

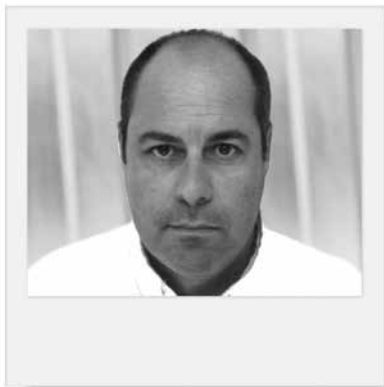
LE DOSSIER Fièvres hémorragiques

Fièvres hémorragiques d'origine virale

RÉSUMÉ : Les fièvres hémorragiques virales (FHV) sont des syndromes sévères touchant plusieurs organes et aboutissant à des manifestations hémorragiques. Il s'agit de la fièvre de Lassa, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la fièvre de la Vallée du Rift, la fièvre hémorragique avec syndrome rénal, la maladie à virus Ebola et Marburg, la fièvre jaune, la fièvre hémorragique d'Omsk, la fièvre de la forêt de Kyasanur, la fièvre hémorragique d'Alkhurma.

Il ne faut pas oublier la plus fréquente qui est la dengue, à laquelle la moitié de la population de la planète est exposée, et qui cause annuellement près de 100 millions de formes symptomatiques.

La plupart de ces FHV sont acquises en dehors de la France, et doivent être soupçonnées chez un patient fébrile au retour d'une zone d'endémie ou d'épidémie. Elles peuvent présenter des signes dermatologiques aigus très variés qui doivent être recherchés en fonction du contexte épidémiologique. Les manifestations cliniques et biologiques sont peu spécifiques, et l'élucidation étiologique repose sur une documentation microbiologique qui doit être faite dans des centres spécialisés.



→ R.-N. CHARREL

¹ Université d'Aix-Marseille, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), École des Hautes Études en Santé publique (EHESP), EPV UMR_D 190 "Émergence des Pathologies Virales", MARSEILLE.

² IHU Méditerranée Infection, Hôpitaux de Marseille, MARSEILLE.

Fièvres hémorragiques virales (FHV) : définition

On utilise le terme générique de fièvre hémorragique virale (FHV) pour décrire un syndrome sévère d'origine virale, touchant plusieurs organes et aboutissant à des manifestations hémorragiques causées par plusieurs type de processus pathophysiologiques pouvant entraîner des atteintes du système vasculaire souvent accompagnés par des saignements, bien que ces processus hémorragiques soient rarement l'aspect le plus grave de la maladie.

Communément, le terme FHV regroupe des maladies causées par des virus appartenant à des entités taxonomiques (genre et famille) distinctes, il ne s'agit donc pas d'une entité taxonomique mais d'une entité sémiologique. Les agents étiologiques appartiennent :

– à la famille des *Arenaviridae* (fièvre de Lassa, fièvres hémorragiques sud-américaines);

– à la famille des *Bunyaviridae* (fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Hantaan);

– à la famille des *Filoviridae* (Ebola et Marburg);

– et à celle des *Flaviviridae* (fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique d'Omsk, fièvre de la forêt de Kyasanur, fièvre hémorragique d'Alkhurma).

Il ne faut pas oublier la variole (genre *Orthopoxvirus* au sein de la famille des *Poxviridae*) qui sera brièvement traitée dans cet article, car c'est une maladie éradiquée qui ne pose donc pas un problème d'identification en médecine pratique.

La variole : une maladie historiquement emblématique, aujourd'hui éteinte

La variole est une affection contagieuse aiguë, causée par le virus de la variole

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

(*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*). Les symptômes apparaissent 7 à 17 jours après l'infection sous la forme d'une fièvre prodromique et de signes généraux non spécifiques à type de céphalées, de myalgies abdominales, dorsales et des membres. Deux à 5 jours après les premiers signes cliniques, on note une éruption maculeuse centrifuge, touchant d'abord la face et à la partie supérieure du corps et qui s'étend progressivement à la partie inférieure du corps. Elle touche les paumes des mains et la plante des pieds mais aussi tous les compartiments de la bouche. L'évolution des macules suit la séquence papule-vésicule-pustule, avec des lésions de même âge dans chaque partie du corps. La variole commune représente 80-90 % des cas. Il existe trois autres formes cliniques, posant la majorité des problèmes de diagnostic (OMS, 1967):

– **la variole hémorragique**, toujours mortelle, se présente sous la forme d'un érythème foncé, puis de pétéchies et d'hémorragies de la peau et des muqueuses;

– **la variole plate**, souvent mortelle, avec des lésions dermatologiques évoluant lentement mais essentiellement confluentes. La peau prend l'aspect de caoutchouc crêpe rougeâtre à grain fin. Des hémorragies cutanées sont possibles. Lorsque le patient survit, les lésions disparaissent sans former de croûtes ou, dans les cas graves, il peut se produire une desquamation de grandes surfaces d'épiderme;

– **la variole modifiée**, se rencontrant préférentiellement chez des sujets vaccinés, n'est jamais hémorragique et peu contagieuse. Les formes plates et hémorragiques sont les plus contagieuses. Suite à une campagne de vaccination mondiale menée par l'OMS, la variole a été déclarée éradiquée en 1980.

Qu'est-ce que ces virus de FHV ont en commun ?

Bien que les FHV puissent être causées par des virus taxonomiquement distincts, ces virus (appartenant à quatre familles

différentes) présentent des caractères communs:

- ce sont des virus enveloppés,
- leur génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN),
- ils possèdent un réservoir vertébré ou invertébré et/ou un hôte amplificateur qui assure la survie du virus en dehors des épisodes épidémiques,
- leur distribution géographique est dictée par celle de leur réservoir (et de leur vecteur arthropode pour ceux qui sont vectorisés),
- la survenue d'épisodes épidémiques et leur magnitude dépend d'un grand nombre de facteurs (environnementaux, liés au réservoir, liés au vecteur) et reste imprévisible,
- ce sont presque exclusivement des virus zoonotiques,
- il n'existe ni vaccin ni traitement curatif pour les FHV.

FHV causées par des virus de la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*

Ce sont des virus enveloppés de 40 à 60 nm de diamètre, possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. Le genre *Flavivirus* comprend environ 70 virus séparés en groupes sur la base de réactions antigéniques. Un grand nombre est transmis par des arthropodes (*arthropod-borne virus* ou arbovirus). Les *Flavivirus* causant des FHV sont les virus de la dengue, de la fièvre jaune, de la FH d'Omsk, de la forêt de Kyasanur et de la FH d'Alkhurma.

Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la dengue (*Dengue virus* 1-4, DENV-1 à DENV-4) [1, 2]

Il existe quatre virus de la dengue (DENV-1 à DENV-4). La dengue est

l'arbovirose la plus répandue géographiquement et la plus fréquente. Un total de 3,9 milliards de personnes, vivant dans 128 pays de la zone intertropicale, sont exposées. Chaque année, on compte 390 millions de cas de dengue dont 25 % présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie). Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévères. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays. Non seulement le nombre de cas augmente parallèlement à la propagation à de nouvelles zones, mais on observe aussi des flambées explosives. L'Europe du Sud est désormais menacée directement avec des cas autochtones décrits en France, en Croatie et sur l'archipel de Madère (Portugal) depuis 2010. L'infection se fait par piqure de moustiques du genre *Aedes*. Le réservoir est constitué par l'homme et par le moustique. Les formes hémorragiques sont décrites depuis longtemps, mais leur incidence s'est considérablement accrue depuis 1950.

Le début est brutal après une incubation de 5 à 8 jours avec fièvre élevée, céphalées, douleurs rétro-orbitaires à la mobilisation oculaire, lombalgies, puis myalgies fébriles, douleurs osseuses, malaise général, nausées, vomissements, anorexie et prostration. On peut observer un syndrome respiratoire avec douleur de la gorge, toux et rhinite ainsi qu'une éruption fébrile maculeuse, maculopapuleuse ou morbilliforme. L'examen peut retrouver une lymphadénopathie ainsi qu'une hyperesthésie cutanée. La phase fébrile dure de 4 à 6 jours et est associée à une anorexie, des nausées, des vomissements, une lymphadénopathie généralisée et une hyperesthésie cutanée. La défervescence thermique s'accompagne d'une crise sudorale intense.

Au décours de la phase fébrile, une éruption morbilliforme ou papuleuse peut survenir, et persiste environ 5 jours avec un prurit des paumes et des plantes. Des pété-

chies, prédominant aux extrémités, sont contemporaines de cette phase. Il existe parfois des manifestations hémorragiques modérées à type de pétéchies, épistaxis, hémorragies digestives ou métrorragies. Les formes hémorragiques s'observent principalement chez les sujets présentant une immunité antérieure contre un autre sérotype. Leur début clinique est identique à la forme classique puis, après 2 à 5 jours, on observe une aggravation caractérisée par une prostration, une irritabilité, une agitation, un syndrome de choc avec extrémités froides, une cyanose périphérique, une respiration rapide, une tachycardie, une hypotension, et qui se poursuit par un syndrome hémorragique (pétéchies, ecchymoses, hémorragie des sites de veinoponction, épistaxis, hématurie, hémorragies digestives, hémorragies intracérébrales).

Les complications potentielles observées sont des myocardites, des troubles neurologiques ou un syndrome de Reye. L'évolution se fait vers une phase de convalescence prolongée avec asthénie, bradycardies, extrasystoles ventriculaires, sans arthralgies ni arthrites persistantes. L'hémogramme montre une leucopénie avec neutropénie et une thrombopénie. En sus des techniques classiques, le diagnostic direct peut être établi par la détection des antigènes circulants NS1.

2. Virus de la fièvre jaune (*Yellow fever virus* [YFV]) [2-4]

Le virus de la fièvre jaune est un arbovirus appartenant au genre *Flavivirus* dont le principal vecteur est le moustique. Il transmet le virus d'un hôte à l'autre, principalement chez les singes, puis du singe à l'homme et ensuite d'homme à homme par piqûre de moustiques *Aedes* infectés. Il est endémique dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique latine (l'Asie est épargnée) où 900 millions de personnes sont exposés. Selon l'OMS, on estime chaque année à 200 000 le nombre de cas de fièvre jaune et à 30 000 le nombre de

décès dus à cette maladie dans le monde dont 90 % se produisant en Afrique. La mortalité est de 20-50 %. Le nombre de cas progresse depuis 20 ans. Après une incubation de 3 à 6 jours, les formes cliniques vont de la forme légère quasi asymptomatique à la forme fulminante.

La forme la plus fréquente est une forme clinique sévère caractérisée par un début brutal avec frissons, fièvre, céphalées, douleurs lombo-sacrées, myalgies, anorexie, nausées, vomissements, hémorragies gingivales et épistaxis dans un contexte ictérique. Cette phase est fréquemment accompagnée de manifestations hémorragiques (hématémèse, méléna, métrorragies, pétéchies, ecchymoses), de déshydratation et d'une dysfonction rénale avec albuminurie et oligurie. Le décès est précédé par un ictère, des hémorragies, un syndrome de choc hypovolémique (tachycardie, hypotension, oligurie, élévation de l'urée), puis d'une hypothermie avec agitation, délire, hypoglycémie, stupeur et enfin coma.

3. Virus de la fièvre hémorragique d'Omsk (*Omsk hemorrhagic fever virus* [OHFV]) [2, 5]

Il est transmis par les tiques. Il est endémique dans quatre provinces du sud de la Russie en Sibérie de l'Ouest (Kourgan, Tioumen, Omsk et Novossibirsk). Le tableau typique est biphasique, mais le plus souvent une des deux phases est inapparente. Le tableau se manifeste soit par un syndrome pseudo-grippal, soit par un tableau neurologique de méningoencéphalite bénigne, ou parfois une atteinte plus sévère avec paralysie des muscles des épaules accompagnée ou non de tétraplégie. La seconde phase se caractérise par un syndrome méningé, une pneumopathie communautaire et des troubles de la fonction rénale.

L'hémogramme retrouve une leucopénie et une thrombopénie ; la biochimie des urines peut mettre en évidence une albu-

minurie. La ponction lombaire collecte un liquide céphalorachidien montrant une pléiocytose avec une hyperprotéinorachie. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral dans le sang au début de la phase clinique.

4. Virus la maladie de la forêt de Kyasanur (*Kyasanur forest disease virus* [KFDV]) [2, 5]

La zone géographique correspond au sud-ouest de l'Inde, et les cas ont été décrits de novembre à mars pendant la saison. Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de poussées épidémiques, de magnitude variable mais en général modeste de quelques dizaines à quelques centaines de cas. Le réservoir est constitué par les petits rongeurs de la forêt. La transmission à l'homme se fait par morsure de tique. Le taux de mortalité se situe entre 5 et 10 % des cas. Après une incubation de 3 à 8 jours, le début est brutal, avec fièvre élevée, céphalées, myalgies sévères. Un syndrome digestif avec diarrhée et vomissements est fréquemment décrit, ainsi qu'une inflammation conjonctivale et une photophobie.

L'examen retrouve des lésions papulo-vésiculeuses sur le voile du palais, ainsi que des adénopathies cervicales et axillaires pouvant aller jusqu'à une lymphadénopathie généralisée. L'éruption peut aller jusqu'à la formation d'escarres hémorragiques. On observe souvent une défervescence thermique pendant 9 à 21 jours, suivie par une deuxième phase d'une dizaine de jours associée à des troubles du système nerveux central (raideur de la nuque, confusion mentale, tremblements, anomalies des réflexes, coma). Une hépatomégalie et une splénomégalie sont décrites dans quelques cas. La phase aiguë dure 2 jours avec des manifestations hémorragiques, mais il existe de nombreuses formes sans manifestations hémorragiques. La convalescence dure environ 4 semaines.

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

L'hémogramme retrouve une leucopénie et une thrombopénie; la biochimie des urines peut mettre en évidence une albuminurie. La ponction lombaire collecte un liquide céphalorachidien montrant une pléiocytose avec une hyperprotéinorachie.

5. Virus de la fièvre hémorragique d'Alkhurma (*Alkhurma hemorrhagic fever virus* [AHFV]) [6, 7]

Ce virus a été découvert en 1995 en Arabie saoudite. Tous les cas ont été décrits dans ce pays à l'exception de 4 cas chez des touristes au retour de l'Égypte du Sud à la frontière avec le Soudan. Ces données démontrent que ce virus est présent sur deux continents, et qu'il est probable qu'il circule aussi dans des pays limitrophes de l'Arabie saoudite et de l'Égypte. Il est transmis par :

- les tiques *Ornithodoros spp.* et *Hyalomma dromedari*;
- par ingestion de lait cru de chameau ;
- et par manipulation de viande de chameau infecté.

Une étude séminale regroupe les 37 cas cliniques documentés dans les hôpitaux d'Arabie saoudite, entre 1996 et 2006. 16 de ces cas ont pu être analysés de façon détaillée : les signes cliniques et biologiques retrouvés dans tous les cas étaient fièvre, céphalées, malaise général, myalgies, douleurs rétro-orbitaires, anorexie, leucopénie, thrombopénie, transaminases et CPK élevées. Des manifestations hémorragiques ont été décrites dans 25 % des cas et une éruption dans 12 %. Les 5 cas mortels ont été associés à des signes de choc, des convulsions et une CIVD.

Récemment, une étude groupant 233 cas entre 2009 et 2011 retrouve un syndrome fébrile (90 %), céphalées (65 %), myalgies (60 %), anorexie (60 %), nausées (60 %), malaise (60 %), des signes neurologiques dans < 10 %, des signes hémorragiques dans < 10 % et mortalité < 1 %.

FHV causées par des virus de la famille des *Filoviridae*

Ce sont des virus enveloppés pléiomorphes se présentant sous forme filamenteuse. Leur génome est un ARN monocaténaire de polarité négative.

Le tableau clinique est dominé par un syndrome hémorragique d'évolution rapide, tendant à se généraliser avec apparition d'un syndrome de choc aggravé par des troubles de la coagulation à type de coagulation intravasculaire disséminée et de troubles de la perméabilité vasculaire. Typiquement, on note un syndrome éruptif maculopapuleux associé. Un ictere est parfois retrouvé, mais il est le plus souvent tardif. Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce associée à une thrombopénie profonde et des troubles de l'agrégation plaquettaire. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus Ebola [8, 9]

Découvert en 1976, il existe quatre espèces dont une n'est pas pathogène pour l'homme (virus Reston). Jusqu'en 2014, tous les cas et les épidémies ont touché l'Afrique centrale (République démocratique du Congo, Soudan, Gabon). Le réservoir naturel est constitué par des chauves-souris frugivores, mais les épidémies prennent leur source au contact de carcasses de singes infectés. Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de poussées épidémiques de magnitude variable, en général de quelques centaines de cas. La récente épidémie en Afrique de l'Ouest (Guinée, Libéria et Sierra Leone) est la plus grosse épidémie jamais connue : 28 000 cas et 12 000 décès en 18 mois.

La transmission se fait par le sang, les urines, les selles, les sérosités hémorra-

giques et par contact sexuel. Le taux de mortalité varie entre 10 et 90 % en fonction du virus en cause et en fonction de la prise en charge thérapeutique non spécifique (antibiothérapie à large spectre, réhydratation, réanimation). Les risques professionnels sont représentés par les professions médicales et paramédicales (médecins, infirmières). Après une incubation de 4 à 10 jours, le début est brutal mais non spécifique, se manifestant par une fièvre élevée avec frissons, une anorexie, des céphalées fébriles frontales et périorbitaires, un malaise, des myalgies fébriles, des arthralgies, une bradycardie et une conjonctivite. La phase d'état se caractérise par une odynophagie, des douleurs abdominales, une dysphagie, des nausées, des vomissements, un méléna, des hématoméses, menant progressivement à une prostration. Une éruption cutanée papuleuse parfois accompagnée de desquamation (tronc et dos), ou morbilliforme, peut être observée sur les peaux blanches. Un syndrome gastro-intestinal est fréquemment associé. Le syndrome hémorragique est persistant et va vers l'aggravation avec augmentation de la fièvre, délire ; le décès est secondaire à un choc hypovolémique et à une détresse respiratoire.

Les cas observés chez la femme enceinte entraînent un avortement dans tous les cas. La convalescence est longue, avec prostration et amnésie de la phase aiguë, amaigrissement important et fatigue persistante. Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce, une thrombopénie ($50\,000/\text{mm}^3$) associée à des troubles de l'agrégation plaquettaire, une élévation des transaminases et une élévation modérée de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

2. Virus de Marburg [8, 9]

Le virus de Marburg est localisé en Afrique (Ouganda, Kenya, Zimbabwe, République d'Afrique du Sud). Il n'existe pas de circulation endémique, mais la maladie se manifeste sous forme de pous-

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

sées épidémiques de magnitude variable, en général modeste, de quelques dizaines à quelques centaines de cas.

Après une incubation de 4 à 10 jours, le début est brutal mais non spécifique, se manifestant par une fièvre élevée, des céphalées frontales et périorbitaires, un malaise, des myalgies, des arthralgies, une bradycardie et une conjonctivite. La phase d'état se caractérise par uneodynophagie, des douleurs abdominales, une dysphagie, des nausées, des vomissements, un méléna, des hématuries, menant progressivement à une prostration. Une éruption papuleuse parfois accompagnée de desquamation (tronc et dos) ou une éruption morbilliforme peuvent être observées sur les peaux blanches. Un syndrome gastro-intestinal est fréquemment associé. Le syndrome hémorragique est persistant et va vers l'aggravation avec augmentation de la fièvre, délire, et le décès est secondaire à un choc hypovolémique.

Le diagnostic biologique non spécifique montre une lymphopénie précoce, une thrombopénie ($50\,000/\text{mm}^3$) associée à des troubles de l'agrégation plaquettaire, une élévation très importante des transaminases, et une élévation modérée de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

FHV causées par des virus de la famille des *Bunyaviridae*

Les virus de la famille des *Bunyaviridae* sont des virus enveloppés pléiomorphes, de 90 à 100 nm de diamètre, dont le génome est constitué de trois segments d'ARN simple brin de polarité négative. La famille des *Bunyaviridae* comprend cinq genres dont quatre comportent des pathogènes d'intérêt médical : *Phlebovirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus* et *Orthobunyavirus*. Le diagnostic direct repose sur l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la fièvre de la vallée du Rift (*Rift Valley fever virus [RVFV]*) [10, 11]

Ce virus appartient au genre *Phlebovirus* au sein de la famille des *Bunyaviridae*. Les épidémies sont principalement décrites en Afrique de l'Est et en Afrique australe (Égypte, Soudan, Kenya, Tanzanie, Mozambique, Zambie, Zimbabwe, Afrique du Sud, Namibie) mais également en Mauritanie, au Sénégal, à Madagascar et dans la péninsule arabique (Arabie saoudite et Yémen). Dans tout le reste de l'Afrique à l'exception de l'Afrique du Nord, des cas sporadiques ont été décrits. Le réservoir est représenté par les animaux domestiques.

La transmission à l'homme se fait par morsure de tique, par piqûre de moustique et également par voie aérienne (accident de laboratoire chez les laborantins). Des cas ont été décrits par contact avec le sang ou les tissus d'animaux domestiques infectés lors d'autopsies ou de mise bas (risque professionnel chez les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et les éleveurs). La période d'incubation est de 2 à 6 jours, et le syndrome clinique typique mime un syndrome pseudogrippal avec début fébrile brutal accompagné de céphalées frontales, lombalgies, dorsalgies, myalgies généralisées, douleurs rétro-orbitaires, injection conjonctivale, photophobie, malaise, nausées, vomissements, vertiges et raideur de la nuque. Dans 5 % des cas, le syndrome clinique apparaît plus sérieux avec cytolysse et manifestations hémorragiques, rétinopathie et troubles de la vision.

Un tableau neurologique aigu peut s'observer, caractérisé par une méningite aiguë à liquide clair, ou une méningo-encéphalite après une incubation de 5 jours. Après une phase inaugurale typique d'une infection virale, on note une élévation de la fièvre, un syndrome méningé franc associé à une confusion et à une léthargie. Les signes biologiques sont identiques, mis à part un

liquide céphalo-rachidien hypertendu, avec pléiocytose variable ($10\text{--}1\,500$ cellules/ mm^3) et une hyperprotéinorachie. L'évolution se révèle le plus souvent favorable sans séquelles. Un tableau de fièvre hémorragique peut être observé dans 1 % des cas, caractérisé par un ictère franc et des manifestations hémorragiques importantes. L'évolution est le plus souvent péjorative, avec décès dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.

2. Virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo (*Crimean-Congo hemorrhagic fever [CCHFV]*) [12-14]

Il appartient à la famille des *Bunyaviridae*, au genre *Nairovirus*. Sa répartition géographique couvre les Balkans, la Turquie, la péninsule arabique, l'Iran, le Pakistan, les ex-provinces du sud de l'URSS, l'ouest de la Chine et l'Afrique, à l'exception de l'Afrique du Nord et du Sahel. Le réservoir de virus est constitué par les herbivores, les oiseaux sauvages et domestiques et les tiques. La transmission humaine se fait par morsure de tique (*Hyalomma spp.*), ou par contact avec le sang ou les tissus du bétail infecté. Les sujets à risque sont les éleveurs, les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et les personnes exposées aux morsures de tique. Une proportion importante de sujets habitant en zone endémique présente des anticorps, suggérant que la plupart des cas humains sont cliniquement inapparents. Le taux de mortalité des formes symptomatiques est de 30 %.

Après une incubation de 3 à 6 jours, le début est brutal avec fièvre, frissons, céphalées, vertiges, nuque raide, douleur à la mobilisation des yeux, photophobie, myalgies, malaise, hypotension, dorsalgies, lombalgies, nausées, ody-nophagie, vomissements parfois associés à une somnolence, un érythème facial, une hépatomégalie et des adénopathies. Une éruption pétéchiale localisée sur le tronc et les membres avec la présence d'ecchymoses (pli du coude, creux axillaire) associés à des manifestations hémorra-

giques (saignement au point de ponction veineuse, hématomène, méléna) modérées, voire graves, peut être retrouvée. La phase hépatorénale inconstante se manifeste par une détresse respiratoire aiguë, avec ictère, stupeur puis coma.

Le taux de mortalité est de 30 %, et la période critique se situe entre le 5^e et le 14^e jour. Si l'évolution est favorable, on n'observe pas de séquelles, mais la convalescence est longue avec une asthénie importante. Une dégradation clinique et biologique rapide pendant les 5 premiers jours est un facteur de mauvais pronostic. Un traitement est possible par la ribavirine.

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose ou une leucopénie, associée à une thrombopénie dans un contexte d'insuffisance hépatique grave. Le bilan biochimique retrouve une hypoalbuminémie, une hypergammaglobulinémie polyclonale modérée et une augmentation modérée des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

3. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (virus Hantaan, Seoul, Puumala et Dobrava) [15]

Sa répartition géographique est cosmopolite. Le réservoir de virus est constitué par les petits mammifères (*Apodemus agrarius*). La transmission peut s'effectuer par voie aérienne, par contact direct avec les rongeurs ou indirectement par contact avec leurs *excreta*. Le principal facteur de risque est l'habitat rural.

Plusieurs appellations ont été données aux syndromes causés par ces virus : fièvre hémorragique épidémique, fièvre hémorragique coréenne, fièvre hémorragique avec syndrome rénal (15 % mortalité), néphropathie épidémique (0,1 % mortalité), cette dernière étant la forme bénigne. Avec la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, c'est la seule fièvre hémorragique prévalente en Europe et dans l'hémisphère Nord.

Le tableau clinique est représenté par la triade classique, fièvre, troubles de la fonction rénale et syndrome hémorragique (fièvre épidémique hémorragique). Après une incubation de 2 à 4 semaines, le début est brutal avec fièvre élevée, frissons, céphalées, malaise, myalgies, vertiges, accompagnés de douleurs abdominales et dorsolombalgies associées à des manifestations gastro-intestinales non spécifiques. On peut retrouver un *flush* du visage s'étendant au cou et aux épaules et une injection conjonctivale. La phase d'état fébrile dure 3 à 7 jours, puis lui succède une phase hypotensive avec défervescence thermique et hypotension brutale accompagnée de nausées, vomissements, tachycardie, troubles visuels avec évolution possible vers un syndrome de choc. Les manifestations hémorragiques évidentes avec troubles de la coagulation durent de quelques heures à quelques jours, puis survient une phase oligurique avec normalisation tensionnelle, voire hypertension et persistance des manifestations hémorragiques.

L'évolution peut se faire soit vers une amélioration avec retour à la normale des paramètres biologiques et résolution des signes cliniques, soit vers l'aggravation avec insuffisance rénale, œdème pulmonaire et troubles nerveux centraux. La convalescence est longue, mais sans séquelles.

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant un syndrome fébrile avec dysfonction rénale chez un sujet à habitat rural. L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose et une thrombopénie.

FHV causées par des virus de la famille des *Arenaviridae*

Ce sont des virus sphériques, enveloppés, de 90 à 110 nm de diamètre, avec un génome à ARN monocaténaire bisegmenté. Le diagnostic direct repose sur

l'isolement viral en culture cellulaire, la PCR en temps réel, la présence d'IgM spécifiques, ou par la mise en évidence d'une séroconversion.

1. Virus de la fièvre de Lassa (*Lassa virus*) [16-17]

Sa répartition géographique correspond à l'Afrique de l'Ouest (Sierra Leone, Liberia, Guinée, Nigeria, Côte d'Ivoire, Mali, Burkina Faso, Sénégal). Le réservoir de virus est constitué par les rongeurs du genre *Mastomys*. La transmission humaine se fait par contact direct, ou par inhalation des *excreta* infectés. Elle peut être interhumaine, par voie aérienne et par voie transcutanée au niveau de régions épidermiques lésées. Le taux de mortalité est de 2 à 4 %, et augmente à 18 % chez les sujets nécessitant une hospitalisation. La mortalité chez les femmes enceintes est autour de 20 %. 10 à 25 % des infections sont symptomatiques. La prévalence est variable en fonction de la zone géographique, de 4 % en Guinée à 20 % au Nigeria.

Après une incubation de 1 à 3 semaines, le début est insidieux, par un syndrome fébrile banal accompagné de céphalées, de myalgies et d'un malaise général. La phase précoce de la maladie se manifeste par un syndrome pouvant associer injection conjonctivale, toux, précordialgies, douleurs abdominales, odynophagie due à une pharyngite ulcéral (30 % des cas) avec œdème de la face et du cou, puis secondairement vomissements, diarrhée, défense abdominale. La phase d'état se présente sous forme d'un syndrome fébrile hectique accompagné d'arthralgies au niveau des grosses articulations, de lombalgies, d'une toux sèche, de céphalées frontales, de douleurs épigastriques rétrosternales aggravées par la flexion antérieure du corps, de diarrhées, de vomissements, avec prostration complète, hyperpnée, tachycardie, hémorragies conjonctivales, hémorragies nasales, digestives, vaginales, œdème facial, épanchement pleu-

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

ral et péricardique. On notera l'absence de manifestations neurologiques à la phase précoce, l'absence d'éruption et d'ictère.

Ce tableau clinique peut s'accompagner d'une lymphopénie, d'une polynucléose à neutrophiles tardive et d'une thrombopénie modérée, mais surtout d'une altération des fonctions plaquettaires. Après la première semaine, on notera une amélioration ou une aggravation se manifestant par un œdème généralisé signant des troubles de la perméabilité vasculaire, des hémorragies muqueuses, une atteinte pulmonaire (troubles respiratoires par œdème) avec pleurésie séro-fibrineuse, ascite ou encéphalopathie.

Les formes pédiatriques se manifestent par une fièvre, une toux, des vomissements et éventuellement une anasarque qui est de mauvais pronostic. Les critères de mauvais pronostic chez l'adulte sont la présence d'une pharyngite fébrile, d'une protéinurie, de douleurs rétro-sternales, d'une tachypnée, de vomissements, des transaminases élevées (> 4 fois la normale), un coma, l'apparition de convulsions ou des manifestations hémorragiques (30 % des cas). Chez l'enfant, sont de mauvais pronostic une diarrhée, une pneumopathie communautaire ou nosocomiale ou une fièvre prolongée. L'évolution peut être

favorable en 2 semaines, mais elle peut être caractérisée par des troubles respiratoires (œdème laryngé), un choc hypovolémique, une encéphalopathie, un coma, ou des hémorragies muqueuses. Les séquelles sont principalement une surdité unilatérale ou bilatérale. Des myélites se voient plus rarement.

En Afrique de l'Ouest, l'association des manifestations suivantes (manifestations hémorragiques, œdème, pharyngite exsudative et conjonctivite) possède une valeur prédictive positive de 61 à 74 %. Un traitement est possible par la ribavirine.

Bibliographie

1. LNNIS BL. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 103-146 (Chapman & Hall, London, 1995).
2. MONATH TP. In: Fields Virology (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 763-814 (Raven Press, New York, 1990).
3. DIGOUTTE JP, CORNET M, DEUBEL V *et al.* In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 67-102 (Chapman & Hall, London, 1995).
4. ROBERTSON SE, HULL BP, TOMORI O *et al.* Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA*, 1996;276:1157-1162.
5. GAIDAMOVITCH SY. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 203-225 (Chapman & Hall, London, 1995).
6. CHARREL RN, ZAKI AM, FAKEEH M *et al.* Low diversity of Alkhurma hemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, 1994-1999. *Emerg Infect Dis*, 2005;11:683-688.
7. MEMISH ZA, FAGBO SF, OSMAN ALI A *et al.* Is the epidemiology of alkhurma hemorrhagic fever changing?: A three-year overview in Saudi Arabia. *PLoS ONE*, 2014;9:e85564.
8. McCORMICK JB, FISHER-HOCH SP. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 319-328 (Chapman & Hall, London, 1995).
9. MURPHY FA, KILEY MP, FISHER-HOCH SP. In: Fields Virology (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 933-942 (Raven Press, New York, 1990).
10. GONZALES-SCARANO F, NATHANSON N. In: Fields Virology (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1195-1228 (Raven Press, New York, 1990).
11. VERANI P, NICOLETTI L. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 295-317 (Chapman & Hall, London, 1995).
12. SWANEOPEL R. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 285-293 (Chapman & Hall, London, 1995).
13. GONZALES-SCARANO F, NATHANSON N. In: Fields Virology (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1195-1228 (Raven Press, New York, 1990).
14. PAVRI K. Clinical, clinicopathologic, and hematologic features of Kyasanur Forest disease. *Rev Infect Dis*, 1989; 11: S854-S859.
15. LEDUC JW. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 261-284 (Chapman & Hall, London, 1995).
16. PETERS CJ. In: Exotic Viral Infections (ed. Porterfield J.S.) 227-246 (Chapman & Hall, London, 1995).
17. McCORMICK JB. In: Fields Virology (eds. Fields B.N. & Knipe D.M.) 1245-1267 (Raven Press, New York, 1990).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Humira dans le psoriasis en plaques chronique sévère chez l'enfant et l'adolescent

AbbVie a annoncé que la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché d'Humira (adalimumab) pour le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents, en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. Suite à cette décision, Humira bénéficie de cette indication dans tous les États membres de l'Union européenne.

L'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur les résultats positifs d'une étude de phase III, qui seront présentés prochainement lors d'un congrès médical. Depuis sa première autorisation il y a 12 ans, Humira est aujourd'hui autorisé dans 87 pays. Actuellement, il est utilisé pour traiter plus de 851 083 patients à travers le monde dans le cadre de 11 indications approuvées à l'échelle mondiale.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires AbbVie.