. Puis la sécheresse entraîne la quasi-disparition des adultes. Ce n'est qu'à la saison des pluies suivante que les larves éclosent et donnent une nouvelle génération de moustiques. Comment un arbovirus se maintient-il pendant la saison sèche ?

La réponse à cette question a été apportée par des études expérimentales réalisées avec le virus Koutango (arbovirus du genre Flavivirus). Les chercheurs de l'IRD à l'Institut Pasteur de Dakar ont montré que ce virus se transmettait chez les moustiques par voie transovarienne, c'est-à-dire par passage du virus dans les œufs (COZ *et al.*, 1976). Des observations similaires ont été obtenues pour le virus de la fièvre jaune (AITKEN *et al.*, 1979). Ces données expérimentales ont été confirmées dans la nature, quand, à plusieurs reprises, des arbovirus ont été isolés à partir d'adultes mâles. Or seules les femelles se nourrissent par repas sanguin et elles sont donc seules à pouvoir être infectées par cette voie par les virus. Au cours d'études réalisées au Kenya par une équipe de l'armée américaine, les modalités de la circulation du virus de la fièvre de la vallée du Rift ont pu être établies. Dans les zones de savanes, on observe de petites mares asséchées, localement dénommées *dambos*, qui se caractérisent par une légère dépression ; elles jouent un rôle de collecteur des eaux lors des premières pluies. Les chercheurs américains ont artificiellement mis en eau des *dambos* avant l'arrivée des pluies. Ils ont alors récolté les larves et les moustiques apparus et ils ont isolé le virus de la fièvre de la vallée du Rift à plusieurs reprises d'*Aedes lineatopennis*, et notamment de moustiques mâles de cette espèce (LINTHICUM *et al.*, 1985). Cette spectaculaire expérience démontre la transmission transovarienne du virus dans la nature. Les chercheurs proposèrent le schéma suivant : les œufs d'*Aedes* infectés par le virus présents dans les *dambos* constituent la base du cycle. À la suite de pluies de faible importance, seule une partie des œufs est mise en eau, ce qui entraîne une faible pullulation vectorielle qui aboutit à un cycle enzootique assurant le maintien du virus grâce à la transmission

transovarienne. En cas de pluies abondantes se développe un cycle épizootique consécutif à la mise en eau de nombreux vecteurs et de bétail. Par la suite, l'évolution peut se faire vers une épidémie qui touche, dans un premier temps, les éleveurs en étroit contact avec le bétail. C'est donc la pluviométrie qui règle le cycle d'amplification du virus RVF. L'étape suivante de cette étude a été de suivre la circulation du virus par satellite en fonction de l'évolution de la pluviométrie (LINTHICUM *et al.*, 1987).

Les facteurs d'émergence des virus nouveaux que nous avons passés en revue à travers ces exemples permettent l'amplification locale des virus, puis leur diffusion éventuelle, capable de transformer un virus circulant discrètement selon un mode enzootique en un véritable fléau planétaire.

Deux questions essentielles se posent : d'où proviennent ces virus, et quels sont les mécanismes intrinsèques qui transforment un virus en « dormance relative » en agent responsable d'une épidémie meurtrière ? Ce sont ces deux questions que nous allons traiter dans le chapitre suivant en proposant l'hypothèse de la présence de nombreux virus dans les zones tropicales, qui associée aux mécanismes de leur évolution pourrait expliquer l'émergence des maladies virales de demain.

Chapitre III

Les mécanismes biologiques et moléculaires d'émergence des maladies virales

L'exemple du sida et des VIH reflète parfaitement la problématique de l'émergence de virus nouveaux. Au départ, ces virus ont probablement circulé selon un mode enzootique discret puis, pour des raisons mal connues, ils ont franchi une barrière d'espèce, sont passés à l'homme et se sont adaptés à une transmission interhumaine. À partir de ces premiers cas non décelés par les autorités de santé, ces virus ont pu s'amplifier pour finalement diffuser au niveau planétaire et devenir un problème majeur de santé publique. Cet événement est-il exceptionnel? D'autres virus pourraient-ils suivre le même chemin? Il est actuellement difficile de répondre à cette question. Toutefois, la possibilité d'une telle diffusion repose sur l'existence préalable de virus qui circuleraient sans attirer l'attention. C'est cette réalité que nous allons établir à partir de travaux menés en République centrafricaine. Mais on ne peut limiter la possibilité d'émergence de virus à leur existence préalable, il est également nécessaire de prendre en considération leur potentiel évolutif. La conjonction de ces deux éléments, diversité virale et évolution génétique, constitue la base nécessaire pour comprendre le concept de virus émergents.

La diversité virale

Il existe de nombreux virus qui infectent différentes espèces animales et qui peuvent éventuellement être transmis à l'homme. Ces virus circulent selon un mode enzootique, c'est-à-dire soit directement entre animaux, soit transmis par l'intermédiaire d'insectes.

Ainsi, les Arénavirus et les Hantavirus infectent les rongeurs selon un mode chronique induisant une infection persistante inapparente. L'homme se contamine alors par contact avec les excréta des rongeurs. Les rongeurs constituent le réservoir de ces deux groupes de virus, l'homme par contre constitue un hôte accidentel, non indispensable au maintien des Arénavirus et des Hantavirus.

Le virus de la fièvre jaune, qui circule selon un mode enzootique entre les singes par l'intermédiaire des moustiques du genre *Aedes*, peut accidentellement être transmis à l'homme lorsque celui-ci pénètre dans ce cycle selvatique (en zone forestière). En Afrique, les singes une fois infectés par piqûre d'un moustique présentent une courte virémie au cours de laquelle d'autres moustiques peuvent s'infecter lors des repas sanguins. Puis le virus disparaît de la circulation sanguine, les singes deviennent immuns. Les singes jouent donc seulement un rôle d'amplificateur du virus, ils ne sont pas, contrairement aux rongeurs dans l'exemple précédent, des réservoirs de virus. En revanche les moustiques, une fois infectés, le demeurent indéfiniment. Ils peuvent même transmettre le virus à leur descendance par le mécanisme de la transmission transovarienne. Ils sont le véritable réservoir du virus amaril, et par ailleurs de la quasi-totalité des arbovirus.

Dans ces deux exemples, les rongeurs et les moustiques sont les réservoirs des virus, qu'ils maintiennent et transmettent à des hôtes vertébrés. Par contre, le mécanisme de transmission du virus à l'homme est différent : pour les Arénavirus et les Hantavirus, le réservoir du virus, le rongeur, joue un rôle indirect, ce sont ses déjections qui seront accidentellement contaminantes ; dans le cas du virus amaril, le moustique est à la fois le réservoir et le vecteur de la maladie. On conçoit à partir de ces exemples l'extrême complexité de la transmission de ces virus qui circulent selon un

mode enzootique, complexité qu'il faudra prendre en compte notamment au niveau de la lutte contre ces infections qui pourront atteindre l'homme.

L'étude des zoonoses virales transmissibles à l'homme a débuté avec la découverte du rôle d'*Aedes aegypti* comme vecteur de la fièvre jaune. Par la suite, d'autres virus se sont avérés posséder des cycles comparables et, dans les années 1960-1980, différents organismes de recherche, dont la fondation Rockefeller et les Instituts Pasteur en Afrique, ont entrepris d'établir un inventaire des virus qui circulaient selon un mode enzootique et qui étaient potentiellement transmissibles à l'homme. Les techniques d'étude ont consisté à capturer différents vecteurs (moustiques et tiques) et hôtes vertébrés (rongeurs, oiseaux), et à rechercher la présence éventuelle de virus. Ces études ont principalement été menées dans des pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique du Sud. Plus de 600 virus ont ainsi été découverts, parmi lesquels 20 % pourraient être pathogènes pour l'homme (MONATH, 1993).

À cette époque, ces découvertes n'ont pas retenu l'attention des autorités médicales. En 1982, nous avons soumis à la revue *American Society of Medicine and Tropical Hygiene* un article intitulé « Études des arbovirus dans le sud de la République centrafricaine (1973-1982) », signé J.-F. Saluzzo *et al.* Cet article fut refusé : dans sa réponse négative, le rédacteur en chef de la revue précisait notamment que l'isolement de huit arbovirus à partir de moustiques strictement anthropophiles (*Aedes Stegomyia*) apparaissait impossible et supposerait des conséquences dramatiques pour les populations de cette région. Cela signifierait en effet que ces populations, exposées en permanence aux piqûres de ce groupe de moustiques, seraient régulièrement infectées par cette kyrielle de virus ! La réalité est en train pourtant de confirmer ces résultats, si surprenants à l'époque.

Ces dernières années, l'émergence de différents virus tropicaux qui ont atteint les pays industrialisés de l'hémisphère nord a incité à porter une vision nouvelle sur ces investigations. Il nous a donc paru opportun de présenter les résultats des quinze années de recherches menées à l'Institut Pasteur de Bangui, de 1965 à 1980. Nous pensons que les résultats de ces travaux reflètent la problématique de l'émergence des virus dans les années à venir.

Les arbovirus et les virus de zoonose de République centrafricaine

Virus transmis par les arthropodes (et en particulier les tiques et les moustiques), les arbovirus font intervenir des cycles complexes avec la participation de différents réservoirs ou hôtes amplificateurs. Certains jouent un rôle important en pathologie humaine et animale : ils sont responsables de maladies telles que la fièvre jaune, la dengue, l'encéphalite japonaise, la fièvre de la vallée du Rift, l'encéphalite à tiques, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, etc. Les études réalisées en République centrafricaine avaient une double finalité : étudier dans une région donnée (zone du village de Bozo) la circulation du virus de la fièvre jaune ; établir dans l'ensemble du pays un inventaire des arbovirus et des virus associés à différents réservoirs (rongeurs, oiseaux, chauves-souris).

Les études épidémiologiques menées dans la région du village de Bozo

Ces études ont été menées de 1973 à 1982 dans le sud de la République centrafricaine près du village de Bozo (5° 10' N, 18° 30' E), situé dans le secteur des savanes semi-humides, en bordure du bloc forestier congolais. Elles résultent d'une collaboration entre les équipes d'entomologie médicale de l'Orstom (IRD) et les virologistes de l'Institut Pasteur de Bangui. Elles avaient pour objectif de détecter et de surveiller la circulation selvatique du virus de la fièvre jaune parmi les moustiques anthropophiles (piquant exclusivement l'être humain) capturés dans une galerie forestière. Dans les années 1970, nous ne possédions aucune information sur la circulation du virus amaril en milieu selvatique en Afrique centrale. Selon l'hypothèse avancée, la forêt constituait le sanctuaire du virus qui, en diffusant dans les zones de savane, pouvait infecter l'homme en milieu rural, puis à partir de là être introduit en zone urbaine. Si cette hypothèse était vérifiée, la vaccination massive des populations humaines vivant en bordure de forêt devait permettre d'éviter la diffusion du virus ; l'étude entreprise en Centrafrique visait à la vérifier.

Les captures de vecteurs anthropophiles, appartenant principalement aux espèces *Aedes africanus* et *A. opok*, ont été effectuées dans la galerie forestière du marigot Ngoupé, sur moins d'un kilomètre

de son cours, à raison d'une dizaine de jours par mois tout au long de dix années. Les moustiques piégés, regroupés en lots de trente individus, étaient broyés, puis inoculés à des souriceaux pour isoler les virus (ce fut, lors cette étude, la seule méthode utilisée pour la détection des virus).

Les résultats de l'étude concernant l'écologie de la fièvre jaune ont été publiés (GERMAIN *et al.*, 1981). Ils servent de référence pour la connaissance de cette virose. Les principales conclusions se résument au fait que le virus se maintient dans la zone de savane arborée, sans qu'il soit nécessaire qu'il soit alimenté périodiquement par le secteur forestier. Pour expliquer son maintien dans ces régions pendant de longues périodes de sécheresse, il a été montré que le virus persistait dans les œufs pondus par les femelles du genre *Aedes*, à la suite de sa transmission par voie transovarienne. Cette découverte permet d'expliquer le maintien permanent du virus amaril dans de larges régions d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest (citées par GERMAIN *et al.*, [1981] comme les zones d'émergence du virus de la fièvre jaune). Une conséquence pratique en est la nécessité de réaliser en permanence des campagnes de vaccination en zone endémique.

L'autre résultat majeur de cette surveillance épidémiologique réside dans la découverte de l'impressionnante diversité des virus isolés. En effet, au total 433 496 moustiques (tous anthropophiles, répétons-le) ont été capturés au cours de cette période, permettant l'isolement de 24 virus différents (tabl. I), parmi lesquels deux se sont avérés nouveaux pour la science : l'un a été dénommé Bozo, du nom du village, l'autre ArB 11266. Ce dernier virus s'avère très proche du virus West Nile.

Les enquêtes sérologiques menées parmi la population de la zone de Bozo ont permis de préciser l'incidence de certains de ces virus au sein de la population. Pour les virus des familles Togaviridae et Flaviviridae, elles ont révélé une augmentation progressive du pourcentage d'anticorps en fonction de l'âge : à l'âge adulte, la quasi-totalité de la population présente des anticorps pour ces deux familles. L'infection se traduit par une virémie apte à infecter les vecteurs ; toutefois, la circulation du virus est rapidement bloquée par l'immunité des populations adultes. Dans ces conditions, on enregistre des cas isolés (tels ceux de fièvre jaune de brousse) sans qu'un processus épidémique ne se déclenche.

Tableau I.

Virus isolés à partir de moustiques anthropophiles capturés dans la galerie forestière de Bozo en République centrafricaine (1973-1982) ; leur rôle éventuel en pathologie humaine.

Famille	Virus	Symptômes
Togaviridae	Chikungunya	Fièvre, céphalées, arthralgies
	Middelburg	Non décrit
	Babanki	Non décrit
Flaviviridae	Bagaza	Non décrit
	Bouboui	Non décrit
	Fièvre jaune	Fièvre hémorragique
	West Nile	Encéphalite
	ArB 11266 (virus nouveau)	Non décrit
	Wesselsbron	Fièvre, céphalées
	Kedougou	Non décrit
Zika	Fièvre, éruption	
Bunyaviridae	Ilesha	Fièvre, éruption
	Bwamba	Fièvre, éruption
	Tataguine	Fièvre, éruption
	Bozo (virus nouveau)	Non décrit
	Ngari	Non décrit
	Pongola	Non décrit
	Simbu	Non décrit
	M'Poko	Non décrit
Reoviridae	Orungo	Fièvre, céphalées
	Pata	Non décrit
Rhabdoviridae	Mossuril	Non décrit
	Kamese	Non décrit
<i>Non classé</i>	Nyando	Non décrit

La circulation à bas bruit du virus amaril (circulation endémique) dans des régions à faible densité humaine explique l'absence de grandes épidémies de fièvre jaune en Centrafrique. Une manifestation épidémique de grande ampleur nécessite en effet une rupture de l'équilibre du cycle endémique. L'exemple le plus récent d'une telle rupture est celui de l'épidémie de fièvre jaune enregistrée au Burkina Faso en 1983 (cf. chapitre II), due à l'implantation d'une population non immune en zone endémique à la suite de périodes de sécheresse.

Dans le cas des arbovirus de Centrafrique, il est probable que des intrusions de populations non immunes dans les régions d'endémie amarile pourraient aboutir à des épidémies identiques à celles connues en Afrique de l'Ouest. Toutefois, il est vraisemblable – excepté pour

le virus amaril – que les affections fébriles dues aux arbovirus passent inaperçues en raison de la discrétion des signes cliniques qu'ils occasionnent (l'épidémie sera le plus souvent classée comme une manifestation du paludisme).

Lors de cette étude menée en République centrafricaine, les isollements viraux ont été réalisés à partir de vecteurs capturés dans une zone très limitée (environ cinq hectares), à l'aide d'une méthodologie virologique rudimentaire (inoculation aux souris). Il est probable que l'emploi de méthodes plus sensibles et mieux adaptées à la recherche des virus d'origine humaine (cellules de primates ou cellules diploïdes humaines) aurait enrichi la panoplie de découverte des virus isolés.

Inventaire des virus en République centrafricaine

Outre l'étude que nous venons de présenter concernant la station de Bozo, des recherches ont été conduites en République centrafricaine pendant plus de vingt ans avec une double finalité : établir un inventaire des virus circulant parmi les rongeurs, les oiseaux et les arthropodes ; mieux préciser le rôle des arbovirus en pathologie humaine.

Au total, 919 virus ont été isolés, représentant 84 espèces réparties en 12 genres. Parmi ceux-ci, 39 virus se sont avérés nouveaux, c'est-à-dire décrits pour la première fois. Tous ont été baptisés du nom de la localité où le vecteur (moustique, tique) ou le réservoir (rongeur, oiseau) ont été capturés. Citons quelques noms : virus Bangui, Bouboui, Gordil, St Floris, Zinga, Ippy, Mobala, Petevo, etc. Onze virus nouveaux ont été isolés chez les oiseaux (tabl. II), soit environ un virus nouveau pour 100 oiseaux capturés !

Chez l'homme, 18 virus responsables d'un syndrome fébrile éventuellement associé à un exanthème ont été isolés ; sept autres parmi les virus isolés sont orphelins, c'est-à-dire qu'ils ne possèdent pas de pathologie connue. En dehors du virus de la fièvre jaune, ces virus sont quasi inconnus. Il faudra attendre leur diffusion (tel est le cas récent du virus West Nile dans le Nouveau Monde) pour qu'ils deviennent célèbres, et avec eux leurs découvreurs ! Le peu de connaissances sur le rôle en pathologie humaine de ces arbovirus tient à ce que les recherches épidémiologiques sont orientées principalement sur l'établissement d'un inventaire, sans

Tableau II.
**Virus isolés à partir d'oiseaux
 en République centrafricaine.**

Famille	Virus
Togaviridae	Semliki forest Zingilamo*
Flaviridae	Yaoundé West Nile Uganda S
Bunyaviridae	Ingwavuma Batama* M'Poko Arumowot Bobaya*
Rhabdoviridae	Sandjimba* Kolongo* Gomoka* Mossuril Garba*
<i>Non classés</i>	Ouango* Landjia* Bimbo* Bangoran*

* virus nouveau

surveillance médicale associée. En effet, lorsque des investigations cliniques ont été conduites, elles ont révélé le danger que représentent pour l'homme ces virus tropicaux. En témoigne l'étude des virus dans les fièvres exanthématiques, qui prit également place dans les recherches menées en République centrafricaine.

Impact des virus tropicaux en pathologie humaine

Un groupe de virus responsables de fièvres hémorragiques s'est trouvé au cours de ces dernières années placé sur le devant de la scène scientifique et même médiatique – certains de ces virus, Ebola, Hantaan, ont même inspiré des films de fiction. À quoi est dû ce succès particulier ? En premier lieu, au rôle moteur du docteur K. M. Johnson et de ses collègues des CDC qui, dans les années 1960, ont attiré l'attention sur ce type de pathologie tropicale ; ensuite, le syndrome induit par ces virus est si frappant qu'il est aisément identifiable, même dans une structure médicale faiblement développée ; enfin, la possibilité de conserver des

échantillons à basse température (azote liquide, carboglace) a permis leur acheminement dans les laboratoires à haute sécurité dits P4 d'Europe et d'Amérique.

Ces virus sont-ils représentatifs des pathologies virales en milieu tropical ? L'étude menée en République centrafricaine sur le rôle des arbovirus en pathologie humaine s'est principalement focalisée sur un syndrome de fièvre exanthématique ; initialement, elle avait pour objectif de comparer les rôles des rickettsies et des arbovirus dans l'étiologie des « fièvres rouges congolaises ». Au total, 13 virus furent isolés à partir de cas de fièvres exanthématiques (tabl. III).

Tableau III.
**Arbovirus isolés
en République centrafricaine
chez des sujets présentant
une fièvre exanthématique.**

Virus
Chikungunya
Igbo Ora
Sindbis
Babanki
Usutu
West Nile
Koutango
Zika
Ilesha
Bwamba
Tataguine
Bangui
Zinga

Fait remarquable, à partir d'une étude réalisée sur un syndrome donné (fièvre exanthématique), il a été possible de découvrir une exceptionnelle diversité de virus, dont certains nouveaux, alors que l'étiologie même de ces maladies (bactéries, virus) demeurait tout à fait inconnue. Il est probable que toute étude en milieu tropical ciblée sur un organe ou un système (par exemple un syndrome neurologique) révélerait un grand nombre d'autres

virus, certains étiquetés « nouveaux ». C'est ce que l'on observe actuellement en Asie, avec une attention particulière portée aux encéphalites virales, à la suite de la récente découverte des virus Hendra et Nipah (cf. chapitre II).

Exemple du rôle en pathologie humaine de deux virus tropicaux : les virus Orungo et Chickungunya

La liste des virus associés à des infections humaines que nous rapportons dans le cadre de l'étude menée en RCA regroupe des germes mal connus, à l'exception du virus de la fièvre jaune et, à un degré moindre, du virus West Nile. Les autres virus ont souvent été isolés « accidentellement » chez des sujets présentant un syndrome fébrile. Leur importance en pathologie humaine reste à préciser. De même, leur incidence est inconnue. À ce propos, rappelons qu'en 1981 une importante épidémie de dengue 1 s'est déclarée dans la banlieue de Dakar et qu'elle est passée tout à fait inaperçue. L'isolement du virus – réalisé dans un dispensaire de brousse – et une étude rétrospective ont permis de révéler l'ampleur de cette épidémie, qui dans le meilleur des cas avait été diagnostiquée sur des enfants européens comme une rougeole sévère.

Cette situation est très fréquente dans les pays tropicaux et n'est pas spécifique à l'Afrique. Le Dr Vasconcelos, de l'Institut Chagas, rappelle qu'au cours d'une épidémie au Brésil étiquetée rubéole, il a été démontré que l'agent causal des formes exanthématiques était en fait le virus Mayaro (arbovirus, Alphavirus) et que les formes sévères étaient dues au virus de la fièvre jaune (VASCONCELOS, 2003).

De façon plus générale, jusqu'à l'apparition de souches de paludisme résistantes à la chloroquine, on considérait que tout syndrome fébrile apparu lors de la saison des pluies et résistant à un traitement associant nivaquine et antibiotiques était dû à un arbovirus.

Quelle est l'incidence en pathologie humaine des arbovirus ? Pour l'instant, il n'est pas possible de répondre à cette question, faute de laboratoires spécialisés en zone tropicale. Deux virus (Orungo et Chickungunya) attirent l'attention sur le rôle prédominant des arbovirus en pathologie humaine, et notamment dans le domaine des infections fébriles.

Le virus Orungo (Orbivirus) a été isolé pour la première fois en Ouganda. Par la suite, il a été retrouvé chez de nombreux vecteurs appartenant aux genres *Aedes*, *Anophèle*, *Culex*. Il occasionne chez l'homme un syndrome fébrile accompagné de céphalées. Lors de l'épidémie de fièvre jaune de 1978 en Gambie, des conversions sérologiques pour ce virus ont été décrites. La circulation simultanée des virus amaril et Orungo a également été rapportée au Nigeria et en RCA. Toutefois, le rôle de ce virus dans l'étiologie des fièvres hémorragiques n'a pas été établi. Son aire d'endémicité englobe l'ensemble de l'Afrique subsaharienne. En RCA et au Cameroun, les enquêtes épidémiologiques révèlent que près de 40 % de la population possède des anticorps fixant le complément, c'est-à-dire qu'ils traduisent une infection récente (SALUZZO, 1983).

Le virus Chickungunya (Alphavirus) a été isolé pour la première fois au Tanganyika en 1956. Par la suite, il a été retrouvé dans de nombreux pays, aussi bien en Afrique qu'en Asie. Sur ce continent, le rôle du virus Chickungunya a été évoqué (mais non établi) lors de l'émergence de la dengue hémorragique. Il induit un syndrome fébrile proche de celui de la dengue classique, mais s'en différencie par les violentes arthralgies qu'il provoque, au point qu'il est considéré comme une possible arme de guerre bactériologique. Les militaires américains ont manifesté un intérêt particulier pour ce virus, puisqu'ils ont développé un vaccin vivant atténué (on imagine sans peine ce qu'aurait pu être l'expédition des militaires français lors de leur intervention à Kolwesi, au Zaïre, si elle s'était déroulée durant une épidémie due à Chickungunya, avec des soldats incapables de tenir une arme en raison des violentes douleurs articulaires induites par le virus). Il se manifeste sous forme épidémique durant la saison des pluies. La mise en évidence de sa circulation est aisée, en raison de l'importance du nombre de cas et de la clinique évocatrice (du reste *chickungunya* signifie en langue vernaculaire « le mal qui casse les os »). Lors d'une épidémie que nous avons étudiée dans la région de Dakar en 1983, il suffisait de visiter les écoles pour suivre la trace du virus dans les villages atteints (SALUZZO *et al.*, 1983). Le taux d'absentéisme atteignait 20 % à 50 %. La difficulté dans l'étude de ce type d'épidémie réside dans les infections contractées par l'équipe médicale amenée à effectuer les prélèvements, ce qui limite rapidement les possibilités d'investigation ! Les arthralgies peuvent persister

plusieurs mois après que le syndrome fébrile a disparu ; cette particularité a été attribuée à la présence d'immuns complexes.

Possibilité de l'émergence de virus tropicaux

L'existence de réservoirs de virus dans des zones tropicales peut-elle constituer une menace pour les pays industrialisés ? De même que pour le virus amaril, il ne fait pas de doute que des touristes peuvent contracter des infections dues aux arbovirus lors de séjours plus ou moins prolongés dans les pays tropicaux. Cependant, la virémie induite par ces virus, concomitante des manifestations cliniques, est de courte durée, et elle est suivie d'une immunité entraînant une rapide diminution du virus circulant, ce qui limite le risque de dissémination. L'apparition d'épidémies en dehors des zones d'origine nécessite donc un concours de circonstances exceptionnel, qui permet de conclure à un risque faible.

Mais cette conclusion doit être totalement revue à la lumière des données recueillies sur l'émergence du virus West Nile aux États-Unis. Non seulement ce virus s'est établi dans le Nouveau Monde, mais il s'y maintient et représente une véritable menace de santé publique, aux États-Unis et peut-être demain dans l'ensemble du continent. Les récentes tentatives d'implantation de ce virus en Europe, et notamment dans le sud de la France, font que cette menace s'étend : West Nile pourrait devenir une possible cause dominante des encéphalites virales dans le monde. D'autres arbovirus ont accidentellement été introduits dans les pays de l'hémisphère nord. Citons par exemple un cas de fièvre de la vallée du Rift reconnu au Canada chez un touriste de retour d'Afrique. Des cas de dengue sont également régulièrement signalés aux États-Unis et en Europe chez des touristes ayant séjourné dans des pays tropicaux. D'autres possibilités de diffusion de ces virus tropicaux sont à envisager : oiseaux migrateurs, transport des vecteurs. Autant d'agents infectieux qui pourraient à leur tour s'établir loin de leur foyer naturel. Certes, l'instauration d'un cycle faisant intervenir des vecteurs est tributaire de nombreux paramètres difficiles à réunir ; de plus, il est probable que la lutte antivectorielle entreprise par les services sanitaires occidentaux sera d'une grande efficacité, notamment dans le cas d'un vecteur urbain, tel *Aedes aegypti*.

Surveillance de la menace virale tropicale

Quel que soit le mécanisme qui permet d'expliquer l'émergence d'un virus nouveau, la présence dans les zones tropicales de foyers de circulation enzootique doit être considérée comme une menace permanente. Seule la poursuite des études de terrain peut prévenir la diffusion de ces agents infectieux. La surveillance épidémiologique en zone tropicale ne saurait prétendre à une sensibilité comparable à celle exercée par les réseaux des pays industriels, notamment par la remarquable structure que représentent les CDC aux États-Unis.

Néanmoins, d'importantes découvertes ont été réalisées en Afrique, avec des moyens modestes : par exemple, les recherches conduites par le Yale Arbovirus Research Unit (Fondation Rockefeller) de l'université de Yale pour la surveillance des missionnaires américains amenés à se rendre en Afrique ont abouti à l'isolement du virus Lassa ; par la suite, les travaux sur le terrain menés par les équipes des CDC d'Atlanta ont permis de découvrir l'écologie de cet Arénavirus, de préciser l'importance de la maladie en Afrique de l'Ouest et de démontrer l'efficacité du traitement par la Ribavirine. À la suite de l'éradication de la variole, les équipes de l'OMS ont apporté une importante contribution à l'épidémiologie du monkeypox (variole du singe). Ce virus simien est responsable d'une maladie très voisine de la variole, mais sa transmission interhumaine reste faible. Toutefois, en 1996, dans le Kansaï oriental, au Congo (ex-Zaïre), une poussée épidémique avec 71 cas dont 6 décès a été rapportée (MUKINDA, 1997). La situation politique actuelle dans ce pays n'a pas permis de poursuivre les investigations.

Le réseau des Instituts Pasteur d'outre-mer joue un rôle important dans la surveillance épidémiologique des arbovirus et des fièvres hémorragiques virales. Par exemple, en 1976-1977, la surveillance écologique permit à CORNET *et al.* (1978) de déceler la circulation selvatique du virus amaril au Sénégal oriental, ce qui entraîna d'importantes campagnes de vaccination dans le pays. Au cours de cette période, aucun cas humain de fièvre jaune ne fut diagnostiqué ; en revanche, en Gambie, où aucune vaccination n'avait été pratiquée, une épidémie particulièrement meurtrière fut décrite en

1978 (MONATH *et al.*, 1980). Ces données permettent, d'une part, de confirmer la remarquable efficacité du vaccin amaril et, d'autre part, de démontrer l'utilité d'une surveillance écologique de la circulation du virus dans son cycle enzootique.

Pression sélective des hôtes réservoirs sur les virus

Les interactions au niveau moléculaire entre le virus et son réservoir peuvent favoriser l'apparition d'agents infectieux nouveaux. En effet, au niveau moléculaire, le réservoir joue un rôle de filtre du génome viral. Si l'on considère que les virus se répliquent plusieurs millions de fois dans l'organisme de leur hôte grâce à la machinerie de celui-ci, on peut aisément penser que cette machinerie peut agir sur leur génotype (erreurs, mutations) et peut plus ou moins influencer leur phénotype. Quand, en laboratoire, on cultive une souche virale plusieurs fois pour obtenir une « adaptation » de cette souche afin qu'elle possède les caractéristiques désirées (atténuation, titre viral élevé), le résultat n'est que le fait d'une sélection par l'hôte (cellule, souris de laboratoire). Dans la nature, l'hôte préférentiel, pour lequel le virus a le plus d'affinité et qui lui permet une survie optimale, tend nécessairement à ne pas influencer le génotype et à garder un certain équilibre avec le virus. Cependant, si l'hôte vient à disparaître, le virus doit pour survivre s'adapter à un nouvel hôte : un déséquilibre potentiel peut alors intervenir dans le cycle du virus et induire chez lui de nouvelles caractéristiques génotypiques et phénotypiques. En fonction de l'importance des caractères nouveaux acquis, ou de ceux qui ont disparu, les gènes de la pathogénicité ont pu être altérés ou modifiés, favorisant alors l'apparition d'une maladie nouvelle.

L'ensemble de données épidémiologiques que nous avons rapportées traduit l'existence de réservoirs de virus en zones tropicales, aptes à expliquer l'apparition d'un virus nouveau associé à des manifestations cliniques nouvelles. Mais ce n'est pas le seul facteur : à cette diversité d'espèces s'ajoute en effet la possibilité d'évolution des virus par différents mécanismes : pression immunitaire, réassortiment des gènes, recombinaison génétique, mutation.

Évolution des virus

Les virus évoluent en obéissant aux mêmes règles que le reste du monde biologique. Ils servent aujourd'hui de modèles dans l'étude de l'évolution du génome au niveau moléculaire. Maintes hypothèses ont été proposées pour expliquer leur origine : 1) les virus proviendraient des parasites, ils représenteraient une forme minimale contenant l'information génétique nécessaire à leur parasitisme absolu ; 2) les virus proviendraient des cellules elles-mêmes, ils seraient un fragment d'information génétique entouré d'une nucléoprotéine. Ces deux hypothèses, déjà anciennes, ont été détaillées par Sir Macfarlane BURNET (1946) ; 3) une hypothèse plus récente et plus audacieuse suggère l'existence prébiotique de molécules d'ARN autorépliquables dans le bouillon primitif, qui auraient donné le premier code génétique pour former l'ADN chimiquement et génétiquement plus stable, permettant l'accroissement de la taille des génomes et assurant ainsi une diversité des espèces. Les virus à ARN seraient des vestiges de ce monde à ARN tel que le définit GILBERT (1986) dans son article *The RNA World*.

On distingue en fonction de la nature de leur acide nucléique les virus à ADN et les virus à ARN. Les virus à ARN comportent deux groupes, les ribovirus et les rétrovirus. Ces derniers au cours de leur cycle de multiplication possèdent les deux types d'acides nucléiques, ADN et ARN, grâce à la transcriptase inverse, enzyme capable de convertir l'ARN en ADN. Les virus à ADN pourraient dériver de fragments de gènes cellulaires ; il n'est toutefois pas exclu que certains virus proviennent par transcription inverse de molécules d'ARN.

Les virus à ARN sont ubiquitaires, ils possèdent un potentiel évolutif unique et particulièrement efficace. Les maladies virales nouvelles trouvent en grande partie leur étiologie dans des virus à ARN, qui sont les virus les plus représentés dans le monde animal et le monde végétal, et pratiquement les seuls à présenter des cycles de transmission avec des hôtes variés (arbovirus), ce qui indique leur extrême faculté d'adaptation et d'évolution.

Attardons-nous sur les mécanismes d'évolution des virus et les conséquences qui en découlent en termes d'émergence.

Le concept de populations virales en équilibre (concept de quasi-espèces)

Les ribovirus ont un potentiel évolutif très élevé. Plusieurs facteurs interviennent, mais c'est avant tout la mécanique même de réplication de ces virus qui est le principal moteur de cette instabilité génétique. Les ribovirus utilisent en effet une polymérase qui ne répare pas ses erreurs de lecture du code génétique lors de la réplication, contrairement aux virus à ADN qui possèdent une ADN polymérase avec une correction de lecture. La conséquence en est un taux de mutation 1 000 fois plus élevé chez les virus à ARN que chez ceux à ADN.

Comme ces mutations ponctuelles interviennent à chacun des cycles de réplication, une particule virale va créer très rapidement une population de particules différant par une ou plusieurs mutations. On estime que ce taux de mutations, par cycle répétitif, peut aller de 10^{-3} à 10^{-5} substitutions par nucléotide. Pour évaluer l'hétérogénéité d'une souche virale, on doit tenir compte de la taille des virus, qui varie de 3 000 à 30 000 nucléotides, et du nombre de particules virales infectant un organisme (un être humain héberge pendant la phase aiguë de la maladie de 10^{14} à 10^{21} particules virales).

En l'absence de pression de sélection et dans un environnement constant, la population virale devient stable statistiquement, avec des sous-populations plus ou moins représentées. DOMINGO et HOLLAND (1988) et EIGEN (1993) ont utilisé le terme de « quasi-espèces » pour désigner ces populations complexes de génomes viraux différents. Cette nuée de génomes possède un certain degré d'homogénéité : une population virale domine, qui se définit par le génome le plus représenté (« master sequence »), mais d'autres coexistent, moins représentées, ayant cependant le potentiel de devenir « master sequence » à leur tour.

Ainsi, une souche virale est une population de quasi-espèces génomiques, unique dans sa composition au moment où elle est isolée, mais qui va évoluer, dès ses premiers cycles de réplication chez un hôte nouveau ou en culture de laboratoire, vers une autre population, plus ou moins distante de la population mère.

On imagine aisément les potentialités multiples contenues dans ces nuées de génomes ; si nombre de mutations sont neutres,

d'autres peuvent donner lieu à un phénotype nouveau dominant dans la sous-population la plus représentée, la « master sequence ». Comme le souligne Domingo, le concept de quasi-espèces définit au mieux ce que peut être un virus à ARN et lève un voile sur l'écologie moléculaire des virus.

En résumé, les virus à ARN se répliquent en augmentant la diversité de leur génome, une sous-population dominante pouvant apparaître au hasard ou par sélection chez l'hôte, cette nouvelle population de quasi-espèces remplaçant la population mère. Comme dans le reste du monde biologique, l'évolution semble se faire en une succession de périodes stables ou d'équilibre des sous-populations, succession ponctuée par l'apparition d'une population mieux adaptée et/ou plus efficacement répliquée par son hôte.

Quelle est la signification biologique des quasi-espèces ? Certaines régions du génome des virus à ARN sont beaucoup plus stables que d'autres régions. Par exemple, pour les virus de la grippe, les antigènes de surface évoluent beaucoup plus rapidement que les protéines internes. En outre, un virus de la grippe évolue plus rapidement chez l'homme que chez les oiseaux. En d'autres termes, un virus peut avoir atteint un niveau d'équilibre chez un hôte donné et subir une rapide évolution quand il est introduit chez un autre hôte. Pour les virus de la grippe qui se multiplient dans le tractus intestinal des oiseaux, ils sont adaptés à leur hôte et soumis à une faible pression sélective. Dès que ces mêmes virus sont transmis à l'homme, ils subissent une rapide évolution. De même, de nombreux arbovirus évoluent lentement comparativement aux autres virus à ARN : probablement les contraintes auxquelles ils doivent répondre pour se répliquer chez deux hôtes différents (arthropodes et vertébrés) limitent-elles l'évolution de ce groupe de virus. Mais c'est aussi leur capacité à évoluer qui leur permet de s'adapter à des cycles complexes. À de rares exceptions près, tous les arbovirus sont des virus à ARN.

Les quasi-espèces qui constituent les virus à ARN représentent une diversité telle que toutes les mutations pour une paire de base sont préexistantes. Cela est clairement illustré par l'étude des sujets infectés par le virus VIH chez lesquels les mutants résistants à l'AZT existent avant même le début du traitement. C'est cette extrême diversité des génomes des ribovirus qui explique que leur évolution est imprévisible. Il n'existe pas deux

populations de quasi-espèces similaires, même si leur multiplication est issue d'une population clonale. La variabilité dans la composition des quasi-espèces peut parfois influencer la gravité d'une maladie.

Des données concernant le virus de l'hépatite C (ITO *et al.*, 1996) démontrent l'existence de quasi-espèces dans le sérum de malades présentant une hépatite virale d'évolution chronique. Au cours du temps, une sélection s'observe sous l'effet de la pression du système immunitaire. Il est intéressant de constater que l'échantillon de sang mis en culture sur des cellules d'hépatocytes confirme cette hétérogénéité des sous-populations virales mais ne s'accompagne pas de l'évolution quantitative de celles-ci. Par contre, au cours d'une infection naturelle, des mutants du virus peuvent échapper au système immunitaire de l'hôte, s'amplifier et devenir majoritaires.

Cette diversité des populations virales constitue un mécanisme important d'évolution chez les virus à ARN, mais ce serait simplifier que d'attribuer la responsabilité de cette évolution à un processus unique. Car les virus évoluent aussi par l'effet d'autres mécanismes : hyper mutation, recombinaison, réassortiment de gènes, ou par l'action combinée de ces différents processus.

Évolution par mutations ponctuelles

La nuée de sous-populations qui caractérise les virus à ARN ne représente pas nécessairement une évolution biologique, notamment en ce qui concerne la virulence des germes. C'est ainsi que les vaccins viraux vivants atténués (fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, etc.) constituent des souches virales remarquablement stables quant à leur virulence.

Dans certains cas, une seule mutation au niveau d'un nucléotide aura pour conséquence un changement d'acide aminé, si la séquence code pour une protéine. Dans ce cas, les caractéristiques (pathogénicité, immunogénicité en particulier) de la souche peuvent en être changées de façon radicale.

En 1978 apparut un Parvovirus canin qui diffusa rapidement, provoquant une maladie sévère, en particulier chez les fœtus et les chiens nouveau-nés. Ce virus était nouveau ; aucune enquête sérologique n'avait révélé sa circulation dans l'espèce canine

avant cette date. Il provenait en fait du virus Panleukopenia, de félins, virus ancien et pathogène important pour les chats. Ce franchissement de la barrière d'espèce résultait de trois à quatre mutations apparues dans le Parvovirus du chat (PARRISH, 1993).

Le virus de l'hépatite B offre également un exemple de l'importance de mutations ponctuelles dans l'évolution du pouvoir pathogène des virus. Souvent, l'infection par le virus de l'hépatite B passe inaperçue, la maladie reste asymptomatique ; mais parfois, l'infection se manifeste par une hépatite aiguë et des lésions du foie accompagnées d'une jaunisse et d'une augmentation significative de certaines enzymes sériques. Le virus ne produit que très rarement une hépatite foudroyante, dans la plupart des cas l'évolution est progressive et s'accompagne d'une guérison totale. Chez certaines personnes, le virus survit dans le foie. Les sujets deviennent des porteurs chroniques, avec des évolutions variables : chez certains, l'hépatite chronique active dégénère en cirrhose hépatique, puis en carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Ces différents aspects de l'hépatite B sont dus à un virus unique. Il s'agit d'un virus à ADN, de petite taille (3 200 nucléotides), qui ne comporte que 4 gènes : S, C, P et X. Le gène S code la protéine majeure d'enveloppe qui porte l'antigène HBs ; il est précédé par deux séquences, pré-S1 et pré-S2, qui participent à la synthèse d'autres protéines d'enveloppe. Le gène C code pour la protéine de la capsid, qui porte l'antigène HBc et Hbe. Comme pour le gène S, le gène C est précédé par une courte région pré-C qui intervient dans la sécrétion de l'antigène HBe. Ces dernières années, des mutations dans les régions pré-C ou pré-S ont été observées dans des formes sévères d'hépatite virale B. CARMAN *et al.* (1989, 1991) ont observé chez des sujets présentant des hépatites chroniques en Italie et en Grèce des mutants sur le nucléotide 1896 ou 1899 de la région pré-C. Par la suite, ces mutants ont été retrouvés dans des hépatites foudroyantes, notamment au Japon (OMATA *et al.*, 1991). En Israël, une épidémie nosocomiale d'hépatite fulminante a été rapportée en 1989 à la suite de l'utilisation d'héparine contaminée par le virus de l'hépatite B. La mutation sur le nucléotide 1896 a été retrouvée, elle était associée à une autre mutation de la région pré-C en position 1901. LIANG *et al* (1991), qui ont effectué ces observations, pensent que c'est cette dernière mutation qui pourrait expliquer la sévérité de l'infection et le taux

de mortalité élevé. D'autres mutations ont été observées dans cette région, elles affectent les codons en positions 1814, 1815, 1862 ou 1874. Ces observations relèvent de mutations ponctuelles naturellement acquises qui peuvent avoir d'importantes conséquences en termes de pouvoir pathogène du virus, lequel peut être transmis par les produits biologiques. Les mutations induites dans la région pré-C ont pour conséquence l'absence de production de l'antigène HBe, habituellement détectable dans le sérum des patients. Cet antigène constitue une cible importante de la réponse immunitaire de l'hôte. Chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite B, l'antigène HBe est présent au début de l'infection. Puis progressivement, avec l'apparition des mutations, la population mutante devient dominante, le système immunitaire ne répond plus contre cet antigène, capable de mobiliser les composantes cellulaires de la réponse immunitaire.

D'autres mutations ponctuelles ont été observées dans les autres gènes du virus de l'hépatite B. Celles-ci sont généralement associées à une évolution chronique de la maladie et à l'induction d'hépatocarcinomes.

Évolution par recombinaison génétique

La recombinaison génétique est une propriété fondamentale pour l'évolution. Elle est définie comme un processus au cours duquel du matériel génétique est échangé entre deux virus, donnant naissance à un descendant qui possède un acide nucléique provenant des deux parents. Au niveau moléculaire, la recombinaison s'effectue lors de la réplication d'un virus, la réplicase peut copier des fragments d'ARN des deux virus. Ce processus génétique peut se réaliser entre des virus de même espèce (recombinaison homologue), ou d'espèces différentes (recombinaison hétérologue). Cette opération nécessite une infection double d'un même substrat cellulaire. Ce processus est bien connu pour les virus VIH : l'infection répétée d'un sujet infecté aboutit à l'obtention de virus recombinants. Ce processus joue un rôle important dans l'évolution des rétrovirus (COFFIN, 1992). La recombinaison homologue est également bien connue pour les ribovirus, et en particulier pour les virus de la poliomyélite. La co-infection induite lors de la vaccination avec le vaccin polio oral peut aboutir, avec une fréquence

élevée, à la génération de virus recombinants lors de leur réplication dans le tractus digestif (KEW *et al.*, 1981 ; MINOR *et al.*, 1986). Des variants issus du processus de recombinaison sont fréquemment isolés dans le cas des Coronavirus (JIA *et al.*, 1995). Une telle plasticité du génome constitue un handicap pour le développement d'un vaccin vivant atténué contre le Coronavirus responsable du SRAS : en effet, on peut envisager qu'un vaccin vivant atténué, en se répliquant, puisse se recombiner avec un autre Coronavirus humain qui aurait simultanément infecté le sujet vacciné, et générer ainsi un nouveau virus au pouvoir pathogène inconnu. L'analyse de la séquence d'un grand nombre de souches de virus de la dengue a révélé la présence de souches recombinantes pour un sérotype donné. Notons toutefois qu'il ne semble pas qu'il existe des recombinaisons entre les quatre sérotypes des virus de la dengue, alors que l'infection humaine par deux sérotypes est couramment rapportée.

La recombinaison hétérologue entre deux virus différents semble être un processus rare. James STRAUSS (1993) a rapporté un exemple significatif de recombinaison dans la nature, dans le genre des Alphavirus (famille Togaviridae). Ce genre comporte vingt-cinq virus, essentiellement des arbovirus très largement distribués dans le monde. On distingue les Alphavirus de l'Ancien Monde et ceux du Nouveau Monde ; les premiers sont associés à des syndromes fébriles accompagnés de rashes et d'arthralgies, et les seconds à des encéphalites. Aux États-Unis et dans d'autres pays d'Amérique, on rencontre le virus de l'encéphalite équine de l'Est (EEE) et celui de l'encéphalite équine de l'Ouest (WEE). Le virus Sindbis est un virus de l'Ancien Monde distribué en Afrique, en Asie, en Europe et aussi en Australie. Il est responsable d'une infection mineure dominée par un syndrome fébrile. L'analyse antigénique des différents Alphavirus – par le test de séroneutralisation – a révélé une étroite parenté entre les virus WEE et Sindbis. Cette similitude, inattendue, a récemment été expliquée : Strauss, en comparant les séquences complètes de ces trois virus, a pu établir que WEE était en réalité un recombinant entre les virus Sindbis et EEE. De Sindbis, il a hérité une partie du gène qui code pour la protéine d'enveloppe (cela explique ses propriétés antigéniques), le reste du génome provenant de EEE (STRAUSS *et al.*, 1993). Sur le plan moléculaire, cette conclusion est parfaitement logique ; en revanche, au niveau épidémiologique, il est difficile

d'expliquer ce processus de recombinaison génétique pour deux virus inféodés à deux continents différents. Strauss pense qu'il s'agirait d'un virus Sindbis-like qui aurait circulé sur le continent américain et qui aurait de nos jours disparu.

Le fait remarquable dans le cas du virus WEE n'est pas seulement qu'il résulte d'une recombinaison génétique, mais qu'il ait pu s'adapter et diffuser en induisant une forte virémie chez l'hôte. En effet, l'adaptation à un système cellulaire nécessite, au niveau moléculaire, une interaction des protéines structurales, d'autant que, dans le cas des arbovirus, cette adaptation est au moins double : vecteur et mammifère. Expérimentalement, la recombinaison génétique a été observée pour d'autres virus, notamment entre les virus Sindbis et Ross River (un autre Alphavirus, australien). Mais, dans ce cas, on observe l'apparition de recombinants se répliquant avec difficulté, à la différence des souches parentales.

On observe parfois des recombinaisons « étranges » entre un virus et les ARN cellulaires. Par exemple, 54 nucléotides de l'ARN ribosomal cellulaire ont été insérés dans l'ARN qui code pour l'hémagglutinine du virus de la grippe. La recombinaison a eu lieu lors de la réplication du virus dans les cellules embryonnaires de poulet. Le virus modifié s'est avéré très pathogène pour les poulets (KATCHIKIAN et al., 1989). On observe également de fortes homologies de séquences entre virus très éloignés, ce qui peut suggérer que ce processus de recombinaison génétique a joué un rôle important au cours de l'évolution des virus.

Évolution par réassortiment des gènes

Un certain nombre de virus à ARN, dont le génome est constitué de plusieurs fragments, possèdent la propriété, lors d'une infection d'un même hôte par deux virus proches, de pouvoir échanger les différents gènes. Ce processus original est appelé réassortiment. Les virus de la grippe A constituent un modèle bien connu d'évolution par réassortiment. Il s'agit de virus à génome segmenté, comprenant huit fragments d'ARN. Expérimentalement, par co-infection de cellules permissives au moyen de virus différents, il est possible de générer de nouveaux virus par le réassortiment des gènes lors de l'assemblage des virus. Ce phénomène existe également dans la nature et constitue un des supports de l'évolution

des virus grippaux. Ils sont classés en sous-types définis par le sérotype de leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Il existe quinze sérotypes d'hémagglutinine : trois seulement sont associés chez l'homme à des pandémies (H1, H2, H3) ; récemment, de rares cas sporadiques ont été associés à des virus de la grippe porteurs des hémagglutinines H5, H7 ou encore H9 ; chez les espèces animales, deux sérotypes sont connus chez le cheval (H3 et H7), deux chez le porc (H1 et H2) ; tous sont présents chez les oiseaux. Il existe neuf sérotypes de neuraminidase : deux chez l'être humain (N1 et N2), deux chez le cheval (N7 et N8), deux chez le porc (N1 et N2) ; tous existent chez les oiseaux. Ces données structurales, liées aux observations épidémiologiques, laissent à penser que les oiseaux constituent le réservoir des virus de la grippe. Cependant, la transmission de virus aviaires à l'homme est exceptionnelle. Jusqu'en 1997, on ne connaissait que trois cas d'un virus répondant à la formule H7N7 qui avait contaminé l'homme et induit une conjonctivite. En 1997, une épidémie à Hong Kong, due à un virus H5N1 (grippe du poulet) a confirmé la possibilité de transmission directe d'un virus aviaire à l'homme. Au total 18 cas furent rapportés, dont 6 décès. Ce virus H5N1 a été récemment détecté à nouveau, en février 2003, lors de l'épidémie de SRAS rapportée en Chine. Cette observation particulièrement inquiétante, suggérant la possibilité d'une nouvelle pandémie de grippe, a largement influé sur la décision de l'Organisation mondiale de la santé de lancer une alerte mondiale de lutte contre cette infection. Signalons enfin en mars 1999 la survenue à Hong Kong de deux cas d'infection due à un virus d'origine aviaire H9N2. Cette transmission de virus de grippe aviaire est un phénomène dont l'existence est récente, jusqu'à présent les virus habituellement transmis à l'homme ont résulté d'un processus de réassortiment qui se produit chez le porc : celui-ci possède en effet des récepteurs cellulaires qui le rendent apte à être infecté aussi bien par des virus humains qu'aviaires : le porc joue donc un rôle intermédiaire prépondérant dans la génération des nouveaux virus de la grippe humaine (NAFFAKH *et al.*, 2002). Les virus de grippe A (H2N2 et H3N2) apparus lors des deux dernières pandémies en 1957 et 1968 résultent de réassortiments génétiques entre virus humains et aviaires. Il a été postulé que le porc aurait joué le rôle de l'hôte intermédiaire au niveau duquel, à la faveur d'une co-infection, les réassortiments se seraient produits.

La famille des Bunyaviridae regroupe plus de cent espèces ; certaines jouent un rôle important en pathologie humaine : virus Hantaan, fièvre de la vallée du Rift, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, Toscana, etc. Ces virus à ARN comportent un génome segmenté de trois brins dénommés L (Large), M (Medium) et S (Small). La co-infection expérimentale des cellules par deux virus permet l'obtention de réassortants qui ont été très utilisés pour étudier le rôle des différents ARN. C'est ainsi que le réassortiment entre une souche atténuée et une souche sauvage pathogène du virus de la fièvre de la vallée du Rift nous a permis de démontrer que la virulence de ce virus est sous contrôle polygénique (SALUZZO et SMITH, 1990).

Toutefois, le processus de réassortiment apparaît limité, d'une part, à des virus appartenant au même genre et, d'autre part, à certains segments, ce qui traduit probablement des incompatibilités au niveau des interactions nécessaires entre les protéines lors de l'assemblage des virus.

Quelle est la conséquence pour l'évolution de ce processus de réassortiment ? Dans le cas des arbovirus à génome segmenté, le réassortiment nécessite la double infection d'un même hôte. Cette double infection peut se produire lors d'un repas de sang dans un intervalle maximal de 24-48 h ; au-delà de cet intervalle se produit un phénomène d'interférence virale : le moustique devient réfractaire à une surinfection à compter du 3^e jour. Ces conditions de surinfection peuvent être réunies de façon exceptionnelle chez certains moustiques – tel *Aedes aegypti* – qui ont pour caractéristique d'interrompre leur repas sanguin sur un hôte pour le poursuivre sur un autre. Cette propriété explique, par exemple, que ce vecteur puisse dans la même journée infecter plusieurs individus avec le virus de la dengue. Toutefois, il s'agit là de situations exceptionnelles et dont le rôle dans la possibilité de générer des réassortants reste marginal.

Certaines espèces de moustique ont la propriété de transmettre le virus à leur descendance (transmission transovarienne). Précisons que cette propriété a été établie expérimentalement pour un nombre limité d'arbovirus en raison des difficultés expérimentales (nécessité d'infecter de nombreux moustiques et d'étudier l'éventuelle présence du virus dans la descendance), mais elle pourrait constituer une règle générale de la biologie des arbovirus. L'équipe de Barry Beaty

(BORUCKI *et al.*, 1999) a montré que la génération de moustiques infectée par voie transovarienne n'était pas réfractaire à une surinfection par un nouveau virus. En effet, dans ce cas, la quantité de virus initial contenu dans les glandes salivaires est très faible et n'interfère pas avec une surinfection. Ces moustiques doublement infectés sont capables de générer des réassortants. L'expérience a été menée avec le vecteur *Aedes triseriatus* et le virus LaCrosse. Cette découverte confirme le fait que le vecteur est un hôte idéal pour l'évolution des arbovirus. Le réassortiment des gènes chez les virus à génome segmenté apparaît relativement fréquent. Le phénomène est avéré par exemple par des observations relatives au virus de la fièvre de la vallée du Rift au cours d'études épidémiologiques en Afrique. Toutefois, la conséquence en termes de virulence reste à préciser.

De même, il a été démontré dans la nature que des souches du virus Sin Nombre (Hantavirus), agents responsables du syndrome pulmonaire aux États-Unis, étaient des réassortants naturels. Ceux-ci résultent de la co-infection de différents génotypes chez les rongeurs réservoirs des Hantavirus. L'induction d'une infection chronique persistante chez les rongeurs favorise la possibilité de réassortiment des gènes, à l'instar de la transmission transovarienne chez les moustiques.

Les Rotavirus offrent également un exemple intéressant d'évolution par le processus de réassortiments de gènes. Le génome de ces virus comporte 11 segments d'ARN. Les Rotavirus sont très communs et peuvent infecter l'homme et les animaux. Ceux appartenant au groupe A jouent un rôle important en pathologie humaine. Il existe 10 sérotypes humains, mais seuls les sérotypes G1 à G4 sont fréquemment rencontrés chez l'homme, chez qui ils sont à l'origine de diarrhées. On estime qu'ils sont responsables de 30 à 40 % des diarrhées chez les enfants de moins de cinq ans. Les Rotavirus peuvent évoluer par le processus de réassortiments génétiques en cas d'une infection mixte et donnent naissance à des virus constitués d'une mosaïque des gènes des virus parentaux. Il a été montré que certains Rotavirus isolés chez l'homme comportent des segments ayant une forte homologie avec ceux des virus animaux. Au Japon et en Italie, un Rotavirus réassortant possédait un gène provenant probablement de Rotavirus de chat (BURKE et DESSELSBERGER, 1996). Ces données suggèrent que la transmission inter-espèces est possible.

Le réassortiment des gènes chez les Rotavirus a permis le développement de candidats vaccins à usage humain. Les premières approches vaccinales ont consisté à utiliser un Rotavirus d'animal non pathogène pour l'homme. Cette stratégie à base d'un seul virus hétérologue présentait l'inconvénient de n'assurer qu'une protection limitée. Il a alors été créé des réassortants qui comportaient 10 gènes d'origine animale et un gène d'origine humaine. Le gène provenant d'une souche humaine correspondait au segment 9 qui code pour la glycoprotéine de surface VP7, et qui représente l'antigène majeur de neutralisation. Par cette approche, on a conçu des candidats vaccins tétravalents composés de 4 réassortants destinés à assurer une protection contre les quatre sérotypes dominants G1 à G4. Deux candidats vaccins ont été développés, ils utilisent soit une souche d'origine bovine, soit une souche d'origine simienne.

Évolution par délétion ou duplication de gènes

Les mutations et les échanges de matériel génétique chez les virus s'effectuent dans le maintien intégral de la structure du génome viral. On conçoit aisément l'importance que revêtent ces mécanismes. Les mutations sont à l'origine d'un processus évolutif lent ; en revanche l'échange d'une partie de l'information génétique tel qu'il est représenté pour le virus de la grippe constitue une évolution drastique qui modifie totalement la nature du génome. Mais on a découvert d'autres mécanismes d'évolution des virus qui ne nécessitent pas le maintien intégral de la structure du génome : ceux-ci se situent dans la perte d'une partie de l'information génétique ou encore dans le gain d'un fragment de cette information

Un des exemples qui illustre le mieux ce processus est l'évolution du virus de la grippe des poulets. En 1994, une épizootie de grippe aviaire fut observée dans des élevages au Mexique. Elle était due à un virus répondant à la composition antigénique H5N2, définie par l'hémagglutinine et la neuraminidase. Ce virus avait déjà été isolé aux États-Unis. Il induisait une infection quasi inapparente, seule la fertilité des poules était affectée. Les autorités mexicaines n'ont pas cru bon de prendre des mesures sanitaires, dont la plus efficace aurait été l'abattage des élevages infectés. Dans ces

conditions, le virus a pu circuler de manière intense pendant plusieurs mois. À partir de 1994, il est devenu hautement virulent, entraînant une forte mortalité. L'analyse de la séquence du gène codant pour l'hémagglutinine (HA) des souches avirulentes et des souches devenues virulentes révèle deux insertions (Arg-Lys), obtenues probablement par recombinaison, et une mutation (Glu- > Lys) dans le site de clivage de l'HA (WEBSTER, 1997). Ces changements ont modifié le tropisme du virus et abouti à la mise en circulation d'une souche très virulente pour les poulets.

Un autre exemple des effets de la modification des virus par délétion des gènes est l'apparition en 1984 d'un nouveau virus, responsable d'une infection respiratoire chez les porcs : il a rapidement infecté l'ensemble du cheptel européen, avant de diffuser aux États-Unis et au Japon. Ce virus, dénommé PRCV pour *porcine respiratory Coronavirus*, est un Coronavirus très proche d'un autre virus porcin responsable d'une gastro-entérite dénommé TGEV pour *transmissible gastroenteritis virus*. Quel rapport entre ces deux virus au tropisme tout à fait différent ? L'analyse moléculaire de leur génome a montré leur étroite parenté. Le degré de divergence globale des séquences, tant nucléotidiques que polypeptidiques, n'excède pas 3 %. La seule différence marquante entre les deux virus est l'existence de plusieurs délétions dans le génome du PRCV. Cette perte d'information génétique a été à l'origine des modifications du tropisme du virus, se traduisant pour le PRCV par un tropisme exclusif pour le tissu pulmonaire. En constituant un mécanisme supplémentaire d'évolution des virus, les délétions du génome, souvent proposées comme moyen de développer des vaccins vivants atténués, doivent à travers l'exemple du PRCV attirer l'attention sur les risques de modification du tropisme cellulaire ou de l'amplification de la contagiosité d'un virus.

Dans le cas des Rotavirus humains, il a été observé des réarrangements génomiques qui consistent soit en des délétions, soit plus fréquemment en des duplications partielles de la séquence, qui conduisent à une augmentation de la longueur d'un segment. Ces souches réarrangées ont initialement été décrites chez les enfants immunodéprimés qui présentaient une infection chronique à Rotavirus. La pathogénicité propre à ces souches reste à définir.

Exemples d'évolution biologique et moléculaire des virus

La pression sélective, par les antibiotiques, de bactéries devenues résistantes est un processus bien connu. Les antiviraux pourraient jouer un rôle similaire à celui des antibiotiques, comme l'atteste l'apparition de mutants du virus HIV par l'AZT et autres anti-rétrovirus. En dehors de cette pression sélective induite par l'être humain, les virus peuvent évoluer dans la nature par des processus de sélection naturelle. Nous illustrerons ce mécanisme par quelques exemples de relations entre les virus et les réservoirs, et/ou les vecteurs.

Sélection biologique du virus de la fièvre de la vallée du Rift

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) est inféodé au continent africain. Longtemps considéré comme responsable d'une infection fébrile mineure, il attira l'attention en 1975 en Afrique du Sud, et surtout en 1977-1978 en Égypte, où il fut à l'origine d'épidémies sévères de fièvre hémorragique. L'analyse biologique et moléculaire des souches isolées au cours des vingt dernières années dans différents pays d'Afrique révèle une grande homogénéité des constituants du virion. Toutefois, un anticorps monoclonal, RIP2E7, dirigé contre un déterminant antigénique de la nucléocapside, permet de distinguer les souches de virus FVR isolées en Égypte de celles d'origine subsaharienne. En outre, les souches égyptiennes sont pathogènes pour le rat Wistar-Furth, donnent des plages de lyse sur des cellules d'hépatocytes de rat et sont résistantes à l'interféron. Ces propriétés biologiques les différencient des autres souches. L'ensemble de ces caractéristiques antigéniques et biologiques permet de conclure à l'apparition d'un variant de virus FVR lors de l'épidémie d'Égypte, à l'origine d'une forme grave de la maladie (syndrome hémorragique et encéphalite).

Lorsque en 1987 une nouvelle épidémie de fièvre hémorragique due au virus RVF s'est manifestée en Mauritanie, nous avons caractérisé les souches virales isolées à cette occasion et observé qu'elles ne présentaient pas les caractéristiques des souches

égyptiennes, mais qu'elles s'apparentaient aux souches d'Afrique subsaharienne : en particulier, elles ne réagissaient pas avec l'anticorps monoclonal RIP2E7. Cependant, une souche de virus FVR de Mauritanie, isolée chez un malade ayant présenté un syndrome hémorragique, révélait, une fois inoculée à des cellules permissives, qu'environ 5 % des cellules réagissaient, en immunofluorescence, avec cet anticorps monoclonal : cela suggérait l'existence d'une sous-population virale minoritaire. En d'autres termes, la souche virale contenait au moins deux sous-populations, une majoritaire, caractéristique des souches d'Afrique subsaharienne, et une minoritaire, caractéristique des souches égyptiennes. Cette souche d'origine mauritanienne entraîne la mort en quelques jours chez la souris, et le virus, isolé du foie, présente alors toutes les propriétés antigéniques et biologiques des souches égyptiennes, alors que le virus présent dans le cerveau correspond à une sous-population différente. Une expérience similaire réalisée avec une souche provenant de la même épidémie, mais isolée chez un sujet ayant présenté une forme bénigne de FVR, inoculée aux souris dans des conditions identiques, n'induisit pas l'apparition d'une sous-population virale présentant les caractéristiques des souches égyptiennes.

Ces expériences démontrent l'amplification par l'hôte de sous-populations virales préexistantes et leur sélection par un organe cible. Dans le cas de l'épidémie de Mauritanie, il existait donc différentes souches de virus, dont certaines étaient constituées d'un mélange de sous-populations caractéristiques des souches égyptiennes. Alors que lors de l'épidémie d'Égypte, les souches, étudiées tardivement, correspondaient à la sélection d'une sous-population homogène (J.-F. Saluzzo, non publié).

En 1984, une souche de virus RVF, AnK6087, fut isolée pour la première fois à partir de prélèvements effectués chez une chauve-souris capturée en Guinée. Cette souche présente la particularité d'être naturellement atténuée après inoculation à la souris, et d'induire chez cette espèce une faible virémie. Des moustiques *Aedes metallicus*, naturellement infectés sur une souris virémique inoculée avec la souche AnK6087, s'avèrent aptes à sélectionner des souches hépatotropes hautement pathogènes. Celles-ci étaient probablement présentes sous forme de sous-populations virales minoritaires – n'induisant aucune pathologie chez l'animal – qui

ont pu passer chez le vecteur, car elles provoquaient une virémie importante comparativement aux autres sous-populations virales ; à moins que la sélection par le vecteur n'ait résulté d'une relation virus/vecteur très favorable à la réplication d'une sous-population virale déterminée (J.-F. Saluzzo, non publié).

Ces données attestent du rôle des réservoirs de virus et des vecteurs dans l'amplification et la sélection de sous-populations virales pouvant posséder des propriétés biologiques diverses.

Si l'on prend en considération la grande diversité des vecteurs et des hôtes amplificateurs du virus de la fièvre de la vallée du Rift dans la nature, on devrait donc s'attendre à une grande diversité des souches. Or, il n'en est rien. L'analyse antigénique ou génétique d'un grand nombre de souches révèle une grande homogénéité (BATTLES et DALRYMPLE, 1988 ; SALUZZO *et al.*, 1989). Celle-ci est attribuée à la biologie des arbovirus. Le processus évolutif du virus FVR est similaire à celui de tous les virus à ARN ; il procède par mutations et aboutit lors de la réplication à la génération de quasi-espèces. Mais les contraintes des arbovirus sont complexes : l'arbovirus doit être capable de se fixer sur les récepteurs de cellules de vertébrés et d'insectes, ce qui limite la diversité des sous-populations pouvant être sélectionnées. En outre, pour infecter un vecteur, il doit se répliquer abondamment pour induire une virémie suffisante. Au niveau moléculaire, les récepteurs d'enveloppe nécessaires à la fixation du virus sur la cellule, étape préalable indispensable à la réplication virale, nécessitent une grande stabilité structurelle. En présence de virus présentant des cycles complexes qui font intervenir plusieurs hôtes ou vecteurs, ces récepteurs doivent être à la fois conservés et probablement communs ou complémentaires chez les différents hôtes du cycle. Toute évolution à ce niveau mènera à soustraire un certain nombre d'hôtes et provoquera par conséquent une rupture du cycle naturel du virus. Le maintien du virus dans la nature devient donc conditionné à la relation privilégiée avec un hôte sélectionné.

L'ensemble de ces caractéristiques limite le potentiel de sélection de sous-populations virales, et par conséquent l'apparition de virus divergents en termes d'analyse génétique. Cette relative stabilité observée *in vitro* ne signifie pas que la population virale infectante est homogène. L'hôte infecté (vecteur ou vertébré) peut être responsable de la sélection d'une sous-population virale

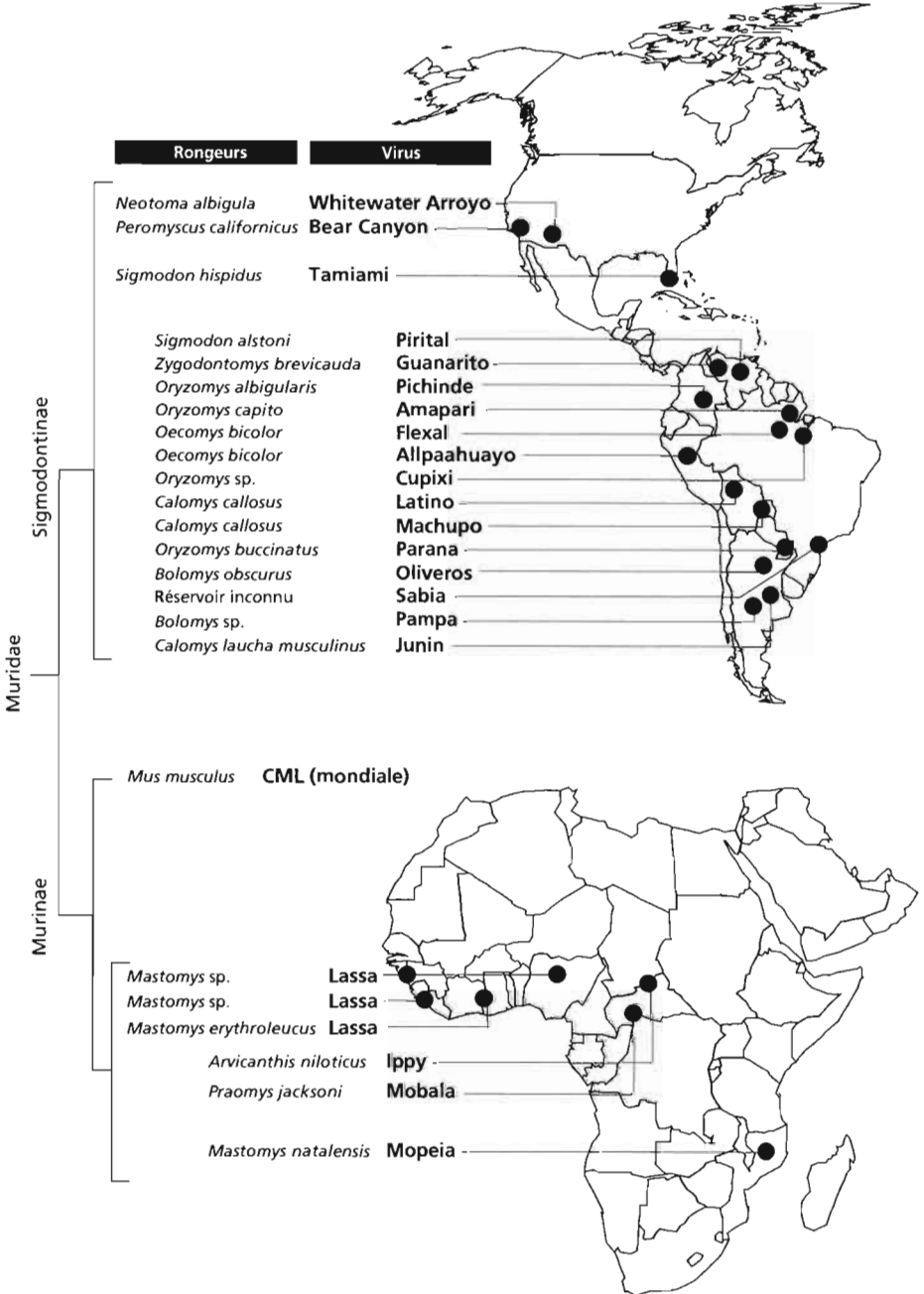
habituellement considérée comme non détectable par les méthodes d'analyse virologique. Cette sélection et l'amplification d'une population virale pourraient expliquer la variabilité des tableaux cliniques observés lors des épidémies.

Co-évolution virus/réservoir

Lorsque de nouveaux virus tels que ceux de la fièvre de Lassa ou les Hantavirus ont été décrits s'est immédiatement posée la question de leur origine géographique et temporelle. A priori, le terme de « virus nouveau » a une signification générale qui traduit une apparition récente, même si l'on n'est pas capable d'en expliquer la cause. Les études récentes ont révélé l'extrême complexité de cette notion. En fait, comme nous l'avons précisé, les virus ne sont pas nouveaux, ils sont tout simplement nouvellement décrits. Mais les recherches actuelles sur l'évolution du génome des virus permettent d'apprécier leur antériorité et, de façon plus surprenante, ces études ont révélé, dans certains cas, un processus de co-évolution très ancien entre le virus et son réservoir. Il en est ainsi pour deux groupes de virus transmis par les rongeurs, les Arénavirus et les Hantavirus.

Nous observons aujourd'hui une répartition apparemment chaotique des Arénavirus au niveau planétaire. Si l'on y regarde d'un peu plus près, on constate que l'extension de ces virus semble se limiter aux continents américain et africain ; de plus, chaque virus paraît limité dans son extension à une zone plus ou moins grande qui n'excède jamais quelques dizaines de milliers de kilomètres carrés, mis à part le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML) de la souris, ubiquitaire et très répandu des Amériques à l'Europe et à l'Asie centrale. Enfin, chaque virus semble avoir une spécificité d'hôte naturel plus ou moins stricte, dans la mesure où il est présent presque uniquement chez une espèce de rongeur. Ces virus présentent des caractéristiques phénotypiques et génétiques qui leur confèrent des regroupements d'ordre géographique et les font se classer en deux groupes, Ancien Monde et Nouveau Monde. Dernière observation : dans l'Ancien Monde, les rongeurs réservoirs appartiennent à la famille des Murinae et dans le Nouveau Monde à celle des Sigmodontinae (fig. 3). À l'exception notable, nous l'avons dit, du virus CML, cosmopolite associé à la famille des Murinae.

Figure 3.
Distribution géographique des Arénavirus
 en relation avec les sous-familles de rongeurs (Sigmodontinae et Murinae).

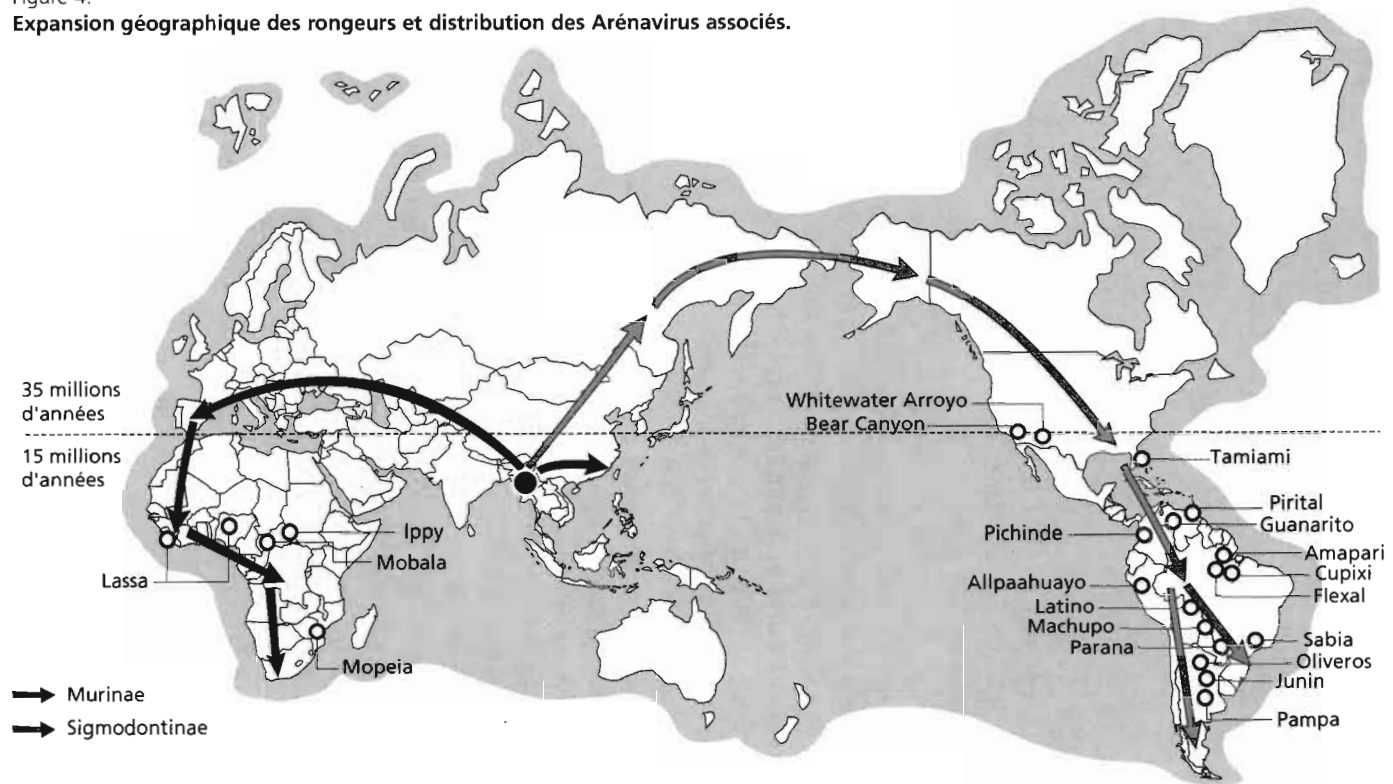


Le paradigme de co-évolution entre rongeurs et Arénavirus a été développé à partir de ces observations, avec l'hypothèse que l'évolution des Arénavirus, aujourd'hui si différents les uns des autres, se serait faite avec leurs hôtes réservoirs au cours de l'évolution de ces derniers (GONZALEZ et DUPLANTIER, 1999 ; GONZALEZ et MCCORMICK, 1987). Il y aurait eu d'une part co-évolution des Arénavirus et des rongeurs, et d'autre part un phénomène de co-spéciation qui a abouti en général à une espèce virale associée de façon unique à une espèce de rongeur.

Ainsi l'évolution et la diffusion des rongeurs nous donnent le chemin parcouru par les virus. Si l'on envisage l'évolution des rongeurs au niveau planétaire, on peut retenir les points les plus marquants dans l'hypothèse de cette co-évolution. Le premier rongeur est apparu au crétacé il y a une centaine de millions d'années sur un continent qui unissait encore les Amériques aux autres futurs continents et en particulier au continent Eurasiatique. Ce rongeur, le *Simimys*, a poursuivi son extension, il y a trente millions d'années, durant l'éocène, sur le continent asiatique, avant que, sous l'effet de la tectonique des plaques, l'Amérique ne se séparât du reste du monde, partageant ainsi ce groupe ancestral des Muridae en deux familles. Le jeune groupe de la famille des Sigmodontinae, qui allait coloniser les Amériques, et celui des Murinae, qui allait s'individualiser et commencer son extension en Eurasie au miocène moyen, il y a environ quinze millions d'années. Enfin, plus récemment au début du pléistocène, il y a deux millions d'années, les Murinae ont colonisé le continent africain, et à la fin de cette ère, il y a une centaine de milliers d'années, ils sont passés en Amérique par la Beringie (détroit de Behring, alors émergé).

Si l'on considère qu'un Arénavirus ancestral existait chez *Simimys* ou chez l'un de ses proches descendants, il est aisé de comprendre la répartition actuelle des Arénavirus au niveau planétaire : un virus ancestral « proche » – CML (virus de la chorioméningite lymphocytaire) – infecte *Simimys*, évolue d'une part avec les premiers Sigmodontinae, qui se diversifient en Amérique pour donner les Arénavirus du Nouveau Monde, et d'autre part, tout en persistant sur le vieux continent, ce virus ancestral « proche » associé maintenant aux Murinae va migrer vers l'Afrique et donner naissance aux Arénavirus de l'Ancien Monde ; enfin, ce virus ancestral continue une évolution indépendante en Eurasie pour donner le complexe

Figure 4.
Expansion géographique des rongeurs et distribution des Arénavirus associés.



du virus CML qui migrera avec les Murinae en Amérique, où on le retrouve aujourd'hui jusqu'en Argentine (fig. 4).

La question cruciale concernant les Arénavirus est celle de leur devenir. Et pourquoi observe-t-on des maladies nouvelles, alors que ces virus semblent exister depuis des millions d'années ?

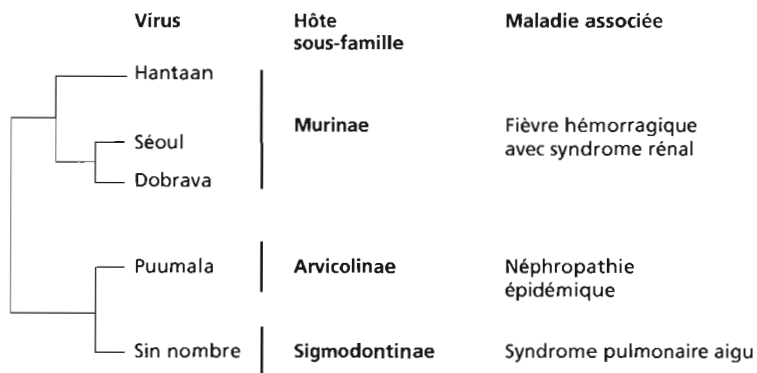
Une évolution similaire peut être évoquée pour les Hantavirus (NICHOLS, 1999). L'analyse moléculaire du segment M de leur génome (codant pour les protéines d'enveloppe) permet de classer ces virus en fonction des familles de rongeurs réservoirs, à l'instar des Arénavirus, avec répartition Ancien et Nouveau Monde (fig. 5). Cette association virus/rongeurs évoque également un long processus évolutif des Hantavirus.

Il est remarquable d'observer qu'outre la répartition des Hantavirus entre les trois familles de rongeurs, les maladies qu'ils induisent sont étroitement liées à l'espèce de rongeurs dont ils sont les hôtes : fièvre hémorragique (Murinae), néphropathie (Arvicolinae) et syndrome pulmonaire (Sigmodontinae) (fig. 5).

Figure 5.

Arbre phylogénique des principaux Hantavirus en relation avec les sous-familles de rongeurs.

(d'après NICHOLS, 1999 ; J. P. HUGOT, 2003)



Enfin, pour ces deux groupes de virus (Arénavirus et Hantavirus), il est surprenant de constater le pouvoir pathogène extrêmement sévère observé chez l'homme et la remarquable adaptation des virus aux rongeurs. Comment des virus comprenant moins d'une demi-douzaine de gènes ont-ils pu s'adapter à des espèces de rongeurs aussi variées et distribuées sur les différents continents ?

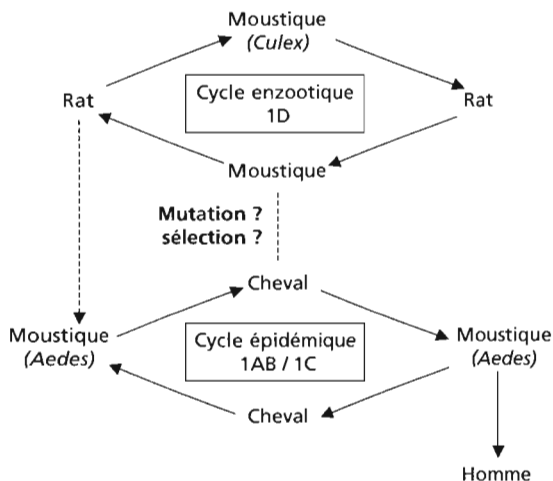
Cycles enzootique et épidémique

Beaucoup d'arboviroses sont des zoonoses qui, accidentellement, contaminent l'homme. Les virus circulent dans un cycle selvatique entre différents vertébrés et moustiques ; ils peuvent diffuser et induire des épidémies. Cette situation est particulièrement bien connue pour le virus de la fièvre jaune en Afrique ; il se maintient sous forme de poussées épizootiques entre les moustiques et les singes, puis il diffuse en milieu urbain où il peut être à l'origine d'épidémies. Quelles sont les relations entre les souches virales du cycle enzootique et celles du cycle épidémique ?

Cette question peut trouver une réponse au travers des études épidémiologiques et génétiques du virus de l'encéphalite équine du Venezuela (VEE). Le virus de la VEE appartient à la famille des *Togaviridae*, genre *Alphavirus*. Il a été isolé pour la première fois en 1938. Il est connu, depuis les années 1920, pour être à l'origine d'épidémies sévères, associées à une mortalité élevée dans les régions du nord de l'Amérique latine.

L'analyse antigénique des nombreuses souches du virus VEE a permis de distinguer différents sérotypes. Parmi ceux-ci, les sérotypes 1AB et 1C sont associés aux épidémies, et ils sont très virulents pour les équidés ; ces souches ont été à l'origine d'épidémies humaines. En revanche, les autres sérotypes s'avèrent non virulents pour l'espèce équine ; ils circulent suivant un mode enzootique silencieux entre vecteur et petits rongeurs. D'importantes épidémies de VEE se sont produites dans les années 1960, atteignant même l'Amérique centrale et le Texas en 1969-1971. Depuis 1973, aucune activité décelable du virus VEE n'a été rapportée dans ces régions. Les biologistes moléculaires ont essayé de comprendre, au cours des dernières décennies, les relations existant entre les souches enzootiques et épidémiques et leur évolution. Une nouvelle épidémie s'est produite au Venezuela en 1992 et 1995. Elle était due au sérotype 1C. L'analyse moléculaire des souches de cette période révèle une probable évolution d'un virus du sérotype enzootique 1D, qui progressivement aurait acquis les propriétés biologiques du sérotype épidémique 1C, et notamment sa virulence envers les chevaux (WEAVER, 1997). En d'autres termes, c'est l'évolution d'un virus circulant selon un mode enzootique faisant intervenir les rongeurs qui a abouti à un virus responsable d'épidémie (fig. 6).

Figure 6.

Relation entre cycle enzootique et cycle épidémique**du virus de l'encéphalite équine du Venezuela.** (D'après WEAVER, 1997)

Une situation similaire a récemment été observée avec l'apparition d'épidémies de VEE au Mexique en 1993 et en 1996. De nouveau, ces épidémies ont été attribuées à l'évolution d'un virus d'origine enzootique appartenant au groupe antigénique IE. L'équipe de Weaver, par des méthodes de génétique, a montré que le passage d'un virus responsable d'un cycle enzootique à un cycle épidémique résultait de deux mutations dans le gène qui code pour l'enveloppe du virus. Ces mutations ont eu pour conséquence une rapide adaptation au moustique, qui s'infecte alors de façon très efficace et transmet le virus aux équidés et éventuellement à l'homme.

La comparaison de la séquence de différentes souches de virus West Nile montre l'existence de deux lignages. Le lignage 1 regroupe les virus qui circulent en Europe, en Afrique et en Amérique du Nord, et qui ont été responsables des récentes épidémies, associées à de sévères cas d'encéphalite chez l'homme. Ces souches sont très virulentes pour les chevaux et pour certaines espèces d'oiseaux. Le second lignage comporte des virus qui circulent uniquement en Afrique, selon un mode enzootique, et qui ne sont pas à l'origine d'encéphalites. En Afrique, les deux lignages coexistent, ce qui laisse penser que le cycle enzootique entretient le cycle épidémique, lequel par l'intermédiaire des oiseaux migrateurs peut être à l'origine de la diffusion du virus West Nile sur les différents continents (PETERSEN et ROHRING, 2001).

Cette situation s'applique-t-elle à d'autres virus ? En 1983 a été démontrée l'existence d'un cycle selvatique du virus de la dengue 2 au Sénégal. Le virus circule entre les *Aedes* et les singes à l'instar du virus de la fièvre jaune. Les enquêtes séro-épidémiologiques que nous avons réalisées dans cette région confirment une très forte poussée épizootique, avec une incidence faible chez l'humain ; aucune manifestation hémorragique n'a été rapportée (SALUZZO *et al.*, 1986). Ces données, associées à l'analyse moléculaire des souches isolées, confirment la particularité des souches virales ; certains pensent qu'il s'agirait de souches de dengue 2 naturellement atténuées. Notons néanmoins, à ce propos, qu'un de nos collègues, entomologiste médical, se contamina en participant à la capture des vecteurs et présenta une dengue sévère. Ces souches présentent la particularité de ne pas avoir diffusé depuis leur cycle selvatique. Au vu de l'importance de la poussée épizootique, une épidémie était attendue dans l'ensemble du pays, or elle n'a pas eu lieu. L'originalité de cette manifestation épizootique résulte probablement d'une spécificité des relations entre souches virales et vecteurs. Pour qu'un virus issu d'un cycle enzootique devienne épidémique, deux conditions sont requises : son aptitude à se transmettre selon un mode épidémique et une modification de son pouvoir pathogène pour l'homme afin d'être reconnu comme entité clinique. Fort heureusement, ces deux propriétés, dont le support moléculaire reste à établir, sont exceptionnellement réunies. Dans le cas de la dengue 2 au Sénégal oriental, des épizooties sont détectées à intervalles réguliers depuis plus de vingt ans et aucune épidémie n'a jamais été rapportée.

Ces quelques exemples attestent d'un difficile équilibre entre le cycle enzootique, probablement ancien, dans lequel le virus manifeste un pouvoir pathogène discret, et les cycles épidémiques, résultats de l'évolution des virus à la suite de mutations qui peuvent donner naissance à des souches virales hautement pathogènes pour l'homme. Ces changements parfois discrets, comme dans le cas du virus de l'encéphalite équine du Venezuela, peuvent aboutir à des souches virales dont les propriétés biologiques sont modifiées, permettant au virus une adaptation à son réservoir et par conséquent une rapide diffusion.

Chapitre IV

Le défi et le futur des maladies virales émergentes

L'extrême diversité des virus, notamment en milieu tropical, offre à tout moment l'opportunité de l'émergence d'un virus nouveau. Ce réservoir naturel, associé à l'immense potentiel évolutif des virus, en particulier des virus à ARN, constitue une menace permanente. Toutefois, l'émergence d'un virus nouveau à fort pouvoir pathogène reste un phénomène exceptionnel. La présence avérée de 39 virus nouveaux en République centrafricaine ne s'est pas traduite par leur diffusion hors de ce continent.

Le fait que ces virus n'attirent pas l'attention des autorités sanitaires locales est probablement lié à la discrétion de leur pouvoir pathogène. L'apparition en un point quelconque de la planète d'un virus nouveau, nouvellement décrit dans une région donnée, reste tout à fait imprévisible : on peut simplement avancer que le transport aérien peut la favoriser. Le déplacement d'importantes populations humaines en quelques heures dans des pays tropicaux et leur retour après un bref séjour, souvent suffisant pour acquérir une infection virale, constitue une importante source de diffusion des virus. Ainsi, dans le cas des virus de la dengue, des cas importés sont régulièrement observés, notamment en France, à la suite de séjours touristiques dans les îles de nos départements d'outre-mer. Mais les conditions climatiques et l'absence de vecteurs ne permettent pas l'établissement d'un cycle épidémique en métropole.

La situation est différente dans un pays comme les États-Unis, où certains États, Texas ou Floride, non seulement recensent de nombreux cas de dengue importée, mais possèdent également les conditions favorables au maintien d'un cycle épidémique, en raison notamment de la présence d'*Aedes aegypti*.

Le Coronavirus responsable du SRAS illustre quant à lui le risque de « *viral traffic* » tel que le définit MORSE (1993) : les spécificités de sa transmission interhumaine et sa transmission lors d'épidémies nosocomiales favorisent sa rapide diffusion planétaire. Cette situation est tout à fait exceptionnelle et elle a mené à un état d'urgence sanitaire décrété par l'OMS, ce qui n'était pas le cas lors de l'émergence des virus Ebola, Hendra ou Nipah. La circulation de ces redoutables virus lors des épidémies déclarées est en effet restée confinée à leur foyer d'émergence.

L'homme joue un rôle essentiel dans l'émergence des virus nouveaux. Toute modification majeure d'origine anthropique, aussi bien écologique que comportementale, peut entraîner un déséquilibre favorable à l'émergence de virus. Cette vérité – sans cesse redécouverte au cours de l'histoire des maladies infectieuses, du temps des caravanes à celui de l'avion – ne permet pourtant pas de prévenir l'émergence de virus nouveaux. Au début des années 1980, la communauté médicale a été très surprise de la diffusion des VIH. On connaissait le processus de la transmission de virus par les dérivés sanguins (dans le cas par exemple de l'hépatite B), mais le risque de voir émerger de nouveaux virus par ce même processus n'a pas été pris en compte. Aujourd'hui, les produits biologiques d'origine humaine ou animale sont sous haute surveillance. En revanche, aucune surveillance épidémiologique active n'a été mise en place dans les aéroports pour essayer de détecter des virus nouveaux introduits par les voyageurs rentrant des pays tropicaux. La seule bonne nouvelle dans ce domaine de surveillance réside dans le développement d'outils biologiques de diagnostic. À l'instar de ce qui s'est passé pour l'épidémie new-yorkaise de virus West Nile, ou encore lors de l'épidémie de SRAS, tout nouvel intrus peut être rapidement détecté, à condition d'être à l'origine d'un syndrome aigu sévère. Il en est évidemment tout autrement des maladies virales chroniques dont l'agent pourrait être transmissible et qui peut passer inaperçu pendant de nombreuses années. Nous rejoignons là le cas des rétrovirus.

Prédire la nature des virus nouveaux du futur relève donc de la pure science-fiction. En 1970, il était impossible d'annoncer la survenue de la pandémie de sida, et pourtant à cette date les virus VIH circulaient déjà en Afrique. Il est vraisemblable que les virus nouveaux du futur sont déjà en circulation ; figurent-ils parmi les 39 virus nouveaux isolés en République centrafricaine par les équipes de l'institut Pasteur ? Ou, tout simplement, doit-on craindre le retour d'un des virus les plus terrifiants que l'humanité ait connus, le virus de la variole, échappé d'un laboratoire clandestin ?

Nous nous proposons d'analyser dans ce chapitre les risques potentiels d'épidémisation de quelques virus majeurs actuels, et surtout, d'essayer de cerner les causes d'évolution des grandes viroses en attirant l'attention sur des menaces potentielles telles qu'une future pandémie de grippe.

Expansion des maladies virales existantes

La dengue hémorragique

Expansion de la dengue hémorragique en Asie et en Amérique du Sud

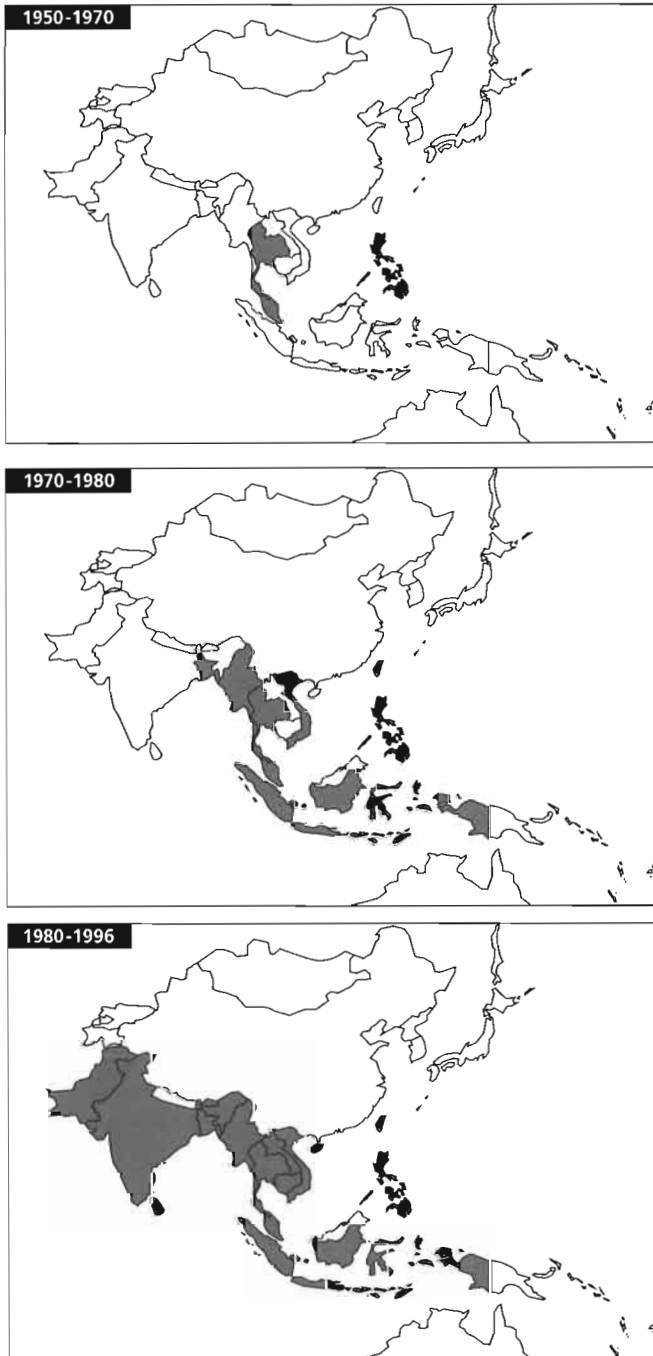
La dengue, et tout particulièrement la dengue hémorragique (DH), constitue l'un des exemples les plus représentatifs des maladies virales émergentes. Dans la longue histoire de cette virose, deux dates paraissent remarquables : 1954, description des premiers cas cliniques de la dengue hémorragique aux Philippines, et 1981, la première épidémie de DH à Cuba. Dans les deux cas, la maladie a été par la suite rapidement décrite dans les pays voisins. À l'heure actuelle, tous les pays d'Asie du Sud sont touchés.

Après le foyer cubain, la dengue hémorragique a d'abord progressé dans les Caraïbes avant d'atteindre le continent sud-américain par le Venezuela (1989-1990) et la maladie a gagné d'autres pays de la région. Entre 1988 et 1992, l'OMS rapporte une moyenne de plus de 2 000 cas de dengue hémorragique dans dix pays d'Amérique du Sud. L'analyse génétique des souches de dengue qui circulent actuellement sur ce continent montre que celles-ci

Figure 7.

Expansion de la dengue hémorragique en Asie (1950-2003).

(d'après données OMS ; P. Barbazan, IRD, non publié)





sont proches des souches asiatiques (RICO-HESSE *et al.*, 1997). Si l'apparition de la dengue hémorragique en Amérique du Sud est vraisemblablement liée à l'importation de souches asiatiques, son expansion est étroitement corrélée à la réinfestation du continent par *Aedes aegypti* (fig. 8).

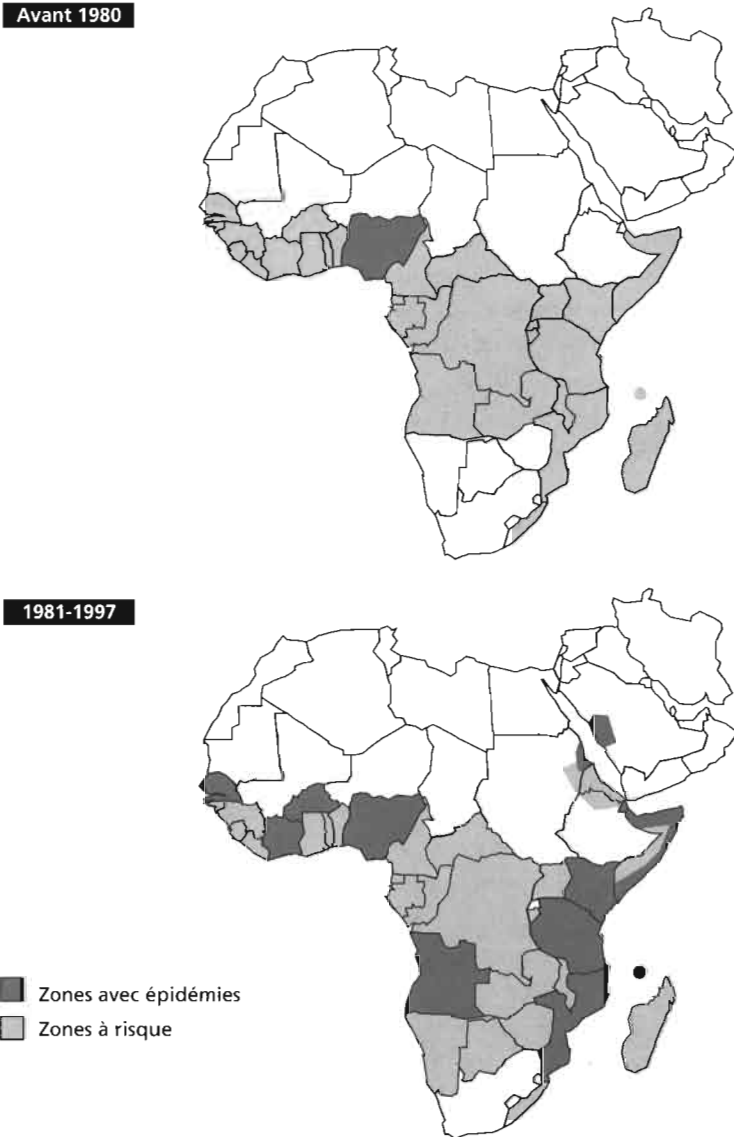
D'une situation épidémique engendrée par un sérotype, le continent sud-américain évolue progressivement vers une situation hyper-endémique dans laquelle les différents sérotypes vont circuler en permanence. Dans les années à venir, on peut prédire une situation similaire à celle de l'Asie du Sud-Est : la dengue hémorragique pourrait devenir l'une des principales causes d'hospitalisation des enfants en Amérique du Sud.

Le seul continent actuellement épargné par la dengue hémorragique est le continent africain. Des cas de dengue classique ont été rapportés en Afrique de l'Ouest et de l'Est ces dernières années, mais il ne semble pas que la dengue hémorragique se soit manifestée (fig. 9). Toutefois, il est à remarquer que la circulation du virus de la dengue en Afrique est sans doute très sous-estimée. Nous l'avons vu précédemment, une épidémie importante de dengue 1 était passée inaperçue en 1981 au Sénégal. Quelque temps après, nous avons détecté une poussée épidémique de dengue 2 à caractère saisonnier au Burkina Faso, chez des personnes expatriées mais aussi chez les autochtones, ce qui révèle une circulation endémique du virus (GONZALEZ *et al.*, 1985). Selon une étude réalisée en Somalie lors de l'opération américaine « Donner l'espoir » chez les soldats américains, entre 1992 et 1993, 17 % des infections

Figure 8.
Évolution de la recolonisation du continent sud-américain
par *Aedes aegypti* et distribution par pays de la dengue hémorragique
apparue entre 1981 et 1996.
(d'après GUBLER et KUNO, 1997)



Figure 9.
Expansion de la dengue en Afrique.



fébriles observées chez les militaires étaient dues au virus de la dengue, qui en outre constituait la première cause d'infection fébrile dans cette région (KANESA-THASAN *et al.*, 1994). La présence d'au moins 3 sérotypes en Afrique de l'Est laisse à penser que les

conditions d'émergence de la dengue hémorragique pourraient être réunies un jour.

La difficulté de la lutte contre la dengue est illustrée par l'exemple de Singapour. Dans les années 1970, le ministère de l'Environnement a mis en place un programme de surveillance et de lutte antivectorielle, qui a mené à une très forte diminution des populations d'*Aedes*, vecteur du virus. C'est ainsi que l'indice domiciliaire d'*Aedes* (c'est-à-dire le pourcentage des maisons contenant des gîtes larvaires) est passé de 25 dans les années 1960 à moins de 1 en 1985. Dans un premier temps, on a observé une diminution progressive des cas de dengue, puis, à partir de 1990, le nombre de cas a recommencé à augmenter : en 1989, l'incidence était de 32,9 pour 100 000 et entre 1990 et 1994 ce taux est passé à 102,1 pour 100 000. C'est ainsi que, pour l'année 1991, 2 179 cas de dengue ont été rapportés, alors que pour la période 1986-1990, la moyenne était de 436 cas. Cette augmentation de l'incidence de l'infection par les virus de la dengue s'est accompagnée d'une modification dans la distribution des cas en fonction de l'âge. En effet, l'âge moyen des infections se situait avant 1970 à 14 ans, et la quasi-totalité des formes hémorragiques fatales touchait les enfants de moins de 10 ans. Au cours de la période 1990-1995, on observe un déplacement vers les tranches d'âge supérieures, puisque la moyenne est actuellement de 28 ans. Comment expliquer ces évolutions ? Les enquêtes sérologiques réalisées chez les enfants et les jeunes adultes (de moins de 25 ans) montrent que seulement 6,3 % de cette population possède des anticorps contre les virus de la dengue (en zone endémique, ce taux est généralement supérieur à 50 %). Or, il a été établi que la capacité vectorielle d'*Aedes* – c'est-à-dire son aptitude à transmettre le virus – est beaucoup plus élevée lorsque l'immunité de groupe est faible. En outre, bien que l'indice domiciliaire soit faible, les gîtes larvaires sont concentrés dans les maisons individuelles, alors qu'ils sont quasi inexistantes dans les appartements. Les flambées épidémiques ont donc été favorisées par l'activité vectorielle et par la multiplication localisée des populations d'*Aedes* à l'intérieur des maisons individuelles (REITER et GUBLER, 1997). Ces données, recueillies dans un pays qui a développé une politique efficace en matière de lutte anti-vectorielle, démontrent l'extrême difficulté de lutter contre la dengue dans les pays tropicaux et confirment la nécessité d'un vaccin, seule solution efficace de lutte contre cette maladie.

Support biologique de l'évolution de la dengue

Si la dengue hémorragique constitue l'un des défis majeurs de santé publique dans les pays tropicaux pour les années à venir, elle représente également un sujet de recherche passionnant pour les immunologistes et les virologistes. Comment expliquer le passage de la dengue classique à la dengue hémorragique ? Il est possible que la dengue hémorragique ait existé avant 1954, et que les cas isolés soient passés inaperçus. Il n'en demeure pas moins que, depuis les premières descriptions de dengue hémorragique dans les années 1960, la situation a rapidement évolué, et cette maladie est devenue l'une des principales causes de mortalité infantile en Asie du Sud-Est. L'absence de planification et de plan d'urbanisme dans un contexte démographique en croissance exponentielle, l'absence de politique de distribution et d'assainissement de l'eau, enfin la pullulation des vecteurs sont les facteurs majeurs qui expliquent la situation actuelle.

Toutefois, comme on l'a vu dans le cas de Singapour, la dengue hémorragique peut également exister en l'absence de ces paramètres. Par conséquent, d'autres facteurs apparaissent nécessaires pour expliquer la pathogenèse de cette infection. Dans les années 1960, Scott Halstead avait proposé la théorie dite « des anticorps facilitateurs » (HALSTEAD *et al.*, 1970 ; HALSTEAD *et al.*, 1973). Celle-ci peut être résumée de la façon suivante : lorsqu'une personne présente une première infection par un virus d'un sérotype donné, elle développe des anticorps neutralisants qui protègent contre une surinfection par le même sérotype, mais elle présente également des anticorps hétérologues, c'est-à-dire dirigés contre les autres sérotypes. Par exemple, un sujet infecté par le virus de la dengue 1 présentera des anticorps neutralisants, protecteurs contre ce sérotype, mais il répondra également avec apparition d'anticorps à titre faible contre les autres sérotypes. Selon l'hypothèse d'Halstead, ces anticorps hétérologues peuvent avoir un effet inverse de celui attendu : au lieu de protéger le sujet lorsqu'il rencontrera un nouveau sérotype de la dengue, ils faciliteront l'infection. Ces anticorps, qui participent donc à l'infection, ont été appelés anticorps facilitateurs. Le mécanisme de facilitation est complexe, il peut être résumé ainsi : lorsque le sujet est en contact avec un nouveau sérotype, en l'absence de neutralisation du virus, un complexe

virus-anticorps facilitants se forme et favorise l'infection des cellules mononucléaires (monocytes, macrophages) qui permettent la dissémination de l'infection et la libération de cytokines jouant un rôle dans la perméabilité vasculaire. Cette hypothèse repose principalement sur des données épidémiologiques qui évoquent le déroulement d'une séquence d'infections par des sérotypes viraux différents, préalable nécessaire à la survenue de la dengue hémorragique. Des recherches très récentes menées en Thaïlande par une équipe de l'armée américaine confirment ces premières données. La surveillance des enfants fébriles à l'entrée des hôpitaux (étude prospective) démontre que, lors de la saison des pluies, 35 % des infections fébriles sont dues aux virus de la dengue. Près de la moitié des enfants présentent une dengue hémorragique. 90 % des cas de DH surviennent à la suite d'une dengue secondaire. L'étude du suivi de la réponse immunitaire cellulaire montre une forte activation des cytokines qui pourraient favoriser la modification de la perméabilité vasculaire et la survenue du syndrome hémorragique (GREENE *et al.*, 1999). Les récentes épidémies d'Amérique du Sud, et notamment de Cuba, sont également en faveur de cette hypothèse (GUZMAN *et al.*, 1990 ; KOURI *et al.*, 1998).

À l'opposé, une importante épidémie de dengue 1 survenue au Pérou en 1990, suivie cinq ans plus tard d'une épidémie de dengue 2, ne s'est accompagnée d'aucun cas de dengue hémorragique. L'étude séro-épidémiologique a révélé que plus de 60 % des habitants avaient été sensibilisés une première fois à la dengue. Environ 10 000 cas de dengue hémorragique étaient attendus par référence aux épidémies asiatiques (WATTS *et al.*, 1999). RICO-HESSE *et al.* (1997), examinant la séquence des souches de dengue 2 qui circulent en Amérique du Sud, ont démontré que dans les pays où la dengue hémorragique est apparue, le virus local a été remplacé par un variant provenant d'Asie du Sud-Est. Or, il s'avère qu'au Pérou seul circule actuellement le virus local. Ces données sont favorables à l'hypothèse du rôle essentiel de l'origine géographique des souches virales dans l'émergence de la dengue hémorragique.

D'autres hypothèses ont été proposées pour expliquer la dengue hémorragique : rôle du vecteur, facteurs raciaux – les populations noires apparaissent peu sensibles à la DH, comme cela a été observé à Cuba en 1981 (BRAVO *et al.*, 1987). La compréhension

des mécanismes d'induction de la dengue hémorragique constitue un défi majeur pour les scientifiques, dont les conséquences sont essentielles pour l'évaluation des candidats vaccins.

En termes de santé publique, la circulation des quatre sérotypes dans l'ensemble des pays tropicaux, l'introduction progressive des virus asiatiques, la sensibilisation des enfants par des infections dès le premier âge constituent un ensemble de facteurs favorables à l'expansion actuelle de la dengue hémorragique dans l'ensemble des pays de l'hémisphère sud.

La fièvre jaune

Les conséquences prévisibles de l'insuffisance de la couverture vaccinale

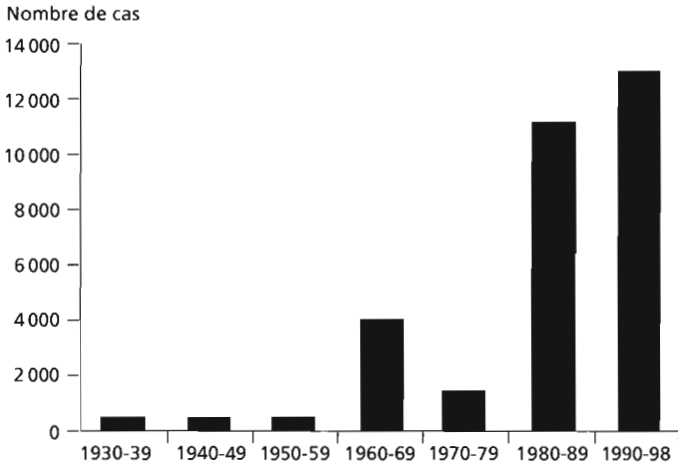
La fièvre jaune est une maladie très ancienne, probablement d'origine africaine et dont le virus et le vecteur ont été introduits sur le continent américain. Elle a en partie freiné l'expansion coloniale. Il peut apparaître surprenant de la retrouver dans ce chapitre relatif au défi constitué par les maladies virales. Il n'en est rien, la fièvre jaune est en recrudescence et représente l'une des principales menaces des années à venir.

La découverte du rôle d'*Aedes aegypti* comme vecteur du virus amaril en 1900 avait permis d'envisager l'éradication de cette maladie. Mais la mise en évidence d'un cycle selvatique faisant intervenir les singes et les moustiques mit fin à cet espoir. La mise au point de deux vaccins, l'un par une équipe française dirigée par Constant Mathis et Jean Laigret, dénommé vaccin neurotrophique français (FNV), et l'autre par Max Theiler (souche 17D), allait jouer un rôle déterminant dans la lutte contre cette virose. Le vaccin FNV a été utilisé jusqu'en 1981, puis abandonné en raison de ses effets secondaires, notamment des encéphalites post-vaccinales observées lors des campagnes de masse. Ce vaccin, très employé dans les années 1950 en Afrique francophone, avait abouti à une quasi-disparition de la maladie. De nos jours, seul le vaccin 17D est utilisé.

Cette victoire, obtenue par une lutte permanente, devait hélas être de courte durée. Dès le relâchement des campagnes de vaccination, une première alerte fut rapportée au Sénégal, en 1965 à Diourbel : près de 20 000 personnes furent touchées, en particulier les

enfants non vaccinés en raison de l'arrêt des campagnes de vaccination pendant les quatre années qui précédèrent l'épidémie. On assista par la suite à une fulgurante augmentation des cas dans les années 1980 (fig. 10).

Figure 10.
Ré-émergence de la fièvre jaune en Afrique.



Une importante épidémie se produisit en particulier en 1983 au Burkina Faso. Elle se manifesta chez une population non vaccinée, récemment introduite dans une zone d'épidémicité connue : on pouvait donc espérer qu'il s'agissait là d'une situation exceptionnelle, une des dernières épidémies de fièvre jaune. Il paraissait en effet logique, après cette alerte dramatique, que la protection des populations soit assurée par des campagnes de vaccination massive. Il n'en a rien été, l'absence de mise en œuvre d'une politique vaccinale appropriée, et en particulier la non-incorporation du vaccin « fièvre jaune » dans le programme élargi de vaccination, allait être responsable de nombreuses épidémies en Afrique de l'Ouest.

Expansion et urbanisation de la maladie

La période actuelle correspond à la réémergence de la fièvre jaune sur le continent africain. Toutefois, on observe que ces épidémies touchent exclusivement le milieu rural. Aucune épidémie en milieu urbain n'a été rapportée depuis 1927. Cette localisation

rurale explique que, à l'heure actuelle, aucun cas de fièvre jaune n'a été rapporté dans les aéroports internationaux, contrairement au paludisme.

L'étape suivante de l'histoire moderne de la fièvre jaune pourrait bien être l'apparition d'épidémies dans les grandes agglomérations d'Afrique de l'Ouest ou d'Amérique du Sud, où la faible couverture vaccinale, associée à la présence du vecteur *A. aegypti*, pourrait aboutir à de dramatiques épidémies.

Deux alertes récentes illustrent le risque « d'urbanisation » de la maladie. Entre les mois de décembre 1997 et juin 1998, 18 cas de fièvre jaune, dont 5 décès, ont été rapportés à Santa Cruz (Bolivie). La ville compte près de 900 000 habitants, et les enquêtes sérologiques réalisées en 1997 ont révélé une couverture vaccinale faible. Dans la population, 41 % des adultes et seulement 3 % des enfants possédaient des anticorps contre la fièvre jaune. Il s'agissait de la première réapparition de la maladie dans cette ville après quarante-quatre ans. La réponse des autorités de santé boliviennes a été insuffisante, faute de moyens financiers : seulement 150 000 doses de vaccin ont été administrées. La couverture vaccinale des enfants reste très faible (VAN DER STUYFT *et al.*, 1999). En 2001 à Abidjan, capitale de la Côte d'Ivoire, une épidémie de fièvre jaune s'est déclarée pendant la saison des pluies. Au total, 34 cas, dont 7 décès, ont été signalés.

Ces deux épidémies urbaines, de faible ampleur, résultent de l'introduction du virus à partir des régions rurales, où des épidémies sont régulièrement rapportées. On ne s'explique pas la faible amplitude de ces deux épidémies : il est possible que la transmission du virus en milieu urbain soit moins efficace qu'en milieu rural (MONATH, 1999 b), ou peut-être les conditions optimales de l'amplification du virus au moment de son introduction n'étaient-elles pas réunies.

Au Brésil, la menace est similaire ; de nombreux cas de fièvre jaune selvatique ont été rapportés ces dernières années : 38 cas en 1998, 45 cas en 1999, et une épidémie a éclaté en 2000 dans la région de Brasilia. La présence d'*Aedes aegypti* dans la capitale la rend vulnérable à un risque d'émergence d'une épidémie de fièvre jaune.

Une fois présent dans les grandes villes, aussi bien en Afrique qu'en Amérique du Sud, le virus pourrait diffuser par le biais du transport aérien dans les différents pays infestés par le vecteur

Aedes aegypti. En particulier, l'introduction du virus de la fièvre jaune en Asie constituerait une véritable catastrophe.

L'expansion de la fièvre jaune en Asie ?

Ce risque potentiel est-il réel ? Les vecteurs asiatiques de la dengue, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, sont aptes à répliquer le virus de la fièvre jaune et à le transmettre. Leur compétence vectorielle est similaire à celle des vecteurs d'Afrique, notamment *A. aegypti*. La quasi-totalité de la population n'est pas vaccinée contre la fièvre jaune (seules sont vaccinées les personnes amenées à voyager dans des zones d'endémie du virus amaril, ce qui représente une frange très faible de la population). L'hypothèse d'une protection induite par d'autres Flavivirus (virus de l'encéphalite japonaise et, surtout, virus de la dengue), qui créeraient une barrière immunologique à la diffusion du virus amaril, pourrait expliquer l'absence du virus sur le continent asiatique. Mais il n'existe pas de démonstration à l'appui de cette affirmation, couramment énoncée. Lorsqu'un sujet est infecté par un Flavivirus, il développe des anticorps protecteurs contre ce virus (protection homologue). Cette protection peut être obtenue par des vaccins – le vaccin FJ 17D en particulier induit des anticorps neutralisants pouvant persister plus de trente ans. Lors d'un contact avec un Flavivirus différent, on observe une réponse sérologique complexe avec apparition d'anticorps hétérologues, c'est-à-dire qui réagissent avec la quasi-totalité des Flavivirus. Toutefois, la présence d'anticorps hétérologues ne correspond pas pour autant à une protection vis-à-vis de l'ensemble des Flavivirus. C'est ainsi qu'un sujet peut présenter une infection due au virus de l'encéphalite japonaise, puis à la dengue sérotype 1, associée à un large panel d'anticorps contre les Flavivirus, et par la suite présenter une infection due à un autre sérotype de la dengue.

L'étude expérimentale des relations entre Flavivirus produit des résultats ambigus et souvent difficiles à interpréter. En Afrique, où circulent de nombreux Flavivirus, les adultes possèdent tous des anticorps anti-Flavivirus et continuent à être infectés par des virus de ce groupe. Qu'en est-il des relations entre les virus de la dengue et de la fièvre jaune ? Une étude menée pendant près de vingt ans au Sénégal oriental, dans la station de Kédougou, a tenté de répondre à cette question. Cette étude, réalisée par l'Institut Pasteur de Dakar et l'IRD (ex-Orstom), a montré la circulation

séquentielle des virus FJ et dengue 2 chez les singes et chez les vecteurs. C'est ainsi que le virus de la dengue 2 a été isolé en 1981 et en 1982 lors de poussées épizootiques ; puis, en 1983, le virus de la fièvre jaune a été détecté à son tour dans cette même région avec un mode de circulation similaire. Ces données virologiques, complétées par des observations sérologiques qui confirment l'intense circulation des deux virus, démontrent donc que la circulation du virus de la dengue 2 n'empêche pas, dans la nature, celle du virus amaril (SALUZZO *et al.*, 1986).

La protection hétérologue semble donc constituer un argument insuffisant pour expliquer cette réalité : l'absence de fièvre jaune en Asie. Si l'on pouvait apporter une réponse définitive à cette question, cela aurait d'importantes conséquences pour la prévention de ces deux arboviroses. Pour l'instant, nous en sommes réduits à formuler des hypothèses : la plus simple consiste à affirmer que si le virus de la fièvre jaune n'a jamais été introduit en Asie, c'est parce que les communications entre l'Ouest africain et l'Asie sont longtemps demeurées très limitées. Si cette hypothèse permet d'expliquer la réalité épidémiologique, la situation peut-elle évoluer ? Les grandes épidémies de fièvre jaune se produisent en Afrique de l'Ouest (Nigeria, Sénégal, Burkina, etc., avec une notable exception en 1968 pour l'épidémie d'Éthiopie). Ces pays sont relativement éloignés du continent asiatique. Mais la fièvre jaune a récemment été observée au Kenya, en 1993. Or, les échanges entre l'Afrique de l'Est et l'Asie, notamment l'Inde, deviennent fréquents, ainsi que les mouvements de populations humaines. Même si le Règlement sanitaire international prévoit que les ports et aéroports doivent être maintenus exempts d'*Aedes aegypti* dans un périmètre de 400 mètres, des enquêtes récentes ont montré que ce n'était pas le cas. C'est ainsi que, en Inde, l'indice larvaire établi dans les aéroports est passé de 0 % en 1978 à 26,9 % en 2000 à Calcutta, de 0 % en 1977 à 60,7 % en 2000 à Delhi. Cette situation nouvelle peut permettre l'introduction du virus amaril sur le continent asiatique, où les conditions pour son établissement semblent réunies.

Comme lors de l'introduction du choléra en Amérique du Sud en 1991, la fièvre jaune, si elle apparaissait en Asie, serait perçue par les populations autochtones comme une maladie nouvelle. C'est en se fondant sur cette évolution possible de la fièvre jaune que l'on peut la classer parmi les maladies virales émergentes.

Voici ce qu'écrit en 1991, dans la revue *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Thomas Monath, le grand spécialiste de la fièvre jaune : « Le centenaire de Walter Reed marquera-t-il la conquête de la fièvre jaune, ou au contraire sa réémergence dans les villes américaines, la survenue d'épidémies plus étendues encore en Afrique, ou même l'introduction du virus dans le continent asiatique par les voyageurs ? Retrouvera-t-elle son allure conquérante ? Ou les stratégies efficaces de contrôle de la maladie seront-elles appliquées à temps ? » (MONATH, 1991). Tout est dit. Ce même auteur a récemment rappelé que l'apparition du virus de la fièvre jaune aux États-Unis, notamment dans les États du Sud, était un risque non négligeable auquel les autorités sanitaires devaient se préparer.

Le virus West Nile

L'apparition du virus West Nile dans le Nouveau Monde constitue un événement majeur dans l'histoire des maladies infectieuses et de leur expansion. Il s'agit, après la fièvre jaune et la dengue, de la troisième arbovirose d'importance médicale introduite sur ce continent. En 1999, lors de l'apparition du virus à New York, le diagnostic a été difficile – la maladie a été confondue avec l'encéphalite de Saint Louis. Il n'est pas exclu que par le passé ce même virus ait été introduit mais non diagnostiqué. Toujours est-il qu'une fois présent en Amérique du Nord, le virus West Nile s'est maintenu. Des enquêtes épidémiologiques rétrospectives ont révélé qu'à New York, dès 1999, plus de 13 000 personnes ont été infectées. La majorité a présenté une forme asymptomatique de la maladie (MOSTASHARI *et al.*, 2001). Mais c'est en 2002 que l'expansion de cette virose a été particulièrement spectaculaire. Dans l'ensemble des États-Unis (à l'exception de cinq États de la côte ouest), des cas d'encéphalite dus au virus West Nile ont été rapportés. Au total, 3 389 cas – dont 199 décès – ont été notifiés en 2002. Le virus a également été détecté dans cinq provinces du Canada. Près de 60 espèces d'oiseaux ont présenté des stigmates d'infection par ce virus : la mortalité chez les corvidés (corbeaux, corneilles et geais) est un signe annonciateur de la présence du virus dans une région et permet ainsi de prédire la future épidémie. Le virus a été détecté chez 36 espèces de moustiques.

Les récentes épidémies dues au virus West Nile en Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord ont été associées à l'apparition de souches virales qui présentent certaines caractéristiques qui les distinguent des souches virales connues dans le passé : 1) elles sont responsables d'importantes épidémies chez l'homme et les chevaux (Roumanie, 1996 ; Maroc, 1996 ; Tunisie, 1997 ; Italie, 1998 ; Russie, États-Unis, Israël, 1999 ; Israël, France, États-Unis, 2000) ; 2) elles provoquent un syndrome d'encéphalite sévère chez l'homme ; 3) elles induisent une mortalité importante chez certaines espèces d'oiseaux, en particulier lors des épidémies apparues en Israël et en Amérique. Cette association de propriétés biologiques traduit une virulence accrue de ces souches du virus West Nile par rapport aux souches d'Afrique, résultat d'une évolution génétique du virus qui semble avoir abouti à un nouveau variant. Partout où le virus West Nile a été détecté entre 1996 et 2002, il a été à l'origine d'une mortalité élevée chez les animaux ou chez l'homme. C'est une situation nouvelle.

En Europe et sur le pourtour de la Méditerranée, on ne peut pas conclure que le virus se soit maintenu selon un mode enzootique. Peut-être la surveillance est-elle insuffisante pour déceler sa présence à bas bruit. Aux États-Unis, où la surveillance de la circulation du virus est facilitée par l'observation d'une forte mortalité chez les oiseaux (en particulier les corneilles), il a été établi qu'il se maintenait et que son aire de distribution progressait vers le sud et vers l'ouest du pays. Cette évolution géographique s'effectue sans atténuation du pouvoir pathogène du virus. Ce nouveau variant risque de constituer, dans les années à venir, un important problème de santé publique en Amérique du Nord. La diffusion du virus West Nile en Amérique du Sud paraît inévitable, et il pourrait y retrouver des conditions voisines de celles de l'Afrique. Il sera alors instructif d'observer l'évolution de sa virulence après un retour dans un cycle enzootique, à moins qu'il ne s'installe rapidement dans les grandes métropoles, où il risque d'être à l'origine d'épidémies désastreuses.

On doit interpréter l'introduction du virus West Nile aux États-Unis dans le cadre du concept des maladies émergentes, et non seulement comme la manifestation d'un nouvel agent infectieux responsable d'encéphalite. Les épidémies associées au virus West Nile ont pu

être assimilées à tort à une situation épidémique similaire à celle due à un autre arbovirus, responsable de l'encéphalite de Saint Louis, dont les cycles de transmission sont très proches. Cette similitude biologique ne doit pas faire oublier que le virus de l'encéphalite de Saint Louis est inféodé au Nouveau Monde depuis des siècles, alors que le virus West Nile vient d'y être introduit. L'importance en pathologie humaine du virus West Nile pourrait constituer en Amérique du Nord une menace sans aucune mesure avec la circulation discrète du virus de l'encéphalite de Saint Louis. Cette dissociation entre risques épidémiques doit être interprétée en tenant compte du fait que le virus West Nile est un virus émergent apparaissant dans un nouvel écosystème et pour lequel l'évolution épidémique demeure imprévisible. La position des autorités de santé face aux décisions de lutte contre une virose nouvelle doit intégrer les données relatives aux virus émergents et non pas essayer de rattacher leur évolution à des modèles existants. La difficulté d'interpréter le devenir de cette nouvelle arbovirose aux États-Unis est illustrée par le débat sur la nécessité ou non de développer un vaccin. Les opposants à ce développement s'appuient sur une évolution épidémiologique probable du virus West Nile similaire à celle du virus de l'encéphalite de Saint Louis, qui pourrait déboucher sur un risque acceptable en termes de santé publique en l'absence d'un vaccin. C'est oublier qu'entre la décision de développer un vaccin et sa mise sur le marché, il se passe généralement plus de dix ans, période au cours de laquelle les indécisions de départ peuvent avoir des répercussions dramatiques.

La fièvre de la vallée du Rift

Nous avons déjà insisté sur l'importance de cette maladie, attestée par les récentes épidémies d'Égypte et de Mauritanie. Le risque engendré par cette virose réside dans l'apparition de nouvelles épidémies en Afrique même, mais aussi dans la diffusion du virus hors du continent africain.

L'apparition de poussées épizootiques et épidémiques en Afrique est difficile à prévoir, en raison de la complexité des cycles de circulation du virus et de notre ignorance du cycle enzootique qui entretiendrait le cycle épidémique. En outre, l'absence d'une surveillance à large échelle de cette affection ne facilite pas la tâche.

Les données recueillies à ce jour indiquent cependant des facteurs favorables au processus d'épidémisation en Afrique : 1) la construction de barrages ; 2) une pluviométrie excessive ; 3) des migrations de bétail dans des zones enzootiques.

Parmi les épidémies récentes, on doit citer celle du Kenya, en 1997-1998, qui entraîna 175 décès, associés à des formes hémorragiques de la maladie. L'épidémie a eu lieu dans le nord-est du pays : on a estimé que près de 27 500 personnes avaient été infectées par le virus. Ce sont essentiellement les éleveurs de moutons qui ont été touchés. La transmission du virus s'est faite par contact direct avec les bêtes infectées. La survenue de l'épidémie a été rattachée à des pluies d'une intensité exceptionnelle (WOODS *et al.*, 2002).

Mais il existe également un risque que le virus de la fièvre de la vallée du Rift diffuse hors du continent africain, en particulier au Moyen-Orient et sur le pourtour méditerranéen. Cela s'est produit en septembre-octobre 2000 : d'importantes épidémies ont frappé le Yémen et l'Arabie Saoudite (1 087 cas dont 121 décès au Yémen, et 884 cas dont 124 décès dans les provinces de Jizan et d'Azir en Arabie Saoudite). Les pertes en animaux domestiques ont été très importantes. Il s'agit de la première diffusion connue du virus de la fièvre de la vallée du Rift hors de son aire d'endémicité connue. D'où provenait le virus responsable de ces épidémies ? L'analyse génétique des souches virales amène à retenir une origine d'Afrique de l'Est, et notamment du Kenya. L'importation de bétail de cette région aurait favorisé l'introduction du virus au Moyen-Orient. On ne peut cependant pas exclure la possibilité que le virus ait été présent dans ces régions depuis plusieurs années, et que des conditions particulières aient favorisé la survenue de ces épidémies particulièrement mortelles.

Une des caractéristiques de ce virus est son aptitude à se répliquer et à être transmis par une grande variété de vecteurs culicidiens, ce qui est assez rare parmi les arbovirus. Cela donne au virus de la fièvre de la vallée du Rift un potentiel d'adaptation à différents environnements où des vecteurs potentiels existent et peuvent entraîner des manifestations enzootiques ou épidémiques. En outre, sa capacité à diffuser est favorisée par ses propriétés biologiques : il induit de très fortes virémies (10^9 particules virales par ml). Par conséquent, un sujet infecté pourrait facilement l'introduire dans

une zone d'activité pastorale, et si les conditions favorables à la pullulation vectorielle étaient réunies, le virus pourrait s'établir. Cette possibilité est prise très au sérieux par les autorités américaines, qui ont démontré que les principales espèces culicidiennes d'Amérique du Nord s'avèrent d'excellents vecteurs du virus RVF. L'hypothèse d'un acte de guerre bactériologique de la part d'un groupe terroriste qui introduirait un sujet infecté a également été envisagée ! La diffusion du virus peut également résulter de l'exportation du bétail, voire de la viande. En effet, il reste présent à titre élevé dans les carcasses d'animaux, et en particulier dans la rate (il a été montré que le virus persiste plusieurs semaines dans la rate des moutons). Seule une politique sanitaire adaptée pourrait parer à ce risque inquiétant de diffusion.

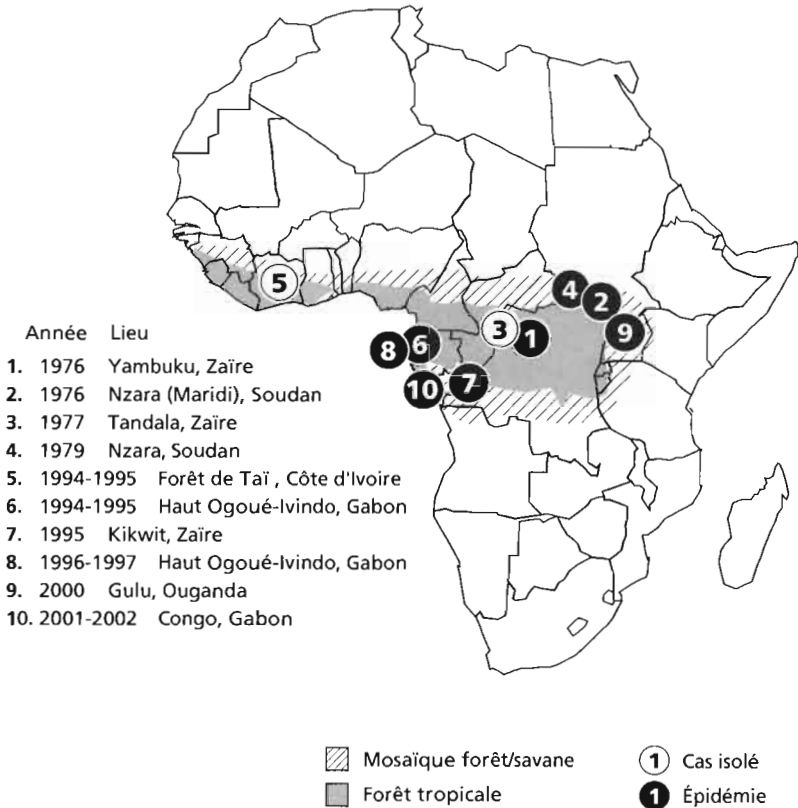
Virus dont le réservoir est inconnu : Filovirus (Ebola et Marburg)

Aujourd'hui, près de trente ans après la découverte du premier membre de la famille des Filoviridae, on ne connaît ni les hôtes naturels, ni les vecteurs, ni les réservoirs de ces virus. À l'heure actuelle, on ne sait pas où ces virus se maintiennent dans la nature après s'être manifestés sous forme d'épidémies mortelles. Autrement dit, leur cycle de maintien dans la nature reste du domaine de la pure spéculation. Ce cas est unique dans l'histoire de la virologie, à savoir qu'un virus ou une famille de virus, hautement pathogènes pour l'homme, aient résisté aux nombreuses recherches conduites sur l'épidémiologie de la maladie et l'écologie des germes.

Les manifestations épidémiques de ces deux virus sont rapportées sur les figures 11 et 12.

Dès leur isolement et leur caractérisation, ces virus ont posé une énigme : leur morphologie originale les rapprochait de la seule famille des Rhabdoviridae (virus de la rage), tout en présentant des caractères jamais observés auparavant en microscopie électronique (ils ont l'aspect d'un long filament). Puis, l'analyse du génome a démontré une stratégie de réplication proche à la fois de celle des Rhabdovirus et des Paramyxovirus (virus respiratoire syncytial). Finalement, on a conclu que les souches de virus Marburg et Ebola formaient un groupe taxonomique original, pour lequel l'équipe de Michael Kiley (KILEY *et al.*, 1982) proposa de créer la

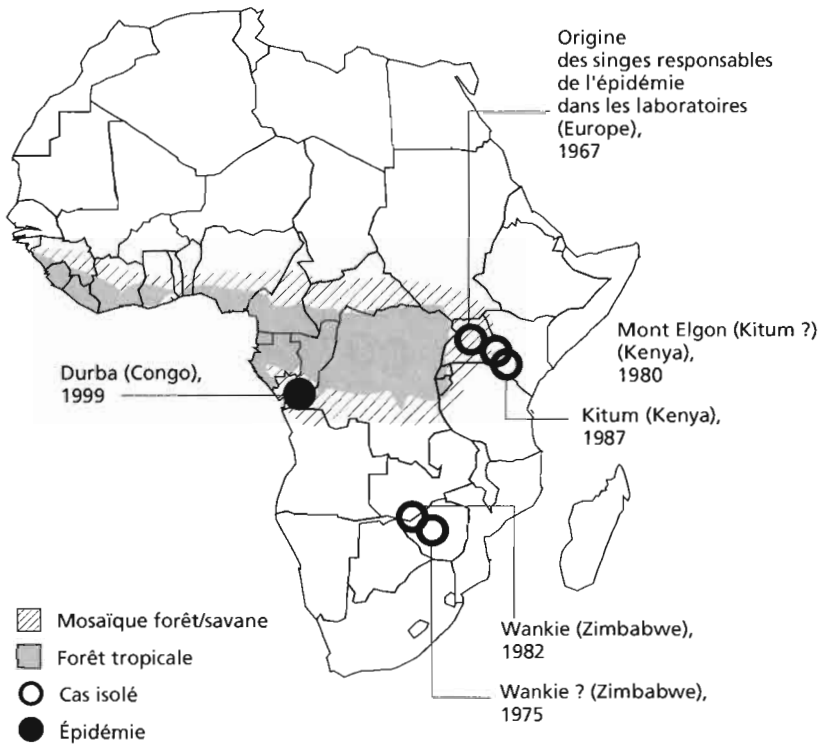
Figure 11.

Distribution des épidémies à virus Ebola en Afrique.

famille des Filoviridae. Mais l'histoire de leur errance taxonomique n'est pas terminée. La définition d'une famille laisse subsister la question du genre et de l'espèce qui, malgré une différence claire entre les souches de virus Marburg et Ebola, n'a pu être établie, en raison de l'absence de test de séroneutralisation, classement utilisé pour une classification des espèces virales.

Entre les épidémies à virus Ebola de 1976 et de 2003, de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées, notamment par les équipes de l'Institut Pasteur et de l'Orstom (IRD) en République centrafricaine, en collaboration avec les CDC d'Atlanta et l'équipe de l'armée américaine de Fort Detrick (SALUZZO *et al.*, 1980 ; GONZALEZ *et al.*, 1989 ; JOHNSON *et al.*, 1993). Ces études sérologiques ont permis de mettre en évidence pour le virus Ebola des

Figure 12.

Origine probable des épidémies à virus Marburg en Afrique.

foyers de forte prévalence en Afrique centrale (1,8 % à 21,3 %), mais aussi au Sénégal. Ces résultats obtenus en dehors de toute manifestation épidémique faisaient mettre en doute la spécificité du test, qui utilisait une technique d'immunofluorescence indirecte. À la lumière de la découverte des souches Ebola Reston, qui semblent non pathogènes pour l'homme, chez des singes originaires des Philippines, ces sérologies positives révèlent peut-être la circulation chez l'homme de souches proches du virus Ebola mais non pathogènes ou faiblement pathogènes (GONZALEZ *et al.*, 2000). Il serait surprenant que la famille des Filoviridae se limite à deux espèces.

Les recherches visant à préciser le réservoir des virus Ebola et Marburg en République centrafricaine ont révélé la présence d'anticorps chez de nombreuses espèces animales, notamment les chiens et les rongeurs. Récemment, Bob Swanapoel en Afrique

du Sud a évoqué la possibilité d'un réservoir des virus Marburg et Ebola chez les chauves-souris. Il a pu démontrer expérimentalement que certaines espèces de chiroptères étaient capables de s'infecter et de répliquer le virus Ebola. Toutefois, les investigations conduites sur le terrain lors des récentes épidémies n'ont pas permis de confirmer ces résultats. Quant aux singes, leur grande sensibilité aux Filovirus ne plaide pas en leur faveur pour un rôle de réservoir. Leur position dans le cycle des virus ne diffère pas de celle de l'homme.

Un chercheur botaniste danois a récemment observé en microscopie électronique un virus de morphologie étonnamment proche des Filovirus, mais cette fois le virus a été isolé d'un insecte aphid, petit arthropode piqueur des herbes des jardins de France ! La piste des virus de plantes qui pourraient « passer » chez les vertébrés avait déjà été relevée par Karl Johnson et son équipe au Zaïre. Nos recherches en République centrafricaine nous avaient permis d'observer une forte prévalence en anticorps Ebola chez des cobayes, animaux strictement herbivores : 14 % de ces animaux suivis pendant six mois présentaient une séroconversion pour le virus Ebola. Aucun virus n'a néanmoins pu être isolé au cours de ces études (J. F. Saluzzo, non publié). Swanapoel a essayé à maintes reprises d'infecter des plantes, mais sans succès.

Les analyses phylogéniques réalisées par séquençage d'une partie du génome des différentes souches Ebola révèlent une étonnante stabilité : les souches virales isolées en 1976 et en 1995 au Zaïre ne diffèrent que de quelques nucléotides et sont par contre différentes de la souche de Côte d'Ivoire. Ces données structurales laissent à penser que le virus Ebola circule dans un environnement stable. Ces virus semblent être distribués en foyers plus ou moins étendus selon les écosystèmes, et évoluer lentement en l'absence de pression de sélection.

Le défi posé par les Filovirus ne se limite pas au risque de manifestations épidémiques à venir. Cette famille pourrait apporter une contribution majeure à notre conception de l'évolution des virus : l'élément le plus surprenant pourrait en être l'existence de virus communs aux règnes animal et végétal.

Dans l'état actuel de nos connaissances, y a-t-il pour les populations d'Europe et d'Amérique un risque d'épidémie ? Question classique. Jusqu'à présent, les épidémies à virus Ebola ont principalement pris

la forme d'épidémies nosocomiales dans un contexte de pénurie des hôpitaux en Afrique, en particulier en milieu rural. Par ailleurs, il est probable que les manifestations épidémiques des virus Ebola ou Marburg soient rares et localisées, et la possibilité de diffusion du virus faible. Pourtant, notre ignorance du réservoir de ces virus constitue une menace. Les modifications écologiques survenant en Afrique peuvent entraîner une augmentation importante de la transmission de ces virus, et leur expansion dans un nouvel écosystème favorable à une diffusion planétaire. En raison de leur potentiel pathogène, il n'est donc pas possible de limiter les études sur ces virus aux manifestations épidémiques. La mise en place de laboratoires de recherche épidémiologique sur le terrain, accompagnée de la formation du personnel médical à la prévention et au diagnostic des épidémies nosocomiales, est une nécessité. Il existe dans le monde différents laboratoires à haute sécurité (P4) ; leur rôle ne peut se limiter à intervenir uniquement en période épidémique. Une étroite collaboration entre les scientifiques de terrain et des laboratoires de ce type est nécessaire. La particularité de ces virus et la nécessité de les manipuler dans des structures très complexes rendent nécessaire une répartition des activités entre ces deux groupes de scientifiques.

Hantavirus

Les maladies associées à ce groupe de virus semblent très anciennes, comme l'atteste un ouvrage de médecine chinoise écrit aux environs de l'an 960, dans lequel on relève une description évoquant une fièvre hémorragique. La découverte du virus Hantaan, en 1976, a permis de démontrer une large distribution des Hantavirus sur le continent eurasiatique, associés à des infections regroupées sous le terme de « fièvres hémorragiques avec syndrome rénal ». La récente apparition du syndrome pulmonaire à Hantavirus, en 1993, a élargi le spectre clinique de cette maladie et a étendu la distribution géographique des Hantavirus au continent américain.

En 1986, C. J. Peters, directeur du laboratoire P4 au CDC, écrivait : « Le spectre complet des infections attribuables à des virus proches du virus Hantaan reste à définir et peut inclure des syndromes grippaux, des méningites et des pneumonies hémorragiques. » Ces lignes prémonitoires, qui précédaient de peu l'apparition de

la maladie des Indiens navajos, restent d'actualité. Le spectre complet des maladies dues aux Hantavirus et leur distribution géographique pourraient être complétés par une surveillance accrue, en particulier en Asie du Sud et en Afrique.

En 1983, une enquête sérologique réalisée parmi les populations humaines de Casamance, au Sénégal, nous a permis de révéler des prévalences inconnues à ce jour pour le virus Hantaan (16,5 %), mais sans maladie associée (SALUZZO *et al.*, 1985). Dès le début des années 1980, on soupçonnait la présence de virus proches des Hantavirus en Afrique centrale (GONZALEZ *et al.*, 1984). En 1986, nous avons révélé le premier cas d'infection humaine par un Hantavirus en République centrafricaine (COULAUD *et al.*, 1987). Depuis lors, le virus n'a jamais été isolé, des évidences sérologiques laissent à penser que les Hantavirus circulent aussi en Afrique, mais leur pathogénicité reste inconnue. En Asie du Sud, d'autres Hantavirus que ceux reconnus comme hautement pathogènes pour l'homme ont été isolés, cependant ils n'apparaissent pas jusqu'ici responsables d'infections humaines ; nous avons récemment démontré en Thaïlande qu'il existe un syndrome clinique associé à des cicatrices sérologiques spécifiques d'une infection par un Hantavirus. Là encore, le virus causal reste à isoler.

Au vu des données récentes et de la grande diversité des tableaux cliniques induits par les Hantavirus, il faudrait ré-entreprendre des recherches pour identifier les syndromes éventuellement associés à un Hantavirus de distribution localisée et associé à un hôte spécifique.

La fièvre de Lassa

Nous avons décrit cette affection dans la partie consacrée aux épidémies nosocomiales. Mais ce sont surtout les leçons tirées de cette maladie qui méritent une analyse détaillée. Au départ, cette nouvelle maladie a été associée aux missionnaires américains et aux hôpitaux. Elle a été décrite comme une infection redoutable, d'autant que son expansion géographique, par l'intermédiaire d'un laboratoire de recherche, avait atteint les États-Unis où un technicien avait été mortellement infecté. Dans les années 1980, le CDC d'Atlanta a réalisé une étude dans deux hôpitaux de Sierra

Leone, à Panguna et Segwema, en vue de préciser l'incidence de la maladie. Quelle ne fut pas la surprise lorsque l'on constata que cette infection était la première cause de syndromes fébriles – avant le paludisme – et représentait près de 30 % de mortalité dans ces deux hôpitaux ! Les enquêtes séro-épidémiologiques ont révélé la fréquence de cette maladie en Afrique de l'Ouest, avec 300 000 cas par an, dont 5 000 décès (MCCORMICK *et al.*, 1987).

Cette étude a également permis, d'une part, la mise en évidence d'indicateurs précoces de gravité de l'infection et, d'autre part, l'évaluation d'un médicament antiviral, la ribavirine. L'emploi de cette molécule réduit la mortalité de façon très significative. Dans les formes sévères, la mortalité s'abaisse de 76 % à 9 % après traitement par voie intraveineuse (MCCORMICK *et al.*, 1986).

Les données recueillies dans les hôpitaux ont permis d'évaluer le risque de transmission nosocomiale. Ces observations de terrain ont servi de base pour alléger les conditions de prise en charge des malades suspects de fièvre hémorragique.

Ces études réalisées en Afrique dans des conditions difficiles ont représenté une contribution importante à la virologie médicale, en révélant la relation entre virémie et sévérité de l'infection, en établissant l'efficacité d'un traitement antiviral et les modalités de son application, et enfin en permettant d'établir des règles plus pragmatiques de prise en charge des patients suspects de fièvre hémorragique. C'est en cela que les investigations sur une maladie initialement reconnue comme rare et mystérieuse ont constitué un exemple pour des recherches ultérieures en milieu tropical.

Ces données recueillies dans les années 1980 n'ont pas été suivies de mesures préventives dans les pays endémiques. Les épidémies nosocomiales se poursuivent, notamment au Nigeria, et la Sierra Leone a connu une épidémie d'une ampleur exceptionnelle entre 1996 et 1997. Dans ce pays, la fièvre de Lassa est endémique dans les régions de savane arborée du centre. Les épidémies de 1996-1997 résultent d'importants mouvements de population consécutifs à l'état de guerre civile. Les villes de Kenema et de Bo ont vu leur population multipliée par cinq au cours de cette période. Les conditions sanitaires se sont rapidement dégradées. Pour faire face aux difficultés alimentaires, différentes ONG et les équipes de l'ONU ont fourni d'importantes quantités d'aliments. Les moyens logistiques insignifiants n'ont pas permis une gestion

efficace de cette aide et les denrées se sont accumulées, favorisant la pullulation des rongeurs et la survenue d'une épidémie de fièvre de Lassa. En quelques mois, plusieurs centaines de malades ont été hospitalisés (ALLAN *et al.*, 1999). De nos jours, cette situation persiste.

Les espoirs suscités par les recherches du CDC se sont envolés. Faute de moyens, la ribavirine n'est plus employée dans les hôpitaux d'Afrique de l'Ouest. L'absence de formation du personnel hospitalier ne permet pas de limiter les épidémies nosocomiales. L'état de guerre favorise la survenue des épidémies. Quant au vaccin, seul moyen de lutte efficace, il n'en est plus question. Il ne figure même pas dans la liste des projets de l'OMS.

L'expérience aura été enrichissante pour les chercheurs du CDC, mais pour les populations des zones endémiques, le terrible paradoxe, mis en lumière avec l'émergence du sida, « des médicaments dans les pays du Nord et des malades dans les pays du Sud » est plus que jamais d'actualité.

Les menaces

Certains virus ont une aptitude toute particulière à être transmis par contact direct entre individus. Cette propriété favorise leur rapide diffusion. La grippe représente l'un des exemples les mieux connus de virus à transmission interhumaine. Les scientifiques et les autorités de santé se sont préparés de longue date à la lutte contre ces infections généralement saisonnières. Mais pouvons-nous affirmer que l'homme est à l'abri d'une catastrophe similaire à la grippe espagnole (1918-1919) ? Les événements récents nous incitent à une grande prudence.

L'homme face à une nouvelle pandémie de grippe

Peut-on anticiper les prochaines pandémies de grippe ? Dans les années 1970, on pensait que les pandémies résultaient de l'apparition d'un virus nouveau, consécutive à une « cassure » dans le génome viral. Cette modification radicale diffère de l'évolution lente et annuelle (glissement) des souches virales. Par conséquent, on pensait que, tous les vingt ans, un nouveau virus pouvait

apparaître et être à l'origine d'une nouvelle pandémie. La réapparition du virus H1N1 et le maintien pendant plus de trente ans du virus H3N2 remettent sérieusement en cause cette théorie. Nous devons reconnaître qu'à l'heure actuelle, nous n'avons aucun moyen de prédire la prochaine pandémie.

La récente apparition de cas de grippe à Hong Kong en 1997 – 18 cas humains dont 6 décès – a suscité une grande crainte de voir réapparaître le spectre de l'épidémie de 1918 (vingt à quarante millions de morts). Ces cas étaient dus à la transmission d'un virus aviaire répondant à la formule antigénique H5N1. La transmission du virus à l'homme à partir de poulets d'élevage a été la seule cause d'infection. Il n'y a pas eu de transmission interhumaine. L'abattage massif des poulets dans les différents marchés de Hong Kong et l'arrêt de l'importation de volailles depuis la Chine ont permis de maîtriser l'épidémie. Ces mesures drastiques ont probablement évité l'évolution du virus, qui par réassortiment avec les virus de la grippe humaine qui circulaient à l'époque aurait pu donner naissance à un virus transmissible d'homme à homme et hautement pathogène. Cette alerte nous rappelle que l'émergence d'un nouveau virus de la grippe est une réalité prochaine, à laquelle nous devons nous préparer.

Quels moyens avons-nous pour lutter contre les épidémies de grippe ? La mise en place d'un réseau de centres de référence par l'OMS constitue un exemple remarquable de collaboration internationale. Chaque année, les virus isolés sont rapidement caractérisés sur le plan antigénique et génétique, permettant ainsi d'établir l'origine du virus et d'apprécier son risque épidémique. Le moyen le plus efficace de lutte contre la grippe réside dans la vaccination. Chaque année, le réseau OMS de surveillance de la grippe détecte le ou les virus circulant dans le monde et établit une formule vaccinale qui généralement comporte trois virus, dont l'isolat le plus récent sur le plan antigénique. Vers la mi-février, l'OMS informe les producteurs de vaccins et les centres de référence de la formule retenue. Une course contre la montre est alors lancée. Dans un premier temps, les centres OMS produisent des réassortants contenant les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase des souches retenues, ainsi que le squelette d'une souche apte à se multiplier intensivement sur les œufs. Ces réassortants dits « avianisés » (à l'heure actuelle, tous les vaccins contre la grippe

sont produits sur œufs embryonnés) vont servir à préparer le vaccin de l'année, contenant 3 à 4 virus. Une étude clinique permet de valider la réponse immunitaire de la nouvelle formulation. La production du vaccin en Europe et aux États-Unis débute en février et se poursuit jusqu'en août, afin que l'on ait un vaccin disponible en pharmacie en septembre en vue de lutter contre le premier pic de l'épidémie en décembre. Pour chaque campagne annuelle, il faut donc 32 à 36 semaines.

Il est évident qu'en cas de pandémie particulièrement meurtrière, une mobilisation générale devrait être mise en place pour réduire considérablement ce temps. Celle-ci nécessiterait une réquisition des capacités d'incubation des œufs pour fournir de grandes quantités d'œufs embryonnés aux fabricants de vaccin. Une coopération entre autorités nationales de santé et producteurs est nécessaire en vue d'obtenir des autorisations de mise sur le marché (AMM) le plus rapidement possible. Si l'on considère que cette pandémie sera due à une seule souche, les capacités de production devraient logiquement être augmentées d'un facteur trois.

Quelles seraient les capacités mondiales de production ? Celles-ci sont estimées à environ 250 millions de doses par an de vaccin trivalent, soit 750 millions de doses pour une souche à l'origine de la pandémie. L'augmentation de la capacité dépend de celle des œufs incubés ; leur production actuelle est d'environ dix millions par jour, soit dix fois les besoins pour la production de vaccins. Quant aux producteurs de vaccins, leurs capacités de production sont limitées par les structures et les aspects réglementaires. Il est réaliste de tableer sur une augmentation de 20 % des capacités. Les connaissances actuelles permettent d'estimer à plus de 900 millions de doses les capacités mondiales de production du vaccin contre une grippe qui serait à l'origine d'une pandémie. Ne cachons pas que des difficultés majeures peuvent survenir : une souche virale difficile à produire, une souche pathogène pour les poulets qui décimerait le support de production du vaccin, situation évidemment la plus dramatique. Cela a été le cas en 1997, lorsqu'il est apparu que le virus H5N1 tuait les œufs embryonnés, supports de la production du vaccin. Il a fallu près de dix-huit mois pour trouver une solution à ce problème technique. Il ressort clairement qu'en 1997, nous n'étions pas prêts à faire face à une pandémie de virus H5N1. La caractéristique biologique de la souche virale qui sera utilisée pour

la production du vaccin est la principale inconnue de la prochaine pandémie. Autant dire qu'à l'heure actuelle, il est difficile de prévoir le potentiel technique de réponse à une pandémie de grippe causée par un nouveau virus.

Enfin, on utilisera des médicaments antiviraux. Deux d'entre eux donnent des résultats encourageants : l'amantidine et, surtout, la rimantidine. Ces médicaments peuvent être administrés à titre préventif ou curatif. Dans ce cas, on observe une diminution de la durée des symptômes et leur atténuation. Mais se pose également le problème de la disponibilité de ces médicaments face à une augmentation exceptionnelle des besoins. De plus, comme dans les traitements anti-VIH, le risque d'apparition de souches de virus résistantes aux antiviraux existe, et nous n'avons aucune expérience sur le pouvoir pathogène des souches ainsi sélectionnées. D'où l'intérêt de développer des multithérapies. L'arrivée récente de deux nouveaux médicaments (inhibiteurs de la neuraminidase), le zanamivir et l'oseltamivir, pourrait compléter l'arsenal thérapeutique.

Quelles seront les caractéristiques cliniques de la prochaine pandémie? Le spectre d'une épidémie comparable à celle de 1918 demeure. À ce jour, nous n'avons aucune idée des particularités de la souche virale qui circulait à cette époque. Récemment, des tentatives originales ont été réalisées par les chercheurs pour essayer d'isoler le virus de 1918. À partir d'échantillons conservés à l'Institut de pathologie de l'armée américaine, l'équipe de J. Taubenberger a reconstitué une partie du génome du virus. Des recherches ont été conduites dans les régions polaires pour isoler le virus chez des sujets décédés lors de l'épidémie et dont les corps avaient été conservés congelés dans le permafrost. L'analyse partielle du génome de ces virus n'a toujours pas permis de résoudre le mystère de l'épidémie de 1918 (TAUBENBERGER *et al.*, 1997).

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

Ce dernier épisode de l'émergence d'un nouveau virus est riche d'enseignements. Le 12 mars 2003, l'OMS lance une alerte internationale sur « une forme grave et atypique de pneumonie au Viêt Nam, à Hong Kong et dans la province de Canton ». Le même jour, l'OMS organise un réseau de 11 laboratoires de virologie

dans le monde en vue d'une collaboration pour l'isolement et la caractérisation de l'agent pathogène. Le 22 mars, le virus est isolé par inoculation à des cellules de singe (cellules vero) au CDC d'Atlanta : il s'agit d'un nouveau Coronavirus. Le 2 avril, l'OMS émet un avis de restriction de voyage et recommande de ne pas se rendre à Honk Kong ni dans le sud de la Chine. Il s'agit de la première restriction de cet ordre dans l'histoire des épidémies. Cet ensemble de mesures traduit une réactivité exceptionnelle et permet en quelques semaines d'offrir les premiers outils de lutte contre ce redoutable virus qui aura fait plus de 8 000 victimes, dont 774 décès. Jamais, dans l'histoire de la virologie, des moyens aussi importants n'avaient été mis en place en si peu de temps pour caractériser un agent infectieux. Les méthodes modernes d'identification, et notamment la PCR, auront permis d'identifier et de caractériser un virus nouveau en quelques jours. Pourtant, le bilan n'est pas aussi simple : il faut d'abord rappeler que l'épidémie a pris naissance dans le sud de la Chine en novembre 2002. Il sera établi ultérieurement qu'entre le 16 novembre 2002 et le 9 février 2003, un total de 305 cas – dont cinq décès – d'une infection respiratoire aiguë se sont produits dans la province de Guandong. Le personnel médical représente un tiers des malades. Les autorités chinoises parlent alors d'une pneumonie sévère. Elles rejettent l'hypothèse d'une épidémie de grippe et annoncent avoir découvert chez les malades une bactérie du genre *Chlamydia*. Début février, des informations contradictoires circulent, notamment sur le réseau proMed, sur l'apparition d'une maladie mystérieuse mettant en émoi les ambassades et les consulats chargés de renseigner les voyageurs. À la suite de l'arrivée d'un malade dans un hôtel de Hong Kong, le 21 février, le virus et sa maladie vont diffuser à Hanoi, à Singapour, à Toronto. En quelques jours, de locale, l'épidémie devient mondiale. C'est à l'Hôpital français d'Hanoi que le docteur Carlo Urbani, de l'OMS, attire l'attention sur une forme grave et atypique de pneumonie. Le Dr Urbani sera lui-même contaminé et décédera quelques jours après à Bangkok. À partir de ces foyers secondaires, le virus va s'amplifier en milieu hospitalier. Cette première phase de l'épidémie confirme la difficulté de détecter un virus au moment de son émergence dans un pays dont l'infrastructure médicale est peu développée. En revanche, une fois le virus introduit dans les pays industrialisés, son isolement et sa caractérisation ont été immédiats.

Cette différence de réactivité confirme la nécessité d'amplifier la collaboration avec les pays insuffisamment équipés pour bénéficier des progrès des techniques de diagnostic. Enfin, il est important de constater que les pratiques hospitalières, qui se sont nettement améliorées depuis l'avènement du sida pour éviter les contaminations du personnel soignant, ont été inopérantes avec le SRAS. Le personnel hospitalier a payé un lourd tribut à ce nouveau virus. Autant de faiblesses dans nos structures de surveillance épidémiologique et médicale qui démontrent que la lutte contre une nouvelle virose est loin d'être gagnée.

Des maladies rares : les encéphalopathies spongiformes transmissibles à l'homme

L'existence d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) à l'homme a été révélée au début des années 1920 quand deux neurologistes allemands, Creutzfeldt et Jakob, ont décrit pour la première fois le syndrome qui porte leur nom. Toutefois, cette affection est longtemps demeurée une curiosité clinique.

Ce sont Carleton Gajdusek et Vincent Zigas qui ont décrit dans les années 1950, en Nouvelle-Guinée, une maladie caractérisée par des troubles de la coordination, des tremblements et une démence : le kuru. William Hadlow a établi un rapprochement entre cette maladie humaine et la tremblante du mouton, décrite dès 1936 par Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle. Le rapprochement de ces deux infections a permis d'orienter les recherches de l'équipe de Gajdusek sur l'étiologie du kuru. En 1965, après plus d'un an d'incubation, Gajdusek reproduit la maladie chez des chimpanzés inoculés par voie intra-cérébrale avec un broyat de cerveau d'un malade atteint du kuru. En 1968, c'est encore l'équipe de Gajdusek qui réussit à transmettre la maladie de Creutzfeldt-Jakob aux chimpanzés. C'est ainsi qu'est né le concept de maladies infectieuses provoquées par des « virus lents », ainsi dénommés en raison de la longue période d'incubation. Il aura fallu plus de quinze ans à l'équipe de Gajdusek, qui a mené une recherche de détective allant de l'anthropologie de terrain dans les collines de Nouvelle-Guinée aux laboratoires de neurologie expérimentale de la banlieue de Washington, pour conclure à l'origine « virale » de cette affection.

Ces travaux de pionnier sur la transmissibilité à l'animal du kuru et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob allaient ouvrir la voie à l'étude des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Une des caractéristiques de ces agents infectieux est leur grande résistance aux agents chimiques et physiques. Tikvah Alper (ALPER *et al.*, 1967) a montré que la tremblante était beaucoup plus résistante à l'action des UV et à la radiation ionisante que tous les virus testés jusque-là. Il a alors suggéré que l'agent de la tremblante est capable de se répliquer en l'absence d'acides nucléiques. Cette idée représentait une telle hérésie qu'elle continue encore aujourd'hui à diviser la communauté scientifique.

En 1982, Stanley Prusiner obtient la purification de l'agent de la tremblante, qu'il appelle prion et qu'il assimile à une protéine (PrP). Après séquençage et obtention d'ADN complémentaire, Prusiner démontre, à la surprise générale, que l'information génétique qui code pour la protéine existe dans un gène humain situé sur le chromosome 20. Par convention, on appelle PrP^c la protéine présente dans les cellules normales, et PrP^{Sc} l'isoforme qui s'accumule dans le système nerveux central de tous les organismes atteints d'EST. Il s'agit d'une protéine de 235 acides aminés. Il n'y a aucune différence dans la séquence primaire des acides aminés entre les protéines PrP^c et PrP^{Sc}. La seule différence entre les deux protéines semble résider dans une modification de la conformation spatiale de la molécule.

Les souris qui ont subi une ablation du gène PrP se sont avérées résistantes à l'infection par les prions. Les souris qui ont subi l'ablation du gène PrP et chez qui un gène PrP contenant certaines mutations a été inséré par transgénèse ont développé un syndrome neurologique de type tremblante et ont généré l'agent infectieux dans leur cerveau. Ces remarquables travaux de transgénèse et la description structurale de la PrP ont valu en 1997 le prix Nobel de médecine à Prusiner.

Deux maladies ont particulièrement attiré l'attention des chercheurs et du grand public ces dernières années. Il s'agit de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), ou « maladie de la vache folle ».

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)

Cette maladie dans sa forme sporadique se caractérise par une démence profonde, des troubles de la coordination et des

spasmes musculaires. Ces symptômes évoluent vers la mort du malade environ un an après l'apparition des signes cliniques. L'examen histopathologique du tissu cérébral révèle des modifications spongiformes caractéristiques, ainsi que la présence de la PrP accumulée en fibrilles ou en bâtonnets détectés par microscopie électronique. La forme dite sporadique est la plus fréquente (90 à 95 % des cas) et se retrouve principalement chez les adultes de plus de cinquante ans. L'incidence de cette maladie en Europe ou aux États-Unis est restée remarquablement stable ces dernières années. On l'estime à environ un cas par million d'habitants. Au cours des vingt dernières années, à cette forme sporadique sont venus se rajouter des cas apparus chez des sujets contaminés de manière fortuite. Contamination par un acte médical (infection iatrogène) suite à un acte chirurgical, ou par l'hormone de croissance d'origine hypophysaire, ou transmission consécutive semble-t-il à l'ingestion d'aliments contaminés provenant de bovidés atteints de la maladie de la vache folle.

Les premiers cas de transmission de la MCJ lors d'un acte chirurgical ont été rapportés dès 1974, à l'occasion d'une transplantation de cornée. Par la suite, d'autres cas ont été observés après utilisation d'instruments de neurochirurgie. En 1987, le premier cas de transmission de MCJ après une greffe de dure-mère a été rapporté aux États-Unis, puis d'autres cas ont été signalés dans différents pays. Au Japon par exemple, entre 1985 et 1995, 43 cas de MCJ ont été associés à des greffes de dure-mère.

Les premiers cas de transmission par traitement avec l'hormone de croissance remontent à 1985 aux États-Unis. En France, les quatre premiers cas ont été signalés en 1992. Un bilan établi en 1998 révèle un total de 97 cas dans le monde, dont 53 rapportés en France. Cette transmission est liée à l'utilisation d'hormones de croissance obtenues par extraction à partir d'hypophyses prélevées chez des sujets atteints de Creutzfeldt-Jakob. Bien que le nombre de cas soit faible, cet incident a suscité une vive controverse sur les responsabilités du fabricant. Par la suite, l'introduction d'étapes complémentaires d'inactivation des prions et surtout l'utilisation d'une hormone de croissance de synthèse ont résolu le problème.

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

L'épizootie d'encéphalopathie spongiforme des bovidés (ESB), communément appelée « maladie de la vache folle », a débuté au milieu des années 1980, au Royaume-Uni. L'ESB touche uniquement les animaux adultes (4 à 5 ans). Il a rapidement été établi que l'origine de l'infection était liée à la consommation de farines de viande et d'os, employées dans la nourriture du bétail comme supplément protéique. L'épizootie a débuté dans les années 1980-1981 lorsqu'une modification a été apportée au procédé de fabrication des farines. Pour des raisons économiques, il a été décidé de supprimer une étape d'extraction par un solvant organique suivie d'un chauffage. Afin de stopper la diffusion de l'infection, les autorités britanniques ont décidé en 1988 d'interdire l'utilisation des protéines animales dans l'alimentation du bétail. À ce jour, environ 220 000 cas de bétail infecté (dont plus de 90 % en Grande-Bretagne) ont été rapportés, avec un pic dans les années 1991-1994. L'incidence de la maladie décroît fortement depuis cette date. Le cheptel bovin européen est lui aussi touché. Des cas en nombre restreint ont également été rapportés en Suisse, en Belgique, au Portugal, en France, en Allemagne (quelques dizaines à quelques centaines de cas) ; en 2001, le premier cas a été rapporté au Japon, et en 2003 au Canada. En décembre 2003, les États Unis ont rapporté le premier cas de « vache folle » dans l'État de Washington. L'ESB a modifié la perception des consommateurs en matière de qualité sanitaire des aliments.

En 1996, le gouvernement britannique a annoncé qu'une nouvelle forme probable de maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) avait été induite par le passage de l'ESB à l'homme. À la fin du mois de mars 2003, un total de 145 cas de nvMCJ ont été rapportés (Grande-Bretagne: 135 cas ; France: 6 cas ; Italie, Irlande: 1 cas et enfin deux citoyens anglais ont été dépistés aux États-Unis et à Hong Kong). Même si la diminution des cas au cours de ces deux dernières années renforce la confiance des experts – il se pourrait que le pic de l'épidémie humaine soit passé –, la prudence s'impose.

L'histoire mouvementée des prions s'avère d'un grand intérêt. À l'origine de maladies rares intéressant d'abord la pathologie vétérinaire, puis d'une maladie humaine à transmission exceptionnelle

(kuru), ils sont devenus une source majeure d'inquiétude pour les autorités nationales de santé. Sensibilisées d'abord par la contamination iatrogène – et notamment l'hormone de croissance –, elles se trouvent à ce jour confrontées à l'étrange apparition de l'ESB et à son éventuelle transmission à l'homme.

Il faut revenir aux années 1980 pour comprendre les conditions dans lesquelles les erreurs ont été commises, quand on a sous-estimé le risque de transmission de virus par les produits biologiques. Erreurs qui ont conduit à l'affaire du sang contaminé ou à celle de l'hormone de croissance. Comme le signale le professeur Florian Horaud (Institut Pasteur) : « Une recherche minutieuse dans la littérature médicale antérieure à 1985 ne permet pas de trouver d'indication sur un éventuel risque de transmission de maladie de Creutzfeldt-Jakob par l'hormone de croissance dérivée d'hypophysés prélevées de cadavres » (HORAUD, 1998). C'est la même erreur de sous-estimation du risque de transmission des virus qui est commise lors d'un congrès international sur l'emploi des lignées cellulaires pour la production des vaccins en 1984. À cette époque, l'accent est mis principalement sur le risque d'induction de tumeur par l'ADN contenu dans les cellules qui servent de support à la production des produits biologiques, et notamment des vaccins. Comme le résume à cette époque John Petricciani : « Le rôle des virus dans la contamination des vaccins est connu depuis longtemps – contamination avec le SV40, hépatite B, leucose aviaire – et il y a un sentiment général que ce problème est parfaitement contrôlé. » Quinze ans après, le bilan est lourd concernant la transmission des virus par les produits biologiques. En revanche, l'ADN semble sous contrôle : le risque d'induction de tumeur par l'ADN ne semble plus être une préoccupation majeure des autorités de santé. Tirant un bilan sur quarante ans de risque de transmission des agents infectieux par les produits biologiques, Petricciani conclut ainsi son exposé en 1991 : « Peut-être la principale leçon, c'est que nous devons nous préparer à d'autres surprises, et ne pas croire que nous avons réponse à tout » (PETRICCIANI, 1991).

Quelle sera la prochaine surprise du troisième millénaire ?

Conclusion

Le concept de maladie virale émergente a été créé en 1989 par des épidémiologistes américains sous l'impulsion du prix Nobel de médecine Joshua Lederberg. En dix ans, il a connu un réel succès, favorisé par une série d'événements comme l'apparition des virus Ebola, Hantaan et West Nile aux États-Unis, ainsi que par diverses autres épidémies dévastatrices dues à des virus nouveaux, dont le Coronavirus responsable du SRAS. Si ces événements ont sensibilisé à la fois les médias et le grand public, ils ont aussi rappelé aux responsables de santé publique le cadre dans lequel s'inscrit aujourd'hui le risque biologique dans nos sociétés.

Il était temps que la communauté scientifique évolue, comme l'atteste l'anecdote qui suit. En 1983, une importante épidémie de fièvre jaune se déclara au Burkina Faso. Une équipe d'épidémiologistes du centre Muraz, accompagnée d'entomologistes médicaux de l'IRD (anciennement Orstom), se trouvait sur les lieux de l'épidémie. Un grand nombre d'échantillons furent prélevés et adressés pour des études virologiques aux Instituts Pasteur de Dakar et de Côte d'Ivoire, qui venaient justement de mettre au point des techniques nouvelles de diagnostic de cette virose. La somme d'informations recueillies au cours de cette épidémie fut exceptionnelle. Plus de 5 000 sérums furent testés et permirent de déterminer l'incidence de la maladie. Alors que près de 30 000 personnes avaient été infectées par le virus, la mortalité relevée n'était que de 4 %. Antérieurement, l'OMS considérait que la mortalité lors des épidémies de fièvre jaune avoisinait 80 %. En fait, jusqu'à cette épidémie, les statistiques se référaient à la mortalité observée dans les hôpitaux, qui ne notifiaient que les

cas graves. Les données virologiques obtenues au cours de cette épidémie se révélèrent d'un apport précieux : de nombreuses souches de virus de la fièvre jaune furent isolées, aussi bien à partir de prélèvements humains que de moustiques capturés sur le terrain, et il fut possible pour la première fois de connaître le taux d'infection des moustiques pendant une épidémie (8 %). Enfin, sur le plan technique, l'utilisation de lignées de cellules d'insectes et les méthodes de capture d'antigènes dans le sérum des malades, évaluées pour la première fois, révolutionnèrent le diagnostic de cette virose, mais aussi d'autres maladies virales, en particulier celles dues aux infections par les Flavivirus. Il s'agissait de toute évidence de l'épidémie de fièvre jaune la mieux étudiée dans la longue histoire de cette maladie.

Les résultats furent présentés par le docteur Jean Roux, directeur du centre Muraz, au cours d'un congrès international de la Société américaine de médecine et d'hygiène tropicale, qui se tint en 1983 à Calgary (Canada). Dans l'immense salle de l'hôtel Hilton, nous étions cinq à écouter le Dr Roux : deux coauteurs, l'un des vétérans de la fondation Rockefeller, le Dr Wilburn Down, et deux autres arbovirologistes américains. Autant dire que les informations recueillies au cours de cette épidémie passèrent tout à fait inaperçues.

En 1993, lors d'un nouveau congrès de cette même société, Paul Reiter (CDC) présenta l'épidémie de fièvre jaune qui venait d'avoir lieu au Kenya. Les données étaient limitées. L'équipe du CDC était arrivée sur le terrain après l'épidémie, le virus n'avait pas été isolé, le vecteur restait inconnu, seules quelques données sérologiques associées aux informations cliniques permettaient de conclure à une probable épidémie de fièvre jaune. La salle où Reiter faisait sa présentation fut prise d'assaut, l'audience se composait de plus de cent cinquante personnes. On y retrouvait les anciens arbovirologistes transformés en experts des maladies virales émergentes, de nombreux jeunes étudiants à l'affût d'un thème pour une bourse d'étude et, bien entendu, la presse américaine. Entre les deux conférences de 1983 et 1993, le terme de maladies émergentes avait produit son effet séducteur.

Les congrès se succèdent sur le thème des maladies virales émergentes (nous en avons organisé deux en France) et la revue *Emerging Infectious Diseases* lui est consacrée. L'Organisation mondiale de

la santé a mis en place un réseau coordonné à partir de Genève afin de mobiliser les ressources nécessaires en cas d'épidémie, comme cela vient d'être le cas pour l'épidémie de SRAS.

Toutefois, beaucoup reste à faire. Lors de la définition du concept de maladie virale émergente, la question posée au travers de la pandémie de sida était la suivante : aurions-nous pu prévenir cette pandémie ? D'autres pandémies sont-elles possibles ? Comment y faire face ?

Si l'on admet, comme cela semble désormais bien établi, l'origine africaine des virus VIH et de leur diffusion planétaire, la prévention passe par des études de terrain au point d'émergence du virus. C'est le cas pour le virus Ebola. Depuis la première épidémie en 1976, l'OMS mobilise des équipes internationales aptes à se rendre sur le terrain lors des manifestations épidémiques. Toutefois, depuis cette date – et malgré différentes épidémies bien documentées –, aucun progrès n'a été réalisé dans l'étude du réservoir, étape initiale et indispensable pour la prévention des épidémies. Il n'existe pas sur le terrain en Afrique d'équipe apte à étudier le cycle naturel du virus (à l'exception notable d'une équipe récemment installée à Franceville, au Gabon). Tous les laboratoires de classe 4, indispensables à la manipulation du virus, sont localisés aux États-Unis ou en Europe (depuis peu !) dans l'attente d'une mobilisation lors du déclenchement d'une nouvelle épidémie.

On observe donc de graves lacunes au niveau de l'investigation épidémiologique de terrain mais également dans le développement de vaccins contre ces redoutables viroses. À l'exception des travaux menés sur le vaccin contre la dengue, il n'y a à l'heure actuelle au sein des grands groupes pharmaceutiques aucun exemple de vaccin en phase clinique contre les viroses que nous avons évoquées dans cet ouvrage.

La faiblesse d'investigation sur le terrain est connue des experts des maladies exotiques, et notamment aux États-Unis où les virologistes regrettent l'extraordinaire aventure de la Fondation Rockefeller. Une enquête récente réalisée par le CDC dans les centres de référence OMS situés en zone tropicale a révélé la faiblesse de leur capacité de diagnostic : seuls quelques laboratoires sont capables de diagnostiquer une arbovirose majeure telle que la fièvre jaune,

et pratiquement aucun n'est en mesure de réaliser le diagnostic de fièvre hémorragique. Il est absolument nécessaire de mettre en place des équipes internationales sur le terrain afin d'assurer une surveillance épidémiologique permanente en utilisant les outils de diagnostic modernes créés dans les centres de recherche des pays occidentaux. À quoi cela sert-il de posséder un diagnostic PCR pour la fièvre jaune et le virus Ebola, si ces tests ne sont pas appliqués en zone endémique ? De même, il est temps de développer un concept de vaccin orphelin, à l'instar des médicaments, afin de mobiliser des crédits et de faire évoluer les réglementations internationales pour favoriser le développement de tels vaccins, qui ne peuvent intéresser l'industrie pharmaceutique.

Les virus nouveaux existent, et on en découvre régulièrement, en particulier en milieu tropical. Les mécanismes d'émergence sont connus, l'homme y tient un rôle déterminant, et à un degré moindre, la nature participe aussi à la diffusion des virus. Il est actuellement illusoire de vouloir maîtriser le développement agricole ou industriel des pays en voie de développement. Les facteurs économiques passeront toujours en priorité, dans ces pays, par rapport à la logique écologique telle que nous la définissons dans les pays occidentaux. L'extrême diversité des virus que nous avons décrits dans cet ouvrage et la plasticité de leur génome prouvent le risque potentiel d'émergence de nouveaux agents infectieux. Le travail des scientifiques représente certainement la meilleure barrière à la diffusion de ces agents. Au XIX^e siècle, Louis Pasteur, sans connaître la nature physique des agents filtrables, non visibles au microscope, a eu l'idée géniale d'adapter ces agents infectieux à la croissance *in vivo*, ce qui devait aboutir à la mise au point du vaccin contre la rage. Au XVIII^e siècle, Jenner avait également eu l'idée, à partir d'une observation épidémiologique, de créer ce que l'on appelle « l'approche vaccinale jennérienne », c'est-à-dire d'utiliser un virus adapté à une autre espèce – en l'occurrence la vache – pour vacciner contre l'une des maladies humaines les plus redoutables que l'on connaisse, la variole. C'est également de façon très empirique que Max Theiler, en adaptant le virus de la fièvre jaune à la culture sur œuf, mit au point l'un des vaccins les plus efficaces – et qui est encore utilisé. De nos jours, tous ces vaccins seraient probablement refusés par les autorités nationales de santé en raison des risques potentiels qu'ils pourraient représenter.

Nous entrons dans une ère nouvelle, où l'approche du vaccin chimique rêvée par Pasteur devient une réalité. Les outils de biologie moléculaire nous permettent de connaître la structure des génomes viraux, d'étudier le support moléculaire de la virulence. Les données actuelles, encore fragmentaires, souvent limitées par l'absence de modèle animal, commencent à révéler les premiers secrets. Qui aurait pu penser que le support moléculaire du virus de la polio se trouve partiellement dans une région non codante, que des mutants présentant des délétions dans les gènes codant pour des protéines non structurales sont viables, et qui plus est qu'ils pourraient servir de candidats vaccins, comme c'est le cas pour les virus de la fièvre de la vallée du Rift ou de la grippe ? Peu à peu, l'homme apprend à dompter les virus. Ceux-ci deviennent des vecteurs de gènes utilisés en thérapie génique ou encore en cancérologie. Souvent, ces travaux font preuve de beaucoup d'audace, en témoignent ces virus chimères associant une partie du génome du vaccin de la fièvre jaune et le génome des protéines d'enveloppe des virus de l'encéphalite japonaise, de la dengue, de l'hépatite C, etc. Comme au début du xx^e siècle, lorsqu'il fallut faire accepter les travaux de Pasteur, il faudra beaucoup de persévérance, et également de la chance, mais le jour n'est peut-être pas si éloigné où les virus viendront aider l'homme comme sources de médicaments à usage préventif et curatif.

Bibliographie

AITKEN T. H. G., TESH R. B., BEATY B. J., ROSEN L., 1979 – Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28 : 119-121.

ALLAN R., MARDELL S., LADBURY R., PEARCE E., SKINNER K., 1999 – « The progression from endemic to epidemic Lassa fever in war-torn West Africa ». In Saluzzo J. F., Dodet B., eds. : *Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (hantaviral and arenaviral diseases)*, Paris, Elsevier : 197-205.

ALPER T., HAIG D. A., CLARKE M. C., 1966 – The exceptionally small size of the scrapie agent. *Bioph. Res. Commun.*, 22 : 278-284.

ALPER T., CRAMP W. A., HAIG D. A., CLARKE M. C., 1967 – Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid ? *Nature*, 214 : 764-766.

ASNIS D., CONETTA R., WALDMON G. *et al.*, 1999 – Outbreak of West Nile-like viral encephalitis: New York 1999. *MMWR Morb. Mortal. wkly Rep.*, 48 : 845-849.

BARRY M. *et al.*, 1995 – Brief report: treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 333 : 294-296.

BATTLES J. K., DALRYMPLE J. M., 1988 – Genetic variation among geographic isolates of Rift Valley fever virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 39 : 617-631.

BELLMUNT A. *et al.*, 1999 – Evolution of poliovirus type 1 during 5.5 years of prolonged enteral replication in a immunodeficient patient. *Virology*, 265 : 178-184.

- BORUCKI M. K. *et al.*, 1999 – Bunyavirus superinfection and segment reassortment in transovarially infected mosquitoes. *J. Gen. Virol.*, 80 : 3173-3179.
- BRAVO J., GUZMAN M. G., KOURY G., 1987 – Why dengue hemorrhagic fever in Cuba ? Individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. *Trans. R. Soc. Med. Trop. Hyg.*, 81 : 816-820.
- BUCKLEY S. M., CASALS J., 1970 – Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 19 : 680-691.
- BURKE B., DESSELSBERGER U., 1996 – Rotavirus pathogenicity. *Virology*, 218 : 299-305.
- BURNET F. M., 1946 – *Virus as organism. Evolutionary and ecological aspects of some human viral diseases*. Cambridge Mass., Harvard University Press, 134 p.
- CARLTON J. T., GELLER J. B., 1993 – Ecological roulette: the global transport of non-indigenous marine organisms. *Science*, 261 : 78-82.
- CARMAN W. F. *et al.*, 1989 – Mutation preventing formation of e antigen in patient with chronic HBV infection. *The Lancet*, ii : 588-591.
- CARMAN W. F. *et al.*, 1991 – Association of a precore genomic variant of hepatitis B with fulminant hepatitis. *Hepatology*, 14 : 219-222.
- CASALS J., 1969 – Antigenic similarity between the virus causing Crimean haemorrhagic fever and Congo virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131 : 223-236.
- CDC-NIH, 1993 – *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. Washington, US Department of human health and human services, 58 p
- CHUA K. B. *et al.*, 1999 – Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *The Lancet*, 354 : 1257-1259.
- COFFIN J. H., 1992 – Genetic diversity and evolution of retrovirus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 176 : 143-164.
- COHEN J., 1997 – The flu pandemic that might have been. *Science*, 277 : 1600-1601.

CORNET M., ROBIN Y., HÈME G., VALADE M., 1978 – Isolement au Sénégal oriental d'une souche de virus amaril à partir d'un lot d'*Aedes* du sous-genre *Diceromyia*. Paris, *C. R. Acad. Sci*, 287, série D : 1449-1451.

COULAUD *et al.*, 1987 – First human case of haemorrhagic fever with renal syndrom in Central Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81 : 686.

COZ J. *et al.*, 1976 – Transmission transovarienne d'un Flavivirus, le virus Koutango, chez *Aedes aegypti*. *C. R. Acad. Sc.*, 283, série D : 109-110.

CREUTZFELDT H. G., 1920 – Über eine eigenartige herdfömige Erkrankung der Zentralnervensystem. *Neurol. Psychiat.*, 57 : 1-18.

CUILLÉ J., CHELLE P. L., 1936 – Pathologie animale : la maladie dite de la tremblante du mouton est-elle inoculable? *C. R. Acad. Sci.*, (D) 203 : 1552-1554.

CURTIS T., 1992 – The origins of AIDS: a starting new theory attempts to answer the question « was it in fact an act of God or an act of man ? » *Rolling Stone*, 626 : 54-60.

DALGRAD D. W. *et al.*, 1992 – Combined simian hemorrhagic fever and Ebola virus infection in cynomolgus monkeys. *Lab. Animal Sci.*, 42 : 152-157.

DAVIES F. G., LINTHICUM K. J., JAMES A. D., 1985 – Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bull. WHO*, 63 : 941-943.

DEUBEL V., DIGOUTTE J. P., MONATH T. P., GIRARD M., 1986 – Genetic heterogeneity of Yellow fever virus strains from Africa and the Americas. *J. Gen. Virol.*, 67 : 209-213.

DIGOUTTE J. P. *et al.*, 1998 – « Épidémiologie de la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest ». In : *Séminaire international sur la fièvre jaune en Afrique*, Fondation Marcel Mérieux édit. : 18-22.

DOMINGO E., HOLLAND J. J., 1988 – « High error rates, population equilibrium, and evolution of RNA replication systems ». In Domingo E., Holland J. J., Ahlquist P., eds : *RNA genetics*, vol. 3, Boca Raton, CRC Press : 3-36.

DOURNON E., BRION N., GONZALEZ J. P., MCCORMICK J. B., 1983 – Further case of haemorrhagic fever with renal syndrome in France. *The Lancet*, ii : 1419.

- EIGEN M., 1993 – Viral quasispecies. *Sci. Am.*, 269 : 42-49.
- FENNER F, HENDERSON D. A., ARITA I., JEZEK Z., LADNYI I. D., 1988 – *Smallpox and its eradication*. Geneva, World Health Organization, 1 421 p.
- FRAME J. D., BALDWIN J. M., GOCKE D. J, TROUP J. M., 1970 – Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 1 - Clinical description and pathological findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 19 : 670-676.
- GAJDUSEK D. C., ZIGAS V., 1957 – Degenerative disease in the central nervous system in new Guinea: the endemic occurrence of kuru in the native population. *N. Engl. J. Med.*, 257 : 948-978.
- GAJDUSEK D. C., GIBBS C. J. Jr., ALPERS M. P., 1966 – Experimental transmission of a Kuru-like syndrom in chimpanzees. *Nature*, 209 : 794-796.
- GAO F *et al.*, 1999 – Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 397 : 436-441.
- GERMAIN M. *et al.*, 1981 – La fièvre jaune selvatique en Afrique : données récentes et conceptions actuelles. *Médecine tropicale*, 41 : 31-43.
- GILBERT W., 1986 – The RNA world. *Nature*, 319 : 618.
- GONZALEZ J. P., MC CORMICK J. B., 1987 – Essai sur un modèle de co-évolution entre Arénavirus et rongeurs. *Mammalia*, 50 : 425-438.
- GONZALEZ J. P., DUPLANTIER J. M., 1999 – « The arenaviruses and rodent co-evolution process: a global view of a theory ». In Saluzzo J. F., Dodet B., eds : *Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (hantaviral and arenaviral diseases)*, Paris, Elsevier : 39-42.
- GONZALEZ J. P. *et al.*, 1984 – Serological evidence for hantaan-related virus in Africa. *The Lancet*, ii : 1036-1037.
- GONZALEZ J. P. *et al.*, 1985 – La dengue en Haute-Volta. Épidémies saisonnières en milieu urbain à Ouagadougou. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 78 : 7-14.
- GONZALEZ J. P. *et al.*, 1989 – Antibody prevalence against haemorrhagic fever viruses in randomized representative Central African populations. *Res. Virol. (Inst. Past.)*, 140 : 319-331.

GONZALEZ J. P., WILSON M. L., CORNET J. P., CAMICAS J. L., 1995 – Host-passage-induced phenotypic changes in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Res. Virol.*, 146 : 131-140.

GONZALEZ J. P., NAKOUNE E., SLENCZKA W., VIDAL P., MORVAN J. M., 2000 – Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microbes and Infection*, 2 : 39-44.

GREENE S. *et al.*, 1999 – Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J. Infect. Dis.*, 179 : 755-762.

GRMEK M. D., 1989 – *Histoire du SIDA*. Paris, Payot, 392 p.

GUBLER D. J., 1997 – « Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem ». In Gubler D. J., Kuno G., eds : *Dengue and dengue hemorrhagic fever*, New York, Cab International : 1-22.

GUZMAN M. G., KOURI G. P., BRAVO J., SOLER M., VAZQUEZ S., MORIER L., 1990 – Dengue hemorrhagic fever in Cuba in 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 42 : 179-184.

HADLOW W. J., 1959 – Scrapie and kuru. *The Lancet*, 2 : 289-290.

HALSTEAD S. B., NIMMANNITYA S., COHEN S. N., 1970 – Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever 4. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 42 : 311-328.

HALSTEAD S. B., CHOW J. S., MARCHETTE N. J., 1973 – Immunological enhancement of dengue virus replication. *Nature New Biology*, 243 : 24-25.

HALSTEAD S. B. *et al.*, 2001 – Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65 : 180-183.

HAMMON W. McD *et al.*, 1960 – New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. *Transactions of the association of American Physicians*, 73 : 140-155.

HANNOUN C., PANTHIER R., MOUCHET J., EOZAN J. P., 1964 – Isolement en France du virus West Nile à partir de malades et du vecteur *Culex molestus* Ficalbi. *C. R. Acad. Sci.*, D 259 : 4170-4172.

HOOPER E., 1999 – *The river. A journey back to the source of HIV and AIDS*. Harmondsworth Middlesex England, Allen Lane The Penguin Press, 1 070 p.

HORAUD F., 1975 – Introductory remarks: viral safety of biologicals. *Developments in Biological Standardization*, 75 : 3-7.

HORAUD F., 1998 – *Hormone de croissance hypophysaire et maladie de Creutzfeldt-Jakob. Un essai d'analyse rétrospective*. Paris, multigr., 118 p.

ITO T. *et al.*, 1996 – Cultivation of hepatitis C virus in primary hepatocyte culture from patients with chronic hepatitis C results in release of high titer infectious virus. *J. Gen. Virol.*, 77 : 1043-1054.

JIA W., KARACA K., PARRISH C. R., NAQUI S., 1995 – A novel variant of bronchitis virus resulting from recombination among 3 different strains. *Arch. Virol.*, 140 : 259-271.

JOHNSON E. D., GONZALEZ J. P., GEORGES A. J., 1993 – Filovirus activity among selected ethnic group inhabiting the tropical forest of equatorial Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87 : 532-535.

JOHNSON K. M., MACKENZIE R. B., WEBB P. A., KUNS M. L., 1965 – Chronic infection of rodents by Machupo virus. *Science*, 150 : 1618.

JOHNSON K. M., 1999 – « Important factors in the emergence of arenaviruses and hantaviruses ». In Saluzzo J. F., Dodet B., eds : *Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (hantaviral and arenaviral diseases)*, Paris, Elsevier : 15-22.

KANESA-THASAN *et al.*, 1994 – Dengue serotypes 2 and 3 in US forces in Somalia. *The Lancet*, 343 : 678.

KATCHIKIAN D. *et al.*, 1989 – Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the hemagglutinin gene of an influenza virus. *Virology*, 340 : 156-157.

KEW O. *et al.*, 1981 – Multiple genetic changes can occur in the oral poliovaccines upon replication in humans. *J. Gen. Virol.*, 56 : 337-347.

KILEY M. *et al.*, 1982 – Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses. *Intervirology*, 18 : 24-32.

KIRKEGAARD K., BALTIMORE D., 1986 – The mechanism of RNA recombination in poliovirus. *Cell.*, 47 : 433-443.

- KOURI G. *et al.*, 1998 – Re-emergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg. Infect. Dis.*, 4 : 89-92.
- KRAUSE R. M., ed., 1998 – *Emerging infections*. New York, Academic Press, 513 p.
- KUKKULA M. *et al.*, 1999 – Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like virus. *J. Inf. Dis.*, 180 : 1771-1776.
- KZIAZEK T. G., PETERS C. J., ROLLIN P. E. *et al.*, 1995 – Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 52 : 117-123.
- LEDERBERG J., SHOPE R. E., OAKS S. O., eds, 1992 – *Emerging infections. Microbial threats to health in the United States*. Washington DC, National Academy Press, 294 p.
- LEFRÈRE J.-J., 1996 – *Les virus transmissibles par le sang*. Paris, John Libbey Eurotext, 357 p.
- LE GUENNO B., 1995 — Le virus Ebola. *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 10 : 31-36.
- LE GUENNO B. *et al.*, 1996 – West Nile: a deadly virus ? *The Lancet*, 348 : 1315.
- LEE H., LEE P., JOHNSON K., 1978 – Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.*, 137 : 298-308.
- LE ROY-LADURIE E., 1978 – « Un concept : l'unification microbienne du monde ». In : *Le territoire de l'historien*, Paris, NRF, Bibliothèque des histoires.
- LI H. C. *et al.*, 1999 – The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus DNA in an Andean mummy. *Nature Medicine*, 12 : 1428-1437.
- LIANG T. J. *et al.*, 1991 – A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 1705-1709.
- LINTHICUM K. J., BAILEY C. L., DAVIES G., TUCKER C. J., 1987 – Detection of Rift Valley fever viral activity in Kenya by satellite remote sensing imagery. *Science*, 235 : 1656-1659.
- LINTHICUM K. J., DAVIES F. G., KAIRO A., BAILEY C. L., 1985 – Rift Valley fever virus. Isolations from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya. *J. Hyg. Camb.*, 95 : 197-209.

LUNDSTROM J. O., VENE S., SALUZZO J. F., NIKLASSON B., 1993 – Antigenic comparison of Ockelbo virus isolates from Sweden and Russia with Sindbis virus isolates from Europe, Africa, and Australia: further evidence for variation among alphaviruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49 : 531-537.

LVOV D. K. *et al.*, 1984 – Isolation of Karelian fever agent from *Aedes communis* mosquitoes. *The Lancet*, ii : 399-340.

MARRAY K. *et al.*, 1995 – A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science*, 268 : 94-97.

MARTINI G. A., SIEGERT R., eds, 1971 – *Marburg Virus Disease*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 230 p.

MCCORMICK J. B., FISHER-HOCH S., 1996 – *Level 4 Virus hunters of the CDC*. Atlanta, Georgia, Turner Publishing Inc Ed.

MCCORMICK J. B. *et al.*, 1986 – Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 20-26.

MCCORMICK J. B. *et al.*, 1987 – A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J. Inf. Dis.*, 155 : 437-444.

MEEGAN J. M., 1979 – Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 1 - Description of the epizootic and virological studies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 73 : 678-683.

MÉRY J. P. *et al.*, 1983 – Muroid virus nephropathies. *The Lancet*, ii : 845-846.

MILLER B. R. *et al.*, 2000 – First field evidence for natural vertical transmission of West Nile virus in *Culex univittatus* complex mosquitoes from Rift Valley province Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62 : 240-246.

MINOR P. D. *et al.*, 1986 – Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of polio type 3 during the period of excretion in a primary vaccine. *J. Gen. Virol.*, 67 : 693-706.

MIRANDA M. E. *et al.*, 1999 – Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines. *J. Infect. Dis.*, 179 : 115-119.

MONATH T. P., 1991 – Yellow fever: Victor, victoria? Conquestor, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 45 : 1-43.

MONATH T. P., 1993 – « Arthropod-borne viruses ». In Morse S., ed. : *Emerging viruses*, New York, Oxford University Press : 138-148.

- MONATH T. P., 1999 a – Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research. *J. Inf. Dis.*, 179 (suppl. 1) : 127-138.
- MONATH T. P., 1999 b – Facing up to re-emergence of urban yellow fever. *The Lancet*, 353 : 1541.
- MONATH T. P. *et al.*, 1980 – Yellow fever in the Gambia 1978-1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29 : 912-928.
- MORSE S., ed., 1993 – *Emerging viruses*. New York, Oxford University Press, 317 p.
- MOSER M. R. *et al.*, 1979 – An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am. J. Epidemiol.*, 110 : 1-6.
- MOSTASHARI F. *et al.*, 2001 – Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *The Lancet*, 358 : 261-264.
- MUKINDA V. B. K., 1997 – Re-emergence of human monkeypox in Zaïre in 1996. *The Lancet*, 349 : 1449-1450.
- MURGUE B. *et al.*, 2001 – West Nile outbreak in horses in Southern France: the return after 35 years. *Emerg. Inf. Dis.*, 7 : 792-796.
- MYERS G., MCINNES K., MYERS L., 1993 – « Phylogenetic moments in the AIDS epidemic ». In Morse S. ed. : *Emerging viruses*, New York, Oxford University Press : 120-137.
- NAFFAKH N., MANUGUERRA J. C., VAN DER WERF S., 2002 – Grippe : zoonose et transmission inter-espèces. *Virologie*, 6 : S73-S82.
- NASCI R. S. *et al.*, 2001 – West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg. Infect. Dis.*, 7 : 742-744.
- NASIDI A., MONATH T. P., DE COCK K., 1989 – Urban yellow fever epidemic in Western Nigeria, 1987. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 83 : 401-404.
- NICHOLS S. T., 1999 – « Genetic analysis of hantaviruses and their host relationships ». In Saluzzo J. F., Dodet B., eds : *Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (hantaviral and arenaviral diseases)*, Paris, Elsevier : 99-109.
- NICHOLS S. T., PIROPOULOU C. F. *et al.*, 1993 – Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*, 262 : 914-917.

NICOLLE Ch., 1993 [1930] – *Destin des maladies infectieuses*. Paris, Éditions France Lafayette, réédit. 1993.

NIKLISSON B. *et al.*, 1984 – Association of Sindbis-like virus with Ockelbo disease in Sweden. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 33 : 1212-1217.

OLDSTONE M. B. A., 1998 – « Influenza virus, the plague that may return ». In : *Viruses, Plagues and Story*, New York, Oxford University Press : 172-186.

OMATA M. T. *et al.*, 1991 – Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 1699-1704.

PARODI A. S. *et al.*, 1958 – Sobre la etiologia del brote epidemico Junin. *Dia Medico*, 30 : 2300-2302 .

PARRISH C. R., 1993 – « Canine parvovirus: a probable example of interspecies transfer ». In Morse S. ed. : *Emerging viruses*, New York, Oxford University Press Inc. : 194-202.

PATON N. I. *et al.*, 1999 – Outbreak of Nipah-virus among abattoir workers in Singapore. *The Lancet*, 354 : 1253-1256.

PATTYN S. R. ed., 1978 – *Ebola virus haemorrhagic fever*. Paris, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 436 p.

PETERS C. J., ANDERSON G. W. Jr., 1981 – « Pathogenesis of Rift Valley Fever ». In Swartz T. A., Klingberg M. A., Goldblum N., eds : *Contributions to Epidemiology and Biostatistics*, Basel, Karger, vol. 3 : 21-41.

PETERS C. J., OLSHAKER M., 1997 – *Virus hunter. Thirty years of battling hot viruses around the world*. New York, Anchor Books Doubleday Ed.

PETERS C. J., LEDUC J. W., eds, 1999 – *Ebola: the virus and the disease*. *Journal of infectious diseases*, 288 p.

PETERSEN L. R., ROEHRING J. T., 2001 – West-Nile: a reemerging global pathogen. *Emerg. Inf. Dis.*, 7 : 611-614.

PETRICCIANI J. C., 1991 – Cell line issues: historical and future perspectives. *Biological standardization*, 76 : 5-11.

PLATONOV A. E. *et al.*, 2001 – Outbreak of West Nile infection Volgograd region, Russia, 1999. *Emerging Infectious Diseases*, 7 : 128-132.

PRESTON R., 1995 – *Virus*. Paris, Plon.

PRUSINER S. B., 1984 — « Prions: novel infectious pathogens ». In Laufer M. A., Maramorosch K., eds : *Advances in virus research*, New York, Acad. Press, 29 : 1-56.

REITER P., GUBLER D. J., 1997 – « Surveillance and control of urban dengue vectors ». In Gubler D. J., Kuno G., eds : *Dengue and dengue hemorrhagic fever*, New York, Cab International : 425-462.

RICO-HESSE R., 1989 – Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology*, 174 : 479-493.

RICO-HESSE R. *et al.*, 1997 – Origins of dengue type 2 associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*, 230 : 244-251.

ROBERSTON D. L., SHARP P. M., MCCUTCHAN F. E., HAHN B. L., 1995 – Recombination in HIV-1. *Nature*, 374 : 124-126.

ROUX J. *et al.*, 1984 – L'épidémie de fièvre jaune du sud-est de la Haute-Volta (octobre-décembre 1983). *Médecine Tropicale*, 44 : 303-309.

RUSH A. B., 1789 – An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the Summer and Autumn of the year 1780. *Medical Inquiries and Observations*, Philadelphia, Prichard and Hall : 104-117.

SALL A. A., 1999 – *Diagnostic et épidémiologie moléculaire du virus de la fièvre de la vallée du Rift : application à l'élucidation du processus d'émergence du virus*. Thèse de doctorat de l'université Paris-VI, 171 p.

SALUZZO J. F., 1983 – Étude écologique du virus Orungo en Afrique centrale. *Ann. Virol. (Inst. Past)*, 134 E : 327-337.

SALUZZO J. F., 2002 a – « Le sida ». In Saluzzo J. F. : *La guerre contre les virus*, Paris, Plon : 152-182.

SALUZZO J. F., 2002 b – *La guerre contre les virus*. Paris, Plon, 286 p.

SALUZZO J. F., DODET B., 1997 a – Facteurs d'émergence des maladies à arbovirus. *Médecine et Sciences*, 13 : 1018-1024.

SALUZZO J. F., DODET B., eds, 1997 b – *Factors in the emergence of arbovirus diseases*. Paris, Elsevier, 286 p.

SALUZZO J. F., DODET B., 1999 a – Émergence et contrôle des maladies virales associées aux rongeurs (Hantavirus et Arenavirus). *Médecine et sciences*, 15 : 1015-1021.

SALUZZO J. F., DODET B., eds, 1999 b – *Factors in the emergence and control of rodent-borne viral diseases (hantaviral and arenaviral diseases)*. Paris, Elsevier, 289 p.

SALUZZO J. F., SMITH J. F., 1990 – Use of reassortant viruses to map attenuating and temperature-sensitive mutations of the Rift Valley fever virus MP12 vaccine. *Vaccine*, 8 (4) : 369-375.

SALUZZO J. F., GONZALEZ J. P., GEORGES A. J., JOHNSON K. M., 1980 – Preliminary note on the presence of antibodies to Ebola virus in the human population in the eastern part of the Central African Republic. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 73 : 238-241.

SALUZZO J. F. *et al.*, 1983 – Une poussée épidémique due au virus Chikungunya dans l'ouest du Sénégal en 1982. *Médecine d'Afrique Noire*, 30 : 427-429.

SALUZZO J. F., DIGOUTTE J. P., ADAM F., BAUER S. P., MCCORMICK J., 1985 – Serological evidence for hantaan-related virus infection in rodents and man in Senegal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79 : 874-875.

SALUZZO J. F., CORNET M., ADAM F., EYRAUD M., DIGOUTTE J. P., 1986 – Dengue 2 au Sénégal oriental : enquête sérologique dans les populations simiennes et humaines 1974-1975. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 79 : 313-322.

SALUZZO J. F. *et al.*, 1987 – Focus of Rift Valley fever transmission in Southern Mauritania. *The Lancet*, i : 504.

SALUZZO J. F., ANDERSON G. W., HODGSON L. A., DIGOUTTE J. P., SMITH J. F., 1989 – Antigenic and biological properties of Rift Valley fever virus isolated during the 1987 Mauritanian epidemic. *Research in Virology*, 140 : 155-164.

SANTIAGO M. L. *et al.*, 2002 – SIVcpz in wild chimpanzees. *Science*, 295 : 465.

SCHMALJOHN C. S., DALRYMPLE J. M., 1983 – Analysis of Hantaan virus RNA: evidence of a new genus of Bunyaviridae. *Virology*, 131 : 482-491.

SELVEY L. A. *et al.*, 1995 – Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Med. J. Aust.*, 162 : 45.

- SERGEANT E., RIBADEAU-DUMAS L., BABONNEIX L., 1923 – *Infections à germes connus*. Paris, Éditions Maloine.
- SERGEANT E., RIBADEAU-DUMAS L., BABONNEIX L., 1923 – *Infections à germes inconnus*. Paris, Éditions Maloine.
- SHILTS R., 1987 – *And the band played on*. New York, St Martin's Press.
- SHORTRIDGE K. F., 1992 – Is China an Influenza epicenter? *Chinese Medical Journal*, 110 : 637-641.
- SMITH G. L., IRVING W. L., MCCAULEY J. W., ROWLANDS D. J., 2001 – *New challenge to health: the threat of virus infection*. Cambridge University Press, Cambridge United Kingdom , 347 p.
- SOPER F. L., 1936 – Jungle yellow fever: new epidemiological entity in South America. *Rev. Hyg. Saude. Publica*, 10 : 107-144.
- STRAUSS J. H., 1993 – Recombination in the evolution of RNA viruses. In Morse S. ed: *Emerging viruses*, New York, Oxford University Press : 241-251.
- TAUBENBERGER J. K., REID A. H., KRAFFT A. E., BIJWAARD K. E., FANNING T. G., 1997 – Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish Influenza virus". *Science*, 275 : 1793-1796.
- TRENT D. W., GRANT J. A., ROSEN L., MONATH T. P., 1983 – Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. *Virology*, 128 : 271-284.
- TSAI T. *et al.*, 1998 – West Nile encephalitis epidemic in Southeastern Romania. *The Lancet*, 352 : 767-771.
- VASCONCELOS P. C. F., 2003 – Uses of error. Diagnosis of viral disease. *The Lancet*, 361 : 1589.
- VAN DER STUYFF P. *et al.*, 1999 – Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *The Lancet*, 353 : 1558-1562.
- WALSH J., 1988 – Rift Valley fever rears its head. *Science*, 240 : 1397-1399.
- WATTS D. *et al.*, 1999 – Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *The Lancet*, 354 : 1431-1434.
- WEAVER S. C., 1997 – « Convergent evolution of epidemic Venezuelan equine encephalitis viruses ». In Saluzzo J. F., Dodet B., eds : *Factors in the emergence of arbovirus diseases*, Paris, Elsevier : 241-249.

WEBSTER G. W., 1997 – Predictions for future human influenza pandemics. *J. Inf. Dis.*, 176 (suppl. 1) : 14-19.

WEINBERGER M. *et al.*, 2001 – West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiological aspects. *Emerg. Inf. Dis.*, 7 : 679-685.

WILSON M. E., LEVINS R., 1994 – *Disease in evolution. Global changes and emergence of infectious diseases*. Spielman A. eds, Annals of the New York Academy of Sciences, 503 p.

WOOD CH. *et al.*, 2002 – An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997-98. *Emerg. Inf. Dis.*, 8 : 138-144.

WOOLHOUSE, M. E. J., 2002 – Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends in Microbiology*, 10 : S3-S7.

WORK T. H., TRAPIDO H., 1957 – Summary of preliminary report on investigations of the Virus Research Center on a epidemic disease affecting forest villagers and wild monkeys of Shimoga District, Mysore. *Indian Journal of Medical Sciences*, 11 : 340-341.

ZELLER H., BERTHET F. X., DEUBEL V., MURGUE B., 2001 – West Nile : regain de circulation dans le bassin méditerranéen et émergence inattendue en Amérique du Nord. *Virologie*, 5 : 409-417.

Table des matières

Introduction	7
Préambule	15
Chapitre I	
L'état de maladie virale et son diagnostic biologique	19
L'état de maladie	21
Les composantes de l'infection virale	21
Facteurs de susceptibilité aux infections virales	23
Facteurs génétiques	23
L'âge	24
L'état immunitaire	25
Le diagnostic biologique des maladies virales	26
L'expérimentation sur l'homme	27
L'expérimentation animale et les cultures cellulaires	28
Les méthodes nouvelles de diagnostic	28
Chapitre II	
Facteurs d'émergence des maladies virales	35
Facteurs de risque d'origine anthropique	35
Facteurs de risque liés aux modifications écologiques	36
Hôte et/ou environnement nouveau :	
les virus du groupe Hantaan	37
Intensification de la culture du maïs et fièvre hémorragique d'Argentine	38
Culture du riz et encéphalite japonaise	40

L'homme favorise la pullulation vectorielle : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	42
L'homme introduit un réservoir de virus : la fièvre hémorragique d'Omsk	44
Déforestation et maladie de la forêt de Kyasanur (Inde)	44
Développement agricole dans la forêt amazonienne : les virus Oropouche et Machupo	45
Irrigation par barrage : la fièvre de la vallée du Rift (FVR)	47
Les migrations des populations humaines et simiennes : la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest	50
L'urbanisation : la dengue à syndrome fébrile devenue dengue hémorragique	51
Les politiques de santé	53
Erreurs et responsabilités humaines dans les épidémies de fièvre jaune en Afrique	54
Facteurs de risques socio-culturels	57
Urbanisation et promiscuité	57
Les pratiques sexuelles : le sida	59
Les risques du voyage	64
Techniques et moyens de transport	65
Les facteurs de risque liés aux pratiques médicales	67
Foyers épidémiques nosocomiaux	67
La fièvre hémorragique de Crimée-Congo	68
La fièvre de Lassa	70
La fièvre hémorragique à virus Ebola	70
Des accidents de laboratoire	72
Marburg, 1967	72
New Haven, 1969	73
New Haven, 1994	73
La responsabilité des chercheurs	75
Transmission de virus par l'utilisation de produits biologiques ..	76
Les systèmes de quarantaine (animaleries)	79
 Les facteurs de risque naturels	 81
Les oiseaux	81
Le virus West Nile	81
Le virus Sindbis	84
Les chauves-souris	85
Les facteurs climatiques	87
La sécheresse et le virus de l'encéphalite de Saint Louis (Flavivirus)	87
L'abondance des pluies et le virus de la fièvre de la vallée du Rift	87

Chapitre III

Les mécanismes biologiques et moléculaires d'émergence des maladies virales	91
La diversité virale	92
Les arbovirus et les virus de zoonose de République centrafricaine	94
Les études épidémiologiques menées dans la région du village de Bozo	94
Inventaire des virus en République centrafricaine	97
Impact des virus tropicaux en pathologie humaine	98
Exemple du rôle en pathologie humaine de deux virus tropicaux : Orungo et Chickungunya	100
Possibilité de l'émergence de virus tropicaux	102
Surveillance de la menace virale tropicale	103
Pression sélective des hôtes réservoirs sur les virus	104
Évolution des virus	105
Le concept de populations virales en équilibre (concept de quasi-espèces)	106
Évolution par mutations ponctuelles	108
Évolution par recombinaison génétique	110
Évolution par réassortiment des gènes	112
Évolution par délétion ou duplication de gènes	116
Exemples d'évolution biologique et moléculaire des virus	118
Sélection biologique du virus de la fièvre de la vallée du Rift	118
Co-évolution virus/réservoir	121
Cycles enzootique et épidémique	126

Chapitre IV

Le défi et le futur des maladies virales émergentes	129
Expansion des maladies virales existantes	131
La dengue hémorragique	131
Expansion de la dengue hémorragique en Asie et en Amérique du Sud	131
Support biologique de l'évolution de la dengue	137
La fièvre jaune	139
Les conséquences prévisibles de l'insuffisance de la couverture vaccinale	139

Expansion et urbanisation de la maladie	140
L'expansion de la fièvre jaune en Asie ?	142
Le virus West Nile	144
La fièvre de la vallée du Rift	146
Virus dont le réservoir est inconnu :	
Filovirus (Ebola et Marburg)	148
Hantavirus	152
La fièvre de Lassa	153
Les menaces	155
L'homme face à une nouvelle pandémie de grippe	155
Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)	158
Des maladies rares : les encéphalopathies spongiformes transmissibles à l'homme	160
La maladie de Creutzfeldt-Jakob	161
L'encéphalopathie spongiforme bovine	163
Conclusion	165
Bibliographie	171



LAUZELLE
2004

87350 PANAZOL
(France)

N° Imprimeur : 4027024-04

Dépôt légal : Mars 2004

La récente émergence du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) rappelle la vulnérabilité de l'homme face aux maladies infectieuses. La diffusion possible de certains virus à l'échelle planétaire, liée au développement des transports et à leur rapidité croissante, fait que nous sommes désormais tous concernés.

À travers de nombreux exemples, cet ouvrage présente le concept de virus émergents et analyse les facteurs qui favorisent cette émergence. L'homme y tient une place déterminante par les modifications majeures qu'il apporte à l'écosystème et par l'évolution très rapide de ses modes de vie (urbanisation, politiques de santé, pratiques socio-culturelles). Sont également exposées les propriétés évolutives des virus – en particulier des virus à ARN – au niveau biologique et moléculaire, qui jouent un rôle important dans leur adaptation à l'homme et leur diffusion.

Quelles menaces pour le futur ? L'un des risques majeurs réside dans l'extrême diversité des virus découverts dans les zones tropicales, virus potentiellement responsables des maladies émergentes de demain. Seule l'implantation durable de centres de recherche et de surveillance dans ces zones peut permettre la détection précoce de ces nouveaux agents. L'expansion des viroses existantes est également analysée, ainsi que les risques entraînés par l'apparition de virus mutants, susceptibles de provoquer une nouvelle pandémie de grippe.

Jean-François SALUZZO, virologue, a dirigé les centres OMS de référence des arbovirus et des fièvres hémorragiques à l'Institut Pasteur de Bangui et de Dakar. Il est actuellement chargé du développement des vaccins contre les maladies virales émergentes chez Aventis-Pasteur.

Pierre VIDAL, anthropologue, a mené ses recherches en République centrafricaine.

Jean-Paul GONZALEZ, virologue et épidémiologiste, a étudié les virus en Afrique pendant de nombreuses années. Il est actuellement directeur de l'unité « Maladies virales émergentes et systèmes d'information » à l'IRD.

IRD Éditions
213, rue La Fayette
75480 Paris cedex 10

Diffusion
IRD, 32, avenue Henri-Varagnat
93143 Bondy cedex
fax : 01 48 02 79 09
diffusion@bondy.ird.fr

15 €



ISBN 2-7099-1539-1