

0025-682X

## LES ARENAVIRUS DU NOUVEAU MONDE : VIRUS EN EVOLUTION ET MALADIES EMERGENTES

J-P. GONZALES, M. LECHUGA, S. YOKSAN

- Travail du Center for Vaccine Development-Research for Emerging Viral Diseases, Projet IRD-Université de Mahidol, Institute of Sciences and Technology, Nakhonpathom, Thaïlande.
- Correspondance : J-P. GONZALES, Center for Vaccine Development-Research Center for Emerging Viral Diseases. Projet IRD-Université de Mahidol, Institute of Sciences and Technology, campus de Salaya, 25/25 Phuttamonthon 4, Nakhonpathom 73170 Thaïlande • Fax : 00 662 441 0189 ; e-mail : frjpp@mahidol.ac.th •

Med. Trop. • 2000 • 60 • 425-495

La famille des *Arenaviridae* présente une distribution mondiale avec un quart de ses vingt espèces virales reconnues comme pathogènes pour l'homme. Plusieurs arénavirus ont été récemment décrits et parmi ceux-ci certains sont reconnus responsables de maladies émergentes chez l'homme : Le virus Guanarito (GUA) agent de la fièvre hémorragique du Venezuela (FHV), et le virus Sabia (SAB) au Brésil, agent de la fièvre hémorragique de São Paulo (FHSP).

L'antigénicité croisée des arénavirus mais aussi leur origine géographique, leur phylogénie et leurs caractéristiques phénotypiques permettent de distinguer chez ces virus deux groupes essentiels : les arénavirus de l'ancien Monde (AAM) et ceux du Nouveau Monde (ANM).

La famille des *Muroidea* représente leur hôte naturel, et les AAM apparaissent inféodés de façon spécifique à la sous-famille de rongeurs *Murinae*, quand les ANM ont une quasi-spécificité pour la sous-famille des *Sigmodontinae* d'Amérique. Les rongeurs hôtes naturels sont infectés de façon chronique et jouent un rôle de réservoir et de vecteur de virus. Ils transmettent souvent leur virus verticalement à leur descendance, mais aussi horizontalement à leurs congénères. Enfin, ils peuvent aussi infecter d'autres hôtes rongeurs secondaires et quelquefois l'homme. Il existe donc une association étroite virus-vecteur et l'histoire des arénavirus et de leurs hôtes réservoirs, suggère une co-évolution ou une co-spéciation ancienne.

### HISTOIRE

L'histoire des arénavirus est celle de l'émergence d'une famille de virus avec la découverte régulière de nouvelles espèces depuis les débuts de la virologie moderne. A ce jour, 20 espèces d'arénavirus ont été identifiées à raison d'environ un nouveau virus tous les 3,5 ans depuis l'isolement princeps, aux Etats-Unis d'Amérique, du premier arénavirus alors reconnu responsable de la chorioméningite lymphocytaire (CML) de la souris.

En 1934, le virus de la CML de la souris était le premier virus isolé chez l'homme de méningite aseptique. En 1935, le virus de la CML était isolé dans des colonies de souris de laboratoire et montrait ainsi une association préféren-

tielle avec un muridé. Le virus apparaissait alors comme spécifique de *Mus musculus*, ne semblant se transmettre qu'accidentellement à l'homme, mais capable d'infecter de façon verticale ou horizontale la souris domestique. Enfin en 1939, la contamination humaine par contact *in natura* avec des souris infectées, était démontrée. Ces observations confirmaient alors le rôle de *Mus musculus* comme réservoir et vecteur du virus. Le virus de la CML de la souris développait chez cette dernière un parasitisme presque parfait. Très tôt ce système de relation complexe, virus/hôte, allait devenir un modèle d'étude de l'infection virale et des interactions entre le virus, la souris et le système immunitaire.

Le virus Tacaribe (TCR) était isolé en 1958, à partir de chauve-souris frugivores, *Artibeus* sp., sur l'île de Trinidad. Plusieurs isollements consécutifs ont eu lieu et sont restés assez uniques dans la mesure où aucun autre arénavirus n'a été jusqu'ici isolé de chéiroptères. Cette association reste encore inexpliquée.

Le Virus Junín (JUN) était isolé en 1961 et identifié comme responsable de la fièvre hémorragique d'Argentine (FHA). Toutefois, la FHA était connue si son étiologie ne l'était point et l'on enregistrait des cas de FHA dans la province de Buenos Aires depuis 1958. On retrouve aussi une première description historique de la maladie datée des années 1920. La FHA semble s'être amplifiée au début des années 1950, chez les paysans travaillant à la récolte du maïs, dans la province de Buenos Aires ; subséquemment, la souris des champs de maïs (*Calomys musculinus*) a été identifiée comme le réservoir et vecteur principal du virus JUN.

Avec le virus Machupo (MAC), la fièvre hémorragique de Bolivie (FHB) émergeait brutalement en 1959 dans le département du Beni où plusieurs épidémies allaient se répéter jusqu'en 1970. La FHB passait alors par une phase de silence épidémique, pour ne réapparaître que dans les années 1990 avec une activité marquée par des cas humains isolés et notifiés encore aujourd'hui. Une espèce de rongeur péri domestique (*Calomys callosus*) est reconnue comme l'hôte réservoir du virus MAC, nouvel agent pathogène pour l'homme et proche antigéniquement des virus TCR et JUN.

En 1965, les trois souches virales nouvellement isolées en Amérique du Sud (JUN, TCR, MAC) et qui possédaient des caractéristiques sérologiques communes avec le virus de la CML permettent de les classer dans un groupe dis-



Fonds Documentaire IRD  
Cote : Bx 24043 Ex : 1

tinct des autres virus. A la fin des années 1960, on identifie du point de vue antigénique, d'une part le groupe ou « complexe Tacaribe » avec les arénavirus isolés d'Amérique du Sud, et d'autre part le groupe du virus de la CML de la souris, qui deviendra le « complexe CML » avec la découverte des arénavirus d'Afrique.

Le virus de la fièvre de Lassa (LAS) est décrit en 1969 après une épidémie survenue en Afrique au Nigeria. Le virus LAS est reconnu comme le premier arénavirus responsable de fièvre hémorragique virale dans l'ancien Monde.

En 1970, du point de vue taxonomique la famille des Arenoviridae est proposée. La proposition est acceptée en 1971 (du latin *arena*, sable. Nom utilisé par référence aux grains opaques d'origine ribosomiale observés dans les particules virales en microscopie électronique). Jusqu'à la fin des années 1980, plusieurs autres arénavirus seront isolés chez des rongeurs dans la zone sud américaine sans qu'aucune infection ne soit reconnue chez l'homme.

Deux nouveaux agents hautement pathogènes pour l'homme sont isolés successivement il y a une dizaine d'années : le virus GUA (1989) associé au rongeur *Zygodontomys brevicauda*, qui se manifeste par des épidémies de plus en plus fréquemment observées dans la province de Guanare au centre du Venezuela, et le virus SAB qui sera isolé en 1992, à São Paulo au Brésil à partir d'un cas mortel de fièvre hémorragique et dont l'hôte-réservoir n'a pas été à ce jour identifié.

## LE VIRUS

### Structure générale des arénavirus.

La famille des *Arenoviridae* se situe dans le groupe taxonomique des virus à ARN monocaténaire, négatif et segmenté en deux espèces sous-génomiques S et L.

Ce sont des virus enveloppés par une membrane lipoprotéinique, qui se présentent comme des particules polymorphes dont le diamètre varie de 50 nm à 300 nm (Fig. 2). La membrane virale contient deux glycoprotéines (25 p. 100 de la masse protéique) en quantités équimolaires à la surface du virus, GP1 (44Da) et GP2 (72Da), qui sont issues du même précurseur, GP-C. Elles joueraient un rôle dans l'adsorption spécifique des particules virales à des récepteurs cellulaires.

Les structures internes de la particule se composent de ribosomes d'origine cellulaire (ARNs 28S et 18S) et d'une nucléocapside constituée par deux espèces d'ARN génomique viral : un brin long L de 7,1 kb et un brin court S de 3,4 kb. Ces deux ARN sont circularisés et associés à la protéine capsidiale N (70 p. 100 de la masse protéique). L'ARN-S code pour la protéine de la nucléocapside et le précurseur GPC des glycoprotéines. L'ARN-L code pour une protéine non structurale non glycosylée de haut poids moléculaire, la protéine L qui constitue l'ARN-polymérase ARN-dépendante virale. Elle possède aussi une activité endonucléase et hélicase (ATPase) et interagit lors du processus répliatif avec une protéine virale en doigts de zinc, la protéine Z, de 11 kDa, codée elle aussi par le fragment L. D'autres protéines virales mineures ont été décrites et dériveraient de la glycoprotéine N. Leur rôle reste à éclaircir.

Les arénavirus utilisent une stratégie de codage « ambisens » de leurs gènes. Chaque élément sous-génomique contient la séquence de deux gènes codés en opposition : le brin d'ARN L code pour la protéine L à partir de l'extrémité 3' de l'ARN-S viral et de la protéine Z en 5'. Le brin S code pour la protéine N en son extrémité 3' et pour le précurseur GPC en 5'. Tous les arénavirus dont le génome a été séquencé partagent une séquence commune de 57 ribonucléotides à l'extrémité 3' des brins S et L. De plus, cette séquence présente un haut degré de complémentarité avec les extrémités 5' de chacun des brins (circularisation de S et L). Les cadres de lectures sont séparés par une région non codante qui stabilise la structure secondaire des brins d'ARN. Elle se compose de structures en épingle à cheveux séparant les codons stop et semble ainsi jouer un rôle dans la terminaison de la transcription des ARNm. Ces structures pourraient aussi être impliquées dans l'initiation de néosynthèses secondaires d'ARNm. Le nombre de boucles dans la région intergénique est variable d'une espèce virale à l'autre, mais la signification reste inconnue.

### Réplication du génome viral.

Deux modes de néosynthèse des ARN viraux existent et sont intimement liés : la transcription des ARNm viraux et la réplication des deux éléments du génome viral. L'existence de deux cadres de lecture en opposition implique la transcription d'un premier gène à partir du fragment génomique père et la synthèse de l'autre transcrit à partir de sa copie. Dans le cas de la sous-unité S, par exemple, le fragment commence par être répliqué et la transcription de l'ARNm codant pour la protéine GPC s'effectue ensuite à partir de ce nouveau brin positif. Cette copie sert alors de matrice pour la néosynthèse d'un brin S négatif à partir de laquelle a lieu la transcription du gène codant pour la protéine N. Seule cette copie génomique négative sera ultérieurement incluse dans le virion et encapsulée par une série de copies de la protéine N ; cet ensemble constituera le substrat nécessaire pour les processus répliatif et traductionnels.

La protéine Z joue un rôle essentiel pour l'initiation de la réplication et se lie à la protéine N. Cet assemblage constitue un complexe affiné pour la protéine L qui catalyse la polymérisation des ribonucléotides. Des protéines ribosomiales de la cellule-hôte interagissent avec la protéine Z et les ribosomes, étroitement associés au génome viral, interviendraient dans la traduction des ARNm viraux.

Le relargage des néo-particules virales a lieu par exocytose de surface de la cellule-hôte et s'accompagne fréquemment d'agrégation de structures ribosomiales cellulaires.

## EPIDEMIOLOGIE

Les épidémies dues aux arénavirus sont sporadiques et cycliques et localisées géographiquement. L'homme se contamine généralement par contact avec des excréta de rongeurs infectés aux habitudes domestique ou peridomestique. L'homme fait une infection avec un tableau clinique d'intensité variable, mais il ne présentera jamais d'infection chro-

Tableau I - Les arénavirus de l'Ancien Monde.

Virus	Distribution	Hôte Naturel Primaire	Macro-environnement	Isolement princeps
CML	Mondiale	<i>Mus musculus</i>	Prairie, peridomestique	1934
Ippy	République Centrafricaine	<i>Arvicanthis</i> sp.	Savane humide	1970
Lassa	Nigeria	<i>Mastomys erythroleucus</i>	Forêt claire	1970
Mobala	République Centrafricaine	<i>Praomys jaksoni</i>	Savane forestière	1980
Mopeia	Mozambique	<i>Mastomys natalensis</i>	Savane	1977

nique. La maladie est souvent saisonnière, calquée sur l'activité (reproduction) et l'abondance (sources de nourritures) de la population des rongeurs réservoirs de virus.

### Distribution géographique.

La famille des arénavirus présente une distribution très étendue sur trois continents, mais la plupart des virus (espèces) sont en fait très localisées dans l'espace, à l'exception toutefois du virus de la CML. Le virus de la CML a été en effet retrouvé aux Amériques mais aussi en Europe Occidentale, en Europe de l'est, et de façon limitée au Japon et en Australie. Enfin, sa présence est suspectée en Afrique de l'ouest et en Asie.

La famille des arenaviridés est subdivisée en deux groupes en fonction de leur antigénicité croisée, de leur dispersion géographique, de leur site d'isolement et de leurs caractéristiques génétiques. Ce sont d'une part les arénavirus de l'Ancien Monde (AAM) et d'autre part les arénavirus du Nouveau Monde (ANM). (Tableaux I et II) Le virus de la CML, considéré comme le prototype de la famille, est le seul membre ubiquitaire présent dans les deux Mondes, alors que la distribution des autres arénavirus est restreinte à des foyers géographiquement limités. Avec le virus de la CML, les autres membres du groupe des AAM sont les virus Ippy (IPP), LAS, Mobala (MOB), Mopeia (MOP), tous localisés sur le continent Africain. Le groupe des ANM comprend les virus Amapari (AMA), Flexal (FLE), GAU, JUN, Latino (LAT), MAC, Pampa (PAM), Parana (PAR),

Pichinde (PIC), TCR, Tamiami (TAM), Oliveros (OLI), SAB, Whitewater-Arroyo (WWA), tous isolés sur le continent américain.

### Éléments d'épidémiologie comparée des arénavirus.

Hormis le virus de la CML, tous les autres arénavirus pathogènes ou non pour l'homme ont une extension limitée et les épidémies se localisent en foyer dans une région d'écologie homogène.

Dans le cas de la CML, le virus est connu et isolé de façon épido-enzootique aux Etats-Unis, au Canada, en Europe occidentale et de l'est et en Argentine. La séroprévalence n'est pas négligeable : elle varie de 1 p. 100 à 5 p. 100 selon les populations et les zones étudiées.

La fièvre de Lassa est considérée comme une maladie virale émergente, sans doute par son apparition brutale à la fin des années 1960. Il ne semble pas que des épidémies étendues aient été observées avant cette époque. Parmi les maladies dues aux arénavirus, c'est celle qui affecte le plus grand nombre d'individus avec une répartition en foyer des zones d'endémie de la Guinée au Nigeria, mettant à risque une population estimée de 100 millions de personnes. La Fièvre de Lassa semble aussi se limiter à l'Afrique de l'ouest, entre la Guinée au nord-ouest et le Nigeria au sud-est. A partir des années 1980, de nombreuses enquêtes sérologiques et une surveillance accrue des fièvres hémorragiques virales n'ont pas pu mettre en évidence la circulation de souches de virus Lassa pathogènes pour l'homme. Il semble que les virus

Tableau II - Les arénavirus du Nouveau Monde.

Virus	Distribution	Hôte Naturel Primaire	Macro-environnement	Isolement princeps
Amapari	Brésil	<i>Oryzomys goeldii</i>	Forêt tropicale	1964
Flexal	Brésil	<i>Oryzomys</i> sp.	Forêt tropicale	1975
Guanarito	Venezuela	<i>Sigmodon alstoni</i>	Champs, taillis	1991
Junin	Argentine	<i>Calomys musculus</i>	Champs, haies	1957
Latino	Bolivie	<i>Calomys callosus</i>	Champs, peridomestique	1965
Machupo	Bolivie	<i>Calomys callosus</i>	Champs, peridomestique	1962
Oliveros	Argentine	<i>Bolomys oscurus</i>		1988
Pampa	Argentine	<i>Bolomys</i> sp.	Champs	1997
Parana	Paraguay	<i>Oryzomys buccinatus</i>	Forêt tropicale, savane	1965
Pichinde	Colombia	<i>Oryzomys albigularis</i>	Forêt tropicale	1970
Piritral	Venezuela	<i>Sigmodon</i> sp.	Champs	1994
Sabiá	Brésil	inconnu		1989
Tacaribe	Trinidad	<i>Artibeus jamaicensis trinitatis</i>	Forêt tropicale	1956
Tamiami	Floride	<i>Sigmodon hispidus</i>	Champs, marais	1963
Whitewater Arroyo	Nouveau Mexique	<i>Neotoma albigula</i>	Prairie sèche	1991

de la fièvre de Lassa auraient un domaine limité par des barrières naturelles à leurs réservoirs avec au Nord les monts du Fouta Djallon et au Sud les monts Cameroun. En cherchant le virus de Lassa en Afrique Centrale, d'autres virus de rongeurs comme les virus YPP et MOB ont été isolés chez les hôtes naturels (le complexe *Mastomys-Praomys*) du virus Lassa. Ils se présentent alors comme vicariant de ce dernier dans une niche écologique identique à celle du virus de Lassa.

La FHA occupe une zone endémo-épidémique de 120 000 km<sup>2</sup> à environ 200 km à l'ouest de Buenos Aires. C'est une des régions de pampa les plus peuplées du pays avec une agriculture intensive qui a transformé le paysage dans la deuxième moitié du vingtième siècle. Un million et demi de personnes sont à risque et peuvent développer une FHA. Le rongeur réservoir du virus trouve son habitat dans les champs de maïs ou aux alentours. La FHA est une maladie professionnelle des ramasseurs (quatre hommes pour une femme) avec un pic saisonnier en mai, au moment de la récolte, qui correspond aussi à une pullulation de rongeurs.

Le virus MAC a été isolé au sein de la population rurale au nord-est du plateau de la région de Beni en Bolivie. Il semble que la politique de contrôle de la population de rongeurs ait eu pour conséquence de maintenir la maladie silencieuse jusqu'en 1975. Quelques isolats viraux ont été faits en 1993 sur des cricétidés et de nouveaux cas de FHB sont enregistrés chez l'homme.

La FHV émerge en 1989 dans la plaine centrale du Venezuela avec une transformation du paysage agricole due à une forte immigration et à la mise en place d'une agriculture intensive. Les malades de la FHV sont surtout des travailleurs agricoles : 300 000 personnes habitent ces zones rurales dans les 9000 km<sup>2</sup> de la plaine centrale. L'endémie apparaît jusqu'ici stable (saisonnalité, absence d'extension).

Sur la FHSP, il n'existe pas de données autres que l'observation clinique du cas princeps et que l'étude virologique de la souche SAB unique isolée. Son aire de répartition et son hôte naturel restent totalement inconnus. Des études plus approfondies de l'épidémiologie et de l'écologie de ce pathogène ont été rendues impossibles en raison du risque biologique associé à la manipulation du virus SAB.

### Le cycle naturel des arénavirus.

Il apparaît a priori comme homogène dans la mesure où ces virus possèdent un hôte principal, réservoir et vecteur de virus pour des hôtes secondaires et l'homme. Toutefois, chaque espèce de rongeur possède sa propre dynamique de population et sa propre écologie qui vont donner ses caractéristiques au cycle selvatique du virus.

Les rongeurs sont chroniquement infectés et, selon les espèces considérées, la transmission se fait préférentiellement de façon horizontale (morsures, contact avec les produits infectés) ou de façon verticale (de la mère aux nouveau-nés et dans la plupart des cas par contamination dans la filière pelvienne). Il semble que l'infection chronique des rongeurs hôtes par les arénavirus n'ait généralement pas d'effet sur leur hôte. Mais ce phénomène reste complexe et varie avec les virus et leurs hôtes. Par exemple, certains ANM (JUN et MAC) semblent avoir un effet négatif sur la fertilité quand l'infection chronique se manifeste par une viré-

mie persistante. Chez *Calomys* sp., les virus JUN et MAC donnent aussi une infection par transmission verticale et une virémie chez les nouveau-nés qui deviennent stériles. Des adultes peuvent présenter une infection chronique ou passagère mais inconstante et qui semble liée à des facteurs d'hôtes.

Le virus Junín est responsable d'une infection chronique de *Calomys musculinus*, son principal réservoir. Cette infection chronique produit chez son hôte une virémie et une virurie permanentes. La présence de virus dans la salive peut aussi être détectée.

Le virus de la CML donne une virémie chronique qui favorise le passage du virus de façon verticale chez les sou-riceaux.

Le virus Latino donne une virémie, mais aussi une excrétion chronique de virus qui favorise alors le mode de transmission horizontale. L'infection chronique reste un phénomène encore peu ou pas expliqué au niveau physiopathologie et moléculaire : elle ouvre un champ passionnant de recherche sur les infections asymptomatiques.

### Transmission des arénavirus à l'homme.

L'apparition des épidémies ou des cas sporadiques humains est donc souvent liée, quand elle est reconnue, au comportement de l'homme qui se contamine généralement par contact avec des excréments infectés.

La première épidémie de FHB serait due à la suppression d'un félin (chat de montagne, puma) prédateur naturel de *Calomys callosus*, dont la pullulation aurait alors favorisé le contact de rongeurs infectés avec l'homme.

Pour ce qui est de l'émergence de la FHA, on a décrit l'infection des ramasseurs de maïs par le virus JUN, lors de la mécanisation de la récolte, par les aérosols de virus créés par des rongeurs infectés pris dans la moissonneuse et déchi-quetés. Cette mécanisation et la culture intensive qui s'en-suit se situent au début des années 1950.

Le cas unique d'infection par le virus SAB est survenu chez une jeune personne qui, hors de ses habitudes citadines routinières, était allée travailler sur le terrain, en milieu rural et hors-piste, pour un travail de preuve de terrain en relation avec des travaux de télédétection. Le contact éventuel avec un réservoir cryptique du virus SAB reste la seule explication à ce cas princeps.

La transmission à l'homme d'un arénavirus est totalement dépendante de la présence de rongeurs infectés et de leur abondance relative dans une zone domestique ou péri-domestique. Toutefois, ceci est modulé par le périmètre d'activité des rongeurs et les comportements à risque d'origine anthropique (ex. : chasse, défrichage).

En conclusion, la contamination peut se faire par contact direct (morsure, abrasion de la peau) ou indirect avec le réservoir ou ses excréments infectés, mais aussi par le tractus digestifs avec des aliments souillés et quelquefois par aérosol : plusieurs contaminations de laboratoire sont en effet documentées sur ce point avec les virus SAB, MAC, PIC et TCR. Enfin, les contaminations inter humaines sont rarissimes (le virus MAC est connu pour pouvoir se transmettre par le sperme), l'homme ne semble pas excréter du virus au niveau oropharyngé, même en période virémique.

### CLINIQUE ET PATHOGENESE

Cinq arénavirus hautement pathogènes pour l'homme sont actuellement reconnus en Amérique du Sud, les virus JUN, MAC, GUA, SAB et le virus de la CML (Tableau III). Au même titre que le virus de Lassa, ces virus peuvent entraîner des syndromes cliniques sévères incluant des fièvres hémorragiques ou des manifestations neurologiques.

Cependant, les affections provoquées par les arénavirus se traduisent par des tableaux cliniques variables en intensité et peu spécifiques au moins au début de la maladie. Ainsi les fièvres hémorragiques virales associées aux virus GUA, JUN, MAC et SAB apparaissent comme ayant des tableaux cliniques très proches dont celui de la FHA reste le modèle.

#### Clinique.

Comme pour de nombreux virus transmis par un vecteur, le tableau clinique est varié avec un spectre extrêmement élargi. L'infection humaine par un arénavirus montre, dans le cas de tableaux cliniques graves, des syndromes de type fièvre hémorragique ou de type neurologique avec une issue souvent fatale. Il est remarquable de pouvoir discerner chez les AAM un syndrome ou des signes neurologiques dans la phase aiguë de la maladie (lassa et CML) quand les ANM donnent plus généralement, dans les cas graves, un tableau sévère de fièvre hémorragique. Un tableau clinique n'excluant pas l'autre, c'est une tendance qui demande à être confirmée et surtout mieux comprise.

Dans l'exemple de la FHA, la période d'incubation est en général de 7 à 14 jours, le début est insidieux et s'étale sur 3 à 5 jours avec une apparition progressive de la fièvre, de frissons, malaise, anorexie, myalgies et trachéite. Durant cette période, il est difficile de faire un diagnostic étiologique. Puis la maladie progresse et le patient s'affaiblit, présente des arthralgies, des douleurs lombaires, des nausées et vomissements avec douleurs épigastriques. Le visage peut alors apparaître hyperémique, avec une conjonctivite à suffusions

hémorragiques et une gingivorragie. Céphalées et étourdissements sont notables à ce stade. Après 6 ou 7 jours d'évolution, le patient peut présenter une sévère déshydratation avec des manifestations neurologiques (désorientation, confusion) et le syndrome hémorragique qui s'installe. Une oligurie peut apparaître et évoluer vers une anurie. La mort survient par hémorragie cataclysmique et/ou syndrome de choc. Dans le cas d'une évolution favorable, avec ou sans traitement, les signes hémorragiques et neurologiques diminuent et la période d'amélioration se fait dix à douze jours après le début de la maladie. La convalescence est lente et la récupération complète pourra se faire avec dans quelques rares cas une légère perte de l'audition. Après six semaines d'évolution, un syndrome neurologique peut apparaître (encéphalite). Au niveau des examens biologiques, leucopénie et thrombopénie sont le plus souvent rencontrées. Une protéinurie et une hématurie limitées ne sont pas rares. Dans certains cas, on observe un léchage hépatique avec des enzymes légèrement élevées. Le taux de mortalité se situe entre 15 p. 100 et 33 p. 100. L'hospitalisation et les soins intensifs, l'utilisation de plasma humain hyper immun et certains antiviraux comme la ribavirine (analogue de la guanosine) diminuent de façon très significative le taux de mortalité quand ils sont mis en route dans la phase précoce de l'infection.

L'infection par le virus CML donne un tableau fébrile, suivi ou non d'un syndrome de méningite aseptique. Si ce syndrome de méningite dû au virus de la CML reste rare, nombre d'infections sub-cliniques passeraient inaperçues et seraient plus fréquentes que supposées en particulier dans les pays du Nord. La phase initiale est dominée par de la fièvre, des signes de myalgie, une photophobie, des nausées et des vomissements. Des douleurs testiculaires ou parotidiques sont quelquefois observées. Le risque méningé apparaît après 10 jours d'évolution. La récupération est totale et une issue fatale est rare. Proteïnorrhée et hypoglycorachie sont communes avec les signes neurologiques. Une surdité peut aussi apparaître en phase finale d'évolution de la maladie.

La FHB présente à un stade avancé une congestion et des hémorragies du tractus digestif et au niveau du SNC. Des

Tableau III - Signes et symptômes généraux des infections par les arénavirus chez l'homme.

Symptômes	CML	Lassa	Guanarito	Sabiá	Junin	Machupo
Hématologiques	-	+(1)	+	+	+	+
Cardiovasculaires	-	-	-	-	+	+
Fièvre	-	+	-	+	+	+
Myalgies	-	+	-	+	+	+
Céphalées	-	+	-	-	+	+
Angine	-	+	+	-	+	+
Arthralgie	-	-	+	-	+	+
Malaise général	-	-	-	+	+	+
Frisson	-	-	-	-	+	+
Gastrointestinaux	-	-	-	+	+	+
Douleurs épigastriques	-	-	-	-	+	+
Nausée	-	-	-	+	-	-
Hépatiques	-	-	-	-	-	-
Neurologiques	+	-	-	-	-	-
Perte de l'audition	+	+	-	-	-	-
Mortalité (en p. 100)	<1	26	12	33(1/3)	11	23

manifestations hémorragiques se retrouvent dans 30 p. 100 des cas. Les infections sub-cliniques seraient moins rares que supposées jusqu'ici. La maladie peut durer jusqu'à trois semaines. Une pneumonie interstitielle est souvent présente. Des vomissements sont courants. Des corps d'inclusion éosinophile se retrouvent dans les cellules hépatiques de Küpffer. On relève 19 à 68 p. 100 de mortalité dans les cas hospitalisés.

La FHV présente un spectre clinique très proche de la FHA. On remarquera des douleurs pharyngées, une angine. Une perte de l'audition n'est pas rare.

Le virus SAB a été isolé pour la première fois en 1990 dans un cas mortel de fièvre hémorragique à São Paulo, Brésil (FHSP). La nécrose hépatique intensive observée chez cette jeune patiente avait fait penser à un cas de fièvre jaune. Les deuxièmes et troisièmes cas observés sont des infections de laboratoire plus ou moins sévères avec une récupération complète des patients.

### Physiopathologie.

Le virus pénètre par le tractus digestif, une abrasion de la peau ou les voies respiratoires et se retrouve rapidement dans les ganglions lymphatiques pour se multiplier et ensuite envahir le système cellulaire réticulo-endothélial. Le virus est alors à l'origine de lésions vasculaires et entraîne une hypovolémie sanguine. Adénopathies lymphatiques, hémorragies localisées et nécrose cellulaire se retrouvent dans de nombreux organes (reins, encéphale, foie). Malgré cela, même dans les tableaux cliniques graves, on n'observe pas de nécrose cellulaire élargie, ce qui suggère un rôle important de la défense immunitaire et en particulier de la réponse cellulaire des lymphocytes de type T. Dans l'infection par le virus de la CML il semble que l'immunopathogénicité soit due à une immunité de type CD8+T comme décrit dans les modèles animaux. Pour les arénavirus du Nouveau Monde, le tableau clinique est lié à l'apparition des anticorps circulants et des anticorps neutralisants. L'action des antiviraux semble de ce fait particulièrement efficace à la phase précoce de l'infection pour diminuer la charge virale à combattre par les défenses immunitaires de l'hôte.

Enfin, un signe biologique quasi constant des infections par les ANM est la thrombocytopenie, qui pourrait être due à l'arrêt de la maturation des mégacariocytes sous l'action d'une sécrétion massive d'interféron. Si le tableau clinique d'infection par un ANM ne semble pas générer de phénomène immunopathogénique, l'immunité cellulaire joue sans doute un rôle non négligeable qui reste à découvrir comme les études expérimentales sur la souris le laissent supposer. Enfin, le syndrome neurologique tardif demeure encore inexploré.

### TRAITEMENT ET PREVENTION

Lors de l'infection par le virus JUN, la transfusion précoce, moins de 8 jours après le début de la maladie, de sérum humain hyperimmun anti-JUN s'est avérée efficace. Candid-1 est un vaccin vivant atténué développé et testé contre le virus JUN. Le vaccin possède une efficacité satis-

faisante, mais sa production est limitée en raison de la difficulté d'obtenir des financements internationaux sur une maladie relativement localisée n'intéressant qu'une population réduite.

Toutefois, d'autres stratégies de recherche sur les vaccins candidats voient le jour. C'est l'exemple de l'utilisation de deux épitopes communs aux ANM (un site antigénique et un site de stimulation de la réponse cellulaire) dans la préparation d'un vaccin de deuxième génération.

En zone d'enzootie, il a été clairement démontré que le taux de séroprévalence contre les arénavirus chez les occupants d'une maison est directement proportionnel au nombre de rongeurs présents dans cette habitation. Si la lutte contre le vecteur de la FHB avait été un succès pendant plusieurs années, il reste malgré tout que la lutte contre les rongeurs est en général peu efficace et toujours éphémère. Les populations de rongeurs sont difficiles à contrôler et cela ne peut être fait que sur des périodes et des zones limitées. Le contact de l'homme avec le réservoir sauvage est également difficilement contrôlable.

### LE DESTIN DES ARENAVIRUS

#### Comment les arénavirus se sont-ils répandus sur la planète?

Les arénavirus et les rongeurs ont une histoire commune ancienne, une distribution planétaire, mais pour chacun d'entre eux une aire de répartition limitée. Ceci peut s'expliquer de deux façons : soit les virus et leurs hôtes spécifiques ont co-évolué et co-migré pour se répandre sur les différents continents (phase globale d'extension); soit l'aire limitée que les virus occupent est entièrement dépendante de la population de rongeur hôte, et non plus de l'espèce, qui possède une dynamique propre et adaptée à ses potentiels et son écosystème : on peut parler alors de phase locale d'extension qui se situe dans l'histoire récente des arénavirus et de leur hôte.

• *Phase locale d'extension du complexe arénavirus-rongeur* - Dans l'époque récente, les arénavirus ont subi par l'intermédiaire de leur hôte-rongeur des migrations souvent dues à l'action de l'homme (défrichage, transport, agriculture, chasse). Un exemple d'extension est donné par le virus JUN et la FHA : après plusieurs années d'évolution, du foyer enzootique historique, on observe trois zones concentriques avec au centre une zone d'activité de la FHA témoignant d'une enzootie stable. Puis, à l'extérieur, une zone avec une enzootie évolutive et quelques cas humains et enfin, au pourtour, une zone avec une séroprévalence limitée à quelques rongeurs et pas de cas de FHA. Il semblerait que cette situation évolutive (seule la zone historique était active jusqu'aux années 80) soit associée à la structure de la population de *Calomys musculinus* et peut-être à des facteurs génétiques propres à une sous-population de rongeurs.

• *Phase globale d'extension du complexe arénavirus-rongeur : co-évolution des arénavirus et des rongeurs* - Un modèle théorique a été proposé pour décrire le processus co-évolutif possible des arénavirus avec leurs hôtes en se basant



sur l'étonnant lien qui existe entre les AAM et la lignée des murinés et les ANM et la lignée des sigmontinés d'Amérique. De plus, l'infection chronique par les arénavirus de leur hôte et la possibilité de transmission horizontale impliquent un long processus évolutif et adaptatif qui n'a pu commencer qu'à un stade précoce de cette association. L'évolution des muridés peut alors servir d'indicateur du niveau et de la chronologie de l'évolution des arénavirus. Du fait du lien étroit muridés-AAM et cricétidés-ANM, on peut conclure sur l'existence d'un ancêtre commun aux arénavirus actuels ayant infecté un ancêtre commun du groupe murin. Cette association originale a dû avoir lieu avant la séparation des deux sous-familles de rongeurs, il y a environ 30 millions d'années.

L'histoire du processus co-évolutif des muridés et des AAM débute avec l'apparition du premier muridé vrai, identifié en Asie il y a 14,1 millions d'années, infecté par l'ancêtre commun des arénavirus. Des spécimens de la même lignée auraient migré en vagues successives en Afrique tout d'abord (12,5 millions d'années) et enfin en Europe (11,5 millions d'années). Il y a 8 millions d'années, apparaissent les deux principaux lignages muridés, le groupe *Mus* et celui du complexe *Praomys*. Les arénavirus d'Afrique sont hébergés essentiellement par le groupe des muridés africains et la distribution mondiale du virus de la CML s'expliquerait par l'ubiquité de son hôte, la souris domestique. A ce stade de co-évolution, on pourrait distinguer une partition entre un « complexe CML », encore à établir, et un « complexe Lassa » qui déjà se dessine par l'extrême distance génétique de ses souches (Les variations « intra virus de Lassa » sont supérieures à 32 p. 100 pour la séquence nucléotidique, ce qui, dans le groupe des ANM suffit à définir un type/espèce) et les quelques espèces déjà identifiées (MOP, MOB, YPPI).

Sur le continent africain, on constate une radiation latitudinale des muridés, il y a 6,5 millions d'années, et l'établissement de la forme murine moderne. Les AAM et leurs hôtes semblent avoir subi une spéciation basée sur un lignage de proche en proche correspondant à un processus d'évolution diffuse. Les muridés africains du groupe *Praomys* occupaient uniquement des niches écologiques spécifiques avant un temps relativement récent, inférieur à 1 million d'années. De ce fait, le groupe des arénavirus africains a vu sa localisation géographique limitée à celles de populations endémiques de rongeurs.

Les cricétidés ont migré en Amérique du Nord par le détroit de Béring (2,7 millions d'années), mais ils ont probablement traversé l'océan plus tôt pour se répandre au sud du continent, transportant un ancêtre des ANM. Les ANM et les cricétidés du Nouveau Monde ont suivi une voie asymétrique de co-spéciation probablement imposée par des vagues de migration de rongeurs du nord vers le sud du continent américain. Aux Amériques les migrations latitudinales se sont multipliées dans les deux directions nord-sud et sud-nord à des époques différentes. Il en découle des cycles co-évolutifs asymétriques entre les ANM du nord et du sud. Par conséquent, différents groupes taxonomiques de virus (AMA, PIC, FLE, PAR) produisent des associations similaires avec leur hôte (*Oryzomys* sp.), reflétant ainsi les vagues récurrentes de migration de rongeurs. Dans certains cas, le processus co-

évolutif s'accompagna du passage du virus d'un hôte à un autre. Cette inconstance dans le processus d'adaptation a certainement conduit des taxons à disparaître, laissant des discontinuités dans l'évolution des arénavirus. Le résultat réside dans un processus d'évolution alternée avec une grande variété d'hôtes infectés et de virus.

L'origine des muridés se trouve dans l'Ancien Monde et leur migration vers le Nouveau Monde n'a eu lieu qu'à l'oligocène (35 millions d'années). Le premier muridé pourrait être *Ivanantonia*, dont le fossile datant de l'éocène (67 millions d'années), a été découvert en Sibérie. C'est en Asie du sud-est qu'est présent aujourd'hui le plus grand nombre de types de rongeurs et ce n'est que récemment, il y a 4,5 millions d'années, que les muridés se sont retrouvés sur le continent australien.

### D'autres arénavirus doivent-il être attendus ?

Si comme il est dit ci-dessus le lignage «B» des ANM pathogènes pour l'homme possède peut-être des espèces qui sont encore à découvrir et qui infectent pour l'instant de façon cryptique un rongeur, un tel virus pourrait alors émerger dans des situations de risque comme elles sont, dans le cadre des maladies virales émergentes, de plus en plus fréquentes mais aussi de mieux en mieux connues.

Il a aussi été démontré expérimentalement que deux types d'arénavirus peuvent échanger du matériel génomique et acquérir des caractères phénotypiques du donneur. La proximité nécessaire de deux types, ou plus, d'arénavirus existe dans la nature : en Argentine, les virus JUN, OLV, PAM et LCM vivent en sympatrie et parfois infectent des rongeurs proches ; au Venezuela, les virus GUA et PIR se retrouvent aussi en sympatrie et infectent des mêmes espèces de rongeurs. Il ne reste qu'à imaginer le scénario.

### Pourquoi des arénavirus pathogènes pour l'homme ?

Nous l'avons vu que les arénavirus du Nouveau Monde pathogènes pour l'homme semblent appartenir du point de vue phylogénétique à un même lignage, ce qui implique un ancêtre commun ayant ce facteur de pathogénicité. Comment s'est alors faite la sélection, cela reste encore un mystère.

### CONCLUSIONS

La co-évolution des rongeurs et des arénavirus est un exemple d'efficacité de la biodiversité à s'imposer dans la nature par la variété d'association des espèces et des niches écologiques qu'elles peuvent coloniser. La spéciation tardive de certains groupes de rongeurs et la remarquable adaptabilité des arénavirus laisse envisager la perpétuation du processus co-évolutif vers de nouvelles associations hôte-virus. Cette hypothèse fournit aussi des indices pour la compréhension de la propagation des virus et des affections dont ils sont responsables.

Les arénavirus, comme les hantavirus, sont un modèle de co-évolution entre rongeurs et virus qui persistent et évoluent dans un parasitisme presque parfait de leurs hôtes naturels. Les rongeurs sont les mammifères les plus nombreux : avec les arénavirus et les hantavirus, ils représentent un important risque d'émergence de maladies. Pour chacun de ces groupes, de nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence et permettent déjà la mise en place d'une surveillance de populations et/ou de zones à risque. Toutefois, seule une parfaite connaissance des mécanismes moléculaires de l'infection chronique des hôtes par les virus, et de la génétique des populations de rongeurs, pourra fournir les outils nécessaires pour une prévention efficace contre la menace de nouvelles maladies.

#### PUBLICATIONS PRINCIPALES ET OUVRAGES DE SYNTHÈSE

- ARMSTRONG C., LILLIE R. - Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep.* 1934; **49** : 1019-1027.
- AUPERIN D.D., ROMANOVSKI V., GALINSKI M., BISHOP D.H. - Sequencing studies of pichinde arenavirus S RNA indicate a novel coding strategy, an ambisense viral S RNA. *J. Virol.* 1984; **52** : 897-904.
- BOWEN M.D., PETERS C.J., NICHOL S.T. - Phylogenetic analysis of the Arenaviridae : patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Mol. Phylogenet. Evol.* 1997; **8** : 301-316.
- BOWEN M.D., PETERS C.J., MILLS J.N., NICHOL S.T. - Oliveros virus : a novel arenavirus from Argentina. *Virology* 1996; **217** : 362-366.
- BRITTON-DAVIDIAN J., CATALAN J., GRANJON L., DUPLANTIER J.M. - Chromosomal phylogeny and evolution of the genus Mastomys (Mammalia, Rodentia). *J. Mammol.* 1995; **76** : 248-262.
- BUCKLEY S.M., CASALS J. - Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1970; **19** : 680-691.
- CHEVRET P., GRANJON L., DUPLANTIER J.M. et Coll. - Molecular phylogeny of the *Praomys* complex (*Rodentia* : *Murinae*) : a study based on DNA/DNA hybridization experiments. *Zool. J. Linn. Soc.* 1994; **112** : 425-442.
- CHILDS J.E., PETERS C.J. - Ecology and epidemiology of arenavirus and their hosts. In « SALVATO M.S. - The Arenaviridae ». Plenum Publishing Corporation ed., New York, 1993, pp. 331-384.
- CLEGG J.C.S., WILSON S.M., ORAM J.D. - Nucleotide sequence of the S RNA of Lassa virus (Nigerian strain) and comparative analysis of the arenavirus gene products. *Virus Res.* 1991; **18** : 151-164.
- COIMBRA T.L., NASSAR E.S., BURATTINI M.N. et Coll. - New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 1994; **343** : 391-392.
- DOWNS W.G., ANDERSON C.R., SPENCE L. et Coll. - Tacaribe virus, a new agent isolated from Artibeus bats and mosquitoes in Trinidad, West Indies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1963; **12** : 640-646.
- DUPLANTIER J.M., BRITTON-DAVIDIAN J., GRANJON L. - Chromosomal characterization of three species of the genus Mastomys in Senegal. *Z. Zool. Syst. Evol.* 1990; **28** : 289-298.
- FRAME J.D., BALDWIN J.M., D.J. GOCKE D.J., TROUP J. - Lassa fever : a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1970; **19** : 670-676.
- FULHORST C.F., BOWEN M.D., KSIAZEK T.G. et Coll. - Isolation and characterization of Whitewater Arroyo virus, a novel North American arenavirus. *Virology* 1996; **224** : 114-120.
- FULHORST C.F., BOWEN M.D., SALAS R.A. et Coll. - Isolation and characterization of pirital virus, a newly discovered South American arenavirus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **56** : 548-553.
- GHIRINGHELLI P. D., RIVERA-POMAR R. V., LOZANO M. E. et Coll. - Molecular organization of Junin virus S RNA : complete nucleotide sequence, relationship with other members of the Arenaviridae and unusual secondary structures. *J. Gen. Virol.* 1991; **72** : 2129-2141.
- GONZALES J-P., McCORMICK J.B., SALUZZO J.F. et Coll. - An arenavirus isolated from wild-caught rodents (*Praomys* species) in the Central African Republic. *Intervirology* 1983; **19** : 105-112.
- GONZALES J-P. - Les arénavirus d'Afrique : Un nouveau paradigme d'évolution. *Bull. Inst Pasteur* 1986; **84** : 67-85.
- GONZALES J-P., MACCORMICK J.B. - Essai sur un modèle de co-évolution entre arénavirus et rongeurs. *Mammalia* 1987; **50** : 425-438.
- GONZALES J-P. - Virus and Rodent Coevolution : Arenaviruses, Hantaviruses and Muridae, A global View. In *New Dimensions in Parasitology. Acta Parasitol. Turcica* 1996; **67 Suppl. 1** : 1-25.
- GRIFFITHS C.M., WILSON S.M., CLEGG J.C.S. - Sequence of nucleocapsid protein gene of Machupo virus: close relationship with another South American pathogenic arenavirus, Junin. *Arch. Virol.* 1992; **124** : 371.
- HOWARD C.L. - Arenaviruses, perspectives in medical virology. Elsevier ed., Paris, 1986.
- ROMANOVSKI V., MATSUURA Y., BISHOP D.H. - Complete sequence of the S RNA of lymphocytic choriomeningitis virus (WE strain) compared to that of Pichinde arenavirus. *Virus Res.* 1985; **3** : 101-114.
- JOHNSON K.M., WEBB P.A. - Biology of Tacaribe complex viruses. In « LEHMANN GRUBE F. - Lymphocytic Choriomeningitis virus and Other Arenaviruses ». Springer Verlag ed., Berlin, 1973, pp 241-258.
- PETERS C.J., BUCHMEIER M., ROLLIN P.E., KSIAZEK T.G. - Arenaviruses. In « FIELDS B.N., KNIPE D.M., HOWLEY P.M. - Virology ». Lippincott-Raven ed., Philadelphia, 1996, pp 1521-1551.
- PETTER F. - L'origine des Muridés. *Mammalia* 1966; **30** : 202.
- SALVATO M.S. - The Arenaviridae. Plenum Publishing Corporation ed., New York, 1993.
- PINHEIRO F.P., SHOPE R. E., PAES DE ANDRADE A. H. et Coll. - Ampari, a new virus of the Tacaribe group from rodents and mites of Amapa Territory, Brazil. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1996; **1222** : 531-535.
- SALAS R., DE MANZIONE N., TESH R.B. et Coll. - Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet* 1991; **338** : 1033-1036.
- SWANEPOEL R., LEMAN P.A., SHEPHERD A.J. - Identification of Ippy virus as a Lassa-fever-related virus. *Lancet* 1985; **i** : 639.
- TESH R.B., WILSON M.L., SALAS R., DE MANZIONE N.M. - Field studies on the epidemiology of Venezuelan Hemorrhagic Fever : implication of the cotton rat *Sigmodon alstoni* as the probable rodent reservoir. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; **49** : 227-235.
- WULFF H., MACINTOSH B.M., HAMMER D.B. - Isolation of an arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south-east Africa. *Bull. WHO* 1977; **55** : 441-444.
- WULFF H., LANGE J.V., WEBB P.A. - Interrelationship among arenavirus measured by indirect immunofluorescence. *Intervirology* 1978; **9** : 344-350.
- WILSON S.M., CLEGG J.C. - Sequence analysis of the S RNA of the African Arenavirus Mopeia : an unusual secondary structure feature in the intergenic Region. *Virology* 1991; **180** : 543-552.



## LES ARENAVIRUS DU NOUVEAU MONDE : VIRUS EN EVOLUTION ET MALADIES EMERGENTES

J-P. GONZALES, M. LECHUGA, S. YOKSAN

Ces figures sont partie intégrante de l'article de J-P. Gonzales et Coll.  
(*Med. Trop.* 2000; 60 : 42S-49S).

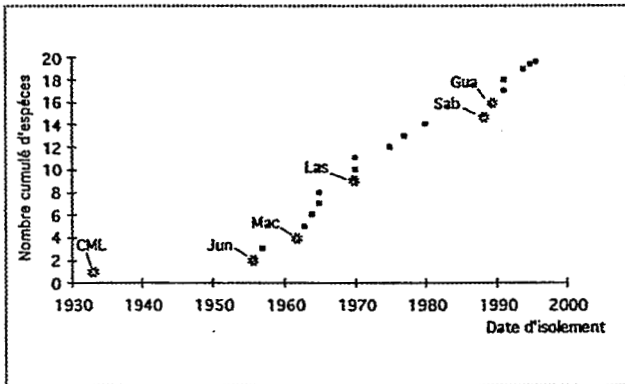


Figure 1 - Chronologie d'isolement des arénavirus.

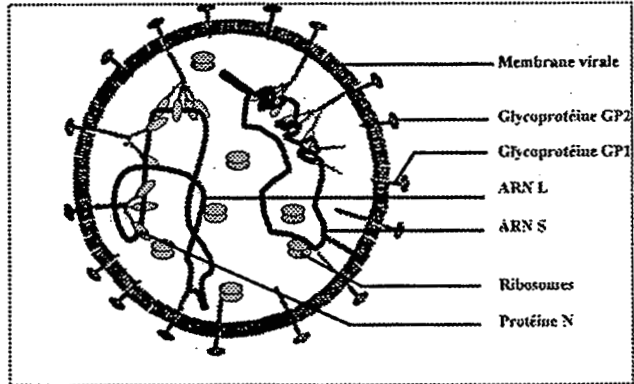


Figure 2 - Structure schématique des arénavirus (d'après DHL Bishop, M.S. Salvato, J.P. Gonzalez, comm. pers.).

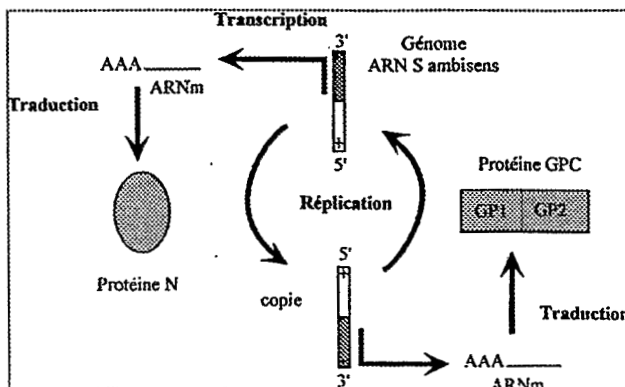


Figure 3 - Stratégie de répliation de l'ARN des arénavirus (d'après M. Salvato et Coll. 1999; Bishop DHL et Coll. In *Fields Fundamental Virology* 1991).

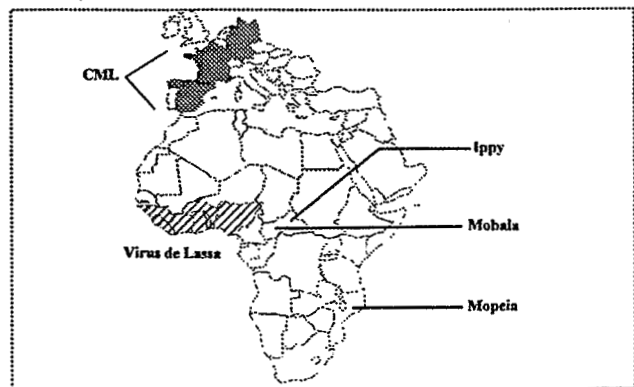


Figure 4a - Distribution géographique des arénavirus de l'Ancien Monde.



Les arénavirus du nouveau monde : virus en évolution et maladies émergentes.

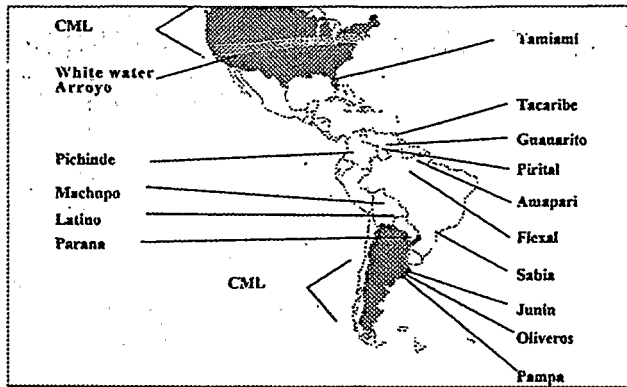


Figure 4b - Distribution géographique des arénavirus de Nouveau Monde.

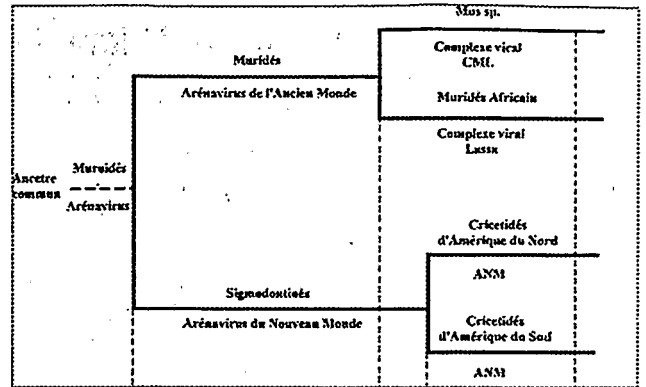


Figure 5 - Histoire ancienne d'une co-évolution et co-spéciation : Arénavirus et Muridés.

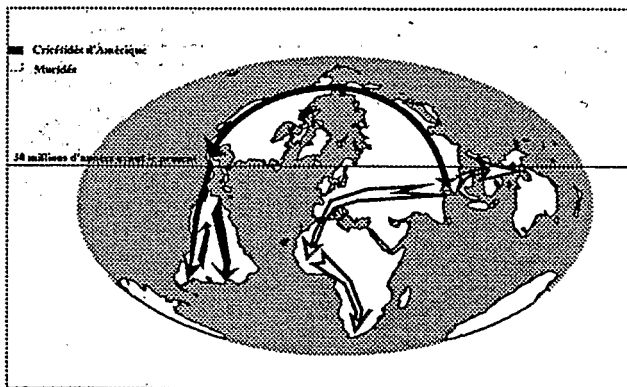


Figure 6 - Migration ancienne des rongeurs à partir de leur berceau asiatique.

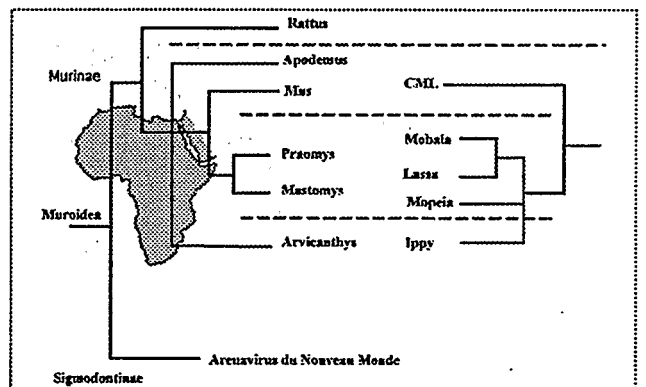


Figure 7a - Co-évolution diffuse : les arénavirus de l'Ancien Monde.

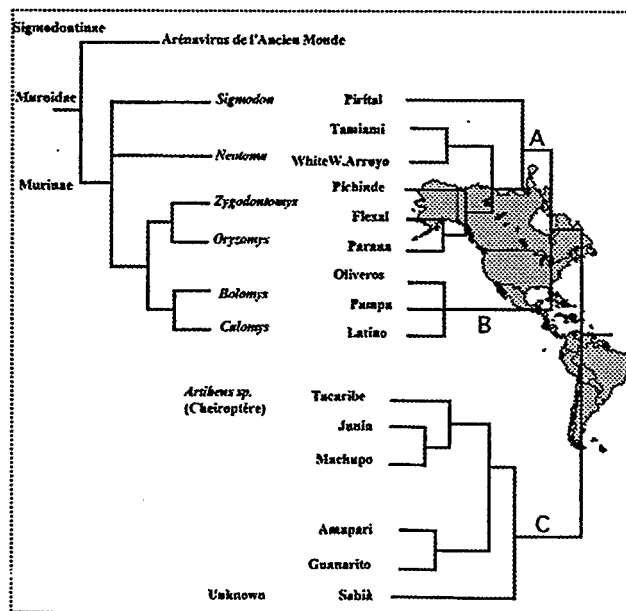
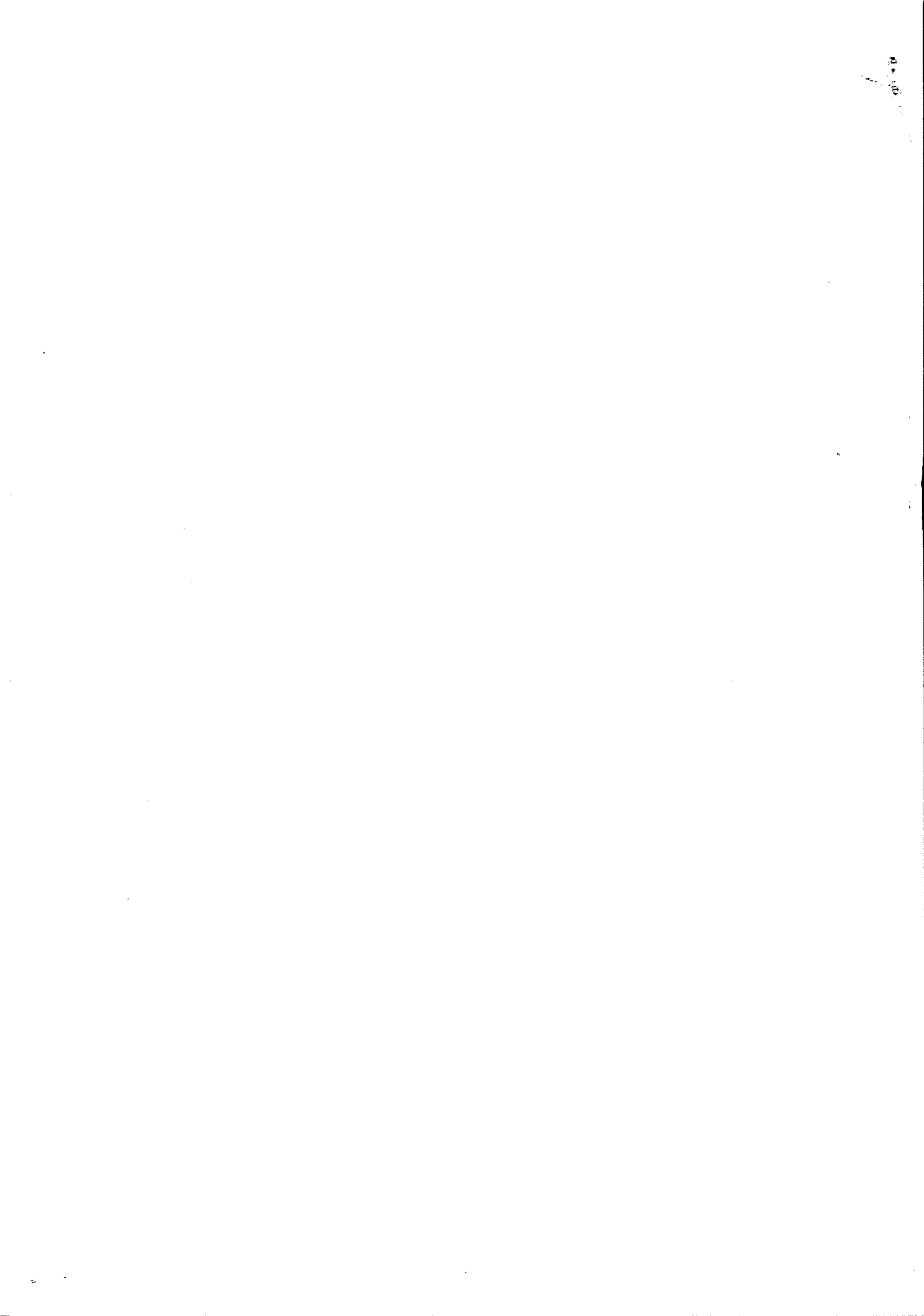


Figure 7b - Co-évolution alternée : les arénavirus du Nouveau Monde.



# MEDECINE



Année 2000

Volume 60

N° 2 Supplément

## *tropicale*

REVUE FRANÇAISE DE PATHOLOGIE ET DE SANTE PUBLIQUE TROPICALES



### Les Septièmes Actualités du Pharo

8 et 9 septembre 2000

### Les fièvres hémorragiques virales

et

Communications libres  
en pathologie tropicale

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées Le Pharo Marseille

PM 300  
16 OCT. 2000  
C. Aubert

