

# Epidémies bactériennes et virales d'origine zoonotique. Rôle de la chasse et du dépeçage d'animaux sauvages.

C. Chastel (1) & G. Charmot (2)

(1) Laboratoire de virologie, Faculté de médecine, 22 Av. Camille Desmoulins, F-29 285 Brest Cedex, France. E-mail : chastelc@aol.com

(2) Institut de médecine et épidémiologie africaine, Faculté de médecine Xavier Bichat, 16 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. E-mail : guy.charmot@wanadoo.fr

Manuscrit n° 2638. "Santé publique". Reçu le 18 novembre 2003. Accepté le 14 mai 2004.

**Summary:** Bacterial and viral epidemics of zoonotic origin; the role of hunting and cutting up wild animals.

Since the Prehistoric times hunting has been a vital activity for man. However, this may account for the contamination of the hunter, his family and relatives. Infections may occur by direct contact with blood or tissues of infected animal during handling and cutting up preys and when preparing or eating meat, or also when bitten by injured animal. Apes and antelopes hunting in sub-Saharan Africa proves to be particularly important since it has been well established that the recent or previous emergence of some viral zoonosis (Ebola, Aids, T lymphotropic viruses and Monkeypox) resulted from hunting and poaching. Moreover predation among different species of non human primates such as that practised by chimpanzees against monkeys, has led to the construction of recombinant simian Lentiviruses, such as SIV cpz able to infect man and then spread over the entire man kind as it was the case with HIV – 1. SARS is another possible example of the zoonotic risks represented by the sale, handling and cutting up Chinese wild animals such as Himalayan civets for culinary purposes.

**Résumé:**

La chasse est depuis la préhistoire une activité vitale pour l'homme. Toutefois, elle peut être à l'origine de contaminations bactériennes ou virales du chasseur, de sa famille et de son entourage. La contamination survient par contact direct avec le sang ou les tissus d'un animal infecté, lors du transport ou du dépeçage des proies, de la préparation de l'animal ou de sa consommation, ou encore à l'occasion d'une morsure par un animal blessé. De ce fait, la chasse pratiquée en Afrique subsaharienne, qu'il s'agisse de singes ou d'antilopes, est d'une importance particulière car il est maintenant établi qu'elle est à l'origine directe de l'émergence récente ou ancienne de plusieurs zoonoses virales (Ebola, sida, virus des leucémies-lymphomes T, monkeypox). De plus, la prédation exercée sur d'autres espèces de singes, telle qu'elle est pratiquée en groupe par les chimpanzés, a permis la construction, par recombinaison génétique, de souches simiennes de Lentivirus, comme SIV cpz, aptes à infecter l'homme puis à se propager à l'ensemble de l'humanité, comme l'ont fait les différents groupes de VIH-1. Le SRAS pourrait être le plus récent exemple des risques zoonotiques représentés par la vente, la manipulation et le dépeçage, à des fins culinaires, de la faune sauvage chinoise, par exemple les civettes de l'Himalaya.

« Quand il eut mangé, Gilgamesh revint à l'ours, fendit sa peau de la jointure du cou jusqu'au ventre et l'écorcha pour se bâtir un vêtement sommaire » (L'épopée de Gilgamesh, III<sup>e</sup> – II<sup>e</sup> millénaire av. JC).

## Introduction

La chasse fut, dès la préhistoire, une activité vitale pour l'homme, lui apportant des protéines animales et des lipides que la cueillette des baies, des fruits, des légumes et des racines ne pouvait pas lui fournir. Mais la chasse, comme la pêche, suppose ensuite le transport et le partage du gibier, au sein du groupe, ce qui nécessite un dépeçage préalable. Cette activité est actuellement reconnue comme une source potentielle de contamination par des bactéries ou des virus d'origine animale. Tout récemment, on a pris conscience de son importance pour le franchissement des « barrières d'espèces » et l'émergence de nouvelles zoonoses, notamment virales.

## La chasse, une activité à risques, très ancienne.

Les Australopithèques étaient essentiellement végétariens, mais ils pouvaient se comporter aussi en charognards. *Homo habilis*, il y a 2,5 à 2 millions d'années, était aussi principalement végétarien, mais il chassait de petites proies et exploitait des carcasses de grands herbivores qu'il débitait grâce à des outils de pierre rudimentaires. *H. ergaster* fut le premier véritable chasseur, capable de traquer et d'abattre de gros gibiers au moyen de gourdins et d'épieux emmanchés de bifaces soigneusement façonnés. Mais ce sont surtout les Néandertaliens qui furent de très bons chasseurs, n'hésitant pas à s'attaquer à l'ours des cavernes. Ils partageaient la viande et la moelle osseuse provenant des os qu'ils brisaient. Ils s'habillaient de peaux et de fourrures qu'ils préparaient avec soin. Les hommes de Cro-Magnon enfin, vers -50 000 à -25 000 av. JC,

epidemic  
zoonosis  
hunting  
cutting up  
contamination  
plague  
Ebola  
aids  
Lymphotropic T viruses  
monkeypox  
SARS

épidémie  
zoonose  
chasse  
dépeçage  
contamination  
peste  
Ebola  
sida  
virus des leucémies/lymphomes T  
monkeypox  
SRAS

perfectionnèrent encore leurs outils de pierre et fabriquèrent des pointes de sagaie et des harpons barbelés avec les os et les bois du renne. Ils ont inventé le propulseur, qui augmentait la portée des armes de jet, et le boomerang. Toutes ces activités offraient de multiples occasions de contamination par des micro-organismes pathogènes, par simple contact de la peau ou de la muqueuse oculaire, avec le sang des animaux. Elles étaient aussi l'occasion de coupures plus ou moins profondes. Les chasseurs pouvaient aussi être mordus par leurs proies. Ces mêmes risques ont perduré, de l'Antiquité à nos jours, avec d'autres techniques de chasse et d'autres armes, notamment les armes à feu, à partir du XVI<sup>e</sup> siècle. Toutefois, en Europe, la chasse était devenue un sport essentiellement aristocratique, limitant les risques de contamination aux seigneurs et à leur entourage. Puis, la démocratisation de la chasse a permis à beaucoup de chasseurs d'accéder à des contaminations « de loisir ».

En Afrique subsaharienne, chaque animal peut héberger un ou plusieurs virus potentiellement pathogènes pour l'homme. Du fait de la richesse de sa faune, cette région constitue un formidable réservoir de virus sauvages et la chasse y représente une activité à risques pour les populations. Celles-ci piègent et chassent des antilopes, des singes, des oiseaux et des rongeurs; l'éléphant fournit beaucoup de viande et le précieux ivoire. Enfin, les enfants récupèrent aussi des rongeurs grillés, après le passage des feux de brousse.

La création de réserves naturelles a permis de protéger la faune sauvage, mais elle a aussi favorisé le braconnage. De plus, le développement des industries forestières a nécessité l'ouverture de nouvelles routes qui ont permis aux chasseurs et aux braconniers d'accéder à des zones jusque-là inaccessibles (23). Plus récemment, les guerres civiles ont provoqué des déplacements massifs de populations, conduisant de nombreux réfugiés affamés à se jeter sur tout ce qui pouvait être consommé.

Les grandes étendues du nord de l'Amérique et de la Sibérie sont parcourues par des trappeurs, alimentant une industrie de la fourrure, déclinante mais encore réelle.

## Des zoonoses bactériennes émergent après le dépeçage d'animaux sauvages

Cette notion a commencé à s'imposer au début du XX<sup>e</sup> siècle. En 1910, une violente épidémie de peste pulmonaire a éclaté en Mandchourie, à une époque où la réalité du complexe pathogène rat-puce, *Yersinia pestis*, commençait à s'imposer. Mais le responsable n'était justement pas le rat. C'était une marmotte, le tarbagan (*Marmota sibirica*), très appréciée pour son pelage et chassée par les Bouriates et les Mongols. Ces trappeurs expérimentés n'y touchaient jamais lorsqu'elles étaient malades ou trouvées mortes. Or, brutalement, il y eut une forte demande de peaux de tabargans et les prix commencèrent à flamber. Il y eut un afflux de Chinois, apprentis trappeurs, qui piègent aussi bien des animaux sains que des bêtes malades ou mourantes. Lors de leur capture et du dépeçage, puis du stockage des peaux, ces Chinois s'infectèrent massivement. A l'automne 1910, la peste pulmonaire diffusa rapidement à partir de Hailar et gagna Vladivostok, Mukden, Tsin Tao, Tien Tsin et Chee Foo. Elle fit environ 20000 morts. Dans cette épidémie, le dépeçage par des gens inexpérimentés a probablement suffi à assurer la contamination, encore que les piqûres de la puce du tarbagan, *Oropsylla silantievi*, aient pu jouer un rôle, du moins initialement.

En 1911, une « pseudo-peste » fut décrite chez des rongeurs du Comté de Tulare, en Californie, et la bactérie responsable, *Francisella tularensis*, fut rapidement isolée d'écureuils malades; elle peut facilement infecter l'homme. La maladie humaine ou « tularémie » sévit uniquement dans l'hémisphère nord. Son cycle enzootique fait intervenir plus de cent espèces de mammifères, des oiseaux, des poissons, des amphibiens, des tiques et des taons. Chez l'homme, le mode habituel de contamination est la chasse. Aux États-Unis, les lapins (*Sylvilagus* sp) et, en France, le lièvre commun (*Lepus timidus*) sont les principales sources d'infection, lors du dépeçage et de l'éviscération du gibier. Les victimes sont des chasseurs (et leurs épouses cuisinières), des gardes-chasse, des campeurs, des braconniers, mais *F. tularensis* n'a jamais diffusé de façon épidémique.

Le même schéma épidémiologique est applicable à la brucellose du lièvre en Europe. Elle est due à *Brucella suis*, biovar 3, dit « danois ». Elle peut être responsable de cas groupés, contaminés par la même source. Les mécanismes de la contamination sont les mêmes que pour la tularémie. On n'a jamais observé de diffusion épidémique.

## Zoonoses virales; de nouveaux exemples

Elles ont eu d'emblée un fort retentissement médiatique, Ed'ailleurs justifié par le fait qu'elles étaient provoquées par des virus apparemment « nouveaux », qu'elles étaient douées d'une forte contagiosité, qu'elles émergeaient dans des régions peu accessibles et inconnues du grand public et qu'enfin elles échappaient à nos moyens habituels de traitement et de prophylaxie. Elles sont à l'origine des concepts récents d'émergence, de réémergence et de succès émergentiel (19, 5, 6). L'analyse de ces épidémies (Ebola, monkeypox) a montré, dans un nombre non négligeable de cas, que la chasse, le braconnage et le dépeçage du gibier ou de carcasses trouvées en forêt pouvaient favoriser le franchissement des barrières d'espèces.

Les réémergences récentes du virus Ebola en sont un premier exemple. En 1994, quinze ans après la dernière épidémie africaine (Nzara, 1979), une éthologiste suisse travaillant sur les chimpanzés de la forêt de Taï, en Côte d'Ivoire, tomba malade. Elle avait effectué précédemment l'autopsie d'un chimpanzé, au cours de laquelle elle s'était contaminée (16). Plusieurs décès de ces grands singes avaient été enregistrés en 1994 et ils furent attribués ultérieurement au virus Ebola. De décembre 1994 à octobre 1996, trois épidémies de fièvre hémorragique due au virus Ebola ont été observées dans le nord-est du Gabon (10). Dans chacun de ces épisodes, les malades ou leurs proches avaient tué puis consommé des chimpanzés dont certains étaient manifestement malades. D'autres avaient récupéré la viande de ces singes, trouvés morts en forêt.

Au Congo-Brazzaville, l'épidémie qui a sévi de janvier à avril 2003 trouve probablement son origine dans la consommation de viande de gorille et d'antilopes forestières (*Cephalophus* sp) (8, 17). Le réservoir du virus Ebola demeure inconnu. On a suspecté des arthropodes hématophages, des rongeurs, des chauves-souris frugivores et même des plantes. Plus récemment, en République Centrafricaine (RCA), l'intérêt s'est porté sur des musaraignes, mais rien n'est établi. Par contre, on sait maintenant que les chimpanzés et les gorilles sont, comme l'homme, les victimes du virus Ebola et non son réservoir. Ils agissent comme des amplificateurs du virus. Ce sont des intermédiaires sensibles entre un réservoir inconnu, sûrement forestier, et l'homme. Les épizooties qui les frappent

constituent un bon « facteur prédictif » de l'émergence d'épidémies humaines (17). La contamination de l'homme survient par contact avec le sang et les liquides biologiques riches en virus, à l'occasion du dépeçage de carcasses de grands singes, la viande étant consommée en groupe. Beaucoup de marchés africains sont régulièrement approvisionnés en viande de singes divers, dont des chimpanzés. En forêt de Taï, qui est pourtant un « parc national », 53,3 % des personnes interrogées admettent avoir mangé de la viande de chimpanzé. Ailleurs, leurs crânes, mains, pieds et d'autres dépouilles animales sont proposées dans des marchés spécialisés; ils sont destinés à la confection d'amulettes et de filtres. Le passage du virus Ebola du chimpanzé à l'homme est compréhensible, la barrière d'espèce étant toute relative entre des espèces génétiquement très proches, partageant plus de 98 % d'homologie de leurs génomes (23). Mais, il reste à comprendre comment ce *Filovirus* sort de la forêt en contaminant chimpanzés et gorilles. C'est l'objet de recherches multi-disciplinaires en Côte-d'Ivoire, en RCA, au Gabon et au Congo.

## Lentivirus simiens/Lentivirus humains : l'origine africaine du sida

Peu après l'isolement des *Lentivirus* du sida, le VIH-1 en 1983, puis le VIH-2, en 1985, des *Rétrovirus* ayant la même organisation génomique ont été caractérisés chez plusieurs espèces de singes africains. Ce sont les différents SIV (« *Simian Immunodeficiency viruses* ») qui n'entraînent chez leurs hôtes habituels aucune pathologie mais provoquent des syndromes voisins du sida lorsqu'ils sont inoculés à une autre espèce de singe. C'est d'ailleurs un comportement biologique général des virus passant d'une espèce à une autre (ex : grippe aviaire chez le porc ou l'homme, virus B de Sabin du singe chez l'homme, etc.). Actuellement, il paraît établi que les différents groupes (M, O et N) de VIH-1 dérivent du virus SIV cpz infectant la sous-espèce centrafricaine du chimpanzé (*Pan troglodytes troglodytes*). De même, les six sous-types de VIH-2 proviendraient du virus SIV sm du cercocèbe fuligineux (*Cercocebus atys*), un singe largement répandu en Afrique de l'ouest, au moins il y a quelques années (9, 24).

Mais comment ces deux SIV sont-ils parvenus à infecter l'homme ?

Beaucoup de théories, la plupart invérifiables, ont été avancées pour expliquer l'émergence de VIH-1. La dernière en date, due au journaliste d'investigation britannique Edward HOOPER (« *The River* », 1999), voulait que le vaccin antipoliomyélique vivant, utilisé en 1959 dans ce qui était alors le Congo Belge, ait été contaminé par un SIV cpz et donc à l'origine du sida. L'affaire a fait beaucoup de bruit, mais trois laboratoires de virologie travaillant indépendamment sur ce que l'on a pu retrouver des stocks initiaux du vaccin incriminé, ont montré que cette thèse était fallacieuse. La théorie la plus couramment admise est celle du « chasseur malchanceux ». Celui-ci se serait accidentellement contaminé avec le sang ou les tissus d'une de ses proies, par exemple un chimpanzé infecté par une souche de SIV cpz. Cet événement (ou tout autre du même ordre, c'est-à-dire par contact avec le sang d'un tel animal), quoique aléatoire, n'aurait d'ailleurs pas été unique. Il se serait produit au moins trois fois, entre 1910 et 1950. Comme pour le virus Ebola, la proximité génétique du chimpanzé et de l'homme (23) aurait facilité le franchissement de la barrière d'espèce par SIV cpz.

Mais d'où proviennent ces virus ? Sont-ils spécifiques du chimpanzé ?

Les progrès de la génomique des virus à ARN a permis de se faire une idée de l'origine réelle de ces virus et d'entrevoir

d'autres événements probables dans lesquels la « chasse » pratiquée par les chimpanzés a pu jouer un rôle. En réalité, l'infection naturelle des chimpanzés par SIV cpz est rare et n'a été reconnue que chez la sous-espèce *P. t. troglodytes* d'Afrique centrale et, à une seule occasion, de *P. t. schweissfurthi*, la sous-espèce la plus orientale. L'étude génomique d'autres SIV, évoluant chez des espèces plus petites de singes, a montré que des échanges de virus entre espèces différentes sont possibles. Ils aboutissent à des recombinaisons génétiques et à la formation de génomes viraux en mosaïque. Ces recombinaisons se sont produites aussi bien dans la nature que chez les animaux en captivité. Elles viennent d'être identifiées chez SIV cpz. Ainsi, Elisabeth BAILES et ses collaborateurs (2) ont établi, en 2003, les relations phylogénétiques de nombreuses souches de *Lentivirus* simiens. Ils sont arrivés à la conclusion que SIV cpz pourrait être le fruit de la recombinaison, chez le chimpanzé, de SIV rcm du cercocèbe à collier blanc (*Cercocebus torquatus*) et de SIV grm du singe hocheur (*Cercopithecus nictitans*). Or, ces petits singes africains sont les proies occasionnelles des chimpanzés qui se seraient ainsi contaminés par voie orale. On peut donc imaginer qu'une certaine forme de chasse, suivie de partage du gibier, a été à l'origine d'un premier franchissement des barrières d'espèces, entre singes, suivi d'un deuxième transfert du chimpanzé à l'homme, après recombinaison génétique. De tels événements ont pu se produire il y a des milliers d'années, en Afrique centrale. Mais la génomique virale nous a appris que le VIH-1 n'a en réalité émergé qu'au cours de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Quelles circonstances ont pu assurer le succès émergentiel des SIV cpz, encore imparfaitement humanisés ? Avec la colonisation européenne de l'Afrique, des facteurs socio-économiques ont pu intervenir, favorisant des passages rapides et des mutations de ces virus. Il s'agit du travail forcé, de l'urbanisation et de la rupture consécutive des liens familiaux, des migrations provoquées par l'ouverture de grands chantiers et de plantations, de la prostitution, etc.. Mais surtout, à partir de 1950, l'accès aux soins communautaires a pu jouer un rôle. Le réemploi de seringues ou de vaccinostyles insuffisamment stérilisés, lors de traitements de masse ou des campagnes de vaccination, a pu accélérer la transmission inter-humaine et favoriser la transition adaptative SIV cpz/VIH-1 (18).

En ce qui concerne le VIH-2, un *Lentivirus* beaucoup moins agressif pour l'homme que VIH-1, on pense que son émergence en Afrique de l'ouest serait intervenue à au moins quatre reprises différentes, à partir du SIV sm de *C. atys*. Néanmoins, le succès émergentiel de VIH-2 semble n'avoir tenu qu'à bien peu de chose. Ainsi, VIH-2A, un des sous-type de ce virus, aurait frisé l'extinction en Guinée-Bissau, vers 1950, là-même où il avait émergé. À cette époque, seulement une dizaine de personnes aurait été infectée, tandis que *C. atys* avait pratiquement déjà disparu. Pourtant, l'infection par le VIH-2 s'est développée peu après, de façon quasi exponentielle dans ce pays. Là encore, ce serait l'usage de seringues et d'aiguilles non stérilisées (18), dans un contexte de guerre civile, entre 1963 et 1974, qui aurait permis à ce virus de ne pas disparaître.

Mais ce qui s'est produit dans le passé peut se reproduire. D'autres SIV peuvent franchir notre fragile « barrière d'espèce » et être à l'origine de nouvelles zoonoses. Au Cameroun, de nombreuses autres espèces de singes ont été trouvées naturellement infectées par des SIV dont certains représentent de nouvelles lignées phylogénétiques (24). Ces virus constituent une évidente menace de contamination pour ceux, et ils sont nombreux, qui chassent ces singes, transportent et consomment leur viande ou les gardent captifs, comme animaux de compagnie (24).

## Rétrovirus simiens et humains des leucémies-lymphomes T

À la différence des VIH, l'étude de ces virus oncogènes a révélé leur très grande stabilité génétique. Ceci tiendrait à leur mode particulier de réplication chez l'hôte. Elle fait appel à l'expansion clonale des cellules T infectées, avec copie du provirus ADN à chaque division cellulaire, plutôt qu'à la reverse transcriptase, source d'erreurs multiples dans la copie des génomes viraux ARN.

HTLV-I (« *Human T lymphotropic virus I* ») a été décrit pour la première fois au Japon, en 1977 ; puis il a été très rapidement retrouvé partout dans le monde, mais avec une répartition géographique en foyers. Il est responsable de leucémies-lymphomes à cellules T, et de paraparésies spastiques tropicales. Toutefois, la plupart des sujets infectés restent asymptomatiques. Il existe un équivalent simien de ce virus chez de nombreuses espèces de singes africains et asiatiques, STLV-I (« *Simian T lymphotropic virus I* »). Souches humaines et simiennes sont génétiquement très proches : entre 85 et 98 % d'homologie.

HTLV-II a été identifié pour la première fois dans des cellules T provenant d'un patient atteint de leucémie à tricholeucocytes, en 1978. Son pouvoir pathogène chez l'homme n'est pas clairement établi. Le virus simien le plus proche est STLV-II qui infecte de façon naturelle des Bonobos (*Pan paniscus*), mais dont les différentes souches divergent fortement, au plan génétique, de HTLV-II.

HTLV-I et HTLV-II sont capables d'immortaliser les lymphocytes CD4 + humains *in vitro*. Cette immortalisation est durable et Il-2 dépendante. Leur transmission se fait par voie sanguine, sexuelle et lors de l'allaitement maternel. Etant donné la très grande similitude génétique des HTLV/STLV, l'idée que les infections humaines devaient être d'origine simienne s'est rapidement imposée, bientôt confortée par des enquêtes épidémiologiques et l'étude phylogénétique de nombreuses souches (11, 12). La transmission de STLV-I, du singe à l'homme, s'est obligatoirement faite par l'intermédiaire de lymphocytes CD4 + simiens infectés, le plasma et le sérum n'étant pas contaminants. L'échange sanguin a été nécessairement important et le franchissement de la barrière d'espèces n'a pu intervenir que de façon exceptionnelle. En effet, entre humains, la dose infectante est de l'ordre de  $10^5$  à  $10^7$  lymphocytes infectés, peut-être plus. Et pourtant, cet événement rare s'est produit dans le passé et continue, semble-t-il, à se produire de nos jours. A. GESSAIN admet que le contact entre le sang du singe et celui de l'homme a pu se produire dans la nature, lors de morsures profondes réalisées par un animal blessé à la chasse ou lors du dépeçage, par contact avec des coupures accidentelles chez l'homme (11). C'est le problème, déjà évoqué, de la consommation de « viande de brousse » (12). De plus, de nombreux singes, tant en Afrique qu'en Asie, sont gardés captifs comme animaux de compagnie. Ils peuvent être à l'origine de graves morsures.

Dans le sud du Cameroun, de vastes enquêtes portant sur de nombreuses espèces et sous-espèces de singes, y compris des gorilles et des chimpanzés, ont mis en évidence la circulation de trois sous-types génomiques du STLV-I, D, F et B, correspondant étroitement aux trois sous-types génomiques de HTLV-I présents dans les populations humaines, notamment pygmées, de la même région (20, 21). Ces résultats renforcent l'idée de passages répétés de souches de STLV-I, des primates non humains à l'homme.

En faveur d'une origine simienne de l'infection humaine par HTLV-II, on dispose de moins d'arguments, mais ceux-ci commencent à se faire jour. En Afrique centrale, on a découvert que les infections par HTLV-II, sous-type B, étaient endémiques dans des populations très anciennes. De même, 2,6 % des Pygmées Bakola du sud Cameroun, qui pratiquent depuis toujours la chasse en forêt, sont infectés par HTLV-II B, tandis qu'aucun des Bantous vivant à proximité ne l'est (13).

Un autre exemple d'infection rétrovirale zoonotique de l'homme et probablement lié à la chasse en Afrique vient d'être rapporté. Il concerne le SFV (« *Simian foamy virus* »), c'est-à-dire le virus vacuolisant du singe. On ignore quel peut être le pouvoir pathogène éventuel de ces *Spumavirus*, mais une enquête séro-épidémiologique réalisée parmi des chasseurs d'Afrique centrale a montré qu'ils étaient infectés avec une fréquence non négligeable (4 sur 596) par SFV. Dans deux cas, des séquences virales ont pu être isolées du sang de ces chasseurs et étudiées. Phylogénétiquement, elles sont apparentées aux SFV de gorilles et de mandrills de la même région (28). Toutes ces observations montrent que l'infection de notre espèce par plusieurs *Rétrovirus* simiens n'est pas un événement aussi exceptionnel que l'on pourrait le supposer. On ignore d'ailleurs quels peuvent être les risques sanitaires éventuels de telles infections zoonotiques.

## Le monkeypox, une autre zoonose virale touchant l'homme

Elle est provoquée par un *Orthopoxvirus* très proche de celui de la variole et elle est localisée géographiquement aux deux blocs forestiers de l'Afrique centrale et de l'Afrique de l'Ouest. Chez l'homme, le tableau clinique est indiscernable de celui de la variole, quoique la mortalité soit plus faible (< 10 %). Jusqu'au début des années 1980, la vaccination antivariolique a assuré une certaine protection croisée contre cette zoonose. Les cas humains étaient peu nombreux, essentiellement sporadiques, de contact avec la forêt. Les cas secondaires, voire tertiaires, étaient exceptionnels (1). Tout a changé en 1996-1997, dans le Kasai oriental, en RDC (ex Zaïre) où de nombreux cas en « cascade », par transmission inter-humaine, ont été observés. Comme les souches virales isolées en 1996 n'avaient pas varié, d'un point de vue génétique, de celles isolées de 1970 à 1980, dans la même région, on a admis qu'il ne s'agissait pas de l'émergence d'un virus nouveau, de virulence accrue. Cette épidémie pouvait plus vraisemblablement s'expliquer par l'arrêt des campagnes de vaccination antivariolique et par la désorganisation des services administratifs, notamment ceux de la santé, conséquence directe de la guerre civile. Le réservoir de virus du monkeypox n'est pas constitué par des singes, comme pourrait le laisser croire le nom de la maladie. Ce sont en fait des écureuils forestiers appartenant aux genres *Funisciurus* et *Heliosciurus* qui infectent secondairement des singes et des antilopes, et à travers eux l'homme. Ils sont chassés et constituent, avec les singes, une nourriture appréciée des villageois vivant en lisière de forêt (1). Ainsi, en janvier 1984, une petite flambée épidémique est survenue dans le sud-ouest de la RCA, dans une collectivité de Pygmées (15). On a dénombré 6 cas, répartis entre 2 familles : des enfants et une jeune femme, tous non vaccinés contre la variole. Le chef d'une des deux familles avait tué, lors d'une chasse, un singe dont le corps était couvert de pustules, et un peu plus tard une antilope présentant le même type de lésions. La chair de ces animaux avait été partagée entre les différentes familles du clan, bien qu'un interdit empêche les enfants et les

femmes enceintes de manger la viande des animaux atteints de la maladie que les Pygmées appellent « *mombaka* », peut-être le monkeypox (15).

Le dernier avatar de cette zoonose n'est pas lié à la chasse dans la grande forêt ombrophile d'Afrique. C'est une épidémie apparue aux États-Unis, courant juin 2003, avec au moins 82 cas humains répartis dans sept États, des grands lacs au Texas. Son origine est cependant bien zoonotique et concerne des chiens de prairie (*Cynomys* sp), contaminés dans un magasin d'animaux de compagnie par des rats de Gambie (*Crictomys gambianus*) importés du Ghana (26). C'est la première fois que ce virus réussit à émerger dans le Nouveau Monde. Des milliers d'enfants nord-américains, et leurs parents, « craquent » pour ces adorables boules de poils, bien que les chiens de prairie puissent mordre profondément. De plus, ils participent activement à l'entretien de la peste bubonique en Amérique du nord. La mode irraisonnée des animaux de compagnie « exotiques », singes, perroquets, rongeurs, serpents, etc., constitue un réel danger sanitaire. Elle peut être demain à l'origine d'une virose émergente catastrophique.

## Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère)

L'événement épidémiologique mondial de 2003, aurait pu ne pas faire partie de cette revue. Mais, actuellement, se pose sérieusement le problème de son origine zoonotique. En mars 2003, l'OMS a signalé l'apparition, à Hongkong, d'une épidémie de pneumonie atypique, frappant plus volontiers le personnel hospitalier des services d'urgence et des sujets relativement âgés, quoique non exclusivement. L'évolution était progressive, ne rappelant en rien celle de la grippe. La mortalité se situait entre 5 et 15 %. L'épidémie a rapidement envahi la planète, frappant massivement à Hanoï, Singapour, Beijing, Bangkok, Toronto et Vancouver. Quelques cas ont été enregistrés en Europe, dont 7 en France, tous non mortels. L'acmé de l'épidémie fut atteint en mai 2003 et le dernier pays touché fut Taiwan. Au début de juillet 2003, l'OMS pouvait annoncer la fin de l'épidémie, avec un bilan global de 8 422 cas et de 916 décès (10,87 %). En réalité, l'épidémie sévissait déjà en Chine du sud, dans la province de Guangdong où elle était apparue à la mi-novembre 2002, provoquant au moins 300 décès.

Lorsque l'on a analysé l'ensemble des faits, il est apparu qu'un seul malade, un médecin, venu du sud de la Chine, a contaminé Hongkong. Là, une seule autre personne semble avoir infecté 321 résidents du « Amoy Gardens Apartment Block ». Enfin, un malade venu de Hongkong a importé, en février 2003, la maladie dans l'Hôpital français de Hanoï. Néanmoins, le SRAS n'a pas explosé dans le monde comme l'avait fait, en 1917-1919, la grippe « espagnole ». Le comportement des autorités sanitaires chinoises a été pour beaucoup dans la réussite émergentielle du SRAS (27). En ayant systématiquement cherché à minimiser les faits, elles portent une lourde responsabilité et l'on peut être inquiet pour l'avenir. La Chine représente le deuxième grand réservoir mondial de virus sauvages, après l'Afrique, notamment de virus grippaux aviaires. Heureusement, tout n'a pas été négatif dans la brève histoire du SRAS. L'OMS a rapidement mis en place et soutenu un réseau de onze laboratoires de virologie qui, en quelques semaines, a démontré que le responsable était un *Coronavirus* nouveau dont le génome a été entièrement séquencé. Il diffère complètement des *Coronavirus* humains ou animaux jusqu'à présent identifiés (26).

Mais d'où provient ce virus? Les virologistes de Hongkong ont étudié des animaux domestiques ou sauvages, proposés comme nourriture sur un marché à Shenzhen, dans la province de Guangdong (14). Ils ont isolé un *Coronavirus* très proche de celui du SRAS chez plusieurs civettes de l'Himalaya (*Paguma larvata*) et chez un chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*). Par ailleurs, des anticorps dirigés contre ce même virus ont été décelés chez un blaireau (*Melogale moschata*). Les civettes, chassées de façon traditionnelle, mais surtout multipliées dans des élevages de la Chine du sud, sont considérées comme un mets de choix de la cuisine locale. Les souches virales isolées de ces animaux diffèrent de celles de l'homme par la présence de 29 nucléotides supplémentaires (14). Si les civettes de l'Himalaya et d'autres animaux destinés à l'alimentation sont bien responsables de l'émergence du SRAS, comment la contamination humaine a-t-elle eu lieu? *A priori*, ce n'est pas la consommation de la chair qui est en cause, car ces virus ne résistent pas à la cuisson. Ce serait plutôt l'abattage, le dépeçage et la préparation en cuisine. En fait, ceux qui manipulent ces animaux sur les marchés et les cuisiniers qui les préparent dans les restaurants, ont des anticorps spécifiques. Il reste à prouver que les civettes sont bien le réservoir primaire des *Coronavirus* isolés (14). Elles ont pu être infectées au contact d'autres animaux, car la promiscuité animale régnant sur ces marchés est notable. C'est important si l'on veut comprendre ce qui s'est passé et prévenir les réémergences du SRAS. Un autre sujet d'inquiétude est la survenue récente, accidentelle, d'un cas de SRAS à Singapour, la source de la contamination étant un laboratoire de virologie où le virus avait été étudié (22). Les programmes de recherche actuellement lancés en Chine et ailleurs, sur des vaccins, des antiviraux et l'amélioration du modèle expérimental du singe *Macaca cynomolgus*, représentent autant de risques « d'échappée » d'un virus qui n'a certainement pas fini de faire parler de lui.

## Comment expliquer la réussite émergentielle plus ou moins complète de ces diverses zoonoses?

Comme *Yersinia pestis* ou *Francisella tularensis*, les virus responsables de certaines zoonoses récemment émergées disposent de facteur de virulence. La protéine VP 35 du virus Ebola fonctionne, *in vivo*, comme un antagoniste des INF- et INF- (3). De plus, ce virus gagne rapidement, après l'infection, les cellules dendritiques des ganglions dans lesquels il se réplique. Ces cellules ne sont pas détruites sur place, elles gagnent l'ensemble des tissus, comme de véritables « chevaux de Troie » (4). VIH-1 et VIH-2 s'installent en permanence dans nos cellules dendritiques, puis détruisent sélectivement les lymphocytes CD4 + et déséquilibrent profondément le couple lymphocytaire CD4/CD8, indispensable aux défenses immunitaires. Ainsi, ils se comportent en agents extrêmement efficaces d'évasion immunitaire. L'hôte subit, de ce fait, non seulement le poids d'une réplication virale monstrueuse ( $10^{10}$  à  $10^{12}$  particules nouvelles produites chaque jour) (25), mais aussi les effets d'autres infections, virales, mycosiques ou bactériennes, favorisées par l'immunodépression. Le génome de VIH-1 est continuellement le siège de mutations et de recombinaisons génétiques, affectant en particulier le gène *env*, ce qui explique l'extraordinaire radiation évolutive de ce virus (25) et ses « performances » épidémiques. Par ailleurs, la transmission inter-humaine de ces *Lentivirus* est beaucoup plus efficace que celle d'Ebola.

Les *Orthopoxvirus* comme celui du monkeypox sont aussi des « champions » du détournement des défenses inflammatoires et immunitaires de l'hôte. Durant leur longue co-évolution avec leurs victimes, ils ont capturé à leur profit de nombreux gènes de cytokines, de chimiokines et de leurs récepteurs respectifs. Tous ces gènes « détournés » et intégrés dans l'ADN viral constituent autant de facteurs de virulence (7). Par contre, pour HTLV-I, un *Retrovirus* infectant notre espèce depuis très longtemps, on n'a pas mis en évidence de différences nettes, au niveau de leur génome, suivant que les souches proviennent de malades ou de porteurs asymptomatiques.

En somme, des facteurs de virulence ont été identifiés chez le virus Ebola, chez les VIH et chez les *Orthopoxvirus*. Mais pour quelle raison ces différents virus n'ont-ils pas atteint le même degré de réussite émergente ?

Ebola demeure fixé à ses biotopes forestiers africains, bien que des infections secondaires ou tertiaires, parfois à longue distance, aient été observées. Il ne s'est jamais implanté ailleurs. Il en était de même pour le monkeypox jusqu'à ce qu'il franchisse l'Atlantique, en 2003, il est vrai dans des circonstances plutôt rocambolesques.

Par contre, VIH-1 ne cesse de gagner du terrain. Il infecte environ 45 millions de personnes dans le monde, essentiellement en Afrique subsaharienne et dans les pays en développement. Il est devenu pandémique. On peut certes invoquer des causes socio-économiques et culturelles, mais il n'y a pas que cela. VIH-1 profite de la moindre occasion. Il ne lui suffit pas d'être virulent, Ebola l'est bien plus que lui avec 70 à 80 % de mortalité immédiate. Il lui faut quelque chose de plus « subtil », qui semble exister aussi chez *Y. pestis*, au passé épidémiologique très chargé et qui peut réémerger n'importe quand, comme il l'a fait en Inde, en 1994. Toutefois, VIH-1 induit une infection persistante, durant autant que la vie du malade, fut-il stabilisé cliniquement par trithérapie. Ce n'est le cas, ni pour Ebola, ni pour le monkeypox, ni pour la peste. C'est peut-être le cas pour certains *Coronavirus* qui induisent des infections chroniques démyélinisantes, mais qui heureusement ne sont pas transmissibles en série.

Il reste encore beaucoup à apprendre avant d'avoir une idée d'ensemble cohérente des phénomènes d'émergence des zoonoses. Toutefois, un point important dans la genèse des épidémies que nous venons d'analyser est le rôle primordial des variations génétiques successives conduisant un virus, ou tout autre pathogène, d'abord à franchir « une barrière d'espèce », puis à s'épidémiser chez cette espèce. De tels changements évolutifs concernent surtout les virus à ARN, du fait de leur structure, laquelle est favorable à l'apparition de mutations, recombinaisons et dérivés génétiques, toutes aléatoires. A cet égard, les viroses animales à ARN sont, potentiellement, les plus dangereuses pour l'homme.

Des systèmes de surveillance épidémiologique nationaux et régionaux, disposant de moyens puissants, collaborant et coordonnant leurs efforts dans une perspective internationale, sont seuls en mesure de gérer l'émergence et les réémergences de ces infections.

## Références bibliographiques

1. ARITA I, JEZEK Z, KHODAKEVICH L & RUTI K - Human monkeypox: a newly emerged *Orthopoxvirus* zoonosis in the tropical rain forests of Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1985, **34**, 781-789.
2. BAILES E, GAO F, BIBOLLET-RUCHE F, COURGNAUD V, PEETERS M *et al.* - Hybrid origin of SIV in chimpanzees. *Science*, 2003, **300**, 1713.
3. BASLER CF, WANG X, MÜHLBERGER E, VOLCHKOV V, PARA-

- GAS J *et al.* - The Ebola virus VP 35 protein functions as type I INF antagonist. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**, 12289-12294.
4. BECKER S - Ebola: la riposte s'organise. *La Recherche*, 2002, **351**, 28-31.
5. CHARMOT G - Les grandes causes de l'émergence et de la résurgence des maladies transmissibles. *Pyrexie*, 1997, **1**, 27-30.
6. CHASTEL C - Émergences virales chez l'homme et réussite émergente. *Virologie*, 2000, **4**, 273-279.
7. CHASTEL C - Cytokines, gènes cellulaires détournés et virus à ADN (*Poxviridae*, *Adenoviridae*). *L'Eurobiologiste*, 2001, **35**, 7-12.
8. FORMENTY P, LIBAMA F, EPELBOIN A, ALLARANGAR Y, LEROY E *et al.* - L'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola en République du Congo, 2003 : une nouvelle stratégie ? *Méd Trop*, 2003, **63**, 291-295.
9. GAO F, BAILES E, ROBERTSON DL, CHEN Y, RODENBURG CM *et al.* - Origin of HIV 1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 1999, **397**, 436-441.
10. GEORGES AJ, LEROY EM, RENAUT AA, TEVI BENISSAN C, NABIAS RJ *et al.* - Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis*, 1999, **179** (Suppl), S 65-75.
11. GESSAIN A - Origine et diversité génétique des HTLV-I/STLV I: des singes aux hommes. *Virologie*, 1999, **3**, 403-417.
12. GESSAIN A & MAHIEUX R - Épidémiologie, origine et diversité génétique du *Retrovirus* HTLV -1 et des *Retrovirus* simiens apparentés à STLV-1. *Bull Soc Pathol Exot*, 2000, **98**, 163-171.
13. GESSAIN A, MAUCLERE P, FROMENT A, BIGLIONE M, LE HERRAN JY *et al.* - Isolation and molecular characterization of a human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II), subtype B, from a healthy Pygmy living in a remote area of Cameroon: an ancient origin for HTLV-II in Africa. *PNAS*, 1995, **92**, 4041-4045.
14. GUAN Y, ZHENG BJ, HE Q, LIU XL, ZHUANG ZX *et al.* - Isolation and characterization of virus related to the SARS *Coronavirus* from animals in southern China. *Science*, 2003, **302**, 276-278.
15. KHODAKEVICH L, WIDY-WIRSKI R, ARITA I, MARENNIKOVA SS, NAKANO J & MEUNIER D - Orthopoxvirose simienne de l'homme en République Centrafricaine. *Bull Soc Pathol Exot*, 1985, **78**, 311-320.
16. LE GUENNO B, FORMENTY P, WYERS M, GOUNON P, WALKER F & BOESCH C - Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet*, 1995, **345**, 1271-1274.
17. LEROY EM, ROUQUET P, FORMENTY P, SOUQUIÈRE S, KILBOURNE A *et al.* - Multiple Ebola transmission events and rapid decline of Central African wildlife. *Science*, 2004, **303**, 387-290.
18. MARX PA, ALCABES PG & DRUCKER E - Serial human passage of simian immunodeficiency virus by unsterile injections and the emergence of epidemic human immunodeficiency virus in Africa. *Phil Trans R Soc Lond B*, 2001, **356**, 911-920.
19. MORSE SS - Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*, 1995, **1**, 7-15.
20. NERRIENET E, MEERTENS L, KFUTWAH A, FOUPOUAPOVOGNIGNI Y *et al.* - Simian T cell leukemia virus type I subtype B in a wild-caught gorilla (*Gorilla gorilla gorilla*) and chimpanzee (*Pan troglodytes vellerosus*) from Cameroon. *J Gen Virol*, 2004, **85**, 25-29.
21. NERRIENET E, MEERTENS L, KFUTWAH A, FOUPOUAPOVOGNIGNI Y & GESSAIN A - Molecular epidemiology of simian T-lymphotropic virus (STLV) in wild-caught monkeys and apes from Cameroon: a new STLV -1 related to human T-lymphotropic virus subtype F, in a *Cercocebus agilis*. *J Gen Virol*, 2001, **82**, 2973-2977.
22. NORMILLE D - SARS experts want labs to improve safety practices. *Science*, 2003, **302**, 31.
23. OLSON M & VARKI A - Sequencing the chimpanzee genome; insights into human evolution and disease. *Nature Rev Genet*, 2003, **4**, 20-28.
24. PEETERS M, COURGNAUD V, ABELA B, AUZEL P, POURRUT X *et al.* - Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in Primate bushmeat. *Emerg Infect Dis*, 2002, **8**, 451-457.
25. RAMBAUT A, POSADA D, CRANDALL KA & HOLMES EC - The causes and consequences of HIV evolution. *Nature Rev Genet*, 2004, **5**, 52-60.
26. REED KD, MELSKI JW, GRAHAM MB, REGNER YL, SOTIR MJ *et al.* The detection of monkeypox in humans in the western hemisphere. *New Engl J Med*, 2004, **350**, 342-350.
27. VABRET A - *Coronavirus*: une émergence réussie. *Virologie*, 2003, **7**, 237-241.
28. WOLFE ND, SWITER WM, CARR JK, BHULLAR VB, SHAMMUGAN V *et al.* - Naturally acquired Simian Foamy virus (SFV) infection among Central African hunters. *Lancet*, 2004, **363**, 932-937.