

Les arbovirus et les virus épizootiques

Vincent Deubel*, Marie-Claude Georges-Courbot

Unité de biologie des infections virales émergentes, Institut Pasteur, 21, avenue Tony-Garnier,
69365 Lyon cedex 07, France

Reçu le 18 février 2002 ; accepté le 22 avril 2002

Présenté par Alain Carpentier

Abstract – Arboviruses and epizootic viruses. Some viral diseases are transmitted to human by arthropods (arboviroses), or by animals (zoonoses). Among more than 500 arboviruses and epizootic viruses that are classified into seven families, only a few are responsible for zoonoses or cause severe human diseases. Infected patients may show an acute disease associated with different symptoms, ranging from high fever to encephalitis, pulmonary distress, and haemorrhages. Some diseases show one or more of these symptoms and the factors responsible for severe outcomes, either linked to the virus, or to the host, or to the vector, remain poorly understood. Arboviroses and zoonoses are emerging or re-emerging diseases that need a multidisciplinary effort to control the propagation of the infectious agent and the pathogenesis in infected patients. Some viruses could be used for bioterrorism attacks. In virology, studies on the interactions of the viruses with their vectors and vertebrate hosts and on the pathophysiology of the infections will allow a better prevention of these diseases. *To cite this article: V. Deubel et al., C. R. Biologies 325 (2002) 855–861.* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

virus / arbovirus / zoonosis / encephalitis / haemorrhagic fever / emerging disease / bioterrorism

Résumé – Certaines maladies virales sont transmises à l'homme par des arthropodes, moustiques, tiques ou phlébotomes (arboviroses), ou par des animaux (zoonoses). Parmi plus de 500 arbovirus et virus zoonotiques connus, classés en sept familles, peu sont à l'origine de zoonoses ou sont réellement pathogènes pour l'homme et causent des épidémies mortelles. Les arbovirus sont la cause de maladies aiguës, se traduisant par quatre grands syndromes, fébrile, pulmonaire, hémorragique et neurologique. Certaines pathologies associent deux de ces syndromes, voire davantage, et nos connaissances sur les facteurs responsables des manifestations sévères, liées au virus, à l'hôte ou au vecteur restent encore peu documentées. Les arboviroses et zoonoses, dont l'expansion est vérifiée tous les ans, sont les modèles types de maladies émergentes ou ré-émergentes, qui requièrent la mobilisation de nombreuses disciplines. Plusieurs virus à l'origine de ces maladies pourraient être utilisés pour le bioterrorisme. En virologie, les études des interactions des virus avec leurs hôtes vecteurs et vertébrés et des mécanismes physiopathologiques des infections permettront une meilleure prévention de ces maladies. *Pour citer cet article : V. Deubel et al., C. R. Biologies 325 (2002) 855–861.* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

virus / arbovirus / zoonose / maladie émergente / encéphalite / fièvre hémorragique / bioterrorisme

1. Introduction

Parmi les 530 virus répertoriés actuellement, environ 100 arbovirus (virus transmis par des arthropodes),

dont la plupart sont épizootiques (certains transmis sans le concours d'arthropodes), sont connus pour être la cause de maladies humaines [1]. Ces virus forment un groupe hétérogène d'agents, liés par certaines caracté-

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : vdeubel@cervi-lyon.inserm.fr (V. Deubel).

Tableau 1. Principaux « arbovirus et virus épizootiques » mortels pour l'homme.

Arbovirus	Non-arbovirus
<i>Flaviviridae</i>	<i>Bunyaviridae</i>
Dengue	Hantavirus
Fièvre jaune	(Hantaan, Séoul, Sin Nombre, Andès...)
Encéphalites à tique (TBE, maladie de la forêt de Kyasanur, fièvre hémorragique d'Omsk)	
<i>Togaviridae</i>	<i>Filoviridae</i>
Encéphalite équine du Venezuela	Marburg
Encéphalite équine de l'Ouest	Ebola
Encéphalite équine de l'Est	
Chikungunya	<i>Arenaviridae</i>
	Lassa
<i>Bunyaviridae</i>	Guanarito
Fièvre de la vallée du Rift	Machupo
Fièvre hémorragique de Congo–Crimée	Junin
	Sabia

ristiques épidémiologiques et faisant appel à des méthodes communes d'isolement et d'identification. Nous parlerons donc, de façon globale et pour des raisons de commodité, d'arbovirus. Les arbovirus sont enregistrés au catalogue dans une des cinq classes : arbovirus prouvé (fièvre jaune, dengue, encéphalite à tique, fièvre de la vallée du Rift, Chikungunya...), arbovirus probable (Bwanba), arbovirus possible (Birao), probablement non-arbovirus (Ebola, Marburg) et non-arbovirus (Lassa, Hantaan).

Beaucoup d'arbovirus provoquent une infection infra-clinique, détectée seulement par la présence d'anticorps. La majorité des infections arbovirales se limitent à quelques jours de fièvre, avec symptômes pseudo-grippaux, mais certaines peuvent être la cause de syndromes pulmonaires, neurologiques ou hémorragiques graves. Les moyens de prophylaxie ou de traitement contre ces infections sont rares et le diagnostic rapide pour l'identification de l'agent causal demeure un élément déterminant pour limiter leur propagation en milieu hospitalier ou familial.

Nous sommes concernés depuis peu par deux facteurs d'importance sur le plan du risque infectieux que représentent plusieurs de ces virus : (1) l'émergence, dans des régions jusque-là indemnes d'infection, d'un virus inconnu ou en provenance de pays où il circule sous forme endémique ou épidémique et (2) le risque microbiologique volontaire, pour lequel le choix des virus et de leur mode de propagation au sein d'un groupe de population demeure incontrôlable.

2. Matériel d'étude

Les arbovirus appartiennent à plusieurs familles, avec, à l'intérieur de chacune d'entre elles, plusieurs

genres, les espèces présentant des caractères antigéniques communs étant rassemblées en groupes. Enfin, chaque espèce peut être divisée en sous-espèces ou en types génétiques, grâce notamment aux nouvelles méthodes d'identification immunologique (réactivité des anticorps monoclonaux) ou génétique (séquençage).

Les arbovirus et virus épizootiques appartiennent à cinq familles majeures : *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae*, *Filoviridae*. Quelques rares « arbovirus » appartiennent à d'autres familles ou genres (*Poxviridae*, *Paramyxoviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*...). Le [Tableau 1](#) indique les cinq différentes familles majeures d'arbovirus importants dans le cadre du bioterrorisme, pour leur caractère morbide ou mortel et pour leur diffusion possible par aérosol ou par des animaux vecteurs.

3. Résultats

Les cinq familles majeures d'arbovirus pathogènes pour l'homme possèdent un génome composé d'ARN, associé à une capsidie et entouré d'une enveloppe lipidique, acquise, soit dans les membranes intracellulaires, soit par bourgeonnement à la membrane plasmique au moment de l'exocytose ([Fig. 1](#)).

Leurs structures génomiques et leurs modes de répliation sont très différents ([Fig. 2](#)), mais tous ces virus se multiplient dans une grande variété de cellules, en produisant dans le surnageant cellulaire un taux important de particules virales infectieuses. Pour chaque espèce virale, il existe une grande variété de sous-types viraux, dont les séquences génétiques sont très précieuses pour suivre leur origine, leur propagation et leur évolution. Il faut noter que, dans le cas des *Bunyaviri-*

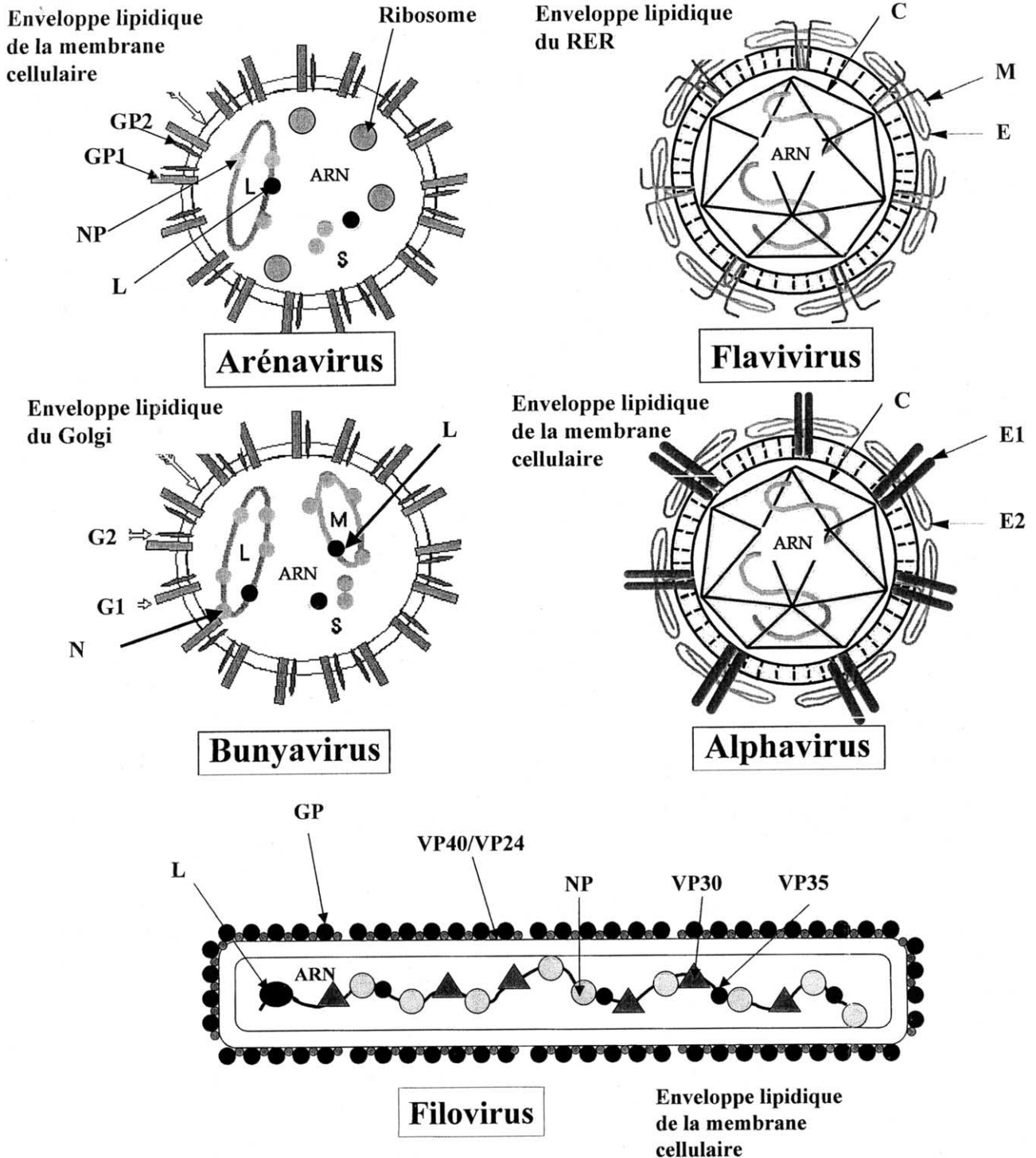
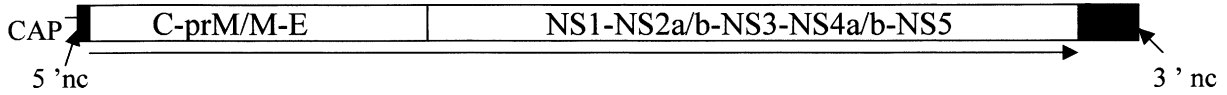


Fig. 1. Structure des principaux arbovirus et virus épizootiques.

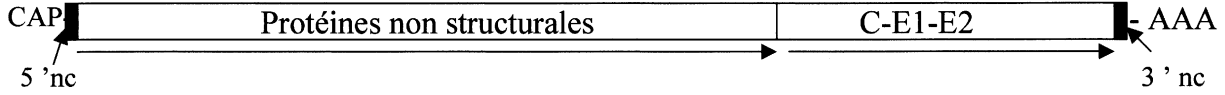
dae, des *Arenaviridae* et des *Reoviridae*, l'existence de plusieurs molécules d'ARN génomique favorise la diversité génétique par réassortiment. L'existence de tels événements dans la nature a été démontrée pour les virus de la fièvre de la vallée du Rift [2]. Des recombinaisons génétiques donnant naissance à de nouveaux génotypes viraux sont également possibles, comme cela

a été démontré pour les virus de la dengue ou de l'encéphalite équine du Venezuela [3, 4]. Enfin, des mutations ou des délétions sélectionnées au cours de l'adaptation des virus à de nouvelles conditions de leur cycle naturel (changement d'hôtes ou d'environnement) peuvent affecter des structures fonctionnelles de l'ARN ou de protéines virales.

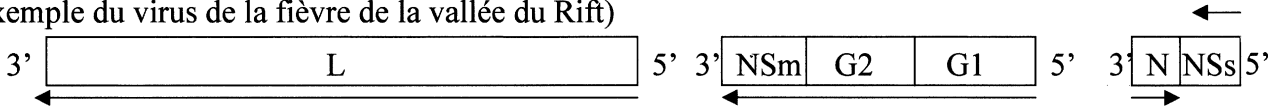
Flaviviridae: ARN monocaténaire de sens positif, 11 kb, infectieux. Pas d'ARN subgénomique



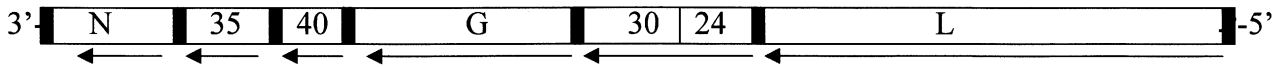
Togaviridae: ARN monocaténaire de sens positif, 11,7 kb, infectieux. Un ARN subgénomique



Bunyaviridae: ARN monocaténaire sens négatif/ambisens, trois segments. ARN subgénomiques (exemple du virus de la fièvre de la vallée du Rift)



Filoviridae: ARN monocaténaire de sens négatif. 19 kb, ARN subgénomiques



Arenaviridae: ARN monocaténaire ambisens. Deux segments, 7,4 et 3,4 kb, ARN subgénomiques

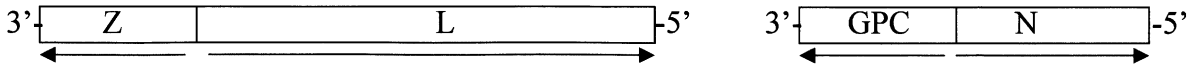


Fig. 2. Structure des génomes des principaux arbovirus et virus zoonotiques.

Il est également possible de fabriquer des virus chimériques, en remplaçant une partie d'un génome viral par celle d'une autre espèce, comme cela a été réalisé chez les flavivirus à des fins vaccinales. Tous ces événements naturels peuvent être reproduits au laboratoire pour étudier la fonction des protéines virales dans le tropisme, la réplication et la pathogénèse du virus, pour comprendre la physiopathologie de l'infection ou encore pour développer de nouveaux vaccins [5]. La fabrication de nouveaux virus à des fins bioterroristes semble donc réalisable.

Les arbovirus et les virus zoonotiques se maintiennent dans la nature par des cycles plus ou moins complexes, dans lesquels les animaux servent, soit de réservoirs, soit d'hôtes amplificateurs, et où l'homme est le plus souvent un hôte accidentel.

Le véritable réservoir des arbovirus stricto sensu est l'arthropode qui, une fois infecté au cours d'un repas sanguin, le reste toute sa vie. Le virus est alors transmis aux hôtes amplificateurs (oiseaux, porc) ou à l'homme par piqûre au cours d'un repas sanguin, avec la possibilité de transmettre également le virus à la descendance (transmission transovarienne ou verticale). Pour

les hantavirus ou les arénavirus, le réservoir est un rongeur qui transmet le virus par ses sécrétions [6]. L'homme s'infecte en consommant les rongeurs ou de la nourriture souillée, ou par inhalation de poussières infectieuses.

Les réservoirs des virus Ebola et Marburg ne sont pas identifiés. La chauve-souris est sans doute un élément important dans le cycle de transmission du virus Marburg [7]. Comme chez l'homme, le taux de mortalité des grands singes infectés par le virus Ebola est important, mais la source de leur infection demeure inconnue [8].

De manière générale, les arbovirus ne sont pas considérés comme transmissibles par aérosols, car leur enveloppe lipidique est très sensible à l'action de la sécheresse ou de l'humidité excessive, aux rayons X du soleil, à la chaleur, etc.

Des infections nosocomiales ou de laboratoire ont été rapportées pour plusieurs de ces virus, soit par piqûres ou coupure avec du matériel contaminé, soit par inhalation de virus concentré, soit par contact direct avec le malade ou ses sécrétions. La prise en charge des malades et les barrières sanitaires pratiquées en milieu

hospitalier diminuent largement le risque de transmission et de diffusion du virus. Dans le cas de virus potentiellement transmissibles par aérosol, la protection du personnel par des masques et des respirateurs munis de filtre Hepa est recommandée [9].

Le risque biologique au cours d'un acte bioterroriste est limité, car la diffusion du virus est elle-même limitée, soit par instabilité du virus en aérosol, soit par absence de vecteur. Néanmoins, nous pouvons citer deux exemples où l'acte bioterroriste pourrait avoir un effet de surprise pour les scientifiques et un impact psychologique et médical sur la population : l'attaque individuelle par injection de virus ou la diffusion d'animaux ou d'arthropodes infectés dans une région jusque-là indemne du virus en question. L'introduction volontaire, au moyen de moustiques infectés, de souches de virus particulièrement virulentes de la dengue hémorragique à Cuba en 1981 ou de l'encéphalite de West Nile aux États-Unis en 1999, avait été soupçonnée pendant un moment.

La virulence de ces différents arbovirus varie d'une épidémie à une autre, selon les périodes et les localisations. Comme dans beaucoup de maladies virales, la virulence est multifactorielle et dépend de la réceptivité de l'hôte et de sa capacité à répondre à l'infection, liées en particulier à des facteurs génétiques, et de la structure des virus, qui détermine leur tropisme et leur niveau de réplication. Le niveau de virémie est un facteur pronostique important dans toutes les infections dues aux arbovirus [10, 11].

Plusieurs facteurs de virulence liés à la structure des génomes et des protéines ont été identifiés, grâce à des analyses comparatives de séquences virales et d'études d'effets pathogènes des virus sur des cellules infectées en culture ou chez des animaux de laboratoire, rongeurs, singes, ou sur d'autres espèces naturelles. Cependant, l'effet cytopathogène *in vitro* ou la mortalité d'un animal de laboratoire ne présume pas forcément de la virulence du virus chez l'homme. Par ailleurs, la virulence des virus est généralement suivie par l'analyse de souches modifiées par rapport à la souche parentale du fait de leur passage en culture ou sur l'animal. Il existe de nombreux exemples où des arbovirus qui ont acquis une virulence pour la souris se sont avérés atténués pour les primates [12].

La réponse immune à l'infection est un facteur essentiel dans les manifestations cliniques des viroses. Plusieurs arbovirus et les virus des fièvres hémorragiques, en particulier, induisent une immunosuppression qui favorise leur multiplication au cours des premiers jours de l'infection [13]. Inversement, on considère que la réponse immune induite par l'infection des arbovirus chez l'homme est paradoxalement la cause d'un dérè-

glement des fonctions homéostatiques, par l'intermédiaire de la libération de molécules solubles produites en quantité excessives, la production d'anticorps facilitateurs, la formation d'immuno-complexes atteignant les reins, ou encore d'auto-anticorps [14].

Chez l'homme, les manifestations cliniques des arbovirus sont très variées. Elles peuvent être classées schématiquement en quatre catégories.

3.1. Les formes asymptomatiques

Elles sont de découverte sérologique fortuite.

3.2. Les syndromes fébriles algiques

Les infections couvrent une large gamme de symptômes, allant de la simple fièvre à une pseudo-grippe caractéristique. Le tableau clinique est généralement par une fièvre, qui dure de un à trois jours, avec des céphalées accompagnées de myalgies et d'arthralgies. Les nausées avec vomissements et diarrhées sont parfois observées. Ce type de symptomatologie peut être provoqué pratiquement par tous les virus pathogènes pour l'homme, y compris ceux pouvant provoquer vers des formes beaucoup plus graves.

À ce stade, le diagnostic clinique est très difficile, sinon impossible. Il peut être confondu avec un accès palustre, une grippe, ou un banal syndrome fébrile.

Le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par la mise en évidence du virus (isolement sur système cellulaire ou sur animal sensible, détection d'antigène viral ou de séquences virales spécifiques par RT-PCR) ou par le suivi de l'apparition des anticorps de type IgM et des anticorps neutralisants. Il y a souvent une amélioration de l'état clinique au troisième jour, suivie d'une rechute, durant laquelle quelques adénopathies et parfois un *rash* exanthématique apparaissent. La guérison est la règle, mais est suivie d'une asthénie prolongée.

Certains virus donnent des caractéristiques cliniques particulières, comme le virus Chikungunya, qui provoque une fièvre pouvant être récurrente, mais surtout marquée par des arthralgies des extrémités pouvant aboutir à de véritables arthrites. Le virus de la fièvre de la vallée du Rift peut provoquer des complications au niveau de la rétine de l'œil.

3.3. Les syndromes méningo-encéphalitiques

Certains arbovirus possèdent un neurotropisme marqué, pouvant provoquer des lésions le plus souvent irréversibles et parfois mortelles chez l'homme. Le syndrome commence par une maladie d'apparence bénigne ou un début brutal. Le syndrome d'encéphalite

est marqué par une soudaine poussée de fièvre, des vomissements, une raideur de la nuque, des vertiges, de la somnolence, une sensation de désorientation, suivie de confusion, et une progression vers un état de stupeur et de coma. La fréquence d'apparition de ce type de symptômes varie avec les virus ; ils sont surtout observés avec les arbovirus américains (encéphalites équine, de St Louis...) et asiatiques (encéphalite japonaise, de la vallée de Murray...). Les encéphalites à arbovirus sont rares en Afrique tropicale ; cependant, le virus West Nile a été responsable d'encéphalites en Afrique du Nord au cours des cinq dernières années.

3.4. Les syndromes hémorragiques

Après une phase fébrile d'environ trois jours et une courte période de rémission, le syndrome hémorragique peut apparaître soudainement. Deux tableaux cliniques sont généralement décrits, en réalité difficiles à différencier.

Le premier tableau, principalement lié à la dengue de forme hémorragique, est caractérisé par un collapsus cardiovasculaire brutal, provoqué par la fuite extravasculaire du plasma et l'hémoconcentration qui en résulte, se traduisant par des extrémités froides et moites, des pétéchies, des hémorragies, avec un choc qui devient rapidement irréversible.

La deuxième forme est caractérisée par un début brutal, comprenant la phase congestive et une inflammation conjonctivale. Après une courte période de rémission, le syndrome caractéristique apparaît au troisième ou au quatrième jour, avec des pétéchies, des ecchymoses, des saignements du nez et des gencives, puis des hématémèses, du melaena, des méthrorragies, une oligurie, une albuminurie et une possible hématurie, avec élévation du taux d'urémie. Suit un collapsus cardiovasculaire, avec chute de tension, accélération du pouls et choc terminal. L'évolution est très rapide pour la fièvre de la vallée du Rift et porte souvent sur deux ou trois jours. Ce tableau est commun à tous les virus entraînant des fièvres hémorragiques, transmis par des moustiques (dengue, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift), par des tiques (fièvre hémorragique de Congo-Crimée), par des rongeurs (fièvre de Lassa, de Bolivie, du Venezuela ou d'Argentine) ou celles dont le réservoir est encore inconnu (Marburg et Ebola).

Il faut noter que certains arbovirus sont extrêmement pathogènes pour des animaux et peuvent, soit avoir un impact économique important, soit causer des épizooties à risque pour l'homme s'il est sensible au virus. L'isolement viral ou des enquêtes sérologiques permettent de contrôler la diffusion de ces virus chez les animaux. Comme chez l'homme, ces maladies anima-

les peuvent prendre trois aspects : infection d'évolution bénigne, encéphalite ou syndrome hémorragique. Les encéphalites sont rencontrées principalement chez les chevaux, avec souvent, pour le même virus (encéphalites équine américaines), un taux de mortalité plus élevé pour le cheval que pour l'homme. En Afrique, on retrouve des maladies atteignant les bovins et les caprins (fièvre de la vallée du Rift), les moutons (*Nairobi sheep disease*, Wesselsbron), les équidés (*African horse sickness*) ou les porcs (*African swine fever*).

Mis à part les virus Lassa et de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, pour lesquels la Ribavirine, un analogue de nucléosides, a montré son efficacité lorsqu'elle est administrée dès les tous premiers jours de l'apparition des symptômes [15], il n'existe pas de thérapeutique spécifique pour traiter les arboviroses et les fièvres hémorragiques [16]. Ce domaine de recherche doit être développé rapidement pour faire face à la survenue d'une épidémie ou d'une attaque bioterroriste. Les difficultés rencontrées sont l'apparition soudaine des symptômes et la fenêtre relativement restreinte d'action des drogues antivirales, auxquelles s'ajoute la difficulté d'un diagnostic rapide de certitude face à la diversité des virus et à l'absence de symptômes cliniques spécifiques.

Il existe plusieurs vaccins, soit à usage humain – contre les flavivirus (fièvre jaune, encéphalite japonaise, encéphalite à tique [17]) et contre les arénavirus (fièvre hémorragique d'Argentine [18]) –, soit à usage vétérinaire – contre les togavirus (encéphalite équine du Venezuela) et contre les bunyavirus (fièvre de la vallée du Rift). Il s'agit, soit de virus atténués, soit de virus inactivés au formol. Plusieurs vaccins non commercialisés existent contre les hantavirus, le virus de la fièvre hémorragique de Congo-Crimée, le virus Ross River, tandis que d'autres sont à l'étude contre la dengue, West Nile, Ebola, Lassa. Là encore, un effort particulier doit être développé pour aboutir à des stratégies prophylactiques destinées à protéger à la fois le corps médical et scientifique et les populations, en cas de risque avéré, contre des infections mortelles.

4. Conclusions

Les arboviroses et viroses enzootiques sont trop souvent négligées, car sporadiques, sévissant dans des régions tropicales où la couverture médicale est faible et où ces arboviroses ne représentent pas une priorité. Quelques-unes de ces maladies représentent néanmoins une menace pour notre société : il est urgent de les prendre en considération et de trouver des moyens efficaces pour nous en protéger.

Références

- [1] A.-J. Georges, M.-C. Georges-Courbot, Fièvres hémorragiques virales : historique et enseignements des quarante dernières années, *Assoc. Anc. Élev. Inst. Pasteur* 167 (2001) 43–54.
- [2] A.A. Sall, P.M. Zanotto, O.K. Sene, H.G. Zeller, J.P. Digoutte, Y. Thiongane, M. Bouloy, Genetic reassortment of Rift Valley fever virus in nature, *J. Virol.* 73 (1999) 8196–81200.
- [3] H. Tolou, P. Couissinier-Paris, J.-P. Durand, V. Mercier, J.-J. de Pina, P. de Micco, F. Billori, R.-N. Charrel, X. de Lamballerie, Evidence for recombination in natural populations of dengue 1 virus type 1 based on the analysis of complete genome sequences, *J. Gen. Virol.* 82 (2001) 1283–1290.
- [4] A.C. Moncayo, G.M. Medina, Z. Kalvathev, A.C. Brault, R. Barrera, J. Boshell, C. Ferro, J.E. Freier, J.C. Navarro, R. Salas, J. De Siger, C. Vasquez, R. Walder, S.C. Weaver, Genetic diversity and relationships among Venezuelan equine encephalitis virus field isolates from Colombia and Venezuela, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65 (2001) 738–746.
- [5] F. Guirakhoo, Z.X. Zhang, T.J. Chambers, S. Delagrave, J. Arroyo, A.D.T. Barrett, T.P. Monath, Immunogenicity, genetic stability, and protective efficacy of a recombinant, chimeric yellow fever–Japanese encephalitis virus (ChimeriVax–JE) as a live, attenuated vaccine candidate against Japanese encephalitis, *Virology* 257 (1999) 363–372.
- [6] D.G. Bausch, P.E. Rollin, La fièvre de Lassa, *Ann. Inst. Pasteur/Actualités* 8 (1997) 223–231.
- [7] T.P. Monath, Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research, *J. Infect. Dis.* 179 (Suppl. 1) (1999) S127–S138.
- [8] M.-C. Georges-Courbot, V. Deubel, S. Baize, P. Marianneau, E. Leroy, A.-J. Georges, Viral hemorrhagic fevers, *Infect. Dis. Rev.* (sous presse).
- [9] Centers for Disease Control and Prevention, Update, Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 44 (1995) 475–479.
- [10] B. Murgue, C. Roche, E. Chungue, X. Deparis, Prospective study of the duration and magnitude of viraemia in children hospitalised during the 1996–1997 dengue-2 outbreak in French Polynesia, *J. Med. Virol.* 60 (2000) 432–438.
- [11] J.B. McCormick, S.P. Fisher-Hoch, Lassa fever, in: M.B.A. Oldstone (Ed.), *Arenaviruses I and Arenaviruses II*, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2002) 262–263.
- [12] M. Bray, R. Men, I. Tokimatsu, C.J. Lai, Genetic determinants responsible for acquisition of dengue type 2 virus mouse neurovirulence, *J. Virol.* 72 (1998) 1647–1651.
- [13] C.J. Peters, J.W. LeDuc, An introduction to Ebola: the virus and the disease, *J. Infect. Dis.* 179 (Suppl. 1) (1999) ix–xvi.
- [14] H.Y. Lei, T.M. Yeh, H.S. Liu, Y.S. Lin, S.H. Chen, C.C. Liu, Immunopathogenesis of dengue virus infection, *J. Biomed. Sci.* 8 (2001) 377–388.
- [15] S.P. Fisher-Hoch, J.A. Khan, S. Rehman, S. Mirza, M. Khurshid, J.B. McCormick, Crimean-Congo haemorrhagic fever treated with oral ribavirin, *Lancet* 346 (1995) 472–475.
- [16] P. Leyssen, E. De Clercq, J. Neyts, Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae, *J. Clin. Microbiol. Rev.* 13 (2000) 67–82.
- [17] V. Deubel, Les flavivirus et leurs vaccins, *Virologie* 2 (1998) 51–61.
- [18] J.I. Maintegui, K.T. McKee, J.G. Barrera Oro, P.H. Gibbs, M.R. Feuillade, D.A. Enria, A.M. Briggiler, S.C. Levis, A.M. Ambrosio, N.A. Halsey, C.J. Peters, Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF study group, *J. Infect. Dis.* 177 (1998) 277–283.