



Fièvres hémorragiques d'Argentine, de Bolivie, du Vénézuéla et du Brésil

Agents pathogènes: virus Junin, Machupo, Guanarito et Sabia

Les virus Junin, Machupo, Guanarito et Sabia sont respectivement responsables de la fièvre hémorragique argentine, bolivienne, vénézuélienne et brésilienne. Ces quatre virus appartiennent à la famille des arénavirus du Nouveau Monde et sont présents en Amérique du Sud. Par contre, le virus de Lassa, arénavirus du Vieux Monde, sévit à l'état endémique en Afrique. Le nom "d'arénavirus" (du latin "*arenosus*" = "sableux") lui vient de sa granulation foncée caractéristique qui apparaît sur les clichés pris au microscope électronique. Cette granulation est causée par des constituants cellulaires, les ribosomes, qui sont inclus dans le processus de bourgeonnement viral. D'un diamètre de 110 à 130 nm, les arénavirus sont constitué d'une enveloppe lipidique et sont pléomorphes (multiformes). Ils comportent deux segments d'ARN qui codent l'information pour les protéines structurales (protéine de la nucléocapside et glycoprotéines) et un enzyme (polymérase virale). Dans le virus mature, la nucléocapside constitue une enveloppe protectrice autour de l'ARN. Les glycoprotéines sont ancrées dans l'enveloppe lipidique. Elles sont indispensables au virus pour la détection et la pénétration de la cellule hôte. Celui-ci se multiplie à l'intérieur de la cellule au moyen des polymérases virales et sort ensuite de la membrane cellulaire par bourgeonnement.

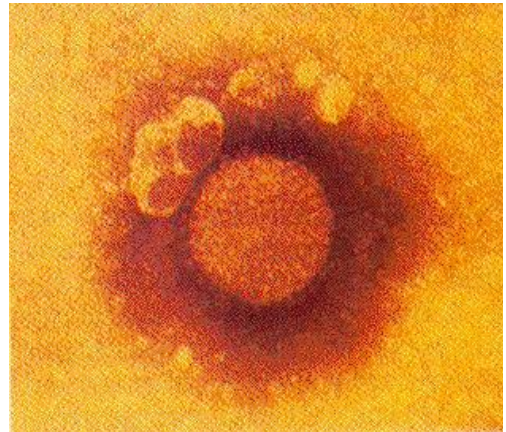


Fig.: http://www.virology.net/Big_Virology/BVRNAarena.html

Occurrence

Le **virus Junin**, agent pathogène de la **fièvre hémorragique d'Argentine (FHA)**, a été isolé pour la première fois en 1958 dans la Province de Buenos Aires. A cette époque, la région d'endémie couvrait environ 16'000 km². Elle est maintenant 10 fois plus vaste et s'étend du nord de Buenos Aires au sud de Santa Fe jusqu'à Cordoba et le nord-ouest de la Province La Pampa.

Le **virus Machupo** a été identifié en 1964 comme étant l'agent pathogène de la **fièvre hémorragique bolivienne (BHF)**. La répartition du virus semble être limitée à une partie du département du Beni dans la région ouest de la Bolivie. Les infections ne se produisent normalement que dans les zones rurales peu peuplées.

Le **virus Guanarito** a été identifié en 1989 comme étant l'agent pathogène de la **fièvre hémorragique vénézuélienne (VHF)**. Dans ce pays, le virus est surtout répandu dans les environs de Guanarito, une localité de l'Etat de Portuguesa, et dans certaines parties de l'Etat de Barinas.

Le **virus Sabia** a été isolé en 1990 à Sao Paulo comme étant l'agent pathogène de la **fièvre hémorragique brésilienne**. Des infections sporadiques dues au virus Sabia n'ont été observées que dans la localité de Sabia, près de Sao Paulo.

Mode de transmission

Les arénavirus sont surtout propagés par les rongeurs. Ceux-ci peuvent être infectés de façon persistante (durable) et excréter le virus pendant longtemps. La propagation du virus au sein de la population des rongeurs est horizontale (à la même génération) et non verticale (à la génération suivante). Le virus est essentiellement transmis à l'homme par les excréments et les sécrétions (féces, urine et salive). Le virus pénètre dans la peau par de petites blessures ou dans les voies respiratoires par inhalation de particules de poussières ou de gouttelettes (aérosols) contaminées. La transmission du virus par aérosols a été démontrée, expérimentalement aussi, chez les

rongeurs. La dose infectieuse pour l'homme et l'animal est de 1 à 10 unités virales. Il a été en outre démontré que les virus restaient stables pendant plusieurs heures dans l'environnement.

Le **virus Junin** est surtout transmis par de petits rongeurs sauvages (*Calomys musculus* et *Calomys laucha*) et dans de rares cas, par la souris domestique. Les animaux qui vivent dans les champs de blé, de maïs ou de tournesols sont parfois broyés par les machines agricoles. Le virus peut alors infecter les ouvriers agricoles via des poussières de céréales contaminées ou des aérosols. Environ 21'000 cas ont été enregistrés sur une période de 30 ans, avec des variations saisonnières et des différences marquées entre les années.

L'unique réservoir connu du **virus Machupo** est le rat à queue courte (*Callomys Callosus*) que l'on trouve principalement à la lisière de la savane et dans la forêt tropicale de la Bolivie orientale, mais aussi au Paraguay et au Brésil occidental. Plusieurs épidémies de BHF, qui ont causé plus de 1'000 infections, se sont produites dans les années 1959 à 1963. En 1963, la population des rongeurs s'est fortement multipliée et ils ont envahi la ville bolivienne de San Joaquin infectant plusieurs centaines de personnes. L'épidémie a été jugulée grâce à un programme efficace de lutte contre les rongeurs.

Le principal hôte du **virus Guanarito** est le rat de la canne à sucre (*Zygodontomys brevicauda*). Comme le rat du coton (*Sigmodon alstoni*), probablement aussi sensible au virus Guanarito, le rat de la canne à sucre vit dans la savane vénézuélienne. 220 cas de VHF ont été décrits au cours des années 1989 à 1997.

Le réservoir naturel du **virus Sabia** n'est pas connu. On suppose qu'il s'agit d'un rongeur qui vit dans les environs de la petite localité de Sabia, près de Sao Paulo. Comme dans le cas des autres arénavirus, les infections sont généralement contractées par contact avec des excréments et des sécrétions. Jusqu'ici, seul un très petit nombre de cas d'infections dues à ce virus ont été enregistrés. Un cas est toutefois bien documenté: il s'agit d'un scientifique qui a contracté via aérosols une infection de laboratoire alors qu'il centrifugeait du matériel contaminé.

Les patients constituent une autre source importante d'infection. La transmission secondaire, de patients au personnel médical, a été corroborée de nombreuses fois. La majeure partie des patients souffrant d'une fièvre hémorragique virale ont de grandes quantités de virus dans le sang et dans les sécrétions. Ils doivent donc être traités avec une extrême précaution.

Pathogénèse (symptomatologie)

Dans le cas des fièvres hémorragiques virales sud-américaines, il se passe 1 à 2 semaines (période d'incubation), entre le moment de l'infection et l'apparition des premiers symptômes. La maladie débute d'ordinaire de façon insidieuse, par des malaises, de la fièvre et des myalgies, mais des cas fulminants ont déjà été observés. Ces premiers symptômes sont souvent suivis de douleurs lombaires, abdominales et oculaires, accompagnées de photophobie (hypersensibilité des yeux), de constipation, de nausées et de vomissements. La fièvre reste constamment élevée (aux alentours de 40°C).

Près de la moitié des patients atteints d'**AHF** ou de **BHF** développent des conjonctivites (inflammation de la conjonctive) et des érythèmes (rougeurs de la peau) sur le visage, la nuque et le thorax. On observe souvent aussi une bradycardie relative (ralentissement du rythme cardiaque). Au bout de six jours, la maladie commence à régresser (chez 70 à 80% des patients) ou passe à la seconde phase caractérisée par de graves hémorragies, du sang dans les fèces et des symptômes neurologiques aigus. Les œdèmes pulmonaires et les surinfections bactériennes sont fréquents. Les manifestations neurologiques peuvent aboutir à des convulsions et à un coma et ont un très mauvais pronostic. Outre les symptômes neurologiques, la principale cause de décès est le choc produit par la déshydratation due à la perméabilité vasculaire accrue. Le taux de létalité est de 22%.

Les symptômes de la **VHF** sont similaires à ceux de l'**AHF** et de la **BHF**. Durant la phase initiale, outre les symptômes généraux tels que fièvre, malaises, céphalées, hémorragies gingivales et douleurs articulaires, on observe toutefois aussi des maux de gorge. Les pétéchies (hémorragies punctiformes de la peau ou des muqueuses) sont par contre moins fréquentes qu'en cas d'**AHF** ou



Fig.: www.telemedecine.org/BioWar/biologic.htm

de BHF. Les hémorragies et les symptômes neurologiques de la seconde phase sont les causes du taux de mortalité élevé (33%).

La **fièvre hémorragique brésilienne** cause également des symptômes généraux similaires (malaises, céphalées, douleurs oculaires, conjonctivite, taches cutanées, réflexes diminués) et des symptômes hémorragiques (saignements de nez, vomissements de sang, sang dans les urines et hémorragies buccales). Le taux de létalité oscille entre 15 et 30%.

Du point de vue **pathophysiologique**, après la reproduction initiale des virus au point d'entrée de l'agent pathogène, se produit une infection multiorganique généralisée. Les principaux sites de réplication virale sont les ganglions lymphatiques et les poumons et par la suite d'autres organes aussi. Le virus infecte de préférence les cellules du système immunitaire et libère probablement des cytokines (substances messagères) pour augmenter la perméabilité vasculaire et entraver la réaction immunitaire. On ne sait pas encore clairement si le virus infecte directement les cellules des parois vasculaires. La perméabilité vasculaire accrue entraîne la perte de protéines sanguines et de liquide et cause de ce fait un état de choc. Les symptômes neurologiques sont probablement dus à une accumulation de complexes immuns dans les vaisseaux cérébraux.

Diagnostic

Il est recommandé d'effectuer le diagnostic de laboratoire des arénovirus dans des laboratoires qui répondent au niveau de biosécurité 4, surtout quand le virus doit être cultivé. Il est toutefois possible d'inactiver les échantillons destinés aux analyses sérologiques et biomoléculaires pour les traiter ensuite dans des laboratoires de niveau de sécurité inférieur.

La RT-PCR (identification biomoléculaire de l'ARN) est une méthode rapide et fiable de diagnostic des arénovirus sud-américains. Pendant la phase aiguë de la maladie (8 à 14 jours après l'infection), il est possible d'isoler le virus du sang pour faire une culture cellulaire. Le virus a déjà été également isolé de prélèvements pharyngés, de l'urine, du liquide céphalo-rachidien et d'autres liquides organiques. Dans les cultures cellulaires, le virus est identifié par immunofluorescence. Le microscope électronique permet de visualiser le virus, mais pas de l'identifier précisément.

On procède également à une analyse par immunofluorescence (IFA) pour la mise en évidence des anticorps. Celle-ci consiste à tester le sérum sur des cellules infectées et inactivées. Les anticorps contre les virus Machupo et Guanarito apparaissent relativement tard (12 à 30 jours après l'irruption de la maladie) et sont souvent associés à une amélioration du tableau clinique. Le taux des anticorps neutralisants peut être mesuré au moyen du test de réduction de plages de lyse.

Traitement

Lors d'infections dues aux virus des fièvres hémorragiques sud-américaines, on traite essentiellement les symptômes. Chez de nombreux patients, il est indiqué d'administrer des opiacés qui procurent une légère sédation (soulagement). Les hémorragies devraient être traitées par transfusion de plaquettes et de facteurs de coagulation. Il faut absolument empêcher de nouvelles hémorragies (éviter les transports inutiles, les injections intramusculaires ou la prise d'acide acétylsalicylique). Le métabolisme électrolytique et hydrique doit être corrigé afin de prévenir l'état de choc. La perfusion de liquide doit toutefois être surveillée attentivement parce qu'elle comporte le risque d'œdème pulmonaire.

Diverses études menées sur des patients atteints d'AHF ont montré que la perfusion de plasma immun (plasma de patients convalescents) au cours des premiers 8 jours de maladie fait baisser le taux de mortalité de 10% à 1%. Le traitement s'accompagne toutefois inévitablement d'effets neurologiques secondaires passagers dont il faut s'accommoder. Aucune immunoglobuline n'est encore disponible sur le marché pour le traitement de l'AHF. Il n'a pas été possible jusqu'ici d'évaluer statistiquement l'efficacité du plasma immun sur les patients atteints de BHF, parce que l'on manque de donneurs convalescents.

Le médicament antiviral ribavirine semble avoir un effet thérapeutique sur les infections dues aux virus Junin et Machupo. Mais avant de pouvoir se prononcer définitivement sur son efficacité, il convient d'effectuer une étude à grande échelle.

Prophylaxie

Le moyen idéal d'éviter la transmission des virus des rongeurs à l'homme est de limiter les possibilités de contact entre les animaux et les personnes. La population des rongeurs peut être

réduite au moyen de pièges et de produits toxiques. Ces mesures ont fait leur preuve dans les zones urbaines où le risque d'infection est élevé en raison de la prolifération des rongeurs. La lutte contre les rongeurs est par contre plus difficile à la campagne où l'on ne peut éviter des infections sporadiques.

Un vaccin contre l'AHF à base de virus atténué est en deuxième phase d'essai clinique. Il est bien toléré par les primates et confère une bonne protection contre les infections expérimentales. De premiers tests effectués sur des personnes résidant dans des régions à risque montrent que le vaccin confère une bonne protection contre le virus Junin. On étudie actuellement si le vaccin contre l'AHF protège contre le virus Machupo très similaire au virus Junin.

Les arénavirus en tant qu'armes biologiques

Les arénavirus sud-américains sont hautement infectieux et peuvent être transmis par aérosols. Les virus sont très stables dans les aérosols. La majorité des virus peuvent être multipliés à hautes concentrations sur des cultures cellulaires. Les virus provoquent en outre de graves symptômes et peuvent être transmis par les patients à des tiers. Ils satisfont ainsi à des critères essentiels pour un usage en tant qu'armes biologiques. La dispersion des virus à des fins terroristes, p. ex. à travers le système de ventilation d'un immeuble, est envisageable.

Littérature

VAINRU B. et al.: Latin American hemorrhagic fever; *Infect Dis Clin North Am.* 8 (1994), 47-59.

McCORMICK J.B. *Fields Virology*. Fields B.N. and Knipe D.M (eds), pp. 1231-1241 (Raven Press, New York, 1990).

THE PATHOGEN PORTAL PROJECTION: Junin virus, Machupo virus, Guarinito virus (online publication).