

Juin 2007

Bulletin, no: 18

**INFECTIONS VIRALES
EMERGENTES**

Les virus émergents ou réémergents, rares ou dangereux alimentent régulièrement l'actualité. Ces virus appartiennent pour la plupart aux classes 3 et 4 représentant les niveaux de risque les plus élevés. Leurs manipulations, que ce soit à des buts diagnostiques ou de recherche, demandent de travailler dans de bonnes conditions de sécurité, voire dans des laboratoires de haute sécurité pour certains de ces agents. A Genève, l'établissement récent d'un laboratoire de haute sécurité P4D permet de diagnostiquer les virus hautement dangereux et comble une lacune dans ce domaine en Suisse. Cet article de revue présente un état des lieux sur quelques épidémies virales passées ou en cours, un aperçu de la classification de différents agents infectieux en fonction du risque ainsi que quelques informations sur certains virus de classe 4.

Par Dr P. Cherpillod
Dr W. Wunderli
Dr Y. Thomas
Dr L. Kaiser

Revue Médicales Suisse, du 11 avril 2007

Infections virales émergentes

P. Cherpillod
W. Wunderli
Y. Thomas
L. Kaiser

Drs Pascal Cherpillod,
Werner Wunderli, Yves Thomas
et Laurent Kaiser
Laboratoire central de virologie
Service des maladies infectieuses
HUG, 1211 Genève 14

Emerging viral infections

Emerging, re-emerging, rare or dangerous viruses are regularly cited in news. Most of these viruses belong to the class 3 and 4. Clinical specimens must be handled with appropriate bio-security conditions, and, for some of them, high security facilities are required. In Geneva, a new P4D facility aiming to conduct diagnostic procedures targeting these viruses, fills a gap in Switzerland in this field. The goal of this review is to present some examples of past and ongoing viral outbreaks around the world, to present the virus classification according to the biological risk and to summarise basic knowledge concerning class 4 viruses.

Les virus émergents ou réémergents, rares ou dangereux alimentent régulièrement l'actualité. Ces virus appartiennent pour la plupart aux classes 3 et 4 représentant les niveaux de risque les plus élevés. Leurs manipulations, que ce soit à des buts diagnostiques ou de recherche, demandent de travailler dans de bonnes conditions de sécurité, voire dans des laboratoires de haute sécurité pour certains de ces agents. A Genève, l'établissement récent d'un laboratoire de haute sécurité P4D permet de diagnostiquer les virus hautement dangereux et comble une lacune dans ce domaine en Suisse. Cet article de revue présente un état des lieux sur quelques épidémies virales passées ou en cours, un aperçu de la classification de différents agents infectieux en fonction du risque ainsi que quelques informations sur certains virus de classe 4.

DIAGNOSTIC DES INFECTIONS VIRALES RARES

La large majorité des laboratoires de diagnostic en microbiologie centrent leurs activités bactériologiques ou virologiques sur les infections fréquentes et ayant un intérêt journalier pour le praticien ou l'hôpital. Dès lors qu'un agent infectieux est rare, inhabituel ou demande des pratiques spécialisées (installations de sécurité par exemple) les capacités diagnostiques s'étiolent rapidement. Afin de pallier à ce manque, de nombreux pays possèdent de grands instituts réunissant chercheurs et activités diagnostiques centrées sur la santé humaine (par exemple : Centers for disease control and prevention aux Etats-Unis). A l'intérieur de chacun de ces instituts se trouve des laboratoires spécialisés permettant d'assurer une expertise dans des domaines négligés par la grande routine clinique ou par les firmes commerciales. La Suisse ne possède pas d'infrastructure de ce type et les capacités diagnostiques spécialisées sont disséminées à travers le pays dans des centres dits de référence, se reposant la plupart du temps sur un laboratoire universitaire. Dans ce réseau, il n'existait pas de centre spécialisé visant les infections virales humaines rares, exotiques, dangereuses ou émergentes. L'établissement à Genève d'un laboratoire ayant pour but le diagnostic des infections virales émergentes humaines permet de combler en partie cette lacune. Le but est de proposer au niveau suisse une infrastructure minimum pouvant collaborer avec les autres centres européens. L'exemple du SARS en 2003 a mis en exergue cette nécessité. En cas de crise véritable ou de risque épidémique, il est très difficile de mettre en place rapidement une collaboration internationale efficace. L'existence d'un centre national de référence est donc nécessaire et le spectre de la grippe aviaire renforce cette idée. La présente revue a pour but de présenter la classification des agents infectieux en fonction de leur dangerosité et, afin de replacer ceci dans l'actualité, de présenter de manière succincte les différents aspects d'épidémies récentes ou en cours.

AGENTS INFECTIEUX DANGEREUX : QUI SONT-ILS ?

Les agents infectieux transmissibles (bactéries ou virus) sont classés en quatre

catégories, en fonction du danger qu'ils représentent en termes de virulence, de mortalité associée, du risque de manipulation en laboratoire et transmissibilité soit au personnel de laboratoire, soit au personnel médical soignant. Ces catégories sont les suivantes :

- Les agents de classe 1 sont considérés comme inoffensifs et ne provoquent généralement pas de maladies chez l'homme.
- Dans la classe 2, on trouve des agents qui nécessitent des précautions de base lorsqu'ils sont manipulés en laboratoire. Il y a peu de risques de propagation dans la communauté et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.
- Dans la classe 3, sont listés les agents qui justifient des infrastructures de sécurité élaborées pour leurs manipulations et en un environnement confiné du laboratoire afin d'éviter tout relâchement de virus dans l'environnement. Ils peuvent provoquer des maladies graves et présenter des risques de propagation, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.
- Dans la classe 4, on trouve des agents hautement dangereux qui justifient leurs manipulations dans des laboratoires dits de haute sécurité afin de protéger le personnel travaillant et l'environnement. Il n'existe pas de prophylaxie ou de traitement efficace, la mortalité associée est souvent très élevée.

Dans la première classe, on trouve certains virus vaccinaux, des agents tels que les bactéries utilisées dans le domaine agroalimentaire (par exemple : les lactobacilles), les bactéries thermophiles ou psychrophiles, ainsi que quelques champignons (moisissures) et parasites. Dans la classe 2 est listée la majorité des virus responsables d'infections humaines tels que des virus respiratoires, les virus herpès, les norovirus (gastroentérites) et beaucoup de bactéries (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Clostridium tetani*). A souligner que dans nos régions, la quasi-totalité des maladies infectieuses sont dues à des organismes appartenant à cette classe. Dans la classe 3 se trouve tout un éventail de virus comme le virus de la Dengue, la fièvre jaune, le VIH, l'hépatite C et certains hantavirus (*hantaan*, *puumala*). On y trouve également quelques agents bactériens (*Brucella abortus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas mallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium bovis*), dont les plus fréquemment rencontrés sont la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), certains champignons (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) et le protozoaire *Plasmodium falciparum* pour des travaux nécessitant des moustiques infectés. Finalement, dans la classe 4, on rencontre uniquement les agents viraux les plus dangereux tels que le virus de la variole, Ebola ou Lassa (tableau I).

CONDITIONS NÉCESSAIRES À L'APPARITION DE VIRUS ÉMERGENTS

La plupart des virus actuellement considérés comme émergents sont des virus contenant un matériel génétique constitué d'ARN, caractéristique qui favorise la variabilité génétique par l'apparition soit de nouvelles mutations, ou soit par des phénomènes plus complexes tels que la re-

combinaison ou le réarrangement génétique.

Ces virus ont une capacité intrinsèque à s'adapter, à échapper à une réponse immune, à créer des résistances à un traitement antiviral et à modifier leur structure externe pour s'adapter à de nouvelles espèces animales. L'accroissement de la population humaine et de la mobilité favorise d'autant plus les possibilités d'interactions avec des virus et leur expansion dans le monde.

La condition essentielle permettant l'émergence d'un nouveau virus dans la population humaine est l'absence d'immunité de cette même population contre ce virus. Tout agent viral provoquant une nouvelle épidémie sera donc capable d'échapper aux défenses immunitaires innées, ou d'échapper à une immunité préalable induite soit par une infection, soit par une vaccination. La seconde condition presque inévitable est l'existence d'un réservoir animal fonctionnant comme source initiale. La troisième condition sera la capacité de ce virus à être transmissible et à créer ce qu'on appelle une chaîne de transmission à l'intérieur de l'espèce humaine, ce que par exemple le virus *Influenza aviaire H5N1* est incapable de faire à l'heure actuelle. Des facteurs tels que la mobilité humaine, le manque de précaution, la promiscuité, les conditions climatiques, l'absence de thérapie ou de vaccin ne sont que des cofacteurs favorisant l'expansion de l'agent infectieux.

L'épidémie du SARS en 2003 est un exemple frappant démontrant le potentiel d'un nouveau virus combinant des caractéristiques de transmissibilité et de pathogénécité et profitant des moyens de transports modernes. Cet épisode illustre surtout les interactions potentielles entre le monde animal et humain. Il faut garder à l'esprit qu'il existe un réservoir animal contenant un nombre incalculable de virus qui pour beaucoup ont le potentiel théorique de s'adapter à l'espèce humaine.

VIRUS ÉMERGENTS : QUELQUES EXEMPLES

D'un point de vue strictement évolutif, tous les virus ont été émergents à un moment donné dans l'histoire de l'humanité. Certains ont peut-être disparus naturellement sans laisser de traces et d'autres ont trouvé un équilibre avec leurs hôtes, persistent dans la population et font finalement partie du quotidien. Ils ne sont dès lors plus désignés comme virus émergents. Enfin, certains virus émergents et réémergents font des apparitions sporadiques dans la population humaine liées aux changements climatiques ou saisonniers, aux cycles de vie des animaux vecteurs, à la mise en contact accidentelle avec le virus ou à d'autres facteurs (Ebola, virus de la vallée du Rift, SARS). Grâce à une compréhension toujours plus fine de la biologie de ces agents, de leur cycle de transmission, de leurs interactions avec leurs hôtes et du système immunitaire, nous disposons maintenant de quelques armes pour les combattre. Un travail de prévention et des vaccins efficaces ont d'ailleurs pu éradiquer certains virus comme le virus de la variole.

Virus de la Dengue

Le virus de la Dengue avait virtuellement disparu de la planète dans les années 70. Cet agent se transmet par l'intermédiaire des moustiques et est devenu depuis quel-

Tableau 1. Présentation de quelques virus en fonction de leur classe de risque

Virus de Classe 4	
<p>Lassa (Arenaviridae) Prévalent en Afrique de l'Ouest, particulièrement en Guinée, Sierra Leone, Liberia et Nigeria. Se présente souvent comme une maladie fébrile sans gravité. Fièvre hémorragique dans les cas graves. Virémie prolongée, cas sporadiques importés en Suisse et en Europe. Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre ce virus. Le seul agent de cette classe pouvant bénéficier d'un traitement antiviral. Vecteur et réservoir : rongeurs</p>	<p>Encéphalite japonaise (Flaviviridae) Endémique en Asie, il provoque chaque année plusieurs milliers de décès dans ces régions. La transmission se fait par l'intermédiaire des moustiques. Un vaccin est disponible contre ce virus. Réservoir : oiseaux et porcs</p>
<p>Crimée-Congo HF (Bunyaviridae) Virus de type fièvre hémorragique présent en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient. Est aussi endémique dans la région des Balkans, Grèce et Turquie. Epidémies récentes proches documentées en Turquie, Grèce et Kosovo. L'homme semble être le seul hôte présentant des symptômes suite à l'infection. Aucun vaccin n'est disponible actuellement. Vecteur : tiques ; réservoir : mammifères sauvages et bétail (lièvre, hérisson, chèvre)</p>	<p>Hépatite C (Flaviviridae) Le seul virus de la famille des <i>Flaviviridae</i> à transmission interhumaine directe (contact avec le sang d'un patient infecté). Il est une cause majeure d'hépatite aiguë et d'affection hépatique chronique (cirrhose et cancer). Environ 170 millions de personnes dans le monde sont des porteurs chroniques et que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année. Aucun vaccin n'est disponible contre ce virus</p>
<p>Ebola et Marburg (Filoviridae) Limités à l'Afrique centrale. Epidémies sporadiques depuis quelques dizaines d'années mais très meurtrières. Probablement un des virus de type fièvre hémorragique les plus dangereux sur terre. Large épidémie en cours dévastant les populations de gorilles d'Afrique centrale. Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre ces virus. Le réservoir n'est pas connu (chauve-souris?)</p>	<p>Chikungunya (Togaviridae) Large épidémie ayant débutée à la fin de l'année 2004 dans l'Océan Indien et s'étendant actuellement jusqu'en Inde et au Sri Lanka. Le virus a aussi été documenté en Asie du Sud-Est. Une forte fièvre et des arthralgies invalidantes pouvant persister plusieurs mois. Réservoir : les primates et l'humain</p>
<p>Variole (Poxviridae) Virus à transmission exclusivement interhumaine connu depuis des milliers d'années, ayant été déclaré comme éradiqué en 1980 grâce à la vaccination. Virus très contagieux surtout transmis par contact dont les symptômes les plus visibles sont une éruption cutanée sous forme de vésicules. Dernier cas recensé en 1977 en Somalie. Taux de mortalité environ 30%</p>	<p>Hantavirus (Bunyaviridae) Certains virus de ce genre appartiennent à la classe 3. Présents dans différentes parties du monde, ils peuvent provoquer des atteintes rénales ou pulmonaires graves selon les virus (<i>Hantaan, Puumala, Sin Nombre, Séoul</i>). Réservoir et vecteur : les rongeurs</p>
<p>Autres virus de classe 4 : Kyasanur Forest Disease, Omsk HF, Russian spring-summer encephalitis virus (<i>Flaviviridae</i>) Junin, Sabia, Machupo, Guanarito (<i>Arenaviridae</i>) Hendra (<i>Paramyxoviridae</i>) Ensemble de virus causant des cas sporadiques ou des petites épidémies localisées, dans différentes parties du monde. Se présentent comme des fièvres hémorragiques ou des encéphalites</p>	<p>Rift Valley Fever (Bunyaviridae) Présent dans la majorité de l'Afrique, est à l'origine de larges épidémies en Égypte, en Arabie Saoudite dont une en cours actuellement au Kenya. La transmission se fait par l'intermédiaire de moustiques naturellement infectés ou ayant pris leurs repas de sang sur un animal infecté. Des vaccins et antiviraux contre ce virus sont en cours d'étude. Réservoir et vecteur : les moustiques</p>
Virus de classe 3	
<p>Dengue (Flaviviridae) Virus endémique dans les zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie et d'Amérique. La première cause de fièvre de personnes de retour de voyage. Virémie courte, de l'ordre de quelques jours. Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre ce virus. La transmission se fait par l'intermédiaire des moustiques. Réservoir : les primates et l'humain</p>	<p>Influenza aviaire (Orthomyxoviridae) (voir article spécifique dans ce numéro) Actuellement le sérotype H5N1 est le candidat le plus probable pour une pandémie de grippe. Infection des voies respiratoires essentiellement inférieures et présence du virus dans les selles chez l'être humain. Quelques cas limités d'infections interhumaines ont été recensés. Foyers en Asie, en Afrique. Un vaccin «pré-pandémique» est bientôt disponible</p>
<p>Fièvre du Nil Occidental (Flaviviridae) Inconnu en 1999 en Amérique du Nord, touche actuellement tout le continent. Présent en Afrique, Europe, Moyen-Orient et Inde. Transmis par les moustiques depuis un réservoir aviaire, ce virus peut provoquer des complications de type encéphalite. Virémie courte, de l'ordre de quelques jours. Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre ce virus</p>	<p>SARS (Coronaviridae) Virus respiratoire transmissible par voie aérienne. Découvert en 2003 suite à un épisode épidémique dû au contact avec une civette en Chine, il n'est plus réapparu depuis. Le réservoir supposé semble être les chauves-souris</p>
<p>Encéphalite à tiques (Flaviviridae) Endémique en Europe centrale, de l'Est et en Russie. Depuis deux ans, on constate une forte augmentation du nombre de cas en Suisse. Dans certains cas, l'infection mène à une encéphalite (plus de 260 cas en 2006). Réservoir et vecteur : les tiques</p>	<p>Rage (Rhabdoviridae) Virus présent mondialement. Transmission par contact (morsure, salive). Le virus présente un tropisme nerveux. Plusieurs dizaines de milliers de personnes décèdent chaque année de cette maladie. Prévention des premiers symptômes par la vaccination. Réservoir : les chauves-souris et d'autres mammifères</p>
Virus de classe 2	
<p>Fièvre jaune (Flaviviridae) A l'origine de larges épidémies en Afrique et en Amérique. Actuellement quelques cas recensés en Afrique et en Amérique du Sud. La transmission se fait par l'intermédiaire des moustiques. Un vaccin est disponible contre ce virus. Réservoir : les primates et l'humain</p>	<p>Ensemble de pathogènes fréquents pouvant parfois causer des maladies graves Herpes simplex (<i>Herpesviridae</i>), Influenza A (<i>Orthomyxoviridae</i>), rougeole (<i>Paramyxoviridae</i>), virus respiratoire syncytial (<i>Paramyxoviridae</i>), rubéole (<i>Togaviridae</i>)</p>
Virus de classe 1	
<p>La plupart des virus des plantes et les bactériophages, Vaccinia «NYVAC» (<i>Poxviridae</i>), <i>Drasophila X</i> (<i>Birnaviridae</i>)</p>	

ques années un sujet de préoccupation internationale de santé publique. Ces dernières décennies, la prévalence de la Dengue a augmenté de façon spectaculaire dans les régions tropicales et subtropicales de la planète avec une forte affinité pour les zones urbaines et périurbaines. Selon

les chiffres avancés par l'OMS, il pourrait y avoir chaque année quelque 50 millions de nouveaux cas dans le monde. L'Afrique, les Amériques et l'Asie sont à l'heure actuelle touchés par les quatre différents sérotypes du virus connus à ce jour et pour lesquels il n'existe qu'une protection par-

tielle et passagère entre eux. En d'autres termes, une personne ayant été infectée par l'un des sous-types pourra développer une infection secondaire avec un autre sérotype, situation connue pour accroître le risque de développer des complications telles que des hémorragies. La cause de l'augmentation d'aire de répartition des quatre types de virus et de leurs vecteurs est multiple : l'augmentation explosive de la démographie dans ces régions amène de plus en plus de monde à être en contact avec les moustiques porteurs ; l'urbanisation souvent anarchique, des campagnes d'éradication contre les moustiques moins nombreux qu'auparavant offrent un terrain favorable à la multiplication du vecteur. Le virus de la Dengue est devenu un des rares virus capable d'une transmission interhumaine directe via le moustique.

Virus du Nil Occidental

Un exemple remarquable de l'émergence d'un virus dans un nouveau territoire est illustré par le virus de la fièvre du Nil Occidental (*West Nile Virus*), qui appartient à la même famille que le virus de la Dengue. En effet, cet agent s'est propagé depuis 1999 de manière fulgurante en Amérique du Nord avec comme point de départ la ville de New York, alors que sa présence n'était connue qu'en Afrique, au Moyen-Orient en Asie et en Europe (voir site internet CDC : www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm). Les oiseaux en sont le principal réservoir et sa transmission s'effectue à l'homme, aux chevaux et à d'autres animaux par l'intermédiaire des moustiques. La survie du virus n'est assurée que par le monde aviaire, l'homme ne constituant qu'un hôte accidentel. L'infection peut mener rarement à une encéphalite qui peut conduire au décès du patient. Aux Etats-Unis, la présence de ce virus est devenu un problème de santé publique et les dons de sang et d'organes subissent un contrôle systématique. Plusieurs hypothèses ont été avancées quant à la présence soudaine de ce virus sur le nouveau continent : importation directe par les transports aériens d'un moustique infecté ou d'un oiseau porteur du virus ou encore un oiseau migrateur égaré infecté. Issu de régions où le climat est plutôt doux et capable de survivre aux périodes hivernales, ce virus s'est singulièrement bien adapté au climat tempéré d'Amérique du Nord. Dès lors, tout laisse à penser que ce virus s'est établi pour le long terme sur ce continent.

Encéphalite à tiques

Autre virus de la famille des *Flavivirus*, celui-ci est transmis par des tiques au contraire du virus de la Dengue et du Nil Occidental qui sont transmis par des moustiques. Le réservoir se situe principalement parmi les rongeurs des forêts d'Europe centrale et d'Europe de l'Est. Une petite proportion des personnes infectées lors d'une morsure de tique développe une méningite ou une encéphalite. La mortalité est exceptionnelle mais les séquelles fréquentes. Depuis deux ans, on observe une recrudescence sérieuse des cas en Suisse. La maladie virtuellement inconnue en Suisse romande semble s'y propager depuis peu où une douzaine de cas ont été observés ces cinq dernières années. Si cette recrudescence est passagère ou reflète l'émergence d'une nouvelle épidémie, nul ne le sait en 2007.

Grippe aviaire

(Pour plus de détails, se référer à l'article «Le virus de la grippe aviaire sera-t-il humain ?» dans ce même numéro).

Jamais dans toute l'histoire, la surveillance d'un agent infectieux n'aura été aussi intense et coûteuse que celle de l'*Influenza A H5N1*. Actuellement cantonné au monde aviaire, avec des infections sporadiques chez l'homme (plus de 160 victimes), ce virus est un candidat sérieux pour une nouvelle pandémie.¹ Les oiseaux se transmettent l'agent infectieux surtout par l'intermédiaire des déjections et dans une moindre mesure par les voies aériennes (aérosol). Le taux de transmissions est élevé et le brassage génétique viral intense compte tenu de l'énorme réservoir aviaire dont les individus se côtoient par centaines et milliers dans les élevages et les zones de convergence des flux migratoires. Cette dynamique offre pour le virus de vastes possibilités de générer des variantes dont l'une d'elles pourrait avoir, un jour, le potentiel d'infecter l'homme de manière efficace ; d'ailleurs, le sérotype H5N1 compte actuellement plusieurs dizaines de souches. Pour l'heure, une haute dose virale et probablement une exposition répétée au virus est nécessaire pour déclencher une infection chez l'être humain. Il est impossible de dire précisément quel sera le niveau de virulence d'un tel virus ni le type de population cible s'il s'humanise. Toutefois, l'état actuel de préparation dans nos régions ainsi que les moyens de lutte et de prévention efficaces mis en place laissent à penser que la situation serait moins dramatique qu'en 1918. De plus, ces plans de lutte pourront de manière générale être utiles pour faire face à d'autres types de menaces microbiologiques. De multiples élevages européens, notamment en France en 2006, et plus récemment en février 2007 en Hongrie et en Grande-Bretagne ont été touchés par ce virus. En 2006, le premier oiseau suisse infecté par le virus H5N1 a été identifié au pied du Jet d'eau de Genève. Depuis 2006, plus de 21 cas humains confirmés ont été observés en Egypte, site touristique par excellence. Tout ceci illustre qu'aucun pays n'est à l'abri et qu'il est donc logique d'assurer l'existence d'un centre permettant le diagnostic de cas suspects ayant voyagés dans des régions à risque. Cette activité n'est pas triviale et nécessite un suivi permanent de l'évolution de l'épidémie, des contacts avec des réseaux spécialisés, et l'adaptation constante des techniques. Seul un centre spécialisé peut assurer cette activité.

Virus Chikungunya

Depuis la fin de l'année 2004, la presse fait écho de la propagation d'une épidémie dans l'Océan Indien due à un virus au nom pour le moins exotique : le Chikungunya. Ce nom signifie dans la langue bantoue «qui se recourbe» du fait de l'apparition d'arthralgies qui peuvent être très invalidantes et perdurer des mois, voire des années, une des conséquences liées à l'infection virale. Les signes cliniques précoces sont comparables à la fièvre de la Dengue, qui devrait être incluse dans le diagnostic différentiel puisque les zones d'endémie se recoupent souvent pour ces deux virus. Le virus Chikungunya appartient à la famille des *Togaviridae* et se transmet par l'intermédiaire des moustiques, les primates ou l'homme servant de réservoir selon la situation géographique et les conditions. Les moustiques

vecteurs appartiennent principalement aux genres *Aedes aegypti* et *A. albopictus*. Ce dernier est aussi présent au sud de l'Europe. Etant donné le nombre considérable de personnes infectées de retour de voyage, il ne paraît pas utopique de penser que ces régions puissent devenir des réservoirs potentiels d'endémies. Dans le passé, des épidémies relativement limitées ont déjà été recensées en Afrique et en Asie, mais l'épisode actuel est sans précédent. Les premiers cas ont été détectés semblerait-il aux Comores, la Réunion et les îles environnantes, puis l'épidémie s'est étendue à Madagascar, l'Inde et plus récemment au Sri Lanka.² On estime à plusieurs millions le nombre de personnes déjà touchées par cette épidémie. Selon les investigations faites, la souche originelle provient d'Afrique de l'Est. Actuellement, il n'existe aucune thérapie antivirale ou de vaccin efficace contre ce virus, le contrôle du vecteur apparaît dès lors comme le seul moyen de limiter la transmission.

La plupart de ces virus font un épisode virémique relativement court, de l'ordre de quelques jours. Les personnes de retour de voyage se présentent la plupart du temps chez leur médecin traitant ou à l'hôpital après cette phase avec le plus souvent des douleurs articulaires et un état de type grippal. Le diagnostic est basé sur la recherche d'anticorps spécifiques de type IgM, test disponible à ce jour seulement dans des laboratoires spécialisés.

CAS PARTICULIER DES VIRUS DITS DE CLASSE 4

Les virus de classe 4 sont des pathogènes qui demandent un niveau de sécurité maximal pour leurs manipulations ainsi qu'une législation extrêmement stricte. Moins d'une dizaine de laboratoires dans le monde remplissent les conditions draconiennes de sécurité nécessaires pour procéder au diagnostic d'un patient, pour étudier ces agents ou pour développer des tests diagnostiques. Ces règles strictes sont compréhensibles, sachant que pour pouvoir réaliser ces deux dernières activités par exemple, ces virus doivent être multipliés à des millions d'exemplaires à l'aide de cellules en culture ou d'animaux, avec tous les risques potentiels que cela comporte. La majorité de ces laboratoires habilités se trouvent aux Etats-Unis, mais plus près de chez nous, le Bernhard Nocht Institute à Hambourg ou le laboratoire P4 de l'INSERM à Lyon sont aussi actifs dans ces domaines.

Au niveau Suisse, il se trouve depuis peu aux Hôpitaux universitaires de Genève un laboratoire P4D («D» pour diagnostic) intégré dans le Laboratoire central de virologie. Ce laboratoire est un local de type P3 amélioré dans lequel prend place un isolateur permettant à l'intérieur de ce dernier d'atteindre le niveau de sécurité 4. Ce laboratoire a été conçu dans le but de pouvoir diagnostiquer des patients suspects de fièvres hémorragiques de type fièvre de Lassa, ou infectés par d'autres virus dangereux.

Les principaux agents de classe 4 sont des virus générant soit des fièvres hémorragiques, soit des virus à haut pouvoir de dissémination et à haut taux de mortalité comme par exemple le virus de la variole.

Quels virus de cette catégorie pourraient être importés en Europe et donc potentiellement aussi en Suisse? A priori tous, car la mobilité d'une région du monde à l'autre

est en constante augmentation, y compris dans des zones autrefois difficilement accessibles. Cependant, les statistiques de l'OMS montrent que le virus de Lassa et dans une moindre mesure le virus de Crimée-Congo sont en tête de liste.

Au sein des virus de classe 4, le virus Ebola plus que tous les autres a défrayé la chronique plusieurs fois ces dernières décennies suite aux différentes épidémies humaines ayant sévi dans les forêts d'Afrique équatoriale, principalement au Gabon, au Congo et au Soudan.³ Ce virus est certainement l'agent infectieux le plus redoutable au monde en 2007 puisque le taux de mortalité avoisine les 80%. Après une période d'incubation d'environ une semaine, les patients succombent à cette fièvre hémorragique en quelques jours. Cependant, le virus Ebola n'est certainement pas un candidat sérieux au déclenchement d'une épidémie à très large échelle ou «une pandémie». En effet, le fait que ce virus se transmette très difficilement par voies aériennes et soit associé à une mortalité très rapide et très élevée ne favorise en aucun cas les opportunités de transmission et seules les personnes en proche contact avec les différentes sécrétions des malades se trouvent à risque d'acquies l'infection. Durant chaque épidémie d'Ebola, des carcasses de gorilles et de chimpanzés ont été retrouvées dans les forêts avoisinant les villages touchés. Pourtant ces animaux ne sont pas le réservoir naturel de ce virus. Il reste pour l'heure inconnu, bien que les chauves-souris, qui sont vecteurs de passablement d'autres virus, soient des candidats potentiels puisque des séquences génétiques du virus ont été trouvées dans certaines d'entre elles.⁴ Face à la difficulté de trouver ce réservoir, ce qui est une première pour des virus pouvant infecter l'homme, certaines études ont également été entreprises pour rechercher l'agent viral dans le domaine végétal. En quelques années, plus de 5000 gorilles ont déjà succombés à une large épidémie sévissant principalement au Congo.⁵ Bien que chez l'homme aucun cas d'infection avec ce virus n'ait été recensé depuis 2004, le risque qu'une nouvelle épidémie se déclare à nouveau reste très probable.

Comme mentionné ci-dessus, le virus de classe 4 le plus à même d'être importé en Europe et en Suisse est le virus de Lassa relativement prévalent en Afrique de l'Ouest. En effet, plusieurs cas avérés de fièvre de Lassa ont déjà été diagnostiqués sur des patients de retour de voyage.⁶ On estime que ce virus infecte annuellement environ 200 000 personnes en Afrique dont 20% développent des symptômes et approximativement 5000 personnes succombent à cette infection.⁷ Le réservoir et vecteur du virus est un rongeur du genre *Mastomys* qui est largement répandu dans ces régions. La transmission se fait essentiellement par contact direct avec l'animal ou ses déjections ou encore par l'intermédiaire des fluides corporels du patient infecté. Il n'y a actuellement pas de vaccin contre ce virus, mais certains groupes de recherche y travaillent.⁸

Le virus de Crimée-Congo est assez méconnu mais il est pourtant décrit dans plus de 30 pays d'Afrique, d'Asie, du Moyen-Orient et d'Europe du Sud-Est. Cette distribution suit globalement celle des tiques du genre *Hyalomma* qui est le principal vecteur de cette infection de type fièvre hémorragique. La transmission peut survenir lorsqu'une

personne est piquée par une tique, est en contact avec du sang ou des tissus d'animaux d'élevage infectés (abattoir) ou en contact avec un patient virémique.⁹ En 2006, une claire recrudescence des cas a été mise en lumière en Turquie par rapport aux années précédentes, suggérant une augmentation de l'activité du virus dans ces régions.¹⁰

Les méthodes diagnostiques pour ces virus sont essentiellement basées sur la détection du génome viral par les techniques de PCR ou par sérologie. Cependant, la grande variabilité génétique ainsi que l'important pouvoir évolutif de certains d'entre eux implique une adaptation constante de ces méthodes.

Implications pratiques

- Dans un monde où le voyage est de plus en plus fréquent et où la découverte de nouveaux virus a lieu chaque année, le présent article a pour but de renseigner le praticien de manière synthétique sur les épidémies virales dites émergentes ou associées à des virus dangereux.
- Cet article permet aussi aux acteurs de la santé d'être informés qu'il existe depuis peu à Genève un centre de référence à même d'assurer une capacité diagnostique minimale pour les virus de classe 4

Bibliographie

- 1 ** Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:591-600.
- 2 Schuffenecker I, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006;3:e263. Epub 2006 May 23.
- 3 ** Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, et al. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect* 2005;7:1005-14.
- 4 Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005;438:575-6.
- 5 Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, et al. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science* 2006;314:1564.
- 6 * Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003;57:61-87.
- 7 Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Lassa fever vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:189-97.
- 8 Geisbert TW, Jones S, Fritz EA, et al. Development of a new vaccine for the prevention of Lassa fever. *PLoS Med* 2005;2:e183. Epub 2005 Jun 28.
- 9 Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
- 10 Increase in cases of Crimean-Congo haemorrhagic fever, Turkey, 2006. *Euro Surveill* 2006;11:E060720.2. No abstract available.

* à lire

** à lire absolument