

Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus

Les principes de prise en charge communs à toutes les fièvres hémorragiques virales (FHV) sont traités dans le chapitre « [Fièvres hémorragiques virales](#) ».

1. Infections à Filovirus

1.1. Épidémiologie

Les infections humaines à [filovirus](#) sont dues à deux genres viraux, les virus Ebola et Marburg qui sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire, caractérisés par une morphologie filamenteuse, unique en virologie (*Filoviridae*). Ces deux genres viraux partagent de nombreuses similitudes et comptent parmi les agents pathogènes les plus virulents pour l'espèce humaine. Ils sont responsables de fièvres hémorragiques associées à un taux de létalité élevé, exclusivement en Afrique (hors cas importés). L'absence totale, jusqu'à récemment, de traitement et de vaccins a conduit à les classer parmi les agents pathogènes de classe 4 (voir le site web "Agents biologiques" en fin de ce chapitre). Depuis leurs découvertes respectives en 1967 (Marburg) et 1976 (Ebola), plus d'une trentaine d'épidémies humaines, des cas sporadiques et quelques accidents de laboratoire ont été rapportés.

Les virus Ebola et Marburg sont considérés comme des armes biologiques de catégorie A dans la nomenclature des agents potentiels de bioterrorisme.

1.1.1. Ebola

Identifié en 1976, le virus Ebola comporte 5 espèces. Quatre d'entre elles circulent en Afrique (Zaïre, Soudan, Forêt de Taï, Bundibugyo) et sont pathogènes pour l'homme. La cinquième espèce, Ebola-Reston, identifiée en 1989 chez des singes macaques provenant des Philippines puis plus récemment chez des porcs, est considérée comme non pathogène pour l'homme. Jusqu'au début des années 2010, des cas de maladie à virus Ebola survenaient sous forme d'épidémies en foyer touchant de 100 à 400 personnes dans des zones reculées en République Démocratique du Congo (RDC), au Congo, au Gabon, au Soudan et en Ouganda (figures 1, 2 et 3). Entre fin 2013 et début 2016 est survenue, la plus grande flambée épidémique de maladie à virus Ebola à ce jour, avec plus de 28 000 cas et plus de 11 000 décès. Détectée initialement en Guinée, cette épidémie s'est étendue à la Sierra-Leone et au Liberia. Elle fut la première survenant en Afrique de l'Ouest, hors du berceau historique centrafricain. Depuis, la RDC a connu plusieurs épidémies, dont une de grande ampleur dans les provinces du Nord Kivu et de l'Ituri entre 2018 et 2020. Avec près de 3500 cas et 2300 décès, elle fut la deuxième plus importante jamais enregistrée. La dernière épidémie en date, totalisant une vingtaine de cas, est survenue en Guinée forestière entre février et juin 2021, dans la région où avaient été détectés les premiers cas de l'épidémie de 2013-2016. La plupart des épidémies et la totalité de celles de grande ampleur ont impliqué l'espèce Ebola Zaïre.

1.1.2. Marburg

Isolé en 1967 à partir de singes verts importés d'Ouganda à l'occasion d'un accident de laboratoire survenu en Allemagne (Marburg) et en Serbie (Belgrade), le virus Marburg a été responsable de cas sporadiques en Afrique (RDC, Kenya, Afrique du Sud) et de flambées épidémiques en RDC de 1998 à 2000, puis en Ouganda en 2012, 2014 et 2017 et enfin en Guinée en 2021 (premier et unique cas signalé en Afrique de l'Ouest). Au total, la maladie à virus Marburg a été à l'origine d'environ 600 cas humains et 500 décès (figures 3 et 4).

Le réservoir primaire de ces filovirus, inconnu jusqu'à récemment, est constitué de chauves-souris frugivores vivant dans des forêts d'Afrique Centrale. Des cas d'infections par le virus Marburg ont été décrits chez des individus ayant fréquenté des mines et des grottes hébergeant des chauves-souris. Les chauves-souris excrètent le virus dans leurs urines et la salive. Les primates non humains et les antilopes initialement incriminés en tant que réservoirs potentiels du virus sont en réalité des hôtes victimes d'épizooties qui précèdent les flambées épidémiques humaines (virus Ebola) et pouvant jouer le rôle de réservoirs secondaires à l'origine de contaminations humaines.

Figure 1. Répartition géographique des épidémies de maladie à virus Ebola par espèces (Source CDC)

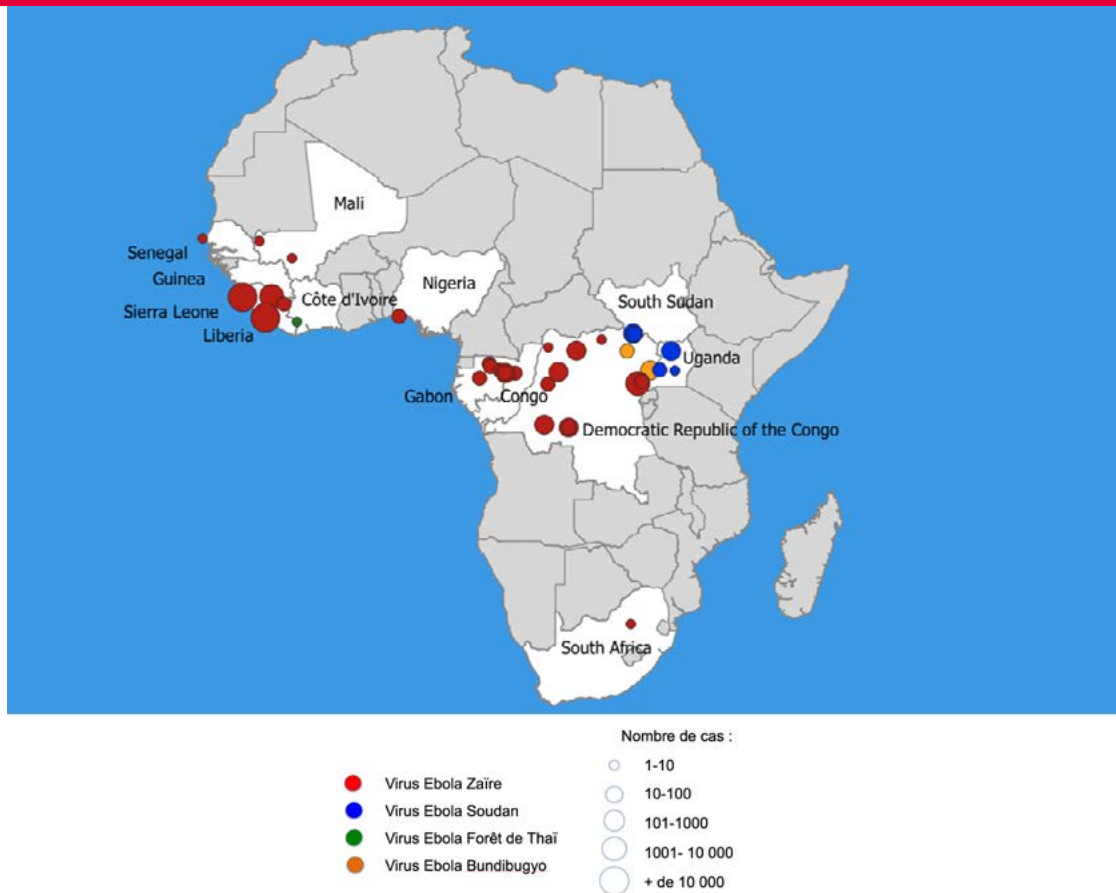


Figure 2. Risque de diffusion du virus Ebola dans le monde (Source OMS)

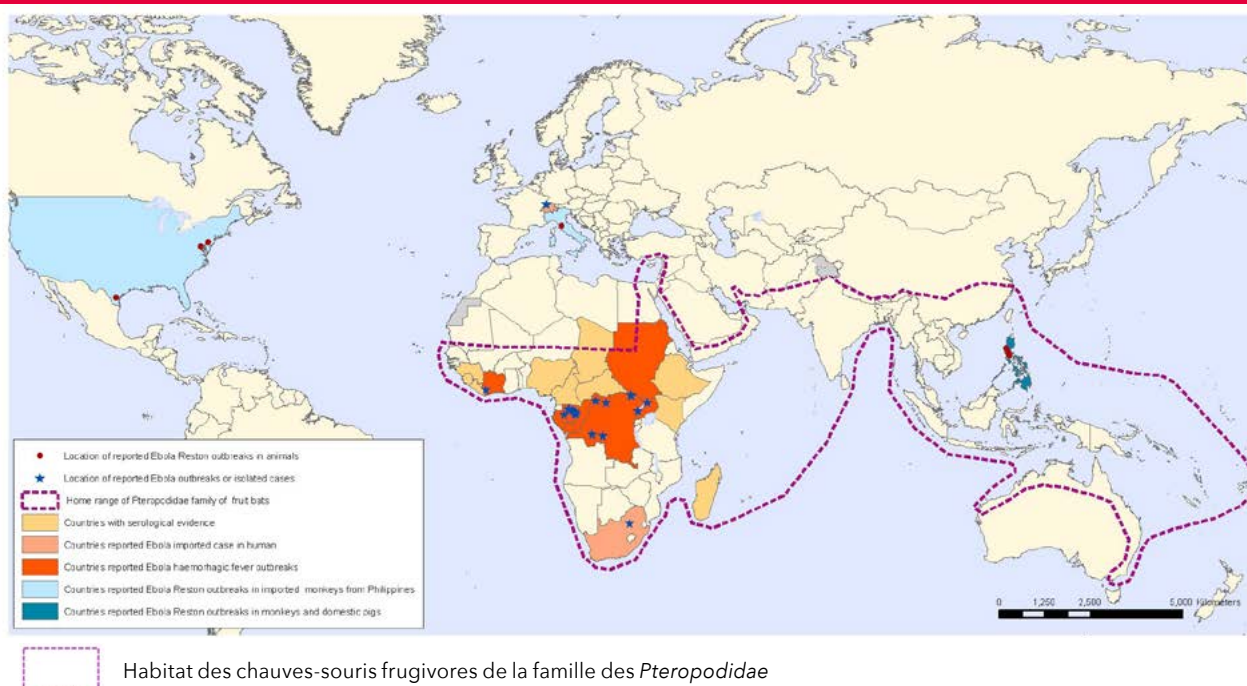
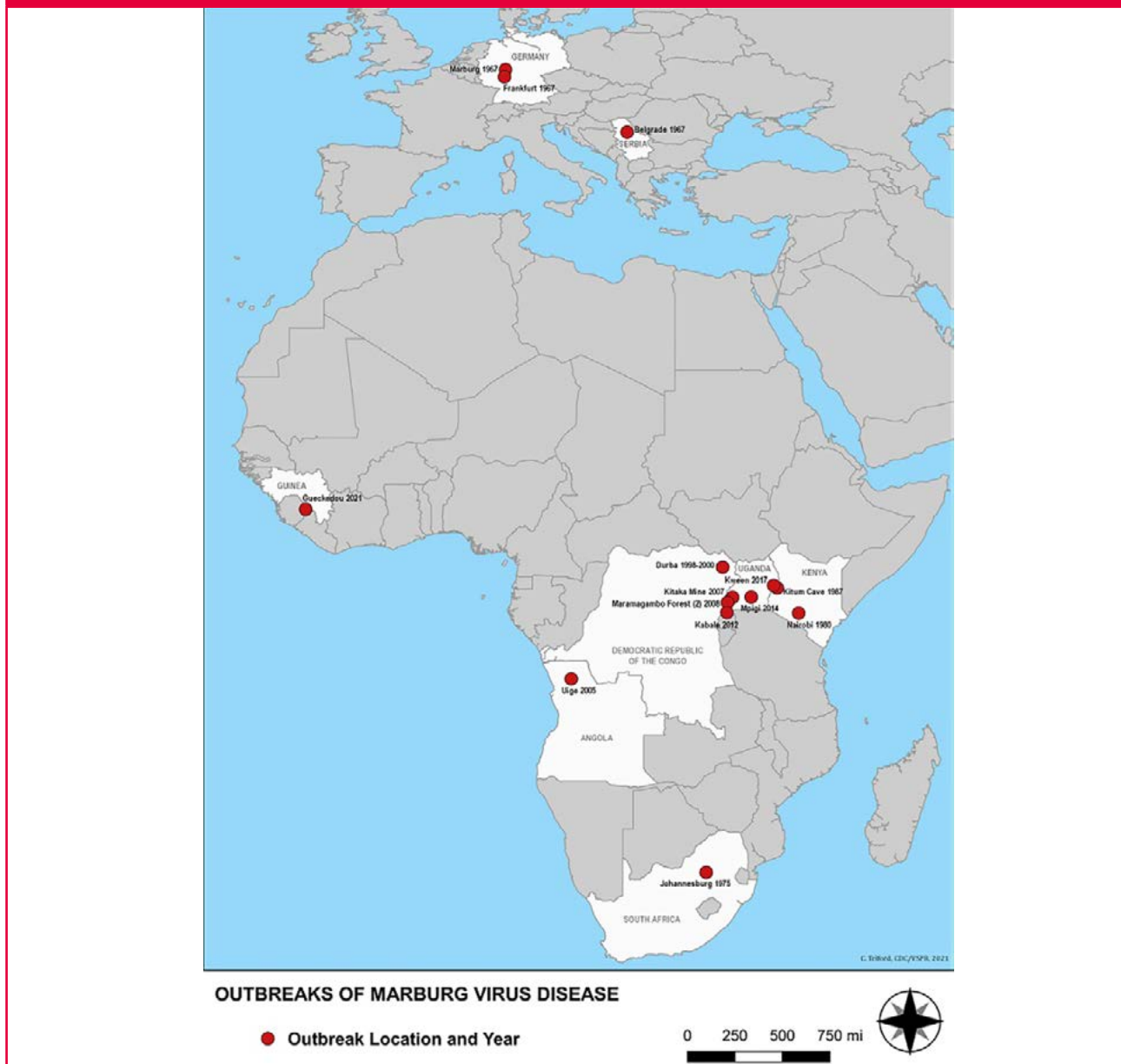
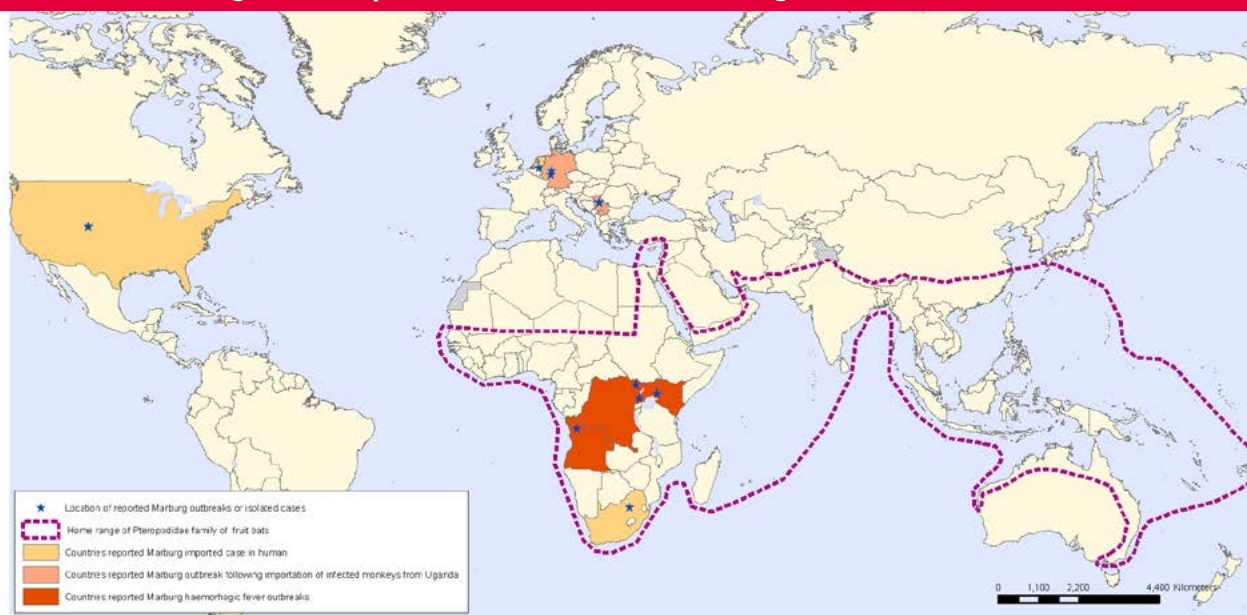


Figure 3. Répartition géographique des épidémies de maladie à virus Marburg (Source CDC)



www.gov.uk/guidance/ebola-and-marburg-haemorrhagic-fevers-outbreaks-and-case-locations#historic-map-of-outbreaks

Figure 4. Risque de diffusion du virus Marburg dans le monde (OMS)



La transmission initiale des filovirus à l'humain se fait par contact avec des produits biologiques d'animaux infectés. La transmission interhumaine secondaire se fait lors de contacts directs avec des liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissures, excréta) au niveau de la peau lésée et les muqueuses (virus Ebola). Une transmission respiratoire par aérosols de liquides biologiques est possible, tandis que la possibilité d'une transmission aérienne directe du virus ne fait pas consensus.

La transmission indirecte fait intervenir les instruments de soins et les matériels souillés.

Ces modalités expliquent la survenue de contaminations en milieu familial et communautaire (rites funéraires) et les amplifications nosocomiales en milieux de soins.

Le taux de létalité varie selon le genre et l'espèce de filovirus : 25 à 88 % pour les infections par le virus Marburg, de 50 à 70 % pour Ebola-Soudan et Ebola-Zaïre.

1.2. Physiopathologie

Les cellules dendritiques et les macrophages présents dans la peau et les muqueuses sont les cibles initiales des filovirus. Ensuite, dans les tissus et les organes internes, les virus se multiplient dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes puis, en phase terminale, ils infectent les cellules endothéliales, épithéliales et les fibroblastes. Les infections à filovirus s'accompagnent d'un dysfonctionnement de l'immunité innée : orage inflammatoire de cytokines et sécrétions de protéines virales qui neutralisent l'immunité innée. Dans les formes létales, l'immunité adaptative est également altérée avec une déplétion des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, une apoptose intravasculaire des lymphocytes T et B et des cellules NK et surtout l'absence de production d'IgG spécifiques.

1.3. Clinique

Les caractéristiques cliniques de ces deux infections sont proches. Après une incubation moyenne de 4 à 9 jours (extrêmes de 2 à 21 jours), la maladie se déclare brutalement par de la fièvre associée à des céphalées, des nausées, des myalgies, une conjonctivite et une asthénie. Ces signes non spécifiques sont suivis 4 à 5 jours plus tard par des signes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et un exanthème. Secondairement, les manifestations hémorragiques (mélène, rectorragie, hématomèse, épistaxis, hémorragie conjonctivale, saignements aux points de ponction) surviennent à la seconde semaine de la maladie chez un tiers des patients. Les patients atteints de formes fatales décèdent dans un tableau de défaillance multiviscérale associant des troubles neurologiques, rénaux et hémodynamiques (choc). Dans les formes non fatales, la régression progressive de la fièvre et des symptômes s'accompagne d'une convalescence prolongée. La persistance de sanctuaires immunologiques peut être à l'origine de complications tardives chez les survivants à type d'uvéite, d'orchite et de manifesta-

tions neurologiques ou rhumatologiques. Le portage des virus Marburg et Ebola dans le sperme a été à l'origine de rares cas de transmission sexuelle. Sa durée est parfois prolongée et son intensité décline avec le temps.

Les infections à filovirus sont associées à des anomalies biologiques non spécifiques : leucopénie, lymphopénie et thrombopénie, cytolysse, rhabdomyolyse et à des troubles de l'hémostase à type de coagulation intravasculaire disséminée.

1.4. Diagnostic

En l'absence de spécificité des signes cliniques, le diagnostic de présomption repose sur un faisceau d'arguments :

- épidémiologiques : séjour en zone d'endémie ou d'épidémie connue ou présumée, actuelle ou passée (zone rurale souvent circonscrite) ; activité à risque : personnel soignant ou de laboratoire, chasse et/ou consommation de viande de brousse (primates non humains, antilopes), exposition à la salive ou aux excréta de chauves-souris (grottes, mines), contact avec un malade, soins ou toilette funéraire à un proche décédé de « diarrhée rouge » ;
- cliniques : apparition de manifestations hémorragiques (épistaxis, gingivorragie, diarrhée), échec d'un traitement antipaludique et antibiotique, apparition secondaire d'une cytolysse hépatique (ASAT), d'une thrombopénie profonde.

Il faut éliminer les principaux diagnostics différentiels, le [paludisme](#) en particulier (voir le chapitre « [Fièvres hémorragiques virales](#) »).

Le diagnostic de certitude est virologique :

- diagnostic direct : mise en évidence du génome par amplification génique (RT-PCR) sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus (biopsie cutanée), détection d'antigène viral par test immuno-enzymatique (ELISA) ou test rapide immunochromatographique; ces méthodes rapides et sensibles sont utiles à la phase précoce de la maladie ou la virémie est élevée et les anticorps indétectables ; l'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4 ;
- diagnostic indirect : mise en évidence d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être absents dans les formes graves ; en cas de guérison, les anticorps IgG persistent plus de 10 ans.

1.5. Traitement

Un traitement symptomatique précoce et bien conduit réduit la létalité des infections à filovirus. Il associe une réhydratation, l'équilibre électrolytique, un traitement des défaillances d'organes et la prise en charge des infections associées (paludisme en particulier). Aucun traitement étiologique n'est disponible pour l'infection par le virus Marburg. Des thérapeutiques expérimentales (antiviraux, immunothérapie) ont été évaluées lors des grandes épidémies récentes de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest puis en RDC.

L'essai PALM, conduit en RDC de 2018 à 2019, a évalué l'efficacité de plusieurs thérapeutiques spécifiques au cours de la maladie à virus Ebola-Zaire : l'antiviral remdesivir, l'anticorps monoclonal Mab114 (ansuvimab-zykl), et le cocktail de trois anticorps monoclonaux REGN-EB3 (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebgn). Le groupe contrôle recevait un autre cocktail de trois anticorps monoclonaux, le ZMapp, précédemment testé lors de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest. Suite à la démonstration d'une réduction de la mortalité chez les patients traités par le Mab114 (Ebanga) ou le cocktail REGN-EB3 (Inmaze), ces spécialités ont été homologuées aux Etats-Unis fin 2020 par la Food and Drug Administration (FDA). A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour les infections à virus Ebola non-Zaire ou à virus Marburg.

1.6. Prévention

Plusieurs candidats vaccins contre le virus Ebola ont été testés récemment en post-exposition dans l'entourage des cas (vaccination en ceinture) en Afrique. Le vaccin Ervebo basé sur le virus recombinant de la stomatite vésiculeuse exprimant la glycoprotéine d'enveloppe d'Ebola-Zaire (rVSV/ZEBOVΔG-GP), est à ce jour le seul vaccin dont l'efficacité a pu être établie en situation de riposte épidémique (vaccination en ceinture). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2020 en France pour la protection des professionnels susceptibles d'être exposés au virus Ebola ainsi que pour la vaccination post-exposition des sujets contacts à la suite de la déclaration d'un cas sur le territoire national. La même année, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a recommandé l'autorisation d'une stratégie vaccinale mixte consistant à administrer de façon séquentielle Zabdeno (Ad26.ZEBOV), vaccin vectorisé par un adenovirus humain non pathogène

puis, 8 semaines plus tard, le vaccin Mvabea (MVA-BN-Filo), basé sur la souche modifiée du virus de la vaccine d'Ankara (ce dernier pourrait également conférer une protection contre le virus Marburg). Ce schéma long en 2 doses n'est néanmoins pas adapté pour un usage dans le cadre de la riposte à une épidémie déclarée. Si l'immunogénicité de cette stratégie est établie, son efficacité pour prévenir la maladie à virus Ebola reste inconnue. Plusieurs autres stratégies vaccinales sont toujours en cours d'évaluation.

Le contrôle du réservoir étant illusoire, la prévention des infections à filovirus repose sur des mesures de lutte complémentaires :

- la régulation du commerce de la viande de brousse ;
- le respect des précautions standard en milieu de soins afin d'éviter la transmission interhumaine et nosocomiale ;
- la mise en place de programmes spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés des zones endémiques ;
- l'éviction du contact avec les chauves-souris (mines, grottes) ;
- le renforcement de la surveillance épidémiologique animale et humaine.

1.7. Prophylaxie post exposition

Le taux de transmission du virus Ebola en cas de contact à haut risque peut atteindre 50 à 80%. Le recours à la vaccination en anneaux des contacts d'individus infectés par le virus Ebola est une arme efficace pour aider au contrôle d'une épidémie. Cette stratégie atteint en revanche ses limites quand il s'agit de protéger un individu exposé du risque d'infection symptomatique en raison du délai nécessaire à l'obtention d'une immunité protectrice.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre ayant montré une certaine efficacité pour le traitement curatif de la maladie à virus Ebola (paragraphe 1.5), l'anticorps monoclonal Mab114 (ansuivimab-zykl) et le cocktail de trois anticorps monoclonaux REGN-EB3 (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebgn) pourraient constituer une arme très efficace en prophylaxie post-exposition chez des contacts à haut risque. Cette efficacité est cependant limitée au seul virus Ebola Zaïre. S'agissant des autres espèces de virus Ebola (Soudan et Bundibugyo principalement), aucune stratégie thérapeutique ou prophylactique, y compris en utilisant les deux antiviraux favipiravir et remdesivir, n'a fait l'objet d'une quelconque évaluation clinique à ce jour.

2. Infections à Arenavirus

2.1. Épidémiologie

On regroupe sous cette terminologie un ensemble de fièvres hémorragiques virales causées par des virus à ARN monocaténaire enveloppés du genre [Arenavirus](#) (famille des *Arenaviridae*). À l'exception du virus Tacaribe dont le réservoir est les chauves-souris, ce sont toutes des zoonoses transmises à l'homme par des rongeurs. On distingue deux groupes selon leur antigénicité et leur distribution géographique (tableau 1) :

- les Arenavirus du Nouveau Monde responsables d'épidémies saisonnières dans les zones rurales d'Amérique du Sud : virus Junin en Argentine, virus Machupo et Chapare en Bolivie, virus Sabia au Brésil, virus Guanarito au Venezuela ;
- les Arenavirus de l'Ancien Monde qui comptent deux virus pathogènes à l'origine de fièvre hémorragiques chez l'humain : le virus de Lassa, chef de file dont il existe plusieurs sous-types ayant chacun une répartition géographique distincte et le virus Lujo découvert en Zambie et en Afrique du Sud. D'autres virus circulent en Afrique mais leur caractère pathogène pour l'humain est discuté (Mobala, Ippy, Mopeia). Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML), de distribution mondiale et responsable de méningites aseptiques, ne sera pas abordé dans ce chapitre.

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques (FH) virales à *Arenaviridae*

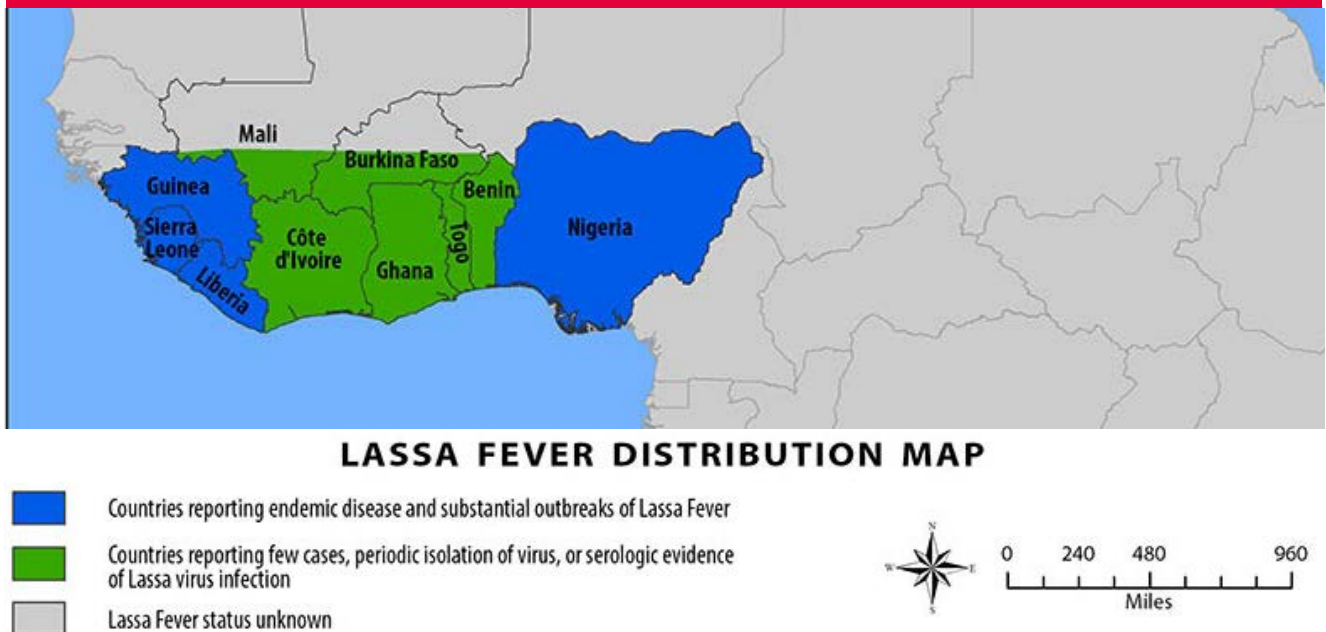
Famille	Virus	Maladie	Répartition géographique	Réservoir
<i>Arenaviridae</i> de l'Ancien Monde	Lassa Lujo Ippy Mopeia Mobala	FH de Lassa	Afrique Centrale et de l'Ouest Zambie, Afrique du sud République Centrafricaine Mozambique République Centrafricaine	Rongeurs
<i>Arenaviridae</i> du Nouveau Monde	Junin Machupo Guanarito Sabia Chapare	FH d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil FH de Bolivie	Argentine Bolivie Venezuela Brésil Bolivie	

Le réservoir de ces FHV est constitué de différentes espèces de rongeurs, en particulier les rongeurs du genre *Mastomys* présent dans les zones rurales d'Afrique et vivant à proximité immédiate voire au sein des habitations. Lorsqu'il est infecté par un Arenavirus, le rongeur l'élimine de façon chronique par ses sécrétions (salive, urines, matières fécales). La transmission à l'homme se fait par contact direct ou indirect (inhalation de poussières contaminées) avec des excréments d'animaux infectés ou lors du dépeçage de rongeurs infectés. La transmission interhumaine survient lors de contacts directs avec le sang, les liquides biologiques, les sécrétions et excréments d'une personne infectée. La transmission par aérosol est discutée. Le défaut d'application des précautions standard dans les structures de santé explique historiquement l'importance des cas nosocomiaux lors des flambées épidémiques. En contexte communautaire, la transmission interhumaine semble en revanche jouer un rôle marginal ce qui distingue notablement les infections à arenavirus des infections à filovirus.

La fièvre de Lassa est endémique en Afrique de l'Ouest (figure 5). On distingue deux zones hyperendémiques qui connaissent régulièrement des recrudescences épidémiques d'ampleur en saison sèche : le Nigeria à l'Est et la Guinée, le Sierra Leone et le Liberia à l'Ouest. Selon l'OMS, 300 000 à 500 000 infections, dont 5 000 décès, surviennent chaque année en Afrique de l'Ouest. Les études de séroprévalence montrent des incidences élevées de 20 à 70 % dans certaines zones rurales de Guinée, Sierra Leone, Liberia et Nigeria. Des cas sporadiques ont été décrits en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Mali et au Burkina Faso.

Le risque d'importation chez le voyageur est faible mais réel, la FHV de Lassa a été décrite à ce jour chez une quarantaine de voyageurs, ce qui en fait la plus importée de toutes les fièvres hémorragiques virales. Des cas de transmission secondaire en zone non endémique ont été rapportés dès le début des années 1970 aux Etats-Unis (équipe du laboratoire à l'origine de la découverte du virus) et plus récemment en 2016 en Allemagne chez un employé des pompes funèbres.

Figure 5. Répartition géographique des épidémies de fièvre à virus Lassa (Source CDC)



Les facteurs favorisant les épidémies de FH de Lassa sont multiples :

- climatiques (pluviométrie et saisonnalité) ;
- écologiques (modification de l'habitat du réservoir animal) ;
- humains : urbanisation des zones rurales, insalubrité, mouvements de population.

2.2. Physiopathologie

Le virus pénètre par le tractus digestif, une abrasion de la peau ou les voies respiratoires et se retrouve rapidement dans les ganglions lymphatiques pour se multiplier et ensuite envahir le système cellulaire réticulo-endothélial. Le virus est alors à l'origine de lésions vasculaires et entraîne une hypovolémie sanguine. Atteintes lymphatiques, hémorragies localisées et/ou nécrose cellulaire se retrouvent dans de nombreux organes (reins, encéphale, foie). L'infection s'accompagne de troubles de la perméabilité capillaire expliquant le tableau d'anasarque. Une thrombopénie est observée de manière très inconstante et ne semble pas constituer le mécanisme prédominant des manifestations hémorragiques. Enfin, le syndrome neurologique tardif pourrait être multifactoriel, une infection du système nerveux central par le virus Lassa étant possible et parfois documentée à l'occasion d'une ponction lombaire. La production d'anticorps neutralisant est faible, inconstante et tardive. L'immunité cellulaire spécifique joue un rôle central dans le contrôle de l'infection et la prévention des manifestations sévères.

2.3. Clinique (FH de Lassa)

Les formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques pourraient représenter jusqu'à 80 % des formes cliniques. Après une période d'incubation de 10 jours (extrêmes : 3 - 21 jours), la forme typique évolue en trois phases. La première phase, non spécifique, se présente comme une fièvre associée à des céphalées, une pharyngite, des myalgies et une asthénie. Des troubles digestifs aspécifiques sont fréquemment observés. Elle fait discuter les nombreux diagnostics différentiels dont le [paludisme](#) (voir le chapitre « [Fièvres hémorragiques virales](#) »). Au-delà de 7 à 8 jours d'évolution, la seconde phase est marquée par l'apparition de signes hémorragiques muqueux (épistaxis, hémorragies sous-conjonctivales, gingivorragies, hématurie microscopique) et d'un œdème du cou et de la face, inconstants mais évocateurs. Des signes neurologiques peuvent être observés : confusion, troubles de la vigilance, convulsions, surdité (5 à 30 % des cas). La troisième phase caractérise les formes graves de la maladie, elle conduit à un décès entre la deuxième et la troisième semaine dans un tableau de défaillance multiviscérale (SDRA, insuffisance rénale) associé à une anasarque et parfois un choc hémodynamique. Cette FHV semble plus particulièrement sévère chez les femmes enceintes (risque élevé de décès maternel, de fausse couche spontanée, de mort fœtale *in utero*, d'accouchement prématuré et de décès néonatal) et les enfants (tableau d'anasarque). Contrairement à l'idée un temps répandue selon laquelle l'extraction fœtale précoce conditionnait le pronostic maternel, une approche obstétricale conservatrice est tout à fait possible. L'évolution, le plus souvent favorable,

est marquée par une convalescence prolongée et des séquelles neurosensorielles dont la fréquence n'est pas connue avec précision. La létalité globale est estimée à 1 à 2 %, elle est plus élevée, à environ 15 %, chez les sujets hospitalisés. Les facteurs de gravité suivants sont communément admis : l'âge élevé, l'existence d'une défaillance rénale, d'une cytolyse (hépatique sévère), d'une virémie élevée, la présence de manifestations hémorragiques ou neurologiques.

2.4. Diagnostic

L'importance des formes asymptomatiques et l'absence de spécificité des signes cliniques rendent compte de la difficulté du diagnostic en dehors de flambées épidémiques. Il faut y penser en cas d'exposition à des rongeurs de l'espèce *Mastomys*, en cas de fièvre ne répondant pas à un traitement antipaludique ou antibiotique, chez les proches d'un malade suspect de FHV et les personnels de santé.

Le diagnostic de certitude est virologique.

- Diagnostic direct : mise en évidence du génome par RT-PCR, sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus, détection d'antigène viral par technique ELISA ou immunochromatographique (sensible en cas de virémie élevée). L'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4.
- Diagnostic indirect (sérologie) : mise en évidence en ELISA d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être retardés.

2.5. Traitement

Aux côtés des traitements symptomatiques, l'administration de ribavirine par voie parentérale est recommandée dans la fièvre de Lassa. Les données sous-tendant cette pratique sont issues d'un unique essai clinique réalisé au début des années 1980 dont le schéma expérimental et les conclusions sont controversés. A ce jour, aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité de manière indiscutable. Un essai randomisé de phase II comparant la sécurité et la tolérance de l'antiviral favipiravir à celle de la ribavirine dans le traitement de la fièvre de Lassa a été lancé en août 2021 dans deux hôpitaux nigériens (NCT04907682). Les Arenavirus du Nouveau Monde relèvent également d'un traitement par la ribavirine et/ou par plasma de convalescent selon l'agent impliqué, avec une efficacité inconstante.

2.6. Prévention

La lutte contre les FHV à Arenavirus est difficile, elle repose sur les mesures complémentaires suivantes :

- contrôle du réservoir animal : éviction et lutte contre les rongeurs (éviter leur consommation, stockage adapté de la nourriture, nettoyage péri-domestique, élimination des rongeurs) envisageable sur des périodes de temps et des zones limitées ;
- respect des précautions standard et isolement des cas suspects de FHV dans les structures de santé adaptées afin de prévenir les transmissions interhumaines et nosocomiales.

2.7. Prophylaxie post exposition

Certains auteurs ont proposé l'administration de ribavirine en cas de contact à haut risque avec un patient infecté par le virus Lassa. Le Nigeria Centre for Disease Control recommande quant à lui l'administration de la ribavirine orale dans cette situation. Ces recommandations reposent sur une analogie avec l'efficacité de la ribavirine pour le traitement curatif de la fièvre de Lassa (paragraphe 2.5). De plus, des travaux récents portant sur des modèles rongeurs suggèrent que l'efficacité potentielle de la ribavirine reposerait davantage sur un effet cytoprotecteur que sur son activité antivirale sur le virus Lassa. Enfin, bien que la ribavirine possède une activité antivirale clinique chez l'individu infecté par le virus Lassa, les schémas posologiques recommandés chez l'homme, tant en prophylaxie post-exposition que pour le traitement curatif de la maladie, ne sont jusqu'ici étayés par aucune étude pharmacocinétique. Parmi les médicaments utilisables dans ces deux indications, le favipiravir est celui dont le développement clinique est le plus avancé. Il s'est avéré efficace en traitement post-exposition chez le macaque et est en cours d'évaluation dans un essai de phase II au Nigeria pour le traitement curatif (paragraphe 2.5).

3. Infections à Hantavirus

3.1. Épidémiologie

Les hantaviroses sont des anthroponozoonoses cosmopolites transmises par les rongeurs. Elles sont responsables chaque année de plusieurs milliers de cas de fièvres hémorragiques à syndrome rénal ou de syndrome cardiopulmonaire dans le monde. Considérées comme des maladies émergentes, elles sont caractérisées par leur polymorphisme clinique, leur sévérité variable et la difficulté du diagnostic.

Les Hantavirus sont des virus à ARN enveloppés classés en différents sérotypes/génotypes qui forment le genre Hantavirus dans la famille des *Bunyaviridae*.

Tous les [Hantavirus](#) sont hébergés par des rongeurs, mais seuls quelques types pathogènes ont été isolés chez l'humain : les virus Sin nombre, Black Creek Canal, Bayou, Monogahela et New York en Amérique du Nord, Choclo en Amérique Centrale, Andes, Araraquara, Bermejo, Castelo do Sonhos, Juititaba, Laguna Negra, Maciel/Lechiguana, Orán, Rio Mamoré en Amérique du Sud responsables de la forme américaine sévère «Hantavirus Cardio Pulmonary Syndrome» (HCPS), les virus *Hantaan*, *Amur* et *Séoul* responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) en Asie (plus de 150 000 cas/an) et dans les Balkans (figure 6), les virus *Puumala*, *Saaremaa* et *Dobrava* responsables de FHSR d'expression clinique modérée (néphropathie épidémique) en Europe (tableau 2 et figure 7). En Afrique, peu de données sont disponibles sur les cas humains mais des études de séroprévalence prouvent leur existence.

Figure 6. Distribution géographique des principaux Hantavirus à l'origine de maladies humaines



HCPS = syndrome cardiopulmonaire à Hantavirus ; HFRS = fièvre hémorragique avec syndrome rénal ; NE = néphropathie épidémique
Figure extraite de : Tobias Manigold, Pablo Vial. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med Wkly. 2014 Mar 20;144:w13937.doi: 10.4414/smw.2014.13937.

Figure 7. Répartition des Hantavirus sur le continent américain



Tableau 2. Principaux Hantavirus d'intérêt clinique, hôtes naturels et pathogénicité chez l'homme

Hantavirus	Rongeurs	Région	Syndrome
Type Sin nombre	Sigmodontinae	Amérique	HPS
Type Hantaan	Murinae		
Dobrava	Apodemus flavicolis	Balkans	FHSR
Hantaan	Apodemus agriarius	Asie, Balkans	FHSR
Séoul	Rattus norvegicus Rattus rattus	Asie, Monde	FHSR
Type Puumala	Arvicolinae Clethrionomys glareolus	Europe, Russie Balkans	FHSR (néphropathie épidémique)

Le réservoir est constitué de trois familles de rongeurs (tableau 2) et chaque *Hantavirus* est associé à une espèce unique de rongeurs chez lesquels il produit une infection prolongée asymptomatique. L'homme se contamine essentiellement par voie respiratoire à partir d'aérosols de poussières contenant les excréta du rongeur. Plus rarement, par contact direct avec les cadavres d'animaux ou par morsures. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

L'expansion des hantaviroses est favorisée par les modifications climatiques et environnementales qui influencent la répartition géographique et la dynamique des rongeurs (figure 7).

3.2. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Le virus se multiplie dans les cellules de l'endothélium vasculaire, il n'est pas cytotytique. Cette atteinte de l'endothélium vasculaire explique les fuites plasmatiques à l'origine d'hémorragies ou de syndrome de choc. La forte réaction immune associée est à l'origine de réactions inflammatoires via les cytokines qui se déroulent électivement dans le rein ou le poumon selon le tropisme des souches.

3.3. Clinique

L'expression clinique est variable selon le tropisme pulmonaire ou rénal de la souche et il faut souligner l'importance sous-estimée des formes pauci-symptomatiques (tableau 3). La durée d'incubation moyenne de la maladie est de 15 jours, avec des extrêmes de une à six semaines. Toutes les formes cliniques ont en commun un début brutal associant une fièvre élevée, des frissons, des myalgies, des céphalées, une altération de l'état général et une asthénie mimant un syndrome grippal. Dans la forme typique, les douleurs succèdent au syndrome grippal mais peuvent être au premier plan : lombalgies, dorsalgies, douleurs abdominales thoraciques qui peuvent faire évoquer une colique néphrétique fébrile, un ventre chirurgical, ou une urgence cardiorespiratoire.

Les signes visuels fugaces à type de myopie aiguë (« fièvre floue ») sont évocateurs de FHSR, ils doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire.

L'atteinte rénale se manifeste par des lombalgies, une oligurie. Elle est fréquente dans les formes européennes à virus *Puumala* et doit être dépistée précocement devant une protéinurie et/ou une hématurie microscopique. L'insuffisance rénale aiguë est rare. L'ensemble fait discuter notamment une [leptospirose](#).

La phase hypotensive, décrite à partir du cinquième jour, est surtout décrite dans les formes asiatiques. Elle peut réaliser un état de choc associé à des manifestations neurologiques.

Les signes hémorragiques sont le plus souvent modérés quand ils existent : épistaxis, pétéchies, hémorragie conjonctivale. Des syndromes hémorragiques majeurs avec hématurie macroscopique, hémoptysie, méléna, hémorragies cérébrales sont rencontrés en Asie. Ils ne sont pas corrélés à l'importance de la thrombopénie.

Dans les formes asiatiques et européennes, les manifestations respiratoires sont présentes dans un tiers des cas, mais discrètes.

Dans les formes américaines dues au virus de type *Sin nombre*, les manifestations cardio-respiratoires sont au premier plan. Elles peuvent conduire à une détresse respiratoire aiguë (SDRA) et/ou un choc. Il n'y a pas de signes hémorragiques ni d'atteinte rénale (voir le chapitre « [Infections respiratoires basses](#) »).

L'évolution clinique, très variable, est marquée par une phase de convalescence prolongée de trois semaines à trois mois. Les séquelles rénales à type d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale sont rares.

La létalité varie de moins de 0,5 % pour les infections à virus *Puumala*, à 5 à 10 % pour les formes asiatiques et près de 40 % pour les syndromes HCPS liées aux virus de type *Sin nombre* circonscrit à l'Amérique.

Tableau 3. Comparaison des symptômes cliniques selon le type d'Hantavirus

Sérotype	<i>Puumala</i>	<i>Hantaan</i>	<i>Séoul</i>	<i>Sin nombre</i>
Hémorragies	+	+++	++	0
Atteinte rénale	++++	++++	++	0
Atteinte pulmonaire	+	+	0	++++
Choc %	0	++	++	+++
Mortalité (%)	0-1	2-10	0-1	40

+ : 0-10 % ; ++ : 10 à 50 % ; +++ : 50 à 90 % ; ++++ : > 90 %

3.4. Diagnostic

Le diagnostic de suspicion évoqué devant un syndrome grippal algique en zone d'endémie est renforcé par la notion d'une exposition à risque professionnelle ou de loisirs : activités forestières, manipulation du bois, manipulation de terre ou d'humus, activités exposant à la poussière : nettoyage de locaux fermés (grenier, grange, cave), travaux du bâtiment.

Certains signes biologiques sont évocateurs : thrombopénie précoce et protéinurie. L'hyperleucocytose est variable, élevée dans les formes sévères. Le syndrome inflammatoire est constant. L'insuffisance rénale est inconsistante avec une élévation de la créatininémie dans un second temps. Une cytolysse modérée est retrouvée dans la moitié des cas.

Le diagnostic de certitude est sérologique. Il repose sur l'immunofluorescence indirecte et sur la recherche d'IgM et d'IgG par ELISA. Des tests rapides immunochromatographiques, moins sensibles, permettent la mise en évidence d'IgM. Les anticorps de type IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes et les IgG atteignent un maximum après 15 jours et persistent plus de 50 ans. En cas de résultat initial négatif, il est indispensable de réaliser un contrôle sérologique 15 à 30 jours plus tard (séroconversion, ascension des IgG).

L'isolement viral et les techniques d'amplification génique par RT-PCR à partir du sang de patients sont réservés à des laboratoires spécialisés de niveau P3.

3.5. Traitement

Le traitement symptomatique repose sur le maintien d'une hémodynamique stable et d'une diurèse efficace dans les formes sévères. Le recours à l'épuration extra-rénale est réservé aux exceptionnelles insuffisances rénales aiguës anuriques. L'aspirine et les anti-inflammatoires sont proscrits. Dans les syndromes HCPS, les techniques d'oxygénation par membrane extracorporelle sont utiles. La ribavirine est efficace sur les FHSR asiatiques. Elle est inutile dans les formes bénignes dues au sérotype *Puumala* et inefficace dans le HCPS.

3.6. Prévention

En l'absence de vaccins, la prévention repose sur deux types de mesures complémentaires :

- la lutte domiciliaire et péri-domiciliaire contre les rongeurs ;
- l'éviction des situations à risque d'inhalation de poussières contaminées lors d'activités professionnelles ou de loisirs en diminuant la mise en suspension de poussières (aération de locaux fermés avant nettoyage, humidification de la poussière, aspiration plutôt que balayage, port de masques).

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Agents biologiques

<https://bip.cnrs.fr/wp-content/uploads/2020/04/Guide-risques-biologiques-CNRS-Edition-mai-2017.pdf>

Infections à Filovirus

Maladie à virus Ebola

https://www.who.int/fr/health-topics/ebola#tab=tab_1

<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>

FHV Marburg

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>

Infections à Arenavirus

Infection à virus Lassa

<https://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs179/fr/index.html>

<https://openwho.org/courses/fievre-de-lassa-introduction>

Arenavirus

<http://www.cdc.gov/vhf/virus-families/arenaviridae.html>

Nigeria Centre for Disease Control. National Guidelines for Lassa Fever Case Management 2018

https://ncdc.gov.ng/themes/common/docs/protocols/92_1547068532.pdf

Infections à Hantavirus

<https://www.cdc.gov/hantavirus/hfrs/index.html>

<https://www.cdc.gov/hantavirus/hps/index.html>

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Hantaviruses/>