



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 6263](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID%3A6263)

To cite this version :

Monton, Clémence. *Actualité des fièvres hémorragiques virales en France (métropole et DOM-TOM : aspects épidémiologiques et cliniques)*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 132 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ACTUALITÉS DES FIÈVRES HÉMORRAGIQUES VIRALES EN FRANCE (MÉTROPOLE ET DOM-TOM) : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MONTON Clémence
Née, le 23 Mai 1986 à VERNON (27)

Directeur de thèse : M. Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :
M. Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Stéphane BERTAGNOLI
Mme Christelle CAMUS

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

A Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER,

Professeur des Universités,

Praticien hospitalier, service de virologie,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Veillez trouver ici l'expression de nos respectueux hommages.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Stéphane BERTAGNOLI,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie infectieuse,

Qui a accepté avec spontanéité de m'accompagner dans ce travail,

Pour votre efficacité et votre gentillesse,

Veillez trouver ici l'expression de mon entière reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Christelle CAMUS,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie infectieuse,

Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury,

Sincères remerciements.

A mes **parents**, à votre soutien infailible qui m'a permis de me sentir épaulée dans chacun de mes choix, à votre amour pudique (les chiens ne font pas des chats !), à votre dévouement, à l'éducation que vous m'avez offerte, aux valeurs que vous m'avez inculquées,

Au **Ga'**, mon papy inflexible mais débordant de fierté, à la **Jacq'**, à son tempérament de feu et à sa main leste, à votre dévouement sans bornes pour vos petits enfants,

A **Mamie d'Hacqueville**, la seule grand-mère capable de faire une démonstration de grand-écart à 75 ans, au **Papy d'Hacqueville** doux et cultivé de mon souvenir de petite fille,

A **Mélanie**, nénéte, ma grande sœur, à notre complicité parfois bruyante, je n'aurai pas pu souhaiter meilleure personne auprès de qui grandir,

A **Benoît**, mon frérot, merci d'avoir supporté ta sale gosse de petite sœur, je te souhaite le meilleur,

A **Tata Coco**, la Bezotte, pour m'avoir soutenue à travers les âges (surtout le plus ingrat), avec beaucoup de compréhension et d'intérêt,

A **JP**, parti trop violemment et beaucoup trop tôt. Tes yeux rieurs nous manquent beaucoup,

A tous mes cousins-cousines d'Hacqueville : **Kro, Juju, Stéphan, Morgane, Maeve, Gauthier, Renaud, Célia, Emilie**, à nos match de foot improvisés le dimanche après midi chez Mamie,

A mes cousins-cousines « de l'autre côté » : **Nillaume le Gnome, Apo, Amandine**, à nos vacances à Portète d'Aspète,

A mes **oncles et tantes**, à mon **parrain**, à ma **marraine**, à toute ma **famille**.

A la Clinique Saint Jacques, à **Valérie** et à **David**, à la confiance que vous m'avez accordée,

A tous les **vétérinaires** qui m'ont accueilli, à l'occasion d'un stage ou d'un rempla ; à **Manue**, à ta gentillesse et à ta simplicité.

A **Aliette**, pour m'avoir choisie comme témoin de mariage, à toutes nos discussions de prépubères dans le bus nous ramenant du lycée, au groupe que l'on fantasmait, aux Templiers et à sa serveuse qui nous faisait l'affront de même pas connaître notre nom...A l'adolescence que l'on a traversé côte à côte, à ta singularité, à notre amitié,

A **Camille**, à tes grands yeux bleus de petite fille et à ta maturité, à tous nos camps d'été, à toute ta tribu,

A **Soso**, à ta gentillesse, ta fraîcheur, à ton bourrelet du pouce, à nos voyages à Disney.

A tous mes amis de **prépa**, à vous qui avez fait en sorte que je repense à cette période de ma vie avec nostalgie,

A **Chouba**, parce grâce à toi, j'ai compris qu'aller s'enfermer dix jours dans un couvent pour réviser le concours pouvait être l'idée du siècle, à ton excentricité,

A mes chers **co-collés**,

A **Vincent**, à **Alex**, à **Myriam**, à notre voyage au Maroc.

A **Laurette**, ma Blondie, à ta singularité, à la qualité de ton écoute, à ton côté artiste-bobo-avec l'épaule-à-l'air-et-le-ukulélé-à-la-main, aux récits de tes péripéties au volant de Brenda dans ton pays de marginaux mangeurs de bio et fumeurs de oinj', à Dudu et son Brandon, à ta force de caractère que j'admire tant, à tout ce que tu m'as apporté,

A **Marie**, à ta manie de sortir des mots dont personne n'a jamais entendu parler (non mais tu peux me le dire maintenant, « Pirouli », tu l'as inventé...), à ta gentillesse légendaire et universellement reconnue, à ton Mimi (qui a bien fini par s'asseoir), à ta Punto moteur V6, à ton naturel, à notre complicité, à notre amitié sincère,

A **Popo**, ma quasi-coloc', ma petite allergique aux anti-histaminiques, à ta douceur, ta générosité, à ton intelligence ; tu es ma valeur sûre, merci pour ta présence cette année,

A **Mathieu**, à ta débrouillardise et à ton sens des affaires qui ont permis de meubler une maison en une année sans (presque) jamais rien acheter ; à tes habitudes de pépé, à tes gentilles taquineries quotidiennes à mon égard mais « à dessein », à tes goûts musicaux de crotte, à Chauneuh Poule ; au courage dont tu as fait preuve cette année ; aux futures prises de bec mèèèdecin vs chirurgien qui ne vont pas manquer l'an prochain, et à tous les films d'horreur que tu me forceras à regarder, à notre amitié,

A **Claire** dite « **Tête d'Oeuf** », à ta spontanéité et ta fraîcheur, à ton côté (parfois) enfantin, à ta bonne humeur permanente, aux gâteaux de semaine d'Urgences que j'ai plaisir à te préparer, à nos Top Chef, Cauchemar en Cuisine, Le Chef en France regardés même en replay - au grand désespoir de certains -, aux cervicales que tu as bien failli me briser, à la mique de Mamie Jeanno, au plaisir d'entendre mon nom résonner dès que je passe la porte d'entrée,

A **Vincent** dit « **El Typo** », à notre propension à regarder des émissions traitant de gros nains manchots jusqu'à l'indigestion, à nos « des scotchs en veux tu en voilà Men-mence », à notre tour du monde en bâton de surimi mis bout à bout que nous avons sans doute bouclé à deux, à ton humour, à toutes les bêtises que tu peux débiter et qui me font invariablement rigoler, à ton chauvinisme de Ciotaden,

A **vous trois**, mes colocataires adorés, à notre patois grolocais, à nos apéros terrasseS rhum 'nadine sur un air de reggae, à notre voilier de jardin - bien encombrant mais moins cher que gratuit -, à cette belle année passée à vos côtés.

A **Manon**, à ton rire communicatif, à ta personnalité lumineuse, à ton côté « je mets du raisin sec dans la salade », à nos fous-rires sonores, à nos voyages d'aventurières avec du poil aux pattes, les meilleurs ; aux histoires à la mords-moi-le-nœud qui ne peuvent de toute façon arriver qu'à toi, à tes deux cochons d'amour ouai ouai,

A **Pauchline**, ma Sis', à ton caractère de feu, à ton côté entier, pour avoir été ma jumelle de l'ENVT,

A **Marion**, ma quenelle, à ta connerie, à nos danses et à nos transes sur Janis Joplin, n'oublie pas de « keeper on the sunny side of life »...

A **Gromain**, à nos cafés-marchés de la cité l'an dernier, à nos vanes, à ta répartie, à notre complicité ; tu m'as beaucoup manqué cette année,

A **Mo**, ma collègue rouge d'en face, à ton côté punk mais paradoxalement à tes T-shirts Mon Petit Poney ; merci pour cette année,

A **Val**, à ta singularité, à ta créativité « oogysistique », à ta frange de petit lutin, à ton côté psychorigide de la ponctuation, à tes conseils toujours avisés,

A **Anguélik-guélik**, à ton franc parler, à ton auto dérision, « la veeentouuuuuse » !

A **Hélène**, à ce que tu as su m'apporter, à ton Gaston,

A **Tom**, mon petit blond ; à **Ben**, mon grand brun, aux maffés qu'on a pu partager,

A **Lulu** l'Américain, à ton côté extravagant, j'admire ta force de caractère et ta détermination, qui t'ont mené là où tu voulais,

A **Audrey**, à **Krokette**, à ces bons moments passés en votre compagnie,

A **Gueyd'**, à nos « Njüt », à ta plancha, à ton interprétation bluffante d'une certaine chanson de Félix Gray, à ton sale caractère de Marseillais,

A **Fixou**, qui est bien trop filou, à ton blaguer, « nan mais c'est dingue, t'es son portrait craché ! »,

A **Pinpin**, à ta grande gueule et à ton grand cœur,

A tous les **internes** (Elise fonfon, Aline, Caro, Elo, la Pin-pince...) et **assimilés** (Michou frisé...), à tous mes **CC** (Iban, Thomas D, Julie D, Marina, Lucia, Thomas L, Camille, Candice, Sandra, Chloé S...), que j'ai eu plaisir à côtoyer,

A mes **copromos**,

A tous mes petits poulots : **Zbim's**, **Maharrles**, **Chôle**, **Moullée**, **Gus**, **Bla**, et tous les autres.

A **Juju**, à ton immense disponibilité, à tout ce que tu m'as appris cette année ; à nos bonnes pauses clopes au bureau, dans le bureau, ou à ton bureau ; à ton air heureux sur ta bicyclette, à ton humour. Merci de m'avoir si joliment recommandé, c'est une chance pour nous que tu aies décidé de débarquer à Toulouse cette année.. Je croise les doigts pour que ton projet aboutisse, tu le mérites,

A **Gazou**, ma doc', à ton retour transitoire à Toulouse, à toutes les boulettes que tu fais et qui nous font rire, à ton chien adepte de la poudre hyperprotéinée, à ton Jacs', à ta spontanéité, à ton caractère bien trempé,

A **Paps'** Butterfly Myteeth, à nos défilés de mode sauvages, à ta bonne humeur, à ta gentillesse, « yololéhihouuuu », à ton petit Canari et à sa raie,

A **Miloute**, pour m'avoir si justement conseillé,

A toute l'équipe de **Médecine** qui m'a si naturellement et gentiment accueilli cette année ; au Service, qui restera ma deuxième maison l'année qui vient, et à sa machine à café à grains,

A **Marina**, la meilleure des ASV ; à **Nath'**, mon fournisseur officiel de chatons,

Aux **Blattes' Eyes**, le (mythique) groupe de musique le plus rapidement dissolu de l'ENVT,

A **Mormino** et à sa grosse rondello, le plus graaand chat du monde,

A **Crotte de Nez** la Crotte de Nez, qui s'est fait taper sur la tête avec un sac,

A **Groden** et son languo infernal,

A **Grimo El Gato del Diablo**, la p'tite trisomique,

A **Grossette**, **Grouillotte**, **Pins' le Roquet**, **Babino**,

A ma regrettée **Cacahuète Bobette Sevrans**,

A **Lilihu**, à **Nounou Ier** et **IInd**.

A mon fidèle **Carhartt** tout tâché.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES	21
1. DEFINITION	21
2. HISTORIQUE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE, IMPORTANCE	21
A. <u>Historique</u>	21
B. <u>Répartition géographique</u>	23
1. <i>Dans le monde</i>	23
2. <i>En France métropolitaine et DOM-TOM</i>	27
3. <i>Importance</i>	28
3. CLASSIFICATION	28
A. <u>Selon les familles de virus</u>	28
B. <u>Selon les modes de transmission</u>	29
4. DOMINANTES PATHOLOGIQUES	32
DEUXIEME PARTIE : ETUDE SPECIFIQUE DES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES EN FRANCE (AGENTS ETIOLOGIQUES, EPIDEMIOLOGIE)	34
1. ETUDE DES AGENTS ETIOLOGIQUES.....	34
A. <u>Flavivirus</u>	34
1. <i>Structure physico-chimique et génome</i>	35
2. <i>Cycle viral</i>	36
3. <i>Variabilité génétique : le cas du virus de la dengue</i>	39

B. <u>Bunyaviridae</u>	39
1. <i>Structure physico-chimique et génome</i>	40
2. <i>Cycle viral</i>	42
2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	46
A. <u>Epidémiologie descriptive</u>	46
1. <i>La fièvre hémorragique de Crimée Congo</i>	46
2. <i>La fièvre jaune</i>	47
3. <i>La fièvre de la vallée du Rift</i>	48
a. Evolution spatio-temporelle et historique des grandes épidémies	48
b. Situation et répartition géographique actuelle.....	50
4. <i>La dengue</i>	51
a. La situation en France métropolitaine	52
• Cas importés	52
• Cas autochtones	54
b. La situation en Outre Mer.....	56
• Amériques : Départements Français d’Outre Mer (DFA)	56
○ Evolution de la dengue dans les Amériques et la zone Caraïbe	56
○ Situation épidémiologique de la dengue aux Antilles.....	58
▪ Epidémiologie de la dengue	58
✓ Les périodes endémiques ou inter-épidémiques.....	58
✓ Les périodes épidémique	58
○ Situation épidémiologique de la dengue en Guyane.....	61
• Pacifique Sud : Polynésie française, Nouvelle Calédonie	63
• Océan indien : Mayotte et la Réunion	64
5. <i>La fièvre hémorragique avec syndrome rénal</i>	64
a. Répartition dans l’espace.....	64
b. Répartition dans le temps	67
• Incidence annuelle	67
• Incidence mensuelle.....	68
• Populations concernées.....	68

B. <u>Epidémiologie analytique</u>	70
1. <i>Les vecteurs et réservoirs</i>	71
a. Arbovirus	71
• La dengue	72
• La fièvre jaune	74
• La fièvre de la vallée du Rift	74
• La fièvre hémorragique de Crimée Congo	76
b. Agents non arbovirus : <i>Hantavirus</i>	76
2. <i>Les modalités de transmission</i>	79
a. Arbovirus	79
• Transmission primaire	79
- Vectorielle	79
- Transmission de l'animal à l'Homme	79
- Par exposition aux matières virulentes provenant d'un animal infecté virémique	80
- Source alimentaire	81
• Transmission secondaire interhumaine directe	81
b. <i>Hantavirus</i>	82
• Transmission primaire à partir du réservoir	82
- Par aérosols	82
- Par contact avec le rongeur	82
- Par voie cutanée et alimentaire	83
• Transmission primaire avec un animal malade non réservoir	83
• Transmission secondaire interhumaine directe	83
3. <i>Les cycles de transmission</i>	83
a. Arbovirus	83
• La dengue	83
• La fièvre jaune	85
• La fièvre de la vallée du Rift	86
• La fièvre hémorragique de Crimée Congo	88
b. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal	89

TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE DES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES EN FRANCE	90
1. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	90
A. <u>La dengue</u>	90
B. <u>La fièvre jaune</u>	98
C. <u>La fièvre de la vallée du Rift</u>	101
D. <u>La fièvre hémorragique de Crimée Congo</u>	104
E. <u>La fièvre hémorragique avec syndrome rénal</u>	106
2. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	109
A. <u>Techniques directes</u>	109
1. <i>Mise en évidence de l'agent infectieux et microscopie</i>	109
2. <i>Mise en évidence d'une partie de l'agent pathogène (antigène)</i>	110
3. <i>Détection du génome par amplification génique</i>	111
B. <u>Techniques indirectes</u>	112
3. TRAITEMENT	114
A. <u>La dengue</u>	114
B. <u>La fièvre jaune</u>	115
C. <u>La fièvre de la vallée du Rift</u>	116
D. <u>La fièvre hémorragique de Crimée Congo</u>	116
E. <u>La fièvre hémorragique avec syndrome rénal</u>	116
CONCLUSION	118
BIBLIOGRAPHIE	122

TABLE DES ILLUSTRATIONS

A. TABLE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des épidémies à virus Ebola et Marburg	25
Figure 2. Epidémies et séroprévalence du virus Lassa en Afrique de l’Ouest jusqu’en 2007 .	26
Figure 3. <i>Flavivirus</i> : organisation structurale du virion.....	35
Figure 4. Cycle réplicatif des <i>Flavivirus</i> dans la cellule hôte	37
Figure 5. Organisation structurale des <i>Bunyaviridae</i>	40
Figure 6. Transcription et réplication des <i>Bunyaviridae</i>	43
Figure 7. Résumé des étapes de réplication des <i>Bunyaviridae</i> dans la cellule hôte.....	45
Figure 8. Répartition de la fièvre hémorragique Crimée–Congo dans le monde.....	46
Figure 9. Répartition de la fièvre jaune dans le monde.....	47
Figure 10. Fièvre de la vallée du Rift : distribution, épidémies et expansion	48
Figure 11. Carte de distribution géographique de la FVR pour la fin d'année 2011	50
Figure 12. Zones à risque de transmission de la dengue en 2010	51
Figure 13. Zone d’acquisition pour 148 cas de dengue importée et renseignés pour la provenance, France métropolitaine, juillet 2002–juin 2005.....	52
Figure 14. Nombre de cas de dengue d’importation diagnostiqués par mois, France métropolitaine et cas suspects en Martinique en 2001–2006.....	53
Figure 15. Evolution de la zone colonisée par <i>Aedes albopictus</i> en France continentale entre 2004 et 2011	55
Figure 16. Surveillance épidémiologique mensuelle des cas de dengue biologiquement confirmés, Martinique, 1995-2010.....	59
Figure 17. Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Martinique, 1995-2010.....	60
Figure 18. Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guadeloupe, 2005-2010.....	61
Figure 19. Surveillance des cas de dengue biologiquement confirmés et des sérotypes, Guyane, 1995-2010	62
Figure 20. Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guyane Française, 1991-2010.....	62

Figure 21. Distribution des cas de FHSR (France, Belgique, Pays Bas, Allemagne, Luxembourg) en 2005 (incidence : cas pour 100 000 habitants)	65
Figure 22. Répartition par région des cas de FHSR détectés en France en 2005.....	66
Figure 23. Répartition par région des cas de FHSR détectés en France en 2007.....	66
Figure 24. Répartition de l'incidence des infections à <i>Hantavirus</i> par département de résidence (2005-2010).....	66
Figure 25. <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i>	73
Figure 26. <i>Haemogogus</i>	74
Figure 27. Le campagnol roussâtre (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	77
Figure 28. Cycle de transmission du virus de la dengue	84
Figure 29. Chronologie de l'infection, par le virus de la dengue, du moustique et de l'Homme, de l'incubation et de la virémie chez l'Homme	84
Figure 30. Les cycles de transmission du virus de la fièvre jaune	86
Figure 31. Cycle de transmission de la FVR.....	87
Figure 32. Cycle de transmission de la FHCC	88
Figure 33. Cycle de transmission du virus Puumala	89
Figure 34. Classification de la dengue et niveaux de gravité.....	92
Figure 35. Dengue grave : les facteurs de risque	98
Figure 36. Principaux évènements physiopathologiques de la fièvre jaune.....	100
Figure 37. Les différentes formes cliniques de la FVR.....	103
Figure 38. Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par DENV. Cas d'une infection primaire	113
Figure 39. Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par DENV. Cas d'une infection secondaire par un sérotype viral hétérologue	114

B. TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition géographique des différents virus responsables de FHV	24
Tableau 2. Classification des virus responsables de FHV selon leur famille	29
Tableau 3. Classification des virus responsables de FHV selon leur mode de transmission...	31
Tableau 4. <i>Bunyaviridae</i> : protéines virales	41
Tableau 5. Nombre de cas d'infection à <i>Hantavirus</i> identifiés par le CNR de 2005 au 5 août 2010	67
Tableau 6. Familles, vecteurs, réservoirs, et aperçu de l'épidémiologie des quatre arbovirus responsables de FHV en France	71
Tableau 7. Sensibilité de l'Homme et des animaux au VFVR.....	75
Tableau 8. Bilan des formes épidémiologiques de la FVR chez les animaux	80
Tableau 9. Manifestations cliniques et biologiques de la dengue importée (219 cas)	93

TABLE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFFSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Ag : Antigène

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CNR : Centre National de Référence

DENV : Virus de la dengue

DOM-TOM : Départements et Territoires d'Outre Mer

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

FAO : *Food and Agriculture Organisation*

FH : Fièvre hémorragique

FHCC : Fièvre hémorragique de Crimée Congo

FHSR : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

FHV : Fièvre hémorragique virale

FJ : Fièvre jaune

FVR : Fièvre de la vallée du Rift

Ig : Immunoglobuline

NC : Nucléocapside

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RNP : Ribonucléoprotéine

VFVR : Virus de la fièvre de la vallée du Rift

INTRODUCTION

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) font partie des maladies les plus connues du grand public. Elles regroupent une douzaine d'infections qui associent à une fièvre généralement élevée des signes hémorragiques d'intensité variable avec un taux de létalité parfois important. Les virus responsables appartiennent à différentes familles dont les *Flaviviridae* (dengue, fièvre jaune, Omsk, Kyasanur, Alkhurma) et les *Bunyaviridae* (fièvre de Crimée-Congo, fièvre de la vallée du Rift), transmis par des moustiques ou des tiques ; les *Arenaviridae* (Lassa, Junin,...) et les *Hantavirus*, transmis par les rongeurs ; et les *Filoviridae* (Ebola, Marburg) pour lesquels le(s) réservoir(s) naturel(s) reste(nt) mal connu(s).

Des virus comme Ebola ou Marburg ont la réputation d'être excessivement contagieux et de tuer la plupart des victimes dans des circonstances dramatiques. Pourtant seuls 2400 cas environ dont près de 1800 décès dus à Ebola ou à Marburg ont été rapportés depuis 40 ans (découverts à la fin des années 60), alors que la majorité des cas de FHV dans le monde sont dus aux *Hantavirus* (2 millions de cas estimés par an dans le monde, plus de 7 000 décès), au virus Lassa (350 000 cas estimés par an dont 3 500 décès en Afrique de l'Ouest), au virus de la fièvre jaune (200 000 cas estimés par an, 4 000 décès en Afrique et en Amérique du Sud) et à celui de la dengue (500 000 cas de dengue grave estimés par an, 12 000 décès).

Certaines FHV sont connues depuis des siècles, mais la majorité ont émergé plus récemment soit à cause de leur nouveau potentiel épidémique soit parce qu'elles ont été nouvellement identifiées. La confirmation de l'étiologie virale est guidée par le contexte épidémiologique en parallèle de la recherche d'autres agents microbiens ou parasitaires à l'origine de syndromes fébriles hémorragiques. Les traitements antiviraux restent très limités (ribavirine pour les *Arenavirus* et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo). En cas de suspicion d'agents de classe 4, une procédure spécifique pour l'expédition des échantillons doit être appliquée.

Dans cet exposé, nous dresserons un état des lieux des fièvres hémorragiques virales actuellement ou récemment rencontrées en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires d'Outre Mer (DOM-TOM). Seules deux familles virales sont incriminées : celle des *Flaviviridae* et celle des *Bunyaviridae*.

En métropole, la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*) sévit sous forme endémique dans le Nord Est. Deux cas de dengue (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) autochtone ont été mis en évidence en 2010, alors que seuls des cas importés avaient été rapportés jusqu'alors. Un cas de fièvre hémorragique de Crimée Congo (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*) importée a été diagnostiqué en 2004. La dengue est hyper-endémique dans les Départements Français d'Amérique, endémo-épidémique dans le Pacifique Sud (Polynésie Française, ...), et circule à bas bruit dans l'Océan Indien (La Réunion, Mayotte...). Une circulation autochtone de virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Bunyaviridae*, *Phlébovirus*) a été objectivée à Mayotte depuis 2006. En ce qui concerne la fièvre jaune (*Flaviviridae*, *Flavivirus*), un seul cas a été notifié en Guyane en 1998.

Nous évoquerons, à travers l'épidémiologie analytique, les différents réservoirs et les vecteurs (dans le cas des arbovirus) des agents de FHV, ainsi que les diverses modalités de transmission. Une dernière partie se concentrera sur l'étude clinique des FHV en France. Nous verrons que si la fièvre est le dénominateur commun, les symptômes hémorragiques peuvent manquer ou être très discrets.

Les formes cliniques peuvent différer selon l'étiologie. Parfois bénignes, les fièvres hémorragiques virales sont des maladies émergentes ou ré-émergentes pouvant potentiellement se révéler hautement létales lors de formes graves (hémorragies massives, choc...), ce qui est notamment le cas de pour la dengue en Outre Mer.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES

1. DEFINITION

Le terme de fièvre hémorragique virale (FHV) désigne plusieurs infections virales ayant comme caractéristique commune constante une fièvre au cours de laquelle un syndrome hémorragique peut être observé avec une fréquence variable.

A l'inverse de ce que l'on observe pour les étiologies non virales, on a affaire ici à des maladies qui affectent normalement essentiellement l'animal et pour lesquelles l'Homme est un hôte accidentel : on parle de zoonoses. Elles ont été définies en 1959 par l'Organisation Mondiale de la Santé comme des maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'Homme et réciproquement.

Bien que les FHV soient toutes provoquées par des virus à acide ribonucléique (ARN) enveloppés, elles forment un groupe de maladies hétérogènes sur le plan virologique, épidémiologique, clinique et évolutif.

A la lumière des connaissances des dernières années, on a pu distinguer des maladies émergentes (dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie) et des maladies ré-émergentes (qui ont déjà été émergentes et qui le redeviennent) (Tomas, 2003). Les maladies ré-émergentes peuvent revêtir une forme clinique plus alarmante.

2. HISTORIQUE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE, IMPORTANCE

A. Historique

Les tableaux cliniques s'accompagnant d'hémorragies parfois majeures sont connus depuis la plus haute antiquité. On savait que les grandes épidémies de peste s'accompagnaient d'un grand nombre de décès par hémorragies. On connaissait les évolutions hémorragiques de certains syndromes, sans doute infectieux (car accompagnés de fièvre), graves,

reconnaissables par des praticiens exercés, même si on n'en connaissait pas encore clairement les agents (paludisme, septicémies, hépatites graves, etc.). On avait identifié des syndromes hémorragiques post accouchements ou post abortum, associés à *Clostridium perfringens*. On connaissait aussi le rôle délétère de certains végétaux et des venins de serpents, tant en Afrique qu'en Asie, générant des troubles de type neurologiques, mais aussi des diathèses hémorragiques.

Il a cependant fallu attendre le début du vingtième siècle pour que les virus soient intégrés au registre des étiologies à l'origine de syndromes hémorragiques accompagnés de fièvre, venant ainsi compléter les causes bactériennes, parasitaires, ou encore métaboliques (incluant les envenimations).

C'est au Sénégal en 1927, au cours d'une épidémie qui frappa plusieurs villes simultanément, que fut isolé pour la première fois, à l'Institut Pasteur de Dakar, le virus de la fièvre jaune (Mathis, 1928).

L'origine virale possible de certains tableaux hémorragiques tropicaux était ainsi démontrée. Le virus de la fièvre de la vallée du Rift a été découvert au Kenya en 1931 et décrit comme un virus nouveau, on dirait aujourd'hui « émergent » : lui aussi génère des syndromes fébriles hémorragiques dont le contexte épidémiologique objective des similitudes avec le virus de la fièvre jaune (Daubney, 1931).

Au fur et à mesure que les moyens de diagnostic virologique se sont développés, on a décrit, puis classé, différents autres virus responsables de tableaux cliniques qui pouvaient tous comporter des manifestations hémorragiques.

B. Répartition géographique

1. Dans le monde

Les fièvres hémorragiques les plus graves et les plus connues sont issues du continent africain, mais certaines, hors les cas importés, sont également présentes en Asie et en Europe.

Ainsi, la fièvre jaune est surtout présente sur le continent africain (95% des cas) et encore absente en Asie.

La dengue est endémique et continue de s'étendre en zone intertropicale à partir du foyer du Sud Est asiatique.

Les cas de fièvre Ebola et Marburg ont une origine africaine (figure 1).

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal est endémique en Asie et en Europe, notamment dans le Nord Est de la France.

Si la dengue est cosmopolite, les autres fièvres hémorragiques ont une distribution géographique limitée aux zones adaptées aux vecteurs ou réservoirs spécifiques et aux hôtes intermédiaires (tableau 1).

Genre	Virus	Répartition géographique
<i>Flavivirus</i>	Amaril	Afrique 95% Amérique Aucun cas recensé en Asie
	Dengue	Toute la zone tropicale Emergence en Amérique Latine
<i>Phlébovirus</i>	Fièvre de la vallée du Rift	Afrique Noire Emergence au Yémen et Arabie Saoudite Emergence dans l'Océan Indien
<i>Nairovirus</i>	Fièvre hémorragique de Crimée Congo	Crimée, République Démocratique du Congo (ex-Zaïre), cas en Ouzbékistan, Kosovo (2001), Turquie
<i>Hantavirus</i>	Hantaan, Puumala, Séoul	Ubiquitaires, fréquence supérieure en zone tempérée
<i>Arénavirus</i>	Lassa	Afrique de l'Ouest (Guinée, Sierra Leone, Libéria, Nigeria) (figure 1)
	Junin, Machupo Guanarito, Sabia	Amérique du Sud
<i>Filovirus</i>	Marburg	Cas d'importation à Marburg et Francfort (Allemagne), Belgrade (ex-Yougoslavie) à partir de singes d'Ouganda ; foyers en Afrique Centrale et de l'Est (figure 2)
	Ebola	Afrique Centrale et de l'Est (à partir Sud Soudan, et République Démocratique du Congo (ex-Zaïre)) (figure 2)

Tableau 1. Répartition géographique des différents virus responsables de FHV

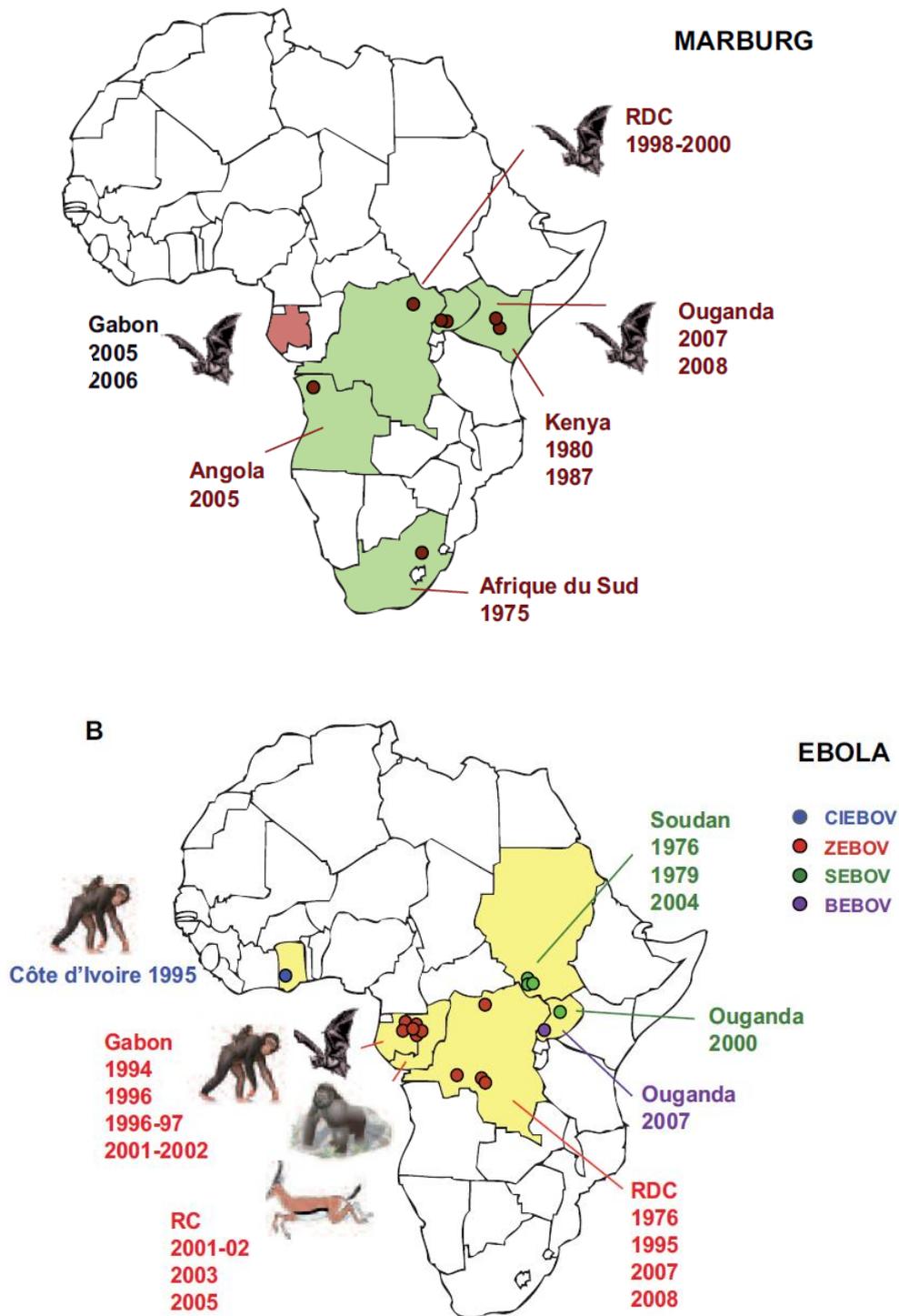


Fig. 1. Répartition des épidémies à virus Ebola et Marburg

Les pays touchés par les épidémies de Marburg sont en vert, ceux touchés par les épidémies d’Ebola en jaune.

Les noms des pays et les années des épidémies de Marburg sont en marron, ceux de l’espèce Zaïre du virus Ebola (ZEBOV) en rouge, de l’espèce Côte d’Ivoire (CIEBOV) en bleu, de l’espèce Soudan (SEBOV) en vert et ceux de l’espèce Bundibugyo (BEBOV) en violet. Des animaux sont schématisés à côté des pays où des mortalités attribuées au virus Ebola ont été mises en évidence. De même, les chauves-souris ont été représentées à côté des pays où des séquences virales ont été détectées chez plusieurs spécimens (RC : République du Congo,

RDC : République Démocratique du Congo (ex-Zaïre)) (Leroy, 2011)

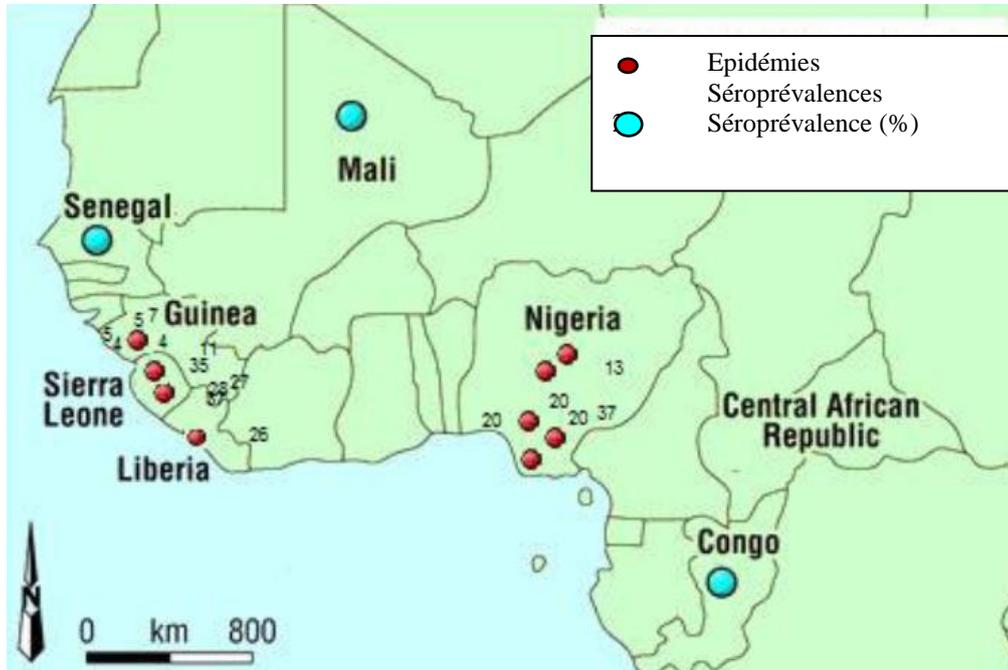


Fig. 2. Epidémies et séroprévalence du virus Lassa en Afrique de l'Ouest jusqu'en 2007

Des études ont retrouvé des anticorps chez l'Homme dans une zone large s'étendant du Sénégal à l'Ouest, au Mali et au Burkina Faso au Nord, à la Centrafrique à l'Est et au Congo au Sud. On observe cependant deux grandes zones endémiques où des épidémies sont régulièrement rapportées : le Nigeria à l'Est, la Guinée, le Sierra Leone et le Libéria à l'Ouest. Entre ces deux zones, seuls des cas isolés sont rapportés (INVS, 2012)

2. En France métropolitaine et DOM-TOM

Jusqu'à il y a peu, à l'exception d'hantavirus responsables de fièvre hémorragique avec syndrome rénal présents dans le Nord Est de la France, les cas de FHV observés en France métropolitaine correspondaient uniquement à des cas d'importation, la maladie importée étant définie comme une maladie introduite dans un pays ou une région différente de celui ou celle où elle a été contractée, s'opposant ainsi au cas autochtone.

La fièvre hémorragique de Crimée Congo fut notamment le premier cas de fièvre hémorragique arbovirale à avoir été importée en métropole, en novembre 2004 (Jaureguiberry, 2005).

En Septembre 2010, deux cas de dengue autochtone ont été diagnostiqués en France métropolitaine (Nice), zone non endémique, pour la première fois (La Ruche, 2010). La transmission a été officiellement interrompue un mois et demi plus tard.

La situation dans les DOM-TOM est différente du fait qu'ils possèdent une proximité géographique et climatique parfois étroite avec des zones présentant une situation épidémiologique à risque.

L'infection par le virus de la dengue présente des profils épidémiologiques très variés selon le territoire français considéré : le virus est hyper-endémique dans les Départements Français d'Amérique (DFA), il menace d'émerger ou de ré-émerger dans les zones où des vecteurs compétents sont présents (territoires de l'Océan Indien et Sud-Est de la France), tandis que le risque paraît nul à ce stade hors situation de risque ponctuel sur le reste du territoire métropolitain.

La Guyane Française a connu en 1998 le premier cas de fièvre jaune décrit depuis 1902 (Héraud, 1999). Enfin, une première circulation autochtone du virus de la fièvre de la vallée du Rift a été reconnue à Mayotte en 2007-2008 (Sissoko, 2009).

L'évolution des limites géographiques dépend de plusieurs facteurs qui influent sur le biotope des vecteurs ou des animaux réservoirs et qui sont liées à des facteurs humains ou climatiques, favorisant l'émergence ou la ré-émergence des virus.

3. Importance

Les flambées de fièvres hémorragiques virales sont une menace pour les services de santé publique en raison de leur potentiel épidémique et des difficultés dans leur traitement et leur prévention. Elles constituent des Urgences de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI) qui relèvent du nouveau règlement sanitaire international adopté en mai 2005 par l'Assemblée Mondiale de la Santé.

3. CLASSIFICATION

Plusieurs classifications peuvent être établies selon les familles des virus et leur genre, ou encore selon leurs modes de transmission.

A. Selon les familles de virus

Quatre familles sont représentées : *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae*, et *Filoviridae*.

Famille	Genre	Virus	Fièvre hémorragique	Vecteurs et réservoirs animaux
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Amaril Dengue Omsk	Fièvre jaune Dengues Fièvre hémorragique d'Omsk	Moustiques Moustiques Tiques
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Phlébovirus</i>	Rift Valley	Fièvre de la vallée du Rift	Moustiques
	<i>Nairovirus</i>	Crimée Congo	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Tiques
	<i>Hantavirus</i>	Hantaan Puumala Sin Nombre	Fièvre hémorragique avec Syndrome Rénal Fièvre hémorragique avec Syndrome Rénal Syndrome pulmonaire à Hantavirus	Rongeurs Rongeurs Rongeurs
<i>Arenaviridae</i>	<i>Arénavirus</i>	Junin Machupo Guanarito Sabia Lassa	Fièvre hémorragique d'Argentine Fièvre hémorragique de Bolivie Fièvre hémorragique du Venezuela Fièvre hémorragique du Brésil Fièvre de Lassa	Rongeurs Rongeurs Rongeurs Inconnu Rongeurs
<i>Filoviridae</i>	<i>Filovirus</i>	Marburg Ebola	Maladie de Marburg Maladie d'Ebola	Inconnu Inconnu

Tableau 2. Classification des virus responsables de FHV selon leur famille

B. Selon les modes de transmission

Les fièvres hémorragiques virales sont souvent classées selon leur mode de transmission. On distingue les arboviroses et les fièvres hémorragiques non transmises par un vecteur.

La définition des arbovirus (de « *arthropod borne virus* ») est une définition épidémiologique fondée sur leur transmission biologique assurée par certains arthropodes hématophages, vecteurs. Les arbovirus, qui ont en commun un mécanisme de transmission, possèdent des

propriétés physico-chimiques diverses et correspondent à plusieurs groupes de la classification virale.

Selon la définition de l'OMS établie en 1985, les arbovirus se maintiennent dans la nature essentiellement ou en grande partie grâce à la transmission biologique entre hôtes vertébrés sensibles par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages, ou par transmission ovarienne ou potentiellement vénérienne chez ceux-ci.

Ces virus se multiplient et provoquent une virémie chez les vertébrés, prolifèrent dans les tissus des arthropodes et sont transmis à de nouveaux vertébrés par les piqûres des arthropodes après une période d'incubation extrinsèque.

Dans les infections non arbovirales il n'existe pas de vecteurs mais un animal réservoir.

Un virus transmis par les rongeurs se maintient dans la nature par transmission directe intraspécifique et/ou interspécifique, de rongeur à rongeur sans participation d'arthropodes vecteurs.

L'infection virale est généralement chronique au moins dans une partie de la population de rongeurs et la transmission se fait par contact direct, par l'intermédiaire de sécrétions salivaires ou vénériennes, du lait ou de l'urine ou par infection intra utérine.

Les réponses immunitaires de l'hôte peuvent être supprimées, mais on observe rarement des maladies aiguës à la suite de l'infection. Le virus est transmis indirectement à l'Homme, généralement par l'urine ou la salive du rongeur atteint d'une infection chronique.

Les réservoirs animaux des fièvres Ebola et Marburg restent à ce jour encore inconnus, même si la piste des chiroptères reste la plus solide (Leroy, 2011).

Arboviroses majeures		
Genre	Transmission	Maladie
<i>Flavivirus</i>	Moustiques	Fièvre jaune Dengue 1, 2, 3, 4
	Tiques	Fièvre hémorragique d'Omsk
<i>Phlébovirus</i>	Moustiques	Fièvre de la vallée du Rift
<i>Nairovirus</i>	Tiques	Fièvre hémorragique de Crimée Congo
Fièvres hémorragiques non arbovirales		
<i>Arénavirus</i>	Rongeurs	Fièvre hémorragique d'Argentine Fièvre hémorragique de Bolivie Fièvre de Lassa
<i>Hantavirus</i>	Rongeurs	Fièvre hémorragique avec Syndrome Rénal Syndrome Pulmonaire à Hantavirus
<i>Filovirus</i>	Inconnu (Chiroptères ?)	Maladie d'Ebola Maladie de Marburg

Tableau 3. Classification des virus responsables de FHV selon leur mode de transmission

La diversité des appellations, des réservoirs et des modes de transmission ainsi que des manifestations cliniques, contribue à donner des fièvres hémorragiques virales une physionomie complexe et hétérogène qui n'améliore pas leur perception globale de maladies redoutables, ni leur compréhension.

4. DOMINANTES PATHOLOGIQUES

L'incubation dure de 3 jours à 3 semaines environ, avec une moyenne d'une semaine (fièvre de Lassa : 6 à 21 jours, Ebola : 2 à 21 jours, Marburg : 3 à 9 jours, Crimée-Congo : 3 à 12 jours).

La période de contagiosité débute dès l'apparition des signes cliniques. Le virus peut être excrété dans les urines ou dans le sperme plusieurs semaines après le début de la maladie.

Aux stades précoces, presque toutes les FHV se présentent comme des maladies d'allure grippale non spécifiques, avec fièvre et algies de différentes intensités (arthralgies, myalgies, lombalgies, céphalées frontales et douleurs rétro-orbitaires). La maladie se poursuit différemment en fonction de l'agent pathogène.

Soulignons que si la fièvre est le dénominateur commun, les hémorragies peuvent manquer ou être très discrètes.

Les formes inapparentes ont des taux de prévalence dans tous les cas beaucoup plus élevés que les formes symptomatiques, de l'ordre d'une forme apparente pour 10 à 100 formes inapparentes (Georges, 2000).

Il existe donc une globale «unicité» des tableaux cliniques, mais quelques aspects plus particuliers de chacun des cadres nosographiques sont présents. Cependant, seul le laboratoire permet de réaliser avec certitude un diagnostic étiologique précis.

Pour les fièvres Ebola et Marburg, le début est brutal et suivi d'une éruption cutanée de type maculo-papulaire, puis de manifestations hémorragiques.

Pour la fièvre de Lassa, le début est insidieux. Une inflammation du pharynx et des conjonctives est fréquemment observée. Le syndrome hémorragique ne se manifeste que dans les formes sévères. Il est alors souvent accompagné d'un œdème de la face et du cou.

Pour la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, le début est brutal avec éruption pétéchiale du thorax et de l'abdomen s'étendant à tout le corps. Les hémorragies ne s'observent en général que dans les cas sévères.

La guérison est plus certaine pour certaines fièvres hémorragiques virales que pour d'autres. Les filovirus comptent parmi les plus mortels ; les taux de létalité pour Ebola sont compris entre 25 et 90 %, tandis que la dengue hémorragique avec syndrome de choc entraîne un taux de létalité de 10 à 15 %.

La survenue d'un cas durant une épidémie ou de manière isolée a un impact sur l'issue également. Par exemple, des cas isolés de fièvre jaune ont un taux de létalité de 5 %, mais 20 % à 50 % des cas épidémiques peuvent être mortels. Une incapacité permanente peut survenir avec certains types de fièvres hémorragiques virales.

Environ 10 % des victimes gravement malades de la fièvre de la vallée du Rift souffrent de lésions rétinienne et peuvent être atteints de cécité permanente, et 25 % des victimes des fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud souffrent d'une surdité potentielle permanente.

Dans les cas de dengue hémorragique avec syndrome de choc, la létalité peut être réduite à moins de 2% grâce à des soins médicaux adéquats. Pour les personnes qui survivent aux fièvres hémorragiques virales, une convalescence prolongée est généralement inévitable (Malavige, 2004).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE SPECIFIQUE DES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES EN FRANCE (AGENTS ETIOLOGIQUES, EPIDEMIOLOGIE)

1. ETUDE DES AGENTS ETIOLOGIQUES

Les virus responsables en France métropolitaine et/ou DOM-TOM de fièvres hémorragiques autochtones ou importées appartiennent à deux familles : les *Flaviviridae* et les *Bunyaviridae*. Nous nous intéresserons au virus amaril, responsable de la fièvre jaune, et aux virus de la dengue. Ces virus appartiennent au genre *Flavivirus*, issu de la première famille sus citée. Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Phlébovirus*), le virus de la fièvre hémorragique de Crimée Congo (*Nairovirus*) et les *Hantavirus* responsables de fièvre hémorragique avec syndrome rénal appartenant à la seconde seront ensuite documentés.

A. Flavivirus

Le genre *Flavivirus* comprend environ 70 membres répartis en plus de huit complexes antigéniques, définis sur la base de la réactivité des antigènes viraux et des anticorps induits par ces virus dans des tests d'inhibition d'hémagglutination et de séroneutralisation (Calisher, 1989). Les principaux complexes sont : le groupe fièvre jaune, le complexe du virus de l'encéphalite japonaise, le complexe des virus des encéphalites à tiques et le groupe des virus dengue.

Les deux *Flavivirus* auxquels nous nous intéresserons ici sont le virus de la dengue et le virus amaril à l'origine de la fièvre jaune.

1. Structure physico-chimique et génome

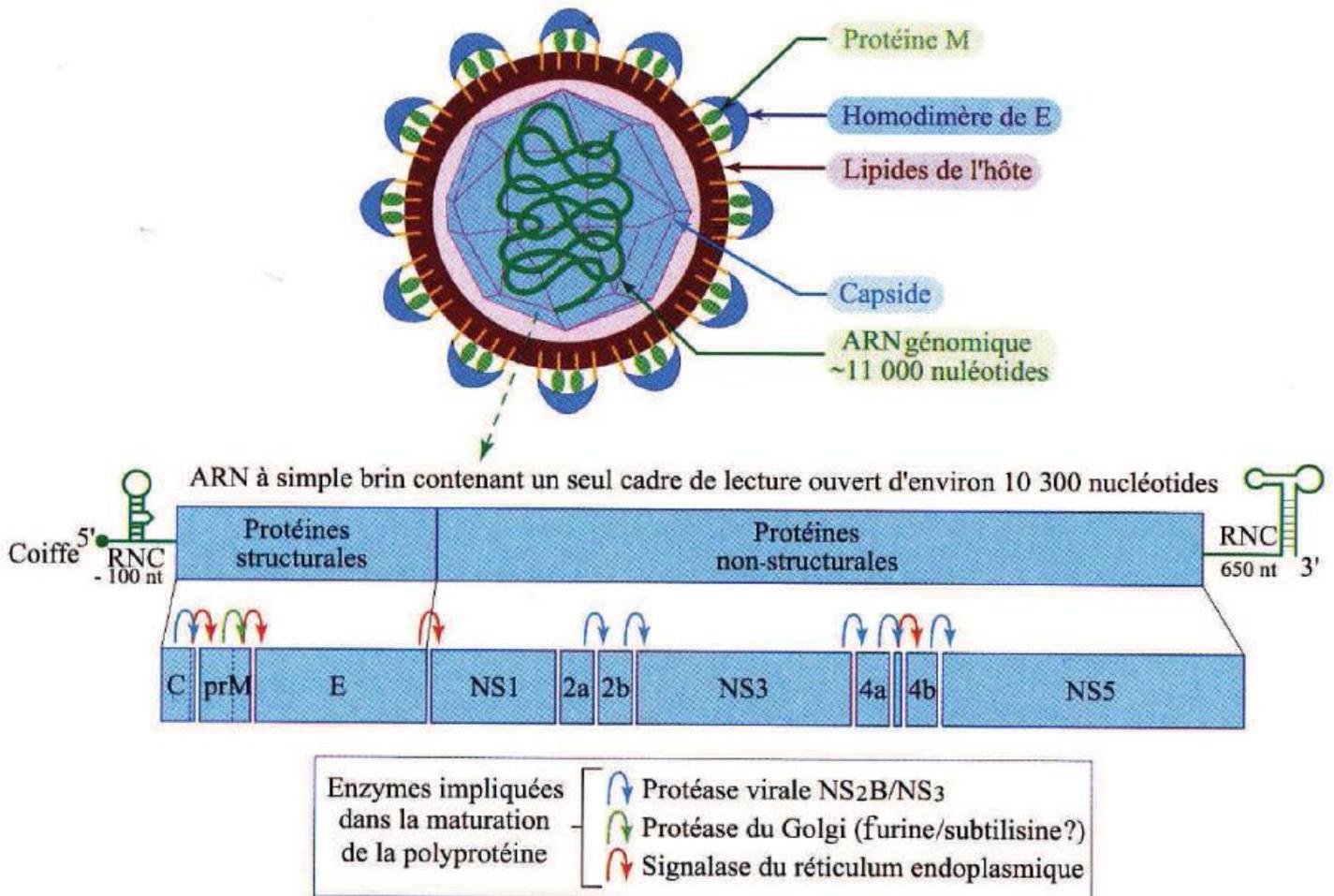


Fig. 3. *Flavivirus* : organisation structurale du virion (Flamand, 2003)

Les *Flavivirus* sont des virus enveloppés de 40 à 60 nm de diamètre.

L'infectiosité des particules virales est rapidement inactivée par la chaleur (30 minutes à 56°C), les radiations dans l'ultraviolet et les détergents lipidiques.

Leur génome est composé d'un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 11 kb (figure 3). L'extrémité 5' de celui-ci possède une coiffe de type-1 et l'extrémité 3' est dépourvue de séquence polyadénylée.

Son unique cadre de lecture, flanqué de deux régions non codantes à ses extrémités 5' et 3', code pour une polyprotéine clivée co- et post-traductionnellement en protéines structurales et non structurales par des protéases d'origine virale ou cellulaire (Rice, 1996).

Ce clivage donne naissance à trois protéines structurales (capside (C), pré-membrane (prM), enveloppe (E)); et sept protéines non-structurales (NS1, NS2a et b, NS3, NS4a et NS4b, NS5) (Chambers, 1990).

La protéine E, composant majeur à la surface du virion, est composée de trois domaines et d'une région d'ancrage transmembranaire assemblés en dimère. Elle change de conformation pour fusionner avec la membrane de la cellule hôte et celle des endosomes initiée par l'acidification du pH. Cette protéine est très étudiée car elle joue un rôle dominant dans l'interaction avec les cellules de l'hôte et du vecteur, la fusion des membranes virales et cellulaires, la génération d'anticorps neutralisants et l'induction d'une réponse immune protectrice (Hurrelbrink, 2003).

La réplication de l'ARN est assurée chez l'hôte vertébré et le moustique vecteur par un complexe réplicatif viral NS1, NS2A, NS3, NS4A et NS5, la protéine NS5 ayant une activité ARN polymérase ARN-dépendante (Chambers, 1990).

2. Cycle viral

La réplication des *Flavivirus* se déroule dans le cytoplasme, en association étroite avec les membranes intracellulaires (figure 6). En général, les premières synthèses virales sont détectées une dizaine d'heure après le début de l'infection et la production des particules virales est maximale après 24 heures. Les effets cytopathiques comme la nécrose, l'apoptose et la formation de polycaryons peuvent survenir après 40 heures d'infection.

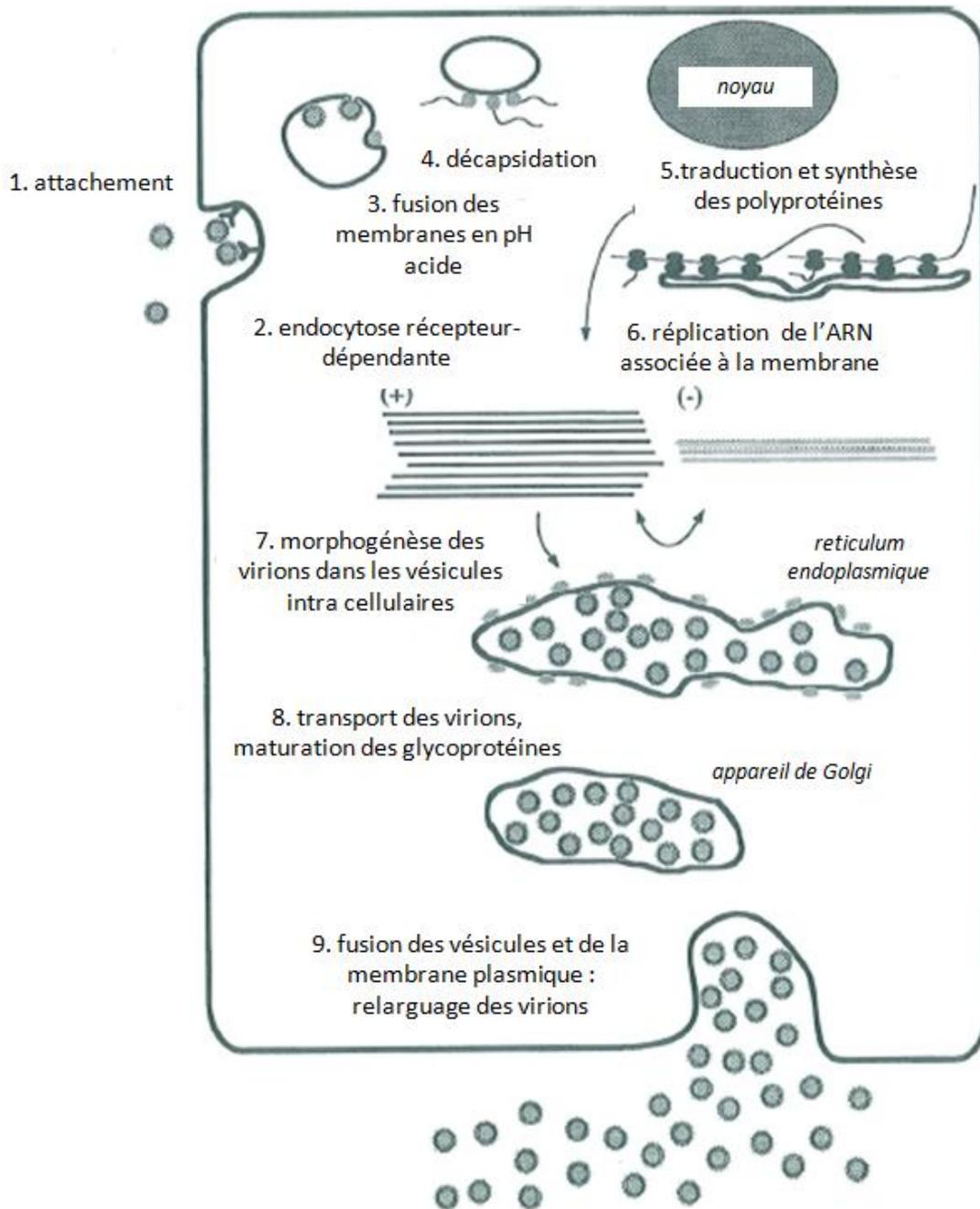


Fig. 4. Cycle répliatif des *Flavivirus* dans la cellule hôte

Après l'attachement, une endocytose récepteur dépendante conduit à l'internalisation de la particule virale. L'acidification de l'endosome permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale, libérant la NC dans le cytoplasme. La décapsidation permet à l'ARN génomique d'être traduit, les protéines virales synthétisées vont assurer la formation de complexes de réplication de l'ARN viral. Les NC s'entourent de l'enveloppe par bourgeonnement au sein des membranes du reticulum endoplasmique. Les provirions migrent dans des vésicules de transport jusqu'à l'appareil de Golgi, où a lieu l'étape finale de la morphogénèse virale. Les virions infectieux sont ensuite relargués dans le milieu extracellulaire (Rice, 1996)

Dans le cas d'une cellule de mammifère, l'attachement du virus sur la surface cellulaire implique une interaction entre la protéine d'enveloppe E et des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire. La lectine de surface *DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin* (DC-SIGN ou CD209) est notamment un récepteur d'attachement majeur au DENV (Navarro-Sanchez, 2003) ([1] de la figure 4).

Un processus d'endocytose récepteur-dépendante conduit alors à l'internalisation de la particule virale dans une vésicule à clathrines ([2], figure 4).

L'acidification de l'endosome induit ensuite la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale, libérant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule cible ([3], figure 4).

L'étape de décapsidation permet à l'ARN génomique d'être traduit et les protéines virales synthétisées vont assurer la formation des complexes de réplication nécessaires à la réplication de l'ARN viral ([4], figure 4).

Les ARN double-brins qui appartiennent des acides nucléiques sens et anti-sens sont à la base de la formation des ARN partiellement bicaténaires où l'ARN de polarité négative sert de matrice pour la synthèse de novo des brins d'ARN de sens positif et de taille génomique.

Les ARN viraux néo-synthétisés sont d'une part, requis pour la production massive des protéines virales et d'autre part, associés aux protéines C pour constituer les nucléocapsides (NC) ([5,6], figure 4).

Les NC s'entourent de l'enveloppe par un processus de bourgeonnement au sein des membranes du réticulum endoplasmique où sont ancrées les glycoprotéines de l'enveloppe virale prM et E associées en hétérodimères non covalents ([7], figure 4).

Les provirions migrent à travers les compartiments de la voie de sécrétions dans des vésicules de transport ([8], figure 4).

Lors de leur passage dans le compartiment trans-golgien, le clivage protéolytique de prM en M par les protéases de type furine/subtilisine est l'étape finale de la morphogénèse virale qui permet aux particules virales de devenir totalement infectieuses ([8], figure 4). Les virions infectieux sont finalement relargués dans le milieu extracellulaire ([9], figure 4).

Lors d'infection de cellules de mammifères, la glycoprotéine NS1 est retrouvée dans le milieu extracellulaire sous la forme d'un hexamère.

3. *Variabilité génétique : le cas du virus de la dengue*

Le développement de la génomique a permis de montrer que les virus de la dengue, comme d'autres arbovirus, ont une variabilité génétique relativement importante bien que leur évolution soit contrainte par un cycle mixte et une réplication alternée chez l'Homme et le moustique (Holmes, 2003).

Cette diversité génétique est d'autant plus marquée que la dengue existe sous quatre sérotypes antigéniquement distincts, chacun de ces sérotypes comportant plusieurs génotypes (Rico Hesse, 1990).

Les virus de la dengue, comme les autres virus à ARN, ont un taux de mutations très élevé, une réplication rapide, et de grandes populations virales conduisant à une variabilité génétique observable à l'échelle intra-hôte.

Cette diversité génétique résulte principalement du caractère primitif du système de réplication de leur génome. En effet, contrairement aux virus à ADN, les virus à ARN répliquent leur génome en utilisant des polymérases virales qui n'ont pas de fonction de relecture ni de système de réparation ou de correction des erreurs d'incorporation.

Les phénomènes de recombinaison entre virus appartenant à différents génotypes ou sérotypes participent aussi à la diversification génétique virale

B. *Bunyaviridae*

La famille des *Bunyaviridae* regroupe plus de 300 virus classés en 5 genres : les *Bunyavirus*, les *Nairovirus*, les *Hantavirus*, les *Phlébovirus* et les *Tospovirus*, ce dernier ne comptant que des virus végétaux. Notre étude se limitera aux *Hantavirus*, *Nairovirus* et *Phlébovirus*, genres auxquelles appartiennent certains virus responsables de fièvres hémorragiques rencontrées en France métropolitaine et/ou DOM-TOM.

1. Structure physico-chimique et génome

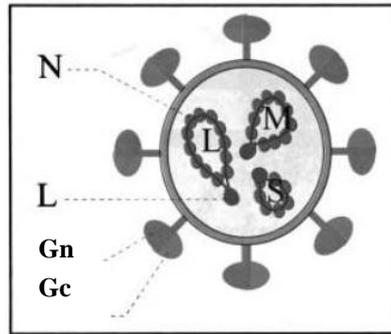


Fig. 5. **Organisation structurale des *Bunyaviridae*** (Bouloy, 2003)

Les virions sont des particules enveloppées, grossièrement sphériques d'un diamètre d'environ 70-120 nm. L'enveloppe lipidique est acquise par bourgeonnement au niveau des vésicules de l'appareil de Golgi. A la surface se greffent des spicules de 5 à 10 nm.

Les particules sont constituées de quatre protéines structurales : la nucléoprotéine N, la protéine L, et les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc (figure 5).

Les trois ARN monocaténaire L (*large*), M (*medium*) et S (*small*) constituant le génome sont de polarité négative, associés à de protéines structurales, formant les ribonucléoprotéines (RNP) (tableau 4).

Ces RNP apparaissent sous forme circulaire en microscopie électronique car les extrémités 3' et 5' de chaque ARN ont des séquences complémentaires inversées qui forment des structures dites « en queue de poêle ».

La taille du génome et des protéines varie d'un virus à l'autre, et surtout d'un genre à l'autre.

Etant donné leur structure, les virions sont fragiles. Ils présentent les mêmes caractéristiques que les virus enveloppés à ARN. Ils sont sensibles à la chaleur (30 minutes à 60° C), aux conditions acides (pH = 5), ainsi qu'aux détergents, désinfectants usuels et aux solvants lipidiques. Ils peuvent aussi être inactivés par irradiation. Ils sont stables entre + 4°C et - 20° C. Ils peuvent être conservés 5 ans à une température de - 60°C. Le pouvoir infectieux est conservé pour un pH compris entre 7 et 9.

ARN Protéine (kDa)	<i>Hantavirus</i>	<i>Nairovirus</i>	<i>Phlébovirus</i>
Segment L	246	>200	241
Segment M			
Gn	68-76	72-84	55-75
Gc	52-58	30-45	50-70
NSm	aucun	70-110	78
Segment S			
N	50-54	48-54	24-30
NSs	aucun	aucun	29-31

Tableau 4. *Bunyviridae* : protéines virales (Schmaljohn, 1996).

Sauf pour le segment S des *Phlébovirus*, chaque segment contient une seule phase ouverte de lecture codée par le brin complémentaire du génome viral (antigénome).

Le segment L code la protéine L qui est une ARN polymérase ARN dépendante.

Le segment M code pour un polypeptide précurseur des glycoprotéines qui, après clivage, génère Gn (codée par les séquences amino-terminales du précurseur) et Gc (codée par les séquences carboxy-terminales), ainsi que, dans le cas des *Phlébovirus* et des *Nairovirus*, deux protéines non structurales NSm1 (78 kDa) et NSm2 (14 kDa).

Le segment S des *Phlébovirus* est dit « ambisens », ce qui signifie qu'il possède à la fois une polarité négative et une polarité positive. Il existe en effet une phase ouverte de lecture sur le brin génomique et une autre sur le brin complémentaire. Il code pour la nucléoprotéine N et chez les *Phlébovirus*, pour une protéine non structurale appelée NSs.

2. Cycle viral

Comme pour tous les virus à ARN négatif, le cycle de synthèse des ARN viraux se déroule en deux étapes (figure 6), la transcription primaire qui permet la synthèse des ARNm grâce à la protéine L associée aux particules infectantes, et la transcription secondaire au cours de laquelle les matrices de réplication sont synthétisées.

La transcriptase amorce la synthèse des ARNm par un mécanisme de capture de coiffe. Les ARNm possèdent en effet de courtes séquences additionnelles non virales à l'extrémité 5', qui correspondent à l'amorce cellulaire utilisée pour initier la transcription.

De plus, les ARNm ne sont pas des copies complètes du génome : il manque une partie de la séquence virale à l'extrémité 3', car la transcriptase reconnaît un site de terminaison situé à une courte distance (60-120 nucléotides) avant la fin de la matrice.

Le signal de terminaison ne semble pas contenir de séquence consensus, ni de structure secondaire particulière.

D'une façon générale, chaque segment contient une phase ouverte de lecture exprimée à partir d'un ARNm monocistronique, sauf le segment S des *Phlébovirus* qui code deux protéines.

Chez les *Phlébovirus*, N et NSs sont traduites chacune à partir d'un ARNm spécifique de polarité différente. La synthèse des deux ARNm du segment S ambisens se fait en utilisant le même mécanisme de capture de coiffe, tant sur les brins génomique qu'antigénomique. Le signal de terminaison de la transcription est situé dans la région intergénomique.

Selon les virus et les segments, la région intergénomique est constituée de séquences riches en A ou en C, pouvant former une épingle à cheveu.

Dans un deuxième temps (transcription secondaire), le génome est copié en une molécule strictement complémentaire, l'antigénome, qui à son tour est transcrite en génome lors de l'étape de réplication proprement dite. Cette étape est régulée par la nucléoprotéine qui doit être présente en quantité suffisante pour s'associer à l'ARN néosynthétisé et former des RNPs.

L'initiation de la synthèse d'antigénome ou de génome ne fait pas appel au mécanisme de capture de coiffe.

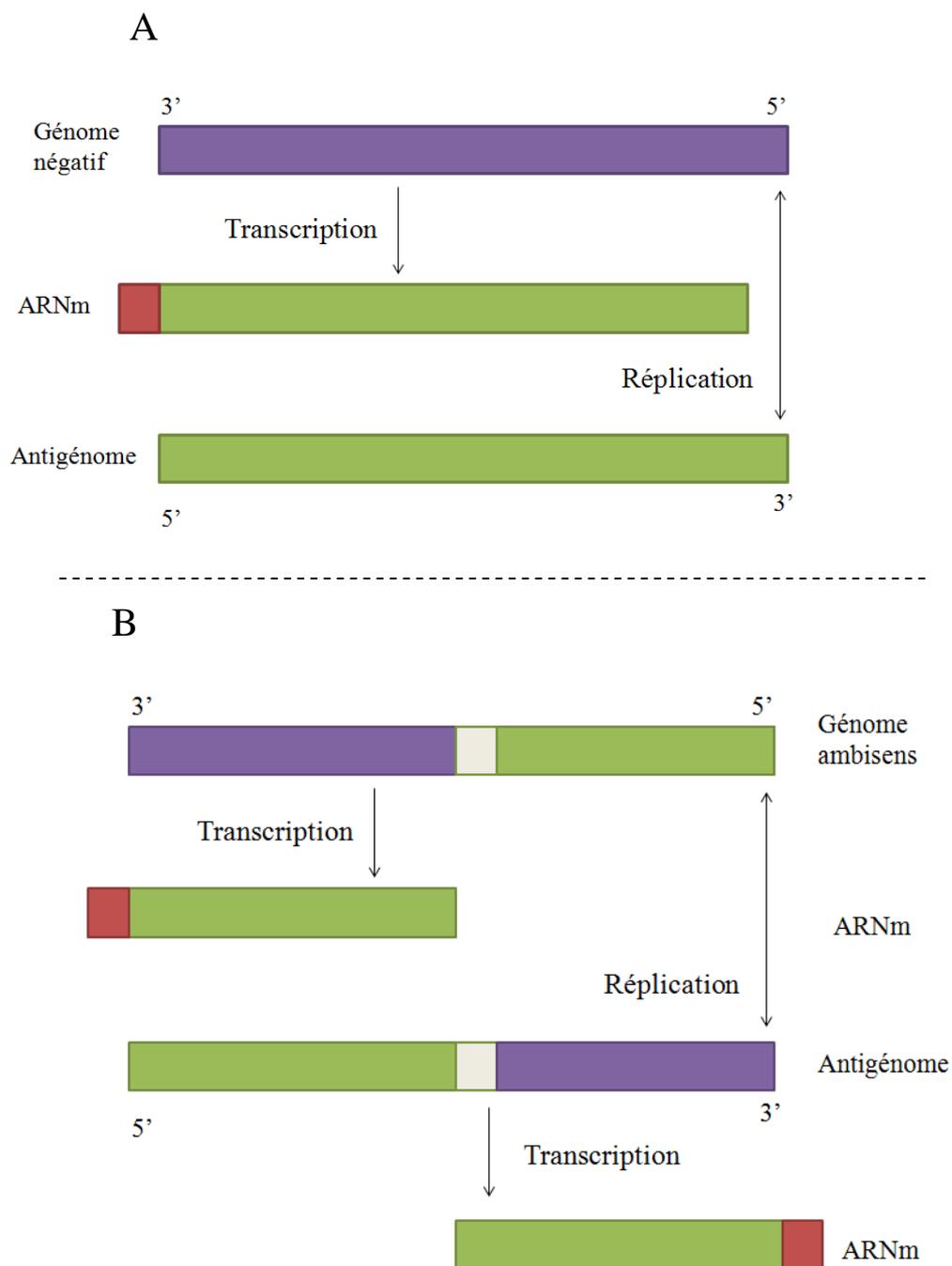


Fig. 6. **Transcription et répllication des *Bunyaviridae***
(génome négatif (A), génome ambisens (B)) (Bouloy, 2003)

L'ensemble du cycle se déroule dans le cytoplasme de la cellule infectée. Il n'y a pas d'étape nucléaire (figure 7).

Le cycle de multiplication débute par l'entrée du virus dans la cellule par endocytose. Les glycoprotéines jouent un rôle essentiel dans la pénétration du virus.

Elles participent à l'entrée du virus dans de nombreux types de cellules au travers de récepteurs spécifiques, qui, chez de nombreux *Bunyaviridae*, restent à identifier.

Dans le cas des *Hantavirus*, il a été montré que les β_3 intégrines, récepteurs présents à la surface des plaquettes sanguines, des cellules endothéliales et des macrophages, intervenaient dans la pénétration cellulaire de virus responsables de la FHSR notamment (PUU, HTN et SEO) (Gavrilovskaya, 1999).

Après libération des nucléocapsides dans le cytoplasme, la transcription primaire des ARN messagers (ARNm) est initiée. La traduction des ARNm se déroule au niveau des ribosomes libres pour les segments S et L, et au niveau du reticulum endoplasmique rugueux (RER) pour le segment M.

Une première glycosylation des protéines Gn et Gc a lieu dans le RER où elles sont associées en hétérodimères. Des ARN complémentaires ou antigénomiques servant de matrices pour la réplication sont ensuite synthétisés.

La deuxième glycosylation des glycoprotéines et l'assemblage des virions ont lieu au niveau de l'appareil de Golgi. La libération du virus s'effectue par exocytose (Schmaljohn, 1996).

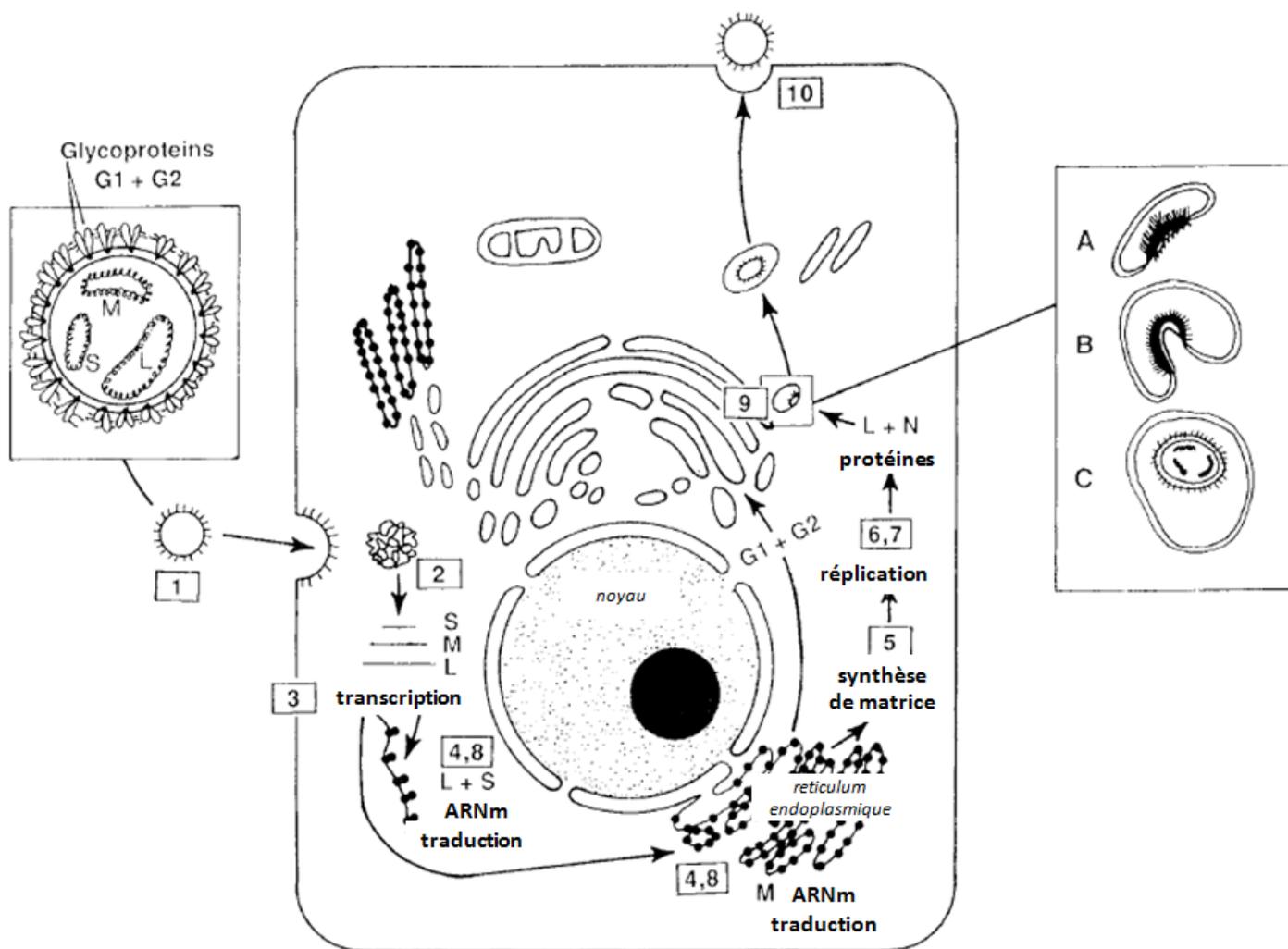


Fig. 7. Résumé des étapes de réplication des Bunyaviridae dans la cellule hôte

Sont indiquées les différentes étapes du cycle viral : 1. adsorption, 2. entrée et décapsidation, 3. transcription primaire (ARNm), 4. traduction des segments L et S de l'ARNm par les ribosomes libres, traduction du segment M par les ribosomes ancrés à la membrane du reticulum endoplasmique et glycosylation primaire de Gn et Gc, 5. synthèse des antigénomes, 6. réplication, 7. transcription secondaire, 8. traduction, 9. glycosylation finale de Gn et Gc et assemblage des particules virales (par intégration de vésicules golgiennes), 10. transport des vésicules cytoplasmiques jusqu'à la surface cellulaire, fusion, et relarguage des virions infectieux (Schmaljohn, 1996)

2. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

A. Epidémiologie descriptive

1. *La fièvre hémorragique de Crimée Congo*

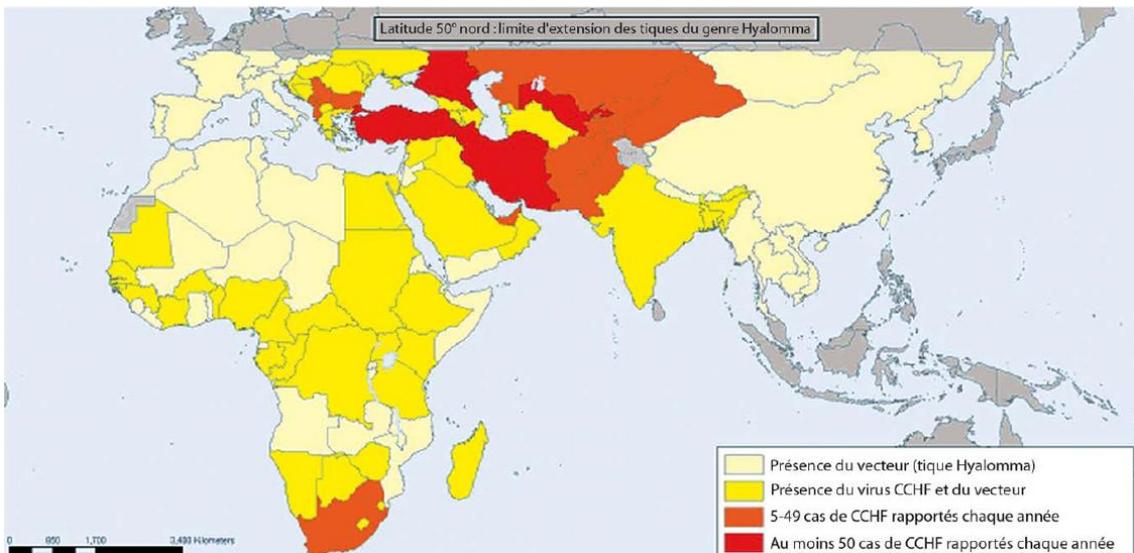


Fig. 8. Répartition de la fièvre hémorragique Crimée–Congo (FHCC) dans le monde (Tattevin, 2011)

La zone de répartition de la FHCC suit la répartition des tiques vectrices, très vaste, et comprend l'Asie, l'Afrique et l'Europe du Sud (Leblebicioglu, 2010). Il n'existe aucune trace de sa présence en Amérique.

Dans l'hémisphère Nord, il existe une nette recrudescence saisonnière à l'occasion de la saison chaude, correspondant au pic d'activité des tiques (mai–septembre, en Turquie). L'extension progressive des pays où une transmission autochtone de FHCC a été documentée au cours de la dernière décennie comprend de nombreux pays que les touristes français affectionnent (Sénégal, Grèce, Turquie, Bulgarie).

La FHCC reste à ce jour le seul exemple de fièvre hémorragique virale importée en France métropolitaine (Rennes, 2004), aucun cas secondaire symptomatique n'avait alors été décelé (Jaureguiberry, 2005).

Aucun cas de FHCC importée ou autochtone n'est décrit en Outre Mer.

Les cas de fièvre jaune importés en Europe restent très rares, grâce à l'efficacité de la vaccination anti-amarile, basée sur l'injection d'un virus vivant atténué (souche 17D) qui confère une protection proche de 100 %, probablement à vie.

Entre 1970 et 2002, neuf cas dont huit mortels ont été rapportés aux États-Unis et en Europe chez des voyageurs non vaccinés au retour du Brésil (trois cas), du Sénégal (deux cas), du Venezuela, de la Côte-d'Ivoire, de la Gambie et d'Afrique de l'Ouest (un cas chacun). Par ailleurs, un cas a été rapporté en Espagne chez un voyageur pourtant vacciné, au décours d'un séjour en Afrique de l'Ouest (Barnett, 2007).

Aucun cas importé n'a été déclaré en France métropolitaine depuis 1978.

3. La fièvre de la vallée du Rift

a. Evolution spatio-temporelle et historique des grandes épidémies

Longtemps cantonnée aux pays d'Afrique subsaharienne, la FVR s'est étendue considérablement à partir du dernier quart du XX^e siècle.

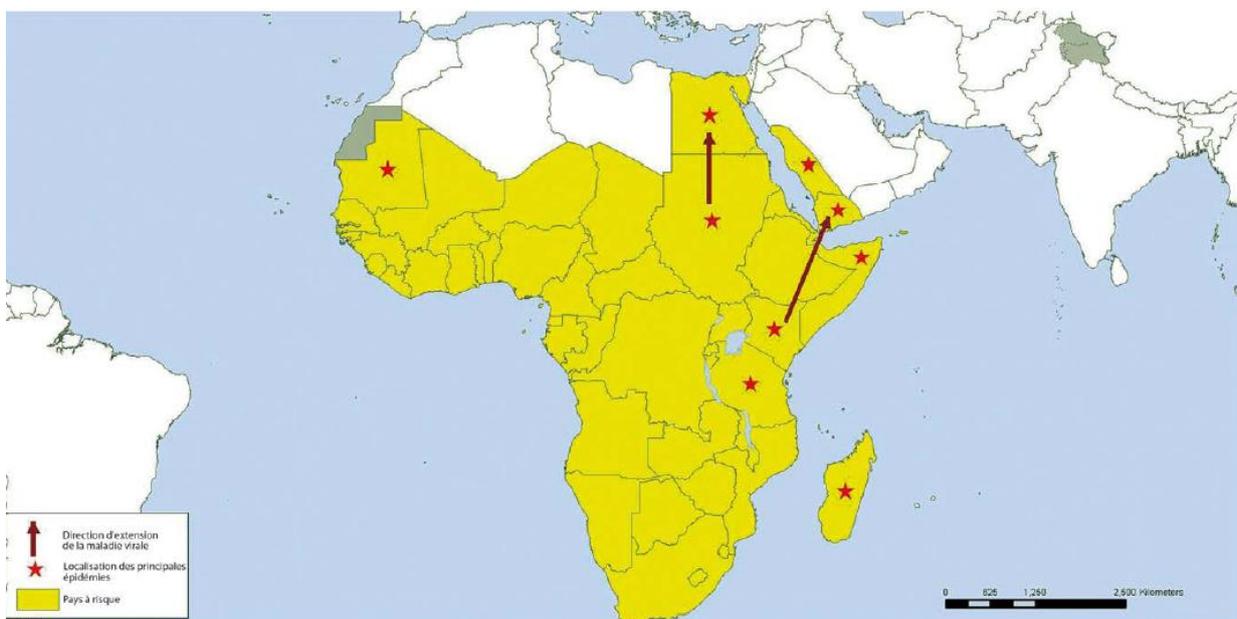


Fig. 10. Fièvre de la Vallée du Rift : distribution, épidémies et expansion (Tattevin, 2011)

La FVR a été rapportée pour la toute première fois en 1912 par Montgomery, suivi de Stordy en 1913, chez des moutons au Kenya (Adeyeye, 2011).

Il a ensuite fallu attendre 1931 pour que le virus soit isolé, au cours d'une épidémie touchant les petits ruminants, dans la Grande vallée du Rift au Kenya, d'où son nom (FAO, 2003).

Puis de grandes épizooties sont survenues en Afrique du Sud dans les années 1950.

Jusque dans les années 1970, le virus est resté cantonné aux pays d'Afrique orientale et australe où de nombreuses vagues épidémiques se sont succédées : Kenya, Zimbabwe, Zambie, Mozambique et Afrique du Sud.

Dans les années 1970, le virus gagne l'Afrique du Nord-Est: l'Egypte est victime dans la fin des années 1970 d'une grave épidémie où il y eut environ 200 000 personnes touchées, 600 victimes humaines et des pertes majeures dans les populations de ruminants domestiques, suivi par le Soudan en 1976.

Dans les années 1980 le virus s'étend à l'Ouest, affectant le Sénégal et la Mauritanie notamment (Chevalier, 2004 ; Cêtre-Sossah, 2009).

Le virus s'est répandu dans de nombreuses régions d'Afrique, causant des épizooties et épidémies dans différents pays. Mais si les épidémies n'ont touché que certains pays, les campagnes sérologiques ont montré l'existence d'une circulation virale, d'une activité enzootique de faible ampleur (cas sporadiques ou séropositifs) dans de nombreux autres pays d'Afrique, sans conséquences significatives.

Dans les années 2000, le virus s'aventure pour la première fois, en dehors du continent africain. D'abord en Asie (Moyen-Orient) : des épizooties et épidémies ont été enregistrées en Arabie Saoudite et au Yémen en 2001. En 2004, de nouvelles infections se produisirent chez des animaux de rente en Arabie Saoudite, confirmant la présence endémique du virus sur la Péninsule arabique.

Puis le virus s'étendra à certains Départements d'Outre-Mer d'Europe : en 2007-2008 le virus est identifié aux Comores, où la première alerte a été donnée par la confirmation d'un cas humain en 2007, et à Mayotte (Sissoko, 2009).

b. Situation et répartition géographique actuelle

Des épidémies ont été décrites en Namibie au cours de la fin d'année 2011 et le début d'année 2012 (figure 11).

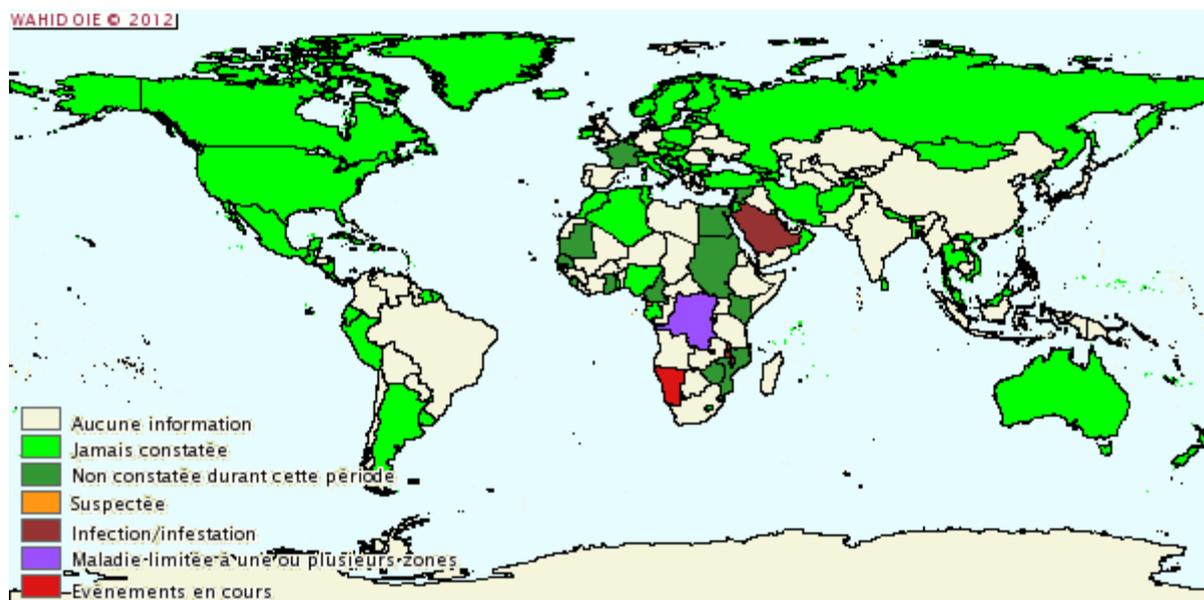


Fig. 11. Carte de distribution géographique de la FVR pour la fin d'année 2011 (OIE, 2011)

A Mayotte, la situation est toujours considérée comme endémique. Depuis l'alerte de 2007, le bilan est léger : un cas humain uniquement et seul un avortement chez les ruminants domestiques, qui n'a pu formellement être incriminé à la FVR (Fabienne COROLLER, communication personnelle). Un plan d'épidémiologie a été mis en place.

Aucun cas n'a été détecté à La Réunion au cours d'enquêtes sérologiques réalisées en 2008 et 2009 par le CIRAD (Laurent LASNE, communication personnelle).

L'Europe, l'Amérique et l'Océanie sont épargnées à ce jour.

4. La dengue

On estime que, chaque année, entre 50 et 100 millions de personnes développent une dengue, dont 500 000 sont hospitalisés, 250 000 présentent les critères de dengue hémorragique et 25 000 décèdent (Wilder-Smith, 2005, OMS, 1998).

Bien que les premières descriptions semblent émaner de Philadelphie, États-Unis, avec la naissance du terme « *breakbone fever* » (Benjamin Rush, 1794), la dengue est désormais une pathologie essentiellement tropicale ou subtropicale, rapportée dans plus de 100 pays en 2010, avec une population exposée estimée à 2,5 milliards d'individus (Guzman, 2010).



Fig. 12. Zones à risque de transmission de la dengue en 2010

(en bleu : zone de circulation autochtone) (OMS, 2010)

La dernière épidémie de dengue rapportée en Europe remonte à 1927–1928, en Grèce, avec *A. aegypti* comme vecteur.

Depuis les années 1980, on assiste à une émergence très spectaculaire de cette arbovirose, avec une expansion rapide des territoires concernés par les épidémies de dengue et de dengue hémorragique, de l'Asie du Sud-Est vers les îles du Sud Pacifique, les Caraïbes et l'Amérique Latine. Les raisons de cette émergence sont multiples, comprenant l'explosion démographique, une urbanisation mal contrôlée, l'accélération des échanges transfrontaliers,

l'échec des politiques de lutte vectorielle, le réchauffement climatique et peut-être une évolution des virus.

La dengue est, de loin, l'arbovirose la plus fréquemment acquise par les voyageurs en zone tropicale ou subtropicale et la deuxième cause d'hospitalisation pour fièvre au retour d'un séjour en zone tropicale après le paludisme (première cause de fièvre pour les patients de retour d'Asie du Sud-Est). Son statut de maladie émergente ne fait pas de doute, avec une incidence qui a été multipliée par trente au cours des cinquantes dernières années qui ont vu la plupart des régions tropicales et subtropicales du globe devenir des zones « endémiques ».

a. La situation en France métropolitaine

- Cas importés

En France métropolitaine, la plupart des dengues sont importées des Antilles (Martinique, Guadeloupe) et de la Guyane française, les pays d'Asie du Sud-Est venant en deuxième position (Tarantola, 2009).

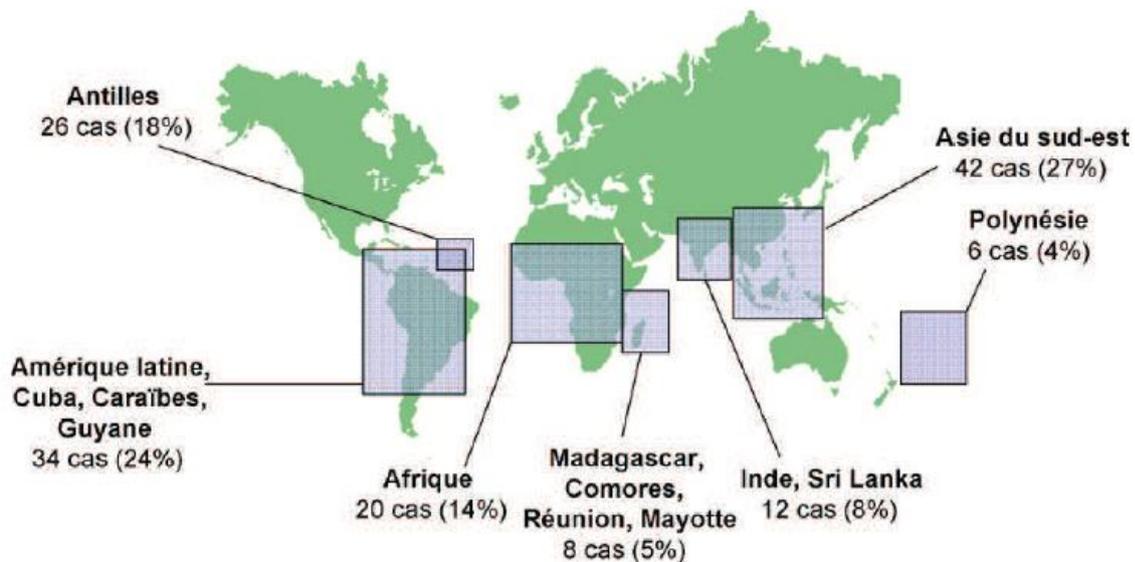


Fig. 13. Zone d'acquisition pour 148 cas de dengue importée et renseignés pour la provenance, France métropolitaine, juillet 2002–juin 2005 (Tarantola, 2009)

Entre 12 et 28 cas de dengue d'importation ont été diagnostiqués par mois durant la période 2001-2006 (huit à 18 cas par mois si l'on exclut les années 2001–2002 durant lesquelles une importante épidémie a été décrite aux Antilles) (Tarantola, 2009).

Près de 40% des cas diagnostiqués l'ont été de juin à septembre inclus, période d'activité du vecteur en métropole. Ces données soulignent le lien particulièrement étroit qui existe entre la situation en zone d'endémie (Martinique, témoignant de la situation dans les DFA) et l'importation de cas en métropole (figure 14). L'existence de ce « corridor d'importation » implique la nécessité de renforcer le système de détection et de gestion des cas importés de dengue en métropole dès lors qu'une épidémie de dengue est détectée dans les DFA.

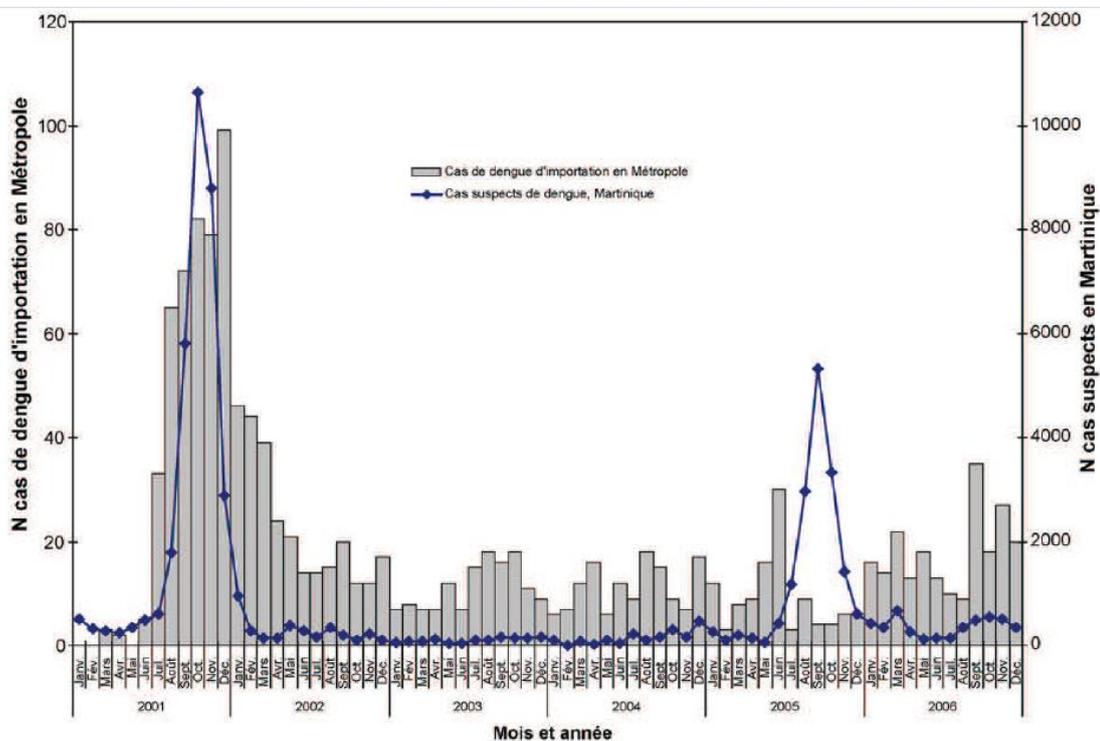


Fig.14. Nombre de cas de dengue d'importation diagnostiqués par mois, France métropolitaine et cas suspects en Martinique en 2001–2006 (Tarantola, 2009)

- Cas autochtones

En 2010, les deux premiers cas de dengue autochtone documentés en France métropolitaine ont été rapportés à Nice. La source a probablement été un patient revenant de Martinique, la présence d'*A. albopictus* ayant permis, à partir de ce cas index, la transmission du virus à deux voisins n'ayant pas quitté la métropole (La Ruche, 2010).

En France métropolitaine, la première description d'*A. albopictus* a eu lieu en Normandie en 1999 sur des sites d'importation de pneu (Schaffner, 2000), mais c'est surtout dans le Sud-Est de la France que ce moustique s'est implanté, signalé dans les Alpes-Maritimes en 2005 et en Corse depuis 2006 (Delaunay, 2005).

En 2011, il est considéré comme endémique dans huit départements: Alpes-Maritimes, Var, Haute Corse, Corse du Sud, Bouche du Rhône, Alpes-de-Haute-Provence, Gard et Hérault et a été identifié ponctuellement en Rhône-Alpes, en Languedoc-Roussillon et en Aquitaine, principalement sur des aires d'autoroutes.

En théorie, les conditions nécessaires à la transmission de la dengue sont réunies dans le Sud Est de la France durant les mois les plus chauds. Cette période (juin–septembre) coïncide malheureusement avec le pic de fréquence des cas de dengue importés (40 % des cas documentés en France métropolitaine entre 2001 et 2006) (figure 14) (Tarantola, 2009).

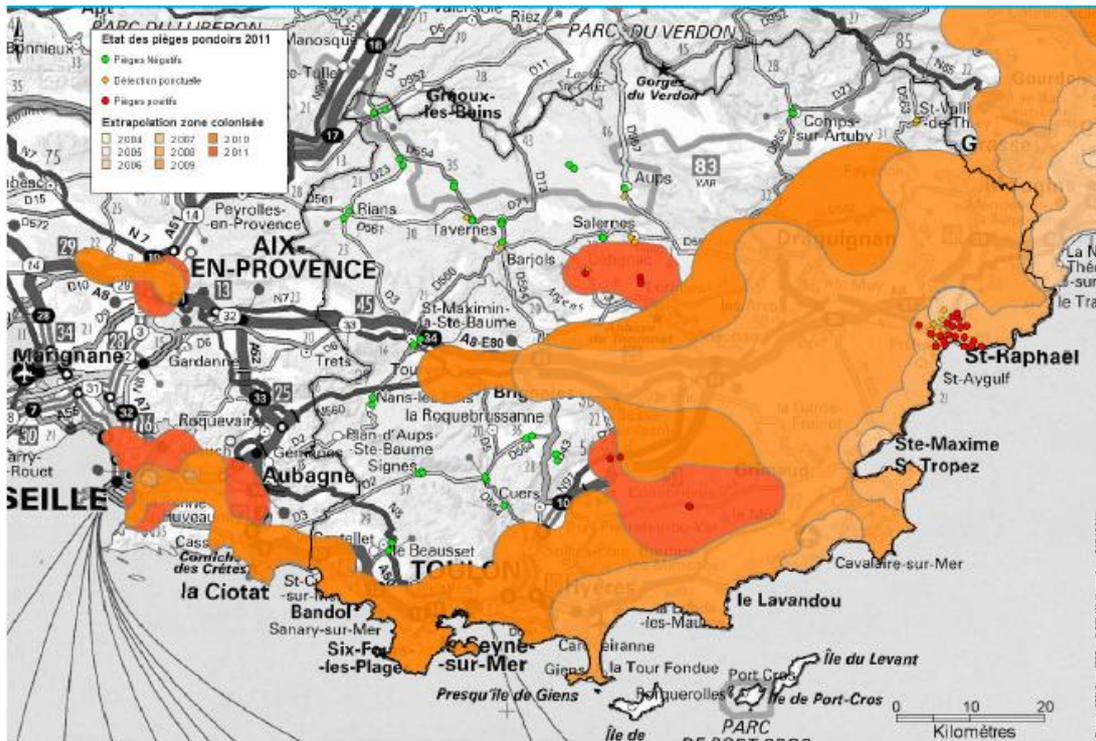


Fig. 15. Evolution de la zone colonisée par *Aedes albopictus* en France continentale entre 2004 et 2011 (INVS, 2011)

En résumé, si on considère :

- 1) l'expansion continue de la dengue en zone tropicale et subtropicale ;
- 2) l'augmentation ininterrompue des voyages touristiques internationaux, estimés à 935 millions en 2010 (+7 % par rapport à 2009) par l'Organisation Mondiale du Tourisme ;
- 3) les premiers cas autochtones de dengue dans le Sud-Est de la France, documentés en août 2010 ;

On peut s'attendre à une augmentation des dengues prises en charge en Europe (Wichmann, 2004) y compris chez des patients ayant déjà présenté une dengue, supposés à risque de formes graves.

b. La situation en Outre Mer

- Amériques : Départements Français d’Outre Mer

En Martinique et en Guadeloupe, la situation de la dengue est endémo-épidémique, avec des variations saisonnières marquées. Au cours des 10 dernières années, cinq épidémies sont survenues dans ces deux îles. La durée habituelle de ces épidémies est de 5 à 6 mois et leur incidence, en termes de cas cliniques ayant recours au système de soins, varie entre 3 650 et 10 000 cas/100 000 personnes, avec un taux de sévérité compris entre 3 et 12 cas sévères /1 000 cas. Depuis le début des années 2000, une co-circulation d’un minimum de deux sérotypes est habituellement observée.

En Guyane, la dengue est également endémo-épidémique mais sans réelles variations saisonnières. Les épidémies s’étalent généralement sur presque deux années selon une occurrence bimodale. Leurs caractéristiques (incidence et sévérité) ne sont pas différentes de celles observées aux Antilles. La co-circulation des sérotypes est également la règle en Guyane.

L’épidémiologie de la dengue dans les trois DFA évolue vers une situation d’hyper-endémicité caractérisée par des périodes inter-épidémiques plus courtes avec un nombre résiduel de cas sporadiques plus important en période inter-épidémique et un nombre de cas hospitalisés en augmentation.

- Évolution de la dengue dans les Amériques et la zone Caraïbe

Dans les Amériques et la zone Caraïbe, l’épidémiologie de la dengue a connu d’importantes évolutions au cours des dernières décennies. Schématiquement, on peut distinguer trois grandes périodes :

Les années 1940-1980 : période au cours de laquelle ont été observées des épidémies espacées dans le temps, d’ampleur modérée, touchant toutes les classes d’âge, sans ou avec peu de formes graves, notamment d’expression hémorragique. Tout au long de ces années, un

seul sérotype était habituellement à l'origine d'une épidémie (successivement le DENV-2, DENV-3, DENV-1 et DENV-4) ;

Les années 1980-1995 : l'année 1981 a constitué un tournant dans l'épidémiologie de la dengue dans les Amériques avec la survenue, à Cuba, de la première épidémie de formes hémorragiques dans cette région du monde. Au cours de cette épidémie, due au virus DENV-2 (génotype d'origine asiatique), plus de 300 000 cas ont été enregistrés, dont environ 24 000 formes hémorragiques. C'est au cours de cette période que le phénomène de co-circulation virale (en général deux sérotypes) est apparu, et la région a connu depuis des épidémies d'ampleur plus marquée, accompagnées d'une fréquence plus élevée de formes sévères et/ou hémorragiques.

Entre 1968 et 1980, 60 cas de dengue hémorragique avaient été notifiés à l'OMS pour la région des Amériques ; entre 1981 et 2001, ce sont 93 000 cas qui ont été notifiés par 28 pays de la zone.

Les années 1995 à 2005 : ces années ont été caractérisées par la survenue de phénomènes de co-circulation associant trois sérotypes et en 2005, la co-circulation des quatre sérotypes a été mise en évidence dans plusieurs îles de la zone Caraïbe dont les Départements Français d'Amérique. Pour la première fois en 2002, le nombre de cas de dengue a dépassé le million, dont plus de 17 000 cas de dengue hémorragique.

D'une situation de type endémo-épidémique engendrée initialement par la circulation d'un seul sérotype (à la fois), l'ensemble du continent sud-américain et les îles de la Caraïbe ont donc évolué progressivement vers une situation « hyper-endémique » dans laquelle les différents sérotypes co-circulent (Pinheiro, 1997).

Dans les années à venir, on peut donc s'attendre à une situation où l'ampleur et la gravité des épidémies pourraient être comparables à celles observées aujourd'hui en Asie du Sud-Est.

- Situation épidémiologique de la dengue aux Antilles

- Épidémiologique de la dengue

Aux Antilles, la dengue circule tout au long de l'année selon un mode de transmission endémo-épidémique, avec une intensité saisonnière variable selon les années. Les données hebdomadaires relatives à la surveillance épidémiologique de la dengue en Martinique, disponibles depuis 1995, et les données de la littérature permettent d'établir deux principales périodes de transmission de cette maladie dans la population antillaise :

- ✓ Les périodes endémiques ou inter-épidémiques

La transmission durant les périodes d'endémie (ou inter-épidémiques) connaît un rythme annuel saisonnier, faible ou sporadique durant la saison sèche, plus élevé durant la saison humide. Ces périodes peuvent être ainsi subdivisées en trois niveaux de transmission croissants :

- transmission sporadique, en général de février à juin-juillet, durant laquelle les cas de dengue restent isolés, sans propagation de la maladie du fait de conditions défavorables,
- survenue de foyers épidémiques isolés, plus ou moins importants et plus ou moins étendus,
- recrudescence saisonnière correspondant à une augmentation du nombre de foyers épidémiques.

Ces derniers apparaissent de manière concomitante et/ou successive, mais demeurent limités dans l'espace, en général entre juillet et janvier et plus particulièrement pendant la saison cyclonique ou « d'hivernage ».

- ✓ Les périodes épidémiques

Certaines années, le niveau de recrudescence saisonnière habituellement observé est dépassé du fait d'une généralisation rapide de la transmission de la maladie à de nombreuses communes, voire à la totalité du territoire, provoquant l'apparition d'une épidémie. Au cours des 10 dernières années, les Antilles ont ainsi connu cinq épidémies importantes liées chacune à la circulation d'un ou deux sérotypes prédominants, respectivement DENV-2 / DENV-1 en 1997, DENV-3 en 2001, DENV-4 / DENV-2 en 2005, DENV-2 en 2007 et DENV-1 / DENV-4 en 2010.

L'émergence ou la ré-émergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années en est le plus souvent à l'origine.

Ces phénomènes épidémiques surviennent sur un rythme pluriannuel ; ainsi par exemple en Martinique, tous les 4 ans pour les trois épidémies survenues en 1997, 2001 et 2005 et tous les 2 ans pour les deux dernières épidémies.

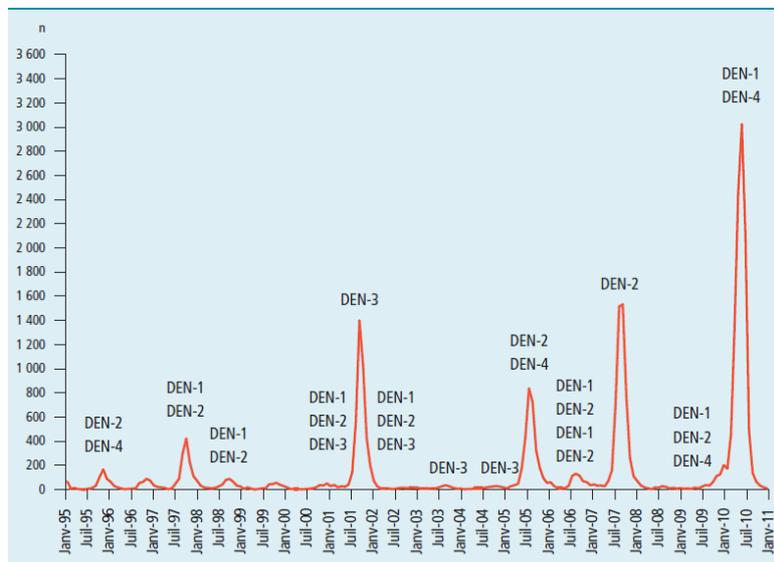


Fig. 16. Surveillance épidémiologique mensuelle des cas de dengue biologiquement confirmés, Martinique, 1995-2010 (Quénel, 2011)

Ils durent en général 4 à 6 mois et apparaissent habituellement au début de la période d'« hivernage », entre juin et septembre aux Antilles. De ce point de vue, la dernière épidémie survenue aux Antilles en 2010 a été tout à fait inhabituelle, à la fois de par son début très précoce (décembre en Guadeloupe, février en Martinique) et par sa longue durée (44 semaines en Guadeloupe et 36 semaines en Martinique).

Caractéristiques des épidémies

En Martinique, l'ampleur des épidémies a été estimée à environ 6 000 cas en 1995, 16 500 en 1997, 26 500 en 2001, 13 500 en 2005, 18 000 en 2007 (Cire Antilles-Guyane 2008) et 40 000 en 2010. Ces épidémies ont été à l'origine de la survenue de formes sévères nécessitant une adaptation des pratiques médicales et de la réponse hospitalière. L'épidémie de 2007 s'est ainsi accompagnée de plus de 350 hospitalisations, soit un taux d'hospitalisation de 1,9% et un taux de sévérité estimé à 1,2% (ce dernier était de 0,3% en 2001 et 2005).

En 2010, le nombre d'hospitalisations s'est élevé à 636, soit un taux d'hospitalisation de 1,6%. Au cours de la dernière épidémie (2010), le nombre de décès liés à la dengue s'est élevé à 18 (létalité 4,5/10 000) ; il était de 4 (létalité 1,3/10 000) au cours des épidémies précédentes.

Saisons	1995-1996	1997-1998	2001-2002	2005-2006	2007-2008	2009-2010
Nombre estimé de cas cliniques	6 000	16 500	25 000	14 500	18 000	40 000
Nombre d'hospitalisations	ND	ND	217	194	352	636
Nombre de formes sévères*	ND	ND	77	40	219	75**
Taux de sévérité	ND	ND	0,3%	0,3%	1,2%	0,2%**
Nombre de décès	ND	ND	4	4	4	18
Sérotypes circulants	DENV-2 DENV-4	DENV-1 DENV-2	DENV-3> DENV-2	DENV-4> DENV-2	DENV-2	DENV-1> DENV-4
* Selon la classification OMS 1997 ** Selon la classification OMS 2009 ND : Non déterminé						

Fig. 17. Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Martinique (France), 1995-2010 (Quénel, 2011)

En mars 2006, une circulation simultanée des quatre sérotypes a été mise en évidence, pour la première fois, en Martinique, renforçant l'hypothèse d'une prochaine co-circulation permanente des quatre sérotypes pouvant conduire à une sévérité accrue des épidémies de dengue.

En Guadeloupe, l'ampleur des épidémies a été évaluée à 11 500 cas en 2005, 19 000 en 2007 et près de 44 000 en 2010.

En 2005, le taux d'hospitalisation au cours de l'épidémie était de 0,7%. En 2007, il s'est élevé à près de 1,4%, pour un taux de 0,9% en 2010.

Concernant la sévérité, ce taux était de 0,8% en 2007 versus 0,4% en 2005 et 0,3% en 2010. Entre 1 et 5 décès sont survenus au cours de ces épidémies.

Saisons	2005-2006	2007-2008	2009-2010
Nombre estimé de cas cliniques	11 500	19 000	44 000
Nombre d'hospitalisations	82	272	418
Nombre de formes sévères	39	159	156
Taux d'hospitalisation	0,7%	1,4%	0,9%
Taux de sévérité*	0,4%	0,8%	0,3%
Nombre de décès	1	3	5
Sérotypes circulants	DENV-4> DENV-2	DENV-2> DENV-1	DENV-1> DENV-4
* Selon la classification OMS 1997			

Fig. 18. **Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guadeloupe (France), 2005-2010**
(Quénel, 2011)

○ Situation épidémiologique de la dengue en Guyane

En Guyane, la saisonnalité de la dengue est beaucoup plus difficile à appréhender. Mise à part l'inversion des saisons observée entre les Antilles et la Guyane, la période de recrudescence saisonnière y est beaucoup moins marquée qu'aux Antilles.

Entre 1960 et 1990, les épidémies de dengue survenaient tous les 4 à 6 ans (Fouque, 1995).

En 1991-1992, ce département était touché par la première épidémie de dengue hémorragique avec 40 cas de dengue hémorragique (DHF/DSS) et 6 décès (Reynes, 1994).

Au plan virologique, le virus DENV-4 a ensuite été isolé de façon sporadique entre 1993 et 1995 pour réapparaître fin 2004 sans pour autant engendrer d'épidémie.

En revanche, une co-circulation des virus DENV-1 et DENV-2 a été à l'origine d'une épidémie entre 1996 et 1998, suivie par deux épidémies consécutives en 2001-2002 et 2004-2005 liées au sérotype DENV-3.

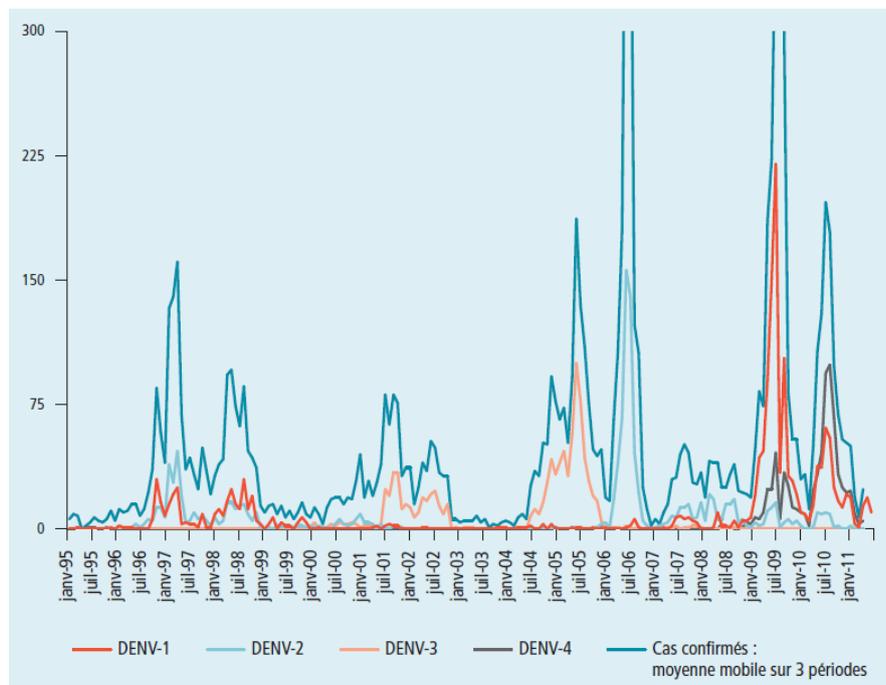


Fig. 19. Surveillance des cas de dengue biologiquement confirmés et des sérotypes, Guyane, 1995-2010 (Quénel, 2011)

L'année 2006 a ensuite été marquée par une épidémie de DENV-2 de grande ampleur avec 16 200 cas suspects et 204 cas de dengue hospitalisés. La survenue d'un plus grand nombre de formes graves avait nécessité une adaptation des pratiques médicales hospitalières. Depuis cette dernière épidémie, au moins deux sérotypes de dengue circulent de façon permanente en Guyane.

Saisons	1991-1992	2001-2002	2004-2005	2005-2006	2009	2009-2010
Nombre estimé de cas cliniques	ND	ND	ND	16 200	13 900	9 220
Nombre d'hospitalisations	ND	ND	ND	273	241	114
Nombre de formes sévères	44	ND	3	163	129	45
Taux de sévérité	ND	ND	ND	1%	0,9%	0,5%
Nombre de décès	6	ND	ND	4	2	1
Sérotypes circulants	DENV-2	DENV-3>> DENV-1> DENV-2	DENV-3>> DENV-1> DENV-2 DENV-4	DENV-2>> DENV-1> DENV-3	DENV-1>> DENV-4> DENV-2	DENV-4>> DENV-1> DENV-2
ND : non déterminé						

Fig. 20. Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guyane (France), 1991-2010 (Quénel, 2011)

Début 2009, une nouvelle épidémie est survenue sur l'ensemble de la Guyane avec une co-circulation de DENV-1 (majoritaire) et DENV-4, et plus de 14 600 cas suspects estimés. Cette épidémie a conduit à l'hospitalisation de 247 patients (soit un taux d'hospitalisation de 1,7%) dont près de 50% ont présenté une forme de dengue sévère. Deux décès ont également été rapportés.

En 2010, une seconde vague épidémique a été observée avec environ 9 400 cas cliniquement suspects, avec un taux d'hospitalisation de 1,2%, 1 décès et une inversion des sérotypes circulants par rapport à l'année précédente, le DENV-4 devenant majoritaire par rapport au DENV-1.

- Pacifique Sud : Polynésie française, Nouvelle Calédonie

Dans la région Pacifique, les premières épidémies de dengue ont été rapportées à Hawaii en 1844, en Polynésie Française en 1852, aux îles Fidji et en Nouvelle Calédonie en 1883. Une vague épidémique est survenue au moment de la deuxième guerre mondiale et depuis les années 1970, les épidémies se succèdent (Singh, 2005).

Le sérotype 1 prédominant depuis les années 2000, a été responsable de grandes épidémies dans les Territoires Français du Pacifique :

- Polynésie Française en 2001 (33 800 cas estimés, 633 formes sévères et 8 décès) et 2006-2007 (4 500 cas notifiés, 29 formes sévères),
- Wallis, Futuna en 2002-2003 (3 000 cas rapportés (taux d'attaque : 21 %)),
- Nouvelle Calédonie en 2003-2004 (5 600 cas notifiés et 17 décès).

En 2009, la Nouvelle Calédonie et la Polynésie Française, comme de nombreuses autres îles du Pacifique, ont du faire face à une épidémie de Dengue-4 de grande ampleur (Li, 2010)

Depuis septembre 2004 à Wallis et Futuna et 2009 en Nouvelle Calédonie et Polynésie Française, les cas de dengue surviennent de façon sporadique.

- Océan Indien : Mayotte et la Réunion

La circulation du virus de la dengue à Mayotte avait été documentée dès 2006 (Sissoko, 2009) mais depuis 2007, aucun cas de dengue n'avait été confirmé. Suite à une épidémie de dengue aux Comores (DENV-3), la surveillance de la dengue à Mayotte a été renforcée en mars 2010, une circulation virale autochtone avait alors été clairement établie. Depuis le début de l'année, 43 cas ont été diagnostiqués (INVS, 2012).

Deux sérotypes distincts de la dengue ont été identifiés parmi les cas : le DENV-1 et le DENV-2. Les cas de dengue sont âgés de 1 à 82 ans, avec une moyenne de 29 ans.

A la Réunion, 20 cas autochtones de dengue ont été détectés depuis le début de l'année, dont 7 cas confirmés et 13 cas probables. Les 20 cas sont âgés en moyenne de 38,6 ans (minimum : 2 ans - max : 86 ans) et plus de la moitié sont des femmes. Aucune nouvelle hospitalisation liée à une infection par la dengue n'est survenue récemment. Au total, trois patients ont été hospitalisés, sans pour autant présenter une forme sévère de la maladie. Deux sérotypes distincts ont été identifiés parmi les cas confirmés : le DENV-1 et plus récemment le DENV-3 (INVS, point au 10 mai 2012).

5. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal

En France, le premier cas d'infection liée aux Hantavirus est diagnostiqué en 1982. Mais, des études sérologiques rétrospectives ont permis de confirmer des suspicions cliniques établies dès 1977 (Le Guenno, 1994 ; Penalba, 1994).

a. Répartition dans l'espace

Cette distribution n'est pas homogène sur l'ensemble du pays. Les cas d'hantavirose, signalés en 1977, étaient concentrés dans le Massif forestier des Ardennes. Le tout premier cas diagnostiqué était situé, quant à lui, en Picardie.

Entre 1977 et 1996, 804 cas d'infections à *Hantavirus* sont reconnus par le Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales de l'Institut Pasteur de Paris (CNRFHV). Parmi ces 804 cas d'infections, 796 sont enregistrés dans le quart Nord-Est de la France (Penalba, 1998).

L'étude générale de la répartition des cas fait apparaître cinq foyers d'hantavirose en France (Bourgeade, 1995) : Massif des Ardennes, Franche Comté, Lorraine, Marne et Côte d'Or, Oise et Aine.

Le Massif des Ardennes regroupe, en général, 40 à 50 % des patients lors des épidémies (Penalba, 1998). En 2007 cependant, il n'a représenté que 16% du total des cas répartis.

Lors de l'épidémie de 2005, 30/253 cas ont été diagnostiqués dans le Jura, où aucune infection n'avait été mise en évidence auparavant, témoignant de l'extension de l'aire d'endémie (Heyman, 2007).

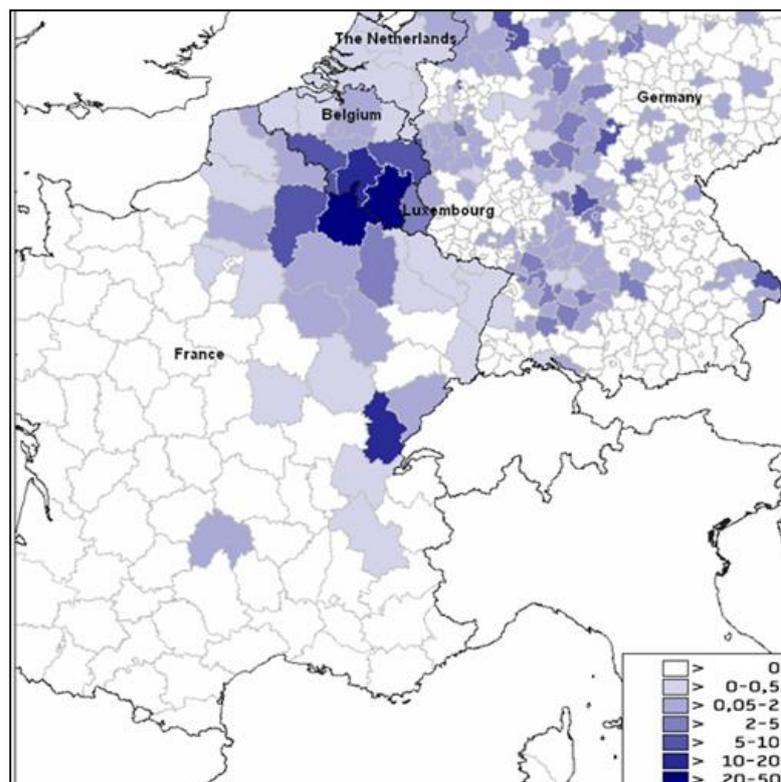


Fig. 21. **Distribution des cas de FHSR (France, Belgique, Pays Bas, Allemagne, Luxembourg) en 2005**
(incidence : cas pour 100 000 habitants) (Heyman, 2007)

En 2007, une activité dispersée notamment dans des départements avec très peu de cas a été notée.

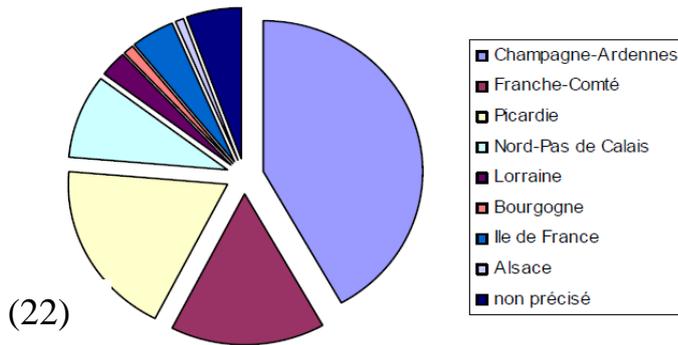
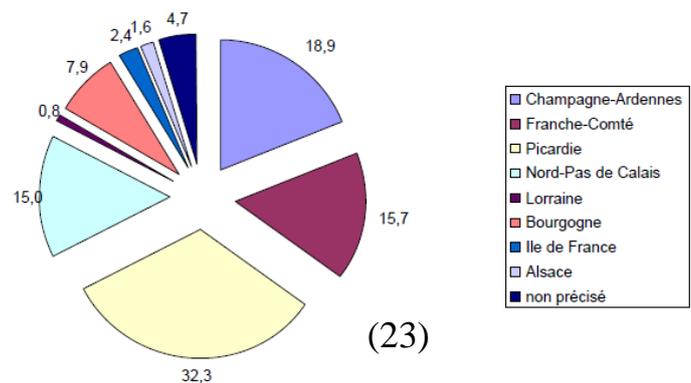


Figure 22. Répartition par région des cas de FHSR détectés en France en 2005 (CNR FHV, 2007)

Fig. 23. Répartition par région des cas de FHSR détectés en France en 2007 (CNR FHV, 2007)



En 2010, les cas résident dans la même zone du quart-nord-est. Les incidences les plus élevées (>50 cas/million d'habitants) sont observées dans les Ardennes et l'Aisne (comme au cours des années précédentes), ainsi que dans les départements de la Marne, de la Haute-Marne, du Doubs et du Jura.

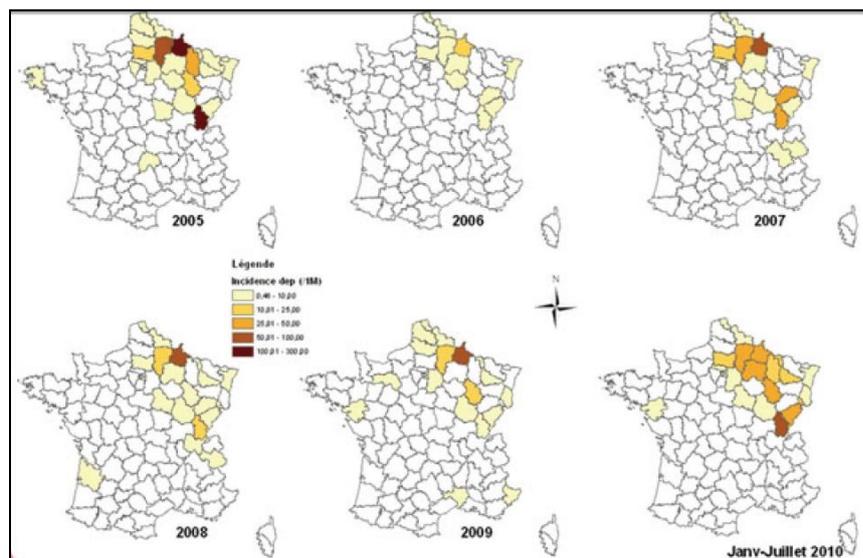


Fig. 24. Répartition de l'incidence des infections à *Hantavirus* par département de résidence (2005-2010) (INVS)

Toutefois, d'autres cas, autochtones ou d'importation (on signale en effet 4 contaminations à l'étranger : en Russie (Le Guenno, 1994) en Bosnie, en Roumanie (Moulin, 1991) et en Finlande (Le Guenno, 1997)) ont été enregistrés en dehors de ces foyers : en Haute Vienne, dans les Bouches du Rhône, dans les Hautes Alpes, dans le Puy de Dôme, dans l'Orne, la Sarthe, à Paris, Angers (Bourgeade, 1995 ; Dell'Isola, 1991).

Des traces sérologiques d'*Hantavirus* ont été décelées chez l'Homme (et / ou chez des rongeurs) dans le Midi, le Centre, la région Lyonnaise, bien qu'il n'y ait pas eu de manifestations cliniques chez les individus concernés (Arnauld, 1989 ; Boni, 1997 ; Rollin, 1987).

En conclusion, il faut retenir que la maladie concerne principalement le Nord-Est de la France.

b. Répartition dans le temps

- Incidence annuelle

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal semble avoir une évolution cyclique. En effet, tous les 2 à 3 ans, on note une recrudescence des cas (tableau 5).

Année	Nombre de cas
2005	253
2006	24
2007	127
2008	84
2009	62
fin-juillet 2010	110

Tableau 5. Nombre de cas d'infection à *Hantavirus* identifiés par le CNR de 2005 au 5 août 2010 (INVS)

- Incidence mensuelle

C'est au printemps et en début d'été que l'on recense la majorité des cas d'infection.

Lors des épidémies, on note une augmentation du nombre de cas d'avril à juin et quelques fois en hiver.

- Populations concernées

En France, la FHRS est bénigne. Elle est due au virus Puumala et ressemble à la Néphropathie épidémique décrite en Scandinavie.

Dans notre pays, aucun décès n'a été comptabilisé et de façon générale, en Europe, le taux de mortalité associé à la fièvre hémorragique avec syndrome rénal est inférieur à 1 % (Settergren, 2000).

Les hommes sont plus touchés que les femmes : environ quatre fois plus (Le Guenno, 1994).

La moyenne d'âge est de 35 ans et est la même pour les deux sexes. La fourchette s'étend de 15 à 70 ans et la plupart des patients ont entre 20 et 50 ans (80 % des cas).

Peu de cas infantiles ont été répertoriés : en France, 5 enfants de moins de 15 ans et 69 pour l'Europe, moins de 5 % des cas.

Deux études réalisées en Finlande et en Suède ont conclu que les manifestations cliniques chez l'enfant sont en fait les mêmes que celles décrites chez l'adulte (Settergren, 2000).

D'après les descriptions des principales épidémies, on peut constater qu'une partie de la population semble plus exposée. En effet, dans la majorité des cas, la contamination a lieu à la campagne. Les professionnels agricoles semblent être les plus touchés.

Toutefois, la FHSR peut se décliner sous trois formes épidémiologiques (Leirs, 1989) :

Forme rurale : les contaminations se produisent principalement à la fin de l'automne et à la fin du printemps. La population touchée est constituée d'ouvriers agricoles et forestiers, de personnes rénovant fermes et granges, de militaires en manoeuvres, ou de personnes exerçant des activités de loisirs en forêt. Dans 28 % des cas, les malades exercent une activité agricole. La forme rurale est la plus fréquente et la plus grave.

Forme dite «de laboratoire » : en France, quelques cas de contamination des personnels de laboratoire ont été signalés lors de manipulation de rats d'expérience (Clément, 1994 ; Lee, 1996). Les épidémies peuvent survenir lors de contacts avec des animaux provenant des zones d'endémie, de mise au point de modèles animaux pour l'étude de l'Hantavirose (Artois, 1999). Des échanges non surveillés entre laboratoires peuvent permettre la propagation des virus. Les contaminations dans les animaleries ne sont pas à exclure (Acha, 1989).

Forme urbaine : la forme urbaine est rare dans l'hexagone ; pourtant des sérologies positives ont été notées dans plusieurs villes (Rollin, 1987 ; Boni, 1997 ; Arnauld, 1989). Les éboueurs, égoutiers et les citoyens possédant des caves ou autres locaux accessibles aux rongeurs font partie des populations à risque. Cet élément doit donc inciter à rechercher l'infection due aux *Hantavirus* même en dehors des zones habituelles d'endémie.

En conclusion, les patients atteints d'hantavirose sont majoritairement originaires du Nord-Est de la France. Ce sont principalement des hommes, âgés de 20 à 50 ans, vivant en milieu rural. Cette distribution géographique, plutôt originale, semble rester stable dans le temps.

La maladie se présente sous forme de bouffées épidémiques se déclarant tous les 3 ans environ.

B. Épidémiologie analytique

Les FHV décrites en France relèvent de deux modalités : dengue, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift et fièvre hémorragique de Crimée Congo sont des fièvres arbovirales, tandis que la FHSR est une fièvre hémorragique non arbovirale, transmise par les rongeurs.

Notons qu'il existe de plus des fièvres hémorragiques de type non arbovirales jamais décrites en France (*Filovirus*, Ebola et Marburg) dont les réservoirs restent encore peu connus à l'heure actuelle.

Les arbovirus (« *arthropod borne virus* ») s'entretiennent dans la nature par transmission entre hôtes vertébrés par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages compétents. Un vecteur est dit compétent s'il est apte à s'infecter sur un hôte vertébré, à assurer le développement d'un agent pathogène et à transmettre cet agent à un autre hôte (Moutailler, 2008).

Leur cycle, plus ou moins complexe, fait intervenir trois types d'acteurs : le virus, l'(les)arthropode(s) vecteur(s) et l'hôte vertébré.

Les arbovirus sont presque tous des agents de zoonose (Elois, 1999), mais l'Homme n'est accessible au virus que s'il existe une possibilité appropriée de contacts entre lui et le virus.

Ceci peut survenir lors de l'irruption de l'Homme dans l'écosystème viral lors d'activités professionnelles, de chasse, de tourisme ; soit l'inverse, par exemple l'abattage d'arbres amenant la faune de la canopée des grandes forêts tropicales vers le sol ; soit enfin via l'intervention d'insectes piqueurs amphophiles, essentiellement moustiques et tiques.

Le réservoir du virus est en principe constitué par le couple arthropode-vecteur/hôte vertébré, avec possibilité d'amplification de la biomasse virale au travers de plusieurs espèces de vertébrés.

En fonction des niches écologiques virales, on peut distinguer plusieurs types d'évolution épidémiologique des arboviroses : cas sporadiques, flambées épidémiques sylvatiques, rurales, ou urbaines, circulation endémique, chaque type de modalité pouvant faire intervenir des arthropodes « spécialisés ».

En ce qui concerne les fièvres hémorragiques non arbovirales transmises par les rongeurs, le réservoir de virus est toujours un rongeur, sauvage ou domestique. Le rongeur présente alors une infection asymptomatique persistante et d'évolution non mortelle conduisant au contraire à une abondante excrétion de virus dans la salive, les urines et les excréments.

La contamination de l'Homme, peu fréquente car les virus sont très fragiles est favorisée par des conditions d'hygiène médiocres. Elle intervient lors de contacts directs avec les excréta, ou par contamination de l'air (microbrouillards ou aérosols) et/ou des aliments. Les FHV dues aux hantavirus sont géographiquement circonscrites à des environnements bien définis, correspondant à celui du rongeur qui les transmettent. Comme pour les arboviroses, on peut distinguer plusieurs types d'évolution épidémiologique, en fonction des écosystèmes rongeurs / virus.

Pour plus de clarté, nous effectuerons tout au long de cette partie une dichotomie entre agents arbovirus et agents non arbovirus.

1. Les vecteurs et réservoirs

a. Arbovirus

	Dengue	Fièvre jaune	Fièvre hémorragique Crimée–Congo	Fièvre de la vallée du Rift
Famille	Flaviviridae	Flaviviridae	Bunyaviridae	Bunyaviridae
Vecteur	Moustique <i>Aedes sp.</i>	Moustique <i>Aedes sp.</i>	Tique <i>Hyalomma sp.</i>	Moustique <i>Aedes sp.</i>
Réservoir	Humain <i>Aedes sp. ?</i>	Primates non humains	Bovins, équidés, ovins, caprins, porc, rongeurs	Bovins, ovins, camélidés, caprins
Épidémiologie	– 100 millions de cas/an (régions tropicales et subtropicales) – 2 cas autochtones à Nice en 2010	– 200 000 cas/an (Afrique, Amérique du Sud) – très rares cas importés en Europe (voyageur non vacciné)	– Émergence : Afrique, Asie et Europe du Sud (Turquie, Grèce, Bulgarie) – 1 cas importé à Rennes en 2004	Émergence : Afrique (dont Égypte, Madagascar, Mayotte et Comores), Arabie Saoudite, Yémen

Tableau 6. Familles, vecteurs, réservoirs, et aperçu de l'épidémiologie des quatre arbovirus responsables de FHV en France (Tattevin, 2011)

- La dengue

Le principal réservoir de virus est l'Homme, bien que des primates non humains puissent également jouer ce rôle en Asie et en Afrique.

Le principal vecteur est le moustique *Aedes aegypti* qui cumule les caractéristiques favorisant la dissémination du virus : il se contamine facilement, se nourrit préférentiellement de sang humain, présente une activité essentiellement diurne, est capable de piquer plusieurs proies humaines consécutives pour compléter son repas sanguin, et sa piqûre passe le plus souvent inaperçue (Wilder-Smith, 2005). De plus, lorsqu'il est porteur du virus de la dengue, *A. aegypti* met plus de temps à compléter son repas sanguin, ce qui augmenterait les chances de transmission du virus.

Enfin, plusieurs études suggèrent une transmission transovarienne de la dengue chez *A. aegypti*, ce qui pourrait lui conférer également un rôle de réservoir de virus (Rosen, 1983).

En 2011, *A. aegypti* sévit dans toutes les zones tropicales et subtropicales du globe.

Bien que moins efficace, le vecteur *A. albopictus* a été clairement incriminé dans plusieurs épidémies de dengue, notamment au Mexique et en Thaïlande (Malavige, 2004).

Le rôle de l'espèce *A. albopictus* dans la transmission des DENV mérite une réflexion particulière dans la mesure où cette espèce est actuellement en expansion géographique, et à cause de sa compétence à amplifier de nombreux pathogènes en laboratoire (Gratz, 2004) et à se transmettre verticalement.

Cette espèce est préoccupante car elle a été reconnue vecteur unique dans les épidémies de dengue qui ont touché Madagascar et l'île de La Réunion, en présence d'une forme non compétente d'*A. aegypti*, et aussi lors d'une bouffée épidémique à Hawaï en 2001. Son rôle de vecteur dominant est également suspecté dans d'autres épidémies comme celle de Nagasaki dans les années 1940 et en Chine depuis longtemps. Cette espèce est capable de coloniser des pays tempérés car ses oeufs peuvent entrer en diapause si les conditions climatiques sont défavorables. Depuis les années 1970, peut-être par l'intermédiaire du recyclage de pneus usagés, *A. albopictus* a émergé en Europe, notamment en France, en Grèce, en Italie, aux Pays-Bas, en Slovénie et en Espagne.

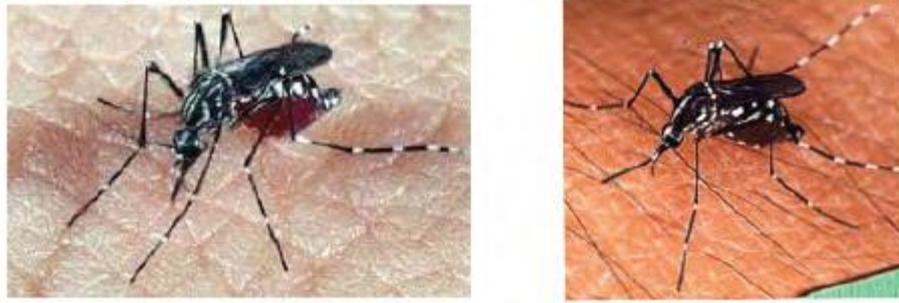


Fig. 25. *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (OMS 2007)

Enfin, d'autres espèces d'*Aedes* ont été trouvées porteuses de souches sylvatiques de virus de la dengue comme *Aedes nivaesus* en Asie et *Aedes furcifer* en Afrique, mais ces espèces piquent plutôt des singes et ne sont pas responsables d'épidémies humaines.

L'*Aedes* pond et vit dans les eaux souillées stagnantes des zones urbaines. Il privilégie son installation dans les pneus ou les plastiques laissés à l'abandon. Il y trouve l'eau stagnante nécessaire à son développement et à sa multiplication, laquelle s'effectue essentiellement durant les saisons chaudes et humides.

Seules les femelles de moustiques prennent des repas sanguins pour se procurer les acides aminés nécessaires à l'ovogenèse.

La capacité des moustiques femelles à transmettre les DENV dépend de nombreux paramètres qui sont principalement la durée de l'amplification extrinsèque du virus dans le moustique, la durée moyenne de vie des moustiques, la densité de moustiques, le nombre de piqûres par moustique et le taux d'infection. Ces paramètres varient en fonction des conditions environnementales et climatiques (Halstead, 2008). Mais l'intensité de la transmission dépend aussi de l'immunité de la population humaine touchée.

La circulation des virus de la dengue à l'échelle d'une région géographique semble plutôt liée à la circulation d'êtres humains infectés voyageant avec ou sans signes cliniques mais l'introduction du virus reste possible par des moustiques adultes infectés lorsque les voyages ne dépassent pas quelques jours, ou par des œufs infectés par transmission verticale, le risque pouvant alors persister (parfois plusieurs mois) jusqu'à l'éclosion des œufs.

Les autres réservoirs de virus ont plus probablement un rôle local. Enfin, les voyages aériens d'humains infectés sur de très longues distances sont très certainement à l'origine de la circulation mondiale des souches de dengue actuellement observée.

- La fièvre jaune

Le réservoir est essentiellement composé de primates non humains, au sein duquel le virus circule par l'intermédiaire de moustiques à activité diurne (*Haemogogus spp.* en Amérique, *Aedes spp.* en Afrique) (Monath, 2001).



Fig. 26. *Haemogogus* (OMS, 2007)

Si les singes infectés sont asymptomatiques en Afrique, ceux d'Amérique du Sud développent une pathologie sévère, souvent fatale, la mortalité des singes pouvant être un signe annonciateur d'une recrudescence de la fièvre jaune en Amérique (Barnett, 2007).

A. aegypti est le vecteur le plus efficace pour la transmission interhumaine compte tenu de sa proximité avec l'Homme en zones habitées (fièvre jaune urbaine). Dans ce contexte, le virus peut survivre pendant la saison sèche au sein des oeufs d'*A. aegypti*, à l'état de dessiccation, qui éclosent lors de la saison humide suivante (Gould, 2008).

- La fièvre de la vallée du Rift

Plusieurs espèces de moustiques (principalement du genre *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*. . .) sont susceptibles de véhiculer le virus de la FVR ; ainsi plus de quarante espèces de moustiques sont compétentes pour ce virus.

Il est désormais montré que des moustiques présents, parfois parmi les populations de moustiques les plus nombreuses, dans des pays autour du bassin méditerranéen (Tunisie et France), sont pleinement compétents pour transmettre le virus de la FVR, même si leur niveau de compétence exprimé en pourcentage de femelles infectées reste plus faible que celui des

mêmes espèces du continent africain : c'est le cas de moustiques du genre *Culex* (*C. pipiens*) ou du genre *Aedes* (*A. caspius*, *A. detritus*, *A. albopictus*) (Moutailler, 2008).

Les espèces animales sensibles sont surtout les ruminants domestiques et sauvages et plus encore les plus jeunes parmi ces animaux ; ainsi la mortalité avoisine les 100% chez les très jeunes agneaux ou chevreaux de moins de huit jours (tableau 7).

Hautement sensibles	Sensibles	Modérément sensibles	Faiblement sensibles (infection inapparente)	Résistants
Agneaux	Veaux	Bovins	Chameaux	Oiseaux
Chevreaux	Moutons	Chèvres	Chevaux	Reptiles
Chiots		Buffles	Porcs	Amphibiens
Chatons		Homme	Chiens	
Souris			Chats	
Hamsters			Cobayes	
			Lapins	

Tableau 7. **Sensibilité de l'Homme et des animaux au VFVR** (Lefèvre, 1989)

La survenue d'une épizootie/épidémie de FVR est souvent associée à des pluies diluviennes ou des modifications hydrographiques (mise en eau de barrages ou de canaux d'irrigation. . .) propices à la pullulation des moustiques compétents pour la FVR. En revanche, les conditions de maintien du virus entre deux épisodes de FVR restent mal connues ; il est démontré que le virus peut être transmis, pour certaines espèces de moustiques du genre *Aedes*, à la descendance et se maintenir dans les œufs de moustiques pendant de longues périodes. Le moustique devient ainsi réservoir du virus de la FVR. Cette modalité correspond à une forme de résistance du virus aux conditions extérieures : en profitant de l'éclosion des œufs infectés à la faveur de nouvelles pluies, le virus, via les moustiques infectés, peut se disséminer pour peu qu'il y ait dans l'entourage des espèces sensibles au virus et capables de l'amplifier grâce à des virémies très élevées.

- La fièvre hémorragique de Crimée Congo

Le réservoir du virus FHCC est très vaste, comportant des vertébrés très divers, domestiques ou sauvages (bovins, rongeurs, équidés, caprins, ovins, porcs), parfaitement asymptomatiques. La présence d'anticorps a été retrouvée chez de nombreuses espèces sauvages (hérissons, chauves-souris, lièvres, rongeurs, genette). La détection d'anticorps sur certaines espèces d'oiseaux sauvages (calaos, pintades, merles) ou d'élevage (autruches infectées expérimentalement) a permis de laisser suspecter un rôle dans la transmission du virus (Swanepoel, 1998). Les animaux d'élevage contribuent à l'amplification du virus. Même si les camélidés, chevaux et ânes peuvent être réservoirs, il semblerait que les bovins en Europe centrale (Pak, 1975) et les caprins et les ovins en Afrique de l'Ouest (Gonzalez, 1998) jouent un rôle prépondérant.

Un grand nombre d'espèces de vertébrés sont dotés d'un rôle important dans l'histoire naturelle de la FHCC, car ils constituent une source de sang pour les vecteurs. Cependant, leur rôle exact dans le maintien et la transmission du virus reste à déterminer.

Le virus de la CCHF a été détecté sur au moins 30 espèces de tiques appartenant à 7 genres, à travers le monde (Camicas, 1990). Ses principaux vecteurs appartiennent au genre *Hyalomma* de la famille des *Ixodidae* (Hoogstraal, 1979) qui peut jouer également un rôle de réservoir, avec une transmission trans-ovarienne et trans-stadiale bien documentée (Gonzalez, 1992).

b. Agents non arbovirus : *Hantavirus*

L'implication des rongeurs dans la transmission de la maladie, soupçonnée dès les années 1940, est confirmée par Lee en 1976. Les rongeurs constituent la principale (voire la seule) source de contamination pour l'Homme.

Il existe pour les *Hantavirus* une grande spécificité d'hôte. Chaque virus est associé à une espèce de rongeur. L'espèce réservoir principale est :

Pour le virus Puumala : le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*).

Des anticorps et/ou antigène PUU ont par ailleurs été retrouvés chez d'autres espèces de rongeurs (*M. agrestis*, *O. zibethicus*, *A. sylvaticus*, *R. norvegicus*) (Escutenaire, 2000 ; Verhagen, 1987).

La signification de ces observations reste incertaine. Il est possible qu'il s'agisse d'hôtes accidentels du virus au même titre que l'Homme (Escutenaire, 2001).

Pour le virus Séoul : le rat surmulot ou rat d'égout (*Rattus norvegicus*)

Pour le virus Hantaan : le mulot rayé (*Apodemus agrarius*)

En France, la majorité des cas est imputable au virus Puumala (PUU). Cependant, on a enregistré six cas dus au virus Séoul (SEO) et un cas du au virus Hantaan (HTN). Pour ce dernier, la contamination a eu lieu à l'étranger.

L'hôte attitré du génotype Puumala est le campagnol roussâtre, *Clethrionomys glareolus* (figure 24) appartenant à la sous-famille des *Arvicolinae*. Ce rongeur omnivore mesure entre 8 et 12 cm et doit son nom à la coloration brun rouge de son dos, les flancs étant, quant à eux, grisâtres.

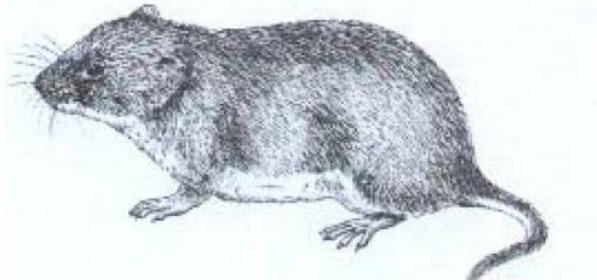


Fig.. 27. **Le campagnol roussâtre** (*Clethrionomys glareolus*) (ecosystema.ru)

L'infection chez le campagnol est asymptomatique (Bernshtein, 1999). Les mécanismes impliqués dans la persistance virale demeurent obscurs, mais pourraient dépendre à la fois de la réponse immunitaire de l'hôte, de la réplication virale au sein de cellules immunitaires et d'une régulation de la réplication virale induite par le virus lui-même (Meyer, 2000).

Le virus est excrété dans la salive, les selles ou l'urine (Hart, 1999). Cette excrétion varie d'un rongeur à l'autre. Les individus conservent la possibilité de transmettre le virus quinze mois après l'infection (Bernshtein, 1999) : ils sont donc infectés à vie.

La plus forte proportion de rongeurs infectés s'observe généralement au printemps (Escutenaire, 1997).

La transmission entre rongeurs est horizontale, et serait en automne liée aux comportements agressifs associés à la reproduction tandis qu'au printemps elle semble d'avantage associée à la promiscuité (partage de nid, toilettage) (Escutenaire, 2002).

Le pourcentage d'individus infectés est bien évidemment lié à la densité de population. Cette dernière est influencée par l'abondance de nourriture, la présence de prédateurs, les conditions climatiques et les comportements sociaux. Tout ce qui favorise l'augmentation de la population conditionne aussi l'apparition d'épidémie chez l'Homme. En effet, la pullulation de rongeurs a été associée à l'apparition d'épidémies de Nephropathia Epidemica en Belgique et en Suède (Escutenaire, 1997 ; Mustonen, 1998).

Certains facteurs comme un hiver doux, l'abondance de nourriture, notamment des faines, l'absence de prédateurs, des pluies fréquentes et une certaine humidité favorisent l'accroissement des populations de rongeurs.

En Europe, et de façon plus prononcée dans le Nord de l'Europe, il existe des variations de population cycliques. Tous les 3 ans environ, on note une forte augmentation du nombre de rongeurs. Les animaux peuvent alors être 300 fois plus nombreux (Mustonen, 1998). Il s'agit d'un cycle d'abondance où le nombre d'animaux s'accroît rapidement. A la fin de ces cycles, la population diminue par la faute, semble-t-il, d'une génération qui n'a pas pu se reproduire avec succès. Pour pallier cela et regagner vite sa population, le campagnol dispose d'un fort taux de reproduction. Ceci est particulièrement vrai pour le campagnol roussâtre.

Une étude réalisée en Belgique, entre 1996 et 1999, parmi les populations de campagnols roussâtres (Escutenaire, 2000b) décrit une large distribution du virus lors des poussées épidémiques. Par contre, les années suivantes, la distribution du virus est plus focale. De plus, cette étude a mis en évidence qu'un nombre minimum de rongeurs est nécessaire au maintien du cycle enzootique, mais que les animaux infectés peuvent être absents des sites à forte densité.

En France on rencontre ces animaux partout, sauf sur le pourtour méditerranéen et en Corse.

2. Les modalités de transmission

a. Arbovirus

- Transmission primaire
 - Vectorielle

Dengue, fièvre jaune : l'Homme est toujours infecté à la faveur d'une piqure par un moustique hématophage.

Fièvre hémorragique de Crimée Congo : l'Homme est contaminé à la faveur d'une morsure ou en cas d'écrasement de tique (Chapman, 1991).

Fièvre de la vallée du Rift

- Transmission de l'animal à l'Homme

La transmission de l'animal à l'Homme par piqûre d'un moustique (*Aedes* ou *Culex*) infecté (transmission vectorielle directe du bétail à l'humain) est théoriquement possible. Elle est souvent évoquée chez des cas confirmés n'ayant pas eu de contact direct avec le bétail (environ 5 % des cas) mais elle n'a jamais été prouvée à ce jour.

Dans certaines épidémies (Soudan, 2007 ; Egypte, 1977), le rôle de la piqûre d'insectes a été évoqué pour un nombre non négligeable de cas humains, en l'absence de contact direct ou indirect avec le bétail, dans un contexte particulier de zone très irriguée et de forte épizootie.

Cas particulier de la transmission d'animal à animal

L'importance de la proportion de transmission vectorielle varie en fonction des situations épidémiologiques considérées et plus particulièrement, peut considérablement diminuer, au cœur d'une épizootie, au profit d'une transmission par contact direct ou indirect avec des tissus d'animaux infectés (Meegan, 1989 ; Peters, 1994). Cette transmission directe d'animal à animal explique le caractère épizootique (flambée) que revêt la FVR dans un bassin de production donné.

	ENZOOTIE	ÉPIZOOTIE
CARACTÉRISTIQUES	Circulation virale à bas bruit chez l'animal, entretenue par le vecteur	Circulation intense chez l'animal
DURÉE	Des mois ou des années	Des semaines ou des mois
MÉCANISME	<p><u>Maintien du cycle</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - transmission verticale <i>via</i> les oeufs de moustiques infectés ; - transmission vectorielle horizontale ; - réservoirs sauvages 	Facteurs déclenchants : pluies, inondations et pullulation vectorielle au contact de ruminants non immuns
MODE DE TRANSMISSION PRÉPONDÉRANT	Vectoriel	Durant une épizootie, le rôle de la transmission vectorielle diminue tandis que le rôle de la transmission par contact direct ou indirect d'un animal avec des liquides biologiques ou avortons infectés augmente

Tableau 8. **Bilan des formes épidémiologiques de la FVR chez les animaux** (AFSSA 2008)

- Par exposition aux matières virulentes provenant d'un animal infecté virémique

Le passage de l'animal à l'Homme se fait dans ce cas lorsqu'il existe un contact très étroit avec des tissus ou du sang infectés. Les populations les plus touchées sont donc les sujets en contact avec le bétail.

Fièvre de la vallée du Rift : la plupart (plus de 90 %) des cas humains d'infection par le virus de la FVR, décrits lors des épidémies en Afrique et au Proche-Orient, ont été exposés lors de la manipulation ou le contact (abattage, préparation de la viande fraîche ou traite, mise bas, etc.) avec les tissus, le sang ou d'autres liquides biologiques du bétail malade (notamment les enveloppes fœtales, le placenta) ou l'élimination de carcasses ou d'avortons d'animaux. Les personnes les plus exposées correspondent donc aux éleveurs, vétérinaires, bouchers, équarrisseurs, personnels d'abattoir.

Le rôle de l'exposition à des aérosols contaminés par le VFVR a été évoqué. Il s'agit en réalité de projections de sang chez des personnes responsables de l'abattage égorgeant des animaux.

D'autres modalités plus marginales ont été évoquées sans que leur importance épidémiologique ait pu être réellement évaluée ; c'est le cas notamment de la transmission par le lait cru, souvent citée mais rarement authentifiée. Il est important de noter aussi que le virus de la FVR est responsable d'infections de laboratoire, d'où la nécessité de travailler ce virus en conditions confinées de niveau 3 selon la réglementation française et européenne (catégorie « BSL3 »).

Fièvre hémorragique de Crimée Congo : les bouchers sont particulièrement à risque comme cela a été montré lors d'études sérologiques lors d'épidémies (Williams, 2000).

- Source alimentaire

Dans le cas de la FVR et de la FHCC, il est admis que la consommation de viande n'est pas un facteur de risque compte tenu de la fragilité du virus.

En effet, la persistance du virus dans les carcasses et la viande après abattage est très faible, voire nulle si l'on considère les règles normales d'hygiène et d'inspection des viandes (telles que définies pour l'Etat français, toutefois, il n'est pas exclu que ces règles ne soient pas exactement respectées dans les pays où sévit la FVR et la FHCC), que le processus de maturation de la viande avec une diminution de pH va induire des conditions très défavorables à la survie des virus, et que la cuisson va finalement détruire les virus résiduels.

- Transmission secondaire interhumaine directe : uniquement décrite dans le cas de la FHCC

Lorsque des épidémies humaines de FHCC surviennent, elles concernent rarement plus de quelques individus, même lorsqu'elles sont observées dans des zones d'élevage où la prévalence chez l'animal est élevée et donc le risque de contamination important : le passage de l'animal à l'Homme se fait lorsqu'il existe un contact très étroit avec des tissus ou du sang infectés ; il est rarement suivi d'une transmission inter-humaine sauf si des conditions favorables telles qu'une forme grave de la maladie (avec hémorragies), une grande promiscuité avec le sujet malade, des comportements à risque (injections, prélèvements sanguins non protégés) sont réunies. C'est le cas en milieu hospitalier, lorsque les règles élémentaires d'hygiène ne sont pas respectées.

Cette transmission inter-humaine s'arrête généralement assez tôt : les cas secondaires sont rares, les cas tertiaires quasiment jamais décrits (Papa, 2002). Le risque de transmission nosocomiale semble très faible dans les conditions actuelles, en France (Tarantola, 2006).

b. Non arbovirus : *Hantavirus*

Chez les rongeurs, le virus persiste dans de nombreux organes, quasiment toute la vie. Les sécrétions et excréments de l'animal permettent donc la dissémination abondante du virus dans l'environnement. En outre, le virus reste infectieux quelques jours après excrétion par les rongeurs, sous forme d'aérosols (Shmaljohn, 1996). Toutefois, s'agissant de virus enveloppés, donc fragiles, le milieu extérieur ne constitue pas un véritable réservoir secondaire.

- Transmission primaire à partir du réservoir

De nombreuses études épidémiologiques ont été entreprises, en Asie principalement, pour tenter de comprendre comment les hommes contractaient la maladie. A partir d'observations sur le terrain, les scientifiques ont formulé plusieurs hypothèses, toutes en relation avec les rongeurs : l'Homme pourrait être contaminé par contact, par voie cutanée, par aérosols ou encore par l'intermédiaire des ectoparasites des rongeurs.

- Par aérosols

L'homme contracte la maladie avant tout par voie aérienne, lors d'inhalation de poussières et aérosols contenant les éléments infectieux provenant des excréments des rongeurs. C'est le principal mode de contamination (Xu, 1985).

- Par contact avec le rongeur

La morsure reste un mode de transmission possible mais beaucoup plus rare : quelques cas ont été rapportés en France (Le Guenno, 1997 ; Rollin 1987). Cela souligne l'importance de la salive comme élément virulent.

- Par voie cutanée et alimentaire

Théoriquement, les plaies pourraient constituer une porte d'entrée pour le virus et les aliments souillés par les déjections de rongeurs pourraient aussi représenter une voie de contamination (Artois, 1999).

- Transmission primaire avec un animal malade non réservoir

A l'heure actuelle, le rôle des espèces animales (autres que les rongeurs), dans la contamination humaine n'est pas véritablement élucidé. Il convient toutefois de rester vigilant, notamment envers les chats, puisqu'il apparaît dans de nombreuses études que le fait de posséder un chat constitue un facteur de risque (Tsai, 1987 ; Bennett, 1990).

- Transmission secondaire interhumaine directe

Aucun cas de transmission interhumaine n'a été identifié pour le virus Puumala. Seul le génotype Andes, responsable du syndrome pulmonaire (HPS), s'est révélé transmissible d'Homme à Homme (Wells, 1997).

3. *Les cycles de transmission*

a. Arbovirus

- La dengue

Le virus de la dengue est un des rares arbovirus à ne pas avoir de cycle enzootique c'est-à-dire nécessitant un animal amplificateur. Au contraire le virus est maintenu par un cycle de transmission Homme-moustique-Homme (figure 28). Un cycle sylvatique existe dans les forêts d'Asie et d'Afrique de l'ouest entre primate et moustique du genre *Aedes*, mais la contribution de ce cycle semble mineur en comparaison au cycle épidémique observé dans les villes (Whitehead, 2007). En terme d'impact sur la santé publique, les cycles de transmission les plus importants sont les cycles urbains endémiques/épidémiques se déroulant dans les grands centres urbains, des zones tropicales et intertropicales du globe.

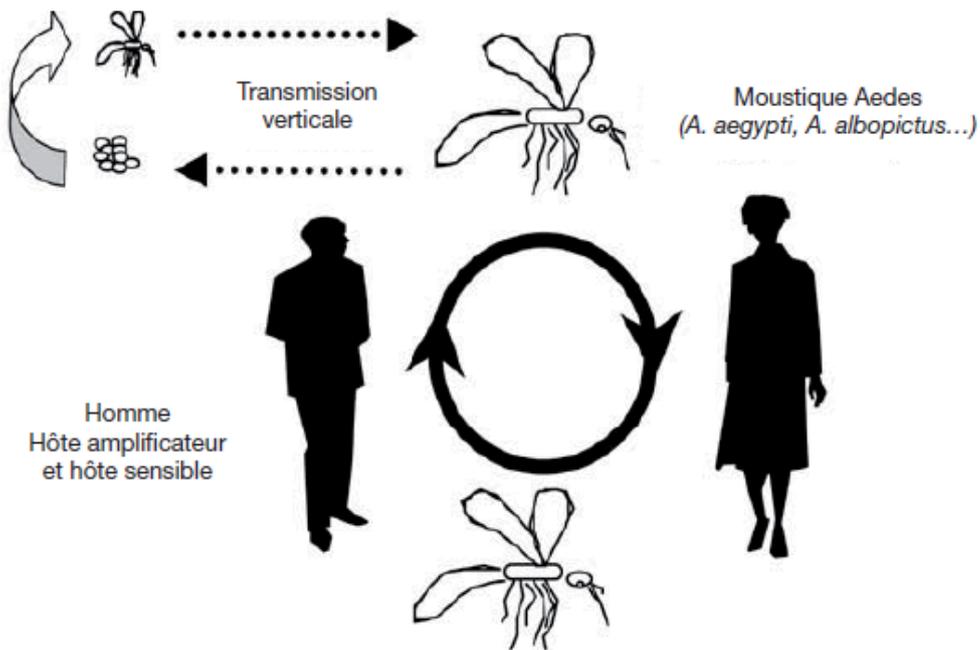


Fig. 28. Cycle de transmission du virus de la dengue (Renaudat, 2012)

Grâce à la forte virémie occasionnée lors de l'infection de l'Homme par le virus de la dengue, celui-ci ne nécessite pas d'hôte intermédiaire amplificateur.

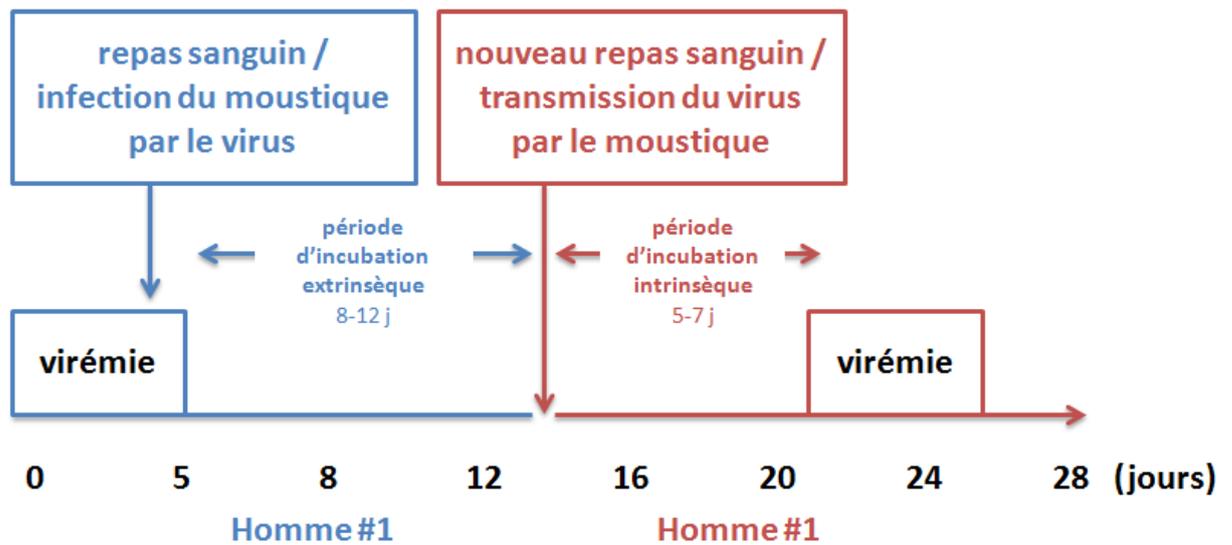


Fig. 29. Chronologie de l'infection, par le virus de la dengue, du moustique et de l'Homme, de l'incubation et de la virémie chez l'Homme

La femelle moustique se contamine lors d'un repas de sang. Le virus infecte ensuite le vecteur en 8 à 12 jours. Après cette période d'incubation extrinsèque le virus peut-être transmis à d'autres humains lors de piqûre. Le moustique reste infectieux toute sa vie (OMS, 1998)

Comme dit précédemment, une transmission verticale chez le moustique est possible. Plusieurs facteurs peuvent influencer la dynamique de transmission du virus, y compris les facteurs environnementaux et climatiques, les interactions hôte-pathogène et les facteurs immunologiques des populations touchées.

- La fièvre jaune

On distingue 3 cycles de transmission (figure 27) :

La fièvre jaune sylvatique a un cycle enzootique forestier (forêts tropicales humides) et implique la transmission du virus entre des hôtes primates non humains et des moustiques retrouvés dans la canopée forestière (*Aedes spp*, *Haemagogus spp*). Le virus est transmis par piqure des primates non humains à l'Homme lorsque celui-ci est exposé accidentellement à la faveur d'activité de chasse ou de travail en forêt. La transmission est donc de type primate-vecteur-Homme.

La savane africaine joue donc un rôle de catalyseur des épidémies grâce à la densité de la population de vecteurs et à l'augmentation des chances de rencontre d'un vecteur avec un humain.

La fièvre jaune intermédiaire/rurale se retrouve dans les zones humides ou semi-humides d'Afrique (Savane). La transmission à l'Homme se fait à proximité d'une région d'enzootie, lors d'une incursion de l'Homme ou une invasion des zones d'habitation par les moustiques. Cette modalité épidémiologique est la plus fréquente en Afrique. La transmission est de type primate-vecteur-Homme +/- transmission Homme-vecteur-Homme, permettant une propagation de l'épidémie.

La fièvre jaune urbaine implique la transmission du virus entre l'Homme et les moustiques urbains, principalement par *Aedes aegypti*. La transmission est de type Homme-vecteur-Homme.

Les humains virémiques voyageant d'une région à une autre peuvent représenter une source d'infection pour des moustiques évoluant dans des cycles de transmission différents.

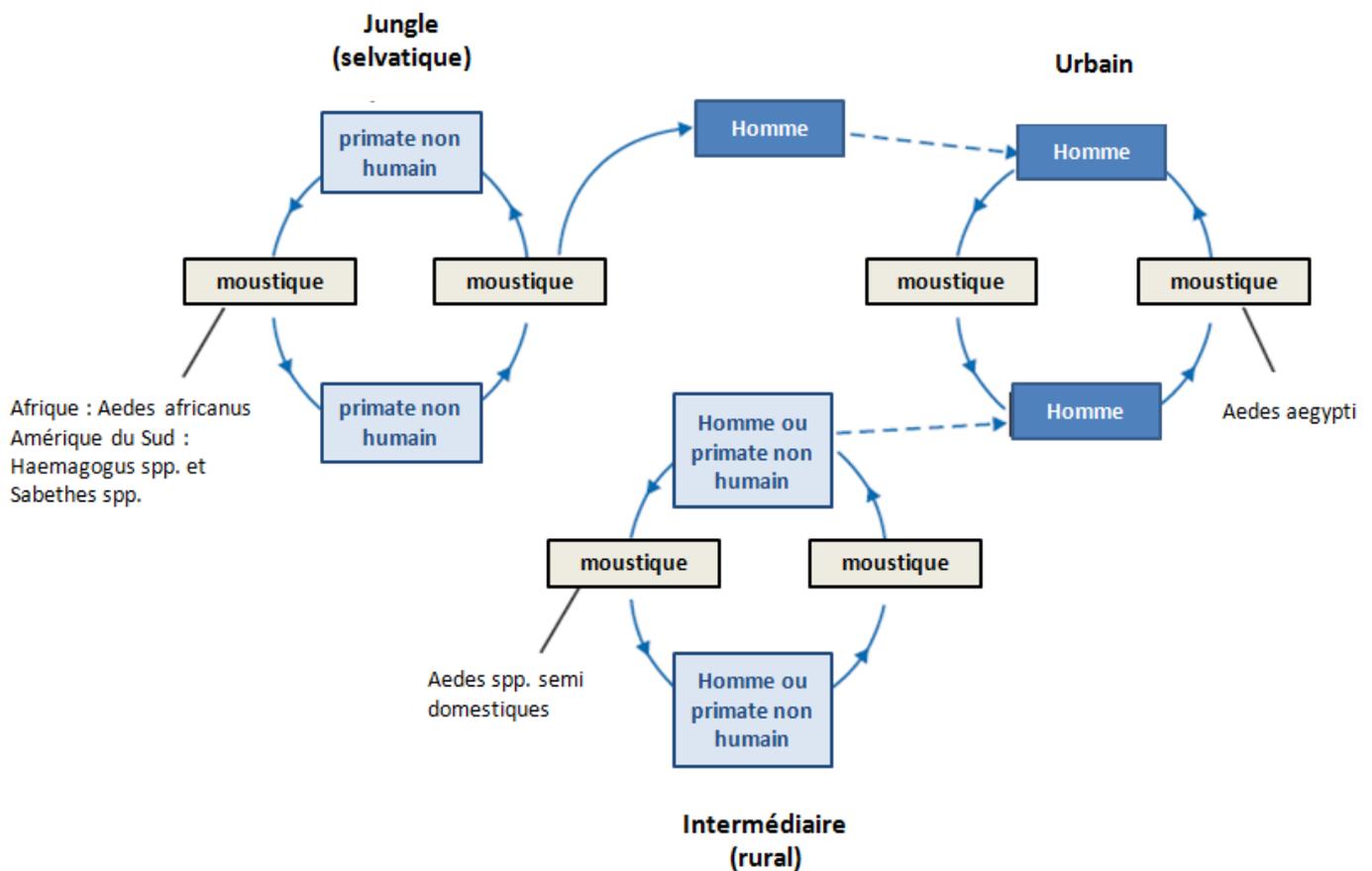


Fig. 30. Les cycles de transmission du virus de la fièvre jaune

Le cycle sylvatique implique la transmission du virus entre les primates non humains et les espèces de moustiques retrouvées dans la canopée. La transmission primate non humain - Homme se fait via le moustique lorsque l'Homme fait irruption dans la jungle à l'occasion d'activités professionnelles (abattage d'arbre) ou de loisir. Le cycle urbain implique la transmission du virus entre l'Homme et les moustiques urbains, principalement *A. aegypti*. Les humains virémiques voyageant d'une région à l'autre peuvent ainsi intégrer d'autres cycles de transmission (flèches en pointillés). En Afrique, un cycle intermédiaire (fièvre jaune rurale) implique la transmission du virus amaril entre une espèce d'*Aedes* et des humains vivant ou travaillant à proximité de la jungle. Dans ce cycle, le virus peut être transmis de primates non humains à l'Homme ou d'Homme à Homme par le moustique (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5907.pdf>)

- La fièvre de la vallée du Rift

Les animaux domestiques sont infectés majoritairement par les moustiques, ou éventuellement de façon horizontale et verticale. Les humains peuvent être contaminés par contact direct avec des animaux, ou produits d'animaux, infectés, c'est ce qu'on appelle le cycle sylvatique, ou par morsure par un arthropode infecté, c'est le cycle urbain. Les moustiques sont infectés soit par transmission trans-ovarienne, transmission vénérienne ou

prise d'un repas sanguin sur un individu (animal domestique, sauvage, humain) infecté. Les vecteurs biologiques et les ruminants domestiques ont la capacité d'amplifier le virus.

Le cycle urbain correspondrait, *stricto sensu*, à la transmission du virus entre personnes *via* des moustiques vecteurs anthropophiles, dans des zones urbaines, en l'absence de ruminants domestiques. Bien que suggéré, ce cycle semble ne pas exister. La contamination de moustiques, lors d'un repas de sang sur un Homme infecté, serait théoriquement possible, car la charge virale sanguine atteinte par un humain peut être suffisante pour permettre l'infection du moustique. Cependant, cela n'a jamais été démontré et aucune donnée épidémiologique ne plaide pour ce type de cycle. De plus, la transmission inter-humaine n'est pas évoquée comme origine d'une épidémie humaine.

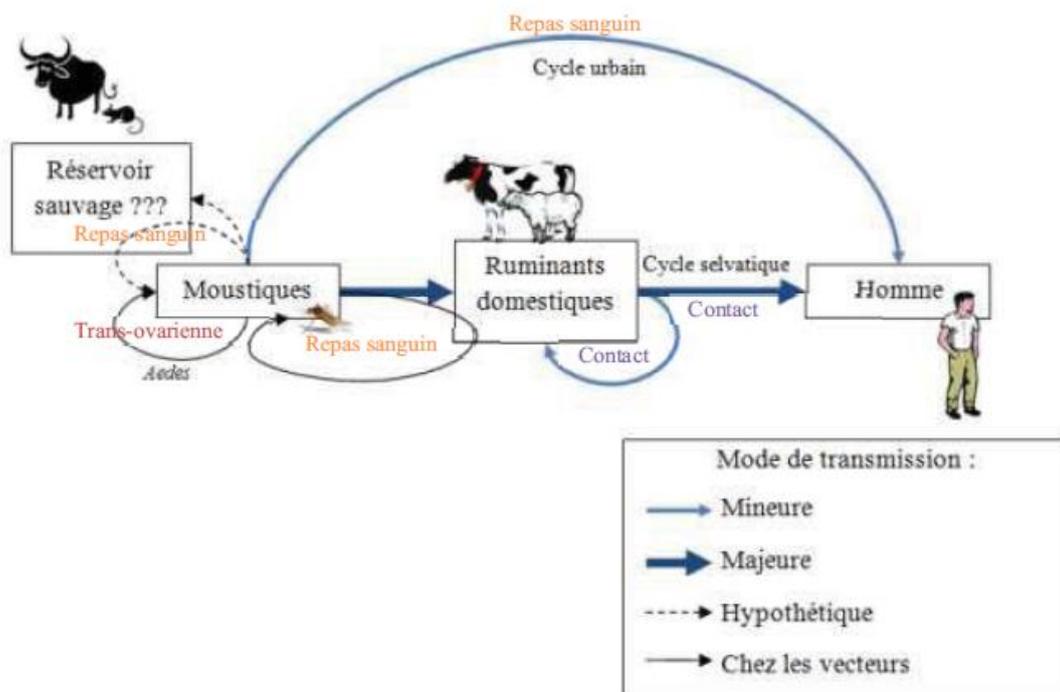


Fig. 31. Cycle de transmission de la FVR

Les animaux domestiques sont infectés majoritairement par les moustiques, ou éventuellement de façon horizontale et verticale. Les humains peuvent être contaminés par contact direct avec des animaux, ou produits d'animaux, infectés, c'est ce qu'on appelle le cycle sylvatique, ou par morsure par un arthropode infecté, c'est le cycle urbain. Les moustiques sont infectés soit par transmission trans-ovarienne, transmission vénérienne ou prise d'un repas sanguin sur un individu (animal domestique, sauvage, humain) infecté. Les vecteurs biologiques et les ruminants domestiques ont la capacité d'amplifier le virus (Decome, 2012)

- La fièvre hémorragique de Crimée Congo

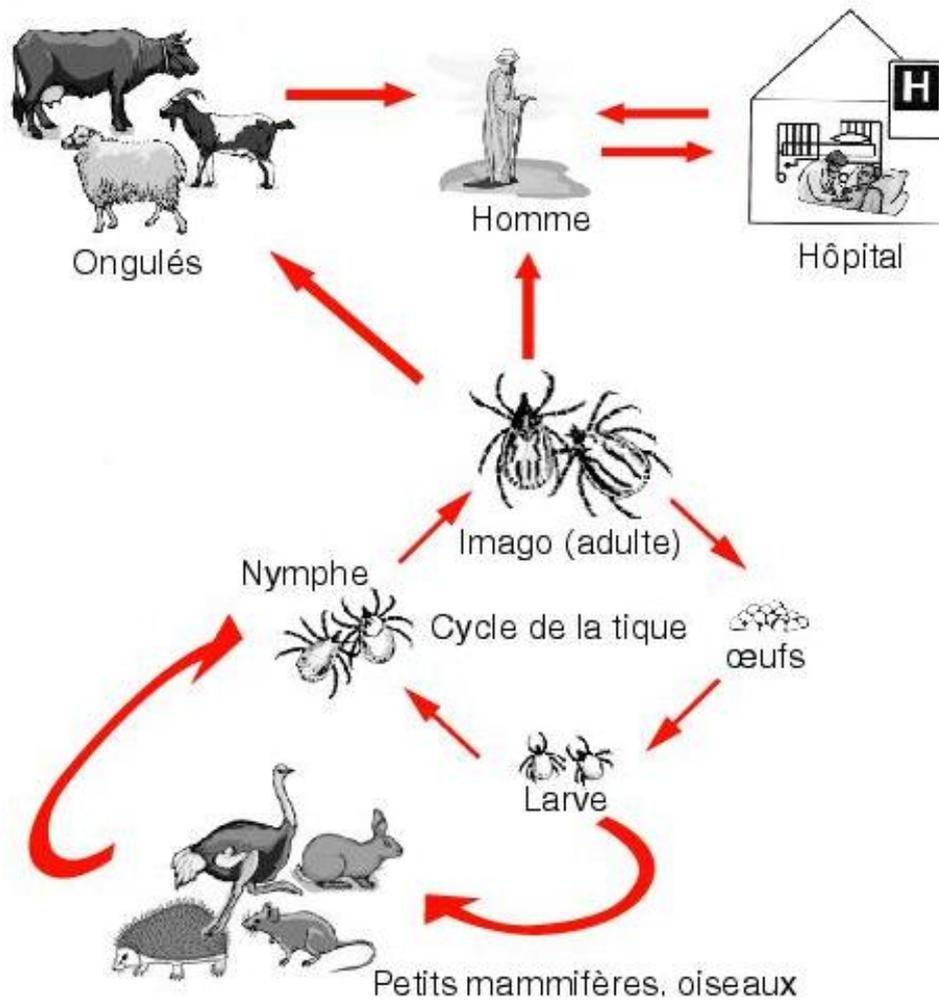


Fig.. 32. Cycle de transmission de la FHCC

Le virus de la FHCC peut infecter de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux, chez lesquelles elle est asymptomatique. La contamination des animaux survient lorsqu'ils sont mordus par des tiques infectées. Les vecteurs les plus efficaces et les plus courants appartiennent au genre *Hyalomma*. Les tiques s'infectent principalement à partir de vertébrés réservoirs (lièvre, lapin, sanglier, etc.) sur lesquels se nourrissent les tiques immatures. L'infection de l'Homme se produit soit par morsure de tique, soit par contact direct avec du sang ou d'autres tissus contaminés (Nabeth, 2004)

b. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

L'Homme pourrait être contaminé par contact, par voie cutanée, par aérosols ou encore par l'intermédiaire des ectoparasites des rongeurs.

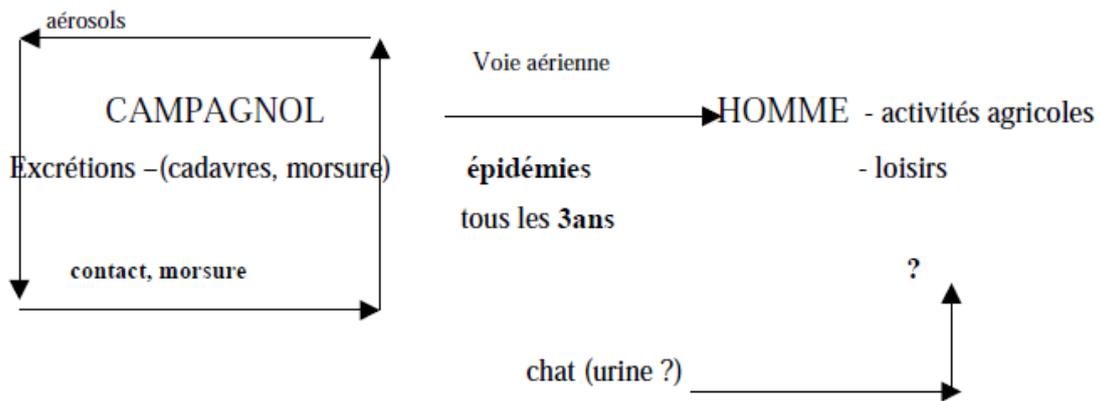


Fig. 33. Cycle de transmission du virus Puumala (Mir, 2004)

TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE DES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES EN FRANCE

1. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les différentes FHV rencontrées en France, métropole ou outre mer, possèdent des caractéristiques cliniques spécifiques.

A. La dengue

Symptômes

Depuis 1997, l’OMS reconnaissait quatre formes cliniques bien distinctes : fièvre indifférenciée, dengue classique (DF), dengue hémorragique (DH) et dengue avec syndrome de choc (DSS) (OMS, 1997).

Cette classification OMS a été révisée en 2009, sa pertinence clinique et son intérêt ayant progressivement été remis en cause au fur et à mesure de l’accroissement des connaissances sur la maladie (figure 34).

Depuis 2009, l’appellation de « dengue hémorragique » est associée avec le « syndrome de choc de la dengue » à une seule entité appelée « dengue compliquée ».

Après l’infection par piqûre de moustique, 40 à 75 % des personnes infectées développent une forme asymptomatique.

L’incubation est variable (3 à 14 jours), le plus souvent située entre quatre et sept jours.

La maladie se manifeste sous deux formes : dengue (avec ou sans signes d’alarmes) et dengue sévère (1 % des cas symptomatiques).

On note l’apparition brutale d’une hyperthermie intense à 39-40 °C, accompagnée d’un syndrome algique (céphalées, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies). Des troubles digestifs à type de nausées-vomissements sont possibles, ainsi qu’un rash cutané maculeux ou maculo-papuleux confluent, présent chez la moitié des patients, mais parfois discret, avec

des îlots de peau saine assez caractéristiques. Des signes hémorragiques mineurs ne sont pas rares (pétéchies, gingivorragies...).

En l'absence de complication, on observe une rémission spontanée de la symptomatologie en 3 à 7 jours et le patient guérit sans séquelle, mais on observe parfois une asthénie persistant plusieurs semaines.

Les signes d'alarme de la nouvelle classification OMS sont :

- ✓ des douleurs ou une sensibilité abdominale,
- ✓ des vomissements persistants,
- ✓ des épanchements séreux (épanchement pleural, ascite),
- ✓ des hémorragies des muqueuses,
- ✓ une léthargie ou une agitation,
- ✓ un débord hépatique supérieur à 2 cm,
- ✓ et au niveau biologique, une augmentation de l'hématocrite accompagnée d'une chute rapide des plaquettes.

Les formes sévères sont définies par :

- ✓ une fuite plasmatique sévère entraînant un syndrome de choc hypovolémique, et/ou des épanchements séreux avec détresse respiratoire,
- ✓ une/des hémorragie(s) sévère(s),
- ✓ une défaillance viscérale sévère (foie avec transaminases supérieures à 1 000, système nerveux central avec troubles de la conscience, cœur ou autres organes).

La phase critique de l'évolution se situe à la fin de la phase fébrile, vers le 3^{ème} - 7^{ème} jours.

Deux à 4 pour cent des patients développent un syndrome de fuite plasmatique de gravité variable (Guzman, 2010). La durée de l'état de choc est brève au cours de la dengue, les patients pouvant soit récupérer rapidement, soit décéder d'état de choc réfractaire en 12 à 24 heures.

Au cours de la dengue sévère, deux modifications physiopathologiques principales sont observées : une augmentation de la perméabilité capillaire et des troubles de l'hémostase.

Pour certains experts, ce ne sont pas les signes hémorragiques qui différencient les formes graves des formes bénignes de dengue : une thrombopénie et des signes hémorragiques mineurs sont souvent rencontrés et n'ont pas de valeur pronostique.

À l'inverse, l'existence d'un choc hypovolémique avec épanchement des séreuses, signature du syndrome de fuite capillaire est un puissant facteur de mauvais pronostic, avec une mortalité moyenne à 9,3 %, culminant à 47 % dans certaines séries (Malavige, 2004).

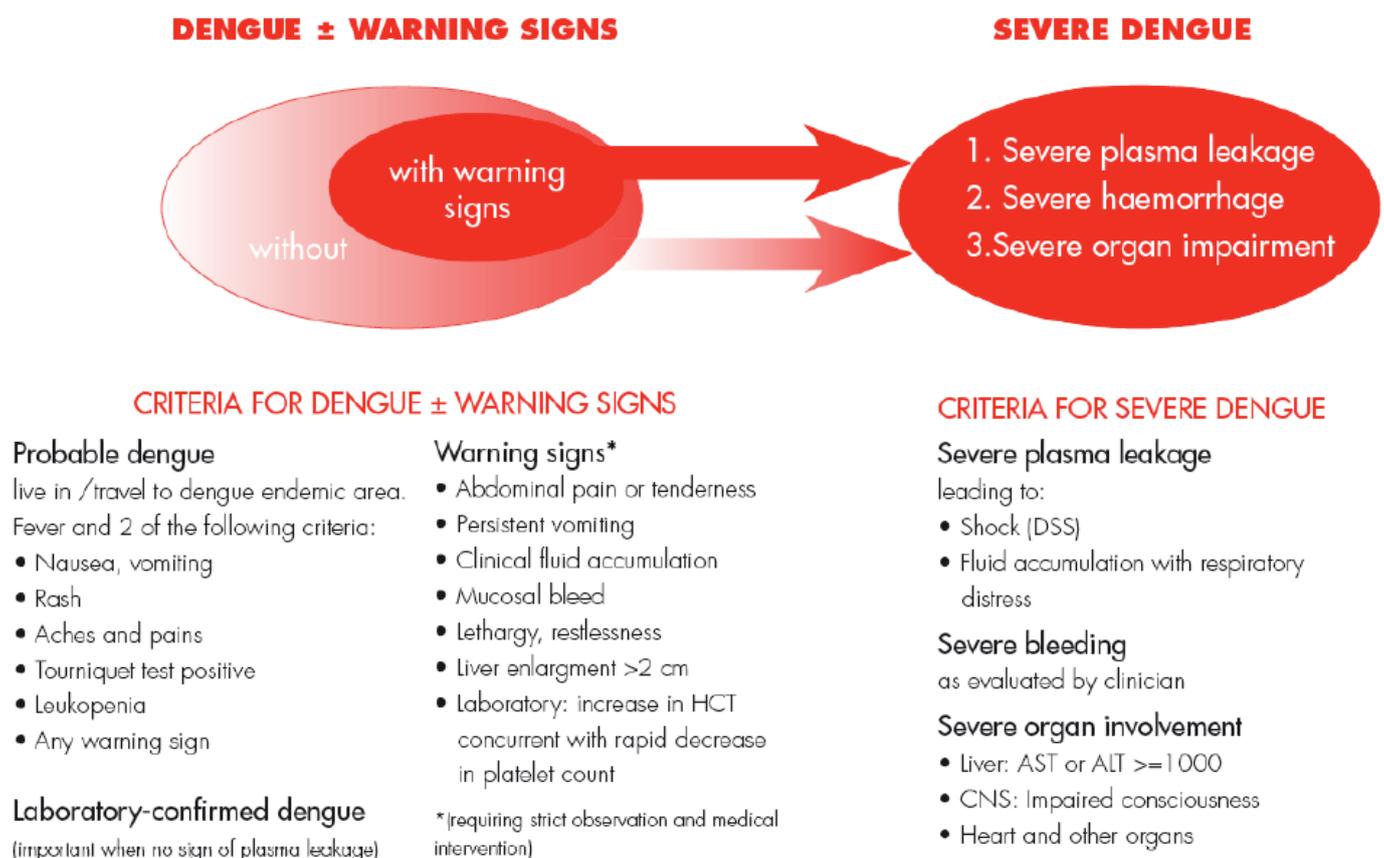


Fig. 34. Classification de la dengue et niveaux de gravité

Une nouvelle classification des niveaux de gravité est actuellement proposée par l'OMS. On distingue la dengue probable ou confirmée, avec ou sans signe d'alarme (douleurs abdominales ou sensibilité abdominale à la palpation lors de l'examen, vomissements persistants, signes d'épanchement liquidien, saignement muqueux, léthargie ou agitation, hépatomégalie, augmentation de l'hématocrite et baisse rapide des plaquettes), et la dengue grave, caractérisée par une fuite plasmatique sévère pouvant entraîner un choc et une détresse respiratoire ; des hémorragies sévères ; une atteinte organique grave (foie, système nerveux central, cœur ou autre) (OMS, 2009)

LA DENGUE EN FRANCE

Le Réseau européen de surveillance des maladies infectieuses importées (TropNetEurope) a mis en route un recueil systématique de données cliniques et biologiques concernant les cas de dengue importée en Europe. L'âge médian des 219 premiers patients diagnostiqués (110 femmes et 109 hommes) est de 32 ans, avec des extrêmes de 11 et 70 ans (Wichmann, 2007).

Les principales manifestations cliniques et biologiques sont rapportées dans le tableau suivant :

	Fréquence du signe (%)
Manifestations cliniques	
Fièvre	93
Céphalées	69
Éruption	53
Myalgies	50
Douleurs rétro-orbitaires	44
Signes hémorragiques	26
Test du tourniquet*	44
Pétéchies	13
Hémorragies spontanées	8
Diarrhée	25
Manifestations biologiques	
Leucopénie (< 4 500/mm ³)	74
Thrombopénie (< 150 000/mm ³)	71
Thrombopénie profonde (< 50 000/mm ³)	10
Cytolyse hépatique	36
Cytolyse hépatique majeure (> 5 N)	13
Augmentation des LDH	67
Le test du tourniquet consiste à appliquer pendant 5 minutes, au niveau du bras, avec un brassard à tension, une pression située à mi-chemin entre la systolique et la diastolique du patient. Le test est positif s'il y a au moins 20 pétéchies par inch ² (soit 6,25 cm ²)	

Tableau 9. Manifestations cliniques et biologiques de la dengue importée (219 cas) (Wichmann, 2007)

Dans une étude réalisée sur des cas de dengue importée en France Métropolitaine entre 2001 et 2006, aucune dengue sévère n'a été mise en évidence. Des saignements a minima, c'est-à-dire sans signes hémorragiques francs ont été notés dans 22 cas sur 63. Les douleurs étaient par contre présentes chez la quasi-totalité des patients (63/65). Une thrombopénie ($<100\ 000$ plaquettes/mm³) a été observée chez moins de la moitié des patients (28/63). Trente-neuf patients ont été hospitalisés (durée d'hospitalisation médiane 4 jours). Aucun décès n'a été à déplorer (Tarantola, 2009).

Les symptômes présentés par les deux individus sur lesquels a été diagnostiquée une dengue autochtone, en septembre 2010 à Nice sont ceux d'une dengue non compliquée : fièvre, myalgie et asthénie. Une thrombopénie transitoire a également été notée dans les deux cas, le comptage plaquettaire le plus bas atteignant 48 000 et 53 000 plaquettes/mm³, le 5^{ème} et le 7^{ème} jour de la maladie respectivement. La guérison, sans séquelles, s'est faite rapidement dans les jours qui ont suivi (La Ruche, 2010).

La France métropolitaine n'a donc jamais été confrontée à des cas de dengue « grave », contrairement aux Départements Français d'Outre Mer par exemple, qui sont eux en situation endémo-épidémique avec une augmentation croissante de celles-ci.

Pathogénie

Après la piqûre d'un Aedes infecté, le virus de la dengue entre dans l'organisme et se réplique au sein des cellules dendritiques, premières cibles, des macrophages et des monocytes. L'infection des mastocytes, des cellules endothéliales, des lymphocytes est aussi rapportée. Les organes cibles sont entre autres le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse (Bente, 2006). La durée d'incubation dure 7 à 10 jours, suivie par la phase de virémie.

L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques de l'hôte, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV.

Malgré une littérature proluxe dans ce domaine, beaucoup d'inconnues persistent en ce qui concerne les déterminants de la sévérité de la dengue. Le manque d'un modèle animal valide représente un frein important à la compréhension des mécanismes de pathogénicité.

✓ Rôle de la réponse immunitaire

Des données à la fois expérimentales, empiriques, et épidémiologiques attestent de l'implication des réponses à la fois humorale et cellulaire dans la pathologie de la dengue. La réponse immunitaire censée être protectrice, peut paradoxalement se révéler délétère. Une dysrégulation de l'immunité cellulaire et humorale, une sécrétion excessive de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation ainsi qu'une activation du complément seraient à l'origine des formes graves de la dengue.

L'immunité humorale

Il existe 4 sérotypes de la dengue (DENV 1, 2, 3 et 4). Généralement, l'infection par un sérotype donné confère une protection immunitaire contre ce même sérotype. Les anticorps neutralisants alors produits offrent une protection homotypique à long terme, la protection hétérotypique ne durant que quelque mois (Whitehead, 2007). Un individu vivant en zone endémo-épidémique peut donc en théorie contracter quatre fois la dengue. Même si la dengue grave peut survenir au cours d'une première infection par l'un des DENV, de nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque de survenue de cette forme clinique était accru en cas de dengue secondaire (infection autre que primaire, c'est-à-dire secondaire au sens strict, tertiaire, ou quaternaire).

La théorie des anticorps facilitants : une théorie controversée

L'hypothèse connue sous le nom de théorie des anticorps facilitant («*antibody-dependant enhancement*», ADE) est fondée sur l'observation que des patients présentant une infection secondaire ont un risque plus élevé de développer une dengue grave que des patients présentant une infection primaire (Halstead, 1988). En cas d'infection secondaire par un sérotype hétérologue, le risque de dengue sévère serait favorisé par des anticorps facilitants, non neutralisants, acquis lors d'une infection antérieure. Ces anticorps faciliteraient l'infection et la réplication du virus dans les cellules mononucléées entraînant une sécrétion de cytokines et substances vasoactives responsables d'une hyperperméabilité vasculaire conduisant à une fuite plasmatique et une hypotension. Cependant, étant donné que seuls 2 à 4% des individus atteints d'une infection secondaire développent une dengue grave, cette théorie ne peut expliquer à elle seule le processus (Guzman, 2002).

Autres particularités de la réponse humorale

Après une infection primaire, des anticorps sont produits contre différentes protéines virales. Même si leur rôle précis n'a pas été élucidé, il a été montré que les anticorps dirigés contre la protéine virale NS1 induisaient une apoptose des cellules endothéliales (Lin, 2002).

✓ L'immunité cellulaire

À côté de la réponse immunitaire humorale, la réponse cellulaire participerait également à l'apparition des formes graves de la maladie. Le corollaire de la facilitation immunologique (ADE) au niveau de la réponse T est «le péché antigénique originel» (Green, 2006 ; Webster, 2009). Le sérotype du virus ayant causé une dengue secondaire diffère de celui à l'origine de la réponse immunitaire lors d'une infection précédente. Dès lors, les anticorps et les lymphocytes T (LT) mémoires induits par l'infection primaire entrent en contact avec des séquences antigéniques différant de celles des Ag produits initialement : cette réponse immunitaire inadaptée pourra se révéler à terme, délétère.

✓ Les cytokines

Les monocytes, lymphocytes B, et mastocytes infectées vont produire différentes cytokines. De fortes concentrations d'interleukines (IL) 2, 6, 8, 10, 13, 18, d'interféron gamma (IFN γ), de *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) et de *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) sont associées aux formes graves de la dengue.

Les Ac circulants produits lors d'infection antérieure, les réponses des lymphocytes T et B mémoires, les effets des cytokines sur les cellules infectées et spectatrices, sur les hépatocytes et les cellules endothéliales contribuent à la réponse immunitaire. Les phénomènes de fuites plasmatiques seraient davantage dus à des dysfonctionnements des endothéliums vasculaires induits par les cytokines produites par les lymphocytes T mémoires stimulés lors de la première infection, plutôt qu'à une destruction des petits vaisseaux. Cependant, les mécanismes à l'origine des fuites plasmatiques n'ont pas été clairement élucidés.

✓ Virulence de la souche virale

Les formes graves de la dengue ont été observées lors d'infection par n'importe lequel des sérotypes, mais à des fréquences variables. Ce phénomène semble être relié non seulement au sérotype en cause, mais également à la séquence des sérotypes infectants et au délai entre deux infections. Il semble également qu'au sein d'un même sérotype la virulence des différents sous-types diffèrent : les génotypes d'Asie du Sud-Est et du subcontinent indien sont reconnus pour causer plus d'épidémies de dengue grave et des primo-infections plus sévères. Cependant, aucun marqueur génétique de virulence n'a été identifié de façon formelle au sein des génomes viraux.

✓ Susceptibilité de l'hôte

Des facteurs génétiques et immunogénétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue de la fièvre dengue hémorragique. Plusieurs études, dont une menée à Haïti, montrent un risque moins important d'évolution vers une fièvre dengue hémorragique chez les patients ayant des origines africaines. Le phénotype HLA semble avoir une importance avec, selon les populations, des allèles « protecteurs » et d'autres associés à un risque accru de dengue hémorragique (Halstead, 2001 ; Murgue, 2010).

Enfin l'âge peut conditionner l'expression clinique de la dengue. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, le risque d'avoir des symptômes augmentant avec l'âge. La situation est différente pour une dengue secondaire. Une étude menée à Cuba a montré que la dengue hémorragique est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes de plus de 50 ans. Cette étude confirme la plus grande sensibilité des enfants au syndrome de fuite plasmatique (Guzman, 2002b).

En conclusion, les facteurs de risques de développer une forme sévère sont multiples, et font intervenir des facteurs de risques individuels, épidémiologiques, et viraux (figure 35).

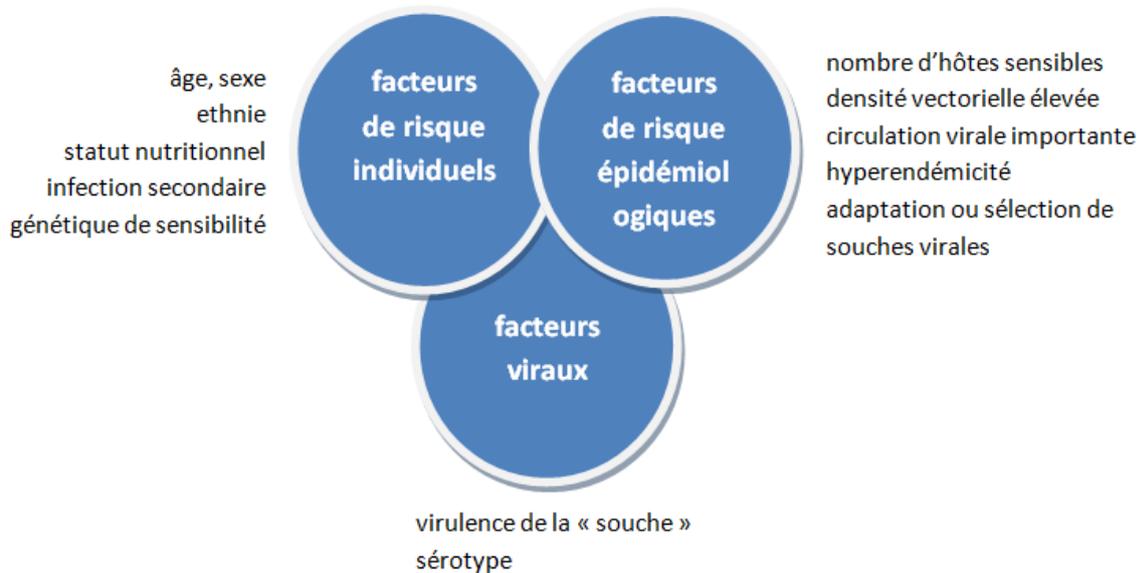


Fig.. 35. Dengue grave : les facteurs de risque (Guzman, 2002)

B. La fièvre jaune

Symptômes

L'incubation est de trois à six jours après la piqûre du moustique infectant.

La fièvre jaune présente un large éventail de formes cliniques, de la forme asymptomatique à la fièvre hémorragique avec défaillance multiviscérale. Trois phases sont classiquement décrites :

La première phase dite « phase rouge » est caractérisée par une fièvre élevée d'apparition brutale, des myalgies, des lombalgies, des céphalées, des frissons, des nausées ou des vomissements, une conjonctivite, un faciès rouge ou vultueux et un aspect général « toxique » avec fréquente dissociation pouls-température. La virémie est élevée à ce stade, et les anomalies biologiques comportent une leucopénie précoce et une cytolyse hépatique à partir du troisième jour, prédominant sur les ASAT.

La deuxième phase, inconstante, comporte une amélioration des symptômes avec apyrexie pendant 24 heures,

La troisième phase, dite « phase jaune », survient chez 15 % des patients, avec réapparition de la fièvre, des vomissements et apparition d'un ictère franc et de signes hémorragiques. La virémie se négative à ce stade, tandis que les anticorps apparaissent. Un tableau de défaillance multiviscérale s'installe rapidement avec insuffisance rénale anurique, insuffisance hépatocellulaire et coma.

La mortalité des patients qui développent un ictère est de 20 % en Afrique, plus élevée aux âges extrêmes. Dans une série de 103 patients, la durée moyenne de la maladie chez les survivants était de 18 jours, avec un risque élevé de surinfections bactériennes au décours (Jones, 1972).

Pathogénie et lésions

Paradoxalement, la pathogénie de cette maladie aussi grave et existant depuis si longtemps est très mal connue. Ce que l'on sait découle essentiellement de l'étude expérimentale de la maladie chez le singe rhésus et il s'agit souvent de travaux anciens. Cet animal est très sensible au virus amaril qui provoque chez lui un tableau pathologique proche de celui de la maladie humaine, sans lui être complètement superposable.

Après une inoculation périphérique, le virus commence à répliquer dans les nœuds lymphatiques régionaux, puis il gagne les autres tissus, en particulier le foie, la rate, la moelle osseuse, le myocarde et les muscles squelettiques.

Mais le principal organe-cible est le foie, ce qui fait tout l'intérêt de ce modèle expérimental. Les lésions hépatiques résultent à l'évidence d'une atteinte virale directe, mais elles sont plus précoces, plus intenses et plus diffuses (Hudson, 1928) chez le rhésus que chez l'Homme ; les corps de Councilman (une forme de nécrose hépatocytaire individuelle très caractéristique de la maladie humaine) sont rares ou absents.

Les autres organes-cibles sont les nœuds lymphatiques et la rate qui présentent une nécrose massive de leurs centres germinatifs (Klotz, 1930) et le rein qui est atteint relativement tardivement (Monath, 1981) comme chez l'Homme. Il est probable que l'oligurie et les lésions

tubulaires rénales nécrotiques résultent plus des troubles circulatoires et des déséquilibres ioniques que d'une atteinte virale directe (Liu, 1982).

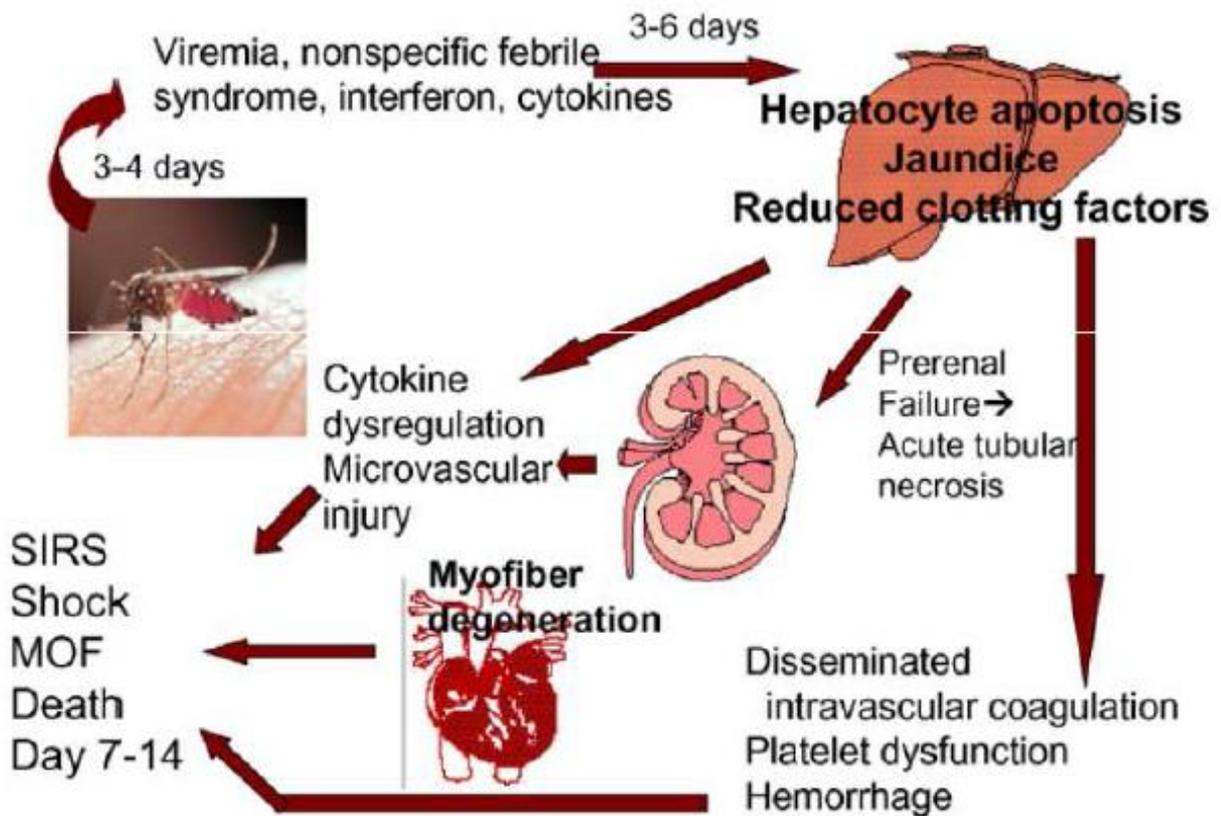


Fig. 36. Principaux évènements physiopathologiques de la fièvre jaune

Lors de la première phase, la réponse inflammatoire et immunitaire innée est largement sollicitée. La seconde phase voit se développer un syndrome de réponse inflammatoire systémique avec décharges cytokiniques (IL-6,

TNF- α , IL-8) similaire aux sepsis bactériens. Une libération de protéases, de leucotriènes et de facteurs d'activation plaquettaire a pour conséquence notamment une augmentation de la perméabilité capillaire. Les lésions hépatiques sont majeures (apoptose des hépatocytes, stéatose microvésiculaire). Une chute des facteurs de coagulation est notée. La corrélation entre le degré d'atteinte hépatique et la mortalité est forte [SIRS : sepsis inflammatory response syndrome, MOF : multiple organ failure] (Monath, 1981)

C. La fièvre de la vallée du Rift

Symptômes

La période d'incubation varie de deux à six jours. La virémie persiste dix jours après le début des signes. Environ 50 % des infections sont asymptomatiques.

La majorité des cas symptomatiques (96 à 97 %) présente un syndrome grippal (fièvre, myalgie sévère, céphalées s'accompagnant de douleurs rétro-orbitaires, arthralgies) qui dure environ quatre jours. Dans certains cas, peuvent être observés les signes suivants : une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, une perte de l'appétit et des vomissements. Pour ces patients, le diagnostic différentiel de la FVR avec une méningite est difficile (OMS, 2008). La plupart des patients guérit sans séquelle au bout de quatre à sept jours, mais la convalescence peut durer de deux à trois semaines.

L'infection peut, néanmoins, entraîner un tableau grave (dans 3 à 4 % des cas symptomatiques) caractérisé par une hépatite et syndrome hémorragique, ou une méningoencéphalite ou une atteinte oculaire ; chacune de ces formes comprend des risques de séquelles.

-La forme encéphalitique (ou méningoencéphalitique) apparaît en général une à quatre semaine(s) après les premiers symptômes de la FVR. Les complications neurologiques surviennent plus tard, après 60 jours. Les décès liés à cette forme de la maladie sont rares ; mais des séquelles neurologiques graves sont courantes (OMS, 2008).

La forme hémorragique ou ictéro-hémorragique apparaît deux à quatre jours après le début de la maladie. Le patient présente les signes d'une atteinte hémorragique sévère avec ictère. Le décès (taux de létalité de ce syndrome hémorragique se situant aux alentours de 50 %) survient habituellement trois à six jours après l'apparition des symptômes (OMS, 2008).

Dans la forme rétinienne (chorio-rétinites), les symptômes habituels de la forme bénigne s'accompagnent de lésions rétiniennes, qui apparaissent, en général, une à trois semaine(s) après la manifestation des premiers symptômes. Le malade peut guérir spontanément, sans laisser de séquelles, en dix à douze semaines. Certains patients, cependant, présenteront des lésions responsables d'une baisse définitive de leur acuité visuelle. Les décès sont rares lorsque la pathologie se limite à cette forme de la maladie (OMS, 2008).

Le taux de létalité a pu varier considérablement entre les différentes épidémies mais, globalement, il s'est établi à moins de 1 % pour celles qui ont été documentées. La plupart des décès se produisent chez les patients développant la forme ictéro-hémorragique.

Les descriptions sont variables d'une épidémie à l'autre : l'épidémie d'Arabie Saoudite a permis une description détaillée de 886 patients atteints de FVR. La présentation initiale était notable par l'importance des signes digestifs, proches de ceux retrouvés au cours des gastroentérites virales.

L'élévation des transaminases était l'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée (98 %), suivie de l'augmentation des LDH (60 %), de la leucopénie (40 %), de la thrombopénie (39 %), de l'insuffisance rénale (28 %) et de l'augmentation des CPK (27 %) (Madani, 2004).

Dans cette étude, sur les 683 patients recensés et hospitalisés avec signes cliniques, 95, soit 13,9 %, sont décédés : la mortalité a été plus fréquemment associée aux patients présentant une forme hémorragique, des troubles nerveux et/ou un ictère.

L'épidémie décrite au Kenya insistait sur la fréquence des arthralgies touchant les grosses articulations à la phase initiale (genoux, coudes, hanches) (LaBeaud, 2010).

L'épidémie enregistrée au Soudan, en 2008, a mis l'accent sur la fréquence de l'atteinte rénale (60 % des patients hospitalisés, avec nécessité de recourir à une dialyse neuf fois sur dix, en l'absence de séquelles rénales à distance).

L'évolution chez l'Homme vers telle ou telle forme de la maladie n'est pas prévisible en l'état actuel des connaissances. Il n'y a pas de facteurs de risques clairement identifiés notamment pour les formes graves, à l'exception de la mesure de la charge virale au cours de la phase de virémie mesurées par RT-PCR quantitative : des virémies élevées sont significativement associées à un pronostic plus sombre que des virémies faibles (Njenga, 2000).

Les patients infectés par le virus de la FVR développent une immunité protectrice ; cette situation est particulièrement importante pour le développement de vaccins.

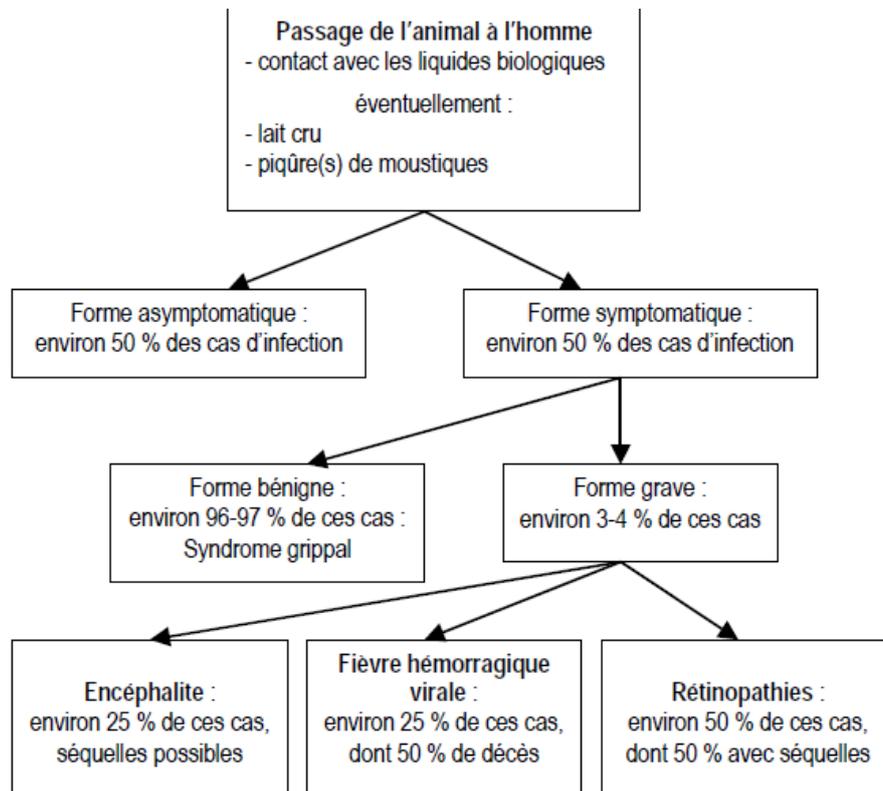


Fig. 37. Les différentes formes cliniques de la FVR (INVS, 2008)

Pathogénie et lésions

Comme d'autres arbovirus, le VFVR circule du site d'inoculation aux nœuds lymphatiques via le système lymphatique. Après répllication dans les nœuds lymphatiques, la dissémination du virus dans l'organisme est assurée par la circulation sanguine, engendrant une virémie primaire et l'infection des organes cibles. D'un point de vue hématologique, l'infection par le VFVR est caractérisée par une profonde leucopénie, une augmentation des enzymes hépatiques et une thrombopénie.

Les sites majeurs de répllication virale sont le foie, la rate, et le cerveau. Dans les atteintes aiguës, le VFVR affecte principalement le foie, les cellules hépatiques évoluant rapidement vers la nécrose. Une lésion essentielle correspond à une nécrose générale ou focale du foie, caractérisée par une décoloration du parenchyme hépatique. Les hépatocytes infectés présentent des inclusions intranucléaires ovales ou en bâtonnets qui contiennent la protéine NSs. Comme dans la plupart des infections virales, le VFVR est supposé induire une réponse immunitaire, innée et adaptative. L'immunité innée assure la défense de l'organisme avant la mise en place des mécanismes d'activation des défenses adaptatives. La réponse immunitaire cellulaire est encore mal connue et il est admis que les infections à *Bunyavirus* déclenchent une réponse humorale qui joue un rôle important dans la protection du sujet infecté. La nucléoprotéine NP est l'immunogène majeur mais les anticorps neutralisants, possédant un

rôle protecteur, sont dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc. De nombreux virus codent pour des protéines inhibitrices de la réponse innée de l'hôte. C'est le cas de la protéine NSs du VFVR qui est un inhibiteur général de la transcription cellulaire. Récemment, un des mécanismes utilisés par cette protéine pour contrer la réponse antivirale de l'hôte a été décryptée : elle inhibe la synthèse de l'interféron β (Le May, 2008).

D. La fièvre hémorragique de Crimée Congo

Symptômes

L'infection par le virus de la CCHF entraîne des manifestations cliniques de façon inconstante puisque le rapport entre formes asymptomatiques de la maladie et formes cliniques est estimé à 5 pour 1 (Goldfarb, 1980).

La durée de la période d'incubation de la maladie est variable selon le mode de contamination : elle est de 1 à 3 jours lorsque l'infection survient après morsure de tique et de 5 à 6 jours lorsque l'infection est due au contact avec des tissus ou du sang humain ou animal infectés (Hoogstraal, 1979 ; Swanepoel, 1987 ; Swanepoel, 1989).

La maladie survient brutalement. Les premiers symptômes observés sont ceux d'un syndrome grippal indifférencié auxquels s'ajoutent souvent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales diffuses et une diarrhée. La fièvre, généralement très élevée (39-41°C) peut être biphasique ou constante pendant 5 à 12 jours. Des troubles neuropsychiatriques (confusion, agressivité) ont été notés chez certains patients.

Dans les cas sévères, entre le troisième et le sixième jour, des manifestations hémorragiques apparaissent. Des pétéchies voire de larges ecchymoses apparaissent préférentiellement sur le tronc et les membres. Epistaxis, hématomèse, hématurie, méléna sont classiquement observés à partir du 4^{ème} 5^{ème} jour. Des saignements vaginaux, gingivaux voire intracrâniennes dans les cas les plus graves peuvent apparaître.

De façon non surprenante, le pronostic se révèle plus sombre en cas d'atteinte intracrânienne ou en cas de nécrose hépatique massive.

La létalité est communément décrite comme allant de 30 à 50 %. Des taux pouvant aller jusqu'à 80% de létalité ont cependant été rapportés. Le décès survient généralement entre le cinquième et le quatorzième jour (Swanepoel, 1987 ; Swanepoel, 1989).

La guérison survient 10 à 15 jours après le début des signes cliniques ; la convalescence peut être longue, et s'accompagne d'une asthénie prononcée, parfois d'une perte complète des cheveux. Les séquelles pouvant être rapportées sont notamment des polynévrites et des troubles de la vision, rarement permanents mais pouvant persister jusqu'à un an ou plus.

Pathogénie et lésions

La physiopathologie de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est mal connue (Swanepoel, 1987 ; Swanepoel, 1989).

Il semble que les cibles majeures du virus soient les cellules endothéliales et les monocytes, comme pour d'autres virus de fièvres hémorragiques. Ces cellules, en contribuant à l'élimination du virus, assurent aussi la phase de virémie.

Les hépatocytes sont également la cible du virus. Après introduction dans un organisme vivant, le virus de la CCHF semble se répliquer au site d'inoculation. Il se propage alors aux organes hématopoïétiques et lymphatiques. L'atteinte endothéliale, mise en évidence par le rash, entraîne des troubles de l'hémostase en stimulant l'agrégation plaquettaire et la dégranulation, avec activation de la cascade de coagulation.

Les lésions d'organes tels que le foie sont à l'origine du largage de procoagulants et perturbent également la capacité de régénérer les facteurs de coagulation consommés. Les troubles vasculaires semblent liés à un phénomène de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces phénomènes de CIVD apparaissent dès les premiers jours.

La formation de complexes immuns circulants avec activation du complément contribue probablement à l'altération du lit capillaire conduisant à une atteinte polyviscérale et particulièrement rénale, pulmonaire, centrale (congestion, hémorragies et nécrose cérébrale localisée) et surrénalienne.

Les lésions du foie varient de foyers disséminés de nécrose de coagulation à des nécroses massives impliquant 75 % des hépatocytes, avec des hémorragies plus ou moins importantes et peu ou pas de réponse inflammatoire cellulaire.

E. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Symptômes

L'incubation est en moyenne de deux semaines, mais elle peut varier d'une semaine à deux mois (Penalba, 1994). L'évolution se fait sur une quinzaine de jours environ. On peut la décomposer en cinq phases : fébrile, hypotensive, oligurique, polyurique, de convalescence

Lors de la phase fébrile, des troubles oculaires peuvent s'ajouter aux autres symptômes grippaux peu spécifiques. Dans 30 % des cas, il apparaît une myopie transitoire, pathognomonique (Penalba, 1994), qui serait due à un oedème du corps ciliaire (Le Guenno, 1994 ; Delacour, 1991). Les anomalies biologiques présentées peuvent être une thrombopénie, manifestation la plus précoce et la plus fréquente (75% des cas (Clément, 1993)) probablement causée par une augmentation de la consommation périphérique des plaquettes. Une leucocytose est quasi constante (Le Guenno, 1994) et les paramètres de l'inflammation, (vitesse de sédimentation, fibrinogène, protéine C réactive), sont souvent élevés.

La phase hypotensive peut durer de quelques heures à quelques jours. Dans le cas de l'infection par le virus Puumala, cette phase est généralement peu marquée. Les manifestations hémorragiques sont souvent discrètes. Il peut s'agir de pétéchies (Settergren, 2000) sur le palais le plus souvent, d'injections conjonctivales mais aussi de gingivorragie (Le Guenno, 1994), ou d'épistaxis (22 % des cas) (Artois, 1999). D'autres manifestations plus sévères, comme par exemple une CIVD, un hématome rénal, ou une hémorragie cérébrale, sont parfois observés. Notons que lors d'une infection par le virus Hantaan cette phase peut être létale.

La phase oligurique est marquée par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Le patient se plaint parfois de douleurs aux flancs. L'anurie reste rare.

Dans certains cas, une échographie permet de mettre en évidence une néphromégalie, avec des reins hyperéchogènes, et parfois la présence d'un épanchement péri-rénal (Artois, 1999). Les signes biologiques, inconstants, sont une azotémie (Artois, 1999), une augmentation des enzymes hépatiques (Settergren, 2000 ; Rassiati, 2000 ; Rollin, 1992) la disparition de la thrombopénie (Le Guenno, 1998) une hypoalbuminémie, (Settergren, 2000), une protéinurie importante, et parfois une hématurie microscopique (Settergren, 2000) une hypocalcémie, en relation avec l'insuffisance rénale.

Plusieurs études ont montré qu'une atteinte pulmonaire peut exister (Bouly, 1993). Des cas d'épanchement pleural, d'atélectasie, d'œdème pulmonaire en présence d'insuffisance rénale sévère, ou de pneumonie ont, en effet, été décrits. Il est même surprenant, étant donné le mode de contamination de l'Homme, que ces troubles ne soient pas plus souvent signalés. Une étude rétrospective, publiée en 2001, qui s'est intéressée à 129 cas entre 1983 et 1995, a conclu que 30 % des patients présentaient des troubles respiratoires de type toux, expectorations, douleurs thoraciques, dyspnée...et que 50 % des patients présentaient en fait des anomalies radiographiques pulmonaires (Nguyen, 2001). Retenons que, dans le tableau clinique de la *Nephropathia epidemica*, l'atteinte rénale prédomine et que les manifestations hémorragiques peuvent être discrètes.

Lors de la phase polyurique, la diurèse peut être de 3 à 6 litres. Elle correspond au début du rétablissement (Escutenaire, 2000). Les symptômes régressent et les anomalies de la formule sanguine disparaissent. Une hypertension artérielle est fréquemment observée, elle est généralement attribuée à une surcharge volémique (Rollin, 1992).

La phase de convalescence dure entre une et deux semaines en moyenne, mais elle peut être plus longue (Clément, 1994). En général, le patient se remet sans séquelles. Plus rarement, l'infection par le virus Puumala peut être plus sévère. Certaines complications peuvent survenir. Les patients peuvent parfois nécessiter une transfusion (Dell'Isola, 1991), une assistance respiratoire (Settergren, 2000), des séances de dialyse (Guyon, 1987). Des cas de pneumonie atypique (Bouly, 1993) ou de persistance d'une hypertension artérielle résiduelle, ont aussi été signalés. Guyon rapporte le cas d'un malade pour qui l'insuffisance rénale est devenue chronique (Guyon, 1987). Un patient a développé, 15 jours après la survenue d'une Hantavirose, un syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite de type inflammatoire) nécessitant une corticothérapie précoce et en a conservé quelques séquelles (Escutenaire, 2000). A l'hôpital de Charleville-Mézières, deux patients présentant un choc hypovolémique sévère, ont été recensés (Artois, 1999).

Mais, les formes frustes où seules se manifestent fièvre et algies diffuses sont nombreuses (Le Guenno, 1998). Les formes asymptomatiques sont également fréquentes (Escutenaire, 2000). Certaines formes cliniques peuvent simuler un simple problème respiratoire viral. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal doit donc être envisagée devant un tableau clinique qui associe un syndrome fébrile, des signes d'insuffisance rénale et des manifestations

hémorragiques. L'association de ces trois signes cliniques est appelée « triade » (Penalba, 1996). En France, c'est une maladie bénigne, caractérisée par des symptômes hélas, peu spécifiques.

Lésions et pathogénie

Les données histologiques disponibles concernent principalement le rein ; en effet l'autopsie n'est que très rarement pratiquée. Seules les biopsies rénales permettent d'évaluer les lésions présentes. Celles-ci correspondent à des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë (Escutenaire, 2000). Des études immunohistochimiques, réalisées sur des biopsies rénales, ont révélé la présence d'IgG, IgM, IgA (plus rarement), de fibrine et de fraction C3 du complément (Tsai, 1987). Cela suggère l'existence de complexes immuns circulants de petite et de grande taille. Ces dépôts sont retrouvés au niveau des tubules rénaux (Lee, 1986), des glomérules, de l'interstitium complément (Tsai, 1987). Les dépôts semblent moins importants que dans le cas d'une glomérulonéphrite immune chronique. Ils peuvent persister plusieurs mois après le rétablissement clinique. Les capillaires et petits vaisseaux présentent une paroi oedémateuse. La réaction inflammatoire est importante, on note également la présence de fibrine et d'amas plaquettaire autour de ces vaisseaux (Cosgriff, 1991). Des études immuno-histochimiques ont démontré la présence de grande quantité d'antigènes viraux dans les cellules endothéliales (Le Guenno, 1998). Ces cellules représentent ainsi le principal site de réplication des virus. En effet, il semble que les macrophages, qui participent au transport des *Hantavirus*, soient également le siège de la réplication virale.

Des autopsies réalisées sur des patients décédés de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en Asie ont montré que les lésions visibles sur les autres organes étaient principalement des lésions relatives aux modifications vasculaires, associées parfois à de l'oedème et/ou des infiltrations par des cellules inflammatoires (Settergren, 2000 ; Dupire, 1999).

On peut s'interroger sur l'intensité des lésions sur ces organes, chez un patient atteint de *Nephropathia epidemica* (NE) : en effet, lors de NE les manifestations hémorragiques sont discrètes, on peut donc supposer que les lésions sur les différents organes sont moins importantes que dans la forme asiatique.

La pathogénie de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal reste hypothétique. Certaines observations ont conduit les scientifiques à considérer la réponse immunitaire de l'hôte comme un facteur déterminant. En effet, en début d'évolution, une augmentation des taux sériques d'Interleukine 6 et 10, du TNF α a été constatée (Hart, 1999). Ces fortes concentrations en TNF persistent pendant plus d'une semaine. En outre, l'interstitium rénal, dès la phase fébrile semble infiltré par des lymphocytes, monocytes, macrophages et polynucléaires (Hart, 1999). De nombreux lymphocytes T activés CD 8+, ainsi que des lymphoblastes T sont présents dans le sang (Peters, 1999). Enfin, des complexes immuns circulants, ont été mis en évidence chez des patients et ce, dès le début de la maladie (Cosgriff, 1991 ; Tsai, 1987).

Il semble donc que la réponse immunitaire et la réponse inflammatoire soient précoces et intenses (Hart, 1999). Cette réponse inflammatoire peut être la conséquence de la libération de médiateurs par les cellules infectées, ou peut se développer vis à vis d'antigènes présents dans les complexes immuns (Le Guenno, 1997).

4. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Le diagnostic biologique des fièvres hémorragiques virales fait appel à deux grands types de techniques :

- des techniques directes qui permettent de rechercher l'agent pathogène en cause ou une partie de celui-ci (antigène)
- des techniques indirectes qui mettent en évidence la réponse de l'hôte à l'infection (le plus souvent réponse immunitaire humorale ou "sérologique").

Les méthodes de diagnostic direct ou indirect sont complémentaires.

A. Techniques directes

1. Mise en évidence de l'agent infectieux et microscopie

Le diagnostic virologique direct des virus repose sur la multiplication virale en culture cellulaire, technique de référence, ou par inoculation à l'animal et sur la microscopie électronique. L'inconvénient de cette technique est qu'elle doit être réalisée dans des

laboratoires équipés pour la culture cellulaire, elle est chère et les résultats ne sont pas immédiats, ce qui n'est pas idéal en période d'épidémie.

2. Mise en évidence d'une partie de l'agent pathogène (antigène)

Il doit être recherché dans le sang périphérique lors de la phase aiguë (première semaine) ou dans les organes ou liquides cibles (liquide céphalo-spinal..).

Les antigènes recherchés sont soit des constituants de l'agent pathogène (protéines de surface), soit des antigènes solubles ou diffusibles retrouvés au siège de l'infection ou à distance, dans les liquides biologiques en particulier. L'intérêt de la détection d'antigènes en zone tropicale est leur application au diagnostic rapide des maladies infectieuses. Les principales techniques sont l'agglutination directe, l'agglutination des particules de latex, sensibilisées par des anticorps spécifiques, l'immunocapture ou immuno-chromatographie sur membrane.

- ✓ Cas particulier : détection antigénique de la protéine NS1 dans le diagnostic de la dengue

Ce test permet la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients dès l'apparition des premiers signes cliniques et offre par la même un diagnostic précoce d'infection par DENV avec une sensibilité comprise entre 37 et 93 % en fonction des études. Au total, ces tests, s'ils ont une bonne spécificité, présentent une sensibilité très variable en fonction du sérotype de virus de la dengue responsable de l'infection (sensibilité souvent moins bonne pour le sérotype DENV-4). Ces tests présentent aussi une sensibilité moindre pour les patients développant une dengue secondaire (HAS, 2009). Il existe plusieurs techniques de détection antigénique de NS1 : la méthode immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) fondée sur la détection de l'antigène NS1 par immunocapture et une méthode rapide d'immunochromatographie avec lecture visuelle (ICT) rendant encore plus accessible le diagnostic précoce de la dengue. Mais d'après le Haut Conseil de Santé Publique, les performances des tests ICT seraient inférieures à celles des tests immunoenzymatiques

3. Détection du génome par amplification génique

Le principe du diagnostic moléculaire par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est d'amplifier de manière exponentielle, par réplication enzymatique, une portion spécifique du génome (ADN ou ARN) dont la séquence est au moins partiellement connue, pour atteindre la limite de détection. Les méthodes les plus utilisées sont la PCR classique et la PCR en temps réel ou *Real Time PCR* ou encore *Quantitative PCR*.

Le principe de la PCR en temps réel se base sur l'introduction dans le mélange réactionnel d'une molécule fluorescente permettant la détection de l'ADN par fluorimétrie. Cette méthode permet une analyse cinétique de la réaction d'amplification cycle après cycle. La détection en temps réel des amplicons se fait soit grâce à un agent intercalant, le SYBR Green I, soit grâce à des sondes fluorescentes spécifiques de la séquence cible.

Cette dernière présente plusieurs avantages sur la PCR classique : 1) résultat quantitatif ; 2) meilleures sensibilité et spécificité ; 3) diminution des risques de contamination (une seule étape) et 4) automatisation (grand volume d'échantillons traités).

La RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay*) est une technique récemment décrite présentant l'avantage d'être isothermique (toute la réaction s'effectue à 60°C) et dont le produit final est visible par turbidimétrie voire à l'oeil nu. Elle permet d'envisager la mise au point d'appareils très simples, restant utilisables et performants dans des conditions dégradées. Toutefois, une définition précise des conditions amont (amorces pour l'amplification, nature de l'échantillon et extraction de l'acide nucléique à amplifier) doit être effectuée pour chaque agent. Les limites de détection de la RT-LAMP sont comparables à celles de la RT-PCR quantitative.

Des applications concernant le virus de la fièvre de la vallée du Rift (Peyrefitte, 2008), les virus de la dengue (Parida, 2005), ceux responsables d'Ebola (Kurosaki, 2007) et de Marburg (Kurosaki, 2010) ont d'ores et déjà été validées et publiées.

B. Techniques indirectes

Les techniques sérologiques sont des méthodes très utiles, et souvent indispensables, dans le diagnostic des maladies infectieuses quand il est impossible de mettre en évidence l'agent pathogène.

La sérologie virale a pour but soit de déterminer le statut immunitaire d'un sujet, soit de dater une infection.

Les méthodes immunoenzymatiques sont les plus fréquemment utilisées (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA), Western blot). Les autres méthodes immunologiques sont l'immunofluorescence indirecte (IFI), la fixation du complément (FC), l'inhibition de l'hémagglutination (HIA), la séroneutralisation, l'agglutination passive.

Le diagnostic sérologique d'une infection virale repose sur la détection conjointe des IgM et des IgG spécifiques. Les IgM spécifiques sont détectées au cours des primo-infections récentes. La détection des IgM met en oeuvre des techniques ELISA de type capture, celle des IgG utilise préférentiellement des techniques de type ELISA indirect.

Concernant les arbovirus, l'ELISA/IgM met en évidence des IgM dès le 5ème jour, l'ELISA/IgG plus tardivement à J 15. Il y a cependant des réactions croisées à l'intérieur du genre *Flavivirus* entre les arboviroses.

La mise en évidence des IgM spécifiques pour la fièvre hémorragique avec syndrome rénal est réalisable dès le 5ème jour.

✓ Cas particulier de la dengue primaire et secondaire

Au cours d'une infection primaire, les IgM apparaissent au bout de cinq à six jours et les IgG sept à dix jours après les premiers signes cliniques. Les IgG atteignent leur maximum en deux à trois semaines, puis diminuent progressivement tout en restant détectables plusieurs mois. Les IgM atteignent leur pic de sécrétion deux semaines après le début de la maladie. Dans certains cas, elles peuvent persister jusqu'à six mois après le premier épisode infectieux (Chen, 1991 ; Talarmin, 1998).

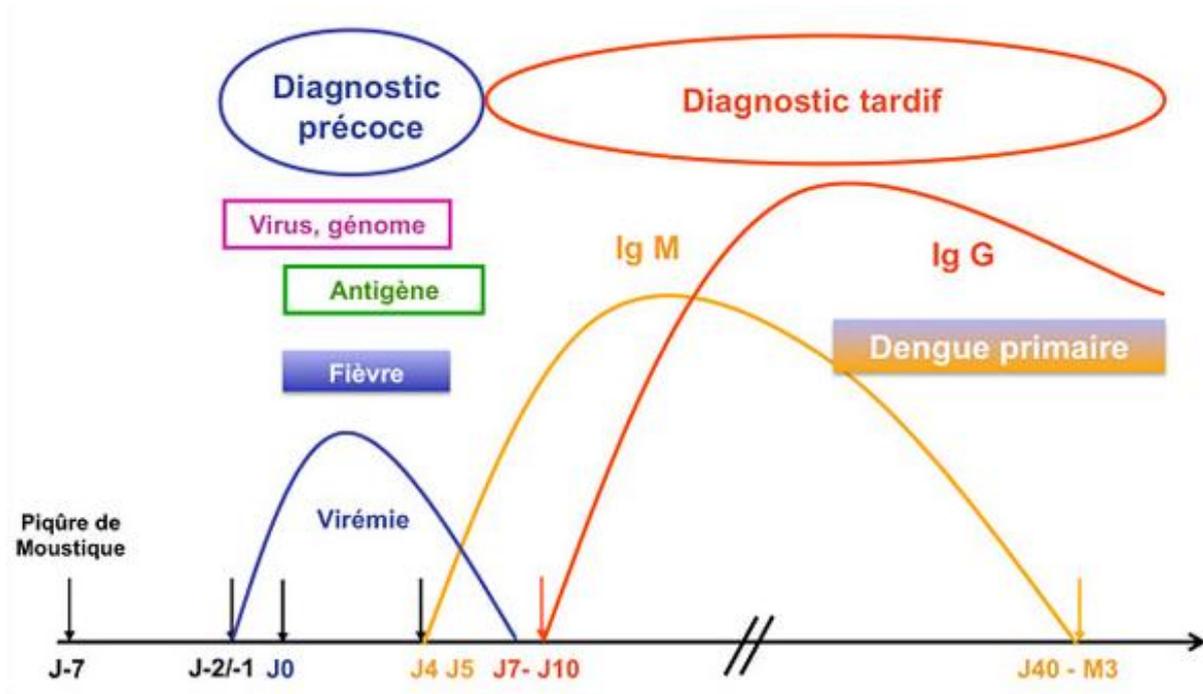


Fig. 38. Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par DENV. Cas d'une infection primaire (HCSP, 2011)

Lors d'une infection secondaire caractérisée par un contact avec un virus hétérologue, les IgG apparaissent plus précocement et leur taux croît progressivement durant environ deux semaines. Les IgM sont détectées à des taux plus faibles et dans certains cas peuvent être fugaces voire même absentes (Vaughn, 1997).

D'une manière générale, le titre global en anticorps augmente très rapidement dès la phase aiguë de l'infection et ces anticorps présentent une réactivité croisée significative vis-à-vis d'autres antigènes de *Flavivirus* (Vasquez, 2003).

D'un point de vue technique, l'observation d'une ascension du titre des IgG est rarement effectuée faute d'un second prélèvement effectué pendant la période de convalescence.

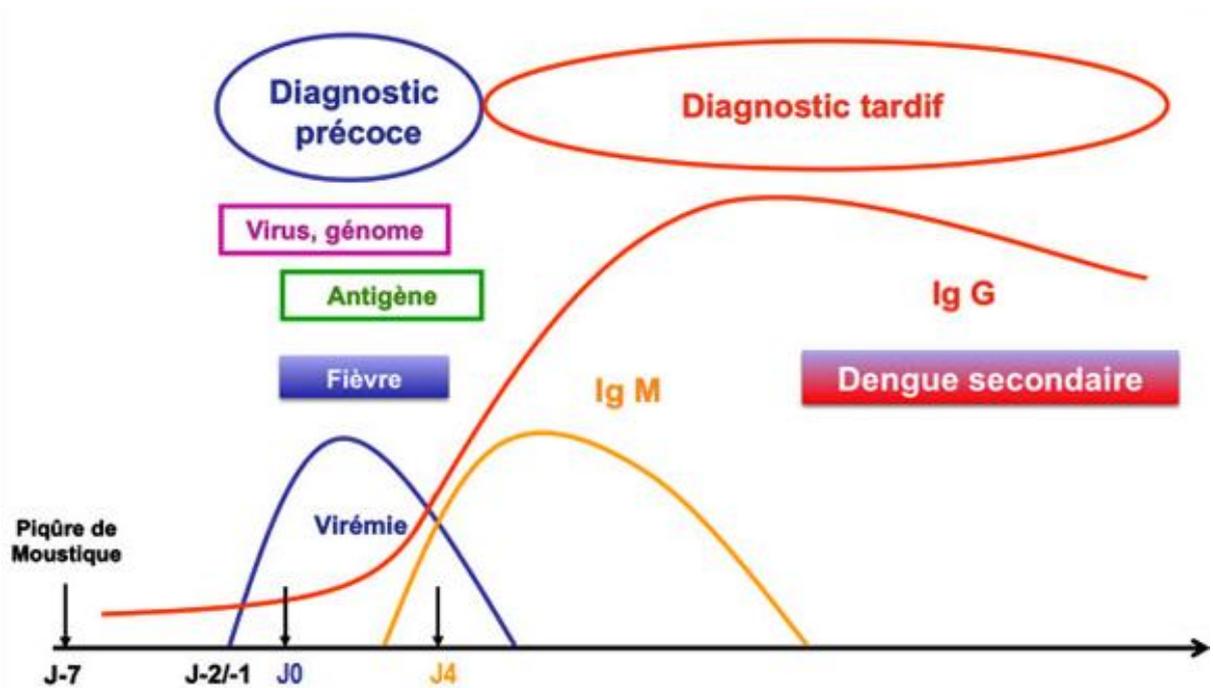


Fig. 39. Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par DENV. Cas d'une infection secondaire par un sérotype viral hétérologue (HCSP, 2011)

La dengue secondaire se caractérise par un ratio IgM/IgG en phase précoce de la maladie plus faible qu'en cas de dengue primaire en raison d'une augmentation rapide du taux d'IgG.

C. TRAITEMENT

Les traitements spécifiques des agents viraux responsables des fièvres hémorragiques sont à ce jour, à quelques exceptions près, assez décevants au plan de l'efficacité.

A. La dengue

Même en l'absence de signes cliniques de gravité, toute dengue présentant une thrombopénie inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$ doit être hospitalisée, en réanimation en cas de thrombopénie inférieure à $50\ 000/\text{mm}^3$. Aucun antiviral n'est actif, mais le traitement symptomatique des complications permet de faire reculer la mortalité des dengues hémorragiques de 40 % (mortalité spontanée) à environ 1 %.

La prise en charge des états de choc repose, comme toujours, sur une analyse précise du (des) mécanisme(s) en cause :

- ✓ remplissage par cristalloïdes ou colloïdes, à la posologie initiale de 10 à 20 ml/kg par heure, sans qu'il n'y ait d'argument majeur pour privilégier l'un plutôt que l'autre ;
- ✓ transfusion en cas de pertes sanguines ;
- ✓ catécholamines selon le profil hémodynamique, en prenant en compte une éventuelle myocardite associée.

En ce qui concerne le remplissage, l'OMS privilégie l'utilisation de cristalloïdes.

B. La fièvre jaune

Il est essentiellement symptomatique, mais la ribavirine à fortes doses mérite d'être discutée : sans effet dans les modèles simiens et murins, elle apporte un bénéfice chez le hamster.

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'a probablement d'intérêt qu'en cas d'administration très précoce après l'inoculation et reste recommandée uniquement en cas d'exposition accidentelle (accident d'exposition au sang ou aux liquides potentiellement contaminés).

Les corticostéroïdes n'ont pas été correctement évalués, mais ils semblent présenter un intérêt dans les complications viscérales sévères du vaccin anti-amaril. Compte tenu d'une physiopathologie proche (les complications viscérales du vaccin correspondent à la dissémination du virus amaril atténué), il n'est pas aberrant de proposer une corticothérapie à fortes doses en cas de fièvre jaune, d'autant que les défaillances surviennent au point culminant de la réponse immunologique (disparition de la virémie, apparition des anticorps) (Monath, 2008).

C. La fièvre hémorragique de Crimée Congo

La ribavirine a une certaine efficacité *in vitro*, mais aucune donnée convaincante n'a été obtenue chez l'Homme, malgré l'accumulation de plusieurs études observationnelles de qualité, d'une étude quasi expérimentale et d'un essai randomisé : aucun bénéfice clinique ou biologique n'a pu être mis en évidence. Le principe du *primum non nocere* est mis en avant actuellement dans ce domaine, compte tenu de la toxicité de la ribavirine à fortes doses (Ergonul, 2009).

Les posologies proposées pour la FHCC étaient de 30 mg/kg en dose de charge, puis de 15 mg/kg toutes les six heures pendant quatre jours, puis de 7,5 mg/kg toutes les huit heures pendant six jours (Ergonul, 2006).

Le traitement ne comporte pas de particularités par rapport à la dengue et à la fièvre jaune. Les précautions d'isolement–contact, appliquées en Turquie, semblent suffisantes, en l'absence de toute séroconversion chez les soignants exposés au décours d'une épidémie. Cependant, compte tenu de la gravité de cette maladie et des doutes qui persistent sur une possible transmission respiratoire dans des conditions extrêmes, un isolement respiratoire est également recommandé, avec la nécessité d'informer du diagnostic les laboratoires qui recevront les prélèvements provenant du patient.

D. La fièvre de la vallée du Rift

Aucun antiviral n'a fait la preuve de son efficacité, et le traitement se limite donc, ici aussi, aux bonnes pratiques de réanimation. Cependant, certaines molécules ont une activité antivirale et sont en cours de développement, telles que le LJ001 (dérivé de l'arylméthylidène rhodanine) et le bavituximab (LaBeaud, 2010).

E. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Si elle est donnée précocement, dans les 4 premiers jours après le début des symptômes, la ribavirine en I.V. est efficace dans le traitement de l'hantavirose (Clément, 1994). Elle reste inefficace sur des patients dont la maladie est bien avancée (Andrei, 1993).

D'autres molécules pourraient avoir des effets positifs dans le traitement de l'hantavirose. Toutes doivent être utilisées précocement pour être bénéfiques :

Interféron α (et inducteurs) : des études in vitro prouvent qu'il inhibe la réplication des hantavirus (Bray, 1998). Il permet de diminuer la sévérité de la maladie (Tsai, 1987). Il est plutôt utilisé en prophylaxie ou au tout début de l'infection,

Association : acide acétylsalicylique + cyclophosphamide + cytosine arabinoside (Cosgriff, 1991). Cette combinaison diminue les taux sériques d'IgE et d'histamine. Le cyclophosphamide (immunosuppresseur) semble ralentir l'évolution vers la phase oligurique,

Interféron et ribavirine semblent présenter une certaine efficacité.

CONCLUSION

Les FHV sont un groupe de maladies hétéroclites, causées par des virus différents et qui ont en commun une présentation clinique aspécifique comprenant une fièvre importante et un syndrome hémorragique plus ou moins prononcé.

La prévalence des FHV reste faible mises à part la fièvre jaune et la dengue qui posent des problèmes importants de santé publique. Elles touchent surtout l’Afrique et les régions intertropicales, de façon parfois endémiques (dengue) et/ou épidémiques (Marburg, Ebola).

La prophylaxie repose sur l’hygiène et l’isolement, ainsi que le contrôle des vecteurs ou des populations réservoirs. Un vaccin n’est disponible que pour quelques virus (fièvre jaune).

Le diagnostic est difficile : les signes cliniques sont peu spécifiques, entraînant un retard diagnostique important avec souvent un diagnostic post-mortem ou rétrospectif à partir des cas secondaires. Ce retard diagnostique peut retarder les mesures d’isolement et d’hygiène qui doivent être mises en œuvre dès la suspicion, retard qui favorise la survenue de cas secondaires.

Les moyens de diagnostic virologique sont limités aux laboratoires spécialisés, de plus on ne dispose pas à l’heure actuelle de kits standardisés ni de contrôles de qualité.

En ce qui concerne les FHV en France, deux familles virales sont incriminées : les *Flaviviridae* et les *Bunyaviridae*. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (*Hantavirus*) sévit sous forme endémique dans le Nord-Est de la métropole. Deux cas de dengue (*Flavivirus*) autochtone ont été mis en évidence en 2010, alors que seuls des cas importés avaient été rapportés auparavant. Un cas importé de fièvre hémorragique de Crimée Congo (*Nairovirus*) a été diagnostiqué en 2004. La dengue est hyper-endémique dans les Départements Français d’Amérique, endémo-épidémique dans le Pacifique Sud (Polynésie Française, ...), et circule à bas bruit dans l’Océan Indien (La Réunion, Mayotte...). La circulation autochtone de virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Phlébovirus*) est objectivée à Mayotte depuis 2006. En ce qui concerne la fièvre jaune (*Flavivirus*), un seul cas a été notifié en Guyane en 1998.

Des disparités existent donc entre la métropole et les DOM-TOM, du fait de la différence d’écosystèmes notamment. Les Départements Français d’Amérique, recensent de nombreux cas de dengue grave, jamais documenté en métropole pour le moment. Cependant, étant

donnés les premiers cas autochtones de dengue dans le Sud-Est de la France métropolitaine, on peut s'attendre à une augmentation des dengues prises en charge en France, y compris chez des patients ayant déjà présenté une dengue, supposés à risque de formes graves.

En métropole, la notification des cas confirmés de dengue (importés et autochtones) à l'Institut de veille sanitaire (InVS) est obligatoire. Dans les départements d'implantation du vecteur *Aedes albopictus*, s'ajoute un dispositif local de signalement accéléré des cas suspects, permettant l'intervention rapide des services de lutte anti-vectorielle (LAV) pour éviter la transmission de ces virus. Ces interventions focales sont complétées par la mise en oeuvre d'une surveillance entomologique renforcée et des actions de LAV de fond.

En pratique, la détection précoce des cas suspects repose sur les médecins et les laboratoires des départements touchés par le vecteur *Aedes albopictus* (signalement immédiat des cas suspects à l'Agence Régionale de Santé (ARS), confirmation biologique du diagnostic par envoi rapide des prélèvements biologiques au Centre national de référence (CNR) des arbovirus). Sans attendre la confirmation biologique, l'ARS effectue une investigation des cas suspects importés qui, s'ils sont potentiellement virémiques, font l'objet d'une investigation et éventuellement d'une intervention de LAV. La détection d'un cas autochtone biologiquement confirmé se traduit par l'alerte immédiate de l'ARS et la mise en place d'actions entomologiques renforcées, l'information sans délai de l'InVS et la Direction Générale de la Santé (DGS), la réalisation d'une investigation épidémiologique approfondie du cas (accompagnée d'une communication aux professionnels de santé, au public, aux voyageurs et aux collectivités territoriales concernées), et la mise en place de mesures de contrôle et de prévention complémentaires, effectuées par les entomologistes. En métropole, aucun cas de dengue autochtone n'a été recensé durant 2011, ni en ce début d'année 2012, mais la période d'activité du vecteur ayant tout juste débuté, on peut se poser la question de la teneur des prochains mois.

Les virus émergents sont « imprévisibles ». De plus, certains facteurs favorisant leur émergence (accroissement continu de la population mondiale, changements climatiques planétaires, mondialisation, urbanisation anarchique et augmentation du trafic aérien international) sont très difficiles à contrôler, car ils dépendent d'activités et de comportements humains.

Certains virus responsables de fièvres hémorragiques, sont transmis par voie respiratoire (inhalation d'aérosols contaminés). Dans l'absolu, leur utilisation comme arme bioterroriste est donc envisageable. Toutefois, produire, conserver, vectoriser de tels virus apparaît techniquement très complexe et coûteux.

Un traitement spécifique, la ribavirine, n'existe que pour un petit nombre de virus. Ce traitement n'a été reconnu efficace que sur la fièvre de Lassa et la fièvre hémorragique d'Argentine (virus Junin). Pour toutes les autres, à l'heure actuelle, le traitement est symptomatique et repose essentiellement sur des mesures de réanimation. Néanmoins, les perspectives thérapeutiques offertes par certains antiviraux à large spectre, étudiés notamment dans le cas de la fièvre de la vallée du Rift, Ebola et Lassa, pourraient se révéler intéressantes. Ainsi, le LJ001, dérivé de l'arylméthylène rhodanine, présente une activité antivirale sur les virus enveloppés : en se liant aux lipides de l'enveloppe, il inhibe la fusion virus-cellule (Wolf, 2010). Le bavituximab, quant à lui, est un anticorps monoclonal se liant à un phospholipide (phosphatidylsérine) normalement situé à l'intérieur de cellules saines, mais exposé à l'extérieur des cellules infectées par les virus enveloppés. Cette interaction stimule les cellules immunitaires cytotoxiques qui, alors, peuvent attaquer et détruire les cellules infectées avant que le virus ait une chance de s'y répliquer (Soares, 2008). Enfin, le développement en cours d'un vaccin contre la dengue laisse espérer à terme un contrôle de cette arbovirose majeure.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

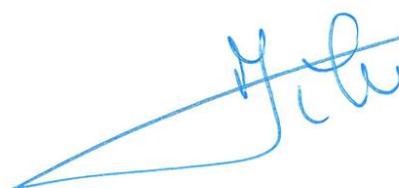
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Stéphane BERTAGNOLI**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Clémence MONTON** intitulée « *Actualités des fièvres hémorragiques virales en France (métropole et DOM-TOM)* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25 Mai 2012
Docteur **Stéphane BERTAGNOLI**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



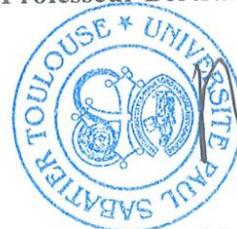
Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur **Alain MILON**




Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Christophe PASQUIER**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**

Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHA PN, SZYFRES B (1989). Fièvre hémorragique avec syndrome rénal. In *Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'Homme et aux animaux*. Deuxième édition, Office international des Epizooties, 428-432
2. ADEYEYE A (2011). Rift Valley fever: the Nigerian story. *Veterinaria Italiana* **47**(1), 35-40
3. ARNAULD J (1989). Fièvre hémorragique avec syndrome rénal : enquête sérologique en région lyonnaise chez le rat (*Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*). Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon 073, 3, 92 p
4. ARTOIS M, PAILLAT G, ZELLER, H et al. (1999). La Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal en France, *BEH*, **33**, 6p
5. BARNETT ED (2007). Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin. Infect. Dis*, **44**, 850–6
6. BENNETT M, LLOYD G, JONES N et al. (1990) : Prevalence of antibody to hantavirus in some cat populations in Britain. *Vet. Rec*, **127**, 548- 549
7. BERNSHTEIN AD, APEKINA NS, MIKHAILOVA TV et al. (1999). Dynamics in Puumala Hantavirus infection in naturally infected bank voles (*C. glareolus*). *Arch. Virol*, **144**, 2415-2428
8. BONI M, DAVOUST B, DRANCOURT M et al. (1997). Rats et chats errants : enquête épidémiologique en milieu urbain. *Bull. Soc. Vet. Prat. De France*, **81** (10), 441-457
9. BOULOY M (2003). *Bunyaviridae* In *Traité de Virologie Médicale*. Paris : ESTEM, p 535-538

10. BOURGEADE A, TISSOT-DUPONT H (1995). Actualités des zoonoses, principalement en France. *Med. Mal. Infect*, **25**, 36-43
11. CALISHER CH (1989). Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J. Gen. Virol*, **70**, 37-43
12. CAMICAS JL, WILSON ML, CORNET JP, et al. (1990). Ecology of ticks as potential vectors of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Senegal: epidemiological implications. *Arch. Virol*, **115**, 303-22
13. CETRE SOSSAH C, ALBINA E (2009). Fièvre de la Vallée du Rift : aspects vétérinaires et impacts sur la santé humaine. *Med. Trop*, **69**, 358-361
14. CHAMBERS TJ, CHANG SH, GALLER R, RICE CM (1990). Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu. Rev. Microbiol*, **44**, 649-688
15. CHAPMAN LE, WILSON ML, HALL DB, et al. (1991). Risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever in rural northern Senegal. *J. Infect. Dis*, **164** (4), 686-92
16. CHEVALIER V, MONDET B, et al. (2004). Exposure of sheep to mosquito bites: possible consequences for the transmission risk of Rift Valley Fever in Senegal. *Medical and Veterinary Entomology*, **18** (3), 247-255
17. CIRE ANTILLES-GUYANE (2008). Bilan des épidémies de dengue en Guadeloupe et en Martinique. *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane*, **4**, 9-10
18. CLEMENT J, COLSON P, THOMAS I et al. (1994). Hantavirose en Belgique. *Ann. Med. Vet*, **138**, 257- 262
19. DAUBNEY R et al. (1931). Enzootic hepatitis or Rift Valley Fever. An underscribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *J. Pathol. Bacteriol*, **34**, 545-579
20. DAVIES G, MARTIN V (2003). Recognizing Rift Valley fever. *FAO Animal Health Manual n°17*. Rome: FAO. 45p. ISBN 92-5-104927-0

21. DELAUNEY P, MATHIEU B, MARTY P, et al. (2007). Chronology of the development of *Aedes albopictus* in the Alpes-Maritimes Department of France, from 2002 to 2005. *Med. Trop*, **67**, 310–1
22. DELL'ISOLA B, CACOUB P, GATFOSSE M, et al. (1991). Forme sévère de fièvre hémorragique avec syndrome rénal, un cas autochtone observé en région parisienne. *Presse Méd*, **20** (8), 384
23. ELOIT M (1999). Anthropozoonose : la barrière d'espèces. *Bull. Acad. Natl. Med*, **59**, 435-44
24. ESCUTENAIRE S, CHALON P, DE JAEGERE F, et al. (2002). Behavioral, physiologic and habitat influences on the dynamics of Puumala virus infection in Bank Voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg. Infect. Dis*, **2** (9), 930-936
25. ESCUTENAIRE S, CHALON P, VERHAGEN R, et al. (2000). Spatial and temporal dynamics of Puumala Hantavirus infection in red bank vole (*Clethrionomys glareolus*) populations in Belgium. *Virus Res*, **67**, 91-107
26. ESCUTENAIRE S, PASTORET PP (2001). Epidémiologie de l'infection par Hantavirus en Belgique. *Bulletin et mémoires de l'académie royale de médecine en Belgique*, **156**, 137-147
27. ESCUTENAIRE S, PASTORET PP, BRUS SJOLANDER K et al. (2000b). Evidence of Puumala Hantavirus infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Belgium. *Vet. Rec*, **147**, 365-366
28. ESCUTENAIRE S, THOMAS I, CLEMENT J et al. (1997). Epidémiologie de l'hantavirose chez le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*). *Ann. Med. Vét*, **141**, 471-476
29. FERLUGA D et al. (2008). Hantavirus nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*, **19**, 1653-1658

30. FOUQUE F, REYNES JM, MOREAU JP (1995). Dengue in French Guiana, 1969–1993. *Bull. Pan. Am. Health. Organ*, **29**, 147–55
31. GAVRILOVSKAYA IN, BROWN EJ, GINSBERG MH, MACKOW ER (1999). Cellular entry of Hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J. Virol*, **73** (5), 3951-9
32. GEORGES AJ et al. (2000). Fièvres hémorragiques virales, historique et enseignements des quarante dernières années. *Med. Trop*, **60**, 5-19
33. GONZALEZ JP, CAMICAS JL, CORNET JP, FAYE O, WILSON ML (1992). Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res. Virol*, **23**, 8-43
34. GONZALEZ JP, CAMICAS JL, CORNET JP, WILSON ML (1998). Biological and clinical responses of West African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res. Virol*, **149** (6), 445-55
35. GOULD EA, SOLOMON T et al. (2008). Pathogenic flaviviruses. *Lancet*, **371**, 500–9
36. GRATZ NG et al. (2004). Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med. Vet. Entomol*, **18** (3), 215-27
37. GUZMAN A, ISTURIZ RE (2010). Update on the global spread of dengue. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **36**, 40–2
38. GUZMAN A, KOURI G (2002). Dengue: an update. *The Lancet*, **2**, 33–42
39. HALSTEAD SB (2008). Dengue virus-mosquito interactions. *Annu. Rev. Entomol*, **53**, 273-291
40. HART CA, BENNET M (1999). *Hantavirus* infections: epidemiology and pathogenesis. *Mic. Inf*, **1** (14), 1229-1237

41. Haut Conseil de la Santé Publique (2011). *Stratégie de diagnostic biologique de la dengue* [en ligne]. 41 p. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110121_dengue.pdf
42. HERAUD JM (1999). First case of Yellow Fever in French Guiana since 1902, *Emerging Infectious Disease*, **5**, 429-432
43. HEYMAN P (2007). Haemorrhagic fever with renal syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005. *Eurosurveillance*, **12**, 167-170
44. HOLMES EC (2003). The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect. Genet. Evol*, **3** (1), 19-28
45. HOOGSTRAAL H (1979). The epidemiology of tick-borne Crimean Congo hemorrhagic fever in Asia Europe and Africa. *J. Med. Entomol*, **15**, 307-417
46. HURRELBRINK RJ, MCMINN PC (2003). Molecular determinants of virulence: the structural and functional basis for flavivirus attenuation. *Adv. Virus Res.* **60**, 1-42
47. INVS (2012). Fièvre hémorragique de Lassa, Mise à jour février 2012. Institut National de Veille Sanitaire [en ligne], 1-2. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/International/Note-fievre-hemorragique-de-Lassa.-Fevrier-2012> (consulté le 21/06/12)
48. JAUREGUIBERRY S et al. (2005). Imported Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of Medical Microbiology*, **43** (9), 4905–4907
49. KUROZAKI Y, GROLLA A, FUKUMA A, FELDMANN H, YASUDA J (2010). Development and evaluation of a simple assay for Marburg virus detection using a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method. *J. Virol. Methods*, **48** (7), 2330-6
50. KUROZAKI Y, TAKADA A, EBIHARA H, GROLLA A, KAMO N, FELDMANN H, et al. (2007). Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods*, **141**, 78–83

51. LA RUCHE G et al. (2010). First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro. Surveill*, **15** (39), 1-5
52. LE GUENNO B et al. (1997). Les *Hantavirus*. *Med. Mal. Infect*, **27**, 703-710
53. LE GUENNO B, COUDRIER D, CAMPRASSE MA (1994). Epidémiologie de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal en France. *B.E.H*, **10**, 45-47
54. LE MAY N, MANSUROGLU Z, LEGER P, JOSSE T, BLOT G, BILLECOCQ A, FLICK R, JACOB Y, BONNEFOY G, BOULOY M (2008). A SAP30 complex inhibits IFN-beta expression in Rift Valley fever virus infected cells. *PLoS Patho*, **4**, e13
55. LEBLEBICIOGLU et al. (2010). Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **36**, 43-6
56. LEE HW et al. (1996). Epidemiology and pathogenesis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. In *The Bunyaviridae*. New York : Plenum Press, p 253- 267
57. LEFEVRE PC et al. (1989). La fièvre de la vallée du Rift. *Ann. Med. Vet*, **133**, 453-63
58. LEIRS H, VERHAGEN R., LEFEVRE A (1989). L'hantavirose, une anthroponose mal connue. *Ann. Méd. Vét*, **133**, 653-662
59. LEROY E, BAIZE S, GONZALEZ JP (2011). Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. *Med. Trop*, **71**, 111-121
60. LI DS, LIU W, GUIGON A, MOSTYN C, GRANT R, AASKOV J (2010). Rapid displacement of Dengue virus type 1 by type 4, Pacific region, 2007-2009. *Emerg. Inf. Dis*, **16**, 123-125
61. MALAVIGE GN, FERNANDO S, FERNANDO DJ, SENEVIRATNE SL (2004). Dengue viral infections. *Postgrad. Med. J*, **80**, 588-601
62. MATHIS C et al. (1928). Sensibilité du Macacus rhesus au virus de la fièvre jaune. *C. R. Acad. Sci*, **188**, 604-606

63. MEEGAN JM, BAILEY CL (1989). Rift Valley fever. In *The Arboviruses Epidemiology and Ecology*, Volume 4, Boca-Raton, Florida: CRC Press. Inc, p 51-76
64. MEYER BJ, SCHMALJOHN CS (2000). Persistent *Hantavirus* infections: characteristics and mechanisms. *Trends Microbiol*, **8**, 61-67
65. MONATH TP (2001). Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis*, **1**, 11–20
66. MOULIN B, OLMER M, SIMONETTI SD, et al. (1991). Un cas importé de fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *Presse méd*, 20 (42), 2162
67. MOUTAILLER S, KRIDA G, SCHAFFNER F, VAZEILLE M, FAILLOUX AB (2008). Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector Borne Zoonotic Dis*, **8**, 749–54
68. MOUTAILLER S, ROCHE B, THIBERGE JM, CARO B, ROUGEON F, FAILLOUX AB (2011). Host alternation is necessary to maintain the genome stability of Rift valley fever virus. *Negl. Trop. Dis*, **5**, 8-35
69. MURPHY et al. (1995). *Virus Taxonomy: Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. New York: Springer-Verlag Wien. 586 p. ISBN 3-211-82594-0
70. MUSTONEN J, VAPALAHTI O, HENTTONEN H. et al. (1998). Epidemiology of *Hantavirus* infections in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant*, **13**, 2729-2731
71. NAVARRO-SANCHEZ E, ALTMAYER R, AMARA A (2003). Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep*, **4**; 1-6
72. OMS (1998). Dengue hémorragique : diagnostic, traitement, prévention et lutte. 2e éd. Genève : Organisation Mondiale de la Santé. 85 p. ISBN 92 4 254500 7
73. OMS (2008). Rift Valley fever fact sheet. *Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secretariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*, **83** (2), 17-22

74. PAK TP, KOSTYUKOV MA, DANİYAROV OA, BULYCHEV VP (1975). A combined focus of arbovirus infections in Tadzhikistan. *Mater 9 Simp. Ekol. Virus*, **51**, 38–9
75. PAPA A, BINO S, LLAGAMI A, et al. (2002). Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, **21**, 603-6
76. PARIDA M, HORIOKE K, ISHIDA H, DASH PK, SAXENA P, JANA AM et al. (2005). Rapid detection and differentiation of dengue virus serotypes by a real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *J. Clin. Microbiol*, **43**, 2895–903
77. PENALBA C (1998). La fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *Revue du praticien*, **48**, 9-12
78. PENALBA C, HALIN P, LANOUX P et al. (1994). Fièvre hémorragique avec syndrome rénal : aspects épidémiologique et clinique dans le département des Ardennes (76 observations). *Méd. Mal. Infect*, **24**, 506-551
79. PETERS C, LINTHICUM K (1994). *Rift Valley fever*. In Handbook series in Zoonoses, Section B: viral zoonose. 2ème édition, JH Editors, CRC Press, Boca Raton, Florida, p 125-138
80. PEYREFITTE CN, BOUBIS L, COUDRIER D, BOULOY M, GRANDADAM M, TOLOU HJ, PLUMET S (2008). Real-time reverse transcription -mediated isothermal amplification for rapid detection of Rift valley fever virus. *J. Clin. Microbiol*, **46**, 3653-3659
81. PINHEIRO FP, CORBER SJ (1997). Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Statistics Quartely*, **50**, 161-68
82. QUENEL P, ROSINE J, CASSADOU S, ARDILLON V et al. (2011). Épidémiologie de la dengue dans les Départements Français d'Amérique. *BEH*, **33-34**, 358-363

83. RENAUDAT C (2012). Le point sur la dengue. *Revue Francophone des Laboratoires*, **439** (2), 40–43
84. REYNES JM, LAURENT A, DEUBEL V, TELLIAM E, MOREAU JP (1994). The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, **51**, 545-53
85. RICE CM (1996). *Flaviviridae: the viruses and their replication*. In *Fields Virology*. 3rd edition. Philadelphia : *Lippincott-Raven Publishers*, p 931-959
86. RICO-HESSE R (1990). Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology*, **174** (2), 479-93
87. ROLLIN PE, LAVERAN H, GONZALEZ JP, et al. (1987). Fièvre hémorragique avec syndrome rénal dans le centre de la France. *Presse Méd*, **16** (4), 175-176
88. ROLLIN PE, SEGUIN B, MOUTOU F, et al. (1987). Evidence sérologique de la présence d'un *Hantavirus* chez le rat *Rattus norvegicus* en milieu urbain en France. *Presse Méd*, **16** (11), 538-539
89. ROSEN L, SHROYER DA, TESH RB, FREIER JE, LIEN JC (1983). Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes; *Aedes Albopictus* and *Aedes Aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, **32**, 1108-19
90. SCHAFFNER F, KARCH S (2000). First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in Metropolitan France. *C. R. Acad. Sci*, **323**, 373–5
91. SCHMALJOHN CS (1996). *Bunyaviridae: the viruses and their replication*. In *Fields Virology*. 3rd edition. Philadelphia : *Lippincott-Raven Publishers*, p 1447-71
92. SCHMALJOHN CS et al. (1996b). Molecular biology of Hantaviruses. In *The Bunyaviridae*. New York : Plenum Press, p 63-90

93. SETTERGREN B (2000). Clinical aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand. J. Infect. Dis*, **32**, 1255-132
94. SINGHT N, KIEDRZYNSKI T, LEPERS C, KAMISAN BENYON E (2005). Dengue in the Pacific-an update of the current situation. *Pac. Health Dialog*, **12**, 111-119
95. SISSOKO D, GIRY C, GABRIE P, et al. (2009). Émergence chez l'Homme de la fièvre de la vallée du Rift à Mayotte, 2007-2008. *BEH*, **4**, 33-6
96. SOARES MM, KING SW, THORPE PE (2008). Targeting inside-out phosphatidylserine as a therapeutic strategy for viral diseases. *Nat. Med*, **14**, 1357-1362
97. SWANEPOEL R, LEMAN PA, BURT FJ, et al. (1998). Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol. Infect*, **121** (2), 427-32
98. TARANTOLA A, NABETH P, TATTEVIN P, et al. (2006). Lookback exercise with imported Crimean-Congo haemorrhagic fever, Senegal and France. *Emerging Infectious Diseases*, **12** (9), 1424-1426
99. TARANTOLA A (2009). Dengue d'importation diagnostiquée en France métropolitaine. Janvier 2001- décembre 2006. *Med. Mal. Inf*, **39**, 41-7
100. TATTEVIN P (2011). Quelles arboviroses peut-on rencontrer en réanimation en France métropolitaine, en 2011 ? *Réanimation*, **20**, 199-210
101. TOMA B, THIRY E (2003), Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidemiol. et Santé Anim*, **44**, 1-11
102. TSAI TF (1987). Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans. *Lab. Anim. Sci*, **37** (4), 428-430
103. VERHAGEN R, VAN DEN GROEN, IVANOV A, et al. (1987). Occurrence and distribution of *Hantavirus* in wild living mammals in Belgium. *Acta. Virol*, **31**, 43-52

104. WELLS RM, SOSA ESTANI S, YADON ZE, et al. (1997). An unusual *Hantavirus* outbreak in Southern Argentina: person to person transmission? *Hantavirus* pulmonary syndrome study group for Patagonia. *Emerg. Infect. Dis*, **3** (2), 171-174
105. WHITEHEAD SS, BLANET JE, DURBIN AP, MURPHY BR (2007). Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat. Rev. Microbiol*, **5** (7), 518-528
106. WICHMANN O, JELINEK T (2004). Dengue in travelers: a review. *J. Travel. Med*, **11**, 161-70
107. WILDER-SMITH A, SCHWARTZ E (2005). Dengue in travelers. *N. Engl. J. Med*, **353**, 924-32
108. WILLIAMS RJ, AL-BUSAIDY S, MEHTA FR, et al. (2000). Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop. Med. Int. Health*, **5**, 99-106
109. Wolf MC, Freiberg AN, Zhang T, et al. (2010). A broad-spectrum antiviral targeting entry of enveloped viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 3157-3162.
110. XU Z, GUO C, WU Y et al. (1985). Epidemiological studies of hemorrhagic fever with renal syndrome: analysis of risk factors and mode to transmission. *J. Infect. Dis*, **152** (1), 137-144

TITRE : Actualités des fièvres hémorragiques virales en France (métropole et DOM-TOM) : aspects épidémiologiques et cliniques

RESUME : Cette étude dresse un état des lieux des fièvres hémorragiques virales (FHV) dont la présence a été récemment documentée ou est actuellement avérée en France. En métropole, la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (*Hantavirus*) sévit sous forme endémique dans le Nord Est, deux cas de dengue (*Flavivirus*) autochtone ont été mis en évidence en pour la première fois 2010, et un cas importé de fièvre hémorragique de Crimée Congo (*Nairovirus*) a été diagnostiqué en 2004. La dengue est hyper-endémique dans les Départements Français d'Amérique, endémo-épidémique dans le Pacifique Sud, et circule à bas bruit dans l'Océan Indien. Une circulation autochtone de virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Phlébovirus*) est notée à Mayotte depuis 2006. Un seul cas de fièvre jaune (*Flavivirus*) a été notifié en Guyane en 1998. Si la fièvre est le dénominateur commun, les hémorragies peuvent manquer ou être très discrètes. Parfois bénignes, les FHV peuvent se révéler hautement létales lors de formes graves.

MOTS-CLEFS : fièvre hémorragique, France, virus, DOM-TOM

ENGLISH TITLE : Current events of viral hemorrhagic fever in France (metropolis, and Overseas Departments and Territories): epidemiological and clinical aspects

ABSTRACT : This study give the current situation of viral hemorrhagic fevers (VHF) which are recently or currently observed in France. In French metropolis, hemorrhagic fever with renal syndrome (*Hantavirus*) is endemic in the North East, two cases of autochthonous dengue (*Flavivirus*) were seen in 2010, and a case of Crimean Congo hemorrhagic fever (*Nairovirus*) has been diagnosed in 2004. Dengue is hyper-endemic in French Departments on the American Continent, endemoepidemic in the South Pacific, and below epidemic threshold in the Indian Ocean. An autochthonous dengue virus circulation has been described in Mayotte since 2006. Concerning Yellow fever, only one case has been notified in French Guyana in 1998. Whereas the fever is a constant feature, the hemorrhages can be soft or not present at all. Sometimes benign, viral hemorrhagic fevers are emergent or re-emergent diseases that could be highly lethal in their severe forms.

KEYS WORDS : hemorrhagic fever, France, virus, French Overseas Departments and Territories