

Essai sur un modèle de coévolution entre arénavirus et rongeurs

par J.P. / GONZALEZ¹ et J.B. MCCORMICK²

¹ *Laboratoire d'Ecologie virale, Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération, ORSTOM, Institut Pasteur, B.P. 923, Bangui, R.C.A.*

² *Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control, Atlanta, U.S.A.*

Summary. — We have reviewed the present distribution of arenaviruses and their rodent hosts in this article and have developed a hypothesis on the spread of arenaviruses and their co-evolution with their rodent hosts. The Arenaviridae are distributed over five continents and include three major groups, the South America Tacaribe complex, the Africa Lassa complex and LCM virus found in North America, Europe and Asia. Viruses of each group are related antigenically and genetically within their groups, and to a lesser degree related between the larger groups. The arenaviruses also enjoy the biologic hospitality of at least 25 species of rodents in the Cricetidae (South America) and Muridae (North America, Europe, Asia and Africa). The hypothesis which best assembles these facts into a coherent picture of virus host co-evolution is the initial occurrence of a chronically infected cricetid during the oligocene period. Distribution of the Arenaviridae into North and South Americas then occurred resulting in their present distribution. The Muridae arenaviruses could then have evolved as the Muridae emerged from the cricetid rodents of Asia and later invaded Africa, Europe and North America.

Résumé. — Les multiples isollements d'arénavirus de rongeurs qui ont eu lieu en Afrique, la récente description du complexe viral Lassa qui en est la conséquence, nous ont fait considérer cette entité taxonomique sous l'aspect de sa biologie évolutive. Ces virus, spécifiques de Muridae, semblent avoir coévolué avec leur réservoir animal. De plus, en Amérique, les arénavirus du complexe Tacaribe et les rongeurs de la sous-famille des Hesperomyinae pourraient avoir évolué de façon analogue. Nous avons essayé d'apporter ici quelques éléments en faveur de l'hypothèse d'une telle coévolution des arénavirus et de leurs rongeurs-réservoirs au niveau planétaire.

INTRODUCTION

C'est en 1933 que Armstrong et Lillie (1934) isolent le premier arénavirus d'un cas mortel d'encéphalite chez l'homme aux Etats-Unis. Il est alors nommé Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) ou virus de la chorioméningite lymphocytaire. En 1935, Traub met en évidence ce virus dans des colonies de

Mammalia, t. 50, n° 4, 1986.

Fonds Documentaire IRD



010024252

Fonds Documentaire IRD

Cote : B * 24252 Ex : un

souris de laboratoire. Le LCMV apparaît alors comme spécifique de *Mus musculus*, ne semblant se transmettre qu'accidentellement à l'homme. En 1939, Armstrong et Sweet démontrent la contamination humaine par contact avec des souris infectées *in natura*. Enfin Traub (1936) observe deux caractères originaux de ce virus, qui seront plus tard généralisés au groupe : la propriété du LCMV d'infecter de façon chronique la souris de laboratoire, et celle de se transmettre indifféremment de façon verticale ou horizontale chez cet hôte. *Mus musculus* apparaît donc comme le réservoir de choix chez lequel le virus développe un « parasitisme » presque parfait.

En 1965, quatre souches virales nouvellement isolées en Amérique du Sud possèdent des caractéristiques sérologiques communes avec le LCMV (Henderson et Downs 1965). Johnson (1965) évoque alors la possibilité d'appartenance de ces souches à un groupe unique. En 1971 la nouvelle famille des Arenaviridae est créée : elle regroupe alors dix biotypes (Wildy 1971). En 1974, Pfau et coll., sur des données biologiques, sérologiques et ultrastructurales, précisent les caractéristiques de cette nouvelle famille.

Dans cette même famille, d'autres affections touchant l'homme sont décrites : ce sont les fièvres hémorragiques virales d'Argentine et de Bolivie. Elles se caractérisent par leur grande infectiosité et leur pronostic sévère. Des rongeurs du genre *Calomys* sont reconnus comme vecteurs-réservoirs. En 1969, la fièvre de Lassa est décrite en Afrique ; un arénavirus est pour la première fois rendu responsable d'une fièvre hémorragique dans l'ancien monde (Buckley et Casals 1970). Le rôle des rongeurs du genre *Mastomys*, réservoir de virus avéré, est au centre de la compréhension de l'épidémiologie de cette maladie (Monath et coll. 1974). La fièvre de Lassa est considérée comme une anthrozoonose enzootique dont l'importance en santé publique s'avère être considérable, au moins en Afrique de l'Ouest.

Après l'isolement du virus Lassa chez *Mastomys sp.* par Monath et coll. en 1974 (*op. cit.*), trois autres isollements d'arénavirus se succèdent chez des rongeurs de différentes régions d'Afrique : au Mozambique, où Wulff et coll. (1977) isolent de *Mastomys natalensis* un arénavirus antigéniquement proche du virus Lassa, le virus Mopeia ; au Zimbabwe, un arénavirus est isolé aussi de *Mastomys natalensis* par Johnson et coll. (1981) et s'apparente au virus Mopeia ; enfin, nous isolons de rongeurs sauvages (*Praomys jacksoni*), capturés en Centrafrique, un arénavirus antigéniquement proche des précédents, le virus Mobala, mais dont les souches sont aisément différenciables (Gonzalez et coll. 1983).

A partir de ces isollements variés, nous nous sommes attachés à explorer ce qui apparaissait déjà comme un groupe original : les arénavirus d'Afrique. Nous avons ainsi été conduits à reconsidérer la problématique de l'émergence de ces virus sur le continent, en relation avec leurs hôtes. Dans cet article, nous présentons sous l'angle de la biologie évolutive les relations qui ont pu exister et se perpétuent entre Arénaviridés, Muridés, et plus tardivement l'homme, en Afrique. Enfin, grâce au modèle offert par cette étude et en y joignant celui du complexe Tacaribe, nous avons essayé d'appréhender un mécanisme d'ensemble d'évolution des arénavirus et de leurs hôtes au niveau planétaire.

Fig. 1. — Répartition des arénavirus dans le monde. 1 : Tamiami ; 2 : Tacaribe ; 3 : Pichinde ; 4 : Flexal ; 5 : Amapari ; 6 : Machupo ; 7 : Latino ; 8 : Parana ; 9 : Junin ; 10, 11 : Lassa ; 12 : Mobala ; 13 : Ippy ; 14, 15 : Mopeia. En grisé figure la répartition géographique du virus de la chorioméningite lymphocytaire.



Fig. 1

PRÉAMBULE

La situation est aujourd'hui la suivante : les arénavirus sont essentiellement des virus de rongeurs à l'exception d'un seul, le virus Tacaribe, qui a été isolé chez un chiroptère (*Artibeus sp.*). Plusieurs de ces virus peuvent être transmis à l'homme et donner une maladie grave, souvent épidémique. Du point de vue antigénique il est aisé de distinguer les arénavirus de l'ancien monde, de ceux du nouveau monde. Provisoirement nous avons choisi de garder une place à part pour le LCMV en raison de sa distribution géographique étendue (Fig. 1). Nous allons voir quels éléments sont disponibles pour établir la chronologie indispensable à l'histoire et nécessaire à une approche des faits sur leur aspect évolutif. Successivement nous envisagerons les hypothèses sur l'origine des virus, celle de leurs hôtes, puis nous confronterons les deux.

ORIGINE DES ARÉNAVIRIDÉS

Il existe plusieurs hypothèses sur l'origine des virus et surtout sur les virus ayant un génôme sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN). Leur structure génomique semblable à celle des ADN cellulaires suggère une origine cellulaire de ces virus.

A l'inverse, une des théories les plus répandues sur les virus à ARN (acide ribonucléique) leur donne préséance sur l'apparition des cellules procaryotes : Chappeville (1983) montre que la structure relativement simple des ARN messagers serait susceptible d'avoir donné les premières molécules douées d'autoréplication. S'interrogeant sur la synthèse primordiale des molécules nécessaires au vivant, Lehninger écrit : « une hypothèse générale veut qu'un gène primitif ait été nécessaire avant les protéines ; cette idée est renforcée par la structure des virus modernes ». A cet égard il est évident que le matériel génétique des virus à ARN leur confère l'avantage, par rapport aux virus à ADN, de pouvoir coder, de la façon la moins médiatisée qui soit, pour la structure des chaînes polypeptidiques. Les Arénaviridés sont des virus à ARN. Cette famille rassemble du point de vue structural des virus qui possèdent une enveloppe glycoprotéinique avec des déterminants antigéniques de surface ; celle-ci entoure une nucléocapside faite d'une part de nucléoprotéines, douées aussi de pouvoir antigénique, et d'autre part des chaînes d'acide nucléiques de type ARN.

Avant d'aborder l'aspect essentiel de la stratégie de survie des virus dans la biosphère, il nous faut faire un bref rappel sur les modalités de réplication des virus à ARN. On distingue classiquement trois types de virus à ARN : ceux à ARN positif [ARN(+)] qui possèdent un génôme de type ARN messager (ARN_m) directement traduisible lors de la synthèse protéique. Les virus à ARN négatif [ARN(-)], qui possèdent un ARN complémentaire du ARN_m, doivent par conséquent subir une étape de transcription avant de pouvoir être traduits sous forme de protéine. Enfin les retrovirus qui peuvent transcrire leur génôme sous forme d'ADN, lequel pourra secondairement s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Pour les Arénavirus, Auperin et coll. (1984) ont décrit une stratégie originale qualifiée d'« ambisense » (Agl.), dans laquelle les deux types d'ARN (-) et (+) se retrouvent : un brin d'ARN présente pour cela deux parties de polarités opposées ; la partie ARN(-) est traduite initialement comme nous l'avons décrit

ci-dessus ; la partie ARN(+), avant d'être traduite selon les étapes classiques des virus à ARN(-), subira une transcription préalable en ARN(-). Ce mécanisme semble conférer au virus des possibilités supérieures de régulation et être le résultat d'une évolution complexe. Les auteurs de cette découverte pensent qu'au-delà du pouvoir adaptatif de ce système, ceci pourrait agir directement sur la modulation de l'état d'infection chronique chez l'hôte.

L'ensemble de ces observations peut donc nous faire envisager une origine possible des virus aussi ancienne que les premiers événements biologiques. Aujourd'hui les virus sont variés, ce sont des parasites obligatoires des êtres vivants. A l'instar du parasitisme au sens strict du terme, on peut retenir du point de vue évolutif que plus un virus est adapté à son hôte, moins il est léthal pour ce dernier. L'état d'infection chronique réalisée chez les rongeurs par les arénavirus apparaîtrait alors comme l'aboutissement d'un parasitisme ancien.

Les virus du complexe Lassa (Tabl. 1)

En 1978, Wulff et coll. démontrent la séparation antigénique des arénavirus du nouveau monde (complexe Tacaribe) d'avec ceux de l'ancien monde (complexe Lassa). Dans ce dernier groupe les différences antigéniques sont nettes entre les virus LCM, Lassa et Mopeia. Ces résultats n'ont toutefois qu'une valeur qualitative ; ils mettent en évidence certaines différences mais pas leur amplitude.

TABLEAU 1. — Le complexe Lassa.

Virus	Hôte principal	Hôte secondaire	Homme ⁽¹⁾
Lassa (Sierra Leone)	<i>Mastomys erythroleucus</i> (2n=38n)	<i>Mastomys huberti</i> (2n=32n)	+
Lassa (Nigeria)	<i>Mastomys sp.</i>	N.C. ⁽²⁾	+
Mopeia (Zimbabwe)	<i>Mastomys natalensis</i> (2n=32n)	<i>Aethomys chrysophilus</i> ⁽³⁾	-
Mopeia (Mozambique)	<i>Mastomys natalensis</i>	N.C.	-
Mobala (R.C.A.)	<i>Praomys jacksoni</i>	<i>Mastomys sp. Praomys tullbergi</i> ⁽³⁾	-
Ippy (R.C.A.)	<i>Praomys sp.</i>	<i>Arvicanthis niloticus</i> , <i>Lemniscomys striatus</i> , <i>Mastomys sp.</i>	-

(1) Virus isolé chez l'homme = +.

(2) N.C. = non connu.

(3) Identifié sérologiquement comme hôte probable.

L'utilisation des anticorps monoclonaux a été un premier pas dans la recherche quantitative des variations entre les souches, c'est-à-dire une évaluation relative du nombre de sites antigéniques en commun ou uniques. Enfin la recherche de la pathogénicité chez la souris de laboratoire a pu apporter des éléments comparatifs complémentaires (Gonzalez 1984).

D'autres différences, d'ordre strictement quantitatif, nous ont été fournies par l'analyse de l'homologie de génôme de quelques-uns de ces virus. En effet, il nous a été possible de suggérer l'existence d'un cline d'évolution entre les souches d'Afrique de l'Ouest et celles d'Afrique australe avec une situation inter-

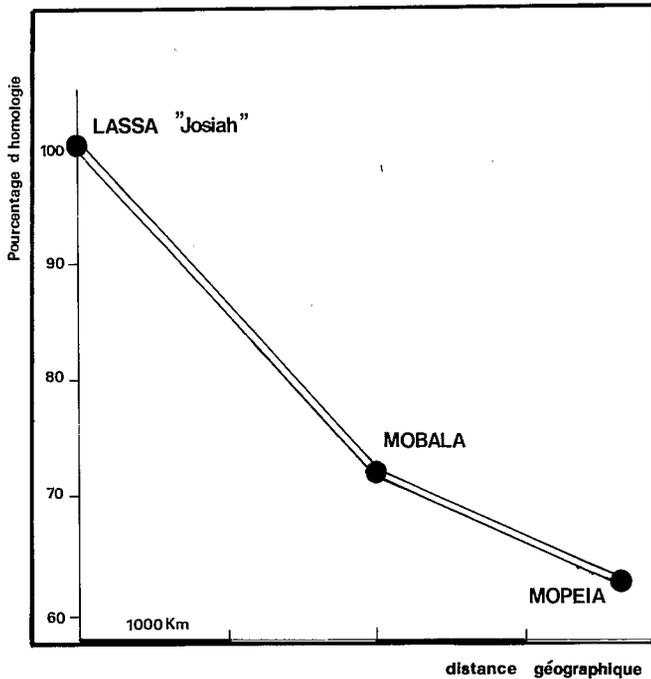


Fig. 2. — Pourcentage d'homologie au niveau du segment S de l'ARN de souche d'arénavirus d'Afrique en fonction de leur lieu d'isolement. Les segments SARN ont été digérés par la ribonucléase du bactériophage T₁ et les oligonucléotides obtenus ont subi une migration bidimensionnelle afin que leur électrophorogramme caractérise leur poids moléculaire et leur charge respective. Les oligonucléotides provenant de différentes souches virales et présentant ces mêmes caractéristiques de migration sont tenus comme identiques, donc porteurs d'une même information génétique.

médiaire en Afrique centrale (Fig. 2) (Gonzalez et coll. 1985). Du point de vue génétique, le virus Mobala isolé d'Afrique centrale apparaît plus proche du virus Lassa de Sierra Leone (87 % d'homologie) que le virus Mopeia du Mozambique (76 %). Dans le tableau 2, on pourra s'étonner de la relativement grande distance génétique qui existe entre le virus Lassa « Josiah », souche humaine de Sierra Leone, et ceux des souches humaines du Nigéria et de Guinée. Le nombre d'oligonucléotides uniques est toutefois faible, autrement dit cela représente une acquisition limitée pour le génôme. Au total, ces souches sont différentes de la souche de référence peut-être par le fait de délétions ou de mutations ponctuelles, ce qui n'est pas le cas des souches géographiquement distantes qui possèdent, elles, un nombre élevé d'oligonucléotides uniques (Mopeia et Mobala), donc une information génétique originale d'autant plus importante. Enfin la souche « rongeur » de Sierra Leone, bien qu'elle possède des parentés biologiques étroites avec la souche humaine de même origine géographique, semble constituer un écotype du virus Lassa. Récemment on a pu démontrer qu'il existait un second biotype d'arénavirus en République Centrafricaine (R.C.A.), le virus Ippy. C'est un virus de rongeur comme le virus Mobala, mais isolé chez *Arvicanthis*, *Praomys sp.*,

TABLEAU 2. — Parentés génétiques entre diverses souches du complexe Lassa.

Souche virale	Origine géographique	Degré d'homologie des souches testées vis-à-vis de la souche Lassa « Josiah » de Sierra Leone ⁽¹⁾	
		ARN total	SARN
<i>Souches humaines</i>			
Lassa « Josiah »	Sierra Leone	100/0 ⁽²⁾	100/18 ⁽³⁾
Lassa « Fofana »	Sierra Leone	NT ⁽⁴⁾	69/29
Lassa « Pinneo »	Nigeria	87/4	NT
Lassa « Guinea »	Guinée	76/5	NT
<i>Souches rongeurs</i>			
Lassa 1515	Sierra Leone	70/28	NT
Mopecia Mp3	Mozambique	76/30	63/21
Mobala A11	R.C.A.	87/15	72/33
Mobala 3200	R.C.A.	83/36	NT
LCMV	U.S.A.	33/33	NT

(1) Le génôme viral a été analysé selon la technique de digestion de l'ARN viral total et du segment court (S ARN) par la ribonucléase T1 (Gonzalez 1984).

(2) Pourcentage d'homologie de la souche testée vis-à-vis de la souche de référence/nombre d'oligonucléotides uniques.

(3) Oligonucléotides uniques de la souche Lassa vis-à-vis des 3 autres souches figurant dans ce test.

(4) Non testé.

Mastomys sp. et *Lemniscomys sp.* Malgré cette apparente variété d'hôtes, le virus Ippy a été isolé dans plus de 60 % des cas chez *Praomys sp.* (Digoutte 1970). Le virus Ippy s'est avéré distinct du virus Mobala par des critères antigéniques (Swanepoel et coll. 1985) et biologiques (Gonzalez 1984, *op. cit.*).

TABLEAU 3. — Le complexe Tacaribe.

Virus	Hôte principal	Hôte secondaire	Homme ⁽¹⁾
Tacaribe	<i>Artibeus jamaicensis</i>	<i>Artibeus lituratus</i>	—
Junin	<i>Calomys musculinus</i>	<i>Calomys laucha</i>	+
Machupo	<i>Calomys callosus</i>	N.C. ⁽²⁾	+
Amapari	<i>Oryzomys goeldi</i>	<i>Neacomys guianae</i>	—
Parana	<i>Oryzomys buccinatus</i>	N.C.	—
Tamiami	<i>Sigmodon hispidus</i>	N.C.	—
Pichinde	<i>Oryzomys albigularis</i>	N.C.	—
Flexal	<i>Oryzomys sp.</i>	N.C.	—
Latino	<i>Calomys callosus</i>	N.C.	—

(1) Virus isolé chez l'homme = +.

(2) N.C. = non connu.

Les virus du complexe Tacaribe (Tabl. 3)

Neuf types viraux ont été décrits à l'intérieur de ce groupe. Les souches Amapari, Junin, Tacaribe et Tamiami se distinguent nettement du LCMV ; de la même façon, à l'intérieur du complexe on reconnaît des biotypes. Par immunoprécipitation le virus Tamiami ne possède pas d'antigène précipitant en commun avec les virus Amapari et Junin qui ont entre eux un antigène en commun (Chastel 1970). Il existe une importante communauté antigénique entre Junin et Machupo mais ils peuvent être séparés par une séroneutralisation spécifique (Wulff et coll. 1978, *op. cit.*).

Peu de travaux, du point de vue génétique, ont été faits. On retiendra seulement que les 19 premiers nucléotides des ARN sont identiques pour des souches de LCMV, Pichinde et Tacaribe, ce qui laisse présumer une origine commune, mais déjà ancienne (Auperin et coll. 1982).

Globalement, le complexe Tacaribe apparaît comme homogène tout en présentant pour chacun de ses types viraux une individualité, sans que nous puissions identifier de véritable hiérarchie (Fig. 3).

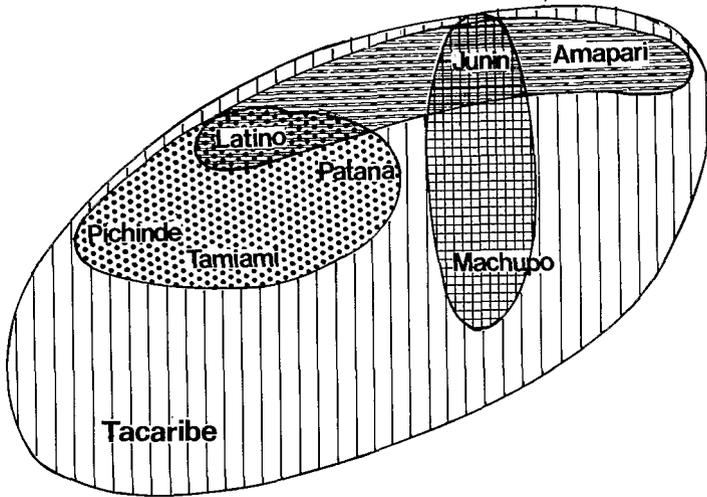


Fig. 3. — Parentés antigéniques à l'intérieur du complexe Tacaribe. Les surfaces de recouvrement des ensembles sont proportionnelles au degré de parenté antigénique mesuré par plusieurs méthodes (Wulff et coll. 1978 ; Chastel 1970 ; Henderson et Downs 1965).

LES MUROIDEA

C'est essentiellement cette super-famille de rongeurs et particulièrement les familles des Cricetidae et des Muridae qui ont constitué, pour les arénavirus, leurs hôtes vertébrés. Les données de la biologie et de la paléontologie nous permettent aujourd'hui, comme l'avait proposé Petter dès 1966, de considérer le groupe des Muridés comme issu de l'évolution de celui des Cricétidés. Nous allons voir brièvement comment et à quelle époque, d'une part les Cricétidés se sont établis en Amérique, et d'autre part les Muridés ont envahi le continent africain.

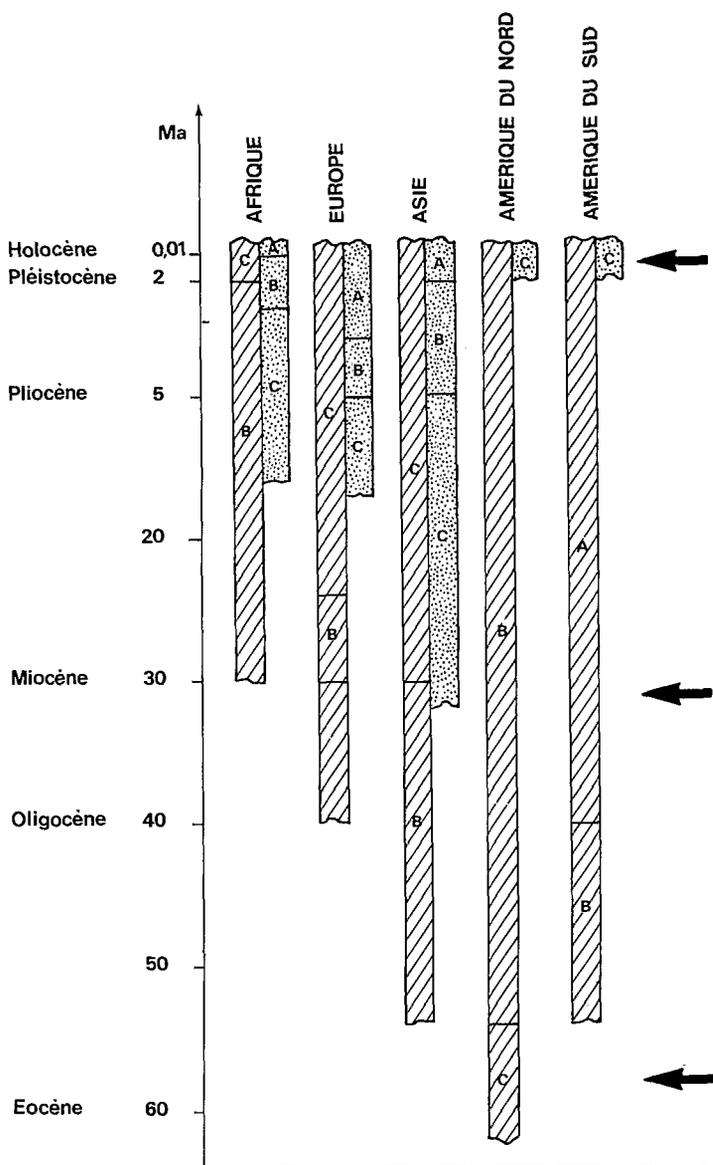


Fig. 4. — Chronologie comparée d'apparition des Cricétidés et des Muridés. Pour chaque zone géographique, les cartouches accolés montrent le développement relatif des Cricétidés (hachures obliques) et des Muridés (petits points). L'abondance relative du nombre des espèces dans chaque famille aux diverses époques est indiquée sur les cartouches par des lettres ayant la signification suivante : Espèces très abondantes (A), assez abondantes (B), peu abondantes (C). L'échelle est en millions d'années (Ma) ; les flèches indiquent les dates possibles de mise en œuvre des hypothèses de rencontre rongeur-arénavirus.

Cricetidae

Dès l'Eocène, en Amérique du Nord, un rongeur est présent (*Simimys*) qui possède des caractères cricétoïdes. « A l'Oligocène la répartition des Cricetidae devient holarctique » (Chaline *et al.* 1977). A l'intérieur du groupe nous retiendrons plus particulièrement les Hesperomyinae qui ont colonisé les deux Amériques de façon hétérogène, par vagues de migration, dans les deux sens du nord au sud puis du sud au nord. D'une manière générale on peut penser que la faune cricétine d'Amérique du Sud est issue de celle d'Amérique du Nord et subit ultérieurement des spéciations sous des latitudes plus australes.

En Asie, les Cricétidés, venant probablement d'Amérique du Nord, sont représentés à partir de l'Oligocène ; c'est à partir de ce stock que l'Europe se serait peuplée par immigrations successives intervenant à partir du Miocène inférieur.

Il ne semble pas que les Cricétidés aient, au Miocène, une extension importante en Afrique ; de plus ils devaient y être par la suite supplantés par les Muridés. S'étant probablement différenciés à partir des Cricetodontinae qui existaient en Eurasie à l'Oligocène, les Cricétidés sont vraisemblablement apparus de façon progressive sur ce continent et on ne distingue pas de séparation nette entre Cricetodontinés et Cricétidés (Petter *op. cit.*). Un certain nombre de familles de rongeurs dérivés de Cricétidés primitifs sont représentées dans la nature actuelle (Muridae, Arvicolidae, Gerbillidae, etc.).

Muridae

Au Miocène, les *Muridae* apparaissent à la fois en Europe et en Afrique. Ils peuplent l'Europe et le tour de la Méditerranée en venant d'Asie. Ce n'est qu'au début du Pléistocène qu'ils se manifestent pour la première fois au sud du Sahara. On assiste par la suite à une véritable invasion du continent africain par cette famille, et ce phénomène modifie profondément la faune autochtone, entraînant en particulier l'effacement relatif des Cricétidés. Jusqu'à une époque récente, cette colonisation du continent s'effectue du nord vers le sud, fortement influencée par le climat et en particulier l'aridification ; c'est ainsi que les Muridae connaîtront d'abord un développement supérieur à celui des Gerbillidae, puis ce rapport semble s'inverser au Pléistocène supérieur en faveur de ces derniers. Au Pléistocène, la spéciation est intense sous l'effet des pressions exercées par les pulsations du climat, et par les isolats géographiques qui en sont la conséquence. L'aridification du Sahara au Pléistocène semble avoir coupé l'Afrique en deux à l'ouest de la vallée du Rift (Delany et Happold 1979). Enfin, l'intervention de l'homme peut avoir joué un rôle tardif dans la répartition actuelle des espèces, en particulier de celles qui sont commensales (Lavocat 1978).

Certains genres présents au Pléistocène en Afrique de l'Est le sont encore aujourd'hui, tandis que certains autres propres à l'Afrique du Nord ont disparu. Toutefois, on s'accorde pour considérer la plupart des Muridés fossiles comme peu différents des représentants des genres actuels.

UN PARADIGME D'ÉVOLUTION DES ARÉNAVIRUS

Nous venons de présenter, dans le temps et dans l'espace, les différents acteurs de ce que nous souhaiterions montrer comme un exemple d'évolution.

Néanmoins nous restons conscient de la difficulté de cette tâche : en effet, pour une époque reculée, il est peu vraisemblable que nous ne puissions jamais administrer la preuve de l'existence d'un virus par son fossile. Seules des preuves indirectes peuvent être utiles à notre raisonnement. Nous avons pour cela choisi le rongeur-hôte comme marqueur indispensable à l'ébauche d'une chronologie des événements qui ont présidé à la répartition géographique des arénavirus.

Si nous acceptons, sur l'origine des virus, l'hypothèse évoquée plus haut, nous pouvons envisager la possibilité d'infection virale des rongeurs à un moment quelconque de leur évolution. Cela nous a conduit à considérer trois hypothèses possibles selon l'époque à laquelle l'éventualité du premier contact virus-hôte a pu avoir lieu (Fig. 4).

— 1 —

Soit tout d'abord l'hypothèse du contact virus-hôte à l'époque récente quand les genres de rongeurs sont en place dans leurs biotopes actuels. Si on considère aujourd'hui la vaste distribution des arénavirus, il faut admettre qu'il y ait eu une intense circulation des souches virales ; on pourra envisager pour cela deux mécanismes possibles :

— celui engendré par la mobilité des hôtes infectés, mais les espèces connues comme réservoir avéré de virus sont peu mobiles : cela impose une contamination lente de proche en proche ; à cette difficulté s'ajoutent les obstacles imposés par la traversée d'écosystèmes variés et souvent hostiles selon les latitudes. Enfin un tel mode de diffusion des souches doit impliquer une continuité géographique dans les isolats de souches virales, ce qui n'est pas le cas dans la mesure où on décrit des foyers d'endémicité distants de centaines, voire de milliers de kilomètres ;

— le second mécanisme de dispersion des arénavirus pourrait faire intervenir un hôte intermédiaire arthropode ou vertébré migrateur, mais il n'existe aucune évidence favorisant une telle hypothèse.

— 2 —

Dans la seconde hypothèse, la contamination princeps des rongeurs par les arénavirus interviendrait au Miocène, c'est-à-dire lors de la migration des Muridés issus de Cricétidés d'Asie. Vu l'intense liaison qui existe alors entre ces deux groupes en Asie, on est en droit de penser qu'ils vont hériter du virus de façon concomitante. Les Muridés vont alors emporter des souches virales vers l'Europe et l'Asie. Après les bouleversements climatiques du Quaternaire, le LCMV sera en place en Europe et en Asie tandis qu'une souche aura colonisé l'Afrique pour s'y diversifier et donner le complexe Lassa. Alors se pose la question des arénavirus du nouveau monde : en effet les Cricétidés d'Amérique sont déjà en place dans leur biotope et leur contamination ne viendrait qu'*a posteriori*, à partir de Cricétidés ou de Muridés venus d'Asie. Un tel transfert n'aurait pu se faire qu'il y a 100 000 ans BP par la Behringie, alors terre émergée entre le bloc eurasiatique et l'Amérique du Nord. Deux obstacles s'opposent à une telle hypothèse ; d'une part on s'accorde pour considérer cette voie de pénétration vers les Amériques comme peu efficace, d'autre part le problème de la diffusion

des arénavirus à une époque récente se repose comme dans la première hypothèse. Malgré ces arguments peu favorables, l'« hypothèse du Miocène » ne peut pas être complètement écartée ; certains arguments, comme l'isolement chez un chiroptère du virus Tacaribe, pourraient même jouer en faveur d'une adaptation tardive des arénavirus du nouveau monde à leurs hôtes.

— 3 —

La troisième hypothèse est celle de la formation précoce du couple hôte-virus dans laquelle un arénavirus, encore archaïque, aurait infecté les premiers Cricétidés dès l'Holocène. Ceux-ci auraient pu hériter ce virus de leur ascendance, mais là interviennent les hypothèses sur la filiation des virus et en particulier celle d'une origine commune des virus à ARN (Bean 1985). Donc les Cricétidés porteurs de ce virus se seraient étendus à la fois à l'ancien et au nouveau monde et y auraient occupé toutes les niches écologiques qui leur sont favorables. L'arénavirus, encore en pleine spéciation, aurait coévolué avec ses hôtes vertébrés.

Les Hespéromyines qui deviendront, à l'époque récente, le groupe de rongeurs le plus diversifié en Amérique, ont emporté dans leurs migrations des souches virales très proches. Du fait de la précocité de ces événements, il est difficile, aujourd'hui, de retrouver une filiation cohérente des souches virales du complexe Tacaribe en rapport avec leur distribution géographique.

Avant cette ségrégation, dans le groupe des Hespéromyines, certains Cricétidés ont migré, porteurs du virus ancestral, vers l'Asie puis l'Europe et l'Afrique. Il est vraisemblable que le transfert ou l'héritage du virus ait eu lieu en Asie, lors de l'origine du groupe des Muridae à partir des Cricetidae. Le succès des Muridés au Miocène va leur faire occuper les niches écologiques des Cricétidés. On est alors en droit de penser que le virus établi chez les Muridés évoluera vers une souche proche du LCMV d'une part et, d'autre part, sera à l'origine des souches africaines. L'arrivée des Muridae en Afrique prend place au Pléistocène inférieur, laquelle migration a déjà commencé en Europe. Au Pléistocène moyen, les Muridés se retrouvent de l'Afrique du Nord à l'Afrique australe et on peut penser que les souches virales primitives, qui sont à l'origine de l'ensemble du groupe Lassa, sont géographiquement en place chez leurs hôtes Muridés. La domination provisoire des Gerbillidae sur les Muridae, au Pléistocène supérieur, sera, semble-t-il, sans effet sur la répartition des virus ; nous n'avons pas d'éléments en faveur de l'infection de Gerbillidae par un arénavirus. Les importantes variations climatiques du Quaternaire ont enfin présidé à l'isolement géographique des espèces animales et, par conséquent, à la sélection de populations virales. Ainsi, le même genre ou la même espèce de rongeurs se trouve isolé sous des latitudes différentes, isolant des souches virales semblables à l'origine, mais qui vont coévoluer avec leur hôte et garder des caractères antigéniques communs.

CONCLUSION

Les arénavirus ont sans doute une souche ancestrale commune, différenciée au cours d'une coévolution dirigée par leurs hôtes vertébrés, les rongeurs. Sous l'influence indirecte du milieu physique, ces virus se retrouvent principalement

sur plusieurs continents et intéressent les groupes de rongeurs les plus florissants d'Afrique et d'Amérique. Puis les souches virales qui se sont isolées et adaptées à des espèces particulières de rongeurs ont évolué jusqu'à un parasitisme presque parfait ; ces souches paraissent alors avoir perdu leur pouvoir adaptatif et ne contaminent pas les espèces animales proches de l'hôte spécifique.

Les arénavirus évoluent-ils encore ? Les résultats des études génétiques, faites en particulier sur le complexe Lassa, montrent des souches différentes mais qui gardent de fortes parentés. Récemment, une conformation particulière du génôme a été mise en évidence qui semble inhiber l'évolution clonale de ces virus en les rendant très résistants aux agents mutagènes (Romanovski et Bishop 1985). Enfin, on peut penser que l'isolement plus ou moins important des espèces de rongeurs est garant de la faible sélection exercée sur ces virus. Toutefois, il faut garder présent à l'esprit que des changements importants de l'environnement, et en particulier d'ordre anthropique, pourraient affecter les populations de rongeurs et favoriser le transfert d'un arénavirus chez d'autres hôtes ou en d'autres lieux. En tout état de cause, et la preuve en est faite, le risque épidémique est réel et ses facteurs déclenchants peu connus.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer ici notre reconnaissance au Dr K.M. Johnson pour avoir inspiré ce travail, et au Dr M. Germain pour la pertinence de ses corrections.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMSTRONG, C., et R.D. LILLIE, 1934. — Experimental lymphocytic choriomeningitis of Monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 S^t Louis encephalitis endemic. *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)*, 49 : 1019-1027.
- ARMSTRONG, C., et L.K. SWEET, 1939. — Lymphocytic choriomeningitis. *Public Health Rep.*, 54 : 673-684.
- AUPERIN, D.D., R.W. COMPANS et D.H.L. BISHOP, 1982. — Nucleotide sequence conservation at the 3' Termini of the virion RNA species of New World and Old World Arenaviruses. *Virology*, 121 : 200-203.
- AUPERIN, D.D., V. ROMANOWSKI, M. GALINSKI et D.H.L. BISHOP, 1984. — Novel coding strategy of arenaviruses — an ambisense viral S RNA. *J. Virol.*, in press.
- BEAN, W.J., 1985. — Selective pressures favoring the evolution of segmented viruses. *In* : The biology of negative Strand Viruses. *Virus Research, Sup.* 1 : 85.
- BUCKLEY, S.M., et J. CASALS, 1970. — Lassa Fever a new disease of man from West Africa. III. Isolation and characterization of the virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 19 : 680-691.
- CHALINE, J., P. MEIN et F. PETTER, 1977. — Les grandes lignes d'une classification évolutive des Muroidea. *Mammalia*, 41 : 245-252.
- CHAPEVILLE, F., 1983. — Origine et évolution du code génétique. *In* : *Les origines de la vie*. ARCAM Edit., Paris.
- CHASTEL, C.L., 1970. — Les arénavirus. Un nouveau groupe d'agents viraux d'importance médicale. *Méd. Trop.*, 30 : 801-808.

- DELANY, M.J., et D.C.D. HAPPOLD, 1979. — *Ecology of African mammals*. Longman edit., London and New York.
- DIGOUTE, J.P., 1970. — In : *Annual report of Pasteur Institute, Bangui*. Central African Republic.
- GONZALEZ, J.P., 1984. — *Les arénavirus d'Afrique : Essai pour une définition d'un complexe viral original. Le complexe Lassa*. Thèse Sc. E346, Univ. Clermont-Ferrand.
- GONZALEZ, J.P., J.B. MCCORMICK, J.F. SALUZZO et A.J. GEORGES, 1983. — An arenavirus isolated from wild caught rodents (*Praomys sp.*) in the Central African Republic. *Intervirology*, 19 : 105-112.
- GONZALEZ, J.P., M.J. BUCHMEIER, L.H. ELLIOTT, S.W. MITCHELL, J.B. MCCORMICK et M.P. KILEY, 1984. — Comparative analysis of several Lassa-like arenavirus isolates from Africa. In : *Molecular Biology of Negative Strand Viruses*. D.H.L. BISHOP and R.W. COMPANS edit., Elsevier/North Holland, New York.
- GONZALEZ, J.P., J.B. MCCORMICK, A.J. GEORGES, D.Y. MEUNIER et M.P. KILEY, 1985. — Lassa and Lassa related arenavirus from different african origin. In : *Biology of negative Strand Viruses, Virus Research, Sup. 1* : 87.
- HENDERSON, J.R., et W.G. DOWNS, 1965. — Junin and Tacaribe plaque production in rhesus monkey kidney cell monolayers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 14 : 796-799.
- JOHNSON, K.M., 1965. — Epidemiology of Machupo virus infection. III. Significance of virological observations in man and animals. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 14 : 816-818.
- JOHNSON, K.M., P. TAYLOR, L.H. ELLIOTT et O. TOMORI, 1981. — Recovery of Lassa related arenavirus in Zimbabwe. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30 : 1291-1294.
- LAVOCAT, R., 1978. — Rodentia and Lagomorpha. In : *Evolution of African Mammals*, V.J. MAGLIO and H.B.S. COOKE edit. : 6989.
- LENINGHER, A.L., 1981. — *Biochimie*, 2nd edit. Flammarion Médecine Sciences édit. : 1041.
- MONATH, T.P., V.F. NEWHOUSE, G.E. KEMP, H.W. SETZER et A. CACCIAPOUTI, 1974. — Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. *Science*, 185 : 263-265.
- PETTER, F., 1966. — L'origine des Muridés. Plan cricétin et plans murins. *Mammalia*, 30 : 205-225.
- PFAU, C.J., G.H. BERGOLD, J. CASALS et al., 1974. — Arenaviruses. *Intervirology*, 4 : 207-213.
- ROMANOWSKI, V., et D.H.L. BISHOP, 1985. — Conserved sequences and coding of two strains of lymphocytic choriomeningitis virus (WE and ARM) and Pichinde arenavirus. *Virus Research*, 2 : 35-51.
- SWANEPOEL, R., P.A. LEMAN, A.J. SHEPERD, S.P. SHEPERD, M.P. KILEY et J.B. MCCORMICK, 1985. — Identification of Ippy virus as a Lassa fever related virus. *Lancet*, March 16 : 639.
- TRAUB, E.A., 1935. — A filtrable virus recovered from withe mice. *Science*, 81 : 298.
- TRAUB, E.A., 1936. — The epidemiology of h. Cho. in white mice. *J. Exp. Med.*, 64 : 183-200.
- WILDY, P., 1971. — Classification and nomenclature of virus. Monograph. *Virology*, 5 : 73.
- WULFF, H., B.M. MCINTOSH, D.B. HAMMER et K.M. JOHNSON, 1977. — Isolation of an arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south-east Africa. *Bull. WHO*, 55 : 441-444.
- WULFF, H., J.V. LANGE et P.A. WEBB, 1978. — Interrelationship among arenavirus measured by indirect immunofluorescence. *Intervirology*, 9 : 344-350.