



Maladie de la forêt de Kyasanur Fièvre hémorragique d'Omsk

Agent pathogène: virus de la maladie de la forêt de Kyasanur et virus de la fièvre hémorragique d'Omsk

Le virus de la forêt de Kyasanur (Kyasanur-Forest-Disease-Virus, KFDV) et le virus de la fièvre d'Omsk (Omsk hemorrhagic fever virus, OHFV) font partie des flavivirus transmis par des tiques. En raison de leur séquence génétique (information génétique) similaire, ils peuvent être attribués au groupe des virus TBE (virus de l'encéphalite transmis par des tiques), mais constituent cependant un type de virus à part étant donné qu'ils causent des infections à caractère plutôt hémorragique.

Comme tous les flavivirus, le KFDV et l'OHFV ont un diamètre de 35 à 50 nm et sont entourés d'une enveloppe lipidique. Leur génome est constitué d'un simple brin d'ARN positif d'environ 11 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.



Cliché de flavivirus pris au microscope électronique
Source: www.zecken.de/files/ellipse_teil2.pdf

Occurrence

Le KFDV a été identifié en 1957 sur la côte sud-ouest de l'Inde. De nombreux singes et par la suite de nombreuses personnes aussi contractèrent une infection accompagnée de symptômes hémorragiques. On suppose que l'augmentation des infections dans cette région est due à la déforestation à grande échelle. Le nombre de patients a encore augmenté au cours des dernières décennies. 400 à 500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Il semble toutefois que la présence du KFDV soit limitée géographiquement à l'Etat indien de Mysore. Un sous-type étroitement apparenté au KFDV, le virus Alkhurma (ALKV), a été isolé en Arabie Saoudite à partir du sang d'un patient atteint de fièvre hémorragique et diagnostiqué par la suite chez 16 patients. D'autres virus découverts en Ouzbékistan et en Afghanistan ont été attribués à ce groupe de virus transmis par des tiques et étroitement apparentés entre eux.

L'OHFV a été isolé pour la première fois en 1947 du sang d'un patient souffrant de fièvre hémorragique dans la campagne des alentours d'Omsk (Russie). Quelque 1'500 cas ont été enregistrés dans cette région entre 1945 et 1958. La réduction ultérieure de la population des tiques a entraîné une forte diminution des cas d'OHFV. Plus que 165 cas seulement ont été recensés au cours des années 1988-1997. Les infections ont été surtout contractées dans les zones de forêts et de tourbières des régions de Sibérie proches d'Omsk et de Novosibirsk, de même que dans les provinces de Kurgan et de Tyumen de la Sibérie occidentale.

Mode de transmission

Outre les singes et l'homme, le KFDV, soit la maladie de la forêt de Kyasanur, touche également divers petits mammifères. Le virus est transmis le plus souvent par des tiques, mais une transmission directe de mammifères à l'homme (éventuellement via aérosols) est également possible. Le virus a été isolé chez au moins huit espèces différentes de tiques, parmi lesquelles le

genre *Haemaphysalis spinigera* représente le principal vecteur de transmission de la maladie à l'homme. La densité de la population de cette espèce au cours d'une année déterminée est en bonne corrélation avec le nombre des infections recensées durant la même année.

Un sous-type du KFDV, isolé en Arabie Saoudite, semble être associé aux moutons et aux chameaux. Il est probablement transmissible à l'homme par la consommation de lait non pasteurisé. L'OHFV aussi est généralement transmis à l'homme par morsure de tiques dans les régions endémiques. L'augmentation des infections durant les mois d'avril à décembre concorde avec la période d'activité de la tique *Dermacentor reticulatus*, tandis que celle observée d'août à septembre concorde avec la période d'activité de la tique *Dermacentor marginatus*. Les tiques constituent le réservoir naturel de l'OHFV. Les virus subsistent dans les tiques pendant toute la durée de leur cycle de développement et sont transmis aux œufs.

Toutefois, sur les 165 infections enregistrées entre 1988 et 1997, 10 seulement ont été causées par des tiques. La plupart des infections humaines sont imputables à un contact direct avec des bisons. Les bisons contractent facilement l'infection via la nourriture ou les voies respiratoires et éliminent le virus dans l'urine et les fèces ce qui a pour résultat d'accroître le taux d'infection parmi ces ruminants. La majeure partie des personnes s'infectent par conséquent pendant la saison de la chasse, au moment de l'écorchement des animaux. On suppose que l'OHFV peut être également transmis par contact étroit d'homme à homme. Il est intéressant de relever que l'OHFV est aussi hautement contagieux pour son hôte principal, le bison. Comme les virus TBE, l'OHFV peut être lui aussi transmis via la consommation de lait de chèvres et de brebis infectées.



Fig.: www.dierenartsnaarden.nl
Tique du genre *Dermacentor reticulatus*

Pathogénèse (symptomatologie)

En cas d'infection due au KFDV, la maladie se manifeste par de la fièvre, des céphalées et des douleurs articulaires après une période d'incubation de 2 à 7 jours. La fièvre persiste pendant une durée inhabituelle, soit en moyenne de 6 à 11 jours. L'évolution est compliquée par de fortes douleurs musculaires, des vomissements, des diarrhées et éventuellement, des hémorragies. Le cours de la maladie est parfois biphasique et après 9 à 21 jours sans fièvre, la température grimpe à nouveau. Lorsque des symptômes neurologiques se manifestent également, la maladie est très similaire à l'encéphalite à tiques (TBE). Le taux de mortalité de l'infection KFDV se situe entre 3 et 5%. La cause du décès est souvent un œdème pulmonaire, causée par des hémorragies intrapulmonaires. Du point de vue pathophysiologique, il se produit durant la phase aiguë une diminution des hématies conduisant à des lésions hépatiques et rénales. Chez les patients qui se trouvent dans la phase aiguë de l'infection, on observe souvent une leucopénie (diminution des leucocytes du sang) et des taux élevés d'enzymes hépatiques.

La période d'incubation de l'OHF est normalement de 2 à 7 jours et au maximum de 10 jours. Les symptômes se manifestent soudainement par de la fièvre, des céphalées et des douleurs articulaires et persistent pendant 5 à 12 jours. Dans cette phase déjà apparaissent des complications hémorragiques, le plus souvent sous forme de saignements de nez. On observe également des éruptions cutanées sur la voûte du palais, un gonflement des ganglions lymphatiques et des hémorragies de la conjonctive. Après une période apyrétique de 1 à 2 semaines, s'amorce chez 30 à 50% des patients une seconde phase fébrile accompagnée de symptômes souvent plus graves tels que céphalées, douleurs musculaires, toux, troubles gastro-intestinaux et parfois aussi, troubles neurologiques. L'OHFV se multiplie dans les cellules endothéliales vasculaires. L'atteinte consécutive des vaisseaux sanguins cause de fréquentes complications hémorragiques. Le taux de létalité varie de 0,5 à 3%.

Diagnostic

Le KFDV comme l'OHFV peuvent être isolés du sang et répliqués sur diverses cultures cellulaires. Le diagnostic d'anticorps spécifiques permet ensuite d'identifier le virus dans les cultures cellulaires.

Pendant la phase virémique, qui dure approximativement du deuxième au douzième jour après l'infection, il est possible d'identifier les virus au moyen de la RT-PCR (méthode biomoléculaire de détection de l'ARN viral). Seuls quelques laboratoires spécialisés sont en mesure de déceler les anticorps qui se forment en tant que réponse immunitaire aux virus. Vu la grande similitude entre les virus, on observe souvent des réactions croisées des anticorps avec d'autres flavivirus.

Traitement

Etant donné qu'il n'existe pas de traitement spécifique contre la maladie de la forêt de Kyasanur et la fièvre d'Omsk, seuls les symptômes sont soignés. Cela exige une surveillance précise des paramètres sanguins (tension artérielle, saturation de l'hémoglobine en oxygène, pH, électrolytes). Les interventions invasives doivent être limitées au strict nécessaire, pour ne pas endommager les vaisseaux sanguins sensibles. La transfusion de sang ne devrait être envisagée qu'en cas d'hémorragies graves et être attentivement surveillée, car la substitution par perfusions du volume sanguin perdu peut entraîner un œdème pulmonaire d'issue fatale. On manque pour l'instant d'informations sur les possibilités thérapeutiques offertes par la ribavirine et le sérum hyperimmun.

Prophylaxie

Un vaccin à base de virus inactivé contre le KFDV est disponible en Inde. Diverses études sur le terrain ont montré qu'il conférerait une bonne protection contre l'infection. Il n'existe par contre encore aucun vaccin contre la souche OHFV. Des recherches sont en cours pour caractériser cette souche et développer un vaccin.

L'OHFV et le KFDV en tant qu'armes biologiques

Le KFDV et l'OHFV peuvent causer chez l'homme une maladie relativement grave, avec issue fatale dans 0,3 à 5% des cas. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique contre ces infections et aucun vaccin n'est disponible contre l'OHFV. En outre, les tiques sont indispensables pour une transmission efficace du virus à l'homme. Or, celles-ci sont cantonnées dans des aires géographiques bien déterminées. On sait que l'OHFV peut être également transmis par contact avec des animaux infectés. Il est en fait possible d'infecter expérimentalement les animaux en leur inoculant de grandes quantités de virus dans le nez. La contamination de la nourriture avec des virus sous forme de poudre dans le but d'infecter l'homme est dès lors une hypothèse plausible. Il serait également possible de disséminer des tiques infectées, mais il s'agit d'une opération coûteuse et techniquement compliquée. En admettant qu'elle soit possible, la transmission d'homme à homme serait peu efficace. L'usage de ces virus comme armes biologiques est par conséquent peu probable.

Littérature

GRITSUN T.S., NUTTALL P.A., GOULD A.: Tick-borne Flaviviruses, *Adv Virus Res.* 2003; 61:317-71. Review.

GRITSUN T.S., LASKEWICH V.A., GOULD E.A.: Tick-borne encephalitis, *Antiviral Res.* 2003 Jan; 57(1-2):129-46. Review.

MONATH T.P.; In *Virology*; Fields B.N. and Knipe D.M. Second Edition; Raven Press, New York, 1990; Vol. 1, 805-807.

CHARREL R.N. et al.: Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Dec;10(12): 1040-55. Review.