



Fièvre jaune

Agent pathogène: *virus de la fièvre jaune*

Le virus de la fièvre jaune appartient à la famille des flavivirus, au rang desquels on compte entre autres aussi les virus de la dengue, les virus FSME et les virus de l'hépatite C. Les virus de la fièvre jaune ont un diamètre de 35 à 45 nm et sont entourés d'une enveloppe lipidique. Le génome est constitué d'un simple brin d'ARN positif d'environ 10 kb (kilobases). Sur ce brin est codée l'information pour 3 protéines structurales (protéines de la capsid et de l'enveloppe) et 7 protéines non structurales (enzymes). Les virus matures parviennent à la surface de la cellule où ils sont libérés, soit par exocytose (expulsion), soit par lyse (dissolution) de la cellule.

La maladie a été qualifiée de "fièvre jaune", parce qu'elle provoque chez de nombreux patients une coloration jaune des yeux et de la peau due à l'atteinte hépatique.

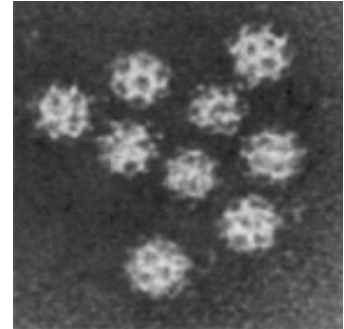


Fig.: Photo par microscope électronique de virus de la fièvre jaune, University California, USA

Occurrence

La fièvre jaune se manifeste en Afrique et en Amérique du Sud. En Afrique, elle sévit dans une zone qui s'étend approximativement du 15e degré de latitude nord au 10e degré de latitude sud. En Amérique du Sud, la ceinture de la fièvre jaune, qui s'étend du 20e degré de latitude nord au 40e degré de latitude sud, englobe neuf pays et certaines îles des Caraïbes. Les pays les plus menacés de cette région sont la Bolivie, le Brésil, la Colombie, l'Equateur et le Pérou.

Deux génotypes différents (dits "topotypes")

du virus de la fièvre jaune sont en circulation en Afrique orientale et en Afrique occidentale. Dans les zones d'endémie d'Amérique, on distingue également deux types, mais depuis 1974, seul l'un d'eux a causé des flambées épidémiques. Dans toutes ces régions, le virus de la fièvre jaune existe à l'état endémique et déclenche régulièrement des épidémies.

Jusqu'au début du siècle, des flambées de fièvre jaune se produisaient également en Europe et en Amérique du Nord. Selon les statistiques de l'OMS, quelque 200'000 personnes dans le monde contractent chaque année la fièvre jaune, parmi lesquelles environ 30'000 décèdent des suites de l'infection. Par contre, les infections sont rares chez les voyageurs qui doivent se faire vacciner avant de gagner une zone d'endémie.



Fig: Les régions endémiques en Afrique et en Amérique du Sud. The Brisbane Travel Doctor Clinic, Brisbane, Australie.

Mode de transmission

Les singes et l'homme servent de réservoir aux virus de la fièvre jaune qui sont transmis par des moustiques piqueurs. Lorsqu'un moustique a contracté le virus, il reste infectieux et peut transmettre l'agent pathogène à sa progéniture par les œufs (cycle des moustiques piqueurs). Cela permet au virus de survivre pendant les périodes de sécheresse jusqu'à la prochaine saison des pluies. C'est pourquoi les moustiques passent aussi pour être les véritables réservoirs des virus de la fièvre jaune. De



Fig.: www.entomology.cornell.edu/Faculty_Staff/Harrington/default.html

nombreuses espèces de moustiques *Aedes* et *Haemagogus* (ces derniers en Amérique seulement) transmettent le virus de la fièvre jaune. Partant des habitats naturels de ces moustiques (uniquement zones urbanisées, uniquement forêt vierge ou les deux), on distingue trois types de cycles de transmission:

Cycle sylvestre (fièvre jaune de la brousse ou de la jungle): les infections se transmettent entre singes et moustiques et des personnes travaillant dans la forêt vierge sont sporadiquement infectés.

Cycle intermédiaire: il n'existe que dans les villages ou hameaux des savanes africaines, où des moustiques en partie adaptés à ce type d'habitat infectent aussi bien les singes que l'homme. Ce cycle représente la forme la plus fréquente d'éruption de la maladie et du point de vue épidémiologique, elle constitue une situation initiale essentielle pour le déclenchement d'épidémies urbaines, plus virulentes.

Cycle urbain (fièvre jaune "classique" ou "urbaine"): d'importantes épidémies peuvent se produire, lorsque des personnes infectées migrent dans une région à forte densité de population. Des moustiques de l'espèce *Aedes aegypti* adaptés au milieu urbain propagent alors le virus dans la population et causent des épidémies étendues.

La transmission d'homme à homme par le biais de dons de sang est exceptionnelle.

Pathogénèse (symptomatologie)

La période d'incubation après une infection par le virus de la fièvre jaune est de trois à six jours. L'évolution clinique peut être très diverse. Chez une partie des patients, elle peut être asymptomatique ou ne donner lieu qu'à des symptômes relativement bénins (en particulier chez les enfants). Une infection symptomatique se déroule généralement en deux phases: elle commence par une **phase aiguë** caractérisée par des symptômes grippaux tels que fièvre, frissons, douleurs musculaires, douleurs dorsales marquées, céphalées, perte d'appétit et vomissements. De façon paradoxale, la fièvre élevée est associée à un ralentissement du pouls (bradycardie). Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissent au bout de trois à quatre jours.

Chez près de 15% des personnes infectées, une **phase dite "toxique"** s'amorce à brefs délais. A nouveau la fièvre augmente en même temps que le pouls ralentit (jusqu'à 40/min) et le patient a des vomissements de sang (hématémèses) marc de café, des diarrhées sanglantes, des hémorragies de divers orifices corporels ainsi que des hémorragies des organes et des hémorragies sous-cutanées. L'infection hépatique cause un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux suite à une augmentation de la concentration de bilirubine), qui est cependant très souvent moins intensif que le laisserait présumer le nom de la maladie. Les troubles rénaux peuvent conduire à une anurie (arrêt de la production d'urine). Dans certains cas apparaissent des troubles du système nerveux central qui se manifestent sous forme de logopathie, de difficultés motrices, de tremblements et de convulsions. Une grande partie des patients en phase toxique décèdent des suites de cette atteinte du système nerveux. Le taux de mortalité général de la fièvre jaune se situe entre 10 et 20%.

Les **changements pathophysiologiques** ont été déduits de l'observation de singes infectés à titre expérimental. Après l'infection, le virus se réplique dans les ganglions lymphatiques locaux, puis est disséminé par le sang dans les organes. Dans la seconde phase, le virus se réplique dans la rate, dans la moelle osseuse, dans le foie, dans les poumons et dans les glandes adrénalines. Ce sont le foie et les reins qui présentent les modifications pathologiques les plus graves. L'atteinte des cellules hépatiques entraîne une carence en facteurs de coagulation qui déclenche des manifestations hémorragiques telles que pétéchies (hémorragies cutanées), hémorragies des muqueuses gastriques et hématémèses (vomissements de sang noir). L'infection des reins cause une nécrose tubulaire (dégénérescence des cellules rénales) et de l'albuminurie. Les symptômes cérébraux sont provoqués par un œdème ou par des hémorragies cérébrales.

Diagnostic

La meilleure méthode pour identifier le virus de la fièvre jaune dans le sang est la RT-PCR (test de biologie moléculaire pour la détection de l'ARN viral). La RT-PCR permet habituellement un diagnostic fiable dès le premier jour de fièvre. L'isolement direct par cultures cellulaires n'est généralement possible qu'en cours de maladie, entre le 3^e et le 8^e jour de fièvre. Le virus est alors identifié au moyen d'anticorps spécifiques.

Environ 5 jours après que la maladie se soit déclarée, il est possible d'identifier les anticorps de la classe IgM dans le sérum par différents procédés immunologiques (immunofluorescence, ELISA, test IH, test de neutralisation). Il faut cependant tenir compte du fait qu'il peut se produire des réactions croisées avec des anticorps dirigés contre d'autres flavivirus. Les anticorps IgG neutralisants ne sont identifiables qu'au bout de 8 à 10 jours. Ils restent dans le sang pendant toute la vie et protègent des réinfections.

Traitement

Etant donné qu'il n'existe pas de médicament spécifique contre le virus, seuls les symptômes sont traités. Cela suppose une surveillance précise des paramètres sanguins, de la tension artérielle, de la saturation en oxygène, du pH, des électrolytes, des enzymes hépatiques et des métabolites excrétées par les urines. Le traitement médical requiert une réhydratation orale ou parentérale (perfusion) et si besoin est, une restitution d'érythrocytes et de facteurs de coagulation, voire une dialyse. La fièvre peut être combattue par l'administration de paracétamol (et non d'acide acétylsalicylique) et la dopamine améliore la fonction cardiaque. Les surinfections bactériennes doivent être traitées immédiatement par des antibiotiques adéquats.

Prophylaxie

La vaccination constitue la principale prophylaxie contre la fièvre jaune. Elle devrait être absolument effectuée avant tout voyage dans les régions à risque. Le vaccin contre la fièvre jaune est sûr et très efficace. Il convient cependant de respecter quelques contre-indications: le vaccin vivant ne devrait pas être administré en cas d'immunodéficience ou de grossesse. Il convient en outre d'écartier toute suspicion d'allergie aux protéines de poulet avant d'administrer le vaccin. Compte tenu des éventuelles complications, le vaccin ne devrait être administré qu'aux personnes qui prévoient de voyager dans les régions d'endémie. L'immunisation devient effective 7 à 10 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin et dure au moins 10 ans.

La mesure préventive de base consiste à éviter les piqûres de moustiques, entre autres en portant des vêtements adéquats et en utilisant des moustiquaires et des répulsifs anti-moustiques. Les moustiques vecteurs du genre *Aedes* sont en effet actifs de jour comme de nuit. De plus, la destruction des aires de reproduction potentielles et l'élimination des moustiques eux-mêmes par des produits toxiques appropriés sont des mesures essentielles pour endiguer la propagation des virus de la fièvre jaune dans les pays d'endémie.

Surveillance

Dans les régions d'endémie, il est important de surveiller l'apparition de nouvelles infections pour introduire aussitôt un programme de vaccination en cas de flambée épidémique. En cas de suspicion d'infection, le patient devrait être admis immédiatement dans une clinique spécialisée en médecine tropicale et soumis à un traitement intensif. Il n'est par contre pas nécessaire de prendre des mesures médicales particulières à l'égard des personnes qui ont été en contact avec le patient.

La fièvre jaune en tant qu'arme biologique

Le virus de la fièvre jaune a déjà été testé en tant qu'arme biologique. Dans certaines conditions spéciales, le virus semble être également infectieux par transmission aérogène (par l'air). En revanche, le virus n'est pas transmissible d'homme à homme. Les moustiques vecteurs de la maladie ne sont pour l'instant pas répandus en Europe. Bien que la réplication du virus en culture cellulaire soit relativement simple et que l'infection puisse causer des symptômes graves, l'agent pathogène ne se prête pas vraiment à un usage terroriste ou militaire en raison de sa faible contagiosité et de l'absence de vecteurs en Europe.

Littérature

BOSSI P. et al.: Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses, Eurosurveillance-2004- (online publication).

CDC - Yellow Book: [4] Yellow Fever - CDC Travellers' Health (online publication).

WHO - Yellow Fever, Fact sheets (online publication).