

№ 5A

LES ARÉNAVIRUS D'AFRIQUE: UN NOUVEAU PARADIGME D'ÉVOLUTION

par J.P. Gonzalez

ORSTOM - Bangui (RCA)

PLAN

Introduction	67
Premières approches sérologiques en RCA	69
Isolément d'un nouvel arénavirus en RCA	70
Récherche de zones endémiques et/ou enzootiques	71
Caractères comparés des virus Lassa, Mopeia et Mobala	73
Microscopie électronique	73
Immunofluorescence indirecte	74
Protéines de structure	74
Caractéristiques biologiques des virus Lassa, Mopeia et Mobala	75
Parentés antigéniques des arénavirus d'Afrique	76
Distance génétique des arénavirus d'Afrique	77
Hypothèses et conclusions	78

MOTS-CLÉS: Arénavirus; Evolution, Afrique; Revue.

INTRODUCTION

En 1933, un nouveau virus est isolé chez l'homme, d'un cas d'encéphalite mortelle [2]. Ce virus, alors nommé «lymphocytic choriomeningitis virus» (LCMV), est isolé secondairement chez la souris de laboratoire [35] dont le rôle de réservoir *in natura* est ensuite démontré [3]. Le LCMV prend alors une importance grandissante en immunologie, en particulier du fait de son pouvoir d'infection chronique chez certaines souris. Aujourd'hui le LCMV représente toujours un modèle expérimental dans divers domaines de l'immunologie: tolérance immunitaire [9], maladies à immunocomplexes [7], système

Manuscrit reçu le 2 août 1985, accepté le 15 octobre 1985.

Ce travail a fait l'objet d'une thèse de Doctorat ès Sciences à l'Université de Clermont-Ferrand, le 21 décembre 1984 (Sér. E346).



d'histocompatibilité [42], rôle de l'interféron dans l'infection virale [39]. ce n'est qu'en 1968 que la structure du virus est connue; au vu de la morphologie observée en microscopie électronique, le nouveau taxon des Arénavirus est proposé [38].

Entre-temps, d'autres arénavirus sont isolés, surtout en Amérique du Sud. En 1977, onze types sont connus dont un seul pour l'Afrique, le virus de la fièvre de Lassa.

En 1974, les caractéristiques physico-chimiques et biologiques sont définies et montrent l'originalité de cette nouvelle famille des *Arenaviridae* [33]. Les arénavirus sont des virus enveloppés, possédant leur information génétique sur un ARN simple brin, négatif et segmenté. La stratégie de réplication du génome passe par une phase de transcription primaire de l'ARN⁻ en ARN⁺ nécessaire à la réplication. La plupart des types connus sont des virus spécifiques de micromammifères, lesquels peuvent être infectés de façon chronique dans la nature. Le passage à l'homme peut éventuellement se faire par contact avec les produits d'excrétion de spécimens contaminés. Ainsi des arénavirus ont été impliqués dans des maladies graves et hautement infectieuses pour l'homme. Ils ont, de ce fait, suscité un regain d'intérêt pour ce groupe, dans la pratique médicale et dans la recherche. En effet, la description de la fièvre hémorragique d'Argentine, puis de la fièvre hémorragique de Bolivie et enfin la fièvre de Lassa montre, d'une part, que ces maladies mortelles, dévastatrices et inconnues peuvent encore éclater et, d'autre part, que les moyens de lutte mis à notre disposition sont encore dérisoires devant la soudaineté et le génie épidémique de telles manifestations. A ces maladies virales «nouvelles» vont s'ajouter d'autres viroses inconnues jusqu'alors — dont les agents appartiennent à différents taxons — comme la maladie d'Ebola, la maladie de Marburg ou la fièvre hémorragique avec syndrome rénal. Ces différentes affections constituent aujourd'hui une nouvelle entité clinico-épidémiologique: celle des fièvres hémorragiques d'origine virale.

L'intérêt suscité par la découverte de ces «agents pathogènes spéciaux» nous a fait rechercher leur présence en République Centrafricaine (RCA). En effet, ce pays semblait se trouver au centre de zones endémiques avec, à l'ouest, la fièvre de Lassa (Nigeria, Sierra Leone) et, à l'est et au sud, la maladie d'Ebola (Sud-Soudan, Nord-Zaïre). Ainsi, après deux ans d'étude et de recherches menées à l'Institut Pasteur de Bangui et sur le terrain de Centrafrique, puis trois ans passés aux CDC (Centers for Disease Control, Atlanta, USA), nous avons pu mettre en évidence un nouvel arénavirus et caractériser partiellement des souches variées d'arénavirus africains.

Après la dramatique et brusque apparition de la fièvre de Lassa au Nigeria en 1969, des épidémies sont observées dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest [28]. Le virus est isolé chez l'homme [8] puis chez un rongeur péri-domestique du genre *Mastomys*, considéré alors comme le réservoir de virus

GP = glycoprotéine. LCMV = «lymphocytic choriomeningitis virus».

GPC = précurseur de GP.

NC = nucléocapside.

IFI = immunofluorescence indirecte. p.i. = post-inoculation.

en Afrique de l'Ouest [29]. Puis un arénavirus est isolé de *Mastomys natalensis* au Mozambique [40] en 1977, et en 1981 au Zimbabwe [23]. Enfin nous avons isolé, de rongeurs sauvages capturés en RCA, un arénavirus antigéniquement proche des virus déjà isolés, mais aisément discernable [17].

C'est à partir de ces isolements que nous nous proposons alors d'étudier de façon étendue ce qui apparaît déjà à cette époque comme le groupe des Arénavirus d'Afrique. Au fur et à mesure de l'étude comparative des souches, nous nous trouvons confrontés à des biotypes distincts, non seulement par leurs origines géographiques mais aussi par leurs caractères biologiques et physico-chimiques. En cinq années, se constitue pour l'Afrique une entité analogue à celle connue pour les arénavirus du Nouveau Monde comme le « complexe Tacaribe ».

Premières approches sérologiques en RCA

Ces études prennent place au tout début de notre premier séjour en RCA, à une époque où le virus de Lassa était le seul arénavirus connu d'Afrique, au Nigeria et en Sierra Leone. Nous nous sommes appliqués, pour couvrir le plus complètement un territoire aussi varié que celui de Centrafrique, à explorer systématiquement les différents écosystèmes rencontrés. En effet, du sud au nord, on peut distinguer sommairement trois types de climats : un climat équatorial, un climat de type intertropical et un climat de type subsaharien. Le plus aisé était de se référer à un marqueur constant du milieu physique : le couvert végétal [4]. En effet, les cartes phytogéographiques encore trop rares sont la représentation directe d'un sol, d'un climat, et laissent par conséquent supposer l'existence d'un type déterminé de faune.

La sérologie humaine par immunofluorescence indirecte (IFI) pratiquée alors dans la totalité des domaines phytogéographiques de RCA, ne donnait qu'une prévalence faible en anticorps anti-Lassa (0,2 %). Les sujets positifs provenant exclusivement de la ville de Bouar et de sa proche banlieue (ouest de la RCA, environ à 300 km en ligne droite de la ville de Lassa, au Nigeria). Les titres d'anticorps observés, particulièrement peu élevés (de 16 à 32), devaient toutefois être considérés comme spécifiques du virus Lassa ou d'un virus antigéniquement très proche [18]. En effet, l'IFI apparaît comme très spécifique du virus Lassa, sans pratiquement aucune réaction croisée avec les virus du complexe Tacaribe ou le LCMV [41]. Ces quelques résultats nous ont donc incités à rechercher la présence éventuelle d'anticorps anti-Lassa chez les rongeurs. En effet, si un arénavirus pouvait circuler dans cette partie du pays, il devait — comme on l'observe pour la plupart des virus de ce groupe — posséder un réservoir animal chez les rongeurs. Les données obtenues ont montré de façon surprenante une nette prévalence en anticorps chez des rongeurs sauvages, en particulier dans les genres *Praomys* et *Mastomys*, avec respectivement 20 % et 3 % de séropositivité. Cette situation n'était pas sans rappeler les observations faites au Zimbabwe, après l'isolement d'un arénavirus de rongeur par Johnson et coll. [23], où 20 % de *Mastomys natalensis* étaient trouvés positifs pour l'antigène Lassa, dans deux villages explorés,

alors que la population humaine apparaissait séronégative (K.M. Johnson, communication personnelle). Ainsi, dès 1981, nous proposons l'hypothèse de la circulation, en RCA, de l'arénavirus de rongeur isolé quelques années plus tôt au Mozambique puis au Zimbabwe, ou celle d'un virus antigéniquement proche. Pour appuyer cette thèse, et en l'absence d'isolement du virus causal, les premières études sérologiques comparatives furent entreprises à la recherche d'une réaction préférentielle vis-à-vis de l'un des deux antigènes «Mozambique» ou Lassa, seuls arénavirus connus alors en Afrique. L'IFI était peu concluante avec des titres voisins pour les deux antigènes. Toutefois un test radioimmunologique (RIA) mis au point par Cleveland et coll. [12] et proposé par ses auteurs, nous a permis d'obtenir des résultats singuliers. En effet, en raison de la spécificité et de la sensibilité du RIA, les cicatrices sérologiques observées pouvaient être définitivement attribuables à une infection par le virus Lassa ou par un virus apparenté. Toutefois les résultats trouvés pour les deux antigènes testés en RIA et en IFI et les résultats sérologiques obtenus chez des rongeurs infestés par les souches homologues de virus Lassa ou «Mozambique», ont permis d'affirmer l'originalité de l'agent causal.

Ces premiers résultats nous ont fait conclure, dans un rapport écrit en février 1981: Les rongeurs positifs pour le virus «Mozambique» étendent l'aire de répartition de ce virus à l'Afrique centrale et, d'autre part, font reconnaître *Praomys praomys* comme nouveau réservoir de virus... Dans cette région d'Afrique centrale, le virus Lassa cède la place, chez les rongeurs du groupe *Mastomys-Praomys*, au virus «Mozambique», ou à un virus antigéniquement proche, comme il semble le faire au Zimbabwe et au Mozambique... La présence de ce virus en Centrafrique pose l'intéressant problème de la zone de transition avec les aires d'endémie de la fièvre de Lassa. Toutefois, il faut s'attendre à une répartition géographique intriquée, considérant que des enquêtes préliminaires chez des rongeurs du Zaïre ont donné des résultats totalement négatifs.

Trois mois plus tard nous avons la chance d'isoler, à partir du broyat d'organes de *Praomys* capturés en RCA [17], un nouvel arénavirus antigéniquement proche du virus de Lassa et du virus «Mozambique».

Isolement d'un nouvel arénavirus en RCA

Quatorze souches d'un nouvel arénavirus ont été isolées à partir de 498 spécimens biologiques prélevés sur le terrain centrafricain de 1979 à 1982, et étudiés aux CDC. Dès les premiers isollements, fait à partir de *Praomys*, le virus identifié est apparu comme un arénavirus antigéniquement proche du virus Lassa (ou LAS), mais différent de ce dernier et du virus «Mozambique» par la mise en évidence, à l'aide d'anticorps monoclonaux, de sites antigéniques spécifiques de souche. Nous proposons alors de nommer ce nouvel arénavirus de Centrafrique d'après le nom donné au *Praomys* dans la langue véhiculaire des natifs oubanguiens: Mobala (ou MOB). De la même façon, nous recommandons l'usage du terme Mopeia (ou MOP) pour nommer l'arénavirus isolé au Mozambique [19].

Le virus Mobala testé vis-à-vis d'anticorps polyclonaux montrait son appartenance au groupe des arénavirus de l'Ancien Monde et, grâce aux anticorps monoclonaux, pouvait être aisément différencié des virus Lassa, Mopeia et LCMV. Il est important de remarquer que cette différenciation à l'aide d'anticorps monoclonaux est en fait la traduction de structures quaternaires ou primaires des protéines structurales en relation directe avec l'antigénicité des souches. Enfin, P. Jahrling (comm. pers.) démontrait récemment, dans un test de neutralisation, qu'il existait entre ces virus de l'Ancien Monde une parenté certaine, cependant que l'on pouvait observer des profils particuliers de neutralisation selon l'origine géographique.

Le virus Mobala isolé chez des rongeurs sauvages nous fait alors conclure au caractère vicariant de cet arénavirus occupant, en RCA, la niche écologique propre au virus Lassa en Afrique de l'Ouest, situation semblable et directement applicable au virus Mopeia en Afrique de l'Est et australe. Nous envisageons alors, par référence au modèle connu des arénavirus d'Amérique du Sud, d'entreprendre l'esquisse d'une répartition de ces virus au niveau du continent africain et de comparer les caractères des isollements selon leur hôte et leur origine géographique.

Recherche de zones endémiques et/ou enzootiques

La répartition actuelle, en Afrique, du virus de la fièvre de Lassa et des virus qui lui sont antigéniquement proches peut être considérée selon trois grandes zones géographiques: 1) l'Afrique de l'Ouest, avec quatre pays où la fièvre de Lassa semble endémique et peut se manifester de façon épidémique (Nigeria, Sierra Leone, Liberia et Guinée); 2) l'Afrique de l'Est et australe, où seuls le virus Mopeia et un virus antigéniquement apparenté ont été mis en évidence chez des rongeurs sauvages du Mozambique et du Zimbabwe, et où les populations humaines ne semblent pas présenter de cicatrices sérologiques dues à ces virus; et 3) l'Afrique centrale, où nous avons isolé le virus Mobala en RCA. Nous avons ainsi recherché des réactions croisées hétérologues dans des sérums humains et animaux positifs pour un ou plusieurs arénavirus africains. Pour cela, et en raison du faible pouvoir neutralisant des virus étudiés ou de la mise en jeu de techniques lourdes pour obtenir un effet neutralisant, la réaction d'IFI a été la méthode de choix.

Si une sérologie comparative pratiquée sur les rares sérums humains positifs de RCA n'avait pas permis de conclure sur la nature du virus en cause, l'isolement du virus Mobala permet de lever le doute sur l'appartenance de ces marques sérologiques. De plus, nous avons pu réaliser une enquête sérologique utilisant l'antigène Mobala qui met en évidence, dans les populations humaines de RCA, une prévalence en anticorps anti-Mobala (1 % sur 700 sérums explorés) faible mais supérieure à la prévalence en anticorps anti-Lassa (0,2 %) [16]. Au total, les 3/4 des sérums anti-Lassa positifs peuvent être rapportés à des cicatrices sérologiques dues effectivement au virus Lassa. Les sujets seraient des cas importés compte tenu des échanges privilégiés des populations de la région de Bouar vers le Cameroun. Nous n'avons malheureusement

ment pas pu retrouver ces personnes ni apporter la notion d'un éventuel séjour hors du territoire centrafricain. Enfin les sérums dépistés par un triage utilisant l'antigène Mobala, semblent en faveur d'une contamination par ce virus. En effet, sur 8 villages explorés sérologiquement on ne trouve de sérums positifs que dans 2 villages où précisément le virus Mobala a été isolé chez les rongeurs. Toutefois la sérologie réalisée avec le virus Mobala pour des sujets venant de zones endémiques pour la fièvre de Lassa, demeure surprenante et présente parfois des titres égaux ou supérieurs à celle réalisée avec le virus Lassa lui-même. Cette dernière observation est encore difficilement interprétable, et nous verrons au chapitre des parentés génétiques que de telles communautés peuvent être toutefois envisagées.

En ce qui concerne la sérologie animale, sur 13 groupes d'animaux (dont 11 genres de rongeurs) capturés dans divers pays d'Afrique, seuls ceux de *Mastomys* et *Praomys* et un spécimen pour chacun des genres *Mus* et *Aethomys* ont été trouvés porteurs d'anticorps anti-Lassa. En RCA on remarque, en plus, 6 chiens séropositifs à Bouar. On sait que ces animaux ont à se nourrir eux-mêmes dans la quasi-totalité des cas : ce sont des prédateurs reconnus de rongeurs, et une éventuelle infection n'est donc pas à exclure. Comme précédemment pour les virus humains, la sérologie IFI pratiquée avec des anticorps homo- et hétérologues laisse penser à l'existence d'une parenté antigénique entre les virus Lassa et Mobala plus étroite qu'avec le virus Mopeia.

En Haute-Volta, nous savons qu'à Ouagadougou, un cas humain de fièvre de Lassa a été dépisté en 1980. Les spécimens de rongeurs que nous avons testés dans cette région semblent en faveur d'une circulation du virus Lassa à bas bruit. Par deux fois, des enquêtes sur la prévalence en anticorps anti-Lassa dans les populations humaines de Ouagadougou ont montré une prévalence en anticorps de 1,7 % (J.P. Gonzalez, D. Baudon et J.B. McCormick, 1984, non publié).

Au Sénégal la situation est différente : la réponse en anticorps chez les rongeurs n'est pas homogène et pourrait faire penser à la présence d'un arénavirus antigéniquement proche mais distinct de ceux connus (J.F. Saluzzo, comm. pers.).

En Sierra Leone, la forte prévalence en anticorps confirme la circulation du virus de Lassa dans la population de muridés (J.B. McCormick et J.P. Gonzalez, non publié).

Au Zaïre, l'échantillonnage donne des résultats négatifs mais reste faible (K.M. Johnson et J.P. Gonzalez, non publié). Toutefois l'absence d'arénavirus pourrait s'expliquer par l'ampleur du massif forestier dans cette partie du domaine Congo-Guinéen. En effet, cet écosystème est beaucoup moins favorable à l'extension et à la variété des muridés que les zones de forêt-savane, en lisière forestière.

Enfin, pour l'Afrique de l'Est et australe, malgré le faible échantillonnage testé, on confirme la circulation d'au moins un arénavirus, le virus Mopeia [40].

En fait, en ce qui concerne le virus Lassa et les virus apparentés, les zones épidémiques et/ou enzootiques intéressent des régions géographiques limitées. Il existerait donc un facteur limitant de la circulation du virus. La spécificité d'hôte ne devrait pas intervenir en raison de la large distribution de

Mastomys en Afrique: De la même manière, si l'on considère des régions proches et des écosystèmes comparables à ceux des zones d'endémie, on observe une prévalence en anticorps étonnamment faible ou nulle. En ce qui concerne les populations humaines, on est en droit de penser que le phénomène d'épidémisation est heureusement exceptionnel et nécessite une déviation accidentelle du cycle naturel du virus.

Pour les rongeurs, l'absence de prévalence en anticorps dans certaines zones peut être due à l'insuffisance des enquêtes sérologiques sur les populations de rongeurs appartenant à des groupes différents, ou encore à la surveillance discontinuée pratiquée dans le temps. Le «turn-over» important des populations de murinés, a pu nous faire «manquer» une montée en anticorps dans la population. En effet, on a pu démontrer, pour le virus Machupo, que l'aptitude de *Calomys* à produire des anticorps contre ce virus et à présenter une infection chronique, est liée au génotype; ainsi peut-on avoir *in natura* deux populations en balance dans le temps avec une variation de prévalence en anticorps selon la densité d'une population par rapport à l'autre.

En conclusion, ce que nous observons, c'est la limitation plus ou moins restreinte des zones de prévalence en anticorps et/ou d'incidence des virus. Cela avait très tôt été observé en Amérique du Sud, pour les arénavirus du complexe Tacaribe, où Johnson et coll. mettaient l'accent sur la relative spécificité d'hôte de ces virus et parlaient alors de foyers enzootiques (*in* [26]). De vastes zones apparaissent dès aujourd'hui comme indemnes d'arénavirus, au moins dans les populations humaines (Sud Soudan, Ethiopie; G.H. Tignor, comm. pers.), ce qui semble a priori lié à des écosystèmes radicalement différents des forêts-savanes jusqu'ici concernées. Toutefois on peut, dès à présent, considérer que les réservoirs semblent variés et que leur «choix» par le virus est déterminé par le macro-environnement.

Caractéristiques physico-chimiques des souches Lassa, Mopeia et Mobala

Microscopie électronique.

Pour le virus Mobala, les caractéristiques morphologiques observées sont similaires à celles décrites classiquement pour les arénavirus. On a pu remarquer uniquement une largeur des projections membranaires un peu plus élevée que chez le virus Mopeia; la forme dite «en club de golf» n'apparaît pas [30]. Enfin, nous avons pu comparer en microscopie électronique la dynamique de répllication des virus Mobala et Mopeia. Après trois jours d'infection par le virus Mobala, les particules virales apparaissent dans les espaces extracellulaires et dans les vacuoles cytoplasmiques; au jour 7 post-inoculation (p.i.), beaucoup plus de cellules possèdent des inclusions cytoplasmiques en nombre variable dans le même plan de coupe. Cette abondance de matériel viral se retrouve, pour le virus Mopeia, dès le troisième jour p.i.

Immunofluorescence indirecte.

Deux types d'inclusions sont observées: des inclusions particulières, pouvant mesurer jusqu'à $1 \mu\text{m}$, et des inclusions fines, donnant un aspect sablé au cytoplasme. Enfin on observe des cellules présentant une coloration diffuse, où l'on reconnaît une spécificité glycoprotéinique des anticorps mis en jeu, alors que pour le type particulière ce sont des anticorps dirigés contre la nucléocapside qui seraient en jeu.

Protéines de structure.

Deux approches ont pu être faites, l'une par analyse électrophorétique en gel de polyacrylamide (PAGE), l'autre par immunoprécipitation suivie de PAGE [20]. On observe que les protéines majeures du virus Mobala sont semblables à celles rapportées pour les autres arénavirus, avec la nucléocapside (NC) et la glycoprotéine de type 2 (GP2) comme espèces protéiniques les mieux représentées [32]. Dans les cellules infectées et après extraction des protéines, on met en évidence un précurseur des glycoprotéines (GPC). Toutefois, si les poids moléculaires ne diffèrent guère des valeurs classiques observées pour cette famille de virus, nous avons pu démontrer qu'il existait de faibles différences de migration, mais reproductibles, dans l'électrophorogramme des différentes souches testées [20]. Nous observons au total une séquence d'organisation, en poids moléculaires, des nucléoprotéines les plus lourdes aux plus légères: Mopeia, Mobala, Lassa humain de Sierra Leone, Lassa de *Mastomys* de Sierra Leone, Lassa humain du Nigeria. Clegg et Lloyd [11] ont pu montrer que ces particularités se retrouvaient au niveau des glycoprotéines de plusieurs arénavirus d'Afrique. Ce type de variations, minimales mais constantes entre les souches, témoigne d'un changement d'un ou plusieurs acides aminés dans la séquence des polypeptides, et par conséquent de modifications au niveau du code génétique, avec éventuellement une incidence sur l'immunogénicité de la particule.

Des cartes oligopeptidiques de la glycoprotéine GP2 ont pu être réalisées après digestion par la trypsine et marquage par l'iode radioactif [5]. On observe un degré d'identité plus élevé entre les souches Mopeia et Mobala qu'entre chacune d'elles et le virus Lassa.

L'analyse des immunoprécipités en gel de polyacrylamide utilise la propriété de la protéine A du staphylocoque de se fixer de façon non spécifique sur le fragment Fc des immunoglobulines qui forment, dans ce cas, des complexes avec les sites antigéniques des protéines virales marquées par la ^{35}S -méthionine. Ces complexes sont précipités, séparés et identifiés par autoradiographie après PAGE. Nous avons pu ainsi localiser les sites antigéniques révélés par les anticorps monoclonaux pour les différentes espèces de protéines structurales des virus Lassa, Mopeia et Mobala. Nous avons pu identifier définitivement la protéine GPC comme un dimère précurseur des glycoprotéines virales, du fait de l'identification d'un même épitope sur les protéines en jeu. Enfin, la cinétique d'apparition des protéines virales a pu être étudiée

à partir des cultures cellulaires. Dès l'infection il y a production de particules virales infectantes, qui vont coloniser les cellules saines puis progressivement la machinerie enzymatique de la cellule produit en grandes quantités les protéines virales pour atteindre un optimum. Cette limitation à la traduction pourrait être la conséquence de l'apparition de particules défectives interférentes après un certain stade d'infection (M.P. Kiley, comm. pers.).

Caractéristiques biologiques des virus Lassa, Mopeia et Mobala.

La lignée cellulaire Verò-E6 donne une bonne répllication de ces 3 souches, contrairement à la lignée BHK21. Par la méthode des plages nous avons pu cloner une souche Mobala donnant un effet cytopathique sur cellules Verò, alors qu'à l'isolement nous n'avons jamais observé d'effet cytopathique sur cette lignée.

En ce qui concerne la courbe de croissance des trois souches virales en cultures cellulaires Verò, on note la présence d'un pic vers le 4^e jour p.i. pour le virus Mobala, tandis que les virus Lassa et Mopeia ont tendance à présenter un plateau respectivement du 2^e au 8^e et du 5^e au 9^e jours p.i. Enfin, les souches sauvages du virus Mobala semblent, comme la plupart des arénavirus, posséder un pouvoir d'infection chronique des lignées cellulaires.

Inoculé en intracérébrale (i.c.) au souriceau nouveau-né, le virus Lassa n'a pas d'effet neuropathogène. Au contraire, le virus Mobala et Mopeia entraînent généralement la mort en 5 à 7 jours; on peut observer des survivants chez lesquels la maladie se manifeste par un ralentissement de l'activité, une perte de poids et un hypotrophisme marqué, et un passage à l'infection chronique, les survivants pouvant transmettre le virus horizontalement et verticalement.

On peut donc considérer que l'effet pathogène est ici génétiquement lié aux virus puisque les souches étudiées ont un même historique de passage au laboratoire et que les souris proviennent d'un élevage monoclonal.

Chez le singe, les virus Lassa et Mopeia révèlent une pathogénicité inverse de celle démontrée pour le souriceau nouveau-né. Le virus Mopeia n'induit pas de maladie chez le singe Rhésus; l'infection reste inapparente, et l'on peut noter un effet protecteur vis-à-vis d'une infection ultérieure avec une souche Lassa létale pour le singe témoin [24]. P. Jarhling (comm. pers.) a pu observer que les arénavirus de rongeurs (Mobala, Mopeia du Mozambique et du Zimbabwe) étaient sans effet pathogène pour le singe Rhésus et le cobaye. Enfin, nous avons observé que les souches «rongeurs» semblent se transmettre de façon verticale et que la transmission horizontale ne paraît pas être la règle. Cela pourrait expliquer, sur le terrain, des variations du taux d'infection des populations de rongeurs en fonction des variations de populations réceptives. En effet Jarhling et Peters (comm. pers.) ont pu démontrer l'existence de souches de souris plus ou moins sensibles à l'action pathogène de ces virus.

En ce qui concerne les souches «humaines», les deux mécanismes obser-

vés chez les rongeurs nous semblent également privilégiés, ce qui pourrait expliquer les bouffées enzootiques notées lors de l'expansion des populations de rongeurs.

Parentés antigéniques des arénavirus d'Afrique

D'une part, nous avons vu qu'il existait des différences d'antigénicité entre les virus Lassa, Mopeia et Mobala, décelables dans la nature lors de l'analyse de sérums de convalescents ou de sérums de rongeurs infectés par ces virus; d'autre part, une batterie d'anticorps monoclonaux nous a permis de distinguer ces 3 types de virus entre eux. Afin de donner plus de poids à ces observations et de faire apparaître nettement des différences antigéniques, nous avons utilisé le pouvoir d'analyse fourni par l'utilisation d'une batterie élargie d'anticorps monoclonaux. Il est admis que les protéines de la NC (nucléocapside) représentent des protéines caractéristiques de groupes, tandis que les protéines de surface GP (glycoprotéines) sont caractéristiques du type viral (biotype, écotype) et donc sujettes à des variations entre souches d'origines diverses. Si l'on considère les anticorps monoclonaux anti-NC préparés contre le virus Lassa, on distingue aisément les virus de l'Ancien Monde du virus Tacaribe. On remarque toutefois, entre les deux souches humaines du virus Lassa provenant de Sierra Leone et du Nigeria, une différence au moins portant sur la NC, liée à un épitope. Inversement, les anticorps monoclonaux préparés contre la NC du virus Mopeia, semblent révéler une certaine identité entre les virus Mopeia et Mobala et les différencier radicalement des autres souches humaines. Récemment, Swanepoel et coll. [34], utilisant des anticorps monoclonaux, ont pu démontrer l'appartenance du virus Ippy, de RCA non classé [14], au groupe des arénavirus. Enfin le comportement du virus Ippy chez la souris est distinct de celui du virus Mobala et le rapprocherait de celui du LCMV (J.P. Gonzalez, non publié). Toutefois ces isolements ont eu lieu à une décade de distance; c'est pourquoi les parentés génétiques devraient être minutieusement analysées, à la recherche d'une éventuelle dérive génétique.

Enfin le virus Tacaribe emprunte de façon surprenante quelques épitopes d'ordre nucléocapsidiques aux souches de l'Ancien Monde. Buchmeier et coll. [6] montrent que, sur 46 anticorps monoclonaux préparés contre le virus LCMV, 6 montrent l'existence d'une réaction croisée avec le virus Lassa et/ou Mopeia; sur 6 anticorps monoclonaux préparés contre le virus Pichinde, un seul dirigé contre la NC, révèle une réaction croisée entre les virus Lassa et LCMV. On peut donc considérer que chacun des virus de l'Ancien Monde donne une image particulière, qui permet de distinguer nettement trois groupes d'inégale importance: les souches Lassa humaines, les arénavirus africains isolés de rongeurs et le LCMV. On sait que le LCMV présente des variations intratypiques importantes et stables entre souches proches [10]. Enfin, il est encore difficile de détecter une filiation entre ces différents arénavirus, mais, comme Howard et Young [22] en formulent l'idée, il ne fait aucun doute que les anticorps monoclonaux seront de plus en plus utilisés dans la recherche de l'évolution des arénavirus.

Distance génétique des arénavirus d'Afrique

L'épidémiologie moléculaire existe depuis peu et joue un rôle de plus en plus important dans l'étude des maladies infectieuses. Les virus à ARN sont un matériel de choix. En effet, ces virus peuvent évoluer rapidement et certains ont un ARN segmenté susceptible de recombinaisons; les méthodes classiques utilisant les réactions antigène-anticorps peuvent alors difficilement détecter de faibles variations à l'intérieur d'un même sérotype. Les cartes oligonucléotidiques de digestion par la ribonucléase du bactériophage T1, présentent deux types différents d'analyses. D'une part, c'est celle des oligonucléotides obtenus après digestion de l'ARN viral total de différentes souches d'arénavirus; d'autre part, ce sont les cartes obtenues après digestion du segment S (small) de l'ARN des souches clonées des virus Lassa, Mopeia et Mobala qui ont été analysées.

La souche humaine Lassa « Josiah » de Sierra Leone a servi arbitrairement de souche de référence. En ce qui concerne l'analyse faisant intervenir l'ARN total, les souches les plus proches de la souche de référence sont les souches humaines Lassa du Nigeria (87 % d'homologie) et les souches Mobala (85 % d'homologie en moyenne), ce qui reste en accord avec les observations faites lors de l'utilisation de la sérologie croisée avec des sérums humains et animaux récoltés *in natura*. La souche humaine de Guinée (76 %) se démarque de façon singulière et laisse à penser à une séparation récente d'avec la souche de référence; c'est ainsi qu'elle ne possède que 6 oligonucléotides uniques, dont un seul se retrouve dans une autre souche que celle de référence (souche Mopeia). Pour replacer les différences observées dans le contexte de la séquence totale des nucléotides, il faut garder présent à l'esprit que, par ce type d'analyse, seul 10 % du génome est exploré. En contrepartie, ce sont les oligonucléotides possédant les séquences les plus longues, donc les plus rares statistiquement, qui sont analysés. Aaronson et coll. [1] ont pu ainsi estimer la sensibilité de la méthode par simulation sur ordinateur, ce qui nous permet de considérer, pour l'ensemble des souches étudiées, que les variations intéressent seulement 0,5 à 2,2 % de leur génome.

Après résolution des différentes espèces d'ARN (L-ARN et S-ARN, ou « large and small RNA species », ARNr 28 S et ARNr 18 S), nous avons choisi d'étudier le S-ARN en raison de son implication dans la synthèse des protéines de structure, c'est-à-dire des molécules antigéniques pour l'hôte vertébré. Le S-ARN code pour les GP et la nucléoprotéine [25], tandis que Veza et coll. [36] ont pu démontrer que le génome du L-ARN codait pour les protéines enzymatiques nécessaire à la répllication du virion. Dans l'analyse des S-ARN, on observe une moindre homologie que lors de l'analyse des ARN totaux. Cela montrait que ces virus, qui appartiennent au même groupe et possèdent une stratégie de répllication identique, ont des enzymes identiques, codés par le L-ARN et devant par conséquent présenter, à l'inverse du S-ARN, une homologie de séquence importante à l'intérieur du groupe. Comme nous l'avons vu dans les parentés antigéniques, le virus Mobala et la souche Lassa « Josiah » présentent entre elles plus d'affinité (72 % d'homologie) que la souche Mopeia (63 %) n'en présente avec le virus Lassa. Toutefois, par rapport

à la souche de référence, on observe des communautés d'oligonucléotides uniques chez les souches Mobala et Mopeia, ce qui renforce l'homologie de séquence entre elles.

Cette étude préliminaire de l'ARN apporte donc l'élément génétique de la différence. En effet, les observations initiales, avant même l'isolement du virus Mobala, nous avaient fait pressentir la diversité des arénavirus d'Afrique. Si les caractères originaux des différents types viraux qui se dessinent intéressent aussi bien des sites antigéniques présents sur les protéines de structures que leur comportement biologique, cela s'inscrit dans le génome et est le produit d'une évolution complexe. Enfin, si l'on considère les souches Lassa d'Afrique de l'Ouest, la souche Mobala d'Afrique centrale et la souche Mopeia d'Afrique australe, le pourcentage d'homologie des oligonucléotides de digestion T1 du S-ARN nous donne un gradient qui suit la distribution géographique de ces souches prototypes, respectivement 100, 72 et 63 %.

Hypothèses et conclusions

De par leur morphologie, leur biologie et leurs caractères physico-chimiques, les virus de la fièvre de Lassa et ceux qui lui sont antigéniquement proches se placent dans la famille des Arénaviridés et peuvent engendrer une pathologie de type zoonotique. Nous avons pu décrire toutefois une certaine originalité de groupe pour les arénavirus d'Afrique en les distinguant en particulier de ceux du complexe Tacaribe. De plus, il nous a été possible de définir à l'intérieur de cet ensemble africain des individualités constituées par des isollements de même origine (hôte ou lieu). Ainsi devons-nous aujourd'hui considérer l'existence, sur le continent africain, d'une variété notable d'arénavirus possédant des caractères en communs et pour lesquels le virus de Lassa, de par l'antériorité de son isolement, devrait être considéré comme la souche prototype d'une entité taxonomique que nous proposons de nommer « le complexe Lassa » (tableau I).

Les quelques lignes qui vont suivre sont faites d'hypothèses et ne font que regrouper des observations éparées dans un essai sur l'origine des arénavirus. Tout d'abord, on est en droit de penser que ceux-ci sont des virus de rongeurs. Plusieurs observations peuvent être retenues dans ce sens et peu à l'encontre. En effet, le virus Tacaribe est le seul de la famille à ne pas avoir été isolé de rongeur mais de chauve-souris. Cette différence mise à part, on a pu mettre en évidence, pour nombre de ces virus, le phénomène d'infection chronique que ceux-ci sont susceptibles de provoquer chez le rongeur. Cela constitue une étape vers une forme de « parasitisme absolu », et on reconnaît aisément, à cet état parasitaire, une valeur adaptative du virus par opposition à un comportement létal qu'il pourrait développer à l'égard de son hôte. Aucun vecteur arthropode n'a été mis en évidence *in natura* pour ces rongeurs infectés, ce qui tend à montrer l'exclusivité d'hôte-réservoir de ces micromammifères.

Comment ces virus ont-ils évolué? Nous allons apporter quelques éléments pour tenter de réunir dans une optique évolutive virus et rongeurs, puis nous

TABLEAU I: «ARENNAVIRIDAE»: proposition de taxonomie (complexes Lassa et Tacaribe).

Virus	Hôte naturel	Distribution
LCMV	<i>Mus musculus</i>	Amériques et Europe
COMPLEXE-LASSA:		
LASSA	<i>Mastomys</i> sp.	Nigeria
IPPY	<i>Praomys</i> sp.	RCA
MOPEIA	<i>Mastomys natalensis</i>	Mozambique
MOPEIA «Z»	<i>Mastomys natalensis</i>	Zimbabwe
MOBALA	<i>Praomys jacksoni</i>	RCA
COMPLEXE TACARIBE:		
JUNIN	<i>Calomys musculinus</i>	Argentine
TACARIBE	<i>Artibeus jamaicensis trinitatis</i> <i>Artibeus literatus palmarum</i>	Trinidad
MACHUPO	<i>Calomys calosus</i>	Bolivie
AMAPARI	<i>Oryzomys galdi</i> <i>Neacomys quianae</i>	Brésil
PARANA	<i>Oryzomys buccinatus</i>	Paraguay
TAMIAMI	<i>Sigmodon hispidus</i>	USA (Floride)
PICHINDE	<i>Oryzomys albigularis</i>	Colombie
LATINO	<i>Calomys calosus</i>	Bolivie
FLEXAL	<i>Oryzomys</i> sp.	Brésil

ferons intervenir la notion indispensable à l'histoire et à l'évolution : celle d'une chronologie des événements. Girard et Hirth, dans leur ouvrage, [15], concluent ainsi : « Les virus représentent un monde très particulier, bien défini et très varié, dont l'évolution s'est effectuée et s'effectue encore selon des règles qui lui sont propres, en parallèle avec l'évolution des espèces qu'ils parasitent. » Nous retiendrons de cette proposition la notion de pérennité de l'infectant et de l'infecté, mais nous en écarterons le qualificatif « parallèle » qui sous-entend une idée de séparation à l'infini. En effet, si l'on considère le continuum génétique, avec d'une part celui de l'hôte et d'autre part celui de son parasite, on doit penser à une interaction possible et logique entre ces deux génomes dont la maturation reste inachevée. Ces interactions ont lieu par l'intermédiaire des pressions s'exerçant sur chacune des espèces. De nature sélective ou liée au hasard, une co-évolution des deux génomes sous l'influence de l'un sur l'autre et variant sans doute de façon imprévisible dans le temps, peut donc être envisagée.

On a pu démontrer que des souches de souris de laboratoire pouvaient — et ceci étant génétiquement lié — présenter un degré variable de sensibilité aux arénavirus, allant de l'état d'infection létale à celui d'infection chroni-

que ([37] et P.B. Jarhling and J.C. Peters, A role of mouse genotype in outcome of Lassa virus infection, non publié). C'est sans doute, sur le plan expérimental, un modèle d'évolution « en raccourci » qui pourrait exister dans la nature où les règles, alors quelque peu changées, donneraient lieu plus volontiers à l'existence d'un gradient de sensibilité dans les populations-hôtes pour un type de virus. Pour le LCMV, c'est ce que l'on observe de nos jours au laboratoire par sélection de souches de souris sensibles ou résistantes au virus (J.C. Guillon, comm. pers.). Nous retiendrons que le virus peut donc influencer directement, par sélection, l'évolution de son hôte en le « forçant » vers un état de porteur sain.

Si donc on pose, sans pouvoir en administrer la preuve, l'hypothèse d'une co-évolution des arénavirus, il nous faut alors retrouver au niveau planétaire les mouvements (colonisateurs ou migratoires) des populations de rongeurs qui ont pu amener une distribution des arénavirus comme celle que nous connaissons aujourd'hui. Les arénavirus, à l'exception du LCMV, occupent des zones géographiques limitées et leur circulation paraît se borner à un écosystème particulier, propre à chaque type de virus, faisant intervenir un hôte-réservoir de spécificité plus ou moins étroite.

La famille de rongeurs la plus florissante en Afrique est celle des Muridés. C'est la plus nombreuse en genres et en espèces [13]. si l'on se réfère aux divers isolements d'arénavirus et à leur prévalence en anticorps chez les rongeurs d'Afrique, on constate que seule la sous-famille des Murinés est concernée. Cette observation pourrait ainsi désigner un binôme préférentiel mais non exclusif: les murinés et les arénavirus d'Afrique.

En ce qui concerne le LCMV, il pourrait avoir très tôt, au pléistocène inférieur (2 millions B.P.), infesté le genre *Mus musculus* originaire du Turkestan et en place, semble-t-il, depuis le pliocène (10 millions B.P.). Ce genre s'est étendu peu à peu par le nord, en Europe Occidentale, pour y donner l'espèce *Mus mus musculus*, et par le sud, en Asie du Sud-Ouest puis en Afrique et à nouveau en Europe en passant par la péninsule ibérique, avec l'espèce *Mus mus domesticus*. Aujourd'hui ces deux espèces sont porteuses du LCMV et ne croisent pas entre elles, ce qui pourrait donner à penser que le virus préexistait dans l'espèce ancestrale avant sa double « migration » (F. Lehman Grube, in [31]). La « traversée » de l'Afrique par la souris porteuse du LCMV ou plus vraisemblablement d'un virus en voie de spéciation, se situerait alors au pléistocène moyen et supérieur (1 à 1,5 million B.P.). A cette époque, le retrait vers l'ouest de la grande forêt ombrophile, qui barrait tout le continent dans sa partie équatoriale, aura favorisé le passage des vertébrés vers l'Afrique australe [13]. De plus, au milieu du pléistocène, un climat favorable de type paléarctique [27] aura-t-il favorisé un contact entre les différents genres de rongeurs présents depuis le pliocène et par conséquent une éventuelle circulation interspécifique des virus. Du pléistocène terminal jusqu'à l'holocène (9500 à 4500 B.P.) d'importantes variations climatiques au niveau africain et l'évolution particulière de la zone saharienne vers un climat de type sahélien, apportent autant de facteurs qui auront favorisé (1) la diversification des espèces de rongeurs par une adaptation à un biotope et (2) leur ségrégation dans ces mêmes biotopes d'étendue géographique plus ou moins vaste.

Reste à considérer le couple réservoir-virus du point de vue de l'évolution microscopique. L'ARN évolue environ 10 000 fois plus vite que l'ADN si on considère le taux des mutations, délétions et recombinaisons [21]. Mais cela ne se manifeste, en fait, que par un fort potentiel évolutif qui maintient le génome viral comme une population complexe de génomes en équilibre. On peut aisément imaginer que, dans un premier temps, un arénavirus ancestral se soit trouvé « isolé » dans une même espèce de rongeurs, laquelle s'est trouvée elle-même « isolée » — pour des raisons écoclimatiques — dans des biotopes identiques mais géographiquement distants. Ces souches virales de même origine, à fort potentiel évolutif, ont donné naissance à des souches antigéniquement proches mais différenciables et bien adaptées, dans tous les cas, à leur hôte. Les facteurs d'évolution de ces ARN ségrévés dans des conditions similaires seraient, essentiellement dus au hasard. En effet, on s'accorde aujourd'hui pour donner à la microévolution un potentiel de changement uniquement lié au hasard et non aux mutations; ces génomes complexes en équilibre sont particulièrement favorables dans une telle hypothèse.

En résumé, la souris porteuse d'un arénavirus primordial aurait donc essaimé sur le continent africain où les muridés déjà en place ont pu à leur tour recevoir ce virus et en ségréger des souches en raison de leurs isolements physiques dus aux changements climatiques. Si l'on se souvient du gradient d'homologie des S-ARN des virus Lassa, Mobala et Mopeia, cela donne à penser — ce qui n'était pas possible par la seule analyse des oligonucléotides — à un « cline » d'évolution orienté nord-sud, de l'Afrique de l'Ouest vers l'Afrique australe. Cette dernière serait vraisemblablement la région atteinte le plus tardivement par un rongeur porteur du LCMV ancestral.

Enfin, il existe une plus grande communauté antigénique par immunofluorescence entre les virus du complexe Lassa et le LCMV de la souris que pour chacun d'entre eux avec les virus du complexe Tacaribe. De plus, il existe en commun entre la souche Lassa et la souche Armstrong du LCMV 300 nucléotides identiques à partir de l'extrémité 3' de leur S-ARN alors que seulement 30 nucléotides de chacune de ces deux souches sont communs avec ceux d'une souche du complexe Tacaribe (C. Clegg, comm. pers.). Rappelons ici que quelques rares *mus leggada* sp. (ou *Nanomys*) ont été trouvées porteuses d'anticorps anti-Lassa en zones endémique et enzootique. Ainsi trouve-t-on aujourd'hui des arénavirus africains possédant des ressemblances nettes avec le LCMV; et l'on sait que ces mêmes virus ont des caractères antigéniques différents, acquis chez des hôtes de même genre ou espèce mais géographiquement distants. Enfin, il est à remarquer que la relative stabilité de la région paléarctique aura favorisé une bonne circulation du genre *Mus* et une « homogénéisation » des souches du LCMV en Europe. Chastel a pu montrer l'existence de variations phénotypiques de différentes souches du LCMV, mais sans rapport avec l'antigénicité variations qui seraient alors liées au L-ARN. L'apparition du pouvoir pathogène pour l'homme, chez la souche Lassa, reste une énigme et montre le manque de caractère adaptatif chez ce virus témoin d'une évolution encore inachevée. L'absence du LCMV en Scandinavie pourrait être liée à des conditions écoclimatiques.

De l'autre côté de l'Atlantique la situation est quelque peu différente. Les

arénavirus du Nouveau Monde semblent, à l'exception du virus Tacaribe, avoir comme hôtes naturels, les rongeurs de la sous-famille des Hesperomyinés (famille des Cricétidés). Les Cricétidés sont apparus, semble-t-il, au miocène-pliocène en Amérique du Nord puis ont colonisé, au début du pléistocène seulement, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud par l'isthme de Panama. Ces *Mures americanae*, ou souris du Nouveau Monde, sont de loin la famille la plus riche en espèce et en individus de ce continent. Les espèces liées aux isollements d'arénavirus sont taxonomiquement assez proches et démontrent ainsi un certain comportement stéréotypé de ces virus dans le choix de leur hôte. Malgré la connaissance virologique plus ancienne et plus complète du complexe Tacaribe, la question de l'origine de ce groupe et de sa diversification demeure une énigme. Plusieurs éléments pourraient servir dans une telle quête. C'est d'abord le fait que, comme nous avons pu l'observer en Afrique, les arénavirus semblent se limiter à une région plus ou moins étendue. Les arénavirus, à l'exception du LCMV, occupent des zones géographiques limitées et leur circulation paraît se borner à un écosystème particulier, propre à chaque type de virus, faisant intervenir un hôte-réservoir de spécificité plus ou moins étroite. Ainsi, Webb et coll., (*in* [26]) mettent-ils l'accent sur la singulière répartition des arénavirus Machupo et Latino en Bolivie. Chacun des virus semble occuper une zone géographique particulière sans interférer avec celle de l'autre. De ce fait, la fièvre hémorragique de Bolivie ne s'observe-t-elle que dans la province de El Beni; à quelques centaines de kilomètres de là, elle est absente et remplacée, dans le même biotope et chez le même hôte, *Calomys*, par le virus Latino non pathogène pour l'homme. Ne sommes-nous pas ici dans la situation des virus Lassa et Mobala dont les aires d'enzootie sont séparées par moins de 300 km? Malgré l'apparente aberration du virus Tacaribe dans le choix de son hôte, une chauve-souris frugivore, nous pouvons en tirer quelques enseignements. En effet, les chéiroptères sont taxonomiquement éloignés des rongeurs, et on préfère leur trouver un ancêtre plus proche des insectivores ou des primates. Si l'on admet une souche ancestrale commune aux arénavirus du Nouveau Monde, le virus Tacaribe se serait séparé très précocement de celle-ci; la ségrégation créée par une situation insulaire (Trinidad), l'aurait « forcé » au maintien chez un hôte localement bien représenté. Nous ne pouvons toutefois pas aller plus loin pour le moment dans cette recherche sur l'origine des arénavirus du Nouveau Monde.

Avec l'esquisse du complexe Lassa, il est certain que l'étude comparative des arénavirus de part et d'autre de l'Atlantique sera certainement riche en enseignements. En fait, étant donné le nombre réduit d'enquêtes systématiques consacrées à la recherche des arénavirus au niveau planétaire, l'extrême variété des biotopes rencontrés selon les latitudes et la quantité d'espèces de rongeurs présentes, qui sont autant de facteurs qui laissent penser que nombre d'arénavirus restent aujourd'hui encore inconnus. Johnson, en 1975, fort des expériences acquises en Amérique sur le groupe Tacaribe, faisait la réflexion suivante: « In the case of arénavirus we now seem to have a situation in which viruses are in search of rodents; I have a feeling that there are in fact many arénaviruses that are yet undiscovered » (*in* [31], p. 627).

Ceci n'est point une conclusion mais bien un prologue à l'introduction d'un paradigme nouveau sur l'évolution des virus; les arénavirus si délicatement placés, semble-t-il, dans leurs biotopes de l'Ancien et du Nouveau Monde apparaissent comme un matériel propice à une telle recherche. Comme les mammifères, dans leurs errances, avaient aidé Wegener à dresser les fondements de ce qui devait devenir la théorie de la tectonique des plaques, les rongeurs nous aideront-ils à suivre et à comprendre l'origine et la diversité des arénavirus?

Enfin ce modèle devrait nous permettre de répondre à quelques questions posées par le préoccupant phénomène zoonotique: en particulier, pourquoi ces virus, faisant fi d'une spécificité d'hôte bien établie, deviennent-ils pathogènes pour l'homme? Mais cela est une autre histoire.

SUMMARY

THE AFRICAN ARENAVIRUSES: A NEW EVOLUTIONARY PARADIGM

Several strains of African arenaviruses have been isolated since the epidemic Lassa fever was first recognized in 1976. We analysed both Lassa and Lassa-like viruses for their antigenic, biologic, biochemical and genetic characteristics. We present data showing that a Lassa complex of viruses exists in Africa and has been co-evolving with rodents of the *Muridae* family. Evolutionary biology of the Lassa complex is discussed in relation to the South American Tacaribe complex.

KEY-WORDS: Arenavirus; Evolutionary biology, Africa; Review.

REMERCIEMENTS

Nous remercions D. BEYTOU, J. BRUHES, L. CHAMBON, A.J. GEORGES, M. GERMAIN, K.M. JOHNSON, M.P. KILEY, J.P. LARPENT, J.B. MCCORMICK, T.P. MONATH, J. MOUCHET, F. PETTER, J.F. SALUZZO, R. SHOPE, P. SUREAU et O. TOMORI.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AARONSON, R.P., YOUNG, J.F. & PALESE, P., Oligonucleotide mapping: evaluation of its sensitivity by computer simulation. *Nucl. Acids Res.*, 1982, 10, 237-246.
- [2] ARMSTRONG, C. & LILLIE, R.D., experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, 1934, 49, 1019-1027.
- [3] ARMSTRONG C. & SWEET, L.K., Lymphocytic choriomeningitis. *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, 1939, 54, 673-684.

- [4] BOUVERT, Y., Esquisse de la carte phytogéographique de la Centrafrique au 1/1 000 000^e. Doc. ORSTOM, 1980.
- [5] BUCHMEIER, M.J., De FRIES, R.U., McCORMICK, J.B. & KILEY, M.P., Comparative analysis of the structural polypeptides of Ebola viruses from Sudan and Zaïre. *J. infect. Dis.*, 1983, **147**, 276-281.
- [6] BUCHMEIER, M.J., LEWICKI, H.A., TOMORI, O. & JOHNSON, K.M., Monoclonal antibodies to lymphocytic choriomeningitis virus react with pathogenic arenaviruses. *Nature* (Lond.), 1980, **288**, 486-487.
- [7] BUCHMEIER, M.J., WELSH, R.M., DUTKO, F.J. & al., The virology and immunobiology of lymphocytic choriomeningitis virus infection, in *Advances of immunology* (F.J. Dixon and H.G. Kunkel) **30**, (p. 275-331). Academic Press, London, New York, 1980.
- [8] BUCKLEY, S.M. & CASALS, J., Lassa fever, a new disease of man from West Africa. III. Isolation and characterization of the virus. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1970, **19**, 680-691.
- [9] BURNET, F.M. & FENNER, F., The production of antibodies. 2nd Edition. Macmillan Co., New York, London, 1953.
- [10] CHASTEL, CL. Les arénavirus. Un nouveau groupe d'agents viraux d'importance médicale. *Med. Trop.*, 1970, **30**, 801-808.
- [11] CLEGG, J.C.S. & LLOYD, G., Structural and cell-associated proteins of Lassa virus. *J. gen. Virol.*, 1983, **64**, 1127-1136.
- [12] CLEVELAND, P.H., WICKHAM, M.G., GOLDBAUM, M.H. & WORTHEN, D.M., A rapid and simplified solid-phase radioimmunoassay for antibody to soluble antigens using a filter manifold. *J. Immunoassay.*, 1981, **2**, 117-136.
- [13] DELANY, M.J. & HAPPOLD, D.C.D., Ecology of African mammals. Longman Group Ltd, London, New York, 1979.
- [14] DIGOUTTE, J.P., Annual report of Institut Pasteur, Bangui, Central African Republic, 1970, 59.
- [15] GEORGES, A.J., GONZALEZ, J.P., ABDUL-WAHID, S., SALUZZO, J.F., MEUNIER, D.Y.M. & McCORMICK, J.B., Antibodies to Lassa and Lassa-like viruses in man and mammals in the Central African Republic. *Trans. roy. Soc. trop. Méd. Hyg.*, 1985, **79**, 78-79.
- [16] GIRARD, D.M. & HIRTH, L., Virologie générale et moléculaire. Doin éditeurs, Paris, 1980.
- [17] GONZALEZ, J.P., McCORMICK, J.B., SALUZZO, J.F. & GEORGES, A.J., An arenavirus isolated from wild caught rodents (*Pracomys sp.*) in the Central African Republic. *Intervirology*, 1983, **19**, 105-112.
- [18] GONZALEZ, J.P., McCORMICK, J.B., SALUZZO, J.F. & GEORGES, A.J., Les fièvres hémorragiques africaines d'origine virale: contribution à leur étude en République Centrafricaine. *Cah. ORSTOM sér. Ent. med. Parasitol.*, 1983, **2**, 119-130.
- [19] GONZALEZ, J.P., BUCHMEIER, M.J., ELLIOTT, L.H., MITCHELL, S.W., McCORMICK, J.B. & KILEY, M.P., Comparative analysis of several Lassa-like arenavirus isolates from Africa, in « Molecular biology of negative-strand virus » (D.H.L. Bishop and R.W. Compans). Elsevier North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1984.
- [20] GONZALEZ, J.P., McCORMICK, J.B., GEORGES, A.J. & KILEY, M.P., Mobala virus: biological and physicochemical properties of a new arenavirus isolated in the Central African Republic. *Ann. Virol. (Inst. Pasteur)*, 1984, **135E**, 145-158.
- [21] HOLLAND, J., SPINDLER, K., HORODYSTKI, F., GRABAU, E., NICHOL, S. & VANDEPOL, S., Rapid evolution of RNA genomes. *Science*, 1982, **215**, 1577-1585.
- [22] HOWARD, C.R. & YOUNG, P.R., Variation among New and Old World arenaviruses. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1984, **78**, 299-306.
- [23] JOHNSON, K.M., TAYLOR, P., ELLIOTT, L.H. & TOMORI, O., Recovery of Lassa-related arenavirus in Zimbabwe. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1981, **30**, 1291-94.
- [24] JOHNSON, K.M., TAYLOR, P., ELLIOTT, L.H. & TOMORI, O., Recovery of Lassa-related arenavirus in Zimbabwe. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1981, **30**, 1291-94.

- [24] KILEY, M.P., LANGE, J.V. & JOHNSON, K.M., Protection of Rhesus monkeys from Lassa virus by immunization with closely related arenavirus. *Lancet*, 1979, **II**, 738.
- [25] KIRK, W.E., CASH, P., PETERS, C.J. & coll., Formation and characterization of an intratypic lymphocytic choriomeningitis recombinant virus. *J. gen. virol.*, 1980, **51**, 213-218.
- [26] LEHMANN-GRUBE, F., Lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. Springer-Verlag, Berlin, 1973.
- [27] MALEY, J., Etudes palynologiques dans le bassin du Tchad et paléoclimatologie de l'Afrique-nord tropicale de 30 000 ans à l'époque actuelle. Paris, ORSTOM, Travaux et Documents, in Veterinary virology (Mohanty S.B. & Dutta S.K.), **129**. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- [28] MONATH, T.P., Lassa fever: review of epidemiology and epizootiology. *Bull. Org. mond. Santé*, 1975, **52**, 577-592.
- [29] MONATH, T.P., NEWHOUSE, V.F., KEMP, G.E., SETZER, H.W. & CACCIAPOUTI, A., Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. *Science*, 1974, **185**, 263-65.
- [30] MURPHY, F.A. & WITHFIELD, S.G., Morphology and morphogenesis of arenavirus. *Bull. Org. mond. Santé*, 1975, **52**, 409-419.
- [31] Organisation mondiale de la Santé. Symposium on arenavirus infections of public health importance. *Bull. Org. mond. Santé*, 1975, **52**, 381-766.
- [32] PEDERSEN, I.R., Structural components and replication of arenaviruses. *Advanc. Virus Res.*, 1979, **24**, 277-330.
- [33] PFAU, C.J., BERGOLD, G.H., CASALS, J. & al., Arenaviruses, *Intervirology*, 1974, **4**, 207-213.
- [34] SWANEPOEL, R., LEMAN, P.A., SHEPERD, A.J., SHEPERD, S.P., KILEY, M.P. & MCCORNICK, J.B. Identification of Ippy as a Lassa-fever-related virus, *Lancet*, 1985, **I**, 639.
- [35] TRAUB, E.A., A filterable virus recovered from white mice. *Science*, 1935, **81**, 298.
- [36] VEZZA, A.C., CASH, P., JAHRLING, P. & coll., Arenavirus recombination: the formation of recombinants between prototype Pichinde and Pichinde Munchique viruses and evidence that arenavirus S RNA codes for N polypeptide, *Virology*, 1980, **106**, 250-260.
- [37] WEBB, P.A., JOHNSON, K.M., PETERS, C.J. & coll., Behaviour of Machupo and Latino viruses in *Calomys callosus* from two geographic areas of bolivia in «Lymphocytic choriomeningitidis virus and other arenaviruses». (Lehaman-Grube) (p. 313-322). Springer-Verlag, Berlin, 1973.
- [38] WILDY, P., Classification and Nomenclature of Virus. Monograph. *Virology*, 1971, **5**, 73.
- [39] WOODROW, D., RONCO, P., RIVIERE, Y., MOSS, J., GRESSER, I., GUILLON, J.C., MOREL-MAROGER, L. & SLOPER, J.C., Severity of glomerulonephritis induced in differend strains of suckling mice by infection with lymphocytic choriomeningitis virus: correlation with amounts of endogenous interferon and circulating immune complexes. *J. Pathol.*, 1982, **138**, 325-336.
- [40] WULFF, H., McINTOSH, B.M., HAMMER, D.B. & JOHNSON, K.M., Isolation of an arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south east Africa. *Bull. Org. mond. Santé*, 1977, **55**, 441-444.
- [41] WULFF, H., LANGE, J.V. & WEBB, P.A., Interrelationships among arenavirus measured by indirect immunofluorescence. *Intervirology*, 1978, **9**, 344-350.
- [42] ZINKERNAGEL, R.M. & DOHERTY, P.C., MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness, in «Advances of immunology» (H.G. Kunkel and F.J. Dixon). **27**. Academic Press, New York, London, 1979.

