

Fièvres Hémorragiques Virales Actualités 2015

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 29/12/2015

1. Les fièvres hémorragiques virales

« Fièvres Hémorragiques virales » est un terme générique définissant une « maladie grave parfois associée à une hémorragie qui peut être causée par différents virus ». Les caractéristiques des principales FHV sont résumées dans le tableau I.

Tableau I. Principales fièvres hémorragiques virales

Famille	Genre	Virus	Fièvre hémorragique	Mode de transmission
Flaviviridae	Flavivirus	Amaril Dengue Omsk Kyasanur Alkhurma	Fièvre Jaune Dengues Fièvre hémorragique d'Omsk Maladie de la forêt de Kyasanur Fièvre à virus Alkhurma	Moustiques Moustiques Tiques Tiques Tiques
Bunyaviridae	Phlebovirus Nairovirus Hantavirus	Rift Valley Crimée-Congo Hantaan Puumala	Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHSR) Néphropathie épidémique	Moustiques Tiques Rongeurs Rongeurs
Arenaviridae	Arénavirus	Junin Machupo Guanarito Sabia Lassa	Fièvre Hémorragique d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil Fièvre de Lassa	Rongeurs Rongeurs Rongeurs ? Rongeurs
Filoviridae	Filovirus	Marburg Ebola	F.H de Marburg Maladie à virus Ebola	Singes Singes, Chauves-souris

Un syndrome commun fait d'hémorragies externes et internes et un état de choc, cause principale de la mort, permet de regrouper ces maladies sous la dénomination de Fièvres Hémorragiques Virales.

2. Les F.H.V. transmises par des arthropodes : ce sont des arboviroses (se reporter au cours)

Couple arthropode vecteur/hôte vertébré avec possibilité d'amplification de la biomasse virale au travers de plusieurs espèces de vertébrés (ex. : singes pour la Fièvre jaune)

- Arthropodes

- moustiques : ils sont cause d'épidémies (ex. : *Aedes aegypti*, moustique urbain, diurne : fièvre jaune, dengues)

- tiques : elles sont cause de cas sporadiques (ex. : Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo).

- Virus : flavivirus responsables de la Fièvre jaune et de la Dengue, phlébovirus responsable de la Fièvre de la Vallée du Rift [FVR], nairovirus responsable de la FHCC

2.1. Fièvre jaune (FJ)

Il y a risque de contracter la FJ en Afrique du Sénégal au Kenya et en Amérique du sud en Amazonie. Il n'y a pas de FJ en Asie, en Océanie, dans l'océan Indien. En moyenne, 200 000 cas par an, 30 000 décès.

La FJ évolue classiquement en 2 phases séparées par une rémission :

après une incubation silencieuse de 3 à 5 jours et un début brutal avec fièvre à 40°C, céphalées, lombalgies (le coup de barre) :

- phase rouge : elle dure de 2 à 4 jours avec fièvre à 39-41°C, masque amaril (visage rouge, vultueux, yeux injectés), céphalées, rachialgies, soif vive, épigastalgies, vomissements, oligurie,
- rémission du 3^e au 4^e jour : chute de la fièvre, cédation des douleurs,
- phase jaune : remontée de la température, ictère, vomissements noirs marc de café (vomito negro), oligurie, protéinurie, adynamie

La mort peut survenir au cours de la rémission ou entre le 5^e et le 7^e jour par hémorragies, myocardite, urémie.

La prévention repose sur la vaccination systématique des populations exposées : vaccin vivant 17 D. La vaccination contre la FJ est intégrée au PEV dans tous les pays d'endémie amaril (en principe, à partir de l'âge de 9 mois).

2.2. Dengue hémorragique

La dengue est répandue dans toutes les zones tropicales et subtropicales du monde. C'est le premier problème de santé publique posé par les arboviroses. Il y a 2,5 milliards de personnes exposées au risque de contracter la dengue (40% de la population) dans 124 pays, 70 à 500 millions de nouveaux cas par an, 2 millions présentent des formes graves et plus de 20 000 décèdent, surtout des enfants.

Il y a quatre sérotypes viraux classiques dénommés DEN 1, 2, 3, 4, entraînant une brève immunité croisée entre n'importe quel sérotype qui persisterait en moyenne 2 ans. Mais, un nouveau type de virus de la dengue à cycle sylvatique (DEN-5) a été découvert dans l'état de Sarawak en Malaisie en 2007.

La dengue est en pleine expansion. Chaque année, d'importantes épidémies surviennent dans les Caraïbes, en Asie, en Amérique latine, et plus récemment en Afrique. La principale complication est la dengue hémorragique (DH), actuellement appelée dengue sévère, reconnue pour la première fois dans les années 1950 au cours d'épidémies aux Philippines et en Thaïlande. La mortalité de la DH est essentiellement due à la survenue d'un syndrome de choc (DSC).

Tableau II. Critères du diagnostic clinique et biologique de la DH (OMS, 1986) :

Dengue hémorragique	
1.	Fièvre. Début brutal : forte et sans rémission durant 5 à 7 jours
2.	Manifestations hémorragiques. Au moins, signe du lacet positif et éventuellement les phénomènes suivants : pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématomatose et/ou méléna
3.	Hépatomégalie
4.	Thrombopénie (<100 000/mm ³)
5.	Hémococoncentration : hématoците élevé d'au moins 20%
Dengue avec syndrome de choc	
1.	Tous les critères de dengue hémorragique +
2.	Hypotension ou pincement de la différentielle

Les 4 types classiques de virus de la dengue peuvent être en cause dans la DH ou la DSC. On ignore les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la DSC. La théorie la plus souvent retenue fait appel au phénomène de la « facilitation immunologique » : c'est la théorie des anticorps facilitants d'Halstead, un sujet ayant été infecté par l'un des quatre sérotypes n'étant pas protégé contre les trois autres, une seconde infection, hétérologue, pourrait se traduire par une DSC. Cette hypothèse est actuellement remise en question.

Un vaccin est développé par Sanofi Pasteur (Dengvaxia®). Il s'agit d'un virus recombinant vivant atténué produit sur cellules Vero, dirigé contre les 4 sérotypes de dengue et basé sur la souche 17D du vaccin de la fièvre jaune. L'efficacité de ce premier vaccin a été vint d'être rapportée chez les enfants âgés de 2 à 14 ans. Le vaccin a une efficacité très élevée contre les formes hémorragiques et les formes sévères. Elle dépend du sérotype : trois injections de Dengvaxia® prévient plus de 75%

des cas dus aux sérotypes 3 et 4 et 50% liés au sérotype 1 et seulement 35% contre le sérotype 2, malgré la présence d'anticorps neutralisants contre les 4 sérotypes. Sa tolérance semble satisfaisante, mais le suivi est étendu à 5 ans pour vérifier la sécurité d'emploi à long terme. Le Dendvaxia® vient d'être homologué au Mexique.

Il faut poursuivre la surveillance constante des populations et des vecteurs et faire un contrôle des *Aedes* domestiques : insecticides, suppression des gîtes, modes de stockage des eaux. Mais, en pratique, la lutte antivectorielle ne peut pas supprimer, à elle seule, la transmission de la dengue.

2.3. Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) (Kenya, 1930)

La FVR sévit en Afrique, le long de la Vallée du Rift : Egypte (1987-1993-2003), Afrique de l'Est (1998), mais aussi Mauritanie (1987-1988 et 1998) et Madagascar (1990-1991). Des épidémies ont éclaté au Yémen et en Arabie Saoudite en 2000 : c'est la première fois que la FVR a été signalée hors de l'Afrique noire. L'épidémie d'Afrique de l'est en 2007 (Kenya, Tanzanie, Somalie, Soudan), s'est propagée aux Comores et à Mayotte en 2007-2008 et à Madagascar en 2008.

C'est une anthropo-zoonose (rôle du développement agricole)

La transmission chez l'homme se fait par des contacts avec des animaux (ruminants) infestés (sang, sécrétions, lait cru, viande) ou par des moustiques.

2.4. Fièvre hémorragique Crimée-Congo (FHCC)

Rapportée en Afrique, en Asie, en Europe, la FHCC est une anthropo-zoonose, transmise par les tiques. Elle se traduit par des cas sporadiques et des épidémies (chez les soldats russes en 1945, et en Afrique du Sud en 1996 dans un abattoir d'autruches).

Des sérologies positives ont été rapportées à Madagascar, mais pas de cas cliniques signalés.

La FHCC circule actuellement avec une intensité particulière en Iran, dans le sud de la Russie, certains pays des Balkans (Grèce, Bulgarie), en Turquie, zones d'endémie connues.

C'est la seule fièvre hémorragique arbovirale nosocomiale.

3. F.H.V. transmises par les rongeurs

3.1. FHV due à des hantavirus : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Les hantavirus regroupent un groupe de virus responsables de FHV avec syndrome rénal (FHSR) ou de fièvre respiratoire qui se transmettent du rongeur à l'homme par aérosol ou contact avec des cadavres ou des déjections d'animaux infestés. :

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR), de gravité et d'expression variables est due aux virus Hantaan, Dobrova, Séoul, Puumala. L'évolution se fait dans la moitié des cas vers une insuffisance rénale aiguë. L'atteinte respiratoire est fréquente, mais de faible gravité. Le diagnostic est sérologique.

La néphrite épidémique en Europe est due au virus Puumala transmis par le campagnol. Il est responsable de FHSR de gravité variable, mais moindre que celle provoquée par les hantavirus présents en Amérique et en Asie. Elle est connue en France métropolitaine dans les Ardennes.

D'autres hantavirus, le virus Séoul (Asie, Europe) et le virus Dobrova (Europe) sont responsables de FHSR.

Les FHV à Hantavirus sont des maladies ubiquitaires dont la fréquence est plus élevée dans les zones tempérées. La FHSR existe en Afrique, mais sa prévalence est mal connue. Des sérologies positives ont été rapportées à Madagascar

Une infection à virus Séoul a été observée en France, à Dijon, en 2013, due à un virus identique à ceux observés chez les rongeurs (*Rattus norvegicus*). Facteur de risque : cueillette de champignons en forêt.

Un TDR est développé pour le diagnostic des hantavirus (virus Hantaan, virus Seoul, virus Puumala)

Note : la fièvre américaine respiratoire n'est pas une FHV, mais un syndrome pulmonaire du à l'hantavirus (SPH), sévère (mortalité : 40%), décrite aux USA en 1993. Moins de 600 cas recensés. Epidémie chez des touristes en 2012 au parc Yosemite aux USA. Pas de transmission inter-humaine signalée.

3.2. Due à des arénavirus : Fièvre de LASSA (voir cours spécial)

La fièvre de Lassa a été décrite au cours des années 1950, le virus isole en 1969.

Elle est transmise à l'homme par des rongeurs sauvages, *Mastomys natalensis*, par contact direct ou indirect par les excréments d'animaux infectés. L'infection inter-humaine survient surtout en milieu hospitalier par contact direct avec le sang ou autres liquides du malade.

C'est une maladie de l'Afrique de l'ouest, du Nigeria à la Guinée (épidémies en Guinée, Liberia, Sierra Leone, Nigeria) avec 300 000 cas/an et 15% de décès. C'est, avec la Fièvre Jaune et la dengue hémorragique, une des FHV les plus meurtrières.

- Clinique : fièvre, vomissements, douleurs rétro-sternales, injection conjonctivale, œdèmes des orbites et du cou, surdité dans 25% des cas. Signes de gravité : état de choc, épanchement liquidien pulmonaire, hémorragies, œdème cérébral.

- Traitement : il est symptomatique et étiologique : il y a un traitement spécifique par un antiviral, la ribavirine. Un vaccin multivalent est en développement.

La Fièvre de Lassa est une FHV nosocomiale. Ainsi, la flambée en 2004 en Sierra Leone était due à l'administration parentérale de médicaments provenant de flacons multi-doses contaminés. Il y a un risque de transmission par des voyageurs dans d'autres pays.

Note : une fièvre hémorragique a atteint en 2009 une femme qui a été évacuée de Zambie en Afrique du sud. Deux infirmiers et une femme de ménage d'Afrique du sud en contact avec la malade sont décédés. Il s'agissait d'un nouvel arénavirus le virus Lujo. Plusieurs arénavirus peuvent provoquer des FHV.

4. FHV dues à des filovirus : FH de Marburg, Maladie à virus Ebola (voir cours spécial).

Les modes de transmission incriminés sont les primates non humains (gorilles). Ce sont des infections par contact inter-humain, notamment lors de transmission inter-familiale et inter-hospitalière : **ce sont des maladies nosocomiales.** Plus de 2 300 cas ont été rapportés avant 2014 avec plus de 1 670 décès en Afrique équatoriale. Les virus de la FHV de Marburg (MARV) et de la Maladie à virus Ebola (EBOV) sont des armes biologiques potentielles de catégorie A.

4.1. Fièvre hémorragique de Marburg (ville de l'Est de l'Allemagne)

Tableau III. Epidémies de FH de Marburg de 1967 à 2014

1967	FHV dans des laboratoires d'Europe (Allemagne : Marburg et Yougoslavie : Belgrade) chez des travailleurs en contact avec des singes verts importés d'Ouganda : 31 cas, 7 décès
1975	Zimbabwe, Afrique du sud : 3 cas, un décès
1980	Kenya : 2 cas, 1 décès
1987	Kenya : 1 cas, 1 décès
1998-2000	Première épidémie documentée en RDC : 154 cas, 128 décès
2004-2005	Epidémie en Angola : 374 cas, 329 décès au 02/09/2005. Fin de l'épidémie en octobre 2005
2007-2008	Epidémie en Ouganda. Six cas notifiés, 2 décès. 267 contacts identifiés
2012	Epidémie en Ouganda en décembre 2012 : 18 cas avec 9 décès (dont un agent de santé)
2014	Un cas en Ouganda en octobre 2014, décédé

Après une incubation de 3 à 9 jours, la FH de Marburg s'installe brutalement avec céphalées, malaise, fièvre puis une diarrhée liquide profuse, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements. Au 5-7^e jour apparaissent des manifestations hémorragiques : sang dans les selles et les vomissements ; saignements du nez, des gencives, du vagin, saignements spontanés aux points de piqûres. L'atteinte du système nerveux central entraîne une confusion. La mort survient au 8/9^e jour (hémorragies massives, choc). La maladie se propage de personne à personne, dans le cadre des soins donnés aux patients (contacts rapprochés).

Un vaccin recombinant vivant atténué, à la fois préventif et thérapeutique, a été expérimenté chez des singes avec succès. Il pourrait être testé en post-exposition lors des prochaines épidémies africaines.

4.2. Maladie à virus Ebola (Ebola : rivière qui traverse la bourgade de Yambuku en RDC), autrefois appelée Fièvre hémorragique à Ebola [FHVE]

Tableau IV. Epidémies de FHVE de 1976 à 2015

1976	RDC (Yambuku) : 318 cas, 280 décès (88%*) Soudan (Nzara / Maridi) : 284 cas, 151 décès (53%*)
1977	RDC : un cas, un décès (100%)
1979	Soudan (Nzara) : 34 cas, 22 décès (65%*)
1994	Gabon : 52 cas, 31 décès (60%*) Côte d'Ivoire : 1 cas, 0 décès
1995	RDC (Kikwit) : 315 cas, 254 décès (81%*)
1996	Gabon : 31 cas, 21 décès (68%*) Gabon : 60 cas, 45 décès (75%*) Afrique du Sud : un cas, un décès (100%)
2000	Ouganda : 425 cas , 224 décès (53)
2001-2002 2001-2002	Gabon : 65 cas, 53 décès (82%*) Congo : 59 cas 44 décès
2003	Congo : 143 cas , 128 décès (90%*) Congo : 35 cas , 29 décès (83)
2004	Soudan : 17 cas , 7 décès (41%*)
2005	Congo : 12 cas, 10 décès (83%*)
2007	RDC : 264 cas, 187 décès (71%*) Ouganda: 149 cas, 37 décès (25%*)
2008	RDC (Kasai Occidental):: 32 cas, 14 décès(44%*)
2011	Ouganda : 1 cas, 1 décès (100%*)
2012	Ouganda : 24 cas, 17 décès (71%*) Ouganda : 7 cas, 4 décès (57%*) RDC : 57 cas, 29 décès (51%*)
2014-2015 (au 29 novembre 2015)	Guinée : 3 804 cas, 2 536 décès (66,6%*) Liberia : 10 675 cas, 4 809 décès (45,0%*) Sierra Léone : 14 127 cas, 3 955 décès (27,9%*) Nigeria : 20 cas, 8 décès (40%) Sénégal : 1 cas, 0 décès Mali : 8 cas, 6 décès (75%) Espagne : 1 cas, 0 décès Etats-Unis d'Amérique : 4 cas, 1 décès Italie : 1 cas, 0 décès Royaume-Uni : 1 cas, 0 décès RDC : 67 cas, 49 décès (73%) en 2014

*mortalité

4.2.1. Epidémiologie

La Maladie à virus *Ebola* est due, comme la Fièvre Hémorragique de Marburg, à un filovirus. Les contaminations humaines primaires sont dues au contact direct avec des singes des forêts tropicales infectés. Ces animaux présentent une létalité très importante. Ils ne sont donc pas le réservoir de virus naturel de la maladie. Les chauves-souris frugivores sont les hôtes naturels du virus *Ebola* : il n'y a pas de signe évolutif de la maladie chez les chauves-souris qui peuvent jouer un rôle dans la persistance du virus dans l'environnement,

Les modes de transmission incriminés sont le contact direct avec les primates non humains et avec les personnes infectées, malades ou décédées, en particulier lors de contacts interfamiliaux ou hospitaliers (contact avec du sang, des liquides organiques ou des tissus de personnes ou d'animaux infectés). La Maladie à virus Ebola est une maladie nosocomiale.

Il y a cinq souches distinctes du virus Ebola : Zaïre (EBOV), Soudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Forêt de Taï (Taï Forest TAFV) et Reston (RESTV). La souche Reston a été reconnue en 1989 chez des primates non humains en provenance des Philippines, elle n'est pas pathogène pour l'homme.

Jusqu'à là limitée géographiquement à l'Afrique équatoriale, la Maladie à virus *Ebola* a atteint l'Afrique de l'ouest à la fin de l'année 2013. L'épicentre de l'épidémie a été identifié dans le sud de la Guinée en décembre 2013. La particularité de cette épidémie a été la diffusion aux pays voisins, la Sierra Leone en mai 2014 et le Libéria en juin par les frontières terrestres, puis le Nigeria (par voie aérienne), le Sénégal et le Mali (par voie terrestre) Le nombre très élevé de cas (28 637 au 29 novembre 2015) et de décès (11 315) est probablement sous-estimé. Le virus *Ebola* est toujours présent en Afrique de l'Ouest. La Sierra Leone, qui a déclaré un nouveau cas en septembre, a été déclarée exempte le 7 novembre et a entamé une période de 90 jours de surveillance renforcée qui devrait s'achever le 5 février 2016. Le 19 novembre 2015, le Libéria qui avait été déclaré exempt de transmission le 3 septembre, a confirmé trois nouveaux cas Le dernier cas en Guinée a été notifié le 29 octobre 2015. Si les progrès enregistrés sont encourageants, des efforts considérables doivent encore être consentis afin d'interrompre toutes les chaînes de transmission, de prévenir la propagation de la maladie et de relancer les services de santé. Dans ce but, l'OMS a lancé le « Plan de riposte stratégique de l'OMS 2015 à la flambée Ebola ».

Une épidémie s'est déclarée en août 2014 en RDC, de même type que les épidémies qui ont frappé l'Afrique équatoriale de puis 1976, c'est-à-dire, à la différence de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest, contrôlée en quelques semaines ou mois.

Les sujets atteints restent contagieux tant que le virus est présent dans leur sang et leurs liquides biologiques, y compris le sperme et le lait maternel. Le sperme peut continuer à transmettre le virus jusqu'à sept semaines après la guérison clinique.

A l'opposé, tant que les sujets infectés ne présentent pas de symptômes, ils ne sont pas contagieux.

4.2.2. Clinique

La durée d'incubation médiane est de 8 à 10 jours (extrêmes 2 à 21 jours). Les signes inauguraux sont le plus souvent une fièvre aigue associée à des symptômes d'allure grippaux (céphalées, asthénie, anorexie, myalgies), signes non spécifiques. Les signes digestifs apparaissent 3 à 5 jours plus tard : vomissements et diarrhée qui peuvent être responsables d'une déshydratation et de troubles électrolytiques sévères. La présence de signes cutanés et muqueux à type de d'odynophagie, de conjonctivite ou d'exanthème est évocatrice. Dans les formes sévères, lors de la deuxième semaine d'évolution, les manifestations hémorragiques inconstantes (15 à 20% des cas), le choc hypovolémique et/ou septique entraînent une défaillance multiviscérale avec hypotension, troubles de la coagulation, insuffisance rénale, détresse respiratoire et encéphalopathie à l'origine de nombreux décès.

4.2.3 Diagnostic

Le diagnostic est apporté par la biologie :

- diagnostic direct : présence de tout ou partie du virus dans l'échantillon prélevé (sang, sérum, autres liquides, ...) par RT-PCR dont les résultats sont connus le jour même ou le lendemain, la négativité d'une première RT-PCR ne doit pas éliminer le diagnostic, mais faire répéter cet examen

- diagnostic indirect par titrage immunologique des IgM et des IgG spécifiques par test ELISA.

L'isolement du virus sur culture cellulaire nécessite un laboratoire de virologie spécialisé.

Un premier test de diagnostic rapide vient d'être approuvé en février 2015 par l'OMS (ReEBOV Antigen Rapid Test Kit, Corgenix USA). Il détecte 92% des personnes infectées, mais repère à tort 15% de personnes non infectées. Il doit être confirmé par un examen en laboratoire. Un autre test de diagnostic rapide a été mis au point par des chercheurs français du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). Baptisé « eZyscreen », il est utilisable sur le terrain à partir d'une goutte de sang, de plasma ou d'urine.

4.2.5. Traitement

Si l'épidémie actuelle a considérablement accéléré les travaux en cours concernant les traitements de la MVE, les traitements symptomatiques sont essentiels. Ils ont dominés par la réhydratation intensive, guidée par les paramètres biologiques. Antiémétiques, anti diarrhéiques, prise en charge des co-infections (antipaludiques, antiparasitaires, antibiothérapie probabiliste à large spectre), support nutritionnel sont associés. Sont contre-indiqués : AINS, acide acétylsalicylique, anticoagulants oraux, héparine, corticoïdes.

Six traitements spécifiques sont actuellement sélectionnés par l'OMS, en plus du sérum de convalescents obtenu par purification du plasma de patients guéris, technique d'immunothérapie déjà utilisé en 1995 en RDC (épidémie de Kikwit) : les ARN thérapeutiques, le Zmapp, les antiviraux dont le favipiravir, les anticorps polyclonaux. Les résultats avec la favipiravir sont encourageant, le risque de mortalité passerait de 30 à 15% chez les patients ayant une charge virale basse ou modérée.

4 2.6. Prévention

Deux vaccins sont en phase 1 des essais cliniques : le ChAd3-EBO-Z et le rVSV-ZEBOV. Les essais en phase 3 ont commencé au début de l'année 2015. Les résultats intermédiaires de l'essai en phase 3 du vaccin rVSV-ZEBOV en Guinée après contact avec un proche infecté montrent une efficacité de 100%. Une vaccination efficace modifierait totalement la gestion d'une épidémie.

5. Conduite à tenir devant un cas de FHV, quelle qu'en soit l'étiologie

Chez un patient suspect de FHV, il importe d'observer d'emblée des règles strictes :

- isoler le patient,
 - protéger le personnel soignant,
 - éviter la dissémination des produits biologiques,
 - mettre en place un traitement symptomatique et spécifique, le seul traitement spécifique qui existe, hors les essais sur la MVE, est celui contre la Fièvre de Lassa par la ribavirine,
- Le diagnostic confirmé, il faut prendre toutes les précautions pour éviter les contaminations inter-humaines par les liquides biologiques.

6. Prévention des FHV quelle qu'en soit l'étiologie

6.1. Les vaccins

Deux vaccins sont actuellement disponibles pour l'homme : le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin contre la dengue.

6.2. Les mesures de protection : elles diffèrent selon l'épidémiologie des FHV

- celles dites arbovirales : isolement des malades, lutte contre les moustiques vecteurs, lutte contre la transmission nosocomiale de la FHCC.
- celles non arbovirales : lutte contre la transmission nosocomiale de la Fièvre de Lassa, de la Fièvre à virus Ebola et de la Maladie de Marburg

7. Conduite à tenir devant une épidémie de FHV nosocomiales en prenant comme exemple la Maladie à virus Ebola

7.1. Rappel du déroulement d'une épidémie de FHV nosocomiale

- cas initiaux : forêts tropicales humides (contact avec primates non humains : rôle des chasseurs)
- transmission à partir de primates (singes, hommes) et des chauves-souris
- contact inter-humain (transmission inter-familiale)
- amplification dans les Centres de Santé mal équipés : contacts étroits au cours des soins, coutumes locales, rites funéraires

7.2. Prise en charge des cas :

7.2.1. Définition des cas : 3 types de cas

- **cas alerte** : personne ayant présenté une fièvre élevée à début brutal ou morte soudainement ou ayant présenté une hémorragie ou une diarrhée sanglante (dite diarrhée rouge) ou une hématurie,
- **cas suspect** : personne décédée ou vivante ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de Maladie à virus Ebola ou avec un animal mort ou malade, et/ou fébrile et présentant au moins trois des symptômes suivants : céphalées, fatigue, myalgies ou arthralgies, dyspnée, vomissements ou nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, hoquet, ou des saignements inexpliqués,
- **cas probable** : personne présentant des symptômes compatibles avec une FHVE, évalués par un médecin, ou bien une personne décédée présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé. Après les résultats de laboratoire, les cas précédents sont reclassés en «**cas confirmés au laboratoire**» ou «**non-cas**» suivant les résultats positifs ou négatifs.

7.2.2. Prise en charge des malades au Centre d'isolement

Pour couper l'élément hospitalier de la chaîne de transmission (transmission nosocomiale):

7.2.2.1. Isolement des malades (suspects ou probables confirmés) : bâtiment isolé, toilettes isolées, accès aux malades limités au personnel et aux membres de la famille autorisés.

7.2.2.2. Traitement des patients symptomatique par paracétamol, réhydratation orale ou IV (Ringer-lactate), macromolécules, sang. Sont contre-indiqués : AINS, acide acétylsalicylique, anticoagulants oraux, héparine, corticoïdes. Les traitements spécifiques sont expérimentaux, sauf pour la Fièvre de Lassa.

7.2.2.3. Observations des précautions « standard » avec tous les malades : éviter tout contact avec le sang et tous les fluides corporels, la peau et les muqueuses. Pour cela : se laver les mains après tout acte (eau, savon); porter des gants et les changer après chaque acte; porter masques, blouses, lunettes de protection; manipuler aiguilles et tout instrument pointu avec attention; limiter les actes invasifs.

7.2.2.4. Procédés de désinfection : eau de Javel, solution alcoolisée à 70°, ébullition, autoclave détruisent le virus Ebola.

7.2.3. Prise en charge des cas suspects ou probables : mis en Centre d'isolement ou, si refus, à domicile (réduction des risques de transmission à domicile : garde-malade formé aux techniques de base de désinfection et disposant d'une trousse de protection et de désinfection : bassin, gants, blouses, pulvérisateur et eau chlorée).

7.2.4. Prise en charge des contacts

Un contact est une personne n'ayant pas de symptômes, mais ayant été en contact physique avec un cas (ou une personne décédée) ou avec des liquides physiologiques d'un cas (ou d'un décédé) au cours des 3 semaines précédentes. Tout contact est suivi à domicile, surveillé pendant 21 jours après l'exposition à un cas primaire. Un contact devient un cas probable si la température est $> 38,5^{\circ}\text{C}$ (prise de température, 2 fois par jour).

7.2.5. Prise en charge des déchets

- déchets d'activité de soins (aiguilles et autres objets pointus, seringues, tubulures, objets en papier, pansements) : désinfectés à l'eau de Javel à 1/100 pendant 30 mn, séchés, puis brûlés ;
- déchets humains (urines, selles, vomissements) : désinfectés à l'eau de Javel à 1/10, puis jetés dans les latrines;
- tous les déchets sont transportés à l'extérieur et mis dans un incinérateur ou une fosse spécialement aménagée et brûlés à l'essence dans la fosse,.

7.2.6. Prise en charge des cadavres

Les familles ne peuvent pas procéder aux rites mortuaires : ce sont des équipes spéciales qui sont chargées des inhumations. Désinfection du corps à l'eau de Javel à 1/10, sac mortuaire (saupoudré d'hypochlorite de calcium).

7.2.7. Prise en charge des convalescents

Persistence des virus vivants pendant plusieurs semaines et risque de transmission avec le sperme (préservatif ou abstention pendant 3 mois).

7.2.8. Prise en charge en cas d'exposition accidentelle

Piqûre ou contact avec des produits corporels infectieux : tout sujet exposé accidentellement est un sujet contact. Traitement : désinfection à l'alcool si piqûre ; eau, savon, eau de Javel diluée si produits corporels.

Les tableaux V et VI résument les principales caractéristiques des FHV.

Tableau V. Description des FHV : Fièvre Jaune, Dengue hémorragique (DH)

Maladie	Fièvre Faune - 1858	Dengue Hémorragique - 1960
Géographie	Afrique sub-saharienne, Amérique du sud	Asie, Amérique du sud, Caraïbes, Afrique
Incubation	3 - 5 jours	5 - 8 jours
Invasion	Phase rouge	Fièvre, algies, troubles digestifs
Etat (J3)	Rémission Phase jaune (ictère), vomito negro, hémorragies, oligurie Hépatonéphrite hémorragique	Pas de rémission Hémorragies Hépatomégalie ↳ Choc
Evolution	Décès : 10 à 20% Guérison sans séquelles	Décès : 5 à 10% Guérison sans séquelles
Biologie	Protéinurie, cytolyse	Thrombopénie Hémoconcentration
Physiopathologie	?	Facilité immunologique ?
Diagnostic	Anti YF-IgM Isolement du virus PCR	Anti DEN-IgM (DEN-1, 2, 3, 4) Isolement du virus PCR
Traitement	Symptomatique	Symptomatique
Prophylaxie	Vaccination Lutte anti-vectorielle	Lutte anti-vectorielle Vaccination en attente

Tableau VI. Description des FHV : FVR, FHCC, FHSR, Lassa, Marburg et Ebola

Maladie	FVR - 1930	FHCC 1944-1956	FHSR 1913-1951	Lassa- 1969	Marburg-1967	Ebola 1976
Géographie	Afrique de l'est, Mauritanie, Iles du SOOI	Afrique, Asie, Europe	Amérique, Asie, Europe	Afrique de l'ouest	Afrique centrale	Afrique centrale et orientale Afrique de l'ouest
Incubation	3 - 4 j	5 - 12	7 - 15	7 - 17	2-21	2-21
Invasion	fièvre, algies, hyperhémie conjonctivale	fièvre, algies, tr. digestifs, pharyngite	fièvre, algies	fièvre, algies, tr. digestifs, pharyngite, protéinurie	fièvre, algies, tr. digestifs, pharyngite	fièvre, algies, tr. digestifs, pharyngite
Etat	J3 - Rémission ? ictère, hémorragies, oligurie, hépatonéphrite	J3 hémorragies, choc	J3 tr. oculaires hémorragies protéinurie, choc	J7 oedème, hémorragies, néphrite, choc	J5 éruption, hémorragies, hépatonéphrite, choc	J5 éruption, hémorragies, hépatonéphrite, choc
Evolution	décès : 5 - 10% séquelles	30%	5 - 15%	10 - 20%	50-90%	50-90%
	Anti-RVF IgM Isolement du virus	Anti HCCF IgM Isolement du virus	Anti HTN/ PUU IgM Isolement du virus	Anti-Lassa IgM Isolement du virus	Anti MAR/IgM isolement du virus PCR PCR	Anti / EBOLA IgM Isolement du virus PCR TDR

Traitement	Symptomatique	Symptomatique	Symptomatique	Symptomatique. + Ribavirine	Symptomatique	Symptomatique
Diagnostic	Anti-RVF IgM Isolement du virus PCR	Anti HCCF IgM Isolement du virus PCR	Anti HTN/ PUU IgM Isolement du virus PCR	Anti-Lassa IgM Isolement du virus PCR	Anti MAR/IgM isolement du virus PCR	Anti / EBOLA IgM Isolement du virus PCR TDR
Prophylaxie	Lutte antivectorielle	Isolement : cas seconds	?	Isolement : cas seconds	Isolement : cas seconds	Isolement : cas seconds

10. Les FHV chez les voyageurs

Les FHV peuvent être contractées au cours des voyages : Fièvre jaune chez des voyageurs non vaccinés, dengue hémorragique, Fièvre de Lassa.

Deux touristes françaises ont contractés une Fièvre de Crimée-Congo au Sénégal en 2004. Deux touristes, une hollandaise et un américain, ont contracté une Maladie à virus Marburg en 2008 après avoir visité une même grotte en Ouganda (présence de chauves-souris). Deux cas de Fièvre de Lassa ont été décrits en 2009 : un venant du Nigeria, l'autre du Mali, tous deux décédés. Les patients rapatriés, avant que le diagnostic ne soit porté, ont été en contact avec de nombreux voyageurs et avec les personnels de bord pendant leurs transferts.

Références

- Georges A.J., Georges-Courbot M.C. Fièvres hémorragiques virales. Historique et enseignement des quarante dernières années. *Med. Trop.*, 2000, 60, 5-19.
- Georges-Courbot N.C., Leroy E., Zeller H. Ebola : un virus endémique en Afrique centrale. *Med Trop.*, 2002, 62, 295-300.
- Thill M., Tolou H. Fièvre hémorragique à virus Ebola. *Nouvel opus meurtrier. Med. Trop.*, 2004, 64, 331-333.
- Ensemble d'auteurs. Atelier sur les fièvres hémorragiques virales (7-8 septembre 2004 - Institut Pasteur de Paris). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2005, 98, 205-254.
- Georges A.J., Georges-Courbot M.C. Fièvres hémorragiques virales. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier SAS, Paris)*, 8-063-A-10, 2005
- Senior K. Vector-borne threatens Europe. *The Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8, 531-532.
- Penalba C., Galampoix J.M. Fièvres aux Hantavirus. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)*, Maladies infectieuses, 8-063-B-10, 2008.
- Tall A., Sall A.A., Faye I et coll. Deux cas de Fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) contractée au Sénégal en 2004, par des résidentes temporaires. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 159-161.
- OMS. Découverte du virus Ebola Reston chez le porc et chez l'homme, Philippines. *REH*, 2009, 84, 49-50.
- Devignot S., Tolou H., Couissinier-Paris P., Le syndrome de choc de dengue : vers un décryptage de la physio-pathologie. *Méd. Trop.*, 2010, 70, 288-301.
- Leroy E., Baize S., Gonzalez J.P. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 111-121.
- Leparc-Goffart I., Emonet SF. Le virus Lassa, état des lieux. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 541-545.
- OMS. Dengue et dengue hémorragique. *Aide-Mémoire n° 117*. Janvier 2012.
- Dussart P., Cesaire R, Sall A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. *EMC Maladies infectieuses*, 2012;9(2):1-24 [Article 8-062-A-10].
- OMS. Syndrome pulmonaire à hantavirus dans le parc national de Yosemite, Etats-Unis d'Amérique. *REH*, 2012, 87, 345-346.
- OMS. Flambée de fièvre à virus Ebola. Ouganda. *REH*, 2012, 87, 339.
- OMS. Flambée de fièvre à virus Ebola, République démocratique du Congo-mise à jour. *REH*, 2012, 87, 357.
- OMS. Fièvre hémorragique à virus de Marburg. *Aide-mémoire*. Novembre 2012
- OMS. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo. *Aide-mémoire n°208*. Janvier 2013.
- OMS. Fièvre hémorragique à virus Ebola. *Aide-mémoire n°103*. Mars 2014.
- OMS. Maladie à virus Ebola, Afrique de l'Ouest. *REH*, 2014, 89, 205-206.
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L. et coll. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *Preliminary Report. NEJM.*, 2014, April 16, DOI 10-1056/ NETLMoa1404505..

- Rapp C. Epidémie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest : réalités et perspectives. *Med Santé Trop* 2014, 24, 229-231.
- CDC. MMWR Supplements. Estimating the Future Number of Cases in the Ebola Epidemic — Liberia and Sierra Leone, 2014–2015. September 26, 2014 / Vol. 63 / Supplement / No. 3
- Kieny M.P., Evans D.B., Schmets G., Kadandale S. Résilience des systèmes de santé : réflexions sur la crise Ebola en Afrique de l'Ouest. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2014, 93 :850. doi :<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.149278>
- Milleliri J-M. Ebola : une opportunité pour les systèmes de santé. *Méd. Santé Trop.*, 2014, 24, 341-342.
- Ebola, Point d'ancrage. Communications à la SFMC et à la SFMA. Ecole du Val de Grâce, 23 janvier 2015.
- OMS. Maladie à virus Ebola (MVE) en Afrique de l'Ouest : une épidémie hors du commun. *REH*, 2015, 90, 95-96.
- OMS. Rapport de situation sur la flambée de maladie à virus Ebola, 30 septembre 2015.
- Deen GF, Knust B, Broutet N, et al. Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors- preliminary report. *NEJM*, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1511410
- Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, et al. ReEBVO antigen rapid test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):867-74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61042-X. Epub 2015 Jun 25.
- Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015 ; 386:857-866.
- Tapia MD, Sow SO, Lyke KE, et al. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015. pii: S1473-3099(15)00362-X. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00362-X.