



## Fièvre de la vallée du Rift

### Agent pathogène: virus de la fièvre de la vallée du Rift

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (VFVR) appartient au genre des phlébovirus, regroupés en raison de leur vecteur commun, le phlébotome (petit diptère piqueur). Le VFVR constitue, avec quatre autres sérogroupes (virus Bunya, Hanta, Nairo et Tospo), la famille des bunyavirus, ainsi nommée en raison d'un virus découvert à Bunyamwera, en Ouganda. Les particules virales enveloppées ont une forme sphérique d'un diamètre de 90 à 100 nm. Le génome viral est constitué de trois segments d'ARN (L: large; M: medium; S: small). Les segments L et M sont de polarité négative, alors que l'on a constaté que le segment S avait une stratégie de codage ambisens (en partie positive et en partie négative). Le segment L code pour l'ARN-polymérase ARN-dépendante et le segment M pour les deux glycoprotéines G1 et G2 ainsi que pour une protéine non structurale (NSM). Le segment S code pour la nucléoprotéine (N) et pour une protéine non structurale (NSS).

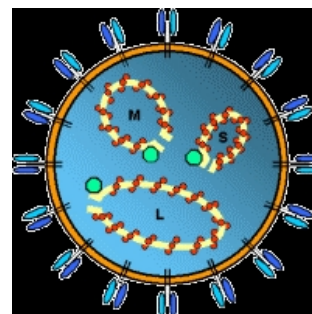


Fig.: Bunyavirus:  
Source: Stanford University,  
Stanford, USA

### Occurrence

Le VFVR sévit à l'état endémique (limité à une région) dans toute l'Afrique et depuis peu sur la Péninsule arabe aussi. La plus importante flambée d'infections s'est produite en 1950/51 au Kenya et a tué plus de 100'000 moutons. Le virus de la vallée du Rift a été isolé en 1977 en Egypte où il avait été probablement importé avec un transport d'animaux en provenance du Soudan. Il a fait de nombreuses victimes: près de 200'000 infections (soit un taux d'infection de 35%), 18'000 cas cliniques et 598 morts. L'Egypte a subi une nouvelle flambée de FVR en 1993, imputable à la construction

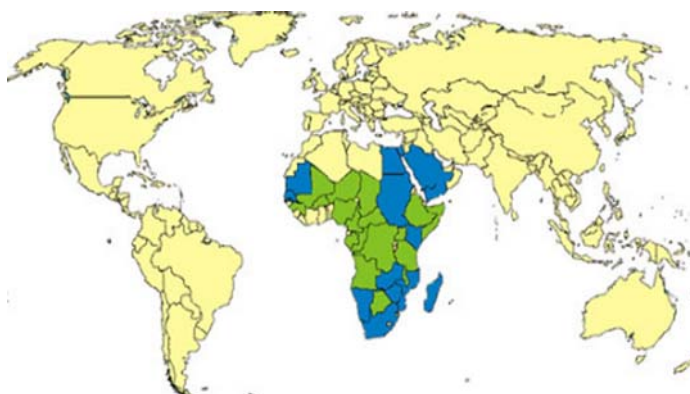


Fig.: Répartition mondiale des cas déclarés de fièvre de la vallée du Rift. En bleu: pays d'endémie. En vert: pays d'apparition sporadique.  
Source: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

du barrage d'Assouan. Le virus a encore causé quelques épidémies en 1997/98 au Kenya et en Somalie. La cause en a été attribuée à des saisons de pluies particulièrement intenses. 300 personnes et de nombreux animaux de rente ont péri lors de ces épidémies.

La plus importante flambée enregistrée jusqu'ici en Afrique occidentale a été signalée en 1987 au Sénégal. En effet, avec la construction du barrage de Diama, de vastes régions furent inondées, créant ainsi de nouvelles aires favorables à la reproduction des moustiques.

Le VFVR a eu pour la première fois un retentissement médiatique hors du continent africain en septembre 2000, lorsque l'Arabie Saoudite et le Yémen furent frappés par une grave épidémie déclenchée par l'importation de bovins infectés en provenance de Somalie. En 2004, de nouvelles infections se produisirent chez des animaux de rente en Arabie Saoudite, confirmant la présence endémique (dans une zone circonscrite) du virus sur la Péninsule arabe.

Chez les animaux, ce sont surtout les ovins, les bovins, les caprins, les camélidés, les rats et les singes qui sont touchés, les ovins étant particulièrement vulnérables. Il semble que le facteur de l'âge joue aussi un rôle, vu que les agneaux, dont le taux de mortalité est de 90%, sont beaucoup plus sensibles au VFVR que les moutons adultes, dont le taux de mortalité est de 10%. Les chevaux, les chiens et les chats peuvent s'infecter, mais ils ne tombent pas malades. Aucun cas de FVR n'est connu à ce jour en Suisse.

## Transmission

Les moustiques piqueurs des genres *Culex*, *Aedes* et *Phlebotomus* sont les principaux vecteurs de la forme humaine de la maladie. Les moustiques transmettent le virus à leur descendance par voie transovarienne (infection des œufs). Le virus peut aussi être transmis par les aérosols qui se forment durant l'abattage d'animaux infectieux. Une infection est en outre possible par contact avec du sang ou des organes d'animaux ou de cadavres d'animaux infectés. Bien que l'on ait déjà décelé des VFVR dans du lait de brebis et dans du sperme de mouton, une transmission sexuelle n'a pas été prouvée jusqu'ici.

Les infections aiguës sont fréquentes pendant la saison des pluies. Les cas de FVR sont par contre rares durant les mois secs ou froids. L'importation de la maladie dans d'autres régions est possible via le commerce non contrôlé d'animaux et la migration de personnes infectées.

Les personnes travaillant dans le secteur agricole ou en fréquent contact avec des animaux, tels les agriculteurs, les bergers, les bouchers, les vétérinaires ou les coopérants au développement, sont les plus exposées. Quelques cas d'infection ont été également diagnostiqués chez des touristes qui avaient séjourné dans des zones d'endémie. Le virus peut être également dangereux pour les formations militaires, p. ex. les troupes de l'ONU, qui sont stationnées dans des régions d'endémie. Lors de manipulation de VFVR en laboratoire, le personnel doit respecter de strictes consignes de sécurité en raison du danger de contamination par des aérosols infectieux. Bien qu'une transmission interhumaine ne soit pas prouvée, il convient d'éviter le contact avec le sang et les organes des malades aigus. Afin d'éviter les transmissions nosocomiales (à l'intérieur des hôpitaux), il est nécessaire de respecter les règles d'hygiène usuelles et de mettre en quarantaine les patients infectés.

## Pathogénèse (symptomatologie)

La période d'incubation de la fièvre de la vallée du Rift dure de 3 à 7 jours. La virémie (présence de virus dans le sang) persiste durant toute la phase d'infection aiguë. Des recherches expérimentales ont montré, qu'après la piqûre de moustique, l'agent pathogène se propage par la peau jusque dans les ganglions lymphatiques où se produit la première réplication virale. Le virus pénètre ensuite dans la circulation sanguine. Il atteint les cellules de Kupffer où il se multiplie par cytolyse (destruction des cellules), provoquant une insuffisance hépatique. Le virus peut franchir la barrière hémato-encéphalique et attaquer les neurones et les cellules gliales, provoquant une méningo-encéphalite et une rétinite. Les complications neurologiques ne sont pas dues uniquement à l'effet direct de l'infection, mais s'expliquent vraisemblablement aussi par des facteurs immunologiques.

Lors d'épidémie, la plupart des infections sont asymptomatiques ou ont l'apparence d'une infection fébrile légère. Le pourcentage des infections symptomatiques avec complications cliniques graves varie de 0,5 à 2,0%. Dans ce cas, la maladie débute par une symptomatologie grippale: fièvre élevée, céphalées, myalgies, photophobie, vomissements et un exanthème. Au bout de quelques jours se déclare un ictère aboutissant à une insuffisance hépatique grave. L'infection peut également entraîner une insuffisance rénale aiguë.

L'atteinte des yeux, en général une à trois semaines après le début de la maladie, sous forme de rétinite et de baisse de l'acuité visuelle, est typique de cette affection. Les complications neurologiques, le plus souvent sous forme de méningo-encéphalite, se manifestent dans environ 1% des cas. Particulièrement graves sont les hémorragies qui peuvent déjà se produire 2 à 4 jours après l'irruption de la maladie et causent le décès de près de moitié des patients au bout de quelques jours. La mortalité globale est d'environ 1%.

## Diagnostic

Le VFVR peut être isolé du sang, du cerveau, du foie et de divers autres tissus. La virémie atteint son niveau maximum au cours des quatre premiers jours de fièvre. Pour diagnostiquer rapidement l'agent pathogène, on a recours à des méthodes de biologie moléculaire comme la réaction polymérase en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR) qui permet d'identifier le génome viral (ARN) dans des échantillons de test. L'isolement de RVFV dans le sang est réalisé au moyen de cultures cellulaires, telles les cellules VERO. L'isolement du virus ne doit toutefois être effectué que dans des laboratoires du niveau 3 de sécurité biologique. Les anticorps spécifiques de classe IgM et IgG contre le VFVR peuvent être détectés au moyen de divers tests sérologiques. Ces analyses ne

sont pratiquées de manière courante que par un petit nombre de laboratoires spécialisés. L'interprétation des résultats doit tenir compte d'éventuelles réactions croisées avec des anticorps contre le virus de la fièvre de la mouche des sables qui fait également partie du genre *Phlebovirus*.

## Traitement

Au vu des résultats de l'expérimentation animale, l'analogue de nucléoside ribavirine semble être efficace pour le traitement de la FVR. Mais on ne dispose pas pour l'heure d'études fondées sur des données probantes. Le traitement continue donc d'être symptomatique et supportif.

Il est possible d'inactiver le virus à l'aide d'acides (à faible pH), de solvants, de détergents, d'éther, de chloroforme et de solutions d'hypochlorite de sodium ou de calcium à teneur en chlore résiduelle dépassant 5'000 ppm (part par million).

## Prophylaxie

Pour protéger ses troupes contre les infections dues au VFVR, l'armée américaine a développé durant les années 80 un vaccin inactivé à la formaline, efficace et bien toléré, connu sous l'appellation de NDBR-103. Une variante du vaccin NDBR-103 a consisté à cultiver les virus sur des cellules pulmonaires diploïdes de fœtus de rhesus. Dans le cas de ce vaccin aussi, dénommé TSI-GSD-200, il s'agissait d'un vaccin inactivé à formaline. Il est inoculé au jour 0, 10 et 28, avec une injection de rappel six mois plus tard. La vaccination est recommandée aux coopérants au développement, aux vétérinaires, au personnel militaire engagé dans des zones d'endémie et au personnel de laboratoire exposé. Diverses études attestent la forte immunogénicité et la bonne tolérance de ce vaccin tué. Le vaccin TSI-GSD-200 a été utilisé jusqu'il y a peu en tant que *vaccin d'essai (investigational vaccine)*. L'Institut Salk (Californie) a toutefois arrêté entre-temps sa production, si bien qu'il n'en reste plus que des quantités limitées. On ne sait pas si la production de TSI-GSD-200 sera reprise.

Des recherches sont menées depuis quelques années en vue du développement d'un vaccin vivant atténué. La souche virale utilisée à cet effet (MP-12) a été isolée en 1977 durant une épidémie survenue en Egypte. Des expérimentations sur cultures cellulaires ont permis d'atténuer (affaiblir) la souche, afin de pouvoir évaluer ses possibilités en tant que vaccin candidat pour l'utilisation chez l'homme et chez l'animal. Des comptes rendus de recherche attestent en outre que les animaux tolèrent mieux les souches MP-12 modifiées.

Lors de séjour dans une région d'endémie, il convient de se protéger de façon conséquente contre les piqûres de moustiques en utilisant des répulsifs et en portant des vêtements couvrants. Il est conseillé de prendre des précautions particulières lors de manipulation de cadavres d'animaux ou lors d'autopsies.

## Le virus de la vallée du Rift en tant qu'arme biologique

Le VFVR est considéré dans le monde entier comme une arme biologique potentielle. Il est possible de disséminer le virus par aérosols ou de lâcher des moustiques infectés dans l'environnement. Etant donné que les VFVR peuvent être transmis par voie transovarienne et que les œufs des moustiques peuvent survivre plusieurs années dans des sols desséchés, il suffit d'une unique propagation de moustiques infectés pour créer un danger à long terme.

La fièvre de la vallée du Rift a certes un taux de mortalité relativement faible (1%), mais elle peut causer de graves complications, voire même conduire à la cécité. Vu que la mortalité est particulièrement élevée chez les animaux de rente, le virus pourrait être utilisé comme arme économique.

## Littérature

KARK J.D. et al.: A Rift Valley fever vaccine trial. *Am J Epidemiol.* 1982; 116: 808-820.

FRANK-PETERSIDE N.: Response of laboratory staff to vaccination with an inactivated Rift Valley fever vaccine – TSI-GSD 200. *Afr J Med Sci.* 2000; 29: 89-92.

PITTMAN P.R. et al.: Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-years experience. *Vaccine.* 1999; 18: 181-191.

FLICK R. and Bouloy M.: Rift Valley fever virus. *Curr Mol Med.* 2005 Dec; 5(8): 827-34.