

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Autres Fièvres Hémorragiques Virales (Fièvre Crimée-Congo, FHV à Hantavirus, FHV de Marburg) Actualités 2022

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 6/10/2022
www.medecinetropicale.com

La maladie à virus Ebola, la fièvre de Lassa, la fièvre de la vallée du Rift, la dengue et la fièvre jaune font l'objet de cours détaillés séparés.

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 (voir 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. Fièvre hémorragique Crimée-Congo (FHCC)

Anthropo-zoonose, provoquée par un virus (*Nairovirus*) de la famille des Bunyaviridés, transmis par les tiques. Elle est endémique en Afrique, dans les Balkans, au Moyen-Orient et en Asie, dans les pays en deçà du 50^{ème} degré de latitude nord, limite géographique de la principale espèce vectorielle, une tique.

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

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). Les flambées de fièvre hémorragique virale ont un taux de létalité de 10 à 40 %. Dans les pays musulmans, sa survenue est très liée aux fêtes religieuses et à l'Islam, avec le contact homme-animal-tiques. Des sérologies positives ont été rapportées à Madagascar, mais sans cas cliniques signalés.

Les hôtes de la FHCC comprennent un grand nombre d'animaux sauvages et domestiques, parmi lesquels les bovins, les moutons et les chèvres. De nombreux oiseaux sont résistants à l'infection, mais pas les autruches, chez lesquelles une forte prévalence de l'infection est observée dans les zones d'endémie, où elles ont été à l'origine de cas humains (Ex : abattoir d'autruches en Afrique du Sud). La contamination des animaux survient lorsqu'ils sont piqués par des tiques infectées. Le virus se maintient ensuite pendant une semaine environ dans la circulation sanguine, permettant la poursuite du cycle tique-animal-tique lorsqu'une autre tique vient piquer l'animal. Bien que, parmi les tiques, un certain nombre de genres puissent être infectés par le virus de la FHCC, le genre *Hyalomma* est le vecteur principal.

Le virus est transmis à l'homme soit par piqûres de tiques, soit par contact avec le sang ou les tissus d'animaux infectés, pendant ou immédiatement après l'abattage. Les cas humains sont décrits le plus souvent chez des personnes travaillant dans le secteur de l'élevage : exploitants agricoles, employés des abattoirs, vétérinaires. La transmission interhumaine existe par contact direct avec le sang, les sécrétions, les organes ou les liquides biologiques de sujets infectés, mais elle est beaucoup plus rare que dans la maladie à virus Ebola et que dans la fièvre de Lassa. Des infections nosocomiales surviennent en raison d'une mauvaise stérilisation du matériel médical, de la réutilisation des aiguilles... Il s'agit de la seule fièvre hémorragique arbovirale nosocomiale.

La durée d'incubation dépend du mode de contamination : d'un à trois jours avec un maximum de neuf jours, après une piqûre de tique ; de 5 à 6 jours, avec un maximum documenté de 13 jours après contact avec du sang ou des tissus infectés. L'apparition des symptômes est brutale : fièvre, myalgies, vertiges, raideur de nuque, céphalées, photophobie. Parfois sont observés : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, douleurs de gorge, confusion. Au bout de deux à quatre jours, l'agitation peut laisser la place à une somnolence, une dépression, une lassitude. A la palpation, on peut retrouver une hépatomégalie. D'autres signes peuvent être présents : tachycardie, adénopathies, pétéchies, hémorragies.

Il y a en général des signes d'hépatite et les sujets les plus gravement atteints peuvent développer une dégradation rapide de la fonction rénale, une insuffisance hépatique ou pulmonaire soudaine à partir du cinquième jour de maladie. Le décès survient au cours de la deuxième semaine d'évolution par défaillance multiviscérale.

Le traitement est symptomatique de soutien à visée générale. Certains auteurs ont eu recours à la ribavirine (OMS : ribavirine 30 mg/kg en dose de charge, puis 15 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, et enfin 7,5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 6 jours, durée totale de 10 jours), mais en l'absence d'études randomisées, son utilité est controversée.

Il n'existe pas de vaccin animal ou humain. Les recommandations lors des soins dispensés aux patients atteints de FHCC présumée ou confirmée doivent suivre celles qui ont été élaborées par l'OMS pour les fièvres hémorragiques à virus Ebola, Lassa et Marburg.

Des cas de FHCC ont été dépistés en 2022 en Irak où la maladie est connue depuis 1979 (162 cas, 27 décès) et au Mali où la maladie, connue depuis une dizaine d'années est rare (7 décès, nombre de cas inconnu). Un cas a été dépisté en Espagne en juillet 2022 chez un homme piqué par une tique.

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)

Des infections à différents hantavirus ont été signalées dans de nombreuses régions du monde en 2018 et 2019, en particulier en Amérique du Sud :

- Argentine : virus Andes, isolé en 1999 au Chili, responsable d'un syndrome pulmonaire. Il peut se transmettre de personne à personne en cas de contacts rapprochés.

- Panama : virus Chocio, isolé en 1999 au Panama. Cas sans ou avec syndrome pulmonaire.

- Bolivie : virus Rio Mamoré, syndromes pulmonaires.

Une augmentation importante du nombre de cas de fièvre hémorragique avec syndrome rénal a été signalée en Allemagne en 2010 dans le Bade-Wurtemberg (Stuttgart).

Un cas a été dépisté en Chine en 2020 en pleine pandémie de la COVID-19.

Il est dépisté 95 cas en moyenne en France chaque année. Seize cas ont été déclarés dans le Doubs et le Jura en 2021.

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

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

Ce sont des infections par contact inter-humain, notamment lors de transmission inter familiale et inter hospitalière : **ce sont des maladies nosocomiales**. 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 2022

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
2017	Cinq cas en Ouganda en octobre 2017, dont 2 agents de santé, 2 décès
2021	Un cas en Guinée, en juillet, décédé
2022	Deux cas au Ghana, en juillet, décédés

La maladie a été reconnue pour la première fois et baptisée à l'occasion de deux grandes flambées épidémiques survenues simultanément en 1967 en Allemagne (Marburg et Francfort) et en Serbie (Belgrade). Elles étaient liées à des travaux de laboratoire sur des singes verts africains (*Cercopithecus aethiops*) importés d'Ouganda.

Elle est transmise aux humains par les chauves-souris frugivores (*Rousettus aegypticus*, une roussette de la famille des Ptéropodidés) et se propage parmi les humains par contact direct avec les fluides corporels des personnes infectées, les surfaces et les matériaux souillés et dans le cadre des soins donnés aux patients (contacts rapprochés). 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^{ème} 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^{ème} jour (hémorragies massives, choc). Les taux de létalité ont varié de 24 % à 88 % lors des épidémies précédentes, en fonction de la souche virale et de la prise en charge des cas.

Le 8 juillet 2022, le Ghana a confirmé le décès de deux patients dans la région d'Ashanti (sud). C'est la deuxième fois que cette zoonose est détectée en Afrique de l'Ouest. La Guinée a confirmé un seul cas dans une épidémie déclarée terminée le 16 septembre 2021, cinq semaines après la détection du cas initial. De précédentes flambées épidémiques et des cas sporadiques de Marburg en Afrique ont été signalés en Angola, en République démocratique du Congo, au Kenya, en Afrique du Sud et en Ouganda.

Le diagnostic repose sur : titrage immunoenzymatique (ELISA)

- test d'immunocapture des antigènes

- test de séroneutralisation
- RT-PCR
- isolement du virus sur culture cellulaire

Les échantillons prélevés sur les patients présentent un danger biologique extrême et imposent un confinement biologique avec un triple emballage lors de leur transport.

Selon l'OMS, « Il n'existe actuellement pas de vaccin ni de traitement antirétroviral approuvé pour la maladie à virus Marburg. Cependant, des soins de soutien – réhydratation par voie orale ou intraveineuse – et le traitement de certains symptômes spécifiques améliorent la survie des patients. Des anticorps monoclonaux sont en cours de développement et des antirétroviraux, comme le Remdesivir et le Favipiravir qui ont été utilisés dans le cadre d'études cliniques portant sur la maladie à virus Ebola, pourraient également être testés pour la maladie à virus Marburg ou faire l'objet d'un usage compassionnel ou d'un accès élargi ». « En mai 2020, l'Agence européenne du médicament a délivré une autorisation de commercialisation pour les vaccins Zabdeno (Ad26.ZEBOV) et Mvabea (MVA-BN-Filo) contre la maladie à virus Ebola. Le vaccin Mvabea contient un virus connu sous le nom de *Vaccinia Ankara Bavarian Nordic*, qui a été modifié pour produire quatre protéines à partir de l'espèce Ebolavirus Zaïre et trois autres virus du même groupe (*filoviridae*). Il est possible que ce vaccin puisse apporter une protection contre la maladie à virus Marburg, mais son efficacité théorique n'a pas été démontrée dans le cadre d'essais cliniques ».

Selon l'OMS : « Le virus Marburg persiste dans des sites immunoprivilégiés chez certaines personnes qui ont guéri de la maladie. Parmi ces sites figurent les testicules et l'intérieur de l'œil.

- Chez les femmes qui ont été infectées pendant leur grossesse, le virus persiste dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus.
- Chez les femmes qui ont été infectées pendant qu'elles allaitaient, il est possible que le virus persiste dans le lait maternel.

En l'absence de réinfection, une rechute symptomatique chez une personne qui a guéri de la maladie à virus Marburg est un événement rare, même si elle a été documentée. Les raisons qui expliquent ce phénomène ne sont pas encore bien comprises.

La transmission du virus Marburg par du sperme infecté a été documentée jusqu'à sept semaines après la guérison clinique ».

4.2. Maladie à virus Ebola (voir cours spécial)

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 %
Traitement	Symptomatique	Symptomatique	Symptomatique	Symptomatique. + Ribavirine	Symptomatique	Symptomatique
Prophylaxie	Lutte antivectorielle	Isolement : cas seconds	?	Isolement : cas seconds	Isolement : cas seconds	Isolement : cas seconds

Références

- Georges A.J., Georges-Courbot M.C. Fièvres hémorragiques virales. Historique et enseignement des quarante dernières années. *Med. Trop.*, 2000, 60, 5-19.
- 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 threaten Europe. *The Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8, 531-532.
- OMS. Syndrome pulmonaire à hantavirus dans le parc national de Yosemite, Etats-Unis d'Amérique. *REH*, 2012, 87, 345-346.
- OMS. Fièvre hémorragique à virus de Marburg. Aide-mémoire. Novembre 2012
- OMS. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Aide-mémoire n°208. Janvier 2013.
- Bergamo D, Bacon A, Cohen D et al. Case report : Andes Virus Hantavirus pulmonary syndrome in a traveler returning in the United States. Poster abstract session: respiratory infections : miscellaneous. Friday, october 5. 2018.
- Freitas N, Legros V, Cosset F-L. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a growing threat to Europe. *Comptes Rendus, Biologie* 2022; 345: 17-36.