

Facteurs d'émergence des maladies à arbovirus

Le concept de maladie virale émergente a été élaboré au début des années 1990, en réponse à l'apparition de la pandémie de SIDA, maladie due à un virus nouveau (le virus de l'immunodéficience acquise ou VIH) et se manifestant par un syndrome nouveau. Déjà, dans les années 1970-1980 étaient apparues de nouvelles maladies, comme la maladie des légionnaires ou encore la maladie de Lyme, d'origine bactérienne. L'identification de germes nouveaux, pathogènes pour l'homme, au cours des dernières décennies, a entraîné une prise de conscience des risques d'émergence des nouvelles maladies. Les spécialistes de la virologie tropicale, arbovirologistes et experts des fièvres hémorragiques possèdent une longue expérience des virus nouveaux. En effet, plusieurs centaines d'arbovirus ont été identifiés et répertoriés durant les dernières décennies. Toutefois, les arbovirologistes se sont principalement attachés à réaliser l'inventaire des virus. L'apparition de la pandémie de SIDA a amené les scientifiques à s'intéresser non seulement à la description de germes nouveaux, mais également aux mécanismes de leur émergence, de leur multiplication et de leur diffusion. Cette approche nouvelle vise à préciser les mécanismes d'émergence éventuelle de nouveaux germes afin d'éviter de nouvelles pandémies.

Dans ce contexte, la Fondation Mérieux a décidé d'organiser tous les deux ans, en alternance avec le Colloque des Cent-Gardes consacré au SIDA, un colloque sur les maladies émergentes. Il a pour objectif d'étudier les facteurs permettant de comprendre les mécanismes d'émergence de ces maladies, afin d'anticiper leur

apparition et de les combattre plus efficacement. Logiquement, ce premier congrès a porté sur les arbovirus [1].

L'inventaire des arbovirus

L'étude des arbovirus s'est développée sous l'impulsion de la Fondation Rockefeller, grâce à une collaboration entre un laboratoire de référence à l'Université de Yale (NJ, USA) et différents laboratoires localisés dans les pays tropicaux. Le réseau des Instituts Pasteur d'outre-mer a joué un rôle central dans ces recherches (l'Institut Pasteur de Bangui, République centrafricaine a isolé à lui seul 36 virus nouveaux).

En 1930, on ne connaissait que 6 arbovirus. En 1980, on en avait identifié 504, qui ont été inscrits sur le catalogue international des arbovirus. Leur nombre s'approche actuellement de 600.

Le terme nouveau signifie nouvellement décrit, le « nouveau » virus n'étant pas forcément d'apparition nouvelle. La nouveauté réside dans l'identification de sa structure antigénique, qui permet de le différencier des virus déjà connus.

Ces études épidémiologiques ont permis d'inventorier les virus présents en milieu tropical chez les vecteurs et les hôtes vertébrés et de les classer, grâce aux tests sérologiques, en familles, dont certaines regroupent de nombreuses espèces (plus de 100 dans la famille des *Bunyaviridae*). Elles ont permis de démontrer l'extrême diversité des virus circulant en milieu tropical, mais n'ont apporté que peu d'information dans le domaine de la santé publique. La plupart des virus ainsi identifiés sont des virus « orphelins », non associés à une maladie connue. Les virus des fièvres hémorra-

giques (Lassa, Ebola...), qui eux sont associés à des maladies, sont encore mal connus et leur importance en pathologie humaine insuffisamment étudiée.

L'étude des arbovirus a donc été repensée, non plus en termes d'inventaire, mais en termes d'évaluation des mécanismes d'émergence des maladies virales. Il est alors rapidement apparu que les modifications écologiques induites par l'homme (construction de barrages, déforestation) et les phénomènes naturels (réchauffement, pluviométrie), associés aux déplacements des hôtes infectés, étaient à l'origine de l'émergence des virus (Robert E. Shope, Galveston, TX, USA).

L'évolution moléculaire des virus à ARN

Les arbovirus, comme les autres virus à ARN, évoluent rapidement, sous l'action de différents facteurs. Mais c'est avant tout leur réplication qui est le principal moteur de leur variabilité génétique. En effet, contrairement aux virus à ADN, les virus à ARN ne sont pas capables de réparer les erreurs introduites dans le code génétique lors de la réplication. Il en découle un taux de mutation 1 000 fois plus élevé que chez les virus à ADN. On estime que le taux de mutation d'un virus à ARN, à chaque cycle réplcatif, est de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-5} substitution par nucléotide. Par conséquent, un virus dont la taille est d'environ 10 kb donne naissance à de nombreuses sous-populations virales, qui diffèrent par les diverses mutations survenues au cours de la réplication. En l'absence de pression de sélection, la population virale globale est statistiquement stable, avec des sous-populations plus

ou moins représentées. Esteban Domingo *et al.* (Centre de biologie moléculaire, Université de Madrid, Espagne) [2] ont utilisé le terme de *quasispecies* pour désigner ces populations virales constituées d'un ensemble complexe de génomes variables. L'une des populations virales peut prédominer sur les autres populations coexistantes, moins représentées, mais possédant le potentiel de prédominer un jour à leur tour. Une rupture de l'équilibre établi permet la sélection d'une nouvelle sous-population qui devient alors prédominante. Cette sélection de nouvelles populations virales peut s'effectuer expérimentalement sous la pression de divers facteurs, rappelait Esteban Domingo : par des anticorps monoclonaux (qui sélectionnent les mutants non reconnus par l'anticorps) ou par des médicaments (sélection des mutants résistants). Il est possible de sélectionner chez des souris une souche pathogène de virus Cocksackie B3 après injection d'une souche non pathogène, en induisant chez ces animaux une carence en sélénium et en vitamine E [3]. D'autres mécanismes interviennent dans l'évolution des virus, notamment les recombinaisons et les réassortiments génétiques. Ainsi, en étudiant la séquence du virus de l'encéphalite équine de l'ouest des États-Unis (WEE), James H. Strauss (Pasadena, CA, USA) a démontré que le virus résultait de la recombinaison génétique (qui s'est probablement produite il y a 1 600 ans environ) entre le virus de Sindbis et le virus de l'encéphalite équine de l'est (EEE), deux alphavirus de la famille des *Togaviridae*. Le virus WEE a hérité du virus de Sindbis une partie du gène qui code pour l'enveloppe, le reste du génome provenant du virus EEE. Le réassortiment résulte d'un échange de gènes entre des virus à génome segmenté, appartenant à la même espèce ou à des espèces différentes, et co-infectant une même cellule. Ce processus est bien connu pour le virus de la grippe ; c'est également un des modes d'évolution des orbivirus tels que le virus *Bluetongue* ou des rotavirus (responsables de diarrhées chez les hommes et les animaux). Ce processus peut s'appli-

quer également aux arbovirus, notamment aux virus de la famille des *Bunyaviridae*, dont le génome comporte trois segments : des réassortiments ont été obtenus expérimentalement à de nombreuses reprises, mais ce phénomène semble rare spontanément. On n'a identifié dans la nature que quelques arbovirus issus de réassortiment, notamment les virus *Shark River* et *Pahayokee*, ou le virus *La Crosse*, issu d'un réassortiment entre deux virus appartenant à la même espèce virale.

Le potentiel d'évolution des arbovirus

Les arbovirus possèdent en outre des possibilités d'évolution propres, du fait que leur cycle fait intervenir différents hôtes et vecteurs (*voir encadré*). A la suite de repas sanguins successifs, les moustiques et surtout les tiques (dont la durée de vie est de l'ordre de quatre ans), peuvent être infectés par plusieurs virus différents, ce qui favorise les réassortiments de gènes entre virus à génome segmenté.

Mais, de façon surprenante, l'évolution moléculaire des arbovirus par mutation est très lente, approximativement 10 fois plus lente que chez les autres virus à ARN, ainsi que le soulignait Barry J. Beaty (Fort Collins, CO, USA).

Il apparaît que les alphavirus ont divergé à partir d'un ancêtre commun, il y a quelques milliers d'années. L'analyse génétique des virus Ross River, WEE et EEE révèle une structure très conservée, aussi bien dans le temps que géographiquement. Les flavivirus, malgré leur diversité antigénique, s'avèrent également très stables. Il est certes possible de distinguer des variants géographiques (topotypes), qui sont d'un grand intérêt en épidémiologie moléculaire car ils permettent de suivre le déplacement des virus. Mais cette évolution moléculaire reste lente, dans une zone géographique donnée, comme cela a pu être démontré pour le virus de la fièvre jaune (Vincent Deubel, Institut Pasteur, Paris). L'analyse comparative de nombreux isolats de virus de la fièvre de la vallée du Rift révèle une grande

stabilité du génome (Michèle Bouloy, Institut Pasteur, Paris). Le virus WEE reste à ce jour le seul exemple de recombinaison génétique chez les arbovirus.

Cette stabilité du génome des arbovirus suggère l'existence de contraintes

LE CYCLE DES ARBOVIRUS

Les arbovirus sont des virus dont le génome est constitué d'ARN, et dont le cycle fait intervenir un vecteur (moustique ou tique) et un hôte vertébré, qui constitue le réservoir ou l'amplificateur du virus. En effet, l'hôte infecté présente une virémie temporaire, pendant laquelle il peut infecter le vecteur lors d'un repas sanguin. Cette virémie de courte durée entraîne généralement une immunité durable. L'hôte assure donc un rôle transitoire dans la maintenance du virus. En revanche, le vecteur infecté le reste pendant toute son existence (une saison pour les moustiques, plusieurs années pour les tiques). Il transmet le virus à d'autres hôtes qui à leur tour amplifieront la répllication virale. Il peut également transmettre le virus à sa descendance (transmission transovarienne).

Certaines arboviroses, comme la fièvre jaune, peuvent se transmettre selon deux modes épidémiologiques : le cycle urbain et le cycle selvatique tous deux à l'origine de maladies cliniquement identiques, puisque produites par le même virus.

*Dans la forme selvatique de la fièvre jaune, l'hôte principal est le singe. Les vecteurs sont, en Amérique du Sud, des moustiques du genre *Haemagogus* et, en Afrique, plusieurs espèces d'*Aedes*, dont *Aedes africanus*, *A. furcifer*, *A. luteocephalus*. La dynamique d'amplification du virus de la fièvre jaune en milieu selvatique est étroitement liée au renouvellement des populations simiennes non-immunes (5-8 ans). Cette situation explique la survenue des épidémies humaines tous les 5-10 ans [5].*

*Dans la forme urbaine, le moustique s'infecte sur des humains contaminés et transmet le virus à des humains sensibles, le vecteur étant généralement *A. aegypti*, moustique domestique vivant près des maisons et dont les femelles pondent de préférence leurs œufs dans l'eau stagnante dans les récipients.*

liées au cycle particulier de ces virus. En effet, ils doivent être capables d'infecter des hôtes très éloignés et de s'y répliquer. Ces contraintes peuvent s'exercer au niveau des interactions des arbovirus avec les récepteurs des hôtes vertébrés ou du vecteur, au niveau des mécanismes de réplication et de maturation des virions, sous l'effet de la pression immunitaire exercée par les hôtes vertébrés ou encore de par la préférence trophique des vecteurs. Tous ces paramètres convergent pour assurer la spécificité des cycles des arbovirus dans la nature [4]. Des perturbations écologiques majeures peuvent modifier ces contraintes qui assurent naturellement la stabilité des cycles des arboviroses.

Les arboviroses émergentes ou réémergentes

Plusieurs arboviroses, connues depuis longtemps et considérées comme bénignes ou maîtrisées, effectuent actuellement un retour en force et menacent les populations. C'est le cas notamment de la dengue et de la fièvre jaune.

• La dengue

La dengue est connue depuis plus de deux siècles. De nombreuses épidémies ont été décrites, en 1779 (le Caire et Djakarta), en 1780 (Philadelphie), en 1927-1928 (Grèce et pourtour méditerranéen). Néanmoins, jusqu'au milieu de ce siècle, la dengue (caractérisée par un syndrome fébrile accompagné d'arthralgies, de myalgies et de céphalées, souvent associées à un exanthème) était considérée comme une maladie tropicale bénigne, ne posant pas de problème majeur de santé publique. Cette situation a brutalement changé, avec l'apparition en Asie du Sud-Est de la dengue hémorragique (DHF pour *dengue hemorrhagic fever*) associée à un syndrome de choc et à une létalité importante. Les premiers cas de DHF ont été décrits chez des enfants à Manille (Philippines) en 1954; une épidémie est ensuite survenue à Bangkok. Puis toute l'Asie du Sud-Est a été touchée. La ville de Delhi a été atteinte en août 1996 (Shobba Broor, *All India Institute of*

Medical Sciences, Delhi, Inde). Actuellement, la DHF est la première cause d'hospitalisation des enfants dans le Sud-Est asiatique et est mortelle dans 1 % à 5 % des cas.

L'Amérique est également touchée. La première épidémie de DHF en Amérique du Sud eut lieu à Cuba en 1981, due au virus de type 2 rapporté par les militaires cubains de retour du Vietnam. Rapidement, la DHF s'est étendue aux pays avoisinants (Venezuela, Brésil, Nicaragua). L'évolution de la maladie en Amérique du Sud est identique à celle de l'Asie du Sud-Est et risque d'aboutir à d'importantes épidémies dans les dix années à venir.

Selon Duane J. Gubler (CDC, Fort Collins, CO, USA), l'apparition de la DHF résulte des bouleversements écologiques et démographiques survenus en Asie du Sud-Est à partir des années 1940. La destruction des systèmes d'adduction d'eau durant la guerre a nécessité le stockage domestique de l'eau. Le principal vecteur de la dengue, *Aedes aegypti*, a trouvé là de nouveaux gîtes larvaires et s'est mis à pulluler. Les mouvements des troupes, sensibles à l'infection, ont favorisé la dissémination des virus et des vecteurs. Au lendemain de la guerre, tous les facteurs nécessaires à l'émergence de la DHF étaient réunis: large distribution du virus, forte densité du vecteur, urbanisation incontrôlée (figure 1).

En Amérique du Sud, l'arrêt des campagnes de lutte contre *Aedes aegypti*, dans les années 1970, a favorisé la prolifération du vecteur. L'urbanisation et l'introduction du virus par les transports aériens ont abouti à l'évolution de la circulation du virus, d'un mode hypoendémique avec un seul sérotype, à un mode hyperendémique avec plusieurs sérotypes. La DHF se rencontre actuellement dans l'ensemble des pays tropicaux, à l'exception du continent africain.

Comment expliquer cette nouvelle expression clinique de la maladie? Il existe quatre sérotypes de virus de la dengue, identifiables par des tests sérologiques. La migration des populations vers les grands centres urbains des pays tropicaux a abouti à la présence simultanée des différents séro-

types dans un même lieu. Bien que très proches, ces virus n'induisent pas de protection croisée; aussi le même individu peut-il contracter plusieurs fois la dengue, et la fréquence des formes hémorragiques semble plus importante lors d'infections secondaires avec une souche de sérotype différent de celui de l'infection primaire. Selon l'hypothèse présentée par Francis A. Ennis (Worcester, MA, USA), le syndrome hémorragique pourrait résulter de l'activation intense, lors des infections secondaires, des précurseurs des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ par les monocytes infectés. Les cytokines sécrétées en quantités importantes par les lymphocytes T et les monocytes activés entraîneraient une rupture des structures endothéliales entraînant hémorragies et état de choc. D'autres hypothèses sont également proposées pour expliquer cette évolution de la maladie: sélection d'une souche virale par le vecteur (Rebeca Rico-Hesse, *Southwest Foundation for Biomedical Research*, San Antonio, CA, USA), facteurs génétiques de l'hôte...

L'homme est le seul réservoir du virus, mais la lutte contre cette affection s'avère difficile. Les campagnes de déoustication ont été décevantes, même lorsque des moyens importants ont été mis en œuvre. Le développement d'un vaccin capable d'immuniser à la fois contre les quatre sérotypes représente le meilleur espoir de stopper la progression de la DHF.

• La fièvre jaune

La fièvre jaune, présente en Afrique subsaharienne et dans certains pays d'Amérique du Sud est connue depuis longtemps. Dès 1901, la mission dirigée par Walter Reed à Cuba démontrait sa transmission par le moustique *Aedes aegypti*. Les succès des campagnes antimoustiques, associées dès les années 1930 à la vaccination (vaccin FJ 17D en Amérique, vaccin *French Neurotropic Virus* ou FNV en Afrique) ont laissé penser, à la fin des années 1960, que la fièvre jaune était maîtrisée.

Comme le rappelait Oyewale Tomori (OMS, Harare, Zimbabwe), l'utilisation massive du vaccin FNV (plus de 40 millions de doses administrées

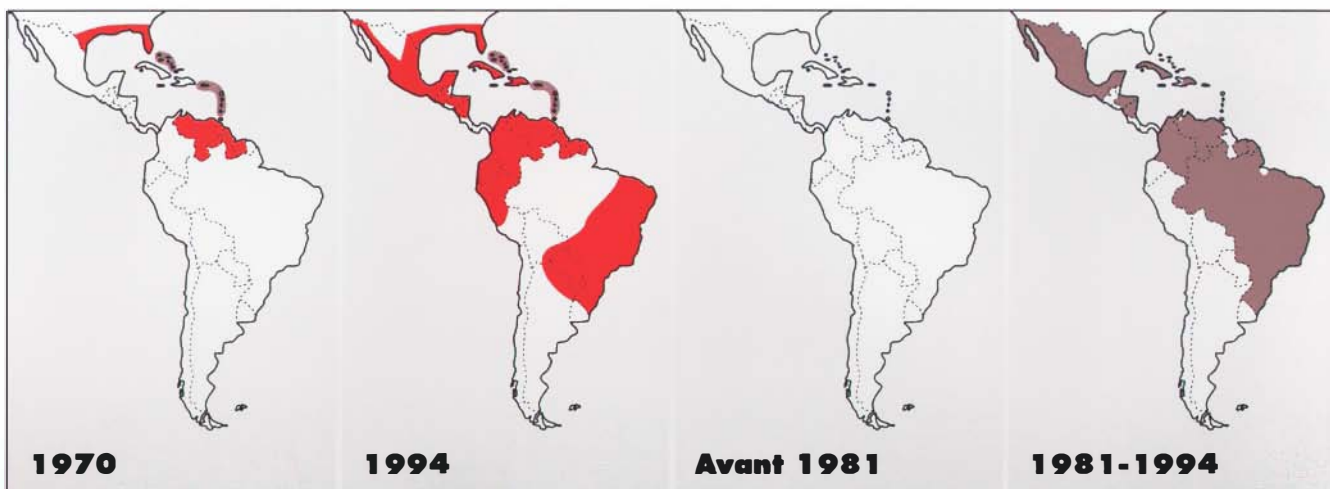


Figure 1. Évolution de la distribution d'*Aedes aegypti* (rouge) et de la dengue hémorragique (bistre) en Amérique du Sud.

entre 1940 et 1953 en Afrique de l'Ouest) a entraîné l'apparente disparition du virus. On a alors progressivement arrêté la vaccination, en raison d'accidents postvaccinaux.

La première alerte date de 1960-1962 : on dénombrait en Éthiopie 100 000 cas de fièvre jaune, avec 30 000 décès. Des épidémies sont survenues ensuite au Sénégal (1965), au Nigeria, au Ghana, Togo, Mali, Burkina Faso (1969-1970), en Gambie (1978), au Burkina Faso et au Ghana (1983), au Nigeria (1984-1994). Au cours de ces dix dernières années, l'OMS a recensé 21 540 cas et 5 119 décès (24%). Mais ces chiffres sont très largement sous-estimés : rien qu'au Nigeria, on parle d'un million de cas entre 1990 et 1994 (figure 2).

Les épidémies, explosives, touchent principalement les enfants. Elles peuvent être endiguées par la vaccination massive et la survenue de la saison sèche. Le retour à la normale rassure les autorités sanitaires, qui négligent alors de poursuivre les campagnes de vaccination.

Grâce à une surveillance ponctuelle, sur une longue période, les équipes de l'Institut Pasteur de Dakar et les entomologistes de l'ORSTOM*, au Sénégal oriental ont pu établir une relation entre le cycle selvatique du

virus et les manifestations épidémiques dans l'ensemble de l'Afrique de l'Ouest (voir encadré). De nouvelles épidémies surgissent dès que les conditions sont à nouveau réunies : amplification virale chez le singe, diminution de la proportion de personnes immunisées.

Comme le soulignait O. Tomori, la situation actuelle résulte de la négligence des autorités sanitaires. Le vaccin 17D est efficace et sans danger, et son incorporation dans le programme élargi de vaccination devrait

permettre de maîtriser la fièvre jaune en Afrique. Mais à ce jour, seule la Gambie a obtenu une couverture vaccinale satisfaisante. Au Nigeria, seuls 20 % des enfants sont protégés.

La situation n'est pas aussi dramatique en Amérique du Sud où le virus circule essentiellement sur le mode selvatique (voir encadré). L'infection touche principalement des adultes (forestiers) qui s'aventurent dans la jungle amazonienne. Mais cette situation pourrait rapidement changer en cas d'introduction du virus en milieu



Figure 2. Galerie forestière en Afrique centrale, lieu d'amplification du virus de la fièvre jaune selvatique.

* ORSTOM : Institut français de recherche scientifique et de développement en coopération.

urbain où le vecteur *Aedes aegypti* est déjà présent, rappelait Thomas P. Monath (Oravax, Cambridge, MA, USA), d'autant que l'on note une recrudescence de la maladie.

On ignore pourquoi il n'y a pas de fièvre jaune en Asie. Le vecteur est présent, la population est réceptive. Peut-être l'immunité contre la dengue empêche-t-elle l'installation du virus, ou bien s'agit-il seulement d'un hasard? L'absence d'épidémies dans les grandes cités côtières d'Afrique et d'Amérique du Sud constituent peut-être des barrières limitant l'extension de la maladie, malgré l'intensification des échanges internationaux. Mais l'épidémie de fièvre jaune survenue au Kenya en 1993, après 25 ans de silence, pourrait constituer une source de diffusion du virus vers l'Asie.

• *La fièvre de la vallée du Rift (FVR)*

La FVR, de même que la dengue, a progressé durant les dernières décennies sous une forme clinique nouvelle. Cette maladie, dont le virus responsable a été isolé pour la première fois au Kenya en 1930, affectait principalement les ovins, exceptionnellement les humains (éleveurs, vétérinaires) en contact avec les animaux malades. Elle se manifestait chez les humains par une infection fébrile d'évolution favorable.

Mais en 1975, la FVR a été à l'origine, en Afrique du Sud, d'une épidémie de fièvre hémorragique associée à des encéphalites d'apparition tardive, avec une mortalité élevée. Une autre épidémie est survenue en 1977-1978 en Égypte, frappant les humains (200 000 cas, avec une mortalité de 1%) et décimant le bétail. Cette épidémie a surpris et inquiété tous les spécialistes. En effet, le virus avait franchi le Sahara, considéré comme une barrière jouant un rôle «stérilisant».

C'est l'aménagement du barrage d'Assouan sur le Nil et le développement agricole qui s'en est suivi qui permettent d'expliquer la survenue de cette épidémie. Le virus trouvant des populations non immunes a rapidement diffusé depuis le sud jusqu'à la région du Caire.

En 1987, une nouvelle épidémie de FVR s'est produite en Mauritanie,

dans la vallée du fleuve Sénégal, quelques mois seulement après l'inauguration du barrage de Diama, construit pour empêcher la remontée des eaux salines et favoriser l'extension de l'agriculture. Les nombreux projets d'irrigation (au Burkina Faso, en Guinée, en Gambie) indispensables au développement agricole risquent d'entraîner de nouvelles épidémies. De très nombreuses espèces de moustiques sont capables de transmettre le virus, qui pourrait bien diffuser hors d'Afrique.

En revanche, on ne s'explique pas pourquoi la forme clinique de cette maladie s'est modifiée. Comme l'a montré Michèle Bouloy (Institut Pasteur, Paris), le génome du virus FVR n'a pas subi de modifications et reste très stable. Peut-être les formes hémorragiques ont-elles toujours existé, et n'ont-elles été remarquées qu'à l'occasion d'épidémies exceptionnelles?

• *Les autres arboviroses*

D'autres arboviroses sont également en expansion. L'encéphalite japonaise, initialement limitée au Japon où elle est connue depuis les années 1920, s'est étendue progressivement au reste de l'Asie (Theodore Tsai, CDC, Fort Collins, CO, USA), et vient d'atteindre l'île de Badu, dans le détroit de Torres, menaçant l'Australie, ainsi que l'exposait John S. MacKenzie (Université de Queensland, Australie). Le développement agricole, en particulier l'extension des rizières qui a favorisé la prolifération du vecteur (un moustique du genre *Culex*) et l'intensification de l'élevage du porc (animal réservoir) ont favorisé la progression de la maladie. En revanche, la vaccination a permis de limiter son extension au Japon (figure 3).

Jonathan F. Smith (USAMRIID, Frederick, USA) et Scott C. Weaver (Galveston, TX, USA) ont étudié les deux dernières épidémies d'encéphalite équine du Venezuela (EEV). Cette maladie, connue depuis les années 1920, est responsable d'épizooties entraînant une forte mortalité chez les chevaux (19% à 83% de mortalité) et de sévères épidémies d'encéphalite chez les humains, rarement mortelles mais laissant des séquelles

neurologiques dans 4% à 14% des cas. Après une longue période de silence, le virus s'est manifesté de nouveau, en 1993 et en 1996 au Mexique, en 1995 au Venezuela et en Colombie. La dernière épidémie aurait frappé 75 000 à 100 000 personnes. L'analyse moléculaire des virus isolés au cours de ces dernières années a permis de montrer les relations entre cycle selvatique et cycle épidémique.

Tatjana Avzic-Zupanc (Université de Ljubljana, Slovénie) a rappelé que les arboviroses ne se rencontrent pas exclusivement dans les pays tropicaux. Plusieurs de ces virus sont présents sur le continent européen, comme l'a confirmé E.A. Gould (Institut de virologie, Oxford, GB). Le virus de l'encéphalite à tiques (dont il existe deux souches: une souche orientale et une souche occidentale) est la première cause d'infection virale du système nerveux central en Europe orientale. La maladie est très largement répandue de la Sibérie à l'Europe de l'Ouest. Le nombre de cas est en augmentation en Slovénie et en Lituanie. En France, quelques cas ont été rapportés en Alsace.

Le virus est transmis par des tiques de la famille des *Ixodes*. Le cycle du virus fait intervenir les petits rongeurs (l'homme n'étant qu'un hôte accidentel), ce qui explique l'existence de microfoyers stables, avec des manifestations saisonnières (au printemps).

Bernard Le Guenno (Institut Pasteur, Paris) et Theodore Tsai ont rapporté les récentes épidémies d'infection à virus *West Nile* en Roumanie et au Maroc. Entre juillet et septembre 1996, plus de 600 cas d'encéphalite ont été enregistrés dans le sud et dans l'est de la Roumanie, avec un taux de mortalité de 5,4%. Au Maroc, 94 cas d'encéphalite ont été notifiés chez des animaux, notamment parmi les chevaux d'un haras royal.

Le virus responsable de ces infections circule selon un mode enzootique parmi les oiseaux et les moustiques du genre *Culex*. Les mêmes oiseaux migrateurs sont-ils à l'origine des épidémies de Roumanie et du Maroc? La prolifération des moustiques semble avoir été favorisée en Roumanie par la

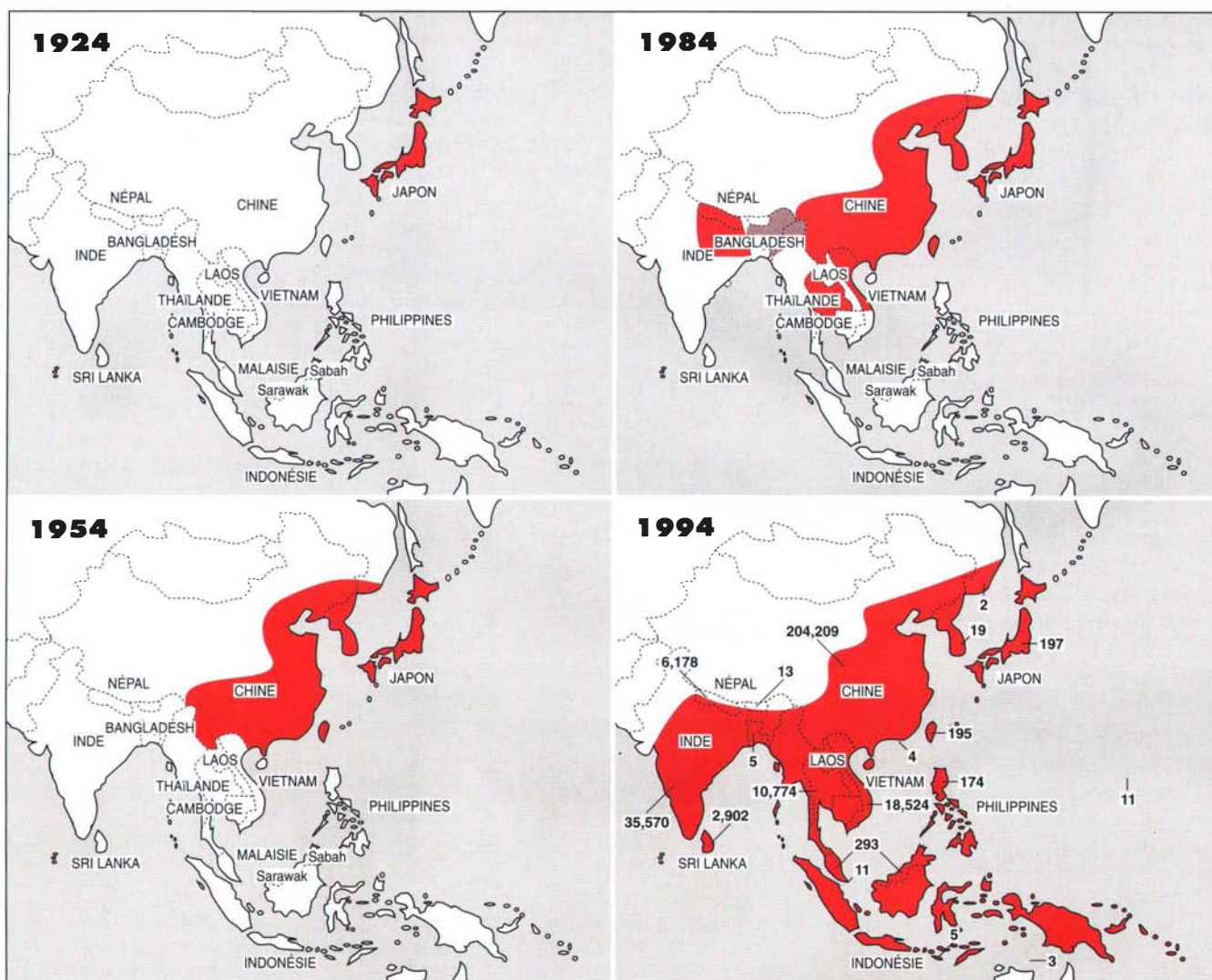


Figure 3. Évolution de la distribution de l'encéphalite japonaise (1924-1994) en Asie (nombre de cas par pays).

détérioration des infrastructures urbaines, au Maroc par les fortes pluies de l'année 1995-1996 qui ont fait suite à six années de sécheresse.

Conclusion

La notion de maladies émergentes a été créée à la fin des années 1990, comme naguère celle des maladies infectieuses ou des infections respiratoires, afin de développer des stratégies d'étude et de lutte cohérentes. Ce premier congrès, consacré aux arboviroses a permis d'évoquer ces différents aspects du concept de

maladie virale émergente. La dengue hémorragique, due à l'infection par des virus connus depuis longtemps, s'est développée dans les années 1960 pour devenir à ce jour la principale cause d'hospitalisation des enfants dans les pays d'Asie du Sud-Est. La fièvre jaune, contre laquelle il existe un excellent vaccin, montre que des maladies, que l'on croyait disparues, constituent une grave menace pour les populations dès que l'on relâche la lutte. Le risque d'apparition d'épidémies en milieu urbain pourrait constituer un grave problème de santé publique.

La récente épidémie de virus *West Nile* en Roumanie démontre que les arboviroses ne se limitent pas aux zones tropicales. Mais, quel que soit le continent où elles se manifestent, ces viroses émergent à la suite de modifications de l'environnement induites par l'homme (construction de barrages, pratiques agricoles, urbanisation, absence de politique sanitaire adéquate...). Les épidémies qui se produisent localement peuvent se propager dans tous les continents, du fait de l'intensification des transports aériens. Une surveillance à l'état planétaire constitue une néces-

sité. L'OMS et les organismes internationaux devront y consacrer d'importants moyens pour éviter qu'une situation similaire à la pandémie de SIDA ne se reproduise ■

RÉFÉRENCES

1. Saluzzo JP, Dodet B, eds. *Factors in the emergence of arbovirus diseases*. Paris: Elsevier/Fondation Mérieux, 1997 (sous presse).
2. Domingo E, Holland JJ, Biebricher C, Eigen M. Quasispecies: the concept and the word. In: Gibbs A, Calisher C, Garcia-Arenal F, eds. *Molecular evolution of the viruses*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
3. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackie virus B3 in selenium deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature Med* 1995; 1: 433-6.
4. Beaty BJ, Roerhig J, Trent DW. Virus variation and evolution: mechanisms and epidemiological significance. In: Monath TP, ed. *Arboviruses*. Boca-Raton: CRC Press Inc, 1988: 59-85.
5. Robertson SE. Les bases immunologiques de la vaccination. 8. La fièvre jaune-programme élargi de vaccination. WHO/EPI/GEN/93.18. Genève: OMS, 1995.

Jean-François Saluzzo

Pasteur Mérieux Connaught, 1541, avenue Marcel-Mérieux, 69280 Marcy l'Étoile Cedex, France.

Betty Dodet

Fondation Marcel-Mérieux, 17, rue Bourgelat, BP 2021, 69227 Lyon Cedex 02, France.

TIRÉS À PART

B. Dodet.

Symposium Satellite du 11^e Congrès International sur l'Athérosclérose - Saint-Malo 3 et 4 octobre 1997

Pour tout renseignement, contacter :

Madame Pascale Y. Bihain
Inserm U. 391

2, avenue du Professeur-Léon-Bernard - 35043
Rennes Cedex, France
Tél. : 02 99 33 69 40 - Fax : 02 99 33 62 08
e-mail: Pascale.Bihain@univ-rennes 1.fr

Congrès international POUR DARWIN

Biologie de l'évolution / Sciences humaines

2, 3, 4, 5 septembre 1997
au cinéma « Le Trianon » de Romainville (93)
Organisation scientifique :
Patrick Tort

Quatre journées consacrées à l'examen et à la réaffirmation de la pertinence et de l'actualité du paradigme darwinien dans les sciences biologiques, et à l'exploration des conditions de sa productivité dans les sciences humaines. Une critique des arguments antidarwiniens du « créationnisme scientifique » et des développements pseudo-darwiniens de la sociobiologie. Plus de quarante conférenciers (Cnrs, MNHN, Universités et Instituts de recherche français et étrangers) aborderont les thèmes suivants :

- ◆ L'anthropologie darwinienne et l'effet réversif de l'évolution
- ◆ Le réductionnisme et le concept de niveau d'intégration
- ◆ Les critiques du darwinisme. Histoire. Réponses
- ◆ Les preuves du darwinisme. Bilan. Prospective

Inscription pour les quatre jours : 500 FF
Programme détaillé (8 pages) avec bulletin d'inscription et renseignements complémentaires sur demande auprès de Marc Silberstein, secrétaire du Congrès, 30, rue de la Fontaine-au-Roi, 75011 Paris, France. Téléphone et répondeur : 01 43 55 54 43

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ DE CHRONOBIOLOGIE

Année Universitaire 1997-1998

- Un enseignement de Chronobiologie est organisé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, sous la direction du Professeur Yvan Touitou. Il a pour but de donner une formation théorique et pratique aux étudiants pour leur permettre l'utilisation des méthodes chronobiologiques. Le diplôme est ouvert aux médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, internes des hôpitaux, maîtres ès sciences et, sur proposition du directeur d'enseignement, aux candidats intéressés par la Chronobiologie ayant tous autres titres et travaux. L'enseignement se déroule sous la forme de 5 séminaires de 2 jours chacun, en novembre, décembre, janvier, février et mars. Il est dispensé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière à Paris. Les étudiants salariés peuvent s'inscrire dans le cadre de la formation permanente (prise en charge de l'inscription par l'employeur). La date limite des inscriptions est fixée au 12 novembre 1997.
- L'enseignement porte sur les aspects fondamentaux et appliqués des rythmes biologiques, de la cellule à l'homme. Il est sanctionné par un examen écrit et oral permettant l'obtention du Diplôme d'Université.

Le programme des cours est le suivant :

Mercredi 12 et jeudi 13 novembre 1997 : Propriétés fondamentales et méthodes d'étude des rythmes biologiques.

Lundi 8 et mardi 9 décembre 1997 : Rythmes à l'échelon cellulaire et moléculaire : mécanismes. Rythmes endocriniens et neuroendocriniens.

Lundi 12 et mardi 13 janvier 1998 : Rythmes en pharmacologie et toxicologie.

Lundi 9 et mardi 10 février 1998 : Pathologie et chronothérapie en endocrinologie, en cancérologie, en psychiatrie, etc.

Lundi 9 et mardi 10 mars 1998 : Développement, vieillissement et adaptation. Photopériodisme et régulation des rythmes biologiques.

Les candidats intéressés doivent faire une demande écrite précisant leur formation universitaire au Professeur Yvan Touitou, DU de Chronobiologie, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.