FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES : HISTORIQUE ET ENSEIGNEMENTS DES QUARANTE DERNIERES ANNEES

A.J. GEORGES, M-C. GEORGES-COURBOT

• Travail de l'Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes (A-J. G. , MCS, Spécialiste du SSA, MCUA) et du Laboratoire P4 Jean Mérieux (M-C. G-C., Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris, Directeur adjoint), Lyon, France.

• Correspondance : A-J. GEORGES, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, 108 boulevard Pinel, 69275 Lyon Cedex 03 • Fax : 04 72 36 61 41 • e-mail : ajgeorges@wanadoo.fr • mgeorges@lyon151.inserm.fr •

Med. Trop. • 2000 • 60 • 5S-19S

Les tableaux cliniques s'accompagnant d'hémorragies, parfois cataclysmiques, sont connus depuis la plus haute antiquité. On savait que les grandes épidémies de peste s'accompagnaient d'un grand nombre de décès par hémorragies. On connaissait les évolutions hémorragiques de certains syndromes, sans doute infectieux (car accompagnés de fièvre), graves, reconnaissables par des praticiens exercés, même si on n'en connaissait pas encore clairement les agents (paludisme, septicémies, hépatites graves, etc.). On avait identifié des syndromes hémorragiques post accouchements ou post abortum, ces derniers associés à *Clostridium perfringens.* On connaissait aussi le rôle délétère de certains végétaux et des venins de serpents, tant en Afrique qu'en Asie, générant troubles de type neurologiques, mais aussi diathèses hémorragiques. Il a cependant fallu attendre le début du vingtième siècle pour mettre un peu d'ordre dans les connaissances des étiologies des hémorragies associées à des pyrexies et les premiers agents clairement reconnus furent les virus.

C'est au Sénégal en 1927, au cours d'une épidémie qui frappa plusieurs villes simultanément (Gorée, Dakar, Thiès, etc.) que Mathis, Sellard et Laigret à l'Institut Pasteur de Dakar isolèrent pour la première fois le virus de la fièvre jaune (VFJ)(1). L'origine virale possible de certains tableaux hémorragiques tropicaux était ainsi démontrée. Il a fallu par la suite attendre presque 50 ans pour en démonter les mécanismes épidémiologiques sous-tendus par la structure moléculaire des différents topotypes viraux.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift a été découvert au Kenya en 1930 et décrit par Daubney et Coll. comme un virus nouveau, on dirait aujourd'hui « émergent « : lui aussi génère des syndromes fébriles hémorragiques dont le contexte épidémiologique objective des similitudes avec le VFJ (2).

Au fur et à mesure que les moyens de diagnostic virologique se sont développés, on a décrit, puis classé, différents autres virus responsables de tableaux cliniques qui pouvaient tous comporter des manifestations hémorragiques, même si le tableau complet permettait de discerner des particularités propres à chaque virus, accompagnées de différences au plan épidémiologique, en particulier en ce qui concerne les réservoirs de virus (parfois encore inconnu aujourd'hui) ou le(s) vecteur(s).

Le concept de fièvre hémorragique virale (FHV) s'en est trouvé mieux circonscrit et les étiologies virales sont donc venues compléter le registre des autres étiologies à l'origine de syndromes hémorragiques accompagnés de fièvre: parasitaires, bactériennes ou métaboliques (incluant les envenimations) (Tableau I).

Les fièvres hémorragiques virales sont le plus fréquemment observées dans les régions tropicales. Néanmoins on peut, en fonction de la nature des agents responsables, les diagnostiquer en dehors de ces écosystèmes tropicaux.

Enfin, à la lumière des connaissances des dernières années, on a pu distinguer des maladies réellement émer-

Tableau I - Principales étiologies des fièvres hémorragiques tropicales.

Parasitoses	Infections bactériennes	Arboviroses	Autres viroses	Envenimations Troubles Métaboliques, etc.
Paludisme	Septicémie*	Fièvre jaune	Hépatites virales (B, A...)	Morsures de serpents
Leishmaniose**	Peste	Dengue	Arenaviroses (Lassa Junin, Machupo...)	Piqûres d'insectes
	Borréliose	Fièvre hémorragique de la Vallée du Rift	Hantaviroses *Bunhyaviridae* (fièvres hémorragiques avec syndromes rénaux : Hantaan, Séoul, Puumala, SIN Nombre...)	Thérapeutiques (AVK)
	Leptospirose	Fièvre hémorragique de Chikungunya	Rougeoles graves (Paramyxoviridae)	
	Bartonellose	Maladie de la forêt de Kyasianur		
	Etc.			

* Méningocoques et plus rarement pneumocoques, streptocoques et *Haemophilus influenza.*
**Leishmaniose viscérale.

gentes c'est-à-dire inconnues jusqu'à il y a peu (exemple : Ebola) et des maladies réémergentes, pour lesquelles on connaît d'ailleurs certains des facteurs favorisant la réémergence (exemple : fièvre jaune, fièvre de la Vallée du Rift, etc.).

Nous essaierons ici, après avoir défini le concept de FHV et rappelé quelques éléments d'historique, de dresser la liste des acquis des quarante dernières années au plan de la classification taxonomique des agents, de leur épidémiologie et des connaissances qu'ils ont générées grâce aux études de biologie moléculaire. Nous essaierons aussi de dégager quelques notions pratiques de diagnostic clinique, paraclinique et de prophylaxie, en même temps que quelques considérations sur leurs devenirs possibles.

Nous sollicitons enfin l'indulgence du lecteur pour le choix fait de cette présentation qui a voulu éviter le style dictionnaire épuisant à chaque fois le sujet pour chaque virus, pour ouvrir le lecteur à la comparaison des comportements des différents pathogènes dans un domaine d'étude donné : ce faisant, nous avions conscience de donner une impression de redondances, mais en même temps d'amener à plus de réflexion.

LE CONCEPT DE FIEVRE HEMORRAGIQUE VIRALE

Au départ, il s'agit d'un concept dégagé à partir de symptômes cliniques volontiers fluctuants d'un virus à l'autre et d'expression ou d'intensité variables pour un même virus. Mais il existe néanmoins, en fonction de la douzaine de virus en cause, plus de similitudes sémiologiques entre les pathologies engendrées que de différences.

Un point essentiel est à noter ici pour clarifier le concept (nous y reviendrons) : les différents agents dits des fièvres hémorragiques virales ne génèrent pas toujours, loin s'en faut, des hémorragies : ces dernières ne sont que la partie émergée de l'iceberg FHV.

L'histoire naturelle associe une incubation d'une durée moyenne de 3 à 7 jours, mais pouvant atteindre trois semaines (exemple : Ebola), accompagnée ou non de signes cliniques (formes inapparentes). L'entrée dans le tableau clinique, lorsqu'il existe, peut être brutale ou progressive avec des symptômes de type triade de Caroli (arthralgies, myalgies, céphalées) précédant une période d'état caractérisée surtout par une hyperthermie isolée (40 p. 100 des cas) accompagnée, dans un pourcentage variable de cas en fonction des virus et des épidémies, de manifestations éruptives et/ou hémorragiques, et/ou d'atteinte d'autres organes, et pouvant aussi, pour mémoire, demeurer totalement asymptomatique, le pourcentage des formes inapparentes, bénignes ou abortives étant difficile à évaluer.

L'évolution clinique immédiate est imprévisible et pourra associer diverses modalités du syndrome hémorragique, des plus banales (pétéchies, purpuras, etc.) aux plus graves (melaenas, hématémèses), et des atteintes de divers autres systèmes (cardiovasculaire, rénal, hépato-biliaire, nerveux, etc.).

A terme, le patient peut guérir ou au contraire décéder, les taux de mortalité pouvant être élevés (Ebola : 75 p. 100), ou plus modestes (Lassa : 10 p. 100). Les décès surviennent consécutivement à un choc hypovolémique par fuite plasmatique, ou encore aux hémorragies, ou enfin à une déficience polyorganique, l'ensemble des modalités physiopathologiques pouvant donner lieu à diverses associations.

Un dernier élément de définition concerne les cadres épidémiologiques des fièvres hémorragiques virales : à l'inverse de ce que l'on observe pour les étiologies non virales, on a affaire ici à des maladies qui affectent normalement essentiellement l'animal et pour lesquelles l'homme est un hôte accidentel : on parle de zoonoses ou d'anthropozoonoses (3).

LE CONTEXTE HISTORIQUE

La fièvre jaune.

On connaissait cette pathologie depuis fort longtemps avant d'en avoir isolé l'agent. Carter affirme en 1931, avec de solides arguments, que ce virus vient du continent africain même si on l'a diagnostiquée en Guadeloupe en 1635 et au Yucatan en 1648 (4,5). En fait on l'avait reconnue dès le XVIe siècle dans différents comptoirs négriers de la côte occidentale d'Afrique, d'où elle a ensemencé le continent Américain et, au retour des bateaux (via les moustiques), l'Europe jusqu'à l'Ecosse (6). A la fin du XIXe siècle, l'expansion coloniale des pays du nord vers les zones tropicales a confronté à nouveau les explorateurs aux dangers de la fièvre amarile et sur le monument au mort de Gorée, figure le nom de 22 médecins des troupes de marine françaises sur les 23 que le gouvernement français avait envoyés en mission. Les Français Emile MARCHOUX et Paul-Louis SIMOND en quittant le Sénégal dans les années trente, sont allés étudier la fièvre jaune au Brésil où l'américain Walter REED venait de découvrir le vecteur de la maladie. Les Français ont suggéré et partiellement montré (cela sera définitivement démontré plus récemment par Fontenille, cf. infra) la transmission trans-ovarienne chez les moustiques donnant ainsi une impulsion aux premières campagnes, très efficaces, de prophylaxie par destruction des vecteurs et de leurs gîtes larvaires (7).

La fièvre de la Vallée du Rift.

Elle fut considérée, après la fièvre jaune, comme un modèle de zoonose frappant surtout les moutons, le bétail en général et parfois l'homme, et mettant à nouveau en exergue le rôle des arthropodes dans la transmission (2).

La dengue.

A la fin des années trente et jusqu'à nos jours on a découvert régulièrement tous les 5 ou 10 ans de nouveaux virus responsables parfois de tableaux hémorragiques et qui tous, présentaient en outre (jusqu'au début des années soixante) la particularité d'être transmis par des arthropodes (moustiques et/ou tiques), d'où l'appellation d'arbovirus *(arthropod born virus)* (8, 9). Le problème arbovirologique majeur qui domine cette période est celui de la dengue. C'est une affection connue depuis plus de 200 ans, et, jusqu'à la

deuxième guerre mondiale, limitée à l'Amérique du Nord, l'Australie, et l'Océanie. A l'occasion des mouvements de population générés par le conflit mondial, le virus quitte le continent américain pour s'implanter en Asie, puis à la fin des années 1950, en Afrique. En fait, on ne découvrira les deux derniers des 4 sous-types viraux que dans les années 60. Le dernier quart du vingtième siècle permettra au virus d'exhiber son génie pathogène dans le domaine hémorragique comme en témoignent les 300 000 cas de Cuba avec environ 150 morts par FHV et la très forte prévalence des formes hémorragiques parmi les cas asiatiques. Au cours de cette période, à côté de la dengue qui s'étend, il faut mentionner la découverte de 3 virus qui, occasionnellement et à petite échelle géographique, génèrent des syndromes hémorragiques : il s'agit des virus d'Omsk, de Kyasianur et de chikungunya.

Les arenavirus.

A la fin des années soixante, certains tableaux d'allure originale, voire nouvelle par rapport à la fièvre jaune, de fièvres hémorragiques d'Afrique de l'ouest présentaient des aspects particuliers par rapport à ceux générés par les arbovirus. On a ainsi découvert le virus de Lassa (ce n'est pas un arbovirus) qui appartient à la famille des arenavirus (10), dont le prototype est représenté par le virus de la choriméningite lymphocytaire, lui-même ne générant pas d'hémorragies. On a montré peu à peu que les réservoirs et les vecteurs des arenavirus n'étaient plus des moustiques, mais des rongeurs. Les mêmes tableaux clinico-épidémiologiques que Lassa avaient été observés dans le Nouveau Monde à la fin des années 50 et ont continué de l'être après avec les émergences successives des fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud.

Une date importante : 1967.

En effet, et pour la première fois, un virus venu du continent africain, « véhiculé » par des singes malades importés d'Ouganda, atteignait l'Europe et infectait l'homme, générant un début de panique, sinon de terreur dans les populations caucasiennes. On le retrouvera à Marburg (Allemagne) où il infecta 31 personnes (dont 6 cas secondaires) et en tua 7, puis à Belgrade (Yougoslavie) (11-15). Cette mini épidémie européenne s'était développée chez des employés de laboratoire qui avaient manipulé les tissus ou les organes infectés de singes verts *(Cercopiteecus aethiops).* Par la suite, ce virus émergent a réémergé sur un mode sporadique en Afrique du Sud (1 cas primaire, qui est mort, et 2 cas secondaires qui ont survécu) (17, 18), ainsi qu'au Kenya où 2 personnes, un médecin et son patient, sont mortes (18, 19). La dernière réémergence du virus Marburg a été observée dans la région du Kivu, en République démocratique du Congo (ex-Zaïre). Il s'agit d'une épidémie d'ampleur considérable non terminée à la mi-2000 (20). Paradoxalement, surtout sans doute parce que l'épidémie initiale est survenue en Europe, le virus Marburg est le virus des FHV pour lequel on dispose du plus grand nombre d'informations alors qu'il s'accompagne d'un taux de mortalité moyen (25 p. 100) et que sa contagiosité est très faible, sauf pour le personnel soignant (mais ceci est retrouvé pour d'autres genres viraux responsables de FHV), et qu'au total il est un des moins fréquemment rencontrés.

En 1976 deux épidémies de FHV se déclarent en Afrique centrale.

L'agent responsable ne rappelle aucun virus connu : Ebola vient d'émerger (21,22). La première épidémie a débuté au Soudan, à Nzara, puis a gagné Maridi (23). Elle a concerné 284 malades dont 150 sont morts entre juin et novembre 1976. La deuxième s'est déclarée quelques mois après, entre août et novembre 1976 à Yambuku, Zaïre, à 800 kilomètres de Nzara, et elle a provoqué la mort de 280 personnes sur un total de 318 malades déclarés (24).

C'est l'épidémie zaïroise qui sera étudiée en premier. L'équipe des scientifiques dépêchée sur place était dirigée par Karl Johnson, alors le chef des pathogènes spéciaux du CDC d'Atlanta, et associait des médecins de l'armée ou du service de santé américains (Mc Cormick, P. Webbs), des personnels du Service de santé des armées Français (dirigés par D. Courtois), de l'Institut Pasteur (Pierre Sureau, alors directeur de l'Institut Pasteur de Bangui) et de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (Guido Van der Groën). Le virus isolé a Yambuku fut dénommé Ebola, du nom de la rivière qui traverse cette bourgade. Instruit de l'exemple de Marburg, on ne pouvait alors s'empêcher de redouter le génie évolutif de cette nouvelle maladie émergente et, de fait, on avait raison car on verra que le taux de mortalité en fut très élevé (75 p. 100) et que le virus se transmettait aux soignants, incluant des missionnaires européens (21).

En 1976 également, en Angleterre, un technicien de laboratoire fut accidentellement contaminé en manipulant des échantillons biologiques provenant d'une personne habitant au Kenya qui décéda d'une maladie dont l'étiologie était inconnue (25). Bien que ce technicien développât la maladie, il guérit et n'infecta aucune autre personne.

En juin 1977, le virus Ebola fit une quatrième apparition à Tandala, Zaïre, à 325 km de Yambuku, chez une petite fille de 9 ans. Elle mourut dans un tableau clinique typique de FHV, et aucun cas secondaire ne fut déclaré (26).

La cinquième émergence, en fait une réémergence, fut une nouvelle épidémie à Nzara, entre juillet et octobre 1979 (27). Comme en 1976, les premières personnes atteintes par le virus travaillaient dans l'usine de coton de la ville. Cette épidémie ne toucha que 34 personnes et 22 décédèrent.

Il s'ensuivit un silence épidémiologique de 15 ans pendant lesquels aucun cas d'Ebola ne fut relevé.

Le virus Ebola a été reconnu à nouveau en Côte d'Ivoire en 1994. Une femme ethnologue Suisse tomba malade quelques jours après l'autopsie d'un chimpanzé trouvé mort dans le parc national de la forêt de Taï, proche de la frontière avec le Libéria, dans un biotope similaire à celui dans lequel ont éclaté les premières épidémies, à égale distance de l'équateur (environ 5° nord) (28, 30). C'est le seul cas décrit à ce jour en Afrique de l'ouest.

La septième manifestation d'Ebola se fit à nouveau sur un mode épidémique en République Démocratique du Congo, à Kikwit, région de mines et de petite forêt située à

Tableau II - Fièvres hémorragiques virales : taxonomie, distribution géographique, transmission.

Famille (Polarité de l'ARN)	Virus	Maladie	Distribution	Mode de transmission
Arenaviridae (ARN négatif)	Lassa	Fièvre de Lassa	Afrique de l'ouest	Mastomys nataleusis
	Junin	Fièvre argentine	Argentine	Calomys laucha
	Machupo	Fièvre bolivienne	Bolivie	Calomys calosus
	Guanarito	Fièvre vénézuélienne	Venezuela	Sigmodon hispidus
	Sabia	Fièvre brésilienne	Brésil	Inconnu
Bunyaviridae (ARN négatif)	Nairovirus			
	Crimée-Congo	Fièvre hémorragique Crimée Congo	Afrique, Asie, Russie	Tiques
	Phlebovirus			
	Rift	Fièvre hémorragique de la Vallée du Rift	Afrique	Moustiques sp
	Hantavirus			
	Hantaan (et H. like : Dobrava)	Fièvre hémorragique + syndrôme rénal	Asie, Europe, Afrique, Amérique	Apodemus agrarius
	Séoul	Fièvre hémorragique + syndrôme rénal	Asis, Europe	Rattus norvegicus
	Puumala	Néphrite épidémique	Europe	Clethrionomys glareolus
	Sin nombre, etc.	Syndrômes pulmonaire	Amérique du nord	Peromiscus maniculatus
Flaviridae (ARN positif)	Virus amaril	Fièvre jaune	Afrique, Amérique du sud, Cosmo	Aedes (aegypti, furcifer, simps)
	Dengue 1, 2, 3, 4	Dengue	Afrique, Asie, Pacifique, Amérique	Aedes aegypti
	Omsk	Fièvre hémorragique d'omsk	Russie, Roumanie, Inde	Tiques
	Kyasianur	Fièvre hémorragique de la forêt de Kyasianur	Inde	Tiques
Filoviridae (ARN négatif)	Ebola (Zaïre, Soudan, Côte d'Ivoire)	Fièvre hémorragique d'Ebola humaine	Afrique	Inconnu (PNH* incriminés)
	Ebola Reston	Fièvre hémorragique d'Ebola simienne	Asie+Diffusion mondiale	PNH* incriminés
	Marburg	Fièvre hémorragique de Marburg	Afrique	PNH* incriminés

** PNH = primates non humains.*

environ 500 km au sud de Kinshasa (31). Entre janvier et juillet 1995, l'épidémie généra 315 malades et provoqua la mort de 256 personnes. Dans une ville à forte population (plus de 1 million d'habitants), où la promiscuité était propice aux contaminations inter-humaines et aux amplifications nosocomiales, l'épidémie a résisté à l'expérience des équipes internationales de prise en charge qui avaient pourtant intégré les acquis des épidémies antérieures.

Enfin, 3 épidémies d'Ebola frappèrent le Gabon : la première à Minkouka entre 1994 et 1995, la deuxième à Mayibout au début de 1996 (les deux villages de brousse sont situés au nord-est du pays) et la troisième entre 1996 et 1997 à Booué, au centre du pays (22, 32).

Il n'est pas exclu que des cas sporadiques aient pu échapper à la vigilance des autorités sanitaires des pays concernés. Mais il est néanmoins intéressant de signaler que ces 10 manifestations du virus Ebola chez l'homme ne sont survenues qu'au cours de 2 périodes d'environ 3 années chacune ; les 5 premières entre 1976 et 1979, les 5 suivantes entre 1994 et 1997. En second lieu, toutes ces émergences et réémergences sont survenues au sein d'un milieu écologique similaire de type tropical équatorial africain puisque les villes et les villages atteints sont compris à l'intérieur d'un espace géographique de plus ou moins 5° autour de l'équateur.

Ebola a été reconnu en 1989 chez des primates non humains.

Il ne s'agissait pas d'un virus tout à fait semblable à l'un des 2 types existants, mais d'un nouveau sous-type qui prit le nom de Reston, la ville américaine où il fut identifié. Les premières épidémies dues au sous-type Reston ont éclaté entre 1989 et 1990 au sein de colonies de singes macaques Cynomolgus appartenant à des centres de recherches de 3 villes des Etats-Unis, Reston dans l'état de Virginie, Austin au Texas, et en Pennsylvanie (33). Les singes importés provenaient tous du même centre de primatologie situé à Manille, aux Philippines, et ils étaient encore en quarantaine lorsque les symptômes de fièvre hémorragique sont apparus chez certains d'entre eux (33, 34). A peu près à la même période, aux Philippines, dans le centre de primatologie d'origine des singes exportés vers les Etats-Unis, on relevait 383 morts sur un total de 1 404 macaques captifs (35). Parmi les 383 animaux morts, 85 furent diagnostiqués infectés par le virus Ebola. Parce que les mesures sanitaires prises dans le centre de primatologie de Manille à l'encontre de l'épidémie n'avaient été que partiellement appliquées, plusieurs autres animaux sont morts d'infection par le virus Ebola (presque dès leur arrivée) après leur exportation à partir du même centre de Manille vers 2 centres de recherches, l'un situé à Sienne, Italie, en 1992 (36, 37) et l'autre à Austin, Texas, en 1996 (38). Toutes ces épidémies ont été dues au

virus Ebola sous-type Reston et aucune n'a jamais jusqu'à présent provoqué de maladie chez l'homme. Cependant, on a observé dans 4 cas des séroconversions (33, 39).

Pour clore ce chapitre que nous avons voulu un peu détaillé car Ebola représente un modèle idéal d'étude, indiquons que nous connaissons aujourd'hui 4 sous types distincts de virus Ebola : Zaïre, Soudan, Côte d'Ivoire et Reston ; le sous-type Gabon, dernier apparu, est en fait identique au sous-type Ebola Zaïre.

LES ACQUIS TAXONOMIQUES

Il n'a pas toujours été facile de classer les agents responsables de FHV. Il est certain que le développement des différentes techniques applicables à la virologie a contribué à clarifier le sujet.

On peut retenir que les virus en cause sont toujours des virus à acide ribonucléique (ARN), à polarité négative (sauf les flavivirus type fièvre jaune, qui sont à ARN positif, c'est à dire directement accessibles à la lecture par la machinerie cellulaire, sans traduction préalable), enveloppés et donc, en général fragiles (avec des réserves, par exemple pour le virus Ebola susceptible de survivre longtemps hors des organismes vivants), sensibles aux solvants lipidiques et à la plupart des désinfectants et/ou détergents classiques, type hypochlorite de sodium, ce qui contribue à l'efficacité des mesures prophylactiques simples limitant leur transmission d'homme à homme.

On classe aujourd'hui les différents agents des FHV au sein de quatre grandes familles de virus : les *Flaviviridae* et les *Bunyaviridae,* qui sont toutes deux rattachées aux arbovirus, les *Arenaviridae* qui sont rattachables aux *Arenavirinae* et les *Filoviridae* appartenant à l'ordre des mononégavirales.

Dans chaque famille, les espèces ou pseudo-espèces (ou sous-types) appartiennent à différents genres. Nous donnons dans le tableau II une classification simplifiée.

LES ACQUIS ACTUELS DANS LE DOMAINE DE L'EPIDEMIOLOGIE

Epidémiologie générale.

On se doit d'essayer de schématiser sinon de simplifier les données disponibles. C'est ainsi que nous proposons de distinguer trois modalités épidémiologiques.

• *Epidémiologie des arbovirus*

Il s'agit de virus qui s'entretiennent dans la nature par cycles biologiques entre des hôtes vertébrés (nous ne parlons ici bien sûr que des virus susceptibles de transmission à l'homme) par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages. Leur cycle, plus ou moins complexe, fait intervenir trois types d'acteurs: le virus (et son réservoir qui peut, à ce jour ne pas être connu dans toute sa complexité), l'arthropode vecteur et, à la fin de la chaîne épidémiologique, l'hôte vertébré. Notons qu'il existe une grande spécificité d'hôte tant en ce qui concerne les arthropodes que les vertébrés sensibles.

Les arbovirus sont presque tous des agents de zoonoses (3), mais l'homme n'est accessible au virus que s'il existe une possibilité appropriée de contacts entre lui et le virus. Ceci peut survenir lors de l'irruption de l'homme dans l'écosystème viral lors d'activités professionnelles, de chasse, de tourisme, soit l'inverse, par exemple un abattage d'arbres amenant la faune de la canopée des grandes forêts tropicales vers le sol, soit enfin via l'intervention d'insectes piqueurs amphophiles, essentiellement moustiques et tiques.

Le réservoir du virus est en principe constitué par le couple arthropode-vecteur/hôte vertébré, avec possibilité d'amplification de la biomasse virale au travers de plusieurs espèces de vertébrés (singes pour la fièvre jaune, oiseaux pour West Nile, etc.).

On peut, en raison de leurs taux de prévalence chez l'homme, mettre en exergue deux arbovirus agents de FHV : le virus de la fièvre jaune et les quatre sérotypes du virus de la dengue, responsables chaque année d'un plus grand nombre de cas mortels que l'ensemble de toutes les autres viroses hémorragiques plus médiatisées.

On doit aussi signaler le rôle très prépondérant tenu par le moustique *Aedes aegypti,* vecteur habituel mais non exclusif des ces deux arboviroses majeures, dans la transmission des viroses survenant en milieu urbain.

En fonction des niches écologiques virales, on peut distinguer plusieurs types de modalités épidémiologiques des arboviroses : cas sporadiques, flambées épidémiques selvatiques, rurales, ou urbaines, chaque type de modalité pouvant faire intervenir des arthropodes « spécialisés «.

• *Epidémiologie des fièvres hémorragiques virales non arbovirales, dont le réservoir est un rongeur*

Les FHV dues aux arenavirus sont géographiquement plus circonscrites à des environnements bien définis, en fait l'environnement du rongeur qui les transmettent. Le virus de Lassa en Afrique de l'ouest est le plus répandu, mais son taux de prévalence est très inférieur, de plusieurs logs selon les pays, à ceux de la fièvre jaune et de la dengue, l'autre grand groupe d'arenaviroses hémorragiques étant représenté par les fièvres hémorragiques virales d'Amérique du Sud (40). Nous reviendrons en détail dans le paragraphe suivant sur les ces fièvres hémorragiques qui sont une démonstration caricaturale de l'importance des facteurs favorisant les infections en épidémiologie. Le virus de Lassa est un virus dont l'importance en santé publique africaine est bien supérieure à celle d'Ebola : alors qu'Ebola, depuis son émergence a causé au total la mort d'un millier de personnes, Lassa en a tué presque 100 fois plus. Et pourtant, Ebola est plus effrayant du fait de son hypermédiatisation alors que Lassa en Afrique de l'ouest infecte 150 000 à 300 000 personnes chaque année, générant 3 000 à 5 000 décès.

Les hantaviroses sont assez ubiquitaires, non limitées aux zones tropicales où leur prévalence est faible (Colombie, Afrique, etc.), plus fréquentes à l'inverse dans les zones tempérées, voire froides (Asie, Europe du Nord, Amérique du Nord). Elles sont connues, au moins en tant qu'entités cliniques, depuis plusieurs siècles. Les Chinois, il y a plus de 1 000 ans ont su les identifier ; on les a plus tard retrouvées

parmi les acteurs de la première guerre mondiale, puis on les a reconnues dans les années cinquante lors de la guerre de Corée et, plus récemment, lors de la guerre dans les Balkans. Aux Etats-Unis, les hantavirus ont révélé, au début des années quatre vingt dix, une autre facette de leur génie morbide à travers les syndromes d'hantaviroses pulmonaires, sans hémorragies associées, liés au virus *Sin Nombre* (sans nom).

Le réservoir de virus est toujours un rongeur, sauvage ou domestique. Le rongeur présente une infection asymptomatique longtemps persistante et d'évolution non mortelle, conduisant au contraire à une abondante excrétion de virus dans la salive, les urines et les excréments. La contamination de l'homme, peu fréquente car les virus sont très fragiles, est favorisée par des conditions d'hygiène médiocres. Elle intervient lors de contacts directs avec les excréta, ou par contamination de l'air (microbrouillards ou aérosols) et/ou des aliments.

Les différentes modalités épidémiologiques peuvent être décrites pour les deux familles de virus (arenavirus et hantavirus). En fonction des écosystèmes rongeurs/virus on peut distinguer plusieurs types de modalités épidémiologiques : cas sporadiques (modalité habituelle pour l'Europe de l'ouest), flambées épidémiques (souvent verno-automnales, à deux pics), rurales ou urbaines (chaque type de modalité pouvant faire intervenir des vecteurs « spécialisés «). Les amplifications liées à la promiscuité sont la règle, qu'il s'agisse de rassemblements de populations lors de conflits (guerres, déplacements de populations, etc.), de structures villageoises peu salubres (cases autochtones, bidonvilles) avec une mention particulière pour la transmission nosocomiale dans les hôpitaux de brousse (Lassa).

• *Epidémiologie des fièvres hémorragiques virales à filovirus dont on ne connaît pas le réservoir*

Nous ne nous étendrons pas, par principe, sur ce sujet puisque qu'il suscite plus de questions qu'il n'apporte de réponses (il suscite même des hypothèses quelquefois cocasses). Il est clair que plusieurs réservoirs sont possibles si l'on considère, au sein des mononégavirales, la variété de sous-types génétiquement différents qui ont pu co-évoluer avec les écosystèmes qui les abritent.

Nous nous contenterons de signaler que, pour Ebola, et si l'on exclut les trois épidémies majeures du Soudan (Nzara/Maridi) et du Zaïre (Yambuku et Kikwitt), ainsi que pour l'épidémie initiale de Marburg, on a régulièrement noté un lien entre le cas index humain et des primates non humains (chimpanzés, gorilles, colobes, singes verts) sans que ceux-ci puissent être considérés comme étant de « vrais « réservoirs de virus puisque l'infection les tue (22,29,30,32).

Un très grand nombre d'enquêtes sérologiques a essayé de contribuer à mieux cerner le problème sans apporter d'information décisive à ce jour (41-45). Plus récemment d'autres hypothèses, au minimum très audacieuses, ont pu être formulées (46) cependant qu'aucun travail systématique ne venait compléter des données déjà anciennes mais classiques apportées par Swanepoel (47).

Facteurs favorisant la diffusion.

Nous venons d'évoquer les trois modes épidémiologiques principaux des virus responsables des FHV. Les virus circulent au naturel dans différentes populations d'arthropodes et/ou de vertébrés. En dehors des Filoviridae, de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et de Lassa pour lesquelles l'amplification nosocomiale est démontrée, il est rare de voir se transmettre ces virus directement d'homme à homme.

Tout ce qui contribuera à modifier les conditions de circulation des virus des FHV, et en particulier les changements dans l'environnement du polynome (virus + réservoir + vecteur) représentera autant de facteurs favorisant l'expression clinique des différents virus.

Selon les cas, on sera confronté au plan épidémiologique à des réémergences de maladies connues (exemple de la fièvre jaune) ou, de manière plus préoccupante, à l'émergence de pathogènes dont on ne soupçonnait pas l'existence (exemple des Filoviridae). Il convient toutefois, lorsque l'on parle de pathogènes émergents, type Ebola, de ne pas perdre de vue que l'on peut tout simplement « découvrir » des virus qui de fait existaient depuis des milliers ou des millions d'années et qui n'émergent que parce que le vingtième siècle a conduit à de drastiques changements environnementaux. Le potentiel infini des formes du vivant, incluant les plus modestes comme les micro-organismes, avait été pressenti par Charles Nicolle dans le « destin des maladies infectieuses », ce qui n'exclut pas la « création » de pathogènes réellement nouveaux par les différents mécanismes d'hybridation possible des acides nucléiques.

On peut schématiquement essayer de classer les facteurs favorisants en trois sous ensembles :

- Les circonstances permettant d'accroître les chances de contact entre l'homme et le réservoir naturel de virus. Nous avons souligné que les virus des FHV étaient plus souvent endémiques en zone tropicale et dans des grands espaces peu fréquentés par l'homme. Dans ces écosystèmes, plusieurs évènements auront un retentissement sur l'épidémiologie virale.

La déforestation qui est sous-tendue par des (pseudo ?) nécessités économiques et concerne maintenant l'Afrique et l'Amérique intertropicale avec d'importantes conséquences. Il est clair qu'elle conduit à amener vers le sol les écosystèmes fauniques d'arthropodes et de petits mammifères qui sont normalement cantonnés à la canopée. Le rôle de l'abattage des arbres a été décrit il y a longtemps pour expliquer le passage du virus amaril du cycle selvatique habituel qui exclut l'homme au cycle rural qui le concerne et, à partir de ce dernier, au cycle urbain (avec d'autres mécanismes épidémiologiques et d'autres vecteurs). La « réintroduction « du virus de la fièvre jaune dans des cycles épidémiques au Sénégal, au Nigeria, au Gabon et dans d'autres lieux au cours des quarante dernières années se conçoit en partie de cette manière. La déforestation et les pratiques des cultures sur brûlis (écobuage) est à l'origine de l'émergence de plusieurs fièvres à arenavirus d'Amérique du Sud (40). Machupo (réservoir : *Calomys callosus)* décrit en Bolivie en 1959 a réémergé en 1994 à la lisière de la forêt amazonienne et de

la pampa (région du Beni) dans des cultures alimentaires (48-51). L'exemple de Guanarito, agent de la fièvre hémorragique du Vénézuéla (réservoir : *Sigmodon hispidus)* qui a émergé en 1989 est un cas d'école du rôle de la déforestation (52, 53).

Les cataclysmes sociaux (misère, promiscuité, guerres). Les bouleversements de l'environnement liés aux cataclysmes sociaux sont connus de longue date pour de nombreuses maladies infectieuses pas seulement virales (Peste, typhus, etc.). La fièvre hémorragique de Crimée-Congo qui, habituellement, se manifeste par des cas sporadiques dans différents continents (Europe, Afrique, sénégal en particulier) (54-56), s'est manifestée de manière épidémique chez les soldats russes en 1945. Les épidémies étaient liées à une augmentation de la concentration en vecteurs (tiques) sur des « concentrations d'hommes » : champ de bataille, hôpitaux militaires et abattoirs. Récemment, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo a été décrite en Afghanistan chez les Talibans en guerre, en Arabie Saoudite (57), dans les Emirats Arabes Unis (58) et au Pakistan (59). Au total, le virus Crimée-Congo présente aujourd'hui un regain d'activité, et les révélations sur sa possible utilisation (par l'Est en période de guerre froide) à des fins de guerre biologique ont accru l'intérêt qu'on lui porte (Alibeck, communications publiques).

La guerre a également favorisé l'expression de certains *Hantaviridae.* Hantaan (réservoir *Apodemus agrarius)* a infecté les troupes des Nations Unies en Corée entre 1951 et 1953, engendrant des fièvres hémorragiques avec syndromes rénaux, cependant que Puumula avait été retrouvé chez les troupes russes et allemandes en Laponie en 1942 et, sans doute, pendant la première guerre mondiale (néphrites de guerre). Ces virus se sont plus récemment manifestés dans les troupes engagées dans les Balkans (Sarajevo, Bihac) où une pseudo espèce d'Hantaan (appelée Dobrova) a sévi.

Les mécanismes d'inflation du réservoir de virus.

Il y a plusieurs voies finales communes conduisant à une inflation virale via le réservoir.

• *Les changements dans les méthodes d'agriculture*

La pratique des cultures intensives a conduit à la multiplication des populations de rongeurs et accru une responsabilité dans l'émergence et les réémergences de fièvre à arenavirus d'Amérique du Sud (40). Un cas d'école est représenté par le virus Junin (fièvre hémorragique virale d'Argentine) transmis par Calomys laucha et Calomys musculinus qui affectionnent les champs de maïs et de blé ayant remplacé la pampa à l'ouest de Buenos-Aires (60). Depuis 1958, il ne se passe guère d'année sans épidémie. Celles-ci sont encore favorisées par l'utilisation de moissonneuses-batteuses-lieuses générant des aérosols d'urines et de sang de rongeurs broyés lors des récoltes et qui infectent les ouvriers agricoles (61-64).

• *Les collections d'eau artificielles*

Qu'il s'agisse du développement de barrages et/ou des méthodes d'irrigation (subséquentes ou non), ces moyens techniques et ces technologies nécessaires au développement économique sont corrélés à une énorme inflation d'arthropodes, mais aussi de rongeurs, de mollusques, etc. et partant, déséquilibrant les rapports sujet réceptif/vecteur et/ou réservoir. On peut citer par exemple, de conséquences délétères de cette nouvelle gestion de l'eau les épidémies de fièvre de la Vallée du Rift en Egypte (1977) et en Mauritanie (1987).

Amplification par les acteurs des systèmes de santé.

Dans les pays en voie de développement, la gestion de la santé, qu'il s'agisse de soins ou de la distribution de produits pharmaceutiques et/ou biologiques, comporte des opérations à risque de création ou d'amplification d'infections nosocomiales, entre autres via la création d'hôpitaux calqués sur les modèles du Nord que l'on sait mal gérer, au détriment des structures de soins de santé primaires que recommande l'OMS. Et les conséquences délétères du progrès et du développement mal maîtrisés peuvent être nombreuses et graves en ces domaines.

• *L'industrie pharmaceutique, les exportations, les évacuations sanitaires*

On se rappellera l'utilisation des reins de singes importés d'Ouganda, à l'origine des épidémies de Marburg. On se rappellera aussi l'origine d'Ebola Reston (importation de singes pour la recherche médicale, sans les garanties acceptées que doivent présenter les éleveurs dans les pays industrialisés). On se souviendra enfin de l'exportation, via un malade, d'Ebola du Gabon vers l'Afrique du Sud (22, 32)

• *Transmissions nosocomiales*

A Lassa (Nigeria 1969), une volontaire américaine du *Peace-Corps* tomba malade, infectée par le virus de Lassa et mourut, après avoir infecté 2 infirmières, dont l'une des deux mourut également (10). Des enquêtes épidémiologiques montrèrent ultérieurement que, dans cet hôpital, 17 des 25 personnes séro-positives pour Lassa, et donc infectées, avaient partagé la chambre de la *Peace-Corps* décédée. D'une manière générale, l'épidémiologie de Lassa est largement influencée par l'écosystème dans lequel elle se développe, avec une gravité particulière en milieu hospitalier, par rapport au milieu rural, témoignant de l'importance des amplifications nosocomiales (65, 66). Lors des épidémies d'Ebola en 1976, la transmission nosocomiale a pu être retenue pour 85 des 318 cas de Yambuku. Pour les épidémies gabonaises d'Ebola de 1995 à 1996, le rôle de la transmission nosocomiale est parfaitement démontré, qu'il s'agisse d'actes médicaux ou de l'intervention de tradi-praticiens (en fait des sorciers appelés *ngangas* au Gabon) (22, 32).

LES PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES

Nous ne revenons pas sur la globale «unicité» des tableaux cliniques, mais plutôt sur quelques aspects plus particuliers de chacun des cadres nosographiques, en ayant toujours présent à l'esprit que seul le laboratoire permet de poser avec certitude un diagnostic étiologique précis.

Le tableau commun.

Les formes inapparentes ont des taux de prévalence dans tous les cas beaucoup plus élevés (quoique sûrement variables en fonction des virus) que ceux des formes symptomatiques, de l'ordre d'une forme apparente pour 10 à 100 formes inapparentes.

Soulignons que si la fièvre est le dénominateur commun, les symptômes d'hémorragie peuvent manquer, ou être très discrets (dengue). Ils doivent donc être soigneusement recherchés par le clinicien. Ceci peut faire errer le diagnostic positif en face de l'émergence d'un cas qui demeurera isolé (sporadique), ou encore en tout début d'épidémie.

Les formes cliniques selon l'étiologie.

• *La fièvre jaune*

Elle est assez caractéristique dans sa forme typique d'hépatonéphrite hémorragique ou typhus amaril. Le début d'une extrême soudaineté anéantit les forces du malade qui développe tous les signes d'un syndrome infectieux très sévère. En peu de temps, il prend le masque amaril associant faciès vultueux, conjonctives injectées et œdème facial ; les urines sont rares et foncées. Cette phase dure de quelques heures à trois jours, puis on observe une rémission trompeuse, le «mieux de la mort». La phase jaune débute alors avec troubles digestifs (haleine fétide ou foetor hepaticus, vomissements, douleurs), ictère cutanéo-muqueux franc, diurèse diminuée associée à une protéinurue massive et syndrome hémorragique plus ou moins généralisé (classique vomito negro). La mort peut survenir, dans 20 p. 100 des cas, au bout de quatre à 10 jours (on peut même observer des formes suraiguës) par coma hépatique et/ou urémique, mais dans 80p. 100 des cas, la guérison sans séquelle survient, souvent suivie d'une longue convalescence.

• *La dengue*

Il est classique de dire qu'elle débute par un syndrome infectieux majeur avec un coup de barre lombaire (le mot espagnol denguero, origine du nom de la maladie, se traduit par guindé). On retrouve une évolution biphasique avec un répit de quelques heures à quelques jours précédant l'apparition d'un exanthème maculeux d'évolution centripète. C'est au cours de cette troisième période que peuvent survenir des manifestations hémorragiques, en particulier dans les formes du Sud-Est Asiatique, d'Océanie et, depuis une vingtaine d'années, d'Amérique du Sud. Les formes hémorragiques concernent surtout les enfants et les adolescents, leur létalité peut atteindre 0,1 p. 100 (Gabon) à 5 p. 100 (Viêt-Nam), selon les épidémies.

• *Les fièvres hémorragiques de la Forêt de Kyasanur (Inde) et d'Omsk (Russie)*

Elles débutent elles aussi brutalement et très vite apparaissent des hémorragies à la fois cutanées mais surtout muqueuses. L'évolution est mortelle par collapsus lié aux fuites plasmatiques dans 1 p. 100 à 10 p. 100 des cas.

• *La fièvre de la Vallée du Rift*

Elle rappelle beaucoup la grippe banale, avec le «V grippal». L'atteinte oculaire est évocatrice : baisse de l'acuité visuelle, voire cécité, provisoire et parfois définitive. Les complications neurologiques sont d'apparition retardée par rapport au syndrome fébrile. Quant aux hémorragies, elles sont rares, mais parfois mortelles.

• *Les phléboviroses et les fièvres hémorragiques avec syndromes rénaux*

Le virus en cause conditionne la gravité du syndrome clinique et de l'évolution. Les formes européennes (Puumala, Dobrovna, etc.) sont presque toujours bénignes et paucisymptomatiques, bien qu'on ait pu décrire un très faible pourcentage de cas avec évolution fatale (inférieur à 0,5 p. 100). A l'inverse, les formes asiatiques sont cliniquement sévères et grevées d'une forte létalité (5 p. 100 en Corée et 15 p. 100 en Chine avec le virus Hantaan). Dans sa forme achevée, la maladie débute par un syndrome pseudo-grippal avec d'emblée un purpura pétéchial et, plus rarement, mais très évocatrice, une myopie aiguë. Au cinquième jour apparaissent des signes de choc, une majoration des signes hémorragiques et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique à régression spontanée en cas de guérison, mais accompagnée d'une polyurie longtemps persistante.

• *Les arenaviroses et la fièvre de Lassa*

Les arenaviroses sont assez protéiformes. Dans certaines zones endémiques, Lassa est responsable de 15 p. 100 des hospitalisations hospitalières, autant que le paludisme ou la fièvre typhoïde (65,66).

Ici, le début est plutôt insidieux : un petit syndrome grippal accompagné d'une conjonctivite et d'un œdème de la face. En zone d'endémie, on pense au diagnostic lorsque sont associées aux signes précédents une angine purulente et une protéinurie. A la fin de la première semaine, le tableau se complète : on peut voir fréquemment apparaître des hémorragies, mais volontiers sur un mode mineur, et au décours de l'évolution, d'autres signes de localisation : uvéite(s), atteinte(s) cochléaire(s) avec surdité prolongée (parfois toute une année), voire définitive, uni ou bilatérale, très évocatrice, orchite(s), péricardite. L'évolution habituelle est la guérison, mais la mort par choc hypovolémique peut survenir en 7 à 15 jours chez 0,5 p. 100 à 1 p. 100 des cas de brousse, contre 15 p. 100 à 20 p. 100 pour les sujets hospitalisés (pathologie nosocomiale). Signalons la gravité de la fièvre de Lassa en fin de grossesse, avec 70 p. 100 de mortalité au troisième trimestre de grossesse.

• *Les filoviroses et Ebola*

Le tableau clinique, lorsqu'il existe, est volontiers préoccupant : une fièvre élevée d'apparition brutale l'inaugure, associée à une asthénie très intense terrassant le malade. Chez 75 p. 100 des patients, on retrouve une diarrhée dont l'aspect particulier est très évocateur : au Gabon on parlait de diarrhée rouge. En fait, il s'agit de selles afécales liquides ou sirupeuses marron gris, ou rouge, dans lesquelles flottent des particules noirâtres ou brun-rouge sombre, de petite taille, évoquant des grains de riz aplatis, assez inégaux en taille, en

suspension facile lors de l'agitation. Le syndrome hémorragique apparaît à la fin de la première semaine dans un tiers des cas. Les signes d'atteintes des nerfs crâniens et surtout l'obnubilation, qui se traduit par un regard très vague, peu concerné par l'événement morbide, sont très évocateurs de même que le hoquet, presque pathognomoniquen annonçant toujours une évolution mortelle en quelques heures ou quelques jours. D'autres signes peuvent être observés : odynophagie, toux, symptômes ORL. La guérison (25 p. 100 des cas environ en fonction des épidémies) est une issue plus rare que le décès consécutif à un choc hypovolémique accompagné (ou non) d'hémorragies diffuses.

QUELQUES ACQUIS DANS LA COMPREHENSION DES RELATIONS ENTRE LA BIOLOGIE VIRALE ET CERTAINES DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES OU EPIDEMIOLOGIQUES

Nous ne pouvons pas, dans le cadre de cette revue aborder, la somme des connaissances actuelles. Nous essaierons au travers de quelques exemples d'inviter le lecteur intéressé à mieux investiguer le sujet s'il le souhaite, à la lumière des références bibliographiques.

Quelques données sur les arbovirus.

• *Dengue*

L'entité dengue est connue depuis plus de 2 siècles en Amérique du Nord, en particulier dans la région de Philadelphie (67), mais les deux derniers sérotypes viraux (Dengue 3 et 4) n'ont été individualisés qu'en 1960 en Asie par W.M. Hammon et Coll. (68). L'étude moléculaire des quatre sérotypes a permis de comprendre pourquoi les types 2 et 3 apparaissent plus pathogènes que les types 1 et 4, encore que chacun des quatre puisse être impliqué dans des formes sévères ou mortelles. Quel que soit le virus, l'infection confère une immunité durable homotypique, mais non hétérotypique. Dans la pathogénèse des syndromes hémorragiques, le rôle des déviations de l'immunité cellulaire médiée par des anticorps (ADCC) n'a pas de substratum moléculaire suffisant pour qu'elle soit totalement acceptée (69). L'acquis nouveau en matière de dengue est la diffusion massive des quatre sérotypes au continent asiatique (liée aux mouvements de troupes de la seconde guerre mondiale introduisant des sujets non immunisés), et au continent Sud Américain (diffusion liée à la dissémination d'Aedes aegypti consécutive à l'arrêt des campagnes de désinsectisation à visée prophylactique de la fièvre jaune) (69, 70).

• *Fièvre jaune*

En Afrique, les grandes épidémies de fièvre jaune ne se sont déroulées que dans l'ouest du continent. L'explication tient au fait qu'il existe deux grands topotypes (types géographiques) de virus amaril (Afrique de l'ouest et Afrique de l'est), naturellement séparés géographiquement par les montagnes du Cameroun, ayant évolué chacun pour leur propre compte, avec des vecteurs spécifiques (71). Alors qu'en Afrique de l'ouest, le vecteur usuel en milieu urbain est *Aedes aegypti,* le cycle de Haddow de la fièvre jaune en Afrique de l'est fait intervenir *Aedes bromeliae* (72) et ceci explique qu'il n'y ait pas ici d'épidémies urbaines, mais seulement rurales. En Amérique du sud, le virus amaril se comporte au plan épidémiologique comme en Afrique de l'ouest (exemple de la forte mortalité par fièvre jaune lors du percement du canal de Panama). La démonstration de l'identité des topotypes Afrique de l'ouest/Amérique du sud a été apportée par l'équipe de Gubler (73). Il est important de noter que sur une étude de 20 ans (1976-1996), toutes les épidémies ont coïncidé avec une très forte amplification du cycle sauvage. On possède ainsi en surveillant le cycle sauvage un moyen de prévenir les réémergences, et d'inviter les autorités de santé à vacciner les zones rurales pour protéger les villes (74). La transmission trans-ovarienne du virus chez *Aedes aegypti* accélère la transmission dans les foyers et pérennise le virus d'une année à l'autre (75).

Acquis sur les hantavirus.

L'étude sur les hantavirus a beaucoup apporté à la connaissance de divers mécanismes moléculaires dont certains peuvent contribuer à l'explication de l'émergence de nouveaux agents infectieux (76).

Une première remarque concerne le concept d'infection persistante tel qu'il a été démontré dans le modèle arenavirus : tous les modèles animaux publiés montrent que si l'infection du réservoir et l'excrétion des *Hantaviridae* sont prolongées, on arrive en quelques mois à une phase muette où il est impossible de réisoler le virus.

De nombreuses espèces animales peuvent être infectées par le virus d'une « autre espèce ». Dans ces cas, l'animal développera seulement des anticorps à la suite d'une infection abortive (impasse dans le cycle de transmission virale). Le phénomène est compliqué par le fait que seul l'homme développe des signes cliniques.

Le génome segmenté des Hantavirus a évolué en utilisant 3 mécanismes : les mutations, le réassortiment de segments de génome entre deux hantavirus voisins et la recombinaison génétique, ce dernier mécanisme étant très rare chez les virus à ARN négatif. Les mutations sont de 3 types possibles : ponctuelles, insertions et délétions. Lorsque l'on construit des arbres phylogéniques à partir du segment L du génome des genres Bunyavirus, Phlebovirus, Tospovirus et Nairovirus, on démontre l'existence d'un ancêtre commun aux bunya, phlebo et tospo virus, cependant que les Hantavirus semblent avoir une origine distincte. Le réassortiment génétique concerne des virus très proches : ceci a été observé d'une manière inattendue pour le virus Sin Nombre. On rappelle que ce virus a émergé en 1993 aux Etats-Unis et qu'il ne donne pas de manifestations hémorragiques, mais seulement de graves syndromes pulmonaires (77-80). La recombinaison, phénomène rare chez les virus à ARN négatif, a été démontrée par l'étude du segment S d'un virus émergent européen, le virus Tula (réservoir *Microtus,* écosystème et niche écologique en Russie, Slovaquie et Moravie) (81).

Les modèles Hantavirus sont une démonstration de la co-évolution Darwinienne rongeurs-virus. Chacun des 3 grands groupes de virus est transmis par un réservoir bien défini, les *Murinae* pour Hanta Dobrava et Séoul, les *Arvicolinae* pour Oumala et Touna et les *Sigmondontinae* pour les virus américains.

Des facteurs de prédisposition génétique liés à l'haplotype HLA semblent jouer un rôle essentiel dans la pathogénicité même si le(s) récepteur(s) cellulaire(s) a(ont) un rôle déterminant comme on a pu le démontrer avec le virus Sin Nombre qui utilise les intégrines β3 (82).

Quelques leçons tirées des arenavirus.

Les arenavirus dont le modèle moléculaire est représenté par le virus de la choriméningite lymphocytaire et le modèle de maladie humaine par la fièvre de Lassa, ont la particularité biologique d'être véhiculés par des rongeurs qui, une fois infectés, excrètent le virus toute leur vie : ceci explique les taux de prévalence généralement très élevés de ce type d'infection par rapport aux autres fièvres hémorragiques.

Un deuxième fait important démontré avec Lassa, aussi bien au cours de l'infection humaine qu'expérimentalement chez les primates non humains, est la réponse humorale principalement dirigée contre la nucléoprotéine virale malgré l'excrétion de quantités autrement plus importantes de glycoprotéines antigéniques (Ag GP). Ceci rappelle la réponse au virus Ebola. Les anticorps anti-GP ne sont pas neutralisants. A l'inverse, une protection contre le virus Lassa peut être obtenue après vaccination par la glycoprotéine recombinante : cette protection est indépendante des anticorps et est très certainement liée à la réponse immune cellulaire (83, 84).

Leçons particulières tirées d'Ebola.

Notre équipe du Centre International de Recherches Médicales de Franceville, au Gabon, s'est trouvée confrontée, au plan scientifique, à 3 épidémies successives d'Ebola, ce qui nous a permis d'effectuer de fructueuses observations.

L'infection asymptomatique, simultanée à la réplication du virus, peut survenir chez l'homme. Elle ne résulte pas de mutations virales, car le génome viral reste remarquablement conservé, à des mutations ponctuelles prés, et car il n'existe pas non plus de différences génétiques entre les sujets symptomatiques et asymptomatiques. Cette infection asymptomatique est liée à la genèse d'une très forte réponse inflammatoire survenant dès le début du processus infectieux (83).

Le type de réponse immune est directement à l'origine de l'évolution de la maladie vers la mort ou la guérison. Chez les survivants, on observe un relargage très précoce et transitoire de cytokines inflammatoires (interleukine 1β, interleukine 6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), associé à des béta-chémokines (macrophages inflammatory protein-1 alpha et 1 béta). Ces sécrétions initiales sont immédiatement suivies du relargage dans la circulation du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (IL-1 RA) et de récepteurs solubles pour le TNF-α (sTNF-α-R) ainsi que des récepteurs solubles pour l'interleukine 6. Ce relargage dure jusqu'à la fin de la période symptomatique et même jusqu'à 3 semaines pendant la convalescence. Dans le cas d'une évolution fatale, on ne détecte pas cette réponse inflammatoire précoce. On retrouve des taux modérés de TNF-α suivis, dans les jours qui précèdent la mort, d'une hypersécrétion d'interleukine 10, d'IL-1 RA, et de sTNF-α-R. Il existe des signes simultanés d'hyperactivation massive du système monocyte/macrophage, principale cible du virus Ebola, comme le démontrent des taux très élevés de néoptérine. Concomitamment se développent des phénomènes d'apoptose massive (84). La clearence antigénique et la réponse immunitaire humorale sont corrélées aux phénomènes décrits ci-dessus, le rôle majeur étant dévolu aux anticorps anti-nucléoprotéines par rapport aux anticorps anti-GP (84, 85).

Le diagnostic très précoce du cas index et des premiers nouveaux cas d'infection à virus Ebola est largement favorisé par l'utilisation possible, en Afrique même, d'une technique de RT-PCR comme notre équipe l'a démontré au Gabon. Il suffit de disposer d'une équipe entraînée, ce qui limite au maximum les risques de faux positifs pour une méthode dont la sensibilité est de 100 p. 100 (supérieure à toute autre méthode de diagnostic) (86).

LE DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Diagnostic direct : démonstration de la présence de tout ou partie du virus dans l'échantillon.

• *Inoculation de systèmes vivants*

On notera que pour le diagnostic direct, il faut du sang total (fraîchement prélevé) ou du sérum (conservé à + 4°C ou - 70°C) ou, en fonction des cas, d'autres liquides biologiques (LCR, liquides de ponctions, etc.) toujours fraîchement prélevés. On peut inoculer aux fins de cultures, le terme escompté dans chaque cas étant l'isolement de la souche et son identification. On choisira en fonction des cas un ou plusieurs types de systèmes : (i) souriceaux nouveau-nés (âgés de moins de 48h), inoculés essentiellement par voie intra cérébrale. On les examinera deux fois par jour pendant 15 jours d'examen, on effectuera aussi des passages aveugles. L'atteinte du souriceau est patente s'il y a un virus : apathie, limitation des mouvements, monoplégies, disparition (la mère dévore les souriceaux trop malades). Il faut alors prélever les cerveaux, faire des subcultures sur d'autres souriceaux et traiter de manière appropriée les cerveaux déjà prélevés pour extraire l'antigène en vue de l'identification du virus par utilisation des panels de réactifs (dont des anticorps de spécificité connue); (ii) lignées cellulaires continues, de vertébré (Vero, Vero E6, LLCMK2), de moustique (C6/36, Mos61); (iii) moustiques d'élevage (Toxorhynchites ou Aedes), inoculés par voie intrathoracique.

• *Caractérisation d'éléments viraux*

Soit le virus total à partir des systèmes ensemencés ou des liquides biologiques comme le plasma, soit des fragments viraux par antigène capture de ceux ci dans le sérum. La PCR associée à l'hybridation génétique est une technique de choix, mais elle est facilement grevée par des faux positifs.

Diagnostic indirect, rétrospectif.

Les problèmes à résoudre au préalable et/ou à gérer *a posteriori.* Deux sérums sont nécessaires, prélevés à au moins 7 jours d'intervalle, le mieux étanr 15 jours d'intervalle. Il faut pratiquer les réactions sérologiques si possible au cours de la même séance, dans le même laboratoire et en utilisant les mêmes réactifs. Pour être significatif, le résultat doit révéler une hausse du taux des anticorps d'au moins deux dilutions, soit être multiplié par 4 au minimum. Il faudra savoir se méfier de certaines réactions croisées à l'intérieur de familles virales partageant certains motifs antigéniques (Flavivirus par exemple : fièvre jaune, 4 types de dengue, etc.). Ce sont toujours des technologies assez lourdes, en dehors de l'ELISA qui est en général simple.

Les méthodes classiques sont très diversifiées. Elles comprennent diverses techniques immunoenzymatiques, l'inhibition de l'hémaglutination, la fixation du complément, les séroneutralisations sur plaques de cultures cellulaires ou sur animaux, la réduction des plages de culture cellulaire (révélées par coloration ou par immunofluorescence).

Les méthodes modernes. Elles comprennent la détection des IgM spécifiques en ELISA et la détection des IgG spécifiques en dot-ELISA. Par rapport aux méthodes classiques, les avantages sont la rapidité (4h), la spécificité au sein du groupe (IgM), la sensibilité, la réalisation sur un seul prélèvement et l'applicabilité sur le terrain. En revanche, ces méthodes modernes n'apportent pas de certitude absolue, ne sont positives qu'en fin de première semaine et révèlent des IgM non spécifiques pour les sérotypes dengue, surtout en infection secondaire.

A PROPOS DES TRAITEMENTS

Les traitements symptomatiques.

Dans la majorité des cas, les malades des zones tropicales, volontiers placés dans des situations de précarité de soins, ne disposent que de traitements symptomatiques pour faire face aux différentes infections. Ces traitements sont surtout représentés par des solutés de réhydratation et, si nécessaire, des traitements du choc hypovolémique.

Les traitements spécifiques.

Au plan général, les traitements spécifiques des agents viraux responsables des fièvres hémorragiques sont à ce jour, a quelques exceptions près, assez décevants au plan de l'efficacité.

La ribavirine est un médicament très efficace dans le traitement de la fièvre de Lassa comme l'a montré Mc Cormick il y a plus de 15 ans, en Sierra Leone en particulier (87). Selon les travaux de Tignor, puis de Fisher-Hoch associée à Mc Cormick, ce médicament est également actif, à un degré moindre cependant, sur le virus Crimée-Congo (88, 89).

Les transfusions de sérums de convalescents ont été utilisées, mais à l'inverse de Muyembe Tamfun (comm. pers.) qui en fut l'initiateur dans le cadre d'Ebola, nous ne les recommandons pas, pour des raisons de physiopathologie exposées plus haut (ces sérums contenant seulement, au début de la convalescence au moins, des anticorps en général non neutralisants).

LES MESURES PROPHYLACTIQUES

La prophylaxie active : les vaccinations.

Certaines, comme la vaccination anti-amarile, sont usuelles et très efficaces. C'est à Peltier, Durieux, Jonchères et Arquié, en 1937, chercheurs des anciens Instituts Pasteur d'Outre-Mer (IPOMS), que l'on doit la mise à disposition du public du vaccin contre la fièvre jaune dit *French Neurotropic Virus,* applicable par scarification seule ou en association avec le vaccin antivariolique (90). Ce vaccin a permis d'éradiquer en peu de temps la fièvre jaune de l'ensemble des territoires francophones d'Afrique. L'institut Pasteur de Dakar fut un pionnier pour ce qui concerne cette vaccination qui générait, hélas, de rares encéphalites, et celle qui la remplaça, le vaccin 17 D développé à partir de la souche ASIBI par Theiler en 1938 (91). Outre ceux des inventeurs, les noms de Bres, Chambon, Barme (père de la thermostabilité du vaccin), Digoutte et Saluzzo sont attachés au développement et au maintien de la vaccination antiamarile en Afrique, trop tôt abandonnée par les responsables actuels de la santé publique, ce qui a conduit à la réémergence du virus avec son cortège de morts évitables qui se chiffre chaque année par milliers, en particulier dans certains pays d'Afrique de l'ouest mais surtout au Nigeria.

Certaines vaccinations sont efficaces, mais à indication limitée : fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Crimée Congo, fièvre hémorragique d'Argentine, fièvre de Lassa. L'importance de la fièvre de Lassa en santé publique a conduit à développer une recherche vaccinale. Certes, nous disposons déjà de résultats prometteurs, mais le chemin reste long avant d'avoir à disposition un vaccin satisfaisant, même si la technologie des *recombinants vaccine* a permis d'immuniser le cobaye (92, 93). L'immunisation contre le virus Crimée Congo demeure encore au stade expérimental car le marché de ce type de vaccin est très limité et n'intéresse que très peu les industriels. On a pu atténuer la virulence du virus Junin, responsable de la fièvre hémorragique d'Argentine, et une voie vers une vaccination utilisable à grande échelle s'est ouverte (94).

Certaines restent à imaginer. Dans le cas de la fièvre Ebola, la plupart des différentes tentatives d'induction d'une protection de type immunologique, active ou passive, se sont soldées par des échecs, qu'il s'agisse des plasmides DNA, de transferts directs de gênes par voie intramusculaire, ou de protéines purifiées. On a récemment obtenu une protection contre les effets létaux du virus Ebola chez le cobaye en associant des motifs codant pour les glycoprotéines GP et GPs responsables du déclenchement d'une réponse humorale et d'une réponse en cellules T spécifiques (95).

Prophylaxie passive : les mesures de protection.

Le détail de ces mesures revêt la plupart du temps des aspects non spécifiques des fièvres hémorragiques virales. Ces mesures sont largement connues et diffusées dans le cadre de la prophylaxie de nombreuses autres maladies virales. Nous ne donnerons donc que quelques grandes lignes assorties de références.

• Les risques liés à l'exportation de malades dans les pays du nord

Les transferts de malades à partir du lieu d'épidémie sont à éviter : si on en décide, on disposera le malade si possible en bulle d'isolement (type Vickers). Une fois arrivés dans les hôpitaux équipés, les malades seront isolés en chambre à pression négative, si de telles chambres existent, et au minimum dans une chambre protégée par un sas d'entrée dans lequel on échangera ses vêtements usuels contre du matériel jetable qui ne sortira de ce sas qu'après immersion dans des solutions appropriées (96).

Les sujets contacts doivent être classés par niveaux de risque : (i) risque faible : c'est le cas d'un compagnon de voyage dans un aéronef. Aucune surveillance particulière n'est nécessaire si le contact s'est limité à la vicinalité (sinon, on tombe dans le risque modéré) ; (ii) risque modéré : famille, personnel soignant, personnel ayant vécu dans le même écosystème que le malade. On effectuera un examen médical hebdomadaire et une auto-surveillance quotidienne de l'apparition éventuelle de symptômes dont l'impétrant aura été instruit, ceci pendant 21 jours révolus ; (iii) risque élevé : c'est le cas d'un sujet qui a eu un contact muqueux, qui s'est blessé, qui a reçu une injection ou qui s'est contaminé au laboratoire avec des produits pathologiques. La surveillance est ici quotidienne et médicalisée chez un sujet si possible isolé dans une enceinte avec sas.

• Les risques liés aux situations épidémiques sur le terrain

Il faut mettre en œuvre des mesures simples de protection qui associent l'isolement des patients malades et les contacts à risque élevé (les 2 groupes étant séparés les uns des autres) ; le port de tenues et de dispositifs de protection appropriés avec, au minimum, en matériel jetable : des charlottes, des gants, des masques en cellulose, des blouses ou surblouses de papier ; des bottes de caoutchouc à tremper dans des solutions d'hypochlorite au sortir du lieu d'isolement ; le recueil des déchets dans des poubelles permettant l'incinération ultérieure. Dans tous les cas, les solutions désinfectantes sont à base d'hypochlorite, facilement disponible tant dans les hôpitaux du Nord qu'en brousses africaines ou sud-américaines, aux dilutions suivantes : 0,02 p. 100 pour la peau non protégée, 0,2 p. 100 pour l'environnement des malades, les sols, les paillasses et 2 p. 100 pour les cadavres qui seront mis en sac fermé et rapidement enterrés sans toilette mortuaire.

• Les risques pour les travailleurs en laboratoire

Les personnels travaillant avec les prélèvements en provenance de pays à risque d'infections à *Filoviridae* doivent faire preuve d'une grande circonspection dans leur manipulation s'ils ne disposent pas de structures de type BSL4, dites à pression négative et à filtration absolue par filtres HEPA, et ne pas hésiter à confier leurs prélèvements aux laboratoires disposant de celles-ci (97, 98). Il y en a trois actuellement en France, à l'Institut Pasteur de Paris, au Centre de Recherches du Service de Santé des Armées de Grenoble/La Tronche et à la Fondation Marcel Mérieux à Lyon. Pour ces structures spécialisées, les conditions de travail sont également très codifiées.

Les personnels manipulant des primates non humains doivent suivre aujourd'hui des procédures très précises et parfaitement codifiées (99).

CONCLUSION

Beaucoup de fièvres hémorragiques virales représentent des exemples pertinents de ce que l'on appelle aujourd'hui des maladies émergentes ou réémergentes. Il convient d'étudier ces maladies dans un contexte pluridisciplinaire associant les investigations de l'écosystème où elles surviennent en même temps que l'agent pathogène proprement dit et que le sujet réceptif. On peut envisager divers scénarii pour l'avenir des genres viraux considérés dans cet article, et en particulier des pathogènes émergents dont la diversité est toujours susceptible d'accroissement. A propos d'Ebola, Kilbourne avait parlé d'*ultimate pathogen* (100). Ce ne fut pourtant pas le dernier, puisqu'il fut suivi de Sin Nombre.

On peut imaginer leur disparition : c'est le moins probable compte tenu de l'extrême diversité des niches écologiques potentielles situées dans les immenses forêts tropicales. On peut aussi imaginer des émergences itératives, ou des réémergences (comme nous l'avons observé avec Ebola et la fièvre jaune). Les mêmes mécanismes moléculaires que ceux que nous avons évoqués à propos des phlébovirus peuvent aboutir à la création de nouveaux mico-organismes, à leur tour soumis à des pressions de sélection de type Darwinien susceptibles de modifier encore leur génie évolutif. Pour finir, on peut imaginer que nos insuffisances techniques (mauvaise gestion de la politique de santé accroissant les risques nosocomiaux) et, pire, nos perversions comme nous les avons vues se profiler dans des préparatifs de guerre biologique (par exemple dans la guerre du Golfe) accroissent encore les menaces que font peser sur l'avenir les agents des fièvres hémorragiques virales.

REFERENCES

1 - MATHIS C., SELLARDS A.W., LAIGRET J. - Sensibilité du *Macacus rhesus* au virus de la fièvre jaune. *C. R. Acad. Sci. Paris ;* 1928 ; **186** : 604-606.

2 - DAUBNEY R., HUDSON J.R., GARNHAM P.C. - Enzootic hepatitis or Rift Valley Fever. An underscribed virus disease of sheep, cattle an man from East Africa. *J. Pathol. Bacteriol.* 1931 ; **34** : 545-579.

3 - ELOIT M. - Anthropozoonose : la barrière d'espèces. *Med. Trop.* 1999 ; **59** : 435-441.

4 - CHASTEL C. - Virus et civilisations. *Med. Trop.* 1999 ; **59** : 425-429.

5 - CARTER H.R. - Yellow fever. In « WILLIAM R. - An epidemiological and historical study of its place or origin ». Wilking ed, Baltimore, 1931, pp 34-36.

6 - CHASTEL C. - Les origines de la fièvre jaune. *Med. Trop.* 1998 ;**58** : S59-S66.

7 - DIGOUTTE J-P. - Une arbovirose d'actualité : la fièvre jaune, son histoire naturelle face à une fièvre hémorragique, la fièvre de la vallée du Rift. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1999 ; **92** : 343-348.

8 - CHIPPAUX A. - Les arbovirus (arthropod-borne viruses). In «EYQUEM, J.ALOUF A., MONTAGNIER. L.- Traité de microbiologie clinique». Piccin ed., Padova, Italie, 1998, pp 639-658.

9 - SHOPE R.E. - Emergence of arboviral diseases following ecological modifications : epidemiological consequences. In « SALUZZO J.F., DODET B. - Factors in the emergence of Arbovirus diseases». Elsevier ed., Paris, 1997, pp 19-22.

10 - BUCKLEY S.M., CASALS J., DOWNS W.G. - Isolation and antigenic characterization of Lassa virus. *Nature* 1970 ; **227** : 174.

11 - SMITH C.E., SIMPSON D.I., BOWEN E.T. - Fatal human disease from vervet monkeys. *Lancet* 1967 ; **ii** : 1119-1121.

12 - MARTINI G.A., SIEGERT R. - Marburg virus disease. Springer ed., New York, 1971.

13 - MARTINI G.A. - Marburg agent disease in man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1969 ; **63** : 295-302.

14 - SIEGERT R., SHU H.L., SLENCZKA W. et Coll. - Zur Aetiologie einer unbekannten von Affen ansgegangen menschlichen Infektionskrankheit. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1967 ; **92** : 2341-2343.

15 - SIMPSON D.I. - Marburg virus : a review of laboratory studies. Balnaer and Beveridge ed., Munksgaard, Copenhagen, 1970.

16 - GEAR J.S., CASSEL G.A., GEAR A.J. et Coll. - Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br. Med. J.* 1975 ; **4** : 489-493.

17 - CONRAD J.L., ISAACSON M., SMITH E.B. et Coll. - Epidemiologic investigation of Marburg virus disease, Southern Africa 1975. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1978 ; **27** : 1210-1215.

18 - SMITH D.H., JOHNSON B.K., ISAACSON M. et Coll. - Marburg virus disease in Kenya. *Lancet* 1982 ; **i** : 816-820.

19 - JOHNSON E.D., JOHNSON B.K., SILVERSTEIN D. et Coll. - Characterization of a new Marburg virus isolsted from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch. Virol. Suppl.* 1996 ; **11** :101-114.

20 - BERTHERAT E., TALARMIN A., ZELLER H. - République démocratique du Congo. Entre guerre civile et virus Marburg. *Med. Trop.* 1999 ; **59** : 201-204.

21 - MURPHY F.A., PETERS C.J. - Ebola virus : where does it come from and where is it going. 375-410 (150 Références) In « Emerging Infections ». Academic Press ed., New York, 1998.

22 - GEORGES A.J., BAIZE S., LEROY E.M., GEORGES-COURBOT M.C. - Virus Ebola: l'essentiel pour le praticien. Med Trop 1998 ; **58** : 177-186.

23 - OMS/WHO - Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a World Health Organization International Study Team. *Bull. WHO* 1978 ; **56** : 247- 270.

24 - OMS/WHO - Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an international commisssion. *Bull. WHO* 1978 ; **56** : 271-293.

25 - EMOND R.T., EVANS B., BROWEN E.T., LLOYD G. - A case of Ebola virus infection. *Br. Med. J.* 1977 ; **2** : 541-544.

26 - HEYMANN D.L., WEISFELD J.S., WEBB P.A. et Coll. - Ebola hemorrhagic fever. Tandala, Zaire, 1977-1978. *J. Infect. Dis.* 1980 ; **142** : 372-376.

27 - BARON R.C., McCORMICK J.B., ZUBEIR O.A. - Ebola virus disease in southern Sudan : hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull. WHO* 1983 ; **61** : 997-1003.

28 - LE GUENNO B., FORMENTRY P., WYERS M. et Coll. - Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet* 1995 ; **345** : 1271-1274.

29 - LE GUENNO B., FORMENTRY P., BOESCH C. - Ebola virus outbreaks in Ivory Coast and Liberia, 1994-1995. In « KLENK H.D. - Current topics in microbiology and immunology: Marburg and Ebola viruses ». Springer-Verlag ed., Berlin, 1999, pp 77-84.

30 - FORMENTRY P., HATZ C., LE GUENNO B. et Coll. - Human infection due to Ebolan virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J. Infect. Dis.* 1999 ; **179 Suppl. 1** :S48-S53.

31 - KHAN A.S., TSHIOKO F.K., HEYMDANN D.L. et Coll. - The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J. Infect. Dis.* 1999 ; **179 Suppl. 1** : S76-S86.

32 - GEORGES A.J., LEROY E.M., RENAUT A.A. et Coll. - Ebola Hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997 : epidemiologic and health control issues. *J. Infect. Dis.* 1999 ; **179 Suppl. 1** : S65-S75.

33 - JAHRLING P.B., GEISBERT T.W., DALGARD D.W. et Coll. - Preliminary report ; isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990 ; **335** : 502-505.

34 - PETERS C.J., JOHNSON E.D., JAHRLING P.B. et Coll. - Filoviruses. In « MORSE S. - Emerging Viruses». Oxford Univ. Press ed., New York, 1991, pp 159-175.

35 - HAYES C.G.,BURANS J.P., KSIAZEK T.G. et Coll. - Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola related filovirus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **46** : 664-671.

36 - WHO - Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1992 ; **67** : 142-143.

37 - WHO -Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1992 ; **67** : 183.

38 - ROLLIN P.E., WILLIAMS R.J., BRESSLER D.S. et Coll. - Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. *J. Infect. Dis.* 1999 ; **179 Suppl. 1** : S108-S114.

39 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL - Udpate : evidence of filovirus infection in an animal caretaker in a research/service facility. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1990 ; **39** : 296-297

40 - CUMMINS D. - Arenaviral haemorrhagic fevers. *Blood Rev.* 1991 ; **5** : 129-137.

41 - MEUNIER D., DUPONT A., MADELON M.C. et Coll. - Surveillance sérologique des fièvres hémorragiques dans le Haut-Ogoué (Gabon). Ann. Virol. 1987 ; **138** : 229-235.

42 - JOHNSON E., GONZALEZ J.P., GEORGES A.J. - Filovirus activity among selected ethnic groups inhabiting the tropical forest of equatorial Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; **87** : 536-538.

43 - GONZALEZ J.P., JOSSE R., JOHNSON E.D. et Coll. - Antibody prevalence against haemorragic fever viruses in randomized representative Central Africa populations. *Res. Virol.* 1989 ; **140** : 319-331.

44 - LE GUENNO B. - Le virus Ebola: données écologiques. *Virologie* 1997 ; **1** : 23-30.

45 - MONATH T.P. - Speculations on the natural history of Ebola virus and experimental approaches. Proceedings of the International Colloquium on Ebola Virus Research, Antwerp, 1996.

46 - MORVAN J.M., DEUBEL V.,GOUNON P. et Coll. - Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic. *Microbes Infect.* 1999 ; **1** : 1193-1201.

47 - SWANEPOEL R., LEMAN P.A., BURT F.J. et Coll.- Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg. Infect. Dis.* 1996 ; **2** : 321-325.

48 - CDC - Center for Disease control. Bolivian hemorragic fever el BENI department, Bolivia.

49 - MACKENZIE R.B. - Epidemiology of Machupo virus infection. I. Pattern of human infection, San Joaquin, Bolivia.1962-1964. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1965 ; **14** : 808-813.

50 - JOHNSON K.M. - Epidemiology of Machupo virus infection. 3. Significance of virological observations in man and animals. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1965 ; **14** : 816-818.

51 - KUNS M.L. - Epidemiology of Machupo virus infection. II. Ecological and control studies of hemorrhagie fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1965 ; **14** :813-816.

52 - SALAS R., de MANZIONE N., TESH R.B. et Coll. - Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 1991 ; **338** : 1033-1036.

53 - WEAVER S.C., SALAS R.A., De MANZIONE N. et Coll. - Guanarito virus (Arenaviridae) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela: sequence comparisons among and within strains isolated from Venezuelan hemorrhagic fever patients and rodents. *Virology* 2000 ; **266** : 189-195

54 - FAYE O., CORNET J.P., CAMICAS J.L. et Coll. - Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus : role of 3 vector species in the maintenance and transmission cycles in Senegal. *Parasite* 1999 ; **6** :27-32.

55 - GONZALEZ J.P., CAMICAS J.L., CORNET J.P., WILSON M.L. - Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res. Virol.* 1998 ; **149** : 445-455.

56 - ZELLER H.G., CORNET J.P., DIOP A., CAMICAS J.L. - Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (Acari : Ixodidae) and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989-1992). *J. Med. Entomol.* 1997 ; **34** : 511-516.

57 - EL-AZAZY O.M., SCRIMGEOUR E.M. - Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997 ; **91** : 275-278.

58 - KHAN A.S., MAUPIN G.O., ROLLIN P.E. et Coll. - An outbreak of Crimean-Congohemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997 ; **57** : 519-525.

59 - ALTAF A., LUBY S., AHMED A.J. et Coll. - Outbreak of Crimean-Congohaemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop. Med. Int. Health* 1998 ; **3** : 878-882

60 - MILLS J.N., ELLIS B.A., CHILDS J.E. et Coll. - Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; **51** : 554-562.

61 - SCOLARO L.A., DAMONTE E.B. - Calomys musculinus, the natural reservoir of Argentine haemorrhagic fever, is a semipermissive host for a mouse-attenuated mutant of Junin virus. *Res. Virol.* 1994 ; **145** : 331-336.

62 - MILLS J.N., ELLIS B.A., McKEE K.T. et Coll. - A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; **47** : 749-763.

63 - CARBALLAL G., VIDELA C.M., MERANI M.S. - Epidemiology of Argentine hemorrhagic fever. *Eur. J. Epidemiol.* 1988 ; **4** : 259-274.

64 - MILLS J.N., ELLIS B.A., MacKEE K.T. et Coll. - Junin virus activity in rodents from endemic and nonendemic loci in Central Argentina. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991 ; **44** : 589-597.

65 - MONATH T.P., MAHER M., CASALS J. et Coll. - Lassa fever in the Eastern Province of Sierra Leone, 1970-1972. II. Cliniccal observations and virological studies on selected hospital cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1974 ; **23** : 1140-1149.

66 - McCORMICK J.B., KING I.J., WEBB P.A. et Coll. - A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J. Infect. Dis.* 1987 ; **155** : 445-455.

67 - RUSH B. - An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. In Medical inquiries and observations. Pricahardand Hall ed., Philadelphia, 1789, pp 104-121.

68 - HAMMON W.M., RUDNICK A., SATHER G.E. - Viruses associated with epidemic hemmorhagic fever of the Philippines and Thaïland. *Science* 1960 ; **131** : 1102-1103.

69 - ROSEN L. - Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of Dengue. *Med. Trop.* 1999 ; **59** : 495-498.

70 - RHODAIN F., ROSEN L. - Mosquito vectors and Dengue virus-vector relationships. In « GUBLER D.J., KUNO G. - Dengue and Dengue hemorrhagic fever». Cab International ed., Oxon and New York, 1997, pp 43-58.

71 - LEPINIEC L., DALGARNO L., HUONG V.T. et Coll. - Geographic distribution and evolution of yellow fever viruses based on direct sequencing of genomic cDNA fragments. *J. Gen Virol.* 1994 ; 75 : 417-423.

72 - HUANG Y.M. - *Aedes* (Stegomyia) *bromeliae* (Diptera: Culicidae) the yellow fever virus vector in East Africa. *J. Med. Entomol.* 1986 ; **23** : 196-200.

73 - CHANG G.J., CROPP B.C., KINNEY R.M. et Coll. - Nucleotide sequence variation of the enveloppe protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever virus. *J. Virol.* 1995 ; 69 : 5773-5780.

74 - DIGOUTTE J.P.,CORNET M.,DEUBEL V., DOWNS W.G.- Yellow fever in Kass Handbook of infectious diseases. In «PORTERFIELD J.S. - Exotic viral infections». Chapman and Hall Medical ed., 1995, pp 67-102.

75 - FONTENILLE D., DIALLO M., MONDO M. et Coll. - First evidence of natural vertical transmission of yellow fever in *Aedes aegypti,* its epidemic vector. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997 ; **97** : 533-535.

76 - PLYUSNIN A.,VAPALAHTI O.,VAHERI A. - Hantaviruses : genome structure, expression and evolution. *J. Gen. Virol.* 1996 ; **77** : 2677-2687.

77 - LI D., SCHMALJOHN A.L., ANDERSON K., SCHMALJOHN C.S. - Complete nucleotide sequences of the M and S segments of two Hantaviruses isolates from California: evidence for reassortment in nature among viruses related to hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 1995 ; **206** : 973-983.

78 - CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Outbreak of acute illness - South Western United States. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1993 ; **42** : 421-424.

79 - LOPEZ N., PADULA P., ROSSI C. et Coll. - Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology* 1996 ; **220** : 223-226.

80 - HENDERSON W.W., MONROE M.C., ST JEOR S.C. et Coll. - Naturally occuring Sin Nombre virus genetic reassortants. *Virology* 1995 ; **214** : 602-610.

81 - SIBOLD C. - Recombination in Tula Hantavirus evolution : analysis of genetic lineages from Slovakia. *J. Virol.* 1999 ; **73** : 667-675. Role de l'haplotype de l'hote HLA « KANERVA M.,MUSTONEN J., VAHERI A. - Pathogenesis of Puumal and others Hantaviru infections ». *Rev. Med. Virol.* 1998 ; **8** : 67-86.

82 - GAVRILOVSKAYA I.N., SHEPLEY M., SHAW R. et Coll. - Beta 3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998 ; **95** : 7074-7079.

83 - LEROY E.M., BAIZE S., VOLCHKOV V.E. et Coll. - Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000 ; **355** : 2210-2215.

84 - BAIZE S., LEROY E.M., GEORGES-COURBOT M.C. et Coll. - Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus infected patients. *Nature Med.* 1999 ; **5** : 423-426

85 - YANG Z.Y., DELGADO., XU L. et Coll. -Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane Ebola virus Glycoproteins. *Science* 1998 ; **279** : 1034 1037.

86 - LEROY E.M., BAIZE S., LU C.Y. et Coll. - Diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by RT -PCR in an epidemic setting. *J. Med. Virol.* 2000 ; **60** : 463-467.

87 - Mac CORMICK J.B., KING I.J., WEBB P.A. - Lassa fever : effective therapy with Ribavirine. *N. Engl. J. Med.* 1986 ; **314** : 20-28.

88 - TIGNOR GH, HANHAM CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.* 1993 ; **22** : 309-325.

89 - FISHER-HOCH S.P., KHAN J.A., REHMAN S. et Coll. - Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995 ; **346** : 472-475.

90 - PELTIER M., DURIEUX C., JONCHERES H., ARQUIE E. - Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole sur des populations indigènes au Sénégal. *Bull. Acad. Med.* 1940 ; **123** : 137-147.

91 - THEILER M., SMITH H.H. - Use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *J. Exp. Med*.1937 ; 65 : 787-800.

92 - AUPERIN D.D., ESPOSITOJ.J., LANGE J.V. et Coll. - Construction of a recombinant vaccinia virus expressing the Lassa virus glycoprotein gene and protection of guinea-pigs a lethal Lassa virus infection. *Virus Res.* 1988 ; **9** : 233-248.

93 - FISHER-HOCH S.P., MAcCORMICK J.B.,AUPERIN D. et Coll. - Protection of rhesus monkeys from fatal Lassa fever by vaccination with a recombinant vaccinia virus containing the Lassa virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989 ; **86** : 317-321.

94 - SCOLARO L.A., MERSICH S.E., DAMONTE E.B. - Attenuation in the virulence of a mutant of Junin virus in suckling mice. *Rev. Argent. Microbiol.* 1987 ; **19** : 9-17.

95 - XU L., SANCHEZ A.,YANG Z. et Coll. - Immunization for Ebola virus infection. *Nat. Med.* 1998 ; **4** : 37-42.

96 - Centers for Disease Control - Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 1988 ; **37 Suppl. 3** : S1-S16.

97 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL - National Institutes of health.; Biosafety in microbiological and biomedical. *Publication* 1993 ; n° 93, 8395.

98 - MITCHELL S.W., MAC CORMICK J.B. - Mobile clinical laboratory manual. Clinical laboratory support for the management of patients suspected of infection with a class IV agent. Atlanta: Centers for disease control: 1-Y1) Centers for Disease Control and Prevention. (1995). Update : Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever - United States. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 1982 ; **44** : 475-479.

99 - CENTER FOR DISEASE CONTROL - Uptade : Ebola related filovirus infection in non human primates and interim guidelines for handling non human primates during transit and quarantine. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 1990 ; **39** : 22-24.

100 - KILBOURNE E.D. - The emergence of emerging diseases : a lesson of holistic epidemiology. *Mt Sinai J. Med.* 1996 ; 63 :159-166.