

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift : évolution en cours

Tolou H, Plumet S, Leparc-Goffart I, Couissinier-Paris P

Unité de virologie tropicale, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Allée du Médecin colonel Eugène Jamot, Parc du Pharo, 13262 Marseille.

Med Trop 2009 ; **69** : 215-220

RÉSUMÉ • Parmi les virus circulant dans les régions tropicales du globe, plusieurs se montrent menaçants pour des populations humaines toujours plus nombreuses, y compris dans les régions tempérées qui sont restées longtemps préservées. A fortiori, les mécanismes de transport et de transmission de ces virus, dont beaucoup s'amplifient parallèlement aux activités humaines, peuvent favoriser leur implantation dans les zones où existent déjà les éléments nécessaires à leur cycle épidémiologique, hôtes, réservoirs et vecteurs. Après la dengue, le virus Chikungunya en a fait la démonstration lorsqu'il a atteint l'île de La Réunion en 2005, puis l'Italie en 2007. Cette extension a eu des conséquences importantes, et pour certaines inattendues, alors que le virus Chikungunya avait une réputation de bénignité. Il a été montré que l'évolution du virus, cause ou conséquence des phénomènes observés, en était en tout cas un facteur déterminant. Le risque d'extension de virus plus pathogènes, rendue possible par des mécanismes comparables, doit être envisagé. Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift, qui concerne déjà un territoire et un réservoir très larges, est l'un de ceux qu'il convient de surveiller.

MOTS-CLÉS • Arboviroses. Maladies infectieuses. Emergence. Mondialisation. Risque biologique.

RIFT VALLEY FEVER VIRUS: EVOLUTION IN PROGRESS

ABSTRACT • Several viruses now circulating in tropical zones around the globe are potential threats for ever-increasing human populations even in temperate zones that have long remained unaffected. The mechanisms underlying transport and transmission, which can be enhanced by human activity, can be even stronger in zones where factors needed to support development of these viruses, i.e., hosts, reservoirs and vectors, are already present. This possibility has been illustrated by dengue virus, and now by the rapid spread of the Chikungunya virus on Reunion Island in 2005 and then in Italy in 2007. The spreading of Chikungunya virus despite its mild reputation had a major unexpected impact. It showed that the evolution of the virus, whether a cause or consequence of observed events, could be determinant. The risk of extension of more pathogenic viruses due to similar mechanisms must be considered as a possibility. In this regard the Rift Valley fever virus, that already involves a large area and has a major reservoir, is one of the viruses that deserves close surveillance.

KEY WORDS • Arboviroses. Infectious diseases. Emergence. Globalization. Biological risk.

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (RVFV) est responsable d'une zoonose transmise par des moustiques, qui peut être occasionnellement transmise à l'homme et prendre la forme d'une fièvre hémorragique mortelle. Le virus fut découvert en 1930 à l'occasion d'une épidémie qui toucha des animaux d'élevage dans l'Est africain. Par la suite, il fut rapidement isolé chez l'homme, mais la première grande épidémie humaine s'est produite en 1951 en Afrique du Sud. D'autres épidémies ont suivi en Afrique Sub-Saharienne jusqu'en 1977, année où l'Égypte fut touchée à son tour. On compta alors 18 000 cas et 598 décès, le nombre de cas total d'infections fut évalué à 200 000.

Des épidémies de grande ampleur se sont ensuite déclarées au Sénégal et en Mauritanie en 1987, au Kenya en 1997-1998. On a estimé que lors de cette dernière, 27 500 personnes avaient été infectées, dont 170 sont décédées dans la seule province de Garissa, au nord-est du pays.

Alors qu'il n'avait circulé jusque là que sur le continent africain, le virus fut isolé en 2000 dans la Péninsule Arabique (1). L'épidémie qui s'est étendue à l'Arabie Saoudite et au Yémen a touché plus de 2000 personnes, provoquant 245 décès sur les deux pays. Il a été montré que le virus responsable était étroitement apparenté à ceux d'Afrique Centrale et de l'Est, particulièrement à ceux qui avaient été isolés au Kenya en 1997 et à Madagascar en 1991. Cet épisode a démontré la capacité d'extension de la maladie, phénomène qui pourrait se renouveler et s'amplifier dans l'avenir.

Lorsque l'épidémie de Chikungunya dans les îles de l'Océan Indien puis en Inde (2005-2006) a retenu l'attention de la communauté internationale, on a évoqué le risque d'extension ou d'émergence de virus plus redoutables, pouvant être à leur tour transportés puis transmis dans des populations naïves. L'histoire connue du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift en fait un excellent candidat pour cette évolution dans un proche avenir, et l'épidémie qui s'est à nouveau développée dans l'Est de l'Afrique fin 2006 est venue le confirmer. Commencée dans la province de Garissa au Kenya, elle s'est étendue à d'autres pro-

vinces puis aux pays voisins, Somalie et Tanzanie. Comme il est classique, l'infection s'est d'abord propagée parmi les animaux d'élevage, occasionnant des pertes économiques considérables, difficilement supportables par des populations déjà très pauvres. La transmission à l'homme s'est faite ensuite surtout directement à partir des animaux infectés et de leurs produits, et non pas par voie vectorielle. En l'absence de vaccin disponible et de traitement spécifique chez l'homme, seules les mesures de prévention chez les animaux, de limitation des contacts avec les animaux infectés et de lutte antivectorielle ont pu contribuer à limiter l'épidémie, en attendant que le retour d'une période sèche y mette fin.

Le vaste réservoir du RVFV, le grand nombre de ses vecteurs potentiels, l'intensification du commerce des animaux, pas toujours soumis à un contrôle sanitaire strict, les évolutions climatiques qui se dessinent et les capacités évolutives propres du virus, dont on connaît maintenant plusieurs variants, sont autant de facteurs qui pourraient favoriser l'extension de la maladie à de nouveaux territoires et l'émergence de formes cliniques ou épidémiologiques nouvelles. Le pouvoir pathogène du virus et son

• Correspondance : tolouh@imtssa.fr

• Article reçu le 18/02/2009, définitivement accepté le 10/06/2009

impact sur l'économie de pays dépendants de l'élevage pourraient en outre être mis à profit intentionnellement par des individus, des groupes ou des états. Le RVFV est de ce fait considéré comme un agent potentiel de bioterrorisme.

Le virus

Le RVFV fut initialement décrit en 1930, à l'occasion d'une épidémie d'hépatite qui a décimé des populations de moutons dans la Vallée du Rift, en Afrique de l'Est. Il fut alors isolé et partiellement caractérisé : on montra en particulier qu'il s'agissait d'un arbovirus, transmis de mouton infecté à mouton sain par des insectes que des moustiquaires pouvaient arrêter. Il ne fut cependant reconnu et classé comme *Bunyaviridae* (une famille qui comporte aujourd'hui 5 genres : *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Tospovirus*) que beaucoup plus tard, en 1973. Les analyses morphologiques, biochimiques et sérologiques ont alors montré qu'il s'agissait d'un virus enveloppé, sérologiquement apparenté aux virus des fièvres à phlébotomes du genre *Phlebovirus*. Les particules virales ont 90 à 110 nanomètres de diamètre ; l'enveloppe lipidique porte des spicules composées de deux glycoprotéines virales, dénommées G1 et G2 (Fig. 1). Leur génome est constitué de trois fragments d'ARN monocaténaire, de taille différente et de polarité essentiellement négative. Le grand fragment (L) code la polymérase ou protéine L, le fragment moyen (M) les deux glycoprotéines de l'enveloppe, et le petit fragment (S) code la protéine de nucléocapside (protéine N). Les fragments M et S codent en outre de petites protéines non structurales (NS). Le fragment S est dit ambisens : il comporte une partie de polarité positive qui code directement une protéine, et une autre partie de polarité négative, dont le message traduit en protéine est porté par le brin complémentaire, comme

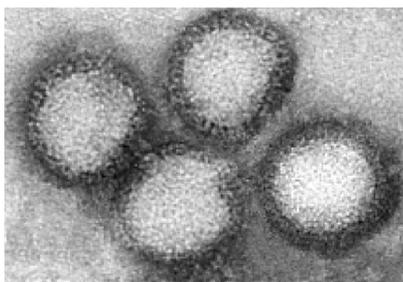


Figure 1. Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift en microscopie électronique. L'enveloppe virale et ses projections protéiques sont visibles. Photo Linda Stannard.

pour le reste du génome. Dans les particules virales, à l'intérieur de l'enveloppe, un exemplaire de chacun des trois fragments d'ARN est associé à la protéine N et à quelques molécules de protéine L pour former trois nucléocapsides indépendantes, de structure circulaire (l'ARN est cyclisé par des liaisons non covalentes).

Les particules virales intactes ont une constante de sédimentation de 450 S. Elles sont dégradées par les solvants des lipides, les détergents, la β -propiolactone (0,1 % à 4°C pendant 4 jours), la chaleur (56°C pendant 2 heures) ou l'acidité (pH < 6,2).

Le RVFV peut être cultivé sur de nombreuses cellules en culture. Les cellules de mammifères sensibles subissent un effet cytopathogène rapide et lytique, alors que dans les cellules d'insectes, on n'observe pas de lyse mais plutôt l'installation d'une infection persistante. Lors de l'infection, les nouvelles particules virales ne bourgeonnent pas à la surface cellulaire, elles sont libérées par fusion de vésicules cytoplasmiques venues de l'appareil de Golgi, ou par lyse cellulaire.

L'épidémiologie

En 1978, lors d'une épidémie en Egypte, le RVFV fut isolé de moustiques *Culex pipiens*, qu'on suspecta alors d'être les vecteurs principaux sinon uniques de l'infection. On a montré depuis que plusieurs espèces de moustiques, dans des genres différents, peuvent jouer ce rôle : il s'agit surtout de *C. pipiens*, de *C. theileri* et de plusieurs espèces du genre *Aedes*. Il a aussi été rapporté que des mouches hématophages (simulies), des culicoïdes et des tiques du genre *Rhipicephalus* pouvaient, de façon occasionnelle, transmettre le virus. D'autres espèces de moustiques, nombreuses, des genres *Anopheles*, *Mansonia* et *Eretmapodites*, peuvent s'infecter et jouer au moins un rôle de réservoir, la transmission verticale du virus étant possible chez plusieurs d'entre elles.

Le RVFV peut infecter un grand nombre d'espèces animales, surtout des gros animaux d'élevage : ovins, caprins, bovins, camélidés. Les chiens et chats domestiques et les chevaux peuvent également s'infecter sur de courtes périodes, sans présenter de signes (les tout jeunes animaux seraient beaucoup plus sensibles). Les porcs sont résistants (ils présentent une virémie sans signes cliniques) et les oiseaux réfractaires. Il existe sûrement un

cycle sauvage du virus, mais les espèces sensibles ne sont pas connues. Classiquement, les épidémies débutent après de fortes pluies, ou à l'occasion d'inondations (construction de barrage), qui induisent la pullulation des moustiques. Elles s'étendent alors chez les animaux, dont la sensibilité diffère. Les moutons font des formes graves, mortelles pour 100% des agneaux et 30% des adultes, alors que chèvres et chameaux font souvent des infections inapparentes et peuvent être des porteurs sains de virus. Les bovins ont une sensibilité intermédiaire. Cependant, dans toutes ces espèces, l'infection est létale pour les fœtus, à tout âge de la gestation (90 à 100% d'avortements). Les autopsies révèlent des foyers hémorragiques disséminés et une hépatite nécrotique massive. L'impact économique des épizooties est donc toujours important, d'autant que le commerce des animaux dont les populations ont été touchées est interdit ensuite sur de longues périodes par une réglementation internationale.

Les épidémies touchent généralement l'homme secondairement, lorsque les cas animaux sont devenus nombreux. La transmission peut alors être assurée par des moustiques anthropophiles mais elle se fait surtout de façon directe, par contact avec les animaux infectés, leurs dépouilles ou produits. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles on n'a jamais observé d'épidémie en milieu urbain. Le virus pénètre alors par voie respiratoire [des accidents de laboratoire ont démontré la possibilité de cette transmission (2)] ou transcutanée ; les éleveurs, vétérinaires, employés d'abattoir et bouchers sont particulièrement exposés, les premiers surtout en cas de contact avec les produits d'avortement. On considère que le virus RVFV pourrait se transmettre également par voie orale ou digestive, lors de la consommation de lait cru prélevé sur des animaux infectés. En fait, le virus étant très sensible aux pH acides, il devrait être détruit dans l'estomac ; la contamination pourrait se faire plutôt par voie respiratoire ou muqueuse (nez, conjonctives) lors de cette consommation. Cette voie, sans doute de moindre importance, est celle que nous avons dû évoquer lorsque nous avons découvert un cas de fièvre de la Vallée du Rift chez un militaire français en poste au Tchad en 2002 (3), alors qu'on ne signalait pas de moustiques ni d'épidémie à cette période. Le seul facteur de risque retrouvé était la consommation de lait cru.

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift : évolution en cours

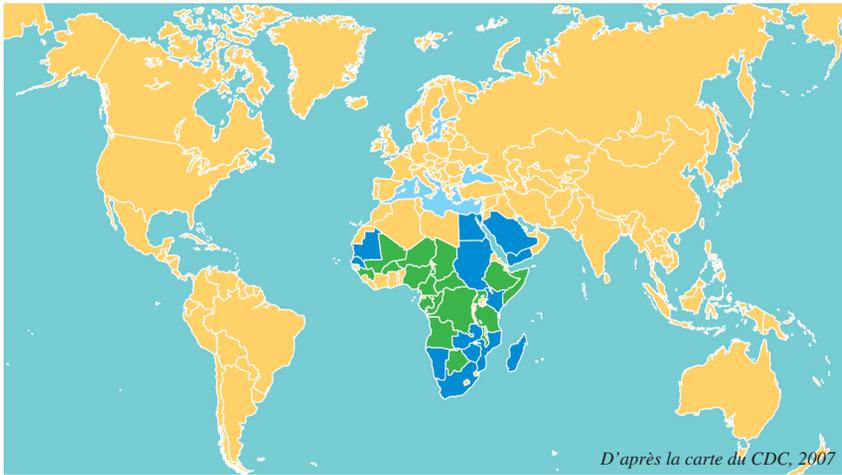


Figure 2. Distribution du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift en 2007. Les pays où ont eu lieu des épidémies sont en bleu. Les pays en vert sont ceux où la présence du virus a été détectée par des isolements ponctuels, ou par la mise en évidence d'anticorps dans les populations humaines ou animales.

On n'a jamais observé de transmission inter-humaine directe du virus, mais un risque de contamination au cours d'actes médicaux doit être pris en compte et conduire à l'application de mesures de protection. Celles-ci sont particulièrement indiquées dans les cas hémorragiques, où le virus est très abondant dans le sang et tous les liquides biologiques. Bien qu'on n'en ait pas aujourd'hui la confirmation, il est probable que le virus RVFV peut être transmis par la transfusion de sang prélevé chez un sujet porteur d'une infection inapparente ou débutante, comme tous les virus qui passent par une phase de virémie. Dans le cas de RVFV, celle-ci pourrait être d'une durée relativement longue, puisque des observations font état de virus détecté au 10^{ème} jour après le début des signes cliniques (4).

Les épidémies cessent avec le retour des conditions sèches, et le virus peut ne plus se manifester pendant de longues périodes, souvent plusieurs années. Il disparaît parfois complètement, et une nouvelle épidémie ne démarre qu'avec l'introduction de nouvelles souches par des animaux ou des vecteurs infectés. On suppose que le virus peut aussi rester dans un cycle sauvage, impliquant des vertébrés et des vecteurs qui ne sont pas identifiés.

La majorité des pays africains, mais aussi Madagascar et maintenant la péninsule arabe, sont concernés par le virus de la fièvre de la Vallée du Rift, qui se manifeste par des épidémies, des cas sporadiques, ou une circulation silencieuse chez les animaux d'élevage attestée par la présence d'anticorps (Fig. 2).

La clinique

Chez l'homme, l'infection par le RVFV est le plus souvent inapparente, comme pour beaucoup d'arboviroses. Toutefois, la proportion de ces formes n'est pas précisément connue. Les formes appa-

rentes sont généralement bénignes. Après une incubation de 2 à 6 jours, la maladie se présente comme un syndrome grippal, associant fièvre, céphalées modérées, douleurs musculaires, petites anomalies biologiques d'origine hépatique. Des signes méningés, là encore modérés, peuvent être rencontrés (raideur de la nuque, photophobie, perte d'appétit). L'évolution est quelquefois marquée par une perte de poids rapide. La guérison intervient rapidement (2 à 7 jours), sans traitement et sans séquelle.

Des formes sévères ou des complications sont observées avec des fréquences variables. Elles sont classiquement de trois types : atteinte oculaire, méningo-encéphalite, forme hémorragique. Des défaillances hépatiques et rénales, communes chez les animaux, sont également rapportées chez l'homme (5), avec une fréquence parfois élevée (jusqu'à 90% d'atteinte hépatique biologique). Globalement, ces complications sont responsables d'une mortalité de l'infection qui s'établit à environ 1% des cas apparents.

Les atteintes oculaires se produisent avec une fréquence estimée entre 0,5 et 2% des formes apparentes. Elles se manifestent

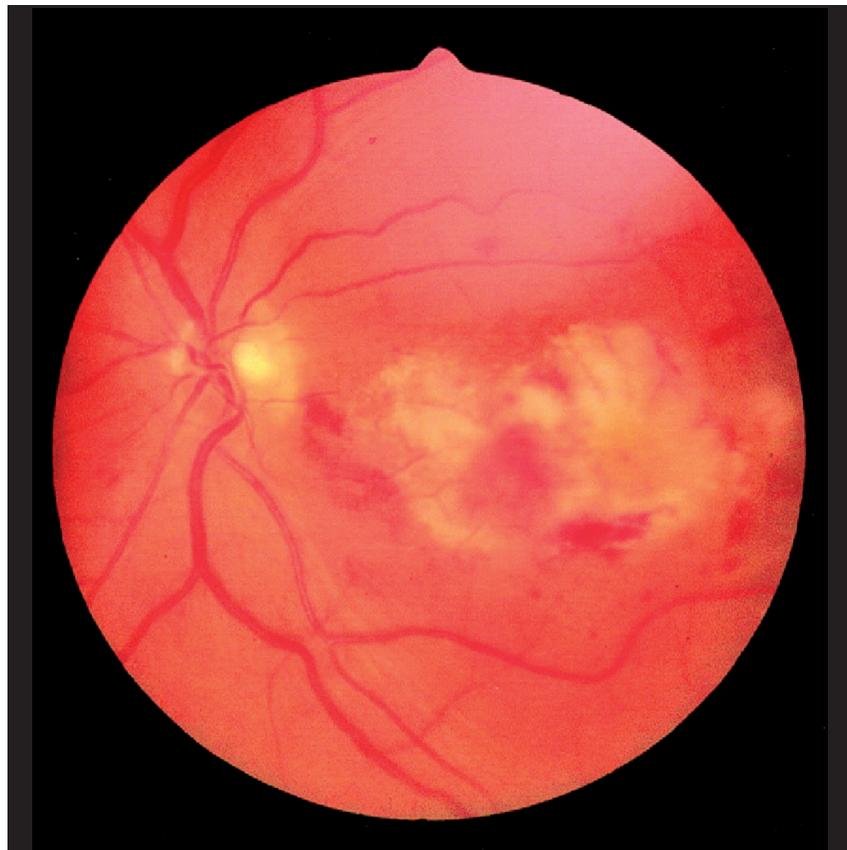


Figure 3. Rétinite, avec exsudats et hémorragies maculaires et péri-maculaires, chez un patient atteint de fièvre de la Vallée du Rift. Reproduit de M. Al-Hazmi et coll., *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36, 245-252, avec la permission de l'éditeur (licence N° 2171210402185).

tardivement, environ 3 semaines après le début des signes. Elles traduisent une atteinte rétinienne, responsable de perte de vision en spots. Lorsque les lésions sont étendues ou concernent la macula, il s'ensuit une cécité qui peut être définitive dans 1 à 10 % des cas (Fig. 3).

Une méningo-encéphalite est constatée dans environ 1 % des cas. Elle se déclare également tardivement, 4 semaines à 60 jours après les premiers signes d'infection. Le malade présente alors des céphalées très intenses, puis des atteintes des fonctions supérieures (perte de mémoire, désorientation, confusion, hallucinations), parfois une léthargie puis un coma. La mortalité est faible, mais des séquelles de gravité variable sont possibles.

Dans une étude récente, des manifestations hémorragiques ont été décrites chez environ 20 % des cas hospitalisés pour un tableau sévère (6). Il s'agissait de saignements digestifs ou génitaux, d'hématomes, de pétéchies ou plus rarement d'hémoptysies. Une anémie, parfois profonde et souvent accompagnée de thrombopénie, était présente chez plus de 30% des patients. Bien que ces manifestations aient pu être importantes, dans cette étude, la mortalité la plus élevée était toutefois observée dans le groupe des malades présentant à la fois une défaillance hépatique et une insuffisance rénale (33, 3% des cas). Ainsi, le foie apparaît comme l'un des organes les plus souvent et les plus sévèrement touchés par l'infection, chez l'homme comme chez l'animal. Dans les formes hémorragiques sévères, on signale des troubles en relation avec une coagulation intravasculaire disséminée ; les formes fatales sont corrélées, dans les modèles animaux, avec un retard de réponse interféron et anticorps (7), et avec une virémie de haut niveau chez l'homme (8).

Le diagnostic

Il est orienté par la clinique et le contexte (enzootie avec avortements nombreux qui précède les cas humains), mais il existe de nombreux diagnostics différentiels possibles chez l'homme, à tous les stades cliniques. La confirmation impose la réalisation de tests virologiques, qui ne sont réalisables que par des laboratoires spécialisés, en raison de l'absence de tests commerciaux et de la dangerosité du virus (classe 3). Il est possible de révéler la présence du virus par des méthodes de biologie moléculaire (RT-PCR), par détection d'antigènes, par mise en culture sur cellules de

moustiques ou cellules Vero et immunofluorescence, ou par détection des anticorps IgM et IgG qui apparaissent après 4 à 6 jours d'évolution clinique. Les préparations antigéniques utilisées sont alors des lysats de cellules infectées, produits et distribués par quelques laboratoires, mais des antigènes recombinants commencent à être employés (9-11). Il n'existe à ce jour qu'un sérotype du virus, et les techniques utilisées ne semblent pas détecter de réactions croisées avec les autres virus du genre *Phlebovirus*. En France, le Centre national de référence des arbovirus, à l'Institut Pasteur, et son laboratoire associé de l'Institut de Médecine tropicale du Service de santé des armées, à Marseille, disposent des différentes techniques. La mise au point de nouvelles techniques de sérologie et de biologie moléculaire devrait permettre de rendre ce diagnostic plus accessible à court terme (12). En particulier, les applications des techniques d'amplification de l'ARN viral pourraient être élargies afin de permettre une utilisation au plus près des malades et des épidémies (8, 13).

La prévention

On trouve aujourd'hui des vaccins anti-RVFPV pour usage vétérinaire. Le vaccin Smithburn (SNS : Smithburn neurotropic strain) est un vaccin vivant atténué immunogène mais responsable d'avortements ou de malformations fœtales chez les animaux gravides. Il s'avère cependant très efficace et utile lorsqu'il est administré en dehors des périodes épidémiques. Lorsque les épidémies ont débuté, il est contre-indiqué, non seulement parce qu'il ne peut plus avoir d'action protectrice, mais surtout parce que la vaccination d'animaux en nombre peut favoriser la dissémination du virus sauvage. La firme sud-africaine Onderstepoort Biological Products produit également un vaccin inactivé, utilisable chez les animaux gravides, mais peu immunogène et nécessitant des injections répétées. De nouveaux vaccins vivants, utilisant des clones viraux atténués (clone 13, souche MP 12, ou souche R566 obtenue par réassortiment des deux précédentes), sont en cours de mise au point.

Pour l'instant, on ne dispose pas de vaccin humain de large diffusion, et les sujets très exposés (vétérinaires, personnel de laboratoire) sont vaccinés avec le vaccin vétérinaire inactivé. Des développements sont cependant en cours ; un essai de phase 2 mené par l'armée américaine avec un nouveau vac-

cin inactivé (TSI-GSD 200) doit se terminer en 2009 (14). D'autres pays travaillent également sur des vaccins qui pourraient avoir plusieurs applications (15-17).

Actuellement, en l'absence de possibilité d'utilisation étendue d'un vaccin chez l'homme, la prévention des épidémies de fièvre de la Vallée du Rift est basée sur l'épidémiologie de la maladie. La lutte contre les épidémies des animaux d'élevage repose sur l'identification des conditions de transmission (périodes de fortes pluies et pullulation des vecteurs) et la vaccination préventive. Un contrôle des animaux devrait être effectué régulièrement, au moins pour ceux destinés à l'exportation, puisqu'une réglementation internationale l'exige. Lorsque les animaux sont touchés, les contacts avec leurs produits doivent être évités ou imposer des mesures de protection individuelles ; une protection contre les vecteurs doit également être réalisée ou renforcée.

Le traitement

La ribavirine et quelques uns de ses dérivés ont une activité antivirale prouvée contre tous les bunyaviridés et le virus RVFV ; ils peuvent être utilisés au moins dans une phase précoce de l'infection (18-20). Cependant, on manque d'information sur leur efficacité dans un contexte d'épidémie. En particulier, les médecins qui ont pris en charge les cas sévères lors de l'épidémie d'Arabie Saoudite en 2000-2001 n'y ont pas eu recours (5). Il est d'ailleurs important de noter que ces molécules semblent avoir peu d'intérêt dans le traitement des complications neurologiques tardives de l'infection (18). Le traitement reposera donc pour l'essentiel sur des mesures symptomatiques et la réanimation.

Les faits nouveaux

Comme tous les virus à ARN, le RVFPV est capable de muter rapidement, et on en connaît plusieurs variants. Cependant, en étudiant l'épidémie de 2006, des auteurs ont constaté une augmentation récente de la diversité génétique et de la taille des populations virales en circulation, indiquant une forte activité virale dans les périodes inter-épidémiques qui ont précédé (21). Ce constat n'est pas surprenant, il vient concrétiser des craintes formulées pour différents agents, et tout particulièrement des virus à ARN. L'occasion donnée à ces virus de toucher des populations sensibles nouvelles et

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift : évolution en cours

de plus en plus vastes augmente leurs possibilités d'évolution et peut permettre l'émergence de virus aux propriétés nouvelles (22). On sait par ailleurs que le RVFV peut infecter une grande variété d'arthropodes, dont beaucoup se trouvent en zone tempérée, et parmi lesquels de nombreux moustiques seraient capables de le transmettre (23, 24). Ainsi, le virus de la fièvre de la Vallée du Rift pourrait s'étendre au delà de son aire de répartition actuelle avec ses propriétés connues, comme il l'a fait en Arabie Saoudite, mais aussi subir des évolutions qui lui permettrait par exemple de s'adapter à de nouveaux vecteurs et à de nouveaux hôtes, ou de provoquer une infection d'évolution différente. Le virus Chikungunya, un autre arbovirus à ARN, a illustré ces possibilités lors des épidémies de l'Océan Indien en 2005, puis en Italie en 2007. Cependant, la nature segmentée du génome du RVFV rend l'évolution génétique du virus plus facile et plus ample, car elle peut se faire par échanges de fragments lorsque des hôtes et des cellules sont infectés simultanément par deux virus différents. Ce mécanisme extrêmement important est bien connu pour le virus de la grippe, et il est aussi décrit chez des bunyavirus très proches de RVFV (25).

L'importance du virus RVFV pour la santé animale et l'économie des pays africains, plus encore que son impact sur la santé humaine, a justifié la recherche de moyens performants de surveillance et de prévention des épidémies. Les études menées à l'aide de prises de vue effectuées par des satellites ont ainsi montré qu'il existait une bonne corrélation entre des paramètres mesurables (niveau des précipitations et des eaux de surface, importance et nature de la végétation) et le début puis l'extension des épidémies animales (26, 27). L'aboutissement de ces travaux pourrait donner à plusieurs pays et à des organismes internationaux les moyens d'agir en amont sur la circulation du virus ou de déclencher suffisamment tôt des mesures de protection animale ciblées, techniquement réalisables et économiquement supportables (28).

Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et bioterrorisme

La plupart des virus pathogènes pour l'homme font évoquer des scénarios catastrophe dans lesquels ils pourraient faire l'objet d'une utilisation malveillante visant à atteindre et déstabiliser des populations. Il en est ainsi pour le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift, qui présente un certain nombre de

caractéristiques déterminantes de ce point de vue : relative facilité d'accès à des souches virulentes dans la mesure où le virus circule largement sur le continent africain, relative facilité de multiplication en laboratoire, caractère pathogène pour l'homme mais aussi pour les animaux d'élevage (agroterrorisme), capacité à être transmis par voie aérienne. Toutefois, cette voie de transmission met en jeu des concentrations élevées de particules virales, difficiles ou impossibles à reproduire en dehors de situations très confinées. Dans tout environnement naturel, le virus aérosolisé est rapidement inactivé par la lumière et la dessiccation. Le RVFV appartient ainsi pour le CDC à une liste secondaire (liste B) des agents à prendre en compte dans la défense contre le bioterrorisme (<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp>), ce qui signifie que d'autres agents sont sans doute plus à redouter. Il n'en reste pas moins que la façon dont se développent les épidémies naturelles, après que le virus ait été introduit dans les populations vectorielles, affecte très rapidement et fortement l'économie de pays dépendant de l'élevage et qu'elle doit faire accorder au RVFV une attention particulière.

Conclusion

Il est possible de donner plusieurs exemples de la tendance très actuelle de nombreux virus à gagner des territoires et des populations nouveaux. L'augmentation et les déplacements, de plus en plus nombreux et rapides, des populations humaines, ceux des populations vectorielles dont dépendent les arboviroses, plus encore que les effets redoutés mais encore mal connus des changements climatiques (29), en constituent les principaux déterminants. La mondialisation des maladies infectieuses à laquelle nous assistons ne se manifesterait pas seulement à l'avenir par l'extension des formes que nous avons précédemment identifiées, limitées à un territoire : elle donne aux agents biologiques des possibilités d'évolution qui permettront l'émergence de maladies nouvelles. Il est difficile de s'opposer à cette évolution, particulièrement dans le cas d'un virus qui possède un réservoir très vaste et diversifié et dont la transmission se fait par des voies multiples, dont la voie vectorielle. Alors que nous ne sommes pas encore parvenus à contrôler la dengue, dont l'homme est l'hôte vertébré principal, sinon unique, le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift pourrait constituer un challenge d'une tout autre ampleur, auquel il convient de nous préparer. En 2005, la France a découvert que des

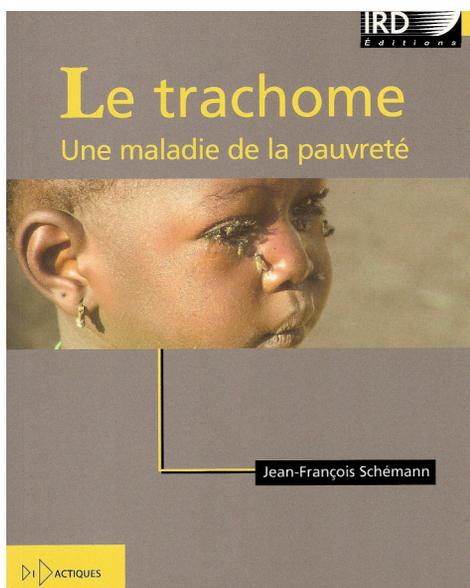
parties de sa population étaient exposées à une arbovirose tropicale, l'infection par le virus Chikungunya. Les observations faites récemment à Mayotte indiquent que le virus de la RVFV constitue dès à présent une autre menace (30).

RÉFÉRENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Rift Valley fever - Saudi Arabia, August-October, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 : 905-8.
- Smithburn KC, Mahaffy AF, Haddow AJ, Kitchen SF, Smith JF. Rift Valley fever: accidental infections among laboratory workers. *J Immunol* 1949; 62 : 213-27.
- Durand JP, Bouloy M, Richecoeur L, Peyrefitte CN, Tolou H. Rift Valley fever virus infection among French troops in Chad. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 : 751-2.
- Bird BH, Bawiec DA, Ksiazek TG, Shoemaker TR, Nichol ST. Highly sensitive and broadly reactive quantitative reverse transcription-PCR assay for high-throughput detection of Rift Valley fever virus. *J Clin Microbiol* 2007; 45 : 3506-13.
- Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM, et al. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis* 2003; 37 : 1084-92.
- Al-Hazmi M, Ayoola EA, Abdurahman M, Banzal S, Ashraf J, El-Bushra A, et al. Epidemic Rift Valley fever in Saudi Arabia: a clinical study of severe illness in humans. *Clin Infect Dis* 2003; 36 : 245-52.
- Morrill JC, Jennings GB, Johnson AJ, Cosgriff TM, Gibbs PH, Peters CJ. Pathogenesis of Rift Valley fever in rhesus monkeys: role of interferon response. *Arch Virol* 1990; 110 : 195-212.
- Njenga MK, Paweska J, Wanjala R, Rao CY, Weiner M, Omballa V, et al. Using field quantitative real-time PCR test to rapidly identify highly viremic rift valley fever cases. *J Clin Microbiol* 2009; 47 : 166-71.
- Fafetine JM, Tijhaar E, Paweska JT, Neves LC, Hendriks J, Swanepoel R, et al. Cloning and expression of Rift Valley fever virus nucleocapsid (N) protein and evaluation of a N-protein based indirect ELISA for the detection of specific IgG and IgM antibodies in domestic ruminants. *Vet Microbiol* 2007; 121 : 29-38.
- Jansen van Vuren P, Potgieter AC, Paweska JT, van Dijk AA. Preparation and evaluation of a recombinant Rift Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA. *J Virol Methods* 2007; 140 : 106-14.
- Paweska JT, Mortimer E, Leman PA, Swanepoel R. An inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody to Rift Valley fever virus in humans, domestic and wild ruminants. *J Virol Methods* 2005; 127 : 10-8.
- Jansen van Vuren P, Paweska JT. Laboratory safe detection of nucleocapsid protein of Rift Valley fever virus in human and animal specimens by a sandwich ELISA. *J Virol Methods* 2009; 157 : 15-24.
- Peyrefitte CN, Boubis L, Coudrier D, Bouloy M, Grandadam M, Tolou HJ, et al. Real-time reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of rift valley fever virus. *J Clin Microbiol* 2008; 46 : 3653-9.
- Pittman PR, Liu CT, Cannon TL, Makuch RS, Mangiafico JA, Gibbs PH, et al. Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-year experience. *Vaccine* 1999; 18 : 181-9.

15. Balk E. CVI and the Dutch Veterinary Faculty develop vaccines against Rift Valley fever. *Tijdschr Diergeneeskde* 2008; 133 : 624.
16. Heise MT, Whitmore A, Thompson J, Parsons M, Grobbelaar AA, Kemp A, *et al.* An alphavirus replicon-derived candidate vaccine against Rift Valley fever virus. *Epidemiol Infect* 2009; 1-10
17. Näslund J, Lagerqvist N, Habjan M, Lundkvist A, Evander M, Ahlm C, *et al.* Vaccination with virus-like particles protects mice from lethal infection of Rift Valley Fever Virus. *Virology* 2009; 385 : 409-15
18. Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989; 11 : S750-61.
19. Belov AV, Larichev VF, Galkina IA, Khutoretskaia NV, Butenko AM, Konstantinova ID, *et al.* *In vitro* activity of Russian ribavirin on the models of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, and Tahyna and Dhori viruses. *Vopr Virusol* 2008; 53 : 34-5.
20. Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 : 3168-76.
21. Bird BH, Githinji JW, Macharia JM, Kasiiti JL, Muriithi RM, Gacheru SG, *et al.* Multiple virus lineages sharing recent common ancestry were associated with a Large Rift Valley fever outbreak among livestock in Kenya during 2006-2007. *J Virol* 2008; 82 : 11152-66.
22. Tolou H, Nicoli J, Chastel C. Viral evolution and emerging viral infections : what future for the viruses ? A theoretical evaluation based on informational spaces and quasispecies. *Virus Genes* 2002; 24 : 267-74
23. Turell MJ, Dohm DJ, Mores CN, Terracina L, Wallethe DL Jr, Hribar LJ, *et al.* Potential for North American mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc* 2008; 24 : 502-7.
24. Moutailler S, Krida G, Schaffner F, Vazeille M, Failloux AB. Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008; 8 : 749-53.
25. Gerrard SR, Li L, Barrett AD, Nichol ST. Ngari virus is a Bunyamvera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J Virol* 2004; 78 : 8922-6.
26. Clements AC, Pfeiffer DU, Martin V, Pittiglio C, Best N, Thiongane Y. Spatial risk assessment of Rift Valley fever in Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7 : 203-16.
27. Marechal F, Ribeiro N, Lafaye M, Güell A. Satellite imaging and vector-borne diseases: the approach of the French National Space Agency (CNES). *Geospat Health* 2008; 3 : 1-5.
28. Anyamba A, Chretien JP, Small J, Tucker CJ, Formenty PB, Richardson JH, *et al.* Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 : 955-9.
29. Martin V, Chevalier V, Ceccato P, Anyamba A, De Simone L, Lubroth J, *et al.* The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev Sci Tech* 2008; 27 : 413-26.
30. Sissoko D, Giry C, Gabrié P, Tarantola A, Pettinelli F, Collet L, *et al.* Emergence chez l'homme de la fièvre de la vallée du Rift à Mayotte, 2007-2008. *BEH* 2009; 4 : 33-6.

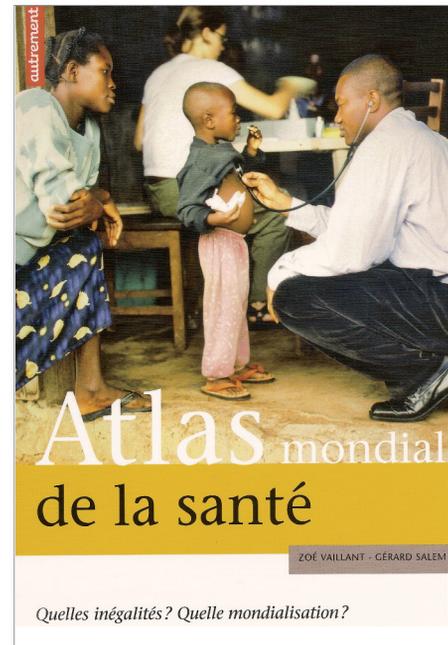
Lu pour vous



Le trachome : une maladie de la pauvreté

Schémann JF. IRD ed, 2008, 206 pages, 35€

Première étiologie infectieuse de cécité, le trachome, dû à *Chlamydia trachomatis*, a pu être éradiqué en Europe grâce à l'amélioration des conditions socio-économiques et sanitaires. Ainsi, malgré l'existence d'antibiotiques efficaces, il sévit dans les zones rurales de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, en Amérique du sud et en Asie. La pauvreté et le manque d'hygiène en sont les principales causes. Retraçant l'histoire de cette endémie, cet ouvrage offre une synthèse des connaissances actuelles et expose les différentes composantes de la stratégie de lutte à partir de l'expérience de l'auteur, chercheur à l'Institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique (IOTA) au Mali puis à l'Institut pour la recherche et le développement au Sénégal. ■



Atlas mondial de la santé : quelles inégalités ? Quelle mondialisation ?

Vaillant Z, Salem G. Editions Autrement, 2008, 80 pages, 15€

Très à la mode, les Atlas composés de multiples cartographies synthétiques sont effectivement utiles pour saisir la disparité entre les continents et parfois entre les régions au sein d'un pays et pour en comprendre les déterminants par des superpositions de cartes. « Les géographes s'intéressent à la santé parce qu'elle est un observatoire sur le monde : la diffusion des pathologies et leur impact sur la mortalité sont fonction de l'accès à une offre de soins performants certes mais aussi de modes de vie, de gestion du territoire, de niveau d'éducation, etc. Sous cet angle, que ce soit à l'échelle planétaire ou micro-locale d'un quartier ou d'une commune, que ce soit pour les pays développés, émergents ou en situation de crise humanitaire, la santé s'avère à la fois une cause et une conséquence du développement ». ■

Jean-Jacques Morand