

# Émergence et contrôle des maladies virales associées aux rongeurs (hantavirus et arénavirus)

Les rongeurs sont le réservoir de nombreux agents pathogènes transmissibles à l'homme : le bacille de Yersin, responsable de la peste, transmis à l'homme par la piqûre de la puce, les hantavirus (famille *Bunyaviridae*) et arénavirus (famille *Arenaviridae*) responsables de syndromes hémorragiques et auxquels était consacré un colloque fin 1998<sup>1</sup>.

## Virus et rongeurs : évolution et répartition géographique

Hantavirus et arénavirus sont des virus à ARN, étroitement associés aux rongeurs. Chez ces derniers, l'infection est inapparente, persiste toute la vie et parfois se transmet à la descendance. Les animaux infectés excrètent le virus en permanence dans leurs déjections. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML) induit des infections chroniques chez les rongeurs nouveau-nés par transmission verticale, tandis que les virus Machupo et Junin (arénavirus présents sur le continent sud-américain) entraînent la stérilité des rongeurs chroniquement infectés [1].

La distribution géographique des virus et leur remarquable adaptation aux rongeurs suggèrent une co-évolution extrêmement ancienne entre les virus et leurs hôtes<sup>2</sup>. Les Muridae (rats et souris), apparus en Eurasie et en Afrique il y a 16 à 30 millions d'années, ont probablement été

infectés à un stade précoce de leur évolution par les ancêtres des hantavirus et des arénavirus. Hôtes et virus ayant évolué parallèlement y compris lors de leur migration dans le

Nouveau Monde, chaque espèce de rongeur héberge un virus particulier (Tableaux I et II). De ce fait, la répartition géographique des hantavirus, et des arénavirus, et celle des fièvres

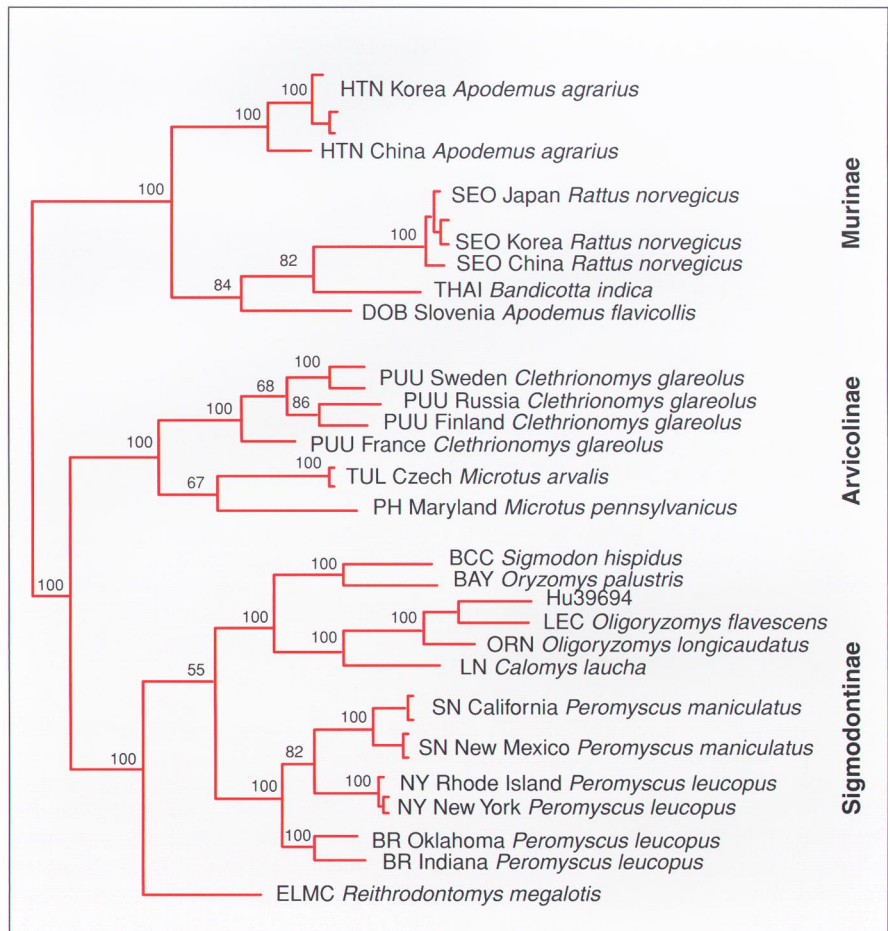


Figure 1. **Phylogénie des hantavirus établie à partir de la séquence du segment M et les rongeurs associés.** HTN : virus Hantaan. SEO: Seoul. THAI: Thaïland. DOB: Dobrava. PUU: Puumala. TUL: Tula. PH: Prospect Hill. BCC: Black Creek Canal. BAY: Bayou. LEC: Lechiguanas. ORN: Oran. LN: Laguna Negra. SN: Sin Nombre. NY: New York. BR: Blue River. ELMC: El Moro Canyon. (D'après S.T. Nichols.)

<sup>1</sup> Organisé par la Fondation Mérieux, avec le soutien de Pasteur Mérieux Connaught, 28-31 octobre 1998.

<sup>2</sup> Christiane Denys (Muséum d'histoire naturelle, Paris, France) et Stuart Nichols (CDC, Atlanta, États-Unis), Jean-Paul Gonzalez (IRD, Thaïlande).

Tableau I  
LES HANTAVIRUS ET LEUR RÔLE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Virus	Principal réservoir	Distribution du virus	Maladie
Hantaan (HTN)	<i>Apodemus agrarius</i> (mulot)	Chine, Russie, Corée	FHSR
Seoul (SEO)	<i>Rattus norvegicus</i>	Distribution mondiale	FHSR
Dobrava (DOB)	<i>Apodemus flavicollis</i>	Balkans	FHSR
Puumala (PUU)	<i>Clethrionomys glareolus</i> (campagnol)	Russie, Scandinavie, Europe	NE
Sin nombre (SN)	<i>Peromyscus maniculatus</i> (souris)	États-Unis, Canada, Mexique	HPS
New York (NY)	<i>Peromyscus leucopus</i>	États-Unis	HPS
Black Creek Canal (BCC)	<i>Sigmodon hispidus</i>	États-Unis	HPS
Bayou (BAY)	<i>Oryzomys palustris</i>	États-Unis	HPS
Andes (AND)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (rat)	Argentine	HPS
Laguna Negra	<i>Calomys laucha</i>	Paraguay, Bolivie	HPS
Juquitiba	Inconnu	Brésil	HPS
Prospect Hill (PH)	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	États-Unis	–
Isla Vista (ISLA)	<i>Microtus californicus</i>	États-Unis	–
Muleshoe (MUL)	<i>Sigmodon hispidus</i>	États-Unis	–
Bloodland Lake (BLL)	<i>Microtus ochrogaster</i>	États-Unis	–
El Moro Canyon (ELMC)	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	États-Unis, Mexique	–
Rio Mamore (RIOM)	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Bolivie	–
Rio Segundo (RIOS)	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	Costa Rica	–
Khabarovsk (KHB)	<i>Microtus fortis</i>	Russie	–
Topografov (TOP)	<i>Lemmus sibiricus</i>	Russie	–
Tula (TUL)	<i>Microtus arvalis</i>	Europe	–
Thottapalayam (TPM)	<i>Suncus murinus</i>	Inde	–
Thailand (THAI)	<i>Bandicota indica</i>	Thaïlande	–

FHSR: fièvre hémorragique avec syndrome rénal.  
NE: néphropathie épidémique.  
HPS: syndrome pulmonaire à hantavirus.  
–: pas de maladie connue.

hémorragiques dont ils sont responsables, suit étroitement celle des rongeurs qui les hébergent. C'est ainsi que le virus Séoul, hantavirus transmis par le rat *Rattus norvegicus*, et le virus de la chorioméningite lymphocytaire, arénavirus transmis par la

souris *Mus musculus*, sont très largement distribués à l'instar de leur réservoir.

A ce jour, malgré des enquêtes sérologiques suggérant leur présence, aucun hantavirus n'a été isolé sur le continent africain, ce qui est d'autant

plus surprenant que ce continent regroupe la plus grande diversité d'espèces de rongeurs. Les arénavirus, quant à eux, sont répartis en deux groupes géographiquement distincts (Tableau II). Les arénavirus de l'Ancien Monde (Afrique) sont regroupés au sein du complexe Lassa. Seul le virus Lassa est associé à une fièvre hémorragique. Son réservoir est *Mastomys natalensis*. Trois autres arénavirus ont été isolés en Afrique, dont on ignore encore le pouvoir pathogène pour l'homme: les virus Ippy et Mobala en République centrafricaine, à partir des espèces *Arvicanthis* sp et *Praomys* sp, rongeurs présents dans les zones péri-urbaines; le virus Mopeia au Mozambique, à partir de *Mastomys natalensis*. Les arénavirus du Nouveau Monde (Amérique) constituent le complexe Tacaribe, qui comprend à l'heure actuelle 16 virus [2], dont quatre, appartenant au sous-groupe B (Junin, Machupo, Guanarito et Sabia) sont responsables de fièvres hémorragiques chez l'homme. Chaque virus est véhiculé par une espèce particulière de rongeur et, chez cette espèce, l'infection est restreinte à une zone géographique limitée: Junin en Argentine, Machupo en Bolivie, Guanarito au Venezuela, Sabia dans la région de São Paulo au Brésil. La spécificité d'hôte est respectée même lorsque deux virus circulent dans la même zone géographique, comme dans le cas des arénavirus Guanarito et Piritai, présents dans les mêmes régions<sup>3</sup>. Fait surprenant et encore inexpliqué, les arénavirus du Nouveau Monde ne circulent que dans des zones très limitées et leur distribution ne se superpose pas à celle, beaucoup plus large, des rongeurs qui les hébergent. La figure 2 situe les foyers du virus Junin en Argentine et du virus Guanarito au Venezuela.

### Symptomatologie clinique associée à l'infection de l'homme par des arénavirus et des hantavirus

A ce jour, la pathogénicité pour l'homme d'une dizaine d'hantavirus

<sup>3</sup> Robert Tesh (Université du Texas, Galveston, États-Unis).

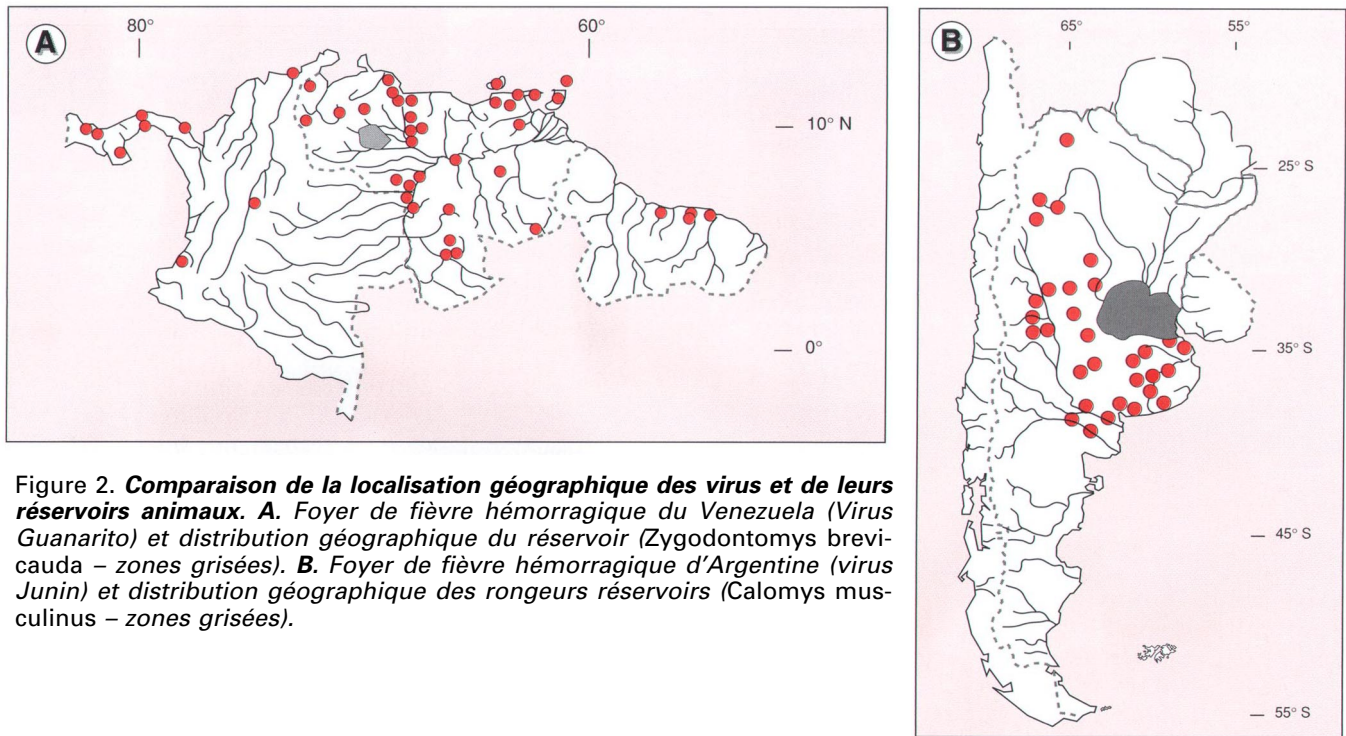


Figure 2. **Comparaison de la localisation géographique des virus et de leurs réservoirs animaux.** **A.** Foyer de fièvre hémorragique du Venezuela (*Virus Guanarito*) et distribution géographique du réservoir (*Zygodontomys brevicauda* – zones grisées). **B.** Foyer de fièvre hémorragique d'Argentine (*virus Junin*) et distribution géographique des rongeurs réservoirs (*Calomys musculus* – zones grisées).

et de six arénavirus a été établie (Tableaux I et II). L'homme s'infecte accidentellement par contact direct avec les rongeurs (quelques rares cas de contamination par morsure ont été rapportés), le plus souvent par l'inhalation de virus présents dans les excréments de rongeurs infectés, par l'ingestion d'aliments contaminés, ou par contact avec des surfaces infectées (à la faveur d'égratignures). Le virus est transmis sans l'intermédiaire de vecteur, ce qui est tout à fait surprenant dans le cas des hantavirus qui appartiennent à la famille des *Bunyaviridae*, dont tous les autres virus connus (et on en compte plus de 200) sont transmis par des arthropodes (tiques, moustiques, puces). L'infection peut ensuite se transmettre entre humains de façon nosocomiale, par contact avec des sécrétions, du sang ou des tissus contaminés, transmission qui peut être prévenue par l'instauration de mesures relativement simples<sup>4</sup>. Les infections à hantavirus et arénavirus entraînent, chez l'homme, des fièvres hémorragiques associées à

une symptomatologie variée et de gravité différente selon le type de virus et selon les régions – avec une exception, celle du virus de la chorioméningite lymphocytaire, qui est responsable de méningites aiguës fébriles généralement bénignes (voir Tableaux I et II). Dans le groupe des hantavirus, deux entités prédominent selon que le syndrome hémorragique est associé à une symptomatologie rénale (FHSR, fièvre hémorragique avec syndrome rénal) ou pulmonaire (HPS, *Hantavirus pulmonary syndrome*).

En Extrême-Orient (Chine, Corée) et en Russie les infections dues aux virus Hantaan et Séoul sont généralement sévères. Dans la FHSR, le syndrome hémorragique, suivi d'un état de choc et d'une insuffisance rénale, peut entraîner la mort dans 10% à 15% des cas. En Europe occidentale et en Scandinavie, la FHSR due au virus Puumala revêt un caractère modéré, se traduisant principalement par une insuffisance rénale (d'où le nom de néphropathie épidémique). Dans les Balkans, des formes sévères, mais rares<sup>5</sup> (quelques centaines de cas par an), de FHSR dues au virus Dobrova et des formes

modérées dues au virus Puumala coexistent.

En Russie, où sept hantavirus différents ont été isolés, la plupart des cas rapportés entre 1978 et 1997 se localisent dans la partie européenne. Il s'agit d'épidémies cycliques, la région forestière de Bashkiria étant la plus touchée (incidence : 58,3 pour 100 000)<sup>6</sup>.

On estime à plusieurs dizaines de milliers le nombre total d'hospitalisations pour FHSR dans le monde, avec une mortalité de 0,1% à 15%<sup>7</sup> (pour une revue sur la FHSR, voir [3]).

Si les hantavirus d'Europe et d'Asie sont responsables de maladies rénales, ceux d'Amérique provoquent un syndrome pulmonaire (HPS) ou plus exactement cardiopulmonaire<sup>8</sup>. Le virus Sin Nombre qui a « émergé » en 1993 et frappé les Indiens Navajos dans la région des « Quatre frontières » (carrefour de

<sup>4</sup> *Tatiana Avsic-Zupanc (Faculté de médecine de Lubliana, Slovénie).*

<sup>5</sup> *Evgeniy Tkachenko (Institut de la poliomyélite et des encéphalites virales, Moscou, Russie).*

<sup>6</sup> *Ho Wang Lee (ASAN Institute for Life Sciences, Séoul, Corée du Sud).*

<sup>7</sup> *Brian Hjelle (Université du Nouveau-Mexique, Albuquerque, États-Unis).*

<sup>4</sup> *J. McCormick dans des hôpitaux de Sierra Leone.*



Tableau II			
LES ARÉNAVIRUS ET LEUR RÔLE EN PATHOLOGIE HUMAINE			
Virus	Principal réservoir	Distribution du virus	Maladie
Lassa	<i>Mastomys natalensis</i>	Afrique occidentale	Fièvre de Lassa
Ippy	<i>Arvicanthis</i> spp.	République centrafricaine	-
Mobala	<i>Praomys</i> spp.	République centrafricaine	-
Mopeia	<i>Mastomys natalensis</i>	Mozambique	-
Tacaribe	<i>Artibeus</i> spp. (chauve souris)	Trinidad	-
Junin	<i>Calomys laucha</i> <i>Calomys musculinus</i>	Argentine	FH d'Argentine
Machupo Guanarito	<i>Calomys callosus</i> <i>Zygodontomys brevicauda</i>	Bolivie Venezuela	FH de Bolivie FH du Venezuela
Sabia	inconnu	Brésil	FH du Brésil (ou FH de São Paulo)
Flexal	<i>Oryzomys capito</i>	Brésil	-
Amapari	<i>Neacomys guianae</i>	Brésil (territoire Amapa)	-
Cupixi	<i>Oryzomys capito</i>	Brésil (territoire Amapa)	-
Piritai	<i>Sigmodon alstoni</i>	Venezuela	-
Pichinde	<i>Oryzomys albigularis</i>	Colombie	-
PC-242	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Pérou	-
Tamiami	<i>Sigmodon hispidus</i>	Floride, États-Unis	-
Whitewater	<i>Neotoma albigula</i>	Nouveau-Mexique (États-Unis)	-
Arroyo			
Latino	<i>Calomys callosus</i>	Bolivie	-
Parana	<i>Oryzomys buccinatus</i>	Paraguay	-
Oliveros	<i>Bolomys obscurus</i>	Argentine	-
Chorio-méningite lymphocytaire	<i>Mus musculus</i> , <i>Mus domesticus</i>	Monde entier	Chorioméningite

FH: fièvre hémorragique.  
-: pas de maladie identifiée.

quatre États: Arizona, Nouveau-Mexique, Colorado, Utah), induit une insuffisance respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire entraînant une hypotension et un choc cardiovasculaire, responsables d'une mortalité élevée [4]. A ce jour, selon Brian Hjelle, le virus Sin Nombre est responsable de plus de 250 cas de HPS en Amérique du Nord (États-Unis, Canada) et le virus Andes d'environ

300 cas en Amérique du Sud. Seuls quelques rares cas de HPS dus à d'autres virus apparentés (New York, Black Creek Canal, Bayou, Laguna Negro et Jucituba) ont été décrits. Des cinq arénavirus incriminés à ce jour dans la survenue de fièvres hémorragiques chez l'homme, un seul (le virus de Lassa) se trouve en Afrique. La fièvre de Lassa a été diagnostiquée pour la première fois en

1969 chez une infirmière américaine infectée lors d'un séjour dans une mission à Lassa au Nigeria. Les prélèvements analysés à l'Université de Yale aux États-Unis ont permis la découverte d'un nouveau virus, mais ont aussi été à l'origine de la contamination accidentelle de deux chercheurs, entraînant le décès de l'un d'entre eux. La fièvre de Lassa constitue l'une des principales causes de mortalité en milieu hospitalier en Afrique de l'Ouest (5 000 décès sur 300 000 cas annuels de fièvre de Lassa) [5], et l'épidémie de 1997 dans le district de Kenema (Sierra Leone) a entraîné l'hospitalisation de plus de 350 personnes atteintes de formes graves<sup>9</sup>. La surdité, principale séquelle de la maladie, affecte environ 30 % des sujets ayant survécu à la maladie, et représente la cause de surdité la plus fréquente en Afrique de l'Ouest.

En Amérique du Sud, les maladies à arénavirus sont beaucoup plus limitées. A ce jour, seulement trois cas d'infection par le virus Sabia ont été rapportés dont deux contaminations de laboratoire. La première épidémie de fièvre hémorragique due au virus Machupo, touchant près de 1 000 personnes, est survenue entre 1962 et 1964 en milieu rural dans le Nord-Est de la Bolivie [6]. Par la suite, hormis une dernière épidémie en 1994 (7 cas), seuls des cas sporadiques ont été décrits. La première description de la fièvre hémorragique d'Argentine (virus Junin) remonte aux années 1950. A ce jour, plus de 24 000 cas ont été rapportés, soit une incidence annuelle variant de 200 à 3 000 cas. Au Venezuela (virus Guanarito) où l'infection sévit en milieu rural depuis 1989, des cas sporadiques sont rapportés tous les ans, en particulier entre novembre et janvier [7].

Les fièvres hémorragiques dues aux arénavirus débutent, après une période d'incubation de 7 à 10 jours, de manière insidieuse et progressive par un malaise général, de la fièvre et une anorexie. Les jours suivants, les symptômes restent peu spécifiques (arthral-

<sup>9</sup> Richard Allan (Medical Emergency Relief International, Londres, Royaume-Uni) et Joseph McCormick (Institut Pasteur, Paris, France).

gies, nausées, vomissements), avec, dans le cas de la fièvre de Lassa, des douleurs pharyngées et une pharyngite purulente. Puis, vers le 6<sup>e</sup> jour, survient une déshydratation associée à des hémorragies et éventuellement des troubles neurologiques pouvant entraîner la mort. L'utilisation de plasma immun ou de Ribavirine a fait chuter le taux de mortalité, compris initialement entre 15 % et 33 %. La fièvre de Lassa est particulièrement grave chez les femmes enceintes, surtout au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, le taux de mortalité maternelle pouvant alors atteindre 30 % et la mortalité fœtale 100 %.

### Des mécanismes pathogènes non élucidés

Les mécanismes physiopathologiques des maladies à hantavirus et arénavirus sont encore très mal connus. Les hantavirus pathogènes pénètrent dans les cellules endothéliales *via* les intégrines  $\beta 3$  présentes à leur surface ainsi qu'à la surface des plaquettes [8, 9], et se répliquent initialement dans les cellules de l'endothélium vasculaire et dans les macrophages. Le récepteur des arénavirus est l' $\alpha$ -dystroglycane ( $\alpha$ -DG) [10]. Une thrombopénie et une augmentation de la perméabilité vasculaire caractérisent le tableau biologique. L'altération de la perméabilité des capillaires ne semble pas liée à une action directe du virus (que ce soit un hantavirus ou un arénavirus), mais plutôt à une réaction immunopathologique. Les cytokines pro-inflammatoires ont probablement un rôle important dans les FHSR et dans les HPS<sup>10</sup>, et les cellules productrices de lymphokines et de monokines (IFN  $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  et  $\beta$ ) s'accumulent au niveau des poumons des patients atteints de HPS<sup>11</sup>. De plus, il y aurait une relation entre la gravité des cas de HPS et la présence de l'allèle HLA-B35<sup>12</sup>, ce qui souligne le rôle des réponses cellulaires T dans la pathogénie de l'œdème pulmonaire et du choc cardiovasculaire.

### Facteurs d'émergence des maladies à hantavirus et à arénavirus

Bon nombre de maladies causées par des hantavirus ou des arénavirus avaient été décrites il y a déjà longtemps... dès 960 dans un livre de médecine chinoise en ce qui concerne la fièvre hémorragique à hantavirus. Du fait de leur gravité, ces maladies ne pouvaient passer inaperçues, mais les virus responsables n'ont été découverts que récemment, entre les années 1950 et 1980, grâce aux progrès de la biologie.

La découverte de l'agent infectieux a été parfois précipitée par les situations politiques, comme l'a rappelé Karl M. Johnson (Nouveau-Mexique, USA), qui fut le premier à identifier le virus Machupo (responsable de la fièvre hémorragique de Bolivie) [11]. Durant la guerre froide, les Américains se sont intéressés non seulement aux rebellions en Amérique du Sud mais aussi aux virus présents dans les régions les plus reculées. L'épidémie de FHSR qui a, en 1951, affecté les troupes de l'ONU lors de la guerre de Corée (plus de 3 200 soldats atteints, avec un taux de mortalité de 10 % à 15 %) a attiré l'attention des chercheurs occidentaux et permis la découverte du virus Hantaan [12].

Des modifications écologiques naturelles (climatiques), ou induites par l'homme (activité agricole, déforestation, guerres, déplacements de population) et favorisant la pullulation des rongeurs, suscitent aussi l'apparition ou la réapparition de fièvres hémorragiques. Ainsi, c'est peut-être le phénomène El Nino en 1991-1992 qui a permis la découverte du virus Sin Nombre [4], responsable de la première épidémie de syndrome pulmonaire associé à un hantavirus aux États-Unis (*voir encadré*). Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, la mécanisation de l'agriculture en Argentine a favorisé le développement de la prairie, et en conséquence la pullulation des rongeurs, expliquant l'émergence de la fièvre hémorragique d'Argentine due au virus Junin. En Russie, le stockage des grains dans les logements, conséquence du passage d'une agri-

culture collective (coopérative) à une agriculture individuelle explique l'émergence d'une épidémie de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en Bashkirie en 1997<sup>13</sup>. En Chine, où la FHSR était endémique depuis 1930 dans les provinces du nord-est, le développement économique des années 1950 s'est traduit par l'apparition d'importantes épidémies dans le nord en milieu agricole<sup>14</sup>. Dans les années 1960-1970, la maladie s'est répandue dans les régions centrales, touchant des grandes villes comme Shanghai et Beijing. Le virus Hantaan est transmis par le rongeur *Apodemus agrarius*, dont l'habitat ne dépasse pas le 25<sup>e</sup> degré nord de latitude. En 1981, la FHSR a pourtant fait son apparition dans les provinces du sud : elle est due au virus Séoul, associé au rongeur *Rattus norvegicus*. De 1950 à 1986, l'incidence de la maladie a progressé de 0,003 à 11,08 pour 100 000 habitants et décline depuis cette date en raison de l'urbanisation.

En Sierra Leone, la guerre a entraîné des déplacements de populations vers les villes où les habitants s'entassaient dans des conditions sanitaires déplorables. L'aide alimentaire fournie aux familles déplacées, stockée dans les habitations surpeuplées et insalubres, a attiré les rongeurs et favorisé leur multiplication. La fièvre de Lassa, qui existait à l'état endémique, s'est alors développée de façon épidémique<sup>15</sup>.

### La lutte contre les hantavirus

La prévention consiste à contrôler ou à interrompre le contact entre les rongeurs et les personnes à risque, ou à éviter le développement de la symptomatologie en cas de contact infectieux.

La lutte contre les rongeurs a prouvé son efficacité. En Bolivie, les actions menées dans les années 1960 ont permis de circonscrire l'épidémie due au virus Machupo. L'expérience chi-

<sup>10</sup> Alemka Markotic (Institut d'immunologie, Zagreb, Croatie), Gregory Mertz (Université du Nouveau-Mexique, Albuquerque).

<sup>11</sup> Francis Ennis (Université du Massachusetts, Worcester, États-Unis).

<sup>12</sup> Gregory Mertz.

<sup>13</sup> Evgeniy Tkachenko (Institut de la poliomyélite et des encéphalites virales, Moscou, Russie).

<sup>14</sup> Zhi-Yi Xu (International Vaccine Institute, Séoul, Corée du Sud).

<sup>15</sup> Richard Allan.

### Quelques dates dans l'identification des hantavirus

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal semble avoir été décrite en Asie dès la fin du premier millénaire. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, on connaissait en Eurasie la fièvre de Sogo (Chine), la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (Union Soviétique), la fièvre hémorragique épidémique (Japon), la néphropathie épidémique (Scandinavie), la fièvre hémorragique de Corée. Aucun agent infectieux n'avait été associé à ces différentes infections.

**1951** : lors de la guerre de Corée, d'importantes épidémies de fièvre hémorragique de Corée frappent les troupes de l'ONU. Plus de 3 200 soldats sont atteints, avec une mortalité de 10 % à 15 %. En 1953, D.C. Gajdusek publie un rapport sur les fièvres hémorragiques d'Eurasie et souligne les similitudes cliniques et épidémiologiques entre les fièvres hémorragiques d'Extrême-Orient et la néphropathie épidémique décrite en Scandinavie.

**1976** : H.G. Lee, P. Lee et K.M. Johnson [12] parviennent à isoler le virus responsable de la fièvre hémorragique de Corée et à le transmettre de rongeur à rongeur. Ils donnent le nom de Hantaan à ce nouveau virus, en référence à la rivière qui coule près du 38<sup>e</sup> parallèle à travers la péninsule coréenne.

Les caractérisations antigéniques, morphologique et moléculaire permettent de conclure à un virus nouveau définissant un genre nouveau (hantavirus) au sein de la famille des Bunyaviridae.

**1981** : L'adaptation du virus Hantaan à la culture sur cellules Vero E6 [14] permet de disposer d'un outil de diagnostic sérologique largement utilisé dans les différents laboratoires et d'identifier les virus responsables de ces fièvres hémorragiques.

En Scandinavie, l'hypothèse de D.C. Gajdusek est confirmée avec l'isolement du virus Puumala, agent étiologique de la néphropathie épidémique. La présence du virus Puumala en Europe – et notamment en France – et son association à des syndromes d'insuffisance rénale aiguë sont confirmées par la suite.

**1982** : Aux États-Unis, les chercheurs de l'armée isolent un nouvel hantavirus, dénommé Prospect Hill, à partir d'un rongeur capturé dans la propriété de D.C. Gajdusek lui-même. Toutefois, les nombreuses études épidémiologiques réalisées, notamment dans la région (Maryland), ne permettent pas d'associer ce virus à un syndrome clinique [14].

**1993** : Une épidémie d'une maladie jusqu'alors inconnue frappe les Indiens Navajos, dans la région des « Quatre frontières » (carrefour de quatre États : Arizona, Nouveau-Mexique, Colorado, Utah). Les chercheurs du CDC parviennent à isoler l'agent responsable. Il s'agit d'un nouvel hantavirus, que l'on baptise du nom de Sin Nombre, c'est-à-dire le virus qui n'a pas de nom [4, 15].

L'utilisation de techniques sérologiques [16] et de la PCR permet de démontrer la présence d'hantavirus en Amérique du Sud, où ils sont responsables également de syndromes pulmonaires entraînant une mortalité élevée. A ce jour, plus de 500 cas de HPS (Hantavirus pulmonary syndrome) ont été rapportés sur tout le continent américain, avec un taux de mortalité voisin de 50 %.

noise fait appel à l'utilisation d'appâts toxiques dans la région de Tai Yuan, ce qui a permis d'éliminer plus de 85 % des rongeurs et de réduire considérablement l'incidence de la FHSR, qui est passée de plus de 30 à moins de un cas pour 100 000<sup>16</sup>. Cependant, l'emploi de composés chimiques toxiques est parfois dangereux et de maniement difficile, et nécessite la mobilisation prolongée de moyens importants. Les résultats sont souvent transitoires, les rongeurs réapparaissant quelques mois à peine après l'arrêt des mesures de lutte. C'est pourquoi une telle mesure semble peu applicable

<sup>16</sup> Zhi-Yi Xu (International Vaccine Institute, Séoul, Corée du Sud).

dans le cas de la fièvre de Lassa, ainsi que le soulignait Oyewale Tomori (OMS, Harare).

Dans ces conditions, la vaccination semble la stratégie la plus appropriée pour lutter contre les infections à hantavirus et arénavirus, mais le développement de vaccins est freiné par la diversité des virus, leur restriction à des zones géographiques limitées, et l'absence de modèles animaux pour les hantavirus. Pour lutter contre les FHSR, des vaccins inactivés ont été développés en Asie, notamment contre les virus Hantaan (Corée, Chine) et Séoul (Chine). De plus, un vaccin contre le virus Puumala, produit en Corée, est en cours d'évaluation. Ces vaccins sont déjà employés à grande échelle dans ces

deux pays, mais ils présentent l'inconvénient d'utiliser pour leur préparation des tissus primaires qui ne répondent pas aux normes internationales<sup>17</sup>. De nouvelles approches vaccinales ont été testées, utilisant des protéines recombinantes produites dans le système baculovirus, des vecteurs viraux (tels que la vaccine, les réplicons alphavirus ou l'ADN nu)<sup>18</sup>. Cette dernière approche s'est révélée particulièrement intéressante dans les essais chez le hamster et la souris. L'utilisation en Argentine depuis 1991 d'un vaccin vivant atténué dénommé Candid I, dérivé du virus Junin [13] a donné des résultats très encourageants<sup>19</sup>. Ce vaccin, produit après propagation sur cellules diploïdes simiennes, a fait l'objet d'une étude réalisée entre 1992 et 1997. Il est bien toléré et efficace (9 cas seulement de FHSR parmi les 167 337 vaccinés mais 170 cas chez les sujets témoins). Son administration a permis une diminution significative des cas de fièvre hémorragique en Argentine dans les populations à risque (agriculteurs). La nécessité d'étendre la vaccination à d'autres populations cibles, notamment aux enfants, pour permettre un contrôle effectif de cette virose constitue la prochaine étape. Ce vaccin est à l'heure actuelle le seul disponible contre un arénavirus. D'autres approches sont en cours d'étude. Les résultats préliminaires de protection contre la fièvre de Lassa chez le singe, grâce à un virus vaccine recombinant exprimant différents antigènes du virus de Lassa, montrent qu'il a été possible de protéger 8 singes sur 9 avec le vecteur viral exprimant la glycoprotéine du virus de Lassa<sup>20</sup>. Un autre groupe<sup>21</sup> travaille à l'identification des séquences conservées chez les arénavirus d'Amérique, dans le but de produire un vaccin polyvalent permettant de protéger contre les diffé-

<sup>17</sup> Elwyn Griffiths (OMS, Genève, Suisse).

<sup>18</sup> Coonie Schamajohn (USAMRIID, Fort Detrick, États-Unis).

<sup>19</sup> D.A. Enria (Institut national des maladies virales humaines, Pergamino, Argentine).

<sup>20</sup> Susan Fischer-Hoch (Fondation Mérieux, Lyon, France).

<sup>21</sup> Rebeca Rico-Hesse (Fondation pour la recherche biomédicale, San Antonio, États-Unis).

rents arénavirus américains et les essais de vaccination par ADN nu se poursuivent également<sup>22</sup>. Le couplage des protéines du virus CML à l'ubiquitine, sous forme de protéines de fusion, augmente la réponse T CD8<sup>+</sup>, qui pourrait jouer un rôle essentiel dans la protection.

## Conclusions

Les virus transmissibles à l'homme par les rongeurs ont joué un rôle extrêmement important dans l'étude de la réponse immunitaire en particulier cellulaire. Ils suscitent en outre un intérêt grandissant, car ils sont à l'origine de « maladies » nouvelles. L'extrême diversité des tableaux cliniques liés à l'infection des humains par les hantavirus et les arénavirus contraste avec l'équilibre établi entre ces virus et les rongeurs. Comment des virus comprenant moins d'une demi-douzaine de gènes ont-ils pu s'adapter à des espèces de rongeurs aussi variées et distribuées sur les différents continents? Il est très probable que la liste de ces virus pathogènes ne va que croître. Il est en effet surprenant qu'aucun hantavirus ne sévisse en Afrique ni d'arénavirus en Asie (à l'exception du virus CML), ce d'autant que des cas de méningites ou des fièvres graves demeurent sans diagnostic étiologique dans ces pays ■

<sup>22</sup> J. Lindsay Whitton (Scripps Research Institute, La Jolla, États-Unis).

## RÉFÉRENCES

- Childs JE, Peters CJ. Ecology and epidemiology of arenaviruses and their hosts. In: Salvato MS, ed. *The Arenaviridae*. New York: Plenum Press, 1993: 331-84.
- Buchmeier MJ, Clegg JCS, Franze-Fernandez MT, Kolakofsky D, Peters CJ, Southern PJ. Family *Arenaviridae*. In: Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, et al. eds. *Virus taxonomy*. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. New York: Springer-Verlag, 1995: 319-23.
- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 96-104.
- Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117-23.
- McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 437.
- Mackenzie RB, Beye HK, Valverde CL, Garron H. Epidemic hemorrhagic fever in Bolivia. A preliminary report of the epidemiological and clinical findings in a new epidemic area in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1966; 40: 217-30.
- De Mazzone N, Salas RA, Paredes H, et al. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 308-16.
- Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* 1999; 73: 3951-9.
- Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. Beta3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7074-9.
- Cao W, Henry MD, Borrow P, et al. Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 1998; 282: 2079-81.
- Johnson KM, Wiebenga NH, Mackenzie RB, et al. Virus isolations from human cases of hemorrhagic fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 118: 113-8.
- Lee H, Lee P, Johnson K. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308.
- Maiztegui JI, McKee KT, Barrera Oro JG, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998; 177: 277-83.
- French G, Foulke R, Brand O, Eddy G. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science* 1981; 211: 1046-8.
- Nichol ST, Spiropoulos CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 162: 914-7.
- Chu YK, Jennings G, Schmaljohn A, et al. Cross-neutralization of hantaviruses with immune sera from experimentally-infected animals and from hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome patients. *J Infect Dis* 1995; 172: 1581-4.

### Jean-François Saluzzo

Docteur en pharmacie, docteur ès sciences, responsable production vaccins viraux, Pasteur Mérieux Connaught, 1541, avenue Marcel-Mérieux, 69280 Marcy-l'Étoile Cedex, France.

### Betty Dodet

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

## TIRÉS À PART

J.F. Saluzzo.