

UNIVERSITE MOHAMED V –SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT-

ANNEE : 2014

THESE N°:07

FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES :

MYTHE OU REALITE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

Mr Redouane FADIL

Né 12/04/1987 à Oujda

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

Mots clés : Ebola, lassa, Marburg, Dengue, fièvre de Crimée Congo, fièvre hémorragique avec syndrome rénale, fièvre de vallée de Rift.

JURY

Mr. M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S .EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie Clinique

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 31

صَبَّحَهُ بِرَبِّهِ الْعَظِيمِ



17 JUN 2013

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. BENSOU DA Mohamed | Anatomie |
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| Pr. LAHBABI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

| | |
|----------------------------------|------------------|
| Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif
Novembre et Décembre 1985

Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive,
Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

| | |
|---------------------------|-------------------------|
| Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. KADDOURI Nouredine | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

| | |
|-----------------------|--------------------------|
| Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| Pr. LAZRAK Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |

Décembre 2002

| | |
|--------------------------------------|---|
| Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| Pr. IKEN Ali | Urologie |
| Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |

Janvier 2004

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |

Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. TOUATI Zakia

Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik

Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra

Rhumatologie

Pr. AZENDOUR Hicham*

Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes

Anatomie

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed*

Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Traumatologie orthopédique

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*

Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Chirurgie Générale

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid*

Médecine interne

Pr. FATHI Khalid

Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna *

Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal

Gastro-entérologie

Pr. KABIRI Meryem

Pédiatrie

Pr. KADI Said *

Traumatologie orthopédique

Pr. KARBOUBI Lamya

Pédiatrie

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Microbiologie

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MESKINI Toufik

Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Hématologie biologique

Pr. MSSROURI Rahal

Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade

Radiologie

Pr. OUKERRAJ Latifa

Cardiologie

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pneumo-phtisiologie

Pr. ZOUHAIR Said*

Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOU MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

****Enseignants Militaires***

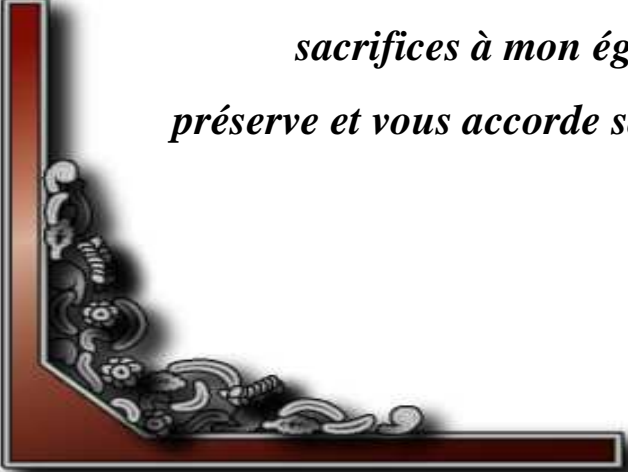
DEDICACES





A MES TRÈS CHERS PARENTS
AMANJ ZAKJA FADJI ABDELKADER

*Sans lesquels je ne serais être ce que je suis aujourd'hui,
à vous tout mon amour, ma gratitude, et mon profond respect,
je ne serais vous récompenser pour tout ce que vous avez
fait à ce jour. Que DIEU m'aide et me soutien pour
vous rendre « hommage » du grand et du petit de vos
sacrifices à mon égard. Que DIEU vous
préserve et vous accorde santé, bonheur et longue vie.*






A MES CHERS FRERES :

HANANE, MOHAMMED ET KARJM

A TOUTE LA FAMILLE FADJI

A TOUTE LA FAMILLE AMANJ



A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate, ornate scrollwork and floral patterns in the inner corner.


***A TOUT LES AMJS PHARMACIENS DE LA
PROMOTION DE 2007 / 2008 DE LA FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT.***

A decorative corner ornament in the bottom left corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate, ornate scrollwork and floral patterns in the inner corner.

***A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE A ELABORE CE
TRAVAIL***

REMERCEMENTS



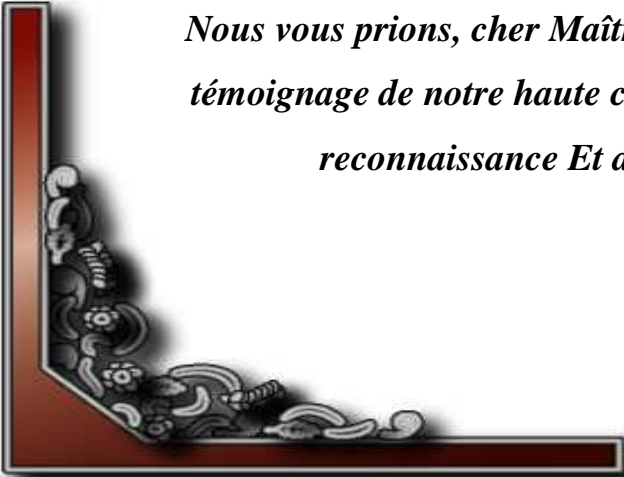


**A NOTRE
MAITRE PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur M. ZOUHDJ
Professeur de microbiologie**

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury
de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et
La spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger
Ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, D'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance Et de notre sincère respect.*





A NOTRE

MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE


Madame le Professeur S. EL HAMZAOUJ

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait
L'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun
effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce
travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions
favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité
Dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toute
Circonstances.*



*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression
de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.*



A NOTRE

MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le Professeur S. TELLAL

Professeur de Biochimie clinique

C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi

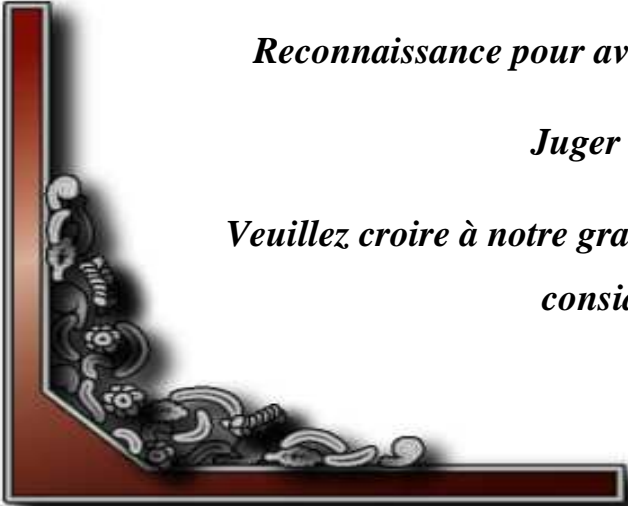
Le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde

Reconnaissance pour avoir aimablement accepté de

Juger ce travail

***Veillez croire à notre gratitude et à notre respectueuse
considération.***





A NOTRE

MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le Professeur N. MESSAOUDJ

Professeur d'hématologie

C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi

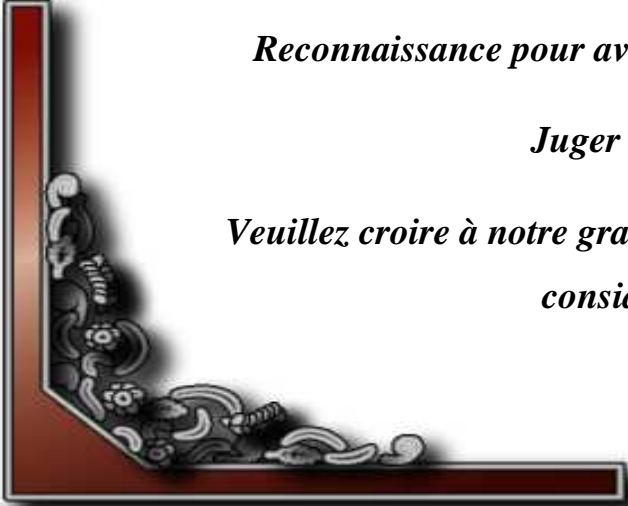
Le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde

Reconnaissance pour avoir aimablement accepté de

Juger ce travail

*Veillez croire à notre gratitude et à notre respectueuse
considération.*



LISTE DES FIGURES

| Figure N° | Titre | N° |
|--------------|--|-----------|
| 1 | carte représentant les zones d'endémicités et les cas reportés de FHV | 2 |
| 2 | <i>Flavivirus</i> : organisation structurale du virion | 7 |
| 3 | Cycle réplcatif des <i>Flavivirus</i> dans la cellule hôte | 9 |
| 4 | Organisation structurale des <i>Bunyaviridae</i> | 12 |
| 5 | Transcription et réplication du génome des <i>Bunyaviridae</i> (génome négatif (A), génome ambisens (B)) | 16 |
| 6 | Résumé des étapes de réplication des <i>Bunyaviridae</i> dans la cellule hôte | 18 |
| 7 | Organisation des particules (A) et du génome (B) des Arénavirus. | 20 |
| 8 | Entrée de LASV dans la cellule cible, transport dans les endosomes tardifs puis libération du génome viral dans le cytoplasme | 23 |
| 9 | Schéma de la transcription et réplication du segment S du génome viral | 24 |
| 10 | Bourgeonnement des particules virales. | 25 |
| 11 | A. Première photographie d'EBOV dans une culture cellulaire obtenue par microscopie électronique en 1976 (Murphy FA, CDC). Organisation des particules virales (B) et du génome (C) d'EBOV | 28 |
| 12 A | Répartition des épidémies à virus <i>Ebola et Marburg</i> | 33 |
| 12 B | Répartition des épidémies à virus <i>Ebola et Marburg</i> | 34 |
| 13 | Epidémies et séroprévalence du virus <i>Lassa</i> en Afrique de l'Ouest jusqu'en 2007 | 35 |
| 14 | Dengue grave : les facteurs de risque | 40 |
| 15 | Principaux évènements physiopathologiques de la fièvre jaune | 41 |
| 16 | nécroses hépatiques et Décoloration du parenchyme (<i>collection département EMVT du CIRAD</i>) | 43 |
| 17 | image d'une néphrite interstitielle aigue | 46 |
| 18 | Représentation schématique de la chronologie de l'infection par les virus <i>Ebola et Marburg</i> à partir de l'épithélium cutané, et des principaux mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'infection | 49 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 19 | Classification de la dengue et niveaux de gravité | 55 |
| 20 | Les différentes formes cliniques de la FVR | 60 |
| 21 | Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par <i>DENV</i> . Cas d'une infection primaire | 71 |
| 22 | Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par <i>DENV</i> . Cas d'une infection secondaire par un sérotype viral hétérologue | 72 |

LISTE DES TABLEAUX

| Tableau N° | Titre | N° |
|-----------------------|--|-----------|
| I | <i>Bunyaviridae</i> : protéines virales | 13 |
| II | les différentes fièvres hémorragiques virales, leurs agents pathogènes, leurs vecteurs et réservoirs ainsi que la répartition géographique | 31 |
| III | principales épidémies de fièvres hémorragiques dans le monde depuis 1996 | 36 |
| IV | Paramètres immunologiques de la fièvre de Lassa dans un modèle primate non humain en fonction de l'issue de la maladie | 52 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ARNm : Acide Ribonucleique messagers

AC : Anticorps

AINS : les anti-inflammatoires non stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférases

ARNsb : acide ribonucleique simple brin

ASAT : Aspartate aminotransférases

AZT : Azidothymidine

BEBOV : Bundibugyo virus

C : capsid

CDC : centre pour le contrôle et la prévention des maladies

CD 4 et 8 : cluster de differenciation 4 et 8

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CIEBOV : Côte *d'Ivoire* Ebola virus

CPK : créatinine phosphokinase

DENV : virus de la dengue

DF : dengue classique

DH : dengue hémorragique

dsRNA PKR : double stranded ribonucleic acid protéine kinase dépendante

DSS : dengue avec syndrome de choc

α -DG : α -dystroglycane

EBOV: Ebolavirus

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FC : fixation du complément

FH : fièvres hémorragiques

FHCC : fièvre hémorragique de Crimée Congo

FHSR : fièvre hémorragique avec syndrome rénale

FHVE : fièvre hémorragique virale d'Ebola

FHV : fièvres hémorragiques virales

FVR : fièvre de la Vallée du Rift

GP : glycoprotéine

GPC : précurseur de la glycoprotéine

GTP : guanosine triphosphate

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HIA : l'inhibition de l'hémagglutination

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HLA : human leukocyte antigen

IC T : immunochromatographie

IFI : l'immunofluorescence indirecte

Ig : immunoglobuline

IL : interleukin

INF: interféron

IP-10: interféron inducible protéine 10

IRF : facteur de régulation de l'interféron

I-TAC : Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant

JUNV: virus Junin

LASV: Lassa virus

LCMV : virus de la chorioméningite lymphocytaire

LDH : lactate déshydrogénase

LT : lymphocytes T

MARV : virus marburg

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MOF: multiple organ failure

MVB: multivesicular bodies

NC : nucléocapside

NE : *Nephropathia epidemica*

NK : natural killer

NP: nucléoprotéine

NS : non structurale

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNH : primates non humains

prM : pré-membrane

PSM : postes de sécurité microbiologique

RC : République du Congo

RER : reticulum endoplasmique rugueux

RDC : République Démocratique du Congo

RNC : région non codante

RNP : ribonucléoprotéines

RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction

RT-LAMP : Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay

SEBOV : virus Ebola du Soudan

SIRS : sepsis inflammatory response syndrome

TF : facteur tissulaire

TNF: tumor necrosis factor

VFVR : virus de la fièvre de vallée de rift

VLP: virus like particul

VP : protéine du virion

ZEBOV : virus *Ebola du Zaire*

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| I : INTRODUCTION | 1 |
| II : HISTORIQUE | 3 |
| III : EPIDEMIOLOGIE | 6 |
| III-1:Flaviviridae | 6 |
| III-1-1 : Structure physico-chimique et génome..... | 6 |
| III-1-2 : Cycle viral | 8 |
| III-2 :Bunyaviridae..... | 11 |
| III-2-1 : Structure physico-chimique et génome..... | 12 |
| III-2-2 : Cycle viral | 14 |
| III-3:Arenaviridae..... | 19 |
| III-3-1 : Structure physico-chimique et génome..... | 19 |
| III-3-2 : Cycle viral | 21 |
| III-3-2-1 : Entrée du virus dans la cellule..... | 21 |
| III-3-2-2 : Transcription et réplication virale | 23 |
| III-3-2-3 : Bourgeonnement..... | 25 |
| III-4: Filoviridae | 25 |
| III-4-1 : Structure physico-chimique et génome..... | 26 |
| III-4-1-1 : Les protéines des Ebolavirus et leurs Fonctions..... | 26 |
| -Le complexe RNP | 26 |
| -Les protéines de matrice VP40 et VP24 | 28 |

| | |
|--|-----------|
| -La GP..... | 29 |
| III-4-2 : Cycle viral | 30 |
| IV : PHYSIOPATHOLOGIE | 37 |
| IV-1 : La dengue | 37 |
| IV-1-1 : Rôle de la réponse immunitaire | 37 |
| IV-1-1-1 : L'immunité humorale | 37 |
| IV-1-1-2 : L'immunité cellulaire | 38 |
| IV-1-2 : Virulence de la souche virale..... | 38 |
| IV-1-3 : Susceptibilité de l'hôte..... | 39 |
| IV-2 : La fièvre jaune | 40 |
| IV-3 : La fièvre de la Vallée du Rift (FVR)..... | 42 |
| IV-4 : La fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC | 43 |
| IV-5 : La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR..... | 44 |
| IV-6 : Virus Ebola(EBOV) et virus Marburg(MARV | 47 |
| IV-7 : Lassa virus | 49 |
| V : CLINIQUE..... | 52 |
| V-1 : La dengue..... | 52 |
| V-2 : La fièvre jaune | 56 |
| V-3 : La fièvre de la Vallée du Rift(FVR)..... | 57 |
| V-4 : La fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC | 60 |
| V-5 : La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR)..... | 61 |
| V-6 : Virus d'Ebola(EBOV) et Marburg(MARV)..... | 64 |

| | |
|---|-----------|
| V-7 : Virus lassa..... | 65 |
| VI : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE..... | 66 |
| VI-1 : Techniques directes | 67 |
| VI--1 : Mise en évidence de l'agent infectieux et microscopie... | 67 |
| VI-1-2 : Mise en évidence d'une partie de l'agent pathogène (antigène) | 67 |
| VI-1-3 : Détection du génome par amplification génique | 68 |
| VI-2 : Techniques indirectes | 69 |
| VII : TRAITEMENT | 72 |
| VII-1 : Virus lassa..... | 73 |
| VII-1-1 : La ribavirine..... | 73 |
| VII-1-2 : Autres analogues de nucléosides | 74 |
| ~ VII-1-3 : Recherche de nouveaux traitements | 75 |
| VII-2 : Virus d'Ebola et Marburg | 76 |
| VII-3 : La dengue | 77 |
| VII-4 : La fièvre jaune..... | 78 |
| VII-5 : La fièvre hémorragique de Crimée Congo..... | 79 |
| VII-6 : La fièvre de la vallée du Rift..... | 79 |
| VII-7 : La fièvre hémorragique avec syndrome rénal..... | 80 |
| VIII : PREVENTION | 80 |
| VIII-1 : Conduite à tenir devant un cas de FHV | 80 |
| VIII-2 : Prophylaxie | 81 |

| | |
|---|-----------|
| VIII-2-1 : Les vaccins | 81 |
| VIII-2-2 : Les mesures de protection : elles diffèrent selon l'épidémiologie des FHV | 81 |
| VIII-3 : Conduite à tenir devant une épidémie de FHV nosocomiale : l'exemple de la FHVE..... | 81 |
| VIII-3-1 : Rappel du déroulement d'une épidémie de FHV nosocomiale | 81 |
| VIII-3-1-1 : Prise en charge des cas | 82 |
| -Définition des cas : 3 types de cas..... | 82 |
| VIII-3-1-2 : Prise en charge des cas suspects ou probables | 82 |
| VIII-3-1-3 : Prise en charge des contacts | 83 |
| VIII-3-1-4 : Prise en charge des malades au Centre d'isolement..... | 83 |
| VIII-3-1-5 : Prise en charge des déchets..... | 84 |
| VIII-3-1-6 : Prise en charge des cadavres..... | 84 |
| VIII-3-1-7 : Prise en charge des convalescents | 84 |
| VIII-3-1-8 : Prise en charge en cas d'exposition accidentelle | 84 |
| IX : CONCLUSION | 85 |
| RESUME | |
| BIBLIOGRAPHIE | |

I.INTRODUCTION

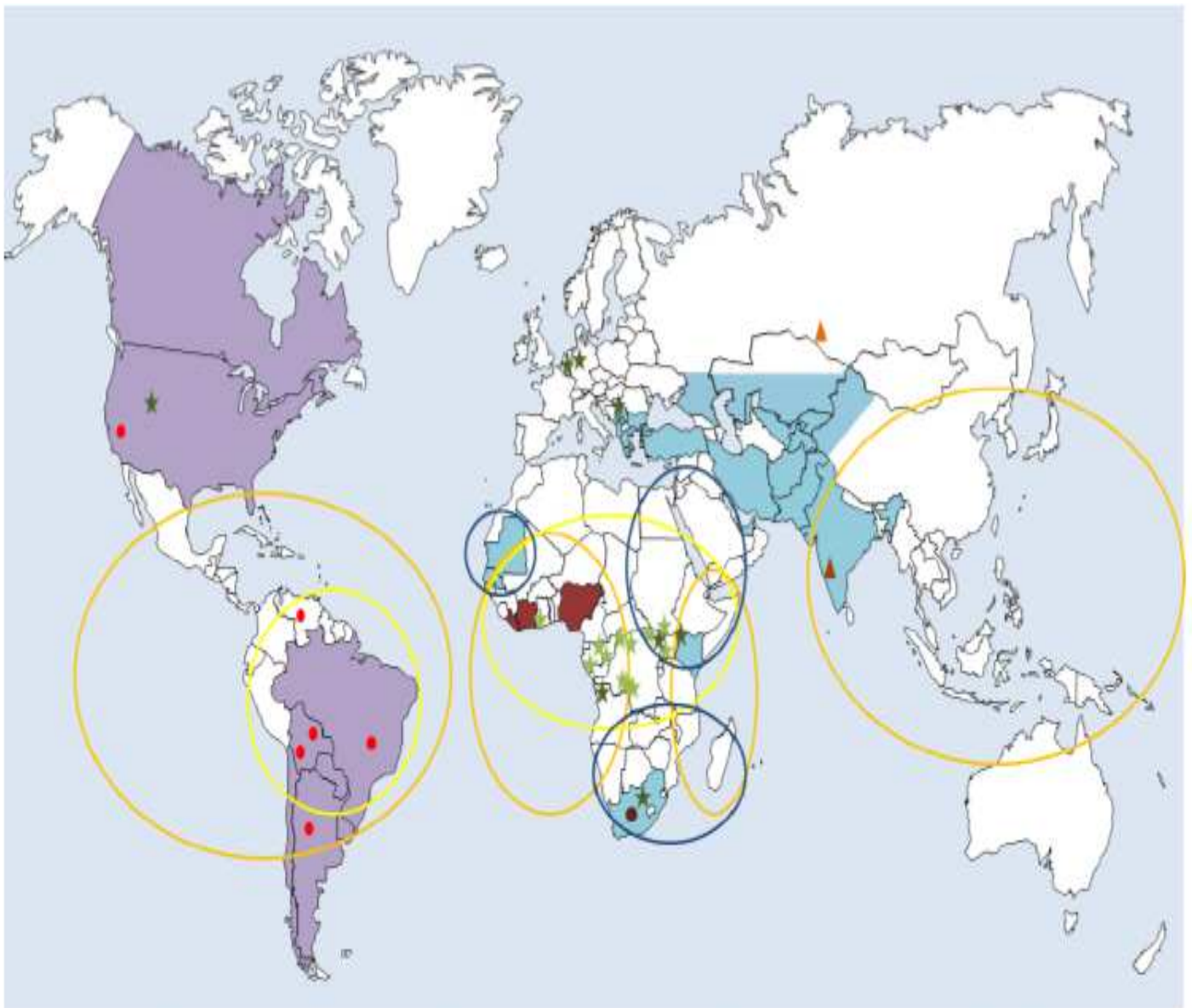
Les fièvres hémorragiques virales (FHV) regroupent des maladies ayant des symptômes communs. Les premiers signes cliniques sont peu spécifiques à titre de fièvre, maux de tête, douleurs, et fatigue. Les FHV sont ensuite caractérisées par l'apparition de signes hémorragiques internes ou externes qui peuvent être modérés ou sévères. La mort est la conséquence d'une atteinte multi-organique et d'un choc hypoxique, hypotensif et hypovolémique. Les virus responsables de FHV appartiennent à quatre familles différentes : *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Arénaviridae* et *Filoviridae*. Une cinquième famille, les *Rhabdoviridae* et notamment le virus Bas-Congo est dorénavant à prendre en compte dans ce groupe de par son implication dans une FHV, qui a récemment émergé en République Démocratique du Congo (RDC) [1]. Bien que les pathologies associées soient similaires, ces virus ont des localisations géographiques, des modes de transmission et des réservoirs différents [2]. Les zones d'endémicité et les cas reportés de FHV sont indiqués sur la carte en figure 1.

Les FHV demeurent encore d'actualités. Des virus comme *Ebola* et *Marburg* ont la réputation d'être excessivement contagieux et mortels puisqu'ils sont responsables de 1800 décès parmi les 2400 cas liés à la famille des *filoviridae*.

Les traitements antiviraux restent très limités et les vaccins ne sont disponibles que pour certaines espèces.[3]

Les objectifs de notre travail sont :

- ✓ Déterminer les principaux virus incriminés dans les FHV.
- ✓ Étudier l'épidémiologie des FHV au Maroc et dans le monde.
- ✓ Penser à diagnostiqué en urgence une FHV.
- ✓ Etre capable d'appliquer correctement les mesures préventives.



- | | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Bunyviridae | Flaviviridae | Arénaviridae | Filoviridae |
| ■ Hantavirus (FH à syndrome pulmonaire) | ○ virus de la fièvre jaune | ■ LASV | ★ EBOV, SUDV, TAFV et |
| ■ Virus de la FH de Crimée-Congo | ○ virus de la dengue | ● virus Lujo | ★ BDBV |
| ○ Virus de la fièvre de la vallée du Rift | ▲ virus de la FH d'Omsk | ● virus des FH sud-américaine | ★ virus Marburg |
| | ▲ virus de la forêt de Kyasanur | | |

Carte représentant les zones d'endémicités et les cas reportés de FH virales.

Figure 1 : carte représentant les zones d'endémicités et les cas reportés de FHV [4]

II. HISTORIQUE

Les tableaux cliniques s'accompagnant d'hémorragies parfois majeures sont connus depuis la plus haute antiquité. On savait que les grandes épidémies de peste s'accompagnaient d'un grand nombre de décès par hémorragies. On connaissait les évolutions hémorragiques de certains syndromes, sans doute infectieux car accompagnés de fièvre, graves, reconnaissables par des praticiens exercés, même si on n'en connaissait pas encore clairement les agents tel que paludisme, septicémies, hépatites graves. On avait identifié des syndromes hémorragiques post accouchements ou post abortum, associés à *Clostridium perfringens*. On connaissait aussi le rôle délétère de certains végétaux et des venins des serpents, tant en Afrique qu'en Asie, générant des troubles de type neurologiques, mais aussi des diathèses hémorragiques.

Il a cependant fallu attendre le début du vingtième siècle pour que les virus soient intégrés au registre des étiologies à l'origine de syndromes hémorragiques accompagnés de fièvre, venant ainsi compléter les causes bactériennes, parasitaires, ou encore métaboliques.

On distingue :

1) *Les Flaviviridae*

Ce sont des *arbovirus* (« Arthropode borne virus » : le virus est porté par des arthropodes). Parmi eux, le virus de la fièvre jaune qui n'a été isolé qu'au début du XXème siècle (1927) alors que la maladie avait été décrite dès le XVIIème siècle. Le virus *amaril* sévit en Afrique, du Sénégal au Kenya, et en Amérique du Sud, il est hébergé par les moustiques.

Le virus de *la dengue*, également transmis par des moustiques, est endémique dans tous les pays tropicaux. La maladie comporte une forme hémorragique mortelle qui a été décrite pour la première fois aux Philippines en 1954 [5].

D'autres *Flaviviridae* sont responsables de cas sporadiques de fièvre hémorragique (FH) comme le virus de la FH d'*Omsk* en Sibérie occidentale et le virus de *la forêt de Kyasanur* en Asie du sud, tous les deux transmis par des tiques [6].

2) *Les Bunyaviridae*

Parmi eux, le virus de la fièvre hémorragique de *Crimée-Congo (FHCC)*, il est hébergé par des tiques et sévit en Afrique, Europe, Asie et plus particulièrement en Iran, dans le sud de la Russie, dans certains pays des Balkans et en Turquie [7]. Les symptômes ont été décrits pendant la seconde guerre mondiale chez des militaires en Crimée et le virus a été isolé en 1956 chez un patient au Congo.

Le virus de la fièvre de *la vallée du Rift* a été découvert en 1930. Il est transmis par les moustiques en Afrique de l'Est de l'Égypte à Madagascar mais aussi en Mauritanie et dans certains pays du Moyen-Orient. Il touche aussi bien les ruminants que les hommes. Dans la majorité des cas, l'Homme infecté ne développe qu'un syndrome fébrile, mais la maladie peut progresser chez certains patients vers une FH avec des atteintes neurologiques et une cécité [8].

Les Hantavirus a type de Hantaan, Puumala, Séoul, Dobrava, Sin Nombre, Andes sont les seuls virus de la famille des *Bunyaviridae* transmis par les rongeurs. Ils sont responsables d'une FH à syndrome rénal ou pulmonaire dans les zones tempérées [9]. Le virus *Sin Nombre*, mis en cause pendant l'été 2012 dans le parc naturel de Yosemite aux États-Unis, cause une FH à syndrome pulmonaire avec une mortalité de 30%.

3) *Les Arénaviridae*

La famille des *Arénaviridae* est composée d'un unique genre *Arénavirus* qui renferme 22 espèces [10]. Tous les *Arénavirus* ont principalement comme réservoir des rongeurs.

On compte actuellement huit *Arénavirus* responsables de FH. Ils ont été classés par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) comme des pathogènes de catégorie A, dont la manipulation requiert un confinement de sécurité de niveau 4. Le virus *Lassa* (*LASV*) a été isolé en 1969 et est endémique en Afrique de l'Ouest. Le virus *Lujo* a été récemment découvert dans un hôpital d'Afrique du Sud chez un patient ayant séjourné en Zambie. Ce dernier a ensuite transmis le virus à quatre autres personnes par voie nosocomiale [11-12]. En Amérique Latine sévissent les virus *Junin* (*JUNV*), *Machupo*, *Guanarito*, *Sabia* et *Chapare* qui causent une FH avec un taux de mortalité élevé d'environ 25 %. *JUNV* a été isolé en 1958 en Argentine [13]. Le virus *Machupo* a été décrit en 1962 à l'est de la Bolivie [14]. Le virus *Guanarito* a été découvert au Vénézuéla lors d'une épidémie en septembre 1989 [15]. Le virus *Sabia* a été découvert chez un patient mort de FH en 1990 à São Paulo au Brésil [16]. Quelques cas de FH dans une région rurale près de Cochabamba en Bolivie de décembre 2003 à janvier 2004 ont permis de mettre en évidence le virus *Chapare* [17]. Enfin, en 2000, le virus *Whitewater Arroyo* a été associé à trois cas fatals en Californie [18].

Les *Arénavirus* ne sont pas tous associés à une FH. Le virus de la *chorioméningite lymphocytaire* (*LCMV*), par exemple, est responsable de méningites aseptiques et/ou d'encéphalites et d'atteintes cérébrales congénitales. C'est le prototype de la famille des *Arénaviridae*, il a été découvert en 1933 après des passages en série chez le singe d'échantillons humains provenant d'un patient mort d'une encéphalite [19].

4) *Les Filoviridae*

Parmi les *Filoviridae*, les virus *Ebola et Marburg* sont responsables de FH avec des taux de mortalité très élevés. Ils ont pour origine des pays d'Afrique centrale. *Les Filoviridae* se transmettent vraisemblablement par un réservoir unique : les chauves-souris. Le virus *Marburg* a émergé en 1967 en Allemagne suite à l'infection d'agents de laboratoire qui travaillaient sur des singes importés d'Ouganda [20]. Le virus *Ebola* a été détecté en 1976 lors d'épidémies au Soudan et en République du Congo (ex-Zaïre) [21, 22].

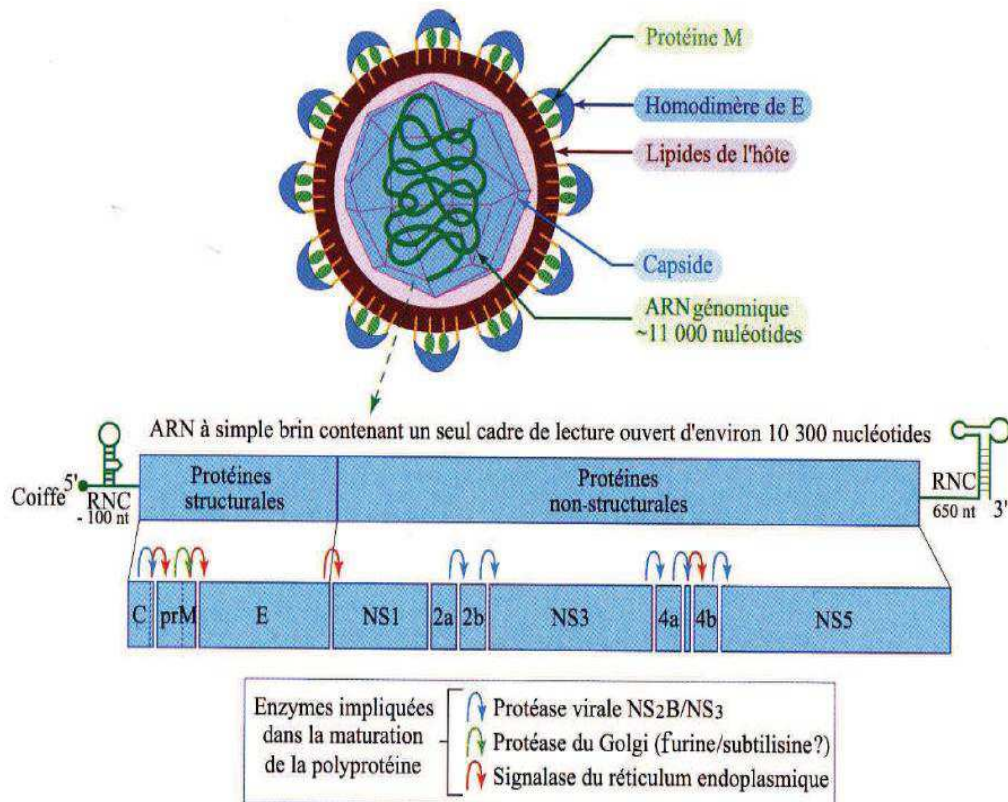
III. EPIDEMIOLOGIE

Les fièvres hémorragiques sévissent encore dans les zones intertropicales du globe, elles sont liées aux familles virales suivantes :

III-1 *Flaviviridae*

Ce sont des arbovirus qui comportent le genre *flavivirus* contenant le virus *amaril*, le virus de la dengue et le virus d'Omsk. Les deux *flavivirus* auxquels nous nous intéresserons ici sont le virus de la *dengue* et le virus *amaril*.

III-1-1 Structure physico-chimique et génome



D'après Huraux *et al*, Traité de virologie Médicale, ESTEM, Paris, 2003

Figure 2. *Flavivirus* : organisation structurale du virion [23]

En haut, représentation schématique du *flavivirus* avec des protéines de l'enveloppe M et E et la nucléocapside contenant l'ARN génomique à simple brin(ARNsb). En bas positionnement des protéines virales sur l'ARN génomique : RNC région non codante : les sites de clivages sur la polyprotéine virales reconnus par les protéases virales et cellulaires sont indiqués par des flèches.

Les *Flavivirus* sont des virus enveloppés de 40 à 60 nm de diamètre.

L'infectiosité des particules virales est rapidement inactivée par la chaleur (30 minutes à 56°C), les radiations dans l'ultraviolet et les détergents lipidiques. Leur génome est composé d'un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 11 kb (figure 3). L'extrémité 5' de celui-ci possède une coiffe de type-1 et l'extrémité 3' est dépourvue de séquence polyadénylée. Son unique cadre de lecture, flanqué de deux régions non codantes à ses extrémités 5' et 3', code pour une polyprotéine clivée co- et post-traductionnellement en protéines structurales et non structurales par des protéases d'origine virale ou cellulaire [24].

Ce clivage donne naissance à trois protéines structurales (capside (C), pré-membrane (prM), enveloppe (E)); et sept protéines non-structurales (NS1, NS2a et b, NS3, NS4a et NS4b, NS5) [25].

La protéine E, composant majeur à la surface du virion, est composée de trois domaines et d'une région d'ancrage transmembranaire assemblés en dimère. Elle change de conformation pour fusionner avec la membrane de la cellule hôte et celle des endosomes initiée par l'acidification du pH. Cette protéine est très étudiée car elle joue un rôle dominant dans l'interaction avec les cellules de l'hôte et du vecteur, la fusion des membranes virales et cellulaires, la génération d'anticorps neutralisants et l'induction d'une réponse immune protectrice [26].

La réplication de l'ARN est assurée chez l'hôte vertébré et le moustique vecteur par un complexe répliatif viral NS1, NS2A, NS3, NS4A et NS5, la protéine NS5 ayant une activité ARN polymérase ARN-dépendante [25].

III-1-2 Cycle viral

La réplication des *Flavivirus* se déroule dans le cytoplasme, en association étroite avec les membranes intracellulaires (figure 3). En général, les premières

synthèses virales sont détectées une dizaine d'heures après le début de l'infection et la production des particules virales est maximale après 24 heures. Les effets cytopathiques comme la nécrose, l'apoptose et la formation de polycaryons peuvent survenir après 40 heures d'infection.

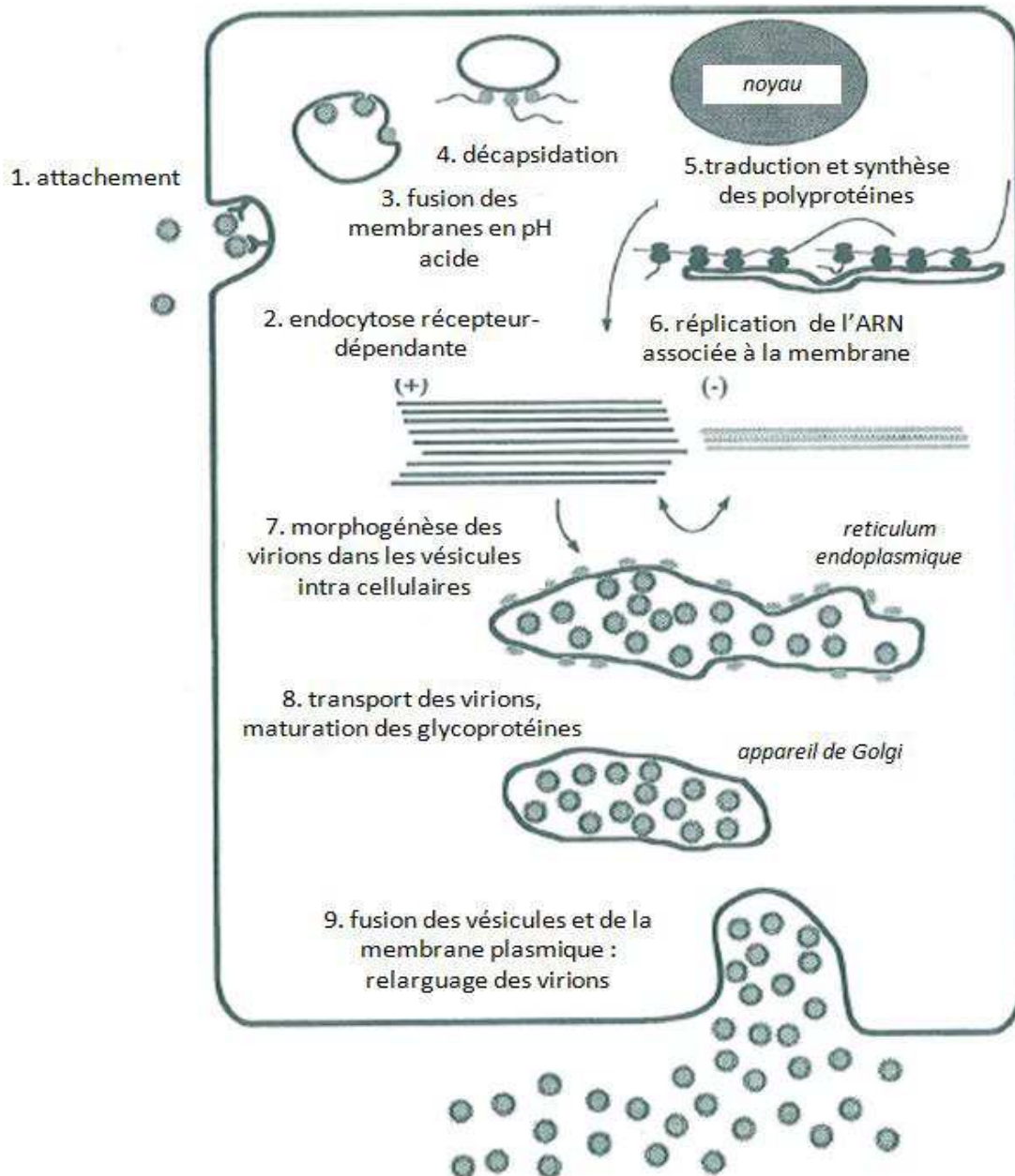


Figure 3. Cycle réplcatif des *Flavivirus* dans la cellule hôte [3]

Après l'attachement, une endocytose récepteur dépendante conduit à l'internalisation de la particule virale.

L'acidification de l'endosome permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale, libérant la nucléocapside (NC) dans le cytoplasme. La décapsidation permet à l'ARN génomique d'être traduit, les protéines virales synthétisées vont assurer la formation de complexes de réplication de l'ARN viral. Les NC s'entourent de l'enveloppe par bourgeonnement au sein des membranes du reticulum endoplasmique. Les provirions migrent dans des vésicules de transport jusqu'à l'appareil de Golgi, où a lieu l'étape finale de la morphogénèse virale. Les virions infectieux sont ensuite relargués dans le milieu extracellulaire [24]

Dans le cas d'une cellule de mammifère, l'attachement du virus sur la surface cellulaire implique une interaction entre la protéine d'enveloppe E et des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire. La lectine de surface *DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin* (DC-SIGN ou CD209) est notamment un récepteur d'attachement majeur au virus de la dengue DENV [27] ((1) de la figure 3).

Un processus d'endocytose récepteur-dépendante conduit alors à l'internalisation de la particule virale dans une vésicule à clathrines ((2), figure 3). L'acidification de l'endosome induit ensuite la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale, libérant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule cible ((3), figure 3).

L'étape de décapsidation permet à l'ARN génomique d'être traduit et les protéines virales synthétisées vont assurer la formation des complexes de réplication nécessaires à la réplication de l'ARN viral ((4), figure 3).

Les ARN double-brins qui appartiennent des acides nucléiques sens et anti-sens sont à la base de la formation des ARN partiellement bicaténaires où l'ARN de polarité négative sert de matrice pour la synthèse de nouveau, des brins d'ARN de sens positif et de taille génomique. Les ARN viraux néo-synthétisés sont d'une part, requis pour la production massive des protéines virales et d'autre part, associés aux protéines C pour constituer les nucléocapsides (NC) ((5,6), figure 3).

Les NC s'entourent de l'enveloppe par un processus de bourgeonnement au sein des membranes du réticulum endoplasmique où sont ancrées les glycoprotéines de l'enveloppe virale prM et E associées en hétérodimères non covalents ((7), figure 3). Les provirions migrent à travers les compartiments de la voie de sécrétions dans des vésicules de transport ((8), figure 3). Lors de leur passage dans le compartiment trans-golgien, le clivage protéolytique de prM en M par les protéases de type furine/subtilisine est l'étape finale de la morphogénèse virale qui permet aux particules virales de devenir totalement infectieuses ((8), figure 3). Les virions infectieux sont finalement relargués dans le milieu extracellulaire ((9), figure 3). Lors d'infection de cellules de mammifères, la glycoprotéine NS1 est retrouvée dans le milieu extracellulaire sous la forme d'un hexamère.

III-2 *Bunyaviridae*

La famille des *Bunyaviridae* regroupe plus de 300 virus classés en 5 genres : les *Bunyavirus*, les *Nairovirus*, les *Hantavirus*, les *Phlébovirus* et les *Tospovirus*, ce dernier ne comptant que des virus végétaux. Notre étude se limitera aux *Hantavirus*, *Nairovirus* et *Phlébovirus*.

III-2-1 Structure physico-chimique et génome

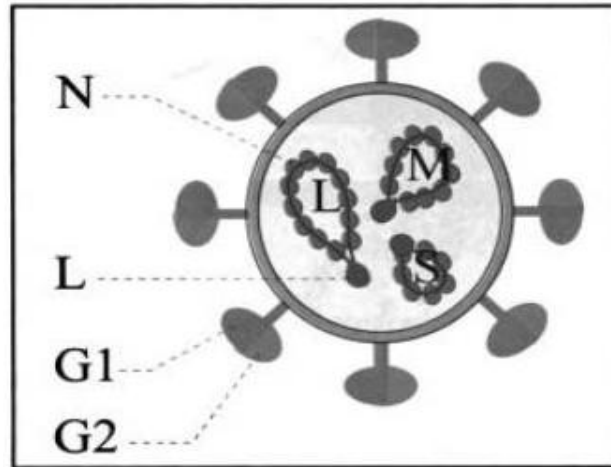


Figure 4. Organisation structurale des *Bunyaviridae* [28]

Les virions sont des particules enveloppées, grossièrement sphériques d'un diamètre d'environ 70-120 nm. L'enveloppe lipidique est acquise par bourgeonnement au niveau des vésicules de l'appareil de Golgi. A la surface se greffent des spicules de 5 à 10 nm. Les particules sont constituées de quatre protéines structurales : la nucléoprotéine N, la protéine L, et les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc (figure 4).

Les trois ARN monocaténaire L (*large*), M (*medium*) et S (*small*) constituant le génome sont de polarité négative, associés à des protéines structurales, formant les ribonucléoprotéines (RNP) (tableau I).

Ces RNP apparaissent sous forme circulaire en microscopie électronique car les extrémités 3' et 5' de chaque ARN ont des séquences complémentaires inversées qui forment des structures dites « en queue de poêle ».

La taille du génome et des protéines varie d'un virus à l'autre, et surtout d'un genre à l'autre. Etant donné leur structure, les virions sont fragiles. Ils présentent les mêmes caractéristiques que les virus enveloppés à ARN. Ils sont sensibles à la chaleur (30 minutes à 60° C), aux conditions acides (pH = 5), ainsi qu'aux détergents, désinfectants usuels et aux solvants lipidiques. Ils peuvent aussi être inactivés par irradiation. Ils sont stables entre + 4°C et – 20° C. Ils peuvent être conservés 5 ans à une température de – 60°C. Le pouvoir infectieux est conservé pour un pH compris entre 7 et 9.

Tableau I. *Bunyaviridae* : protéines virales [29-30].

| ARN Protéine (kDa) | <i>Hantavirus</i> | <i>Nairovirus</i> | <i>Phlébovirus</i> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Segment L | 246 | >200 | 241 |
| Segment M | | | |
| Gn | 68-76 | 72-84 | 55-75 |
| Gc | 52-58 | 30-45 | 50-70 |
| NSm | aucun | 70-110 | 78 |
| Segment S | | | |
| N | 50-54 | 48-54 | 24-30 |
| NSs | aucun | aucun | 29-31 |

Sauf pour le segment S des *Phlébovirus*, chaque segment contient une seule phase ouverte de lecture codée par le brin complémentaire du génome viral (antigénome).

Le segment L code la protéine L qui est une ARN polymérase ARN dépendante. Le segment M code pour un polypeptide précurseur des glycoprotéines qui, après clivage, génère Gn (codée par les séquences amino-terminales du précurseur) et Gc (codée par les séquences carboxy-terminales), ainsi que, dans le cas des *Phlébovirus* et des *Nairovirus*, deux protéines non structurales NSm1 (78 kDa) et NSm2 (14 kDa).

Le segment S des *Phlébovirus* est dit « ambisens », ce qui signifie qu'il possède à la fois une polarité négative et une polarité positive. Il existe en effet une phase ouverte de lecture sur le brin génomique et une autre sur le brin complémentaire. Il code pour la nucléoprotéine N et chez les *Phlébovirus*, pour une protéine non structurale appelée NSs.

III-2-2 Cycle viral

Comme pour tous les virus à ARN négatif, le cycle de synthèse des ARN viraux se déroule en deux étapes (figure 5), la transcription primaire qui permet la synthèse des ARNm grâce à la protéine L associée aux particules infectantes, et la transcription secondaire au cours de laquelle les matrices de réplication sont synthétisées.

La transcriptase amorce la synthèse des ARNm par un mécanisme de capture de coiffe. Les ARNm possèdent en effet de courtes séquences additionnelles non virales à l'extrémité 5', qui correspondent à l'amorce cellulaire utilisée pour initier la transcription. De plus, les ARNm ne sont pas des copies complètes du génome : il manque une partie de la séquence virale à l'extrémité 3', car la

transcriptase reconnaît un site de terminaison situé à une courte distance (60-120 nucléotides) avant la fin de la matrice. Le signal de terminaison ne semble pas contenir de séquence consensus, ni de structure secondaire particulière.

D'une façon générale, chaque segment contient une phase ouverte de lecture exprimée à partir d'un ARNm monocistronique, sauf le segment S des *Phlébovirus* qui code deux protéines. Chez les *Phlébovirus*, N et NSs sont traduites chacune à partir d'un ARNm spécifique de polarité différente. La synthèse des deux ARNm du segment S ambisens se fait en utilisant le même mécanisme de capture de coiffe, tant sur les brins génomique qu'antigénomique. Le signal de terminaison de la transcription est situé dans la région intergénique. Selon les virus et les segments, la région intergénique est constituée de séquences riches en A ou en C, pouvant former une épingle à cheveux.

Dans un deuxième temps (transcription secondaire), le génome est copié en une molécule strictement complémentaire, l'antigénome, qui à son tour est transcrite en génome lors de l'étape de réplication proprement dite. Cette étape est régulée par la nucléoprotéine qui doit être présente en quantité suffisante pour s'associer à l'ARN néosynthétisé et former des RNPs.

L'initiation de la synthèse d'antigénome ou de génome ne fait pas appel au mécanisme de capture de coiffe.

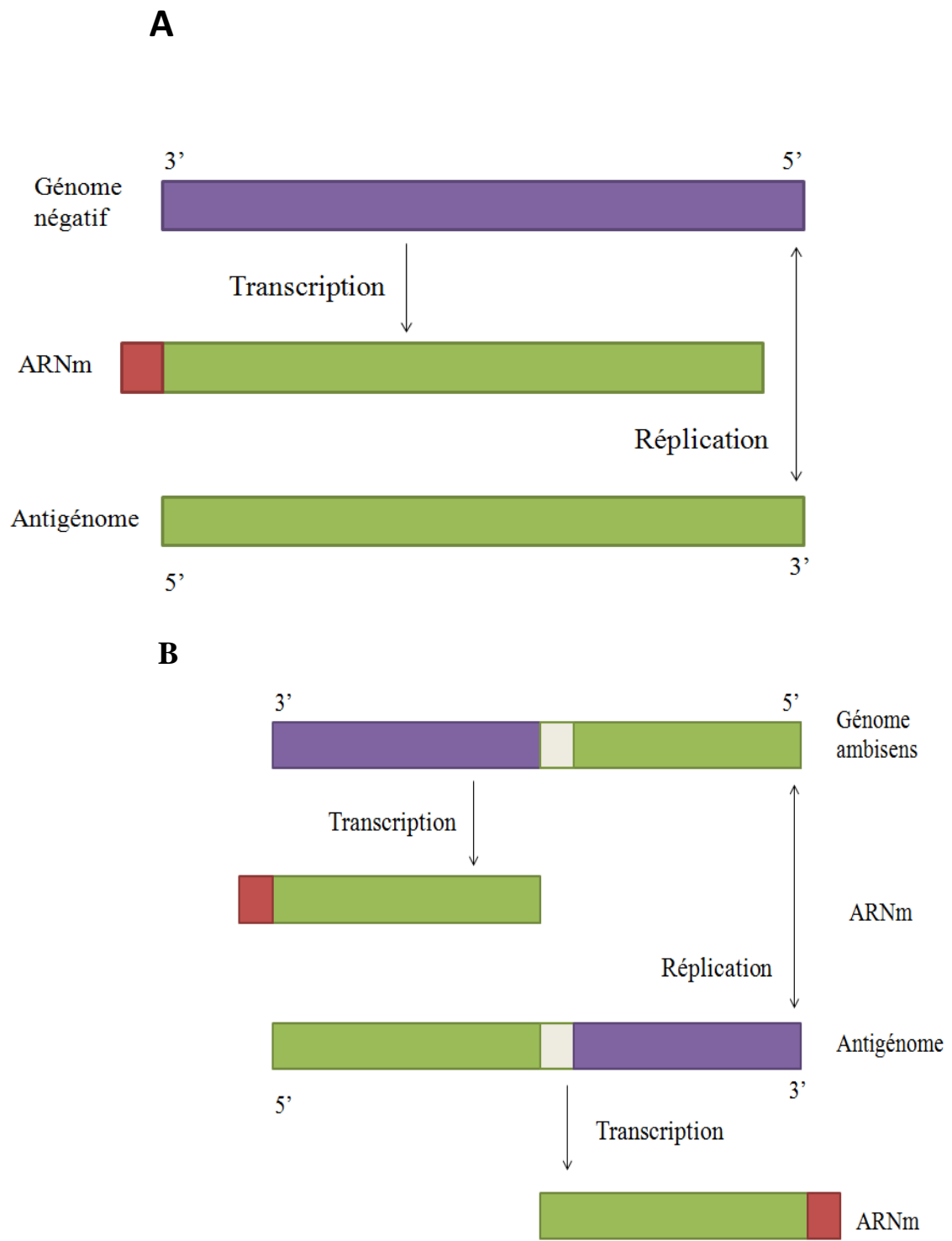


Figure 5. Transcription et réplication du génome des *Bunyaviridae* (génome négatif (A), génome ambisens (B)) [28]

L'ensemble du cycle se déroule dans le cytoplasme de la cellule infectée. Il n'y a pas d'étape nucléaire (figure 6).

Le cycle de multiplication débute par l'entrée du virus dans la cellule par endocytose. Les glycoprotéines jouent un rôle essentiel dans la pénétration du virus. Elles participent à l'entrée du virus dans de nombreux types de cellules au travers de récepteurs spécifiques, qui, chez de nombreux *Bunyaviridae*, restent à identifier.

Dans le cas des *Hantavirus*, il a été montré que les $\beta 3$ intégrines, récepteurs présents à la surface des plaquettes sanguines, des cellules endothéliales et des macrophages, intervenaient dans la pénétration cellulaire de virus responsables de la fièvre hémorragique avec syndrome rénale (FHSR) [31].

Après libération des nucléocapsides dans le cytoplasme, la transcription primaire des ARN messagers (ARNm) est initiée. La traduction des ARNm se déroule au niveau des ribosomes libres pour les segments S et L, et au niveau du reticulum endoplasmique rugueux (RER) pour le segment M.

Une première glycosylation des protéines Gn et Gc a lieu dans le RER où elles sont associées en hétérodimères. Des ARN complémentaires ou antigénomiques servant de matrices pour la réplication sont ensuite synthétisés.

La deuxième glycosylation des glycoprotéines et l'assemblage des virions ont lieu au niveau de l'appareil de Golgi. La libération du virus s'effectue par exocytose [29-30].

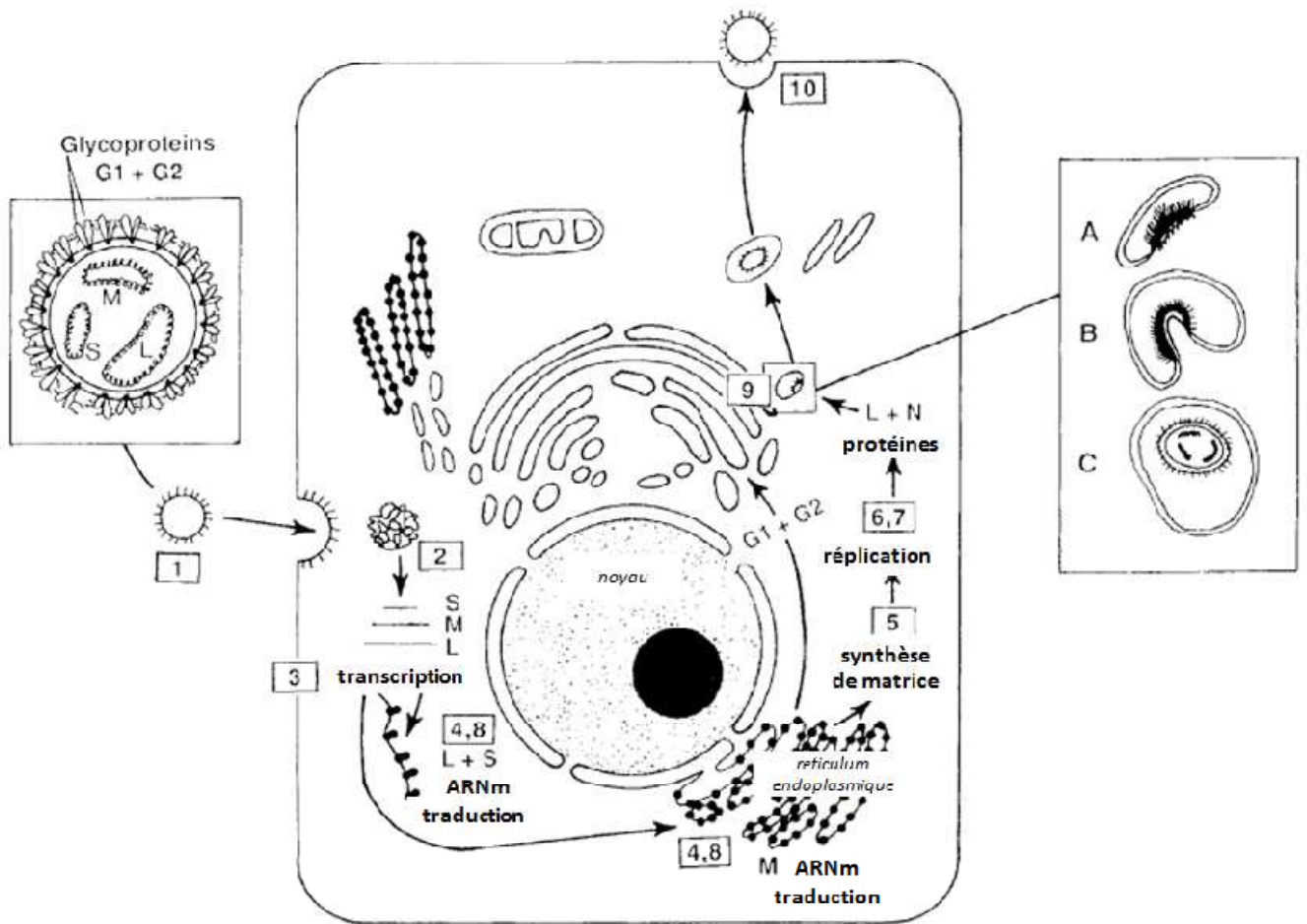


Figure 6. Résumé des étapes de répliation des *Bunyaviridae* dans la cellule hôte [29-30].

Les différentes étapes du cycle viral sont :

1. adsorption,
2. entrée et décapsidation,
3. Transcription primaire (ARNm),
4. traduction des segments L et S de l'ARNm par les ribosomes libres, traduction du segment M par les ribosomes ancrés à la membrane du reticulum endoplasmique et glycosylation primaire de Gn et Gc,
5. synthèse des antigénomes,
6. répliation,
7. transcription secondaire,
8. traduction,
9. glycosylation finale de Gn et Gc et assemblage des particules virales (par intégration de vésicules golgiennes),
10. transport des vésicules cytoplasmiques jusqu'à la surface cellulaire, fusion, et relargage des virions infectieux [29-30].

III-3 *Arenaviridae*

Ce sont des non arbovirus regroupant un seul genre qui est *l'Arenavirus*. Ce dernier contient cinq espèces : *junin*, *machupo*, *guanarito*, *sabia*, et *lassa*. Nous nous intéresserons ici seulement au virus *lassa*.

III-3-1 Structure physico-chimique et génome

Le génome de LASV et des autres Arénavirus comprend deux segments d'ARN simple brin de polarité négative : un segment L pour « *large* » de 7200 nucléotides et un segment S pour « *small* » de 3400 nucléotides [32]. Le segment S est le plus abondant dans les particules virales. Comme les autres virus à ARN simple brin de polarité négative, LASV possède une ARN polymérase ARN dépendante mais la stratégie de codage utilisée par LASV est totalement différente. Cette dernière est appelée ambisens car chaque segment contient deux gènes en orientation opposée. Le segment S code le précurseur de la glycoprotéine (GPC) ainsi que la nucléoprotéine (NP). Le segment L code une petite protéine de matrice Z et l'ARN polymérase ARN-dépendante L. Des petites régions intergéniques non codantes séparent la GPC de la NP sur le segment S et la Z de la L sur le segment L en formant des structures secondaires en épingle à cheveux [33-34]. L'organisation des virions et du génome viral est présentée dans la figure 7.

L'ARN viral s'associe avec les protéines NP et L pour former le complexe ribonucléoprotéique (RNP). Les deux protéines NP et L sont les facteurs *trans* minimums requis pour la transcription et la réplication virale. De la même façon, les régions non codantes situées aux extrémités des segments ainsi que la région intergénique constituent les séquences *cis* requises pour ces étapes.

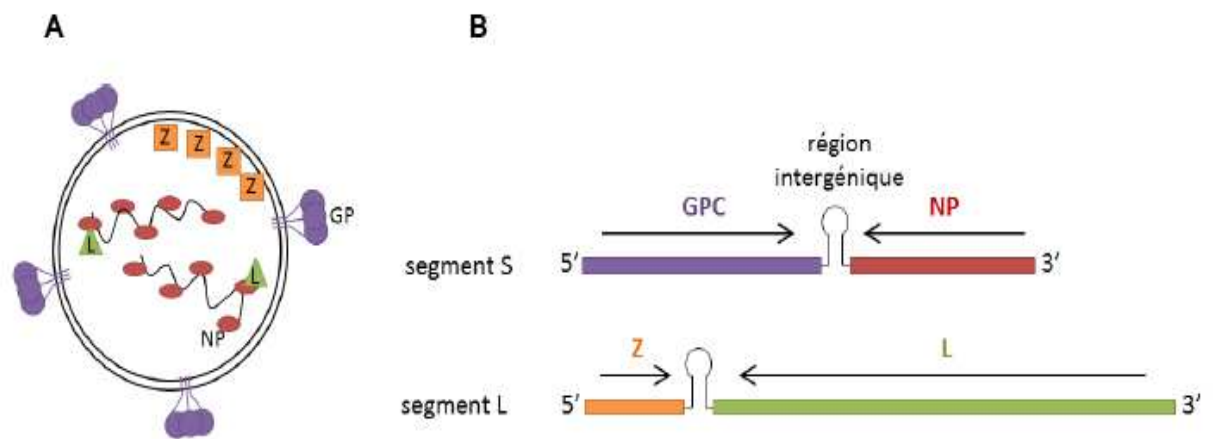


Figure 7. Organisation des particules (A) et du génome (B) des Arénavirus.
D'après [35].

Les régions non codantes à chaque extrémité 5' et 3' des segments contiennent des séquences de 19 nucléotides qui constituent les promoteurs des gènes. Ces séquences sont complémentaires entre elles et sont fortement conservées entre les segments S et L du virus et également entre les Arénavirus. Les promoteurs sont constitués d'une région conservée des nucléotides 1 à 12 qui interagit avec le complexe de réplication et d'une région variable de 13 à 19. Les séquences en 5' et en 3' sont toutes les deux nécessaires pour activer la transcription. Les promoteurs fonctionnent ainsi en duplex et régulent la transcription et la réplication d'une manière coordonnée [36].

Les régions intergéniques forment des structures secondaires stables en épingle à cheveux et semblent participer à la régulation de l'étape de terminaison de la transcription. La région intergénique du segment S de LASV forme une seule épingle à cheveux.

III-3-2 Le cycle viral

III-3-2-1 Entrée du virus dans la cellule

L' α -dystroglycane (α -DG) est le récepteur cellulaire d'entrée des Arénavirus de l'ancien monde incluant LASV, mais aussi des Arénavirus du groupe C du nouveau monde [37]. C'est une GP de surface qui fait le lien entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette d'actine. Elle est exprimée de façon ubiquitaire dans la plupart des tissus. L' α -DG est constitué d'un domaine de type mucine fortement glycosylé qui fait le lien entre les domaines globulaires N- et C-terminal. Il est sujet à des modifications post-traductionnelles sur le domaine mucine de type O-mannosylation (un type de Oglycosylation), effectuées par des glycosyltransférases incluant la protéine LARGE. Ces modifications sont primordiales pour la fonctionnalité de l' α -DG mais aussi pour permettre l'entrée de LASV, LCMV et des autres Arénavirus de l'Ancien Monde et du groupe C du Nouveau Monde [38-39]. Des études montrent que la GP de LCMV peut interférer avec les modifications posttraductionnelles de l' α -DG résultant ainsi en une diminution de l'expression d' α -DG fonctionnel à la surface des cellules infectées et une dérégulation des interactions avec les protéines de la matrice extracellulaire [40]. Très récemment, quatre autres molécules ont été décrites comme pouvant être utilisées par LASV pour entrer dans la cellule cible [41]. Axl et Tyro3 sont des récepteurs tyrosines kinases alors que DC-SIGN et LSECTIN sont des lectines de type C. Ces molécules permettent la liaison du virus et l'infection indépendamment de la présence de l' α -DG. Le mécanisme d'entrée des Arénavirus pathogènes du clade B du nouveau monde (JUNV et virus Machupo, Guanarito et Sabia) est différent. Ils utilisent le récepteur 1 de la transferrine TfR1 pour entrer dans les cellules cibles [42]. L'entrée de LASV se fait par endocytose par un mécanisme similaire à celui décrit plus tôt pour

LCMV [43-44-45]. Il est indépendant de la clathrine, de la calvéoline ou de la dynamine mais la composition en cholestérol membranaire entre en compte [46-47]. Ensuite, tout comme LCMV, LASV est transporté grâce aux microtubules dans des vésicules d'endocytose qui mûrissent en multivesicular bodies (MVB), lesquels rejoignent les endosomes tardifs [48-49]. De nombreux facteurs cellulaires sont nécessaires à l'entrée du virus pour une infection productive. La PI3K (*phosphatidyl inositol 3-kinase*) est essentielle ainsi que l'acide lysobisphosphatidique, un phospholipide impliqué dans la formation des vésicules intraluminales du MVB des endosomes tardifs. Les protéines de la famille ESCRT (Hrs, Tsg101, Vps22 et Vps24) sont également primordiales pour l'entrée de LASV [49]. De plus, les protéines Vps4 et Alix sont associées aux protéines ESCRT et sont impliquées respectivement dans la fission et dans la dynamique des vésicules intraluminales du MVB/endosomes tardifs et participent activement lors de l'infection virale. Conformément à ces données, les endosomes tardifs possèdent un pH compatible avec celui optimal, de l'ordre de 3 à 4,5, requis pour la fusion des vésicules [50]. Le pH acide induit un changement conformationnel et la dissociation de la GP1 et de la GP2, et ainsi l'apparition du peptide de fusion de la GP2 qui s'insère dans la membrane de l'endosome. Les particules virales se trouvent ainsi libérées dans le cytosol où peut avoir lieu les étapes de réplication et transcription virales.

Les différentes étapes de l'entrée du virus sont schématisées sur la figure 8.

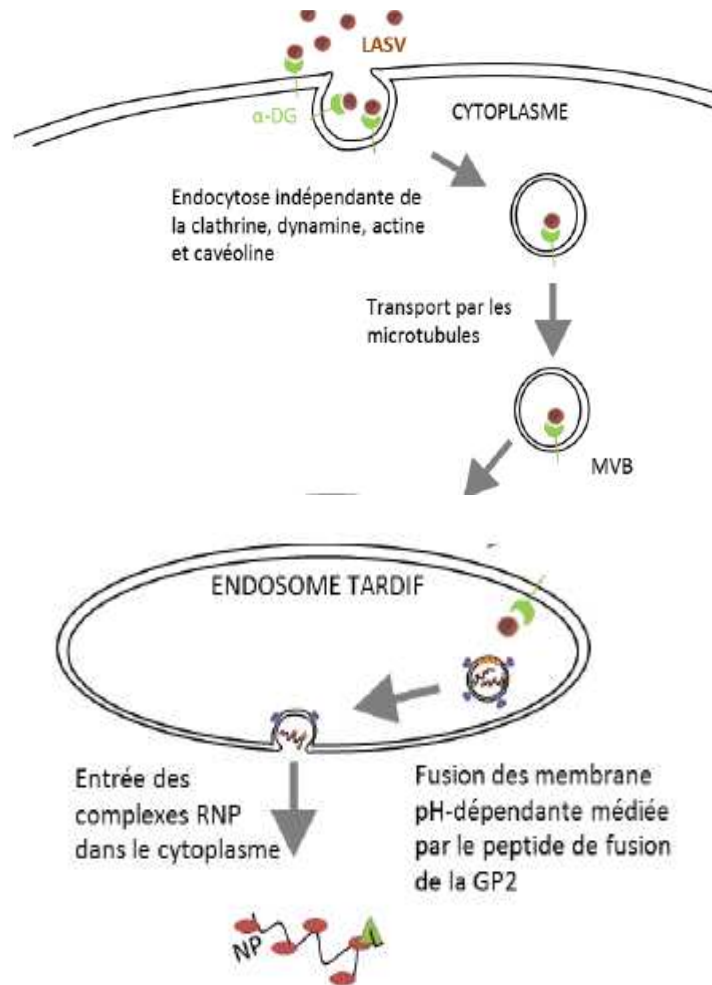


Figure 8. Entrée de LASV dans la cellule cible, transport dans les endosomes tardifs puis libération du génome viral dans le cytoplasme. D’après [43].

III-3-2-2 Transcription et réplication virale

Après la fusion de l’enveloppe virale avec la membrane cellulaire, les complexes RNP sont relargués dans le cytoplasme. L’ARN viral encapsidé sert de matrice pour la transcription et la réplication. La transcription aboutit à la synthèse des ARNm codant la NP et la L à partir des segments S et L respectivement. Les ARNm sont ensuite coiffés et polyadénylés. Dans les phases précoces d’infection, la transcription est favorisée par rapport à la

réplication car les faibles taux de NP empêchent la polymérase L de lire l'ARN plus loin que la région intergénique. Ensuite, l'augmentation de l'expression de la NP permet de dénaturer la structure de la région intergénique et donc de répliquer l'ensemble du segment. Cependant, le rôle de la NP dans la modulation de l'équilibre transcription/réplication est encore controversé. La polymérase L synthétise un ARN antigénomique complémentaire qui sert de matrice pour la transcription des ARNm codant la GP et la protéine Z mais aussi pour l'amplification du génome viral. Les étapes de la transcription et réplication du génome virale est représenté sur la figure 9.

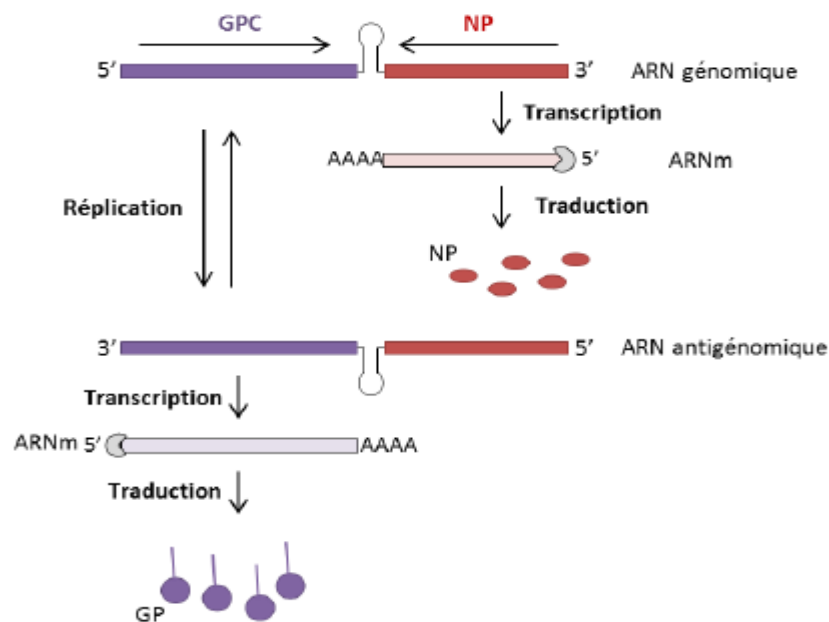


Figure 9. Schéma de la transcription et réplication du segment S du génome viral.[35]

La stratégie de codage des gènes des arénavirus étant ambisens, un ARN intermédiaire antigénomique est nécessaire pour répliquer le génome et transcrire les gènes GPC et Z [35].

III-3-2-3 Bourgeoisement

Les différents composants du virus sont ensuite assemblés puis les particules virales sont relarguées par les cellules. L'assemblage des virions requiert la protéine Z qui fait le lien entre les complexes RNP et les GP et permet ainsi d'incorporer les segments d'ARN. L'étape de clivage de la GPC par la protéase SKI-1/S1P est également primordiale pour le bourgeoisement. Le rôle spécifique des différentes protéines de LASV dans cette dernière étape du cycle viral est détaillé précédemment et dans la figure 10.

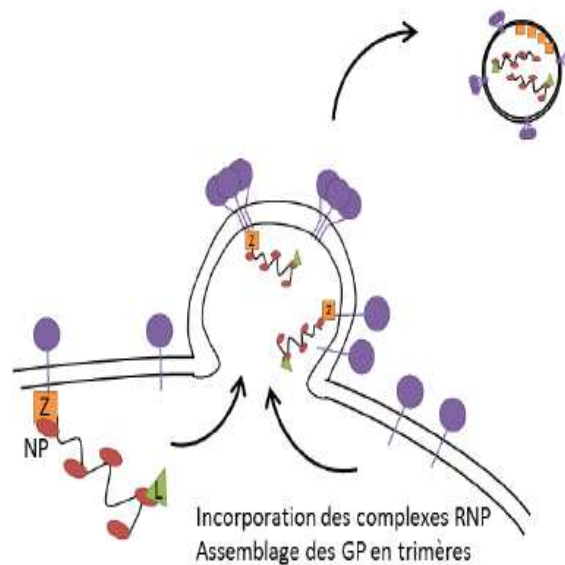


Figure 10. Bourgeoisement des particules virales.[4]

III-4 *Filoviridae*

Ce sont des non arbovirus qui comportent le genre *filovirus* contenant deux espèces : *Ebola* et *Marburg*. Nous décrivons ici que l'espèce *Ebola*.

III-4-1 Structure physico-chimique et génome

Le virus *Ebola* est enveloppé à ARN simple brin de polarité négative mais son génome est non segmenté [51]. La morphologie filamenteuse des particules virales a donné son nom à cette famille de virus à partir du latin *filum*. Le diamètre des virions est de l'ordre de 80 nm et la longueur peut atteindre 14 000 nm. Le génome code pour 7 protéines dans le sens 3' vers 5' : la NP, la protéine du virion (VP) VP35, la VP40, la GP, la VP30, la VP24 et une polymérase ARN ARNdépendante L. Le génome viral comporte des séquences *Leader* et *Trailer* aux extrémités 3' et 5' respectivement qui ont un rôle dans la réplication, la transcription et l'encapsidation. Comme pour LASV, ces séquences comportent des motifs consensus conservés parmi les autres Ebolavirus(EBOV). Elles peuvent s'associer et former une structure secondaire en épingle à cheveux. Les séquences des gènes encodés par le génome d'EBOV sont séparées soit par des régions intergéniques soit par des zones de chevauchements. L'ARN est encapsidé par la NP et associé aux protéines VP35, VP30 et L pour former le complexe ribonucléoprotéine RNP. Ce complexe est ensuite attaché à l'enveloppe virale par les protéines de matrice VP24 et VP40. La GP s'associe en trimères pour former des projections à la surface des virions. En plus de leur rôle structural, les protéines d'EBOV ont des fonctions multiples décrites ci-dessous. Un schéma de la structure des particules virales et de l'organisation du génome est présenté dans la figure 11.

III-4-1-1 Les protéines des *Ebolavirus* et leurs fonctions

- **Le complexe RNP**

Les protéines NP, VP35, VP30 et L jouent un rôle fondamental dans la formation des complexes RNP et dans la transcription et la réplication virale.

La NP est encodée par l'extrémité 3' du génome. C'est une protéine de 739 acides aminés qui peut être phosphorylée. La VP35 est une protéine de 35 kDa, constituée de 321 acides aminés. Elle se lie à l'ARN au sein des nucléocapsides et peut également former des homo-oligomères. La VP35 joue également un rôle fondamental dans l'inhibition de la réponse antivirale et de la réponse IFN, lequel sera détaillé dans la partie suivante. La VP30 est une protéine phosphorylée de 288 acides aminés de 32 kDa qui a peu d'analogues parmi les protéines des autres Mononegavirales. Elle peut former des homo-oligomères et interagir aussi avec la NP au sein des complexes RNP.

Le gène L encode une grosse protéine fortement conservée de 2212 acides aminés (252,2 kDa).

C'est une ARN polymérase ARN-dépendante similaire à la protéine L de LASV et des autres polymérases des virus à ARN simple brin de polarité négative, qui permet la réplication et la transcription du génome virale. Elle est aussi responsable de la polyadénylation des ARNm et de l'édition de la GP.

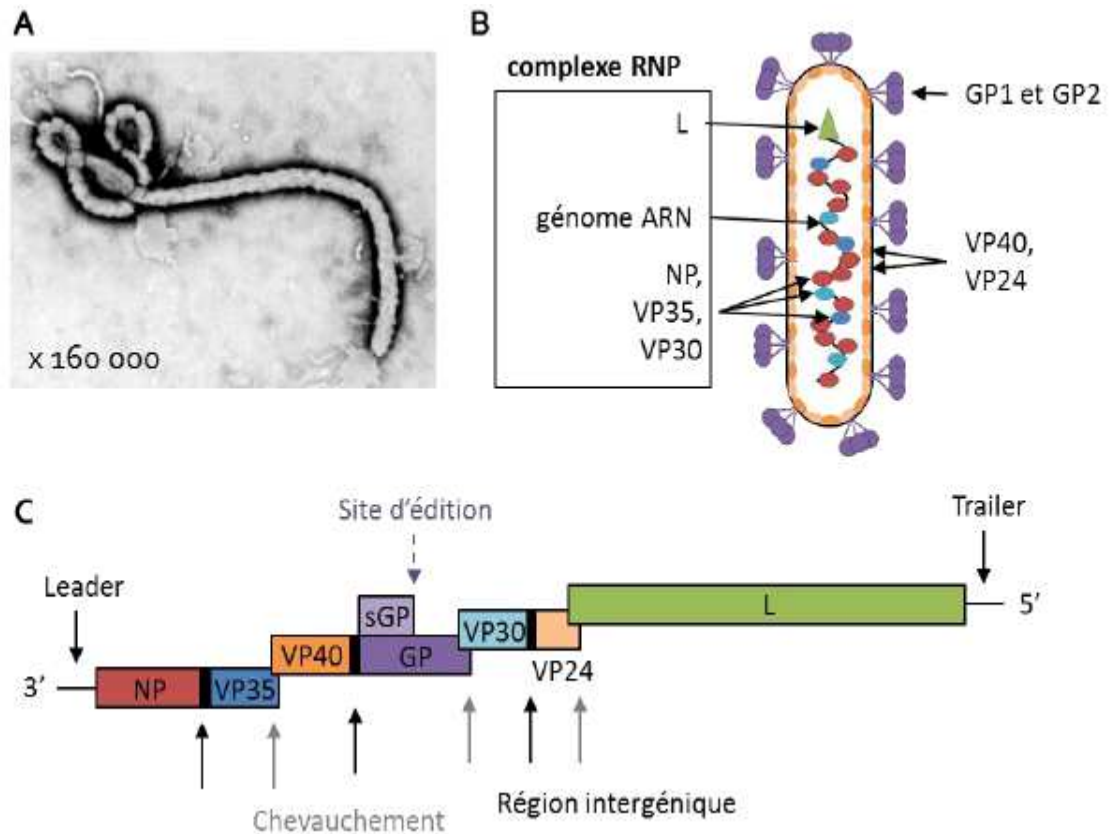


Figure 11. A. Première photographie d'EBOV dans une culture cellulaire obtenue par microscopie électronique en 1976 (Murphy FA, CDC). Organisation des particules virales (B) et du génome (C) d'EBOV. D'après [51].

- **Les protéines de matrice VP40 et VP24**

Le cadre de lecture de la VP40 d'EBOV chevauche celui de la VP35 et la VP40 est transcrite en retard par rapport à la VP35. C'est une protéine de 35 kDa, constituée de 326 acides aminés, la plus conservée de tous les gènes et la plus abondante des virions. Comme la protéine Z de LASV, la protéine VP40 est une protéine de matrice et elle permet le bourgeonnement des particules virales [52]. La VP40 possède des domaines tardifs impliqués dans cette étape du relargage

des virus like particule (VLP) et virions. La VP40 s'associe à la GP à la membrane cellulaire par son extrémité C-terminale par des interactions hydrophobiques au sein de radeaux lipidiques, lesquels facilitent les interactions protéines/protéines et protéines/lipides, le bourgeonnement et l'entrée des virus. La VP40 seule est suffisante pour le transport de la nucléocapside à la membrane plasmique par le biais des interactions avec le réseau des microtubules.

La protéine VP24 est constituée de 251 acides aminés (28,3 kDa). Elle joue un rôle structural de matrice et s'associe à la membrane plasmique comme VP40, mais ne semble pourtant pas interagir directement avec cette dernière. Plusieurs études suggèrent que la VP24 n'est pas impliquée dans le bourgeonnement des particules virales, ni dans l'entrée dans la cellule cible mais pourrait participer à l'assemblage des nucléocapsides à l'intérieur des cellules infectées. Elle interagit avec la NP et joue un rôle suppresseur dans la réplication et la transcription virale. Comme la VP35, la VP24 interfère aussi avec la réponse IFN et le mécanisme sera décrit dans la partie suivante.

- **La GP**

Le gène de la GP d'EBOV présente un site d'édition qui permet la traduction de trois polypeptides différents. Le premier est une protéine structurale qui est d'abord traduite en tant que précurseur de façon similaire à la GPC de LASV. Elle est ensuite clivée en deux sous-unités GP1 et GP2 par une proprotéine convertase furin, lesquelles s'associent pour former des hétérotrimères à la surface des cellules. La GP2 d'EBOV possède le domaine transmembranaire nécessaire à l'ancrage à la membrane et aussi un peptide de fusion important pour l'entrée du virus. Le gène encode également deux formes non structurales de GP par édition, qui sont solubles et sécrétées en grande quantité par les

cellules infectées car elles ne possèdent pas de domaine transmembranaire. Une forme de 324 acides aminés est sécrétée en homodimère après clivage d'un petit peptide soluble également à l'extrémité C-terminale. Une autre forme secondaire monomérique est directement sécrétée. Toutes les formes de GP partagent 295 acides aminés. Il est à noter que les hétérodimères GP1/GP2 peuvent également être sécrétés de façon similaire à ce qui est observé pour LASV, après clivage de l'ectodomaine de surface par une sheddase de la famille des métalloprotéases [53]. La GP d'EBOV joue de façon certaine un rôle dans la pathogenèse de la FH Ebola, lequel sera décrit dans la partie suivante.

III-4-2 Le cycle viral

Le cycle viral d'*EBOV* est similaire à ceux de la plupart des virus à ARN simple brin de polarité négative. Après la liaison avec un récepteur, le virus entre dans la cellule par endocytose et/ou fusion directe avec la membrane plasmique. Le génome viral est relargué dans le cytoplasme de la cellule, dénudé par les nucléocapsides puis transcrit et répliqué. Les ARNm sont traduits, les protéines s'associent pour former les complexes RNP avec l'ARN génomique, puis avec les protéines de matrice et les GP. Les particules virales bourgeonnent à la surface des cellules infectées et sont libérées.

Le mécanisme d'entrée d'EBOV est constamment rediscuté. Il s'attache à la cellule cible par des lectines ou d'autres molécules. *EBOV* est endocyté dans des vésicules recouvertes de clathrine ou peut également entrer dans la cellule par un mécanisme de macropinocytose. Il est ensuite transporté jusqu'aux endosomes acides par les microtubules et les microfilaments, puis fusionne avec la membrane endosomale. De façon similaire à *LASV*, le mécanisme de fusion de

| Famille | Genre | virus | Fièvre hémorragique | Vecteurs et réservoirs animaux | Repartition géographique |
|---------------------|--------------------|-------------------------------------|---|--|---|
| <i>Flaviviridae</i> | <i>Flavivirus</i> | <i>Amaril</i> | Fièvre jaune | Moustiques | Afrique 95%, Amérique Aucun cas recensé en Asie Toute la zone tropicale Emergence en Amérique Latine régions de Sibérie |
| | | <i>Dengue</i> | Dengues | Moustiques | |
| | | <i>Omsk</i> | Fièvre hémorragique d'Omsk | tiques | |
| <i>Bunyaviridae</i> | <i>Phlébovirus</i> | <i>Rift Valley</i> | Fièvre de la vallée du Rift | Moustiques | Afrique Noire Emergence au Yémen et Arabie Saoudite Emergence dans l'Océan Indien Crimée, République Démocratique du Congo (ex-Zaire), en Ouzbékistan, Kosovo (2001), Turquie Ubiquitaires, fréquence supérieure en zone tempérée RAS RAS |
| | <i>Nairovirus</i> | <i>Crimée Congo</i> | Fièvre hémorragique de Crimée-Congo | Tiques | |
| | <i>Hantavirus</i> | <i>Hantaan</i> | Fièvre hémorragique avec Syndrome Rénal | Rongeurs | |
| | | <i>Puumala</i> <i>Sin Nombre</i> | Fièvre hémorragique avec Syndrome Rénal Syndrome pulmonaire à Hantavirus | Rongeurs Rongeurs | |
| <i>Arenaviridae</i> | <i>Arénavirus</i> | <i>Junin</i> | Fièvre hémorragique d'Argentine | Rongeurs | Amérique du Sud Amérique du Sud Amérique du Sud Amérique du Sud Amérique du Sud Amérique du Sud Afrique de l'Ouest (figure 13) |
| | | <i>Machupo</i> | Fièvre hémorragique de Bolivie | Rongeurs | |
| | | <i>Guanarito</i> | Fièvre hémorragique du Vénézuéla | Rongeurs | |
| | | <i>Sabia</i> | Fièvre hémorragique du Brésil | Inconnu | |
| | | <i>Lassa</i> | Fièvre de Lassa | Rongeurs | |
| <i>Filoviridae</i> | <i>Filovirus</i> | <i>Marburg</i> | Maladie de Marburg | Chauve-souris : rousettus aegyptiacus [57] | Cas d'importation à Marburg et Francfort (Allemagne), Belgrade (ex-Yougoslavie) à partir de singes d'Ouganda ; foyers en Afrique Centrale et de l'Est (figure 12 A) Afrique Centrale et de l'Est (à partir Sud Soudan, et République Démocratique du Congo (ex-Zaire)) (figure 12 B) |
| | | <i>Ebola</i> | Maladie d'Ebola | Inconnu (isolement d'Ac chez les chauves souris)[54] | |

Tableau II les différentes fièvres hémorragiques virales, leurs agents pathogènes, leurs vecteurs et réservoirs ainsi que la répartition géographique(3)

AC : Anticorps

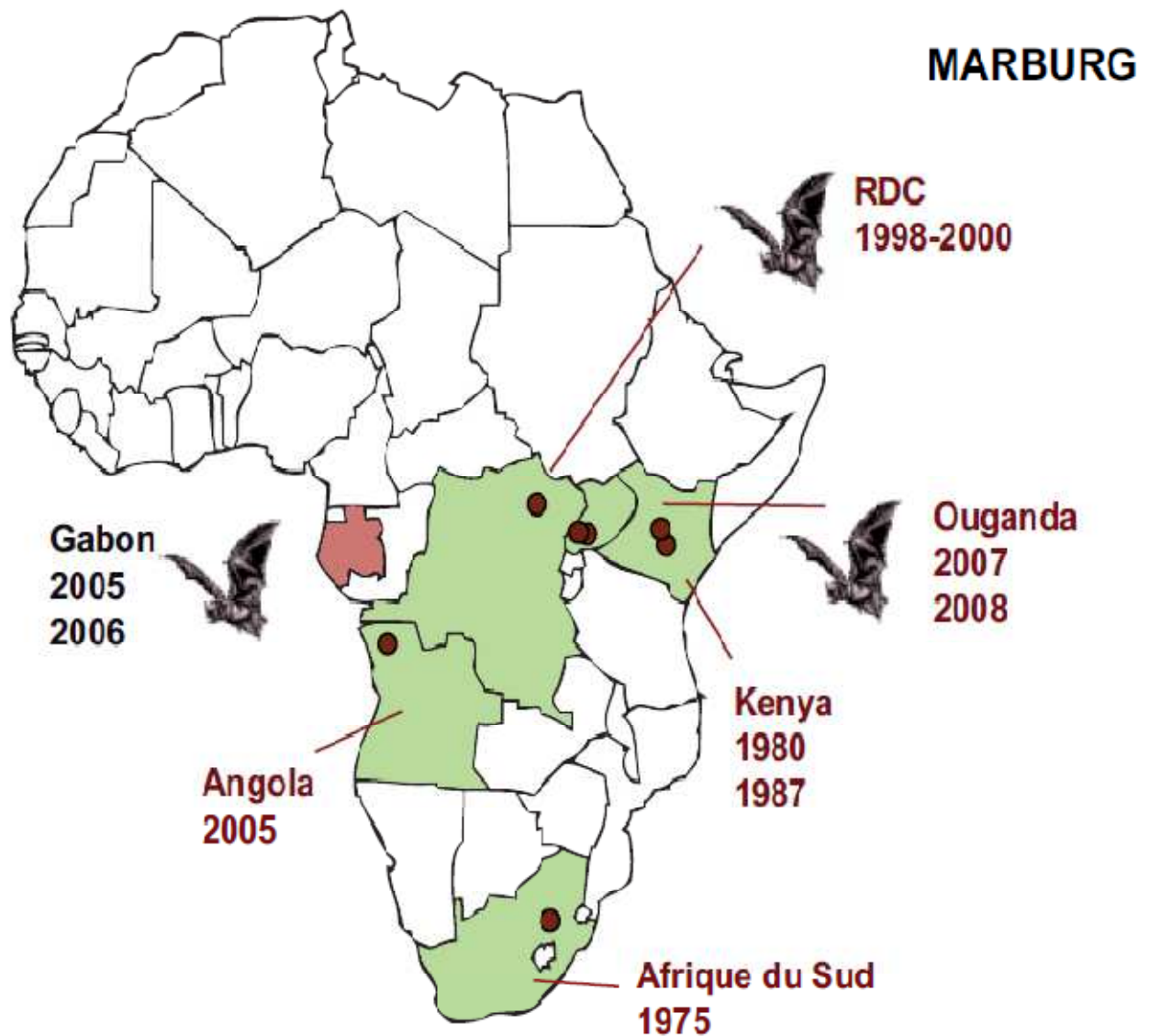
RAS : Rien à signaler

L'enveloppe *d'EBOV* avec les membranes de la cellule infectée est médié par la GP2 et son peptide de fusion

L'enveloppe virale peut aussi directement fusionner avec la membrane cellulaire.

Les protéines *d'EBOV* sont ensuite transcrites de façon séquentielle de l'extrémité 3' du génome vers 5'. La réplication du génome ARN viral nécessite la synthèse d'un ARN antigénomique de polarité positive pour servir de matrice. La plupart des virions bourgeonnent ensuite de façon horizontale à la surface des cellules.

L'expression de VP40 dans des cellules suffit à induire le bourgeonnement des VLP. La présence des GP et de la VP40 permet le relargage des particules avec une morphologie filamenteuse.

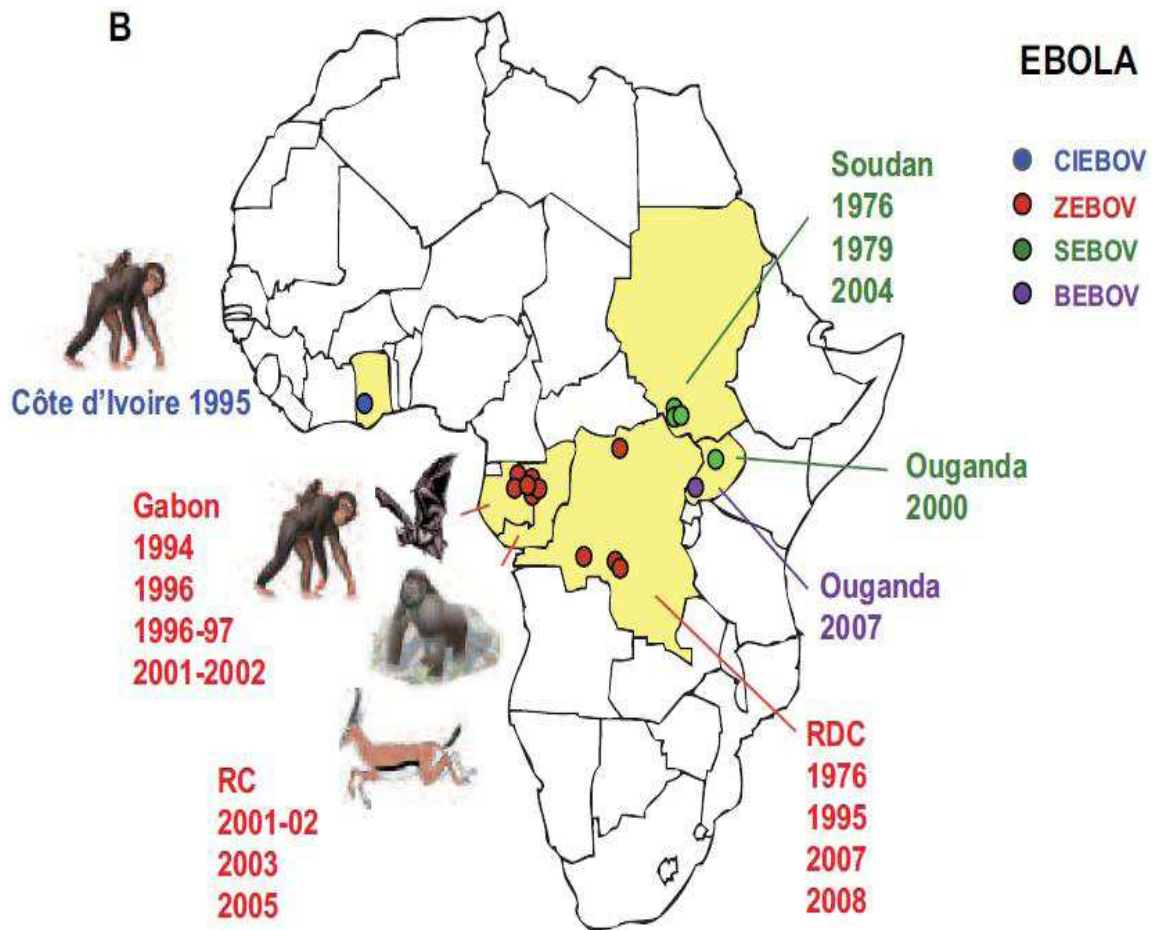


RC : République du Congo,
RDC : République Démocratique du Congo (ex-Zaire)

Figure. 12 A. Répartition des épidémies à virus Ebola et Marburg

Les pays touchés par les épidémies de *Marburg* sont en vert, ceux touchés par les épidémies d'*Ebola* en jaune. Les noms des pays et les années des épidémies de *Marburg* sont en marron, ceux de l'espèce Zaïre du virus *Ebola* (*ZEBOV*) en rouge, de l'espèce Côte d'Ivoire (*CIEBOV*) en bleu, de l'espèce Soudan (*SEBOV*) en vert et ceux de l'espèce *Bundibugyo* (*BEBOV*) en violet. Des

animaux sont schématisés à côté des pays où des mortalités attribuées au virus *Ebola* ont été mises en évidence. De même, les chauves-souris ont été représentées à côté des pays où des séquences virales ont été détectées chez plusieurs spécimens [55]



RC : République du Congo,

RDC : République Démocratique du Congo (ex-Zaïre)

Figure 12 B. Répartition des épidémies à virus *Ebola et Marburg*

Les pays touchés par les épidémies de *Marburg* sont en vert, ceux touchés par les épidémies d'*Ebola* en jaune. Les noms des pays et les années des épidémies de *Marburg* sont en marron, ceux de l'espèce Zaïre du virus *Ebola* (ZEBOV) en

rouge, de l'espèce *Côte d'Ivoire* (CIEBOV) en bleu, de l'espèce *Soudan* (SEBOV) en vert et ceux de l'espèce *Bundibugyo* (BEBOV) en violet. Des animaux sont schématisés à côté des pays où des mortalités attribuées au virus *Ebola* ont été mises en évidence. De même, les chauves-souris ont été représentées à côté des pays où des séquences virales ont été détectées chez plusieurs spécimens [55]



Figure 13. Epidémies et séroprévalence du virus *Lassa* en Afrique de l'Ouest jusqu'en 2007

Des études ont retrouvé des anticorps chez l'Homme dans une zone large s'étendant du Sénégal à l'Ouest, au Mali et au Burkina Faso au Nord, à la Centrafrique à l'Est et au Congo au Sud. On observe cependant deux grandes

zones endémiques où des épidémies sont régulièrement rapportées : le Nigeria à l'Est, la Guinée, le Sierra Leone et le Libéria à l'Ouest. Entre ces deux zones, seuls des cas isolés sont rapportés [56]

Tableau III principales épidémies de fièvres hémorragiques dans le monde depuis 1996 [58]

| Années | Maladie | Pays | Cas déclarés | Décès | Cas estimés |
|---------|-------------------------|--------------------------|--------------|-------|-------------|
| 1996-97 | Ebola | Gabon | 93 | 68 | |
| 1997-98 | F. de la vallée du Rift | Kenya, Somalie, Tanzanie | 231 | 170 | 89 000 |
| 1998 | F. de la vallée du Rift | Mauritanie | 150 | 7 | 300 |
| 1999 | Marbourg | RDC | 154 | 128 | |
| 2000 | F. de la vallée du Rift | Arabie Saoudite | 516 | 87 | 1 500 |
| 2000 | F. de la vallée du Rift | Yemen | 1 087 | 121 | 2 000 |
| 2000-01 | Ebola | Ouganda | 425 | 224 | |
| 2001-02 | Ebola | Gabon, Congo | 124 | 97 | |
| 2001 | FH Crimée Congo | Kosovo | 114 | 7 | |
| 2003 | Ebola | Congo | 178 | 157 | |
| 2003 | FH Crimée Congo | Mauritanie | 38 | 11 | |
| 2003 | FH Crimée Congo | Turquie | 133 | 6 | |
| 2004 | Ebola | Soudan | 17 | 7 | |
| 2004 | Lassa | Sierra Leone | 95 | 30 | |
| 2005 | Marbourg | Angola | 374* | 329* | |
| 2005 | Ebola | Congo | 12 | 10 | |

* Données provisoires.

Depuis l'épidémie d'*Ebola* à Kikwit en République démocratique du Congo (RDC) en 1995, les flambées les plus fréquemment notifiées étaient les épidémies d'*Ebola*, de *Marburg* et de *Crimée-Congo* (Tableau III).

IV- PHYSIOPATHOLOGIE

IV-1 La dengue

Après la piqûre d'un *Aedes* infecté, le virus de la *dengue* entre dans l'organisme et se réplique au sein des cellules dendritiques, premières cibles, des macrophages et des monocytes. L'infection des mastocytes, des cellules endothéliales, des lymphocytes est aussi rapportée.[59]

Les organes cibles sont entre autres le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse [59]. La durée d'incubation dure 7 à 10 jours, suivie par la phase de virémie.

L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques de l'hôte, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des virus de la dengue (DENV).

IV-1-1 Rôle de la réponse immunitaire

Des données à la fois expérimentales, empiriques, et épidémiologiques attestent de l'implication des réponses à la fois humorale et cellulaire dans la pathologie de la dengue. La réponse immunitaire censée être protectrice, peut paradoxalement se révéler délétère. Une dysrégulation de l'immunité cellulaire et humorale, une sécrétion excessive de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation ainsi qu'une activation du complément seraient à l'origine des formes graves de la dengue.

IV-1-1-1 L'immunité humorale

Il existe 4 sérotypes de la dengue (DENV 1, 2, 3 et 4). Généralement, l'infection par un sérotype donné confère une protection immunitaire contre ce même

sérotype. Les anticorps neutralisants alors produits offrent une protection homotypique à long terme, la protection hétérotypique ne durant que quelques mois [60]. Un individu vivant en zone endémo-épidémique peut donc en théorie contracter quatre fois la dengue. Même si la dengue grave peut survenir au cours d'une première infection par l'un des DENV, de nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque de survenue de cette forme clinique était accru en cas de dengue secondaire (infection autre que primaire, c'est-à-dire secondaire au sens strict, tertiaire, ou quaternaire).

IV-1-1-2 L'immunité cellulaire

À côté de la réponse immunitaire humorale, la réponse cellulaire participerait également à l'apparition des formes graves de la maladie.[3] Le sérotype du virus ayant causé une dengue secondaire diffère de celui à l'origine de la réponse immunitaire lors d'une infection précédente. Dès lors, les anticorps et les lymphocytes T (LT) mémoires induits par l'infection primaire entrent en contact avec des séquences antigéniques différant de celles des Ag produits initialement : cette réponse immunitaire inadaptée pourra se révéler à terme, délétère.

IV-1-2 Virulence de la souche virale

Les formes graves de la dengue ont été observées lors d'infection par n'importe lequel des sérotypes, mais à des fréquences variables. Ce phénomène semble être relié non seulement au sérotype en cause, mais également à la séquence des sérotypes infectants et au délai entre deux infections. Il semble également qu'au sein d'un même sérotype la virulence des différents sous-types diffère : les génotypes d'Asie du Sud-Est et du subcontinent indien sont reconnus pour

causer plus d'épidémies de dengue grave et des primo-infections plus sévères. Cependant, aucun marqueur génétique de virulence n'a été identifié de façon formelle au sein des génomes viraux.[3]

IV-1-3 Susceptibilité de l'hôte

Des facteurs génétiques et immunogénétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue de la fièvre dengue hémorragique. Plusieurs études, dont une menée à Haïti, montrent un risque moins important d'évolution vers une fièvre dengue hémorragique chez les patients ayant des origines africaines. Ceci peut être lié au phénomène HLA [61- 62].

Enfin l'âge peut conditionner l'expression clinique de la dengue. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, le risque d'avoir des symptômes augmentant avec l'âge. La situation est différente pour une dengue secondaire. Une étude menée à Cuba a montré que la dengue hémorragique est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes de plus de 50 ans. Cette étude confirme la plus grande sensibilité des enfants au syndrome de fuite plasmatique [63].

En somme, les facteurs de risque de développer une forme sévère sont multiples, et font intervenir des facteurs de risques individuels, épidémiologiques, et viraux (figure 14).

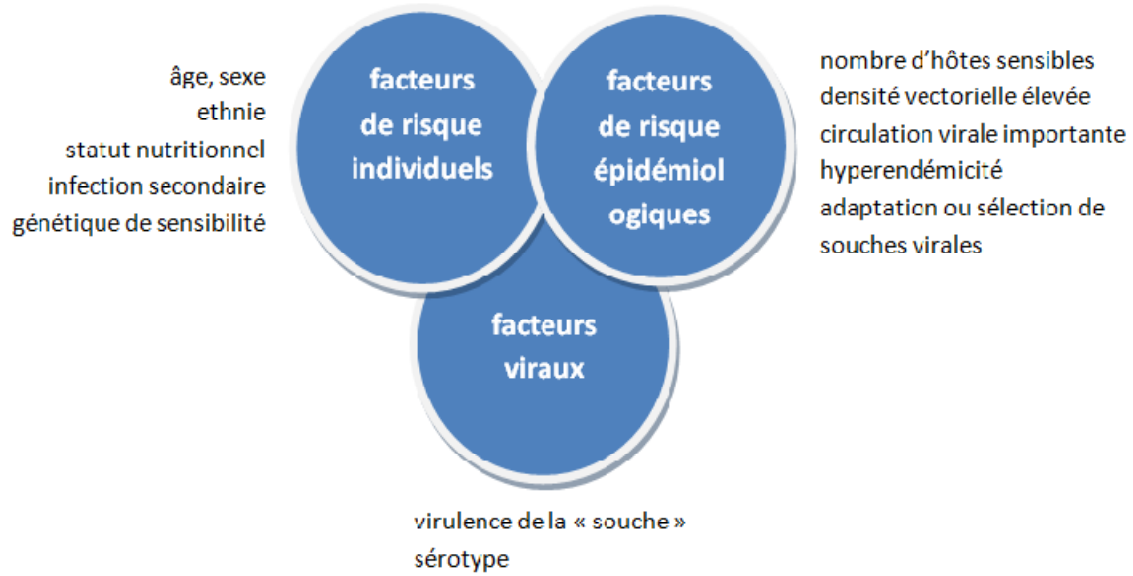


Figure 14. Dengue grave : les facteurs de risque [63]

IV-2 La fièvre jaune

Après une inoculation périphérique, le virus commence à répliquer dans les nœuds lymphatiques régionaux, puis il gagne les autres tissus, en particulier le foie, la rate, la moelle osseuse, le myocarde et les muscles squelettiques. Mais le principal organe-cible est le foie, ce qui fait tout l'intérêt de ce modèle expérimental. (64-3).

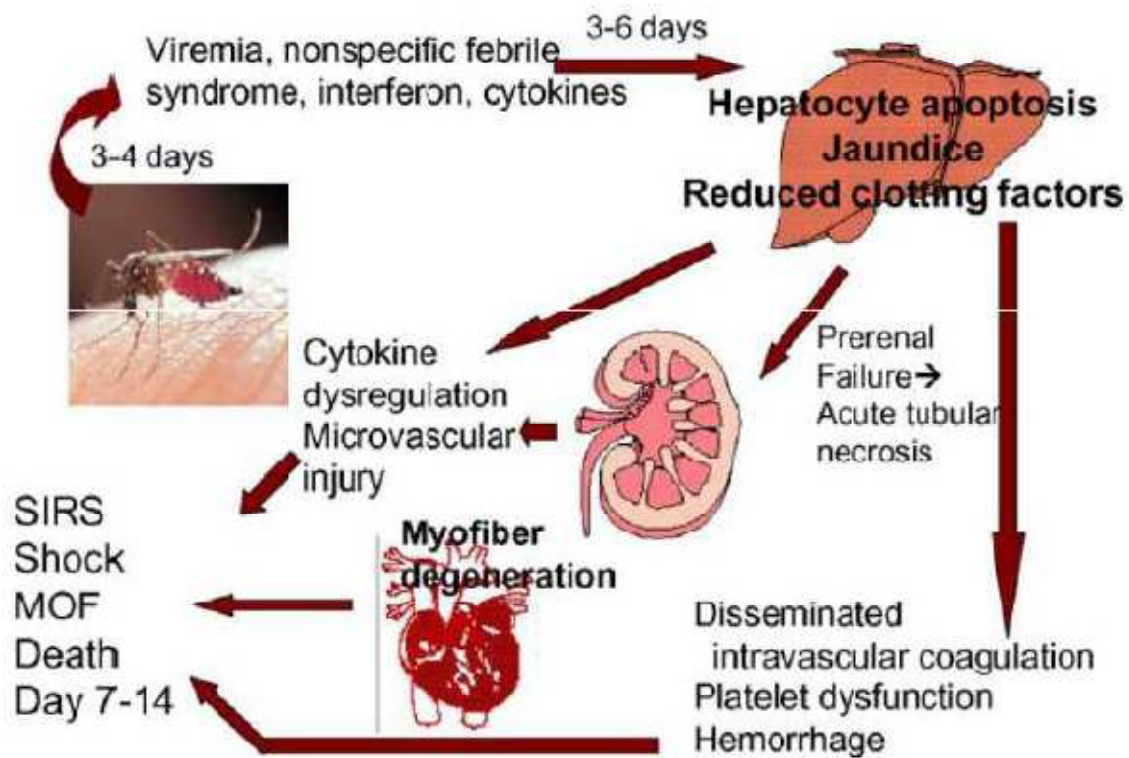


Figure 15. Principaux évènements physiopathologiques de la fièvre jaune [3]

SIRS : sepsis inflammatory response syndrome MOF : multiple organ failure

Lors de la première phase, la réponse inflammatoire et immunitaire innée est largement sollicitée. La seconde phase développe un syndrome de réponse inflammatoire systémique avec décharges cytokiniques (IL-6, TNF- α , IL-8) similaire aux sepsis bactériens. Une libération de protéases, de leucotriènes et de facteurs d'activation plaquettaire a pour conséquence notamment une augmentation de la perméabilité capillaire. Les lésions hépatiques sont majeures à type d'apoptose des hépatocytes, stéatose microvésiculaire. Une chute des facteurs de coagulation est notée. La corrélation entre le degré d'atteinte hépatique et la mortalité est forte [3]

IV-3 La fièvre de la Vallée du Rift (FVR)

Comme d'autres arbovirus, le virus de la fièvre de vallée de rift (VFVR) circule du site d'inoculation aux nœuds lymphatiques via le système lymphatique. Après répllication dans les nœuds lymphatiques, la dissémination du virus dans l'organisme est assurée par la circulation sanguine, engendrant une virémie primaire et l'infection des organes cibles. D'un point de vue hématologique, l'infection par le VFVR est caractérisée par une profonde leucopénie, une augmentation des enzymes hépatiques et une thrombopénie.

Les sites majeurs de répllication virale sont le foie, la rate, et le cerveau. Dans les atteintes aiguës, le VFVR affecte principalement le foie, les cellules hépatiques évoluant rapidement vers la nécrose. Une lésion essentielle correspond à une nécrose générale ou focale du foie, caractérisée par une décoloration du parenchyme hépatique (figure 16). Les hépatocytes infectées présentent des inclusions intranucléaires ovales ou en bâtonnets qui contiennent la protéine NSs. Comme dans la plupart des infections virales, le VFVR est supposé induire une réponse immunitaire, innée et adaptative. L'immunité innée assure la défense de l'organisme avant la mise en place des mécanismes d'activation des défenses adaptatives. La réponse immunitaire cellulaire est encore mal connue et il est admis que les infections à *Bunyavirus* déclenchent une réponse humorale qui joue un rôle important dans la protection du sujet infecté. La nucléoprotéine NP est l'immunogène majeur, mais les anticorps neutralisants, possédant un rôle protecteur, sont dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc. De nombreux virus codent pour des protéines inhibitrices de la réponse innée de l'hôte. C'est le cas de la protéine NSs du VFVR qui est un inhibiteur général de la transcription cellulaire. Récemment, un des mécanismes utilisés par cette

protéine pour contrer la réponse antivirale de l'hôte a été décryptée : elle inhibe la synthèse de l'interféron β [65].

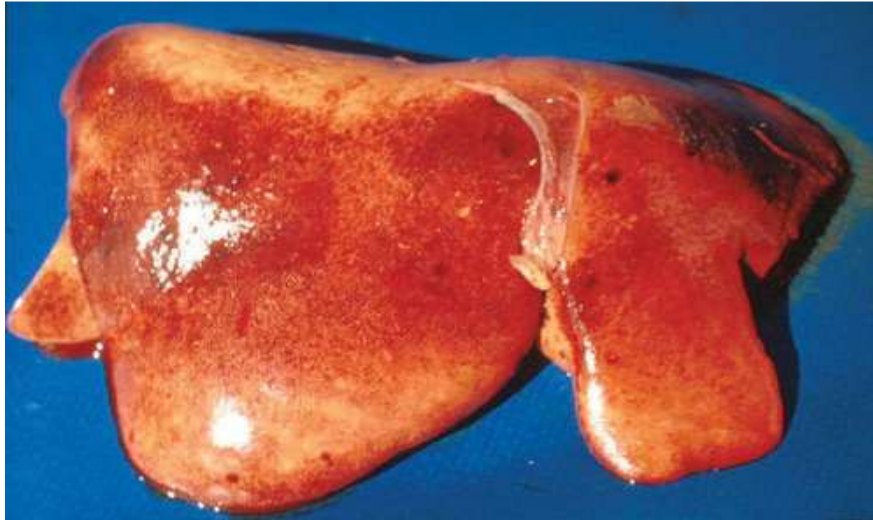


Figure 16 nécroses hépatiques et Décoloration du parenchyme (*collection département EMVT du CIRAD*)

IV-4 La fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC)

La physiopathologie de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est mal connue [66-67]. Il semble que les cibles majeures du virus soient les cellules endothéliales et les monocytes, comme pour d'autres virus de fièvres hémorragiques. Ces cellules, en contribuant à l'élimination du virus, assurent aussi la phase de virémie.

Les hépatocytes sont également la cible du virus. Après introduction dans un organisme vivant, le virus de la FHCC semble se répliquer au site d'inoculation. Il se propage alors aux organes hématopoïétiques et lymphatiques. L'atteinte endothéliale, mise en évidence par le rash, entraîne des troubles de l'hémostase

en stimulant l'agrégation plaquettaire et la dégranulation, avec activation de la cascade de la coagulation.

Les lésions d'organes tels que le foie sont à l'origine du largage de procoagulants et perturbent également la capacité de régénérer les facteurs de coagulation consommés. Les troubles vasculaires semblent liés à un phénomène de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces phénomènes de CIVD apparaissent dès les premiers jours. La formation de complexes immuns circulants avec activation du complément contribue probablement à l'altération du lit capillaire conduisant à une atteinte polyviscérale et particulièrement rénale, pulmonaire, centrale (congestion, hémorragies et nécrose cérébrale localisée) et surrénalienne.

Les lésions du foie varient de foyers disséminés de nécrose de coagulation à des nécroses massives impliquant 75 % des hépatocytes, avec des hémorragies plus ou moins importantes et peu ou pas de réponse inflammatoire cellulaire.[68]

IV-5 La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR)

Les données histologiques disponibles concernent principalement le rein ; en effet l'autopsie n'est que très rarement pratiquée. Seules les biopsies rénales permettent d'évaluer les lésions présentes. Celles-ci correspondent à des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë [69] figure 17. Des études immunohistochimiques, réalisées sur des biopsies rénales, ont révélé la présence d'IgG, IgM, IgA (plus rarement), de fibrine et de fraction C3 du complément [70]. Cela suggère l'existence de complexes immuns circulants de petite et de grande taille. Ces dépôts sont retrouvés au niveau des tubules rénaux [3], des glomérules, de l'interstitium complément [70]. Les dépôts semblent moins importants que dans le cas d'une glomérulonéphrite immune chronique. Ils

peuvent persister plusieurs mois après le rétablissement clinique. Les capillaires et petits vaisseaux présentent une paroi œdémateuse. La réaction inflammatoire est importante, on note également la présence de fibrine et d'amas plaquettaire autour de ces vaisseaux [71]. Des études immunohistochimiques ont démontré la présence de grande quantité d'antigènes viraux dans les cellules endothéliales [3]. Ces cellules représentent ainsi le principal site de réplication des virus. En effet, il semble que les macrophages, qui participent au transport des *Hantavirus*, soient également le siège de la réplication virale.

Des autopsies réalisées sur des patients décédés de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en Asie ont montré que les lésions visibles sur les autres organes étaient principalement des lésions relatives aux modifications vasculaires, associées parfois à de l'œdème et/ou des infiltrations par des cellules inflammatoires [72-73]. On peut s'interroger sur l'intensité des lésions sur ces organes, chez un patient atteint de *Nephropathia epidemica* (NE) : en effet, lors de NE les manifestations hémorragiques sont discrètes, on peut donc supposer que les lésions sur les différents organes sont moins importantes que dans la forme asiatique. La pathogénie de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal reste hypothétique. Certaines observations ont conduit les scientifiques à considérer la réponse immunitaire de l'hôte comme un facteur déterminant. En effet, en début d'évolution, une augmentation des taux sériques d'Interleukine 6 et 10, du TNF α a été constatée [74].

Ces fortes concentrations en TNF persistent pendant plus d'une semaine. En outre, l'interstitium rénal, dès la phase fébrile semble infiltré par des lymphocytes, monocytes, macrophages et polynucléaires [75]. De nombreux lymphocytes T activés CD 8+, ainsi que des lymphoblastes T sont présents dans

le sang [3]. Enfin, des complexes immuns circulants, ont été mis en évidence chez des patients et ce, dès le début de la maladie [70-71].

Il semble donc que la réponse immunitaire et la réponse inflammatoire soient précoces et intenses [75]. Cette réponse inflammatoire peut être la conséquence de la libération de médiateurs par les cellules infectées, ou peut se développer vis-à-vis d'antigènes présents dans les complexes immuns [76].

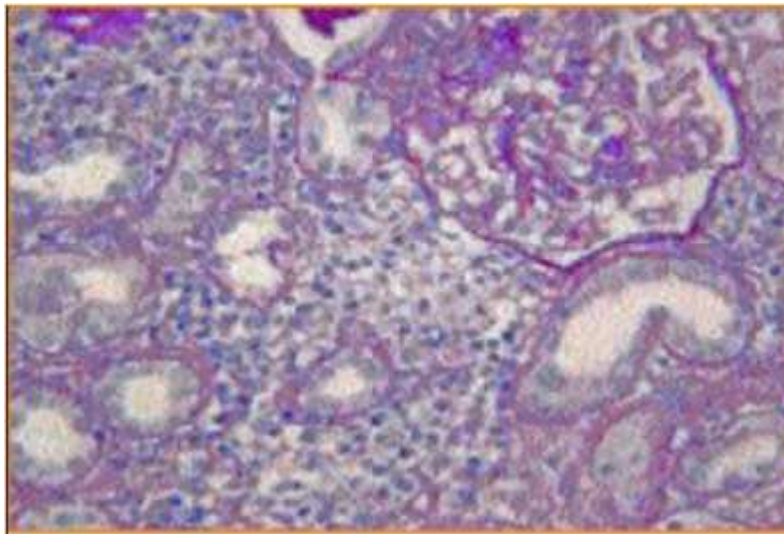


Figure 17 : image d'une néphrite interstitielle aiguë [77]

Les signes caractéristiques sont une infiltration interstitielle par des cellules mononuclées en présence de glomérules normaux. Un œdème interstitiel et des lésions tubulaires sont souvent présents.

IV-6 Virus *Ebola*(EBOV) et virus *Marburg*(MARV)

Les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules dendritiques et les macrophages sont les principales cibles des *filovirus* [78-79]. Ces cellules, présentes en grand nombre dans la peau et les muqueuses, sont infectées précocement puis sont disséminées dans l'organisme par les circulations sanguine et lymphatique (figure 18). Dans les tissus et organes internes, le virus se multiplie dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes, puis en phase terminale, infecte d'autres cellules telles que les cellules endothéliales et épithéliales et les fibroblastes [80-81].

L'infection fatale par les *filovirus* est caractérisée par un dysfonctionnement de l'immunité innée et un effondrement de l'immunité adaptative (figure 18). Primo, l'infection des monocytes conduit à une libération excessive de médiateurs inflammatoires et de chimiokines, tels que l'IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-15, IL-16, IL-1RA, sTNF-R, IL-10, NO-, IL-8, GRO- α , CCL3, CCL4, CXCL10, MCP-1, et l'éotaxine [82- 83-84]. Cet «orage inflammatoire», particulièrement important en phase terminale de la maladie, exerce une action néfaste pour l'organisme. Le TNF α , et les autres composés vasoactifs favorisent une fuite vasculaire en augmentant la perméabilité endothéliale, en réduisant le tonus vasculaire, et en altérant les fonctions des cellules endothéliales [82-85-86].

L'infection des macrophages favorise également les coagulopathies, induisant la coagulation intra vasculaire disséminée par le biais d'une expression importante du facteur tissulaire (TF) [87-88-89], (figure 18). Secondo, certaines protéines virales sont capables de neutraliser l'immunité innée en inhibant les défenses antivirales des cellules (figure 18). La VP35 inhibe la synthèse des IFN α/β en s'opposant à l'activation du facteur de régulation de l'interféron IRF -3 et IRF-7, interfère avec l'activation de la double stranded ribonucleic acid protéine kinase

dépendante (dsRNA PKR), et comme les VP30 et VP40, inhibe le RNA silencing» [90-91-92-93-94-95].

De plus, la VP24 empêche l'accumulation nucléaire de la protéine STAT1 phosphorylée, neutralisant par conséquent la réponse aux IFN α/β et IFN γ [96-97]. Ainsi, l'inhibition de la synthèse des IFN de type I semble être un élément fondamental de la virulence d'EBOV. De fait, certaines mutations du gène codant la VP35 ont abouti à l'atténuation de la virulence d'EBOV in vitro et in vivo [98-99].

La forme fatale de l'infection par les filovirus est également caractérisée par un effondrement de l'immunité adaptative qui se manifeste par une déplétion des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, l'apoptose intra vasculaire des lymphocytes T et B et des cellules natural killer (NK) (figure 18), et l'absence de production d'IgG spécifiques [79-100-86-101-102]. Les lymphocytes n'étant pas infectés par le virus, l'apoptose résulterait d'interactions avec des marqueurs de surface (Fas/FasL, TNF/TRAIL) et/ou de médiateurs solubles apoptogènes et/ou d'une activité superantigénique de certaines protéines virales [103]. L'effondrement de l'immunité adaptative peut également découler d'un défaut d'activation et de maturation des cellules dendritiques infectées qui seraient alors incapables d'initier les réponses immunitaires [78-79-104-105].

Au contraire, l'infection non fatale, comme l'infection asymptomatique, est associée à une réponse inflammatoire précoce et modérée et à la mise en jeu de réponses adaptatives aboutissant à des réponses IgG et cytotoxiques spécifiques. De même, aucun évènement apoptogène des cellules de l'immunité n'est observé.

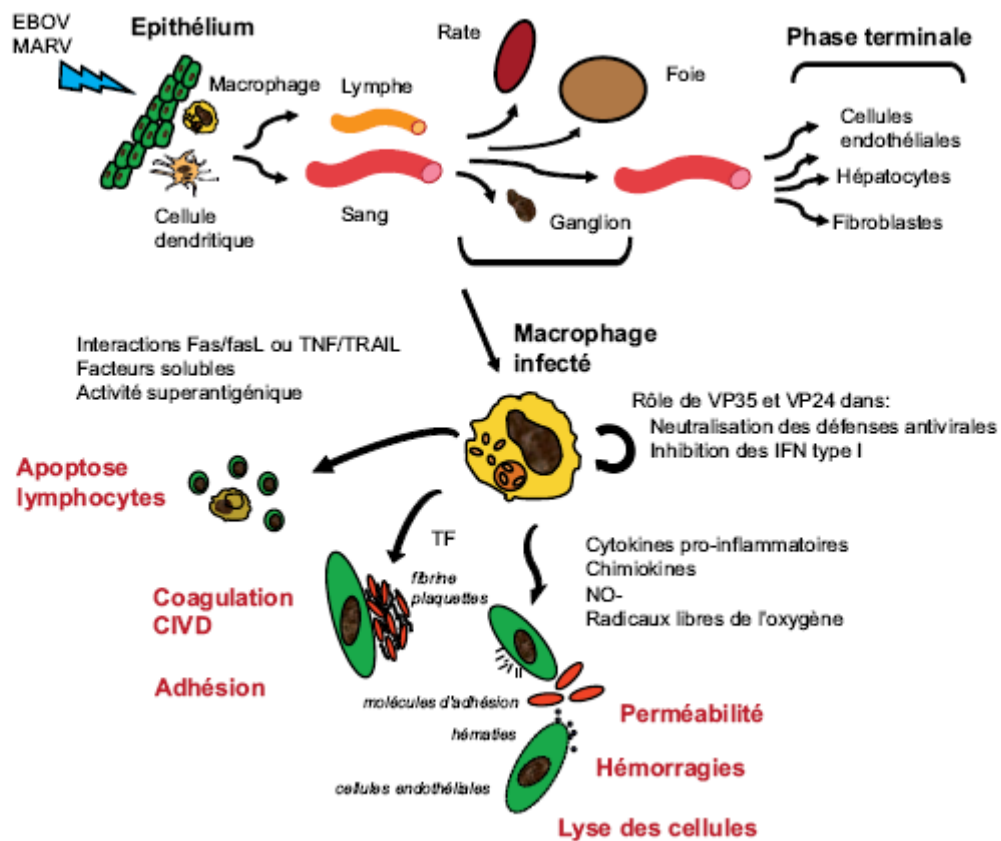


Figure 18. Représentation schématique de la chronologie de l'infection par les virus *Ebola* et *Marburg* à partir de l'épithélium cutané, et des principaux mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans l'infection [78-79]

IV-7 *Lassa* virus

Les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et macrophages) sont probablement les premières cellules infectées par le virus *Lassa* [106-107]. Elles sont présentes dans la peau et les muqueuses et supportent la réplication du virus dans les phases précoces de l'infection. Par la suite, le virus *Lassa* colonise les organes lymphoïdes secondaires, ganglions lymphatiques et rate, après

migration des cellules présentatrices d'antigènes et/ou transfert direct des particules virales *via* la circulation. À ce stade, une large proportion des cellules présentatrices d'antigènes résidentes est infectée et la production massive de particules virales est à l'origine de l'infection systémique [108]. Le foie est également rapidement le siège d'une réplication virale intense, par le biais des hépatocytes et des cellules de Kupffer ciblées par le virus. Ensuite, le tropisme viral s'étend aux fibroblastes, aux cellules endothéliales et à certaines cellules épithéliales. Malgré l'infection de ces types cellulaires, les lésions observées dans l'endothélium et les autres organes ne suffisent pas à expliquer le choc terminal et la mort, qui semblent plutôt liés à la réponse immune de l'hôte. Les altérations microscopiques les plus fréquentes observées chez les patients et chez les primates non humains (PNH) infectés sont des nécroses multifocales des hépatocytes et des cellules corticales des glandes surrénales. Une pneumonie interstitielle, une myocardite, une infiltration de cellules mononuclées, principalement des macrophages, et des lésions des tissus de l'endothélium vasculaire sont également souvent observées [109–110]. Une lymphadénopathie et une splénomégalie sont notées ainsi qu'une modification anormale de l'architecture folliculaire des organes lymphoïdes et une déplétion des cellules dans la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques. Une lymphopénie transitoire touchant les lymphocytes T CD4+ et CD8+, les lymphocytes B et les cellules natural killer (NK) survient rapidement après l'infection, suivie par une neutrophilie [108-109-111-112]. La lymphopénie ne résulte pas d'un effet direct du virus, ces types cellulaires résistant à l'infection par le virus *Lassa*. Une thrombocytopénie modérée et transitoire apparaît également, accompagnée d'un dysfonctionnement des plaquettes [109-111-113]. Cependant, aucun défaut majeur de coagulation n'est noté et l'on n'observe pas de phénomène de

coagulation intravasculaire disséminée comme c'est le cas pour d'autres fièvres hémorragiques virales (*Ebola*, par exemple). Ainsi, les signes hémorragiques et les fuites de plasma observés lors de la fièvre de Lassa ne sont sûrement pas dus aux défauts de coagulation mais plutôt à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, probablement induite par des facteurs cellulaires relâchés en grande quantité. Les taux des enzymes alanine et aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) sériques augmentent fortement dans les stades terminaux de la maladie à la fois chez le PNH et chez l'homme, alors qu'ils augmentent de façon plus modérée et transitoire chez les survivants [108-109-112-114-115]. Ces observations suggèrent une atteinte hépatique ou/et des dommages tissulaires. En effet, le ratio ASAT/ALAT élevé suggère que ces enzymes pourraient provenir d'autres organes que le foie. De façon similaire, des fortes concentrations d'IL-6 sont détectées dans le plasma dans les cas fatals chez le PNH [108-109]. La sécrétion d'IL-6 est souvent associée à la régénération hépatique [112] mais peut aussi être liée aux dommages d'autres tissus et muscles. L'IL-6 est également impliquée dans la neutrophilie [116], suggérant que les dommages tissulaires observés pourraient être au moins en partie dus à l'infiltration des neutrophiles. Les cas sévères de fièvre de *Lassa* sont associés à des défaillances multiviscérales conduisant au syndrome de choc hypoxique, hypotensif, hypovolémique et à la mort. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires afin d'expliquer les mécanismes de pathogénie lors de la phase aiguë de la maladie et des stades terminaux. Les paramètres immunologiques pouvant être impliqués dans la pathogenèse selon l'issue de la fièvre de Lassa sont récapitulés dans le tableau IV.

Tableau IV. Paramètres immunologiques de la fièvre de Lassa dans un modèle primate non humain en fonction de l'issue de la maladie (d'après [108-109]).

| | | Issue de la maladie | |
|---------------------------|---|--------------------------------------|------------------------------------|
| | | Survie | Mort |
| Réponses inflammatoires | Monocytes CD80+ circulants | +++ | + |
| | Production d'IFN- α | Précoce et transitoire | Retardée |
| | Cytokines inflammatoires | Absence | Absence, sauf IL-6 tardive |
| | Chimiokines | ARNm IP-10, I-TAC, MCP-1, éotaxine ? | ARNm IP-10, I-TAC, MCP-1, éotaxine |
| Réponse humorale | IgG/IgM | +++ | +++ |
| | Anticorps neutralisants | - | - |
| Réponse des cellules NK | Déplétion des cellules | Transitoire | +++ |
| Réponse des lymphocytes T | Déplétion des cellules | Transitoire | +++ |
| | Cytokines dérivées | Absence | Absence |
| | Activation des cellules T CD4+ et CD8+ | Forte et précoce | Faible et retardée |
| | Prolifération <i>in vitro</i> en réponse au virus | + | Absence |

NK : natural kille CD4 : cluster de différenciation 4
 CD8 cluster de différenciation 8
 IFN- α : interféron- α IgG :immunoglobulineG IgM :immunoglobuline M
 IP-10 :interferon inducible protein 10
 MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1
 I-TAC : Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant

V- CLINIQUE

V-1 La dengue

Depuis 1997, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaissait quatre formes cliniques bien distinctes : fièvre Indifférenciée, dengue classique (DF),

dengue hémorragique (DH) et dengue avec syndrome de choc (DSS) [117]. Cette classification OMS a été révisée en 2009, sa pertinence clinique et son intérêt ayant progressivement été remis en cause au fur et à mesure de l'accroissement des connaissances sur la maladie (figure 19).

Depuis 2009, l'appellation de « dengue hémorragique » est associée avec le « syndrome de choc de la dengue » à une seule entité appelée « dengue compliquée».

Après l'infection par piqûre de moustique, 40 à 75 % des personnes infectées développent une forme asymptomatique. L'incubation est variable (3 à 14 jours), le plus souvent située entre quatre et sept jours.

La maladie se manifeste sous deux formes : dengue avec ou sans signes d'alarmes et dengue sévère (1 % des cas symptomatiques). L'apparition brutale d'une hyperthermie intense à 39-40 °C a été notée, accompagnée d'un syndrome algique (céphalées, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies). Des troubles digestifs à type de nausées-vomissements sont possibles, ainsi qu'un rash cutané maculeux ou maculo-papuleux confluent, présent chez la moitié des patients, mais parfois discret, avec des îlots de peau saine assez caractéristiques. Des signes hémorragiques mineurs ne sont pas rares à type de pétéchies et gingivorragies.

En l'absence de complication, on observe une rémission spontanée de la symptomatologie en 3 à 7 jours et le patient guérit sans séquelle, mais on observe parfois une asthénie persistant plusieurs semaines.

Les signes d'alarme de la nouvelle classification OMS sont :

- des douleurs ou une sensibilité abdominale,
- des vomissements persistants,
- des épanchements séreux essentiellement épanchement pleural et ascite,

- des hémorragies des muqueuses,
- une léthargie ou une agitation,
- un débord hépatique supérieur à 2 cm,
- une augmentation de l'hématocrite accompagnée d'une chute rapide des plaquettes.

Les formes sévères sont définies par :

- une fuite plasmatique sévère entraînant un syndrome de choc hypovolémique, et/ou des épanchements séreux avec détresse respiratoire,
- une/des hémorragie(s) sévère(s),
- une défaillance viscérale sévère (foie avec transaminases supérieures à 1 000, système nerveux central avec troubles de la conscience, cœur ou autres organes).

La phase critique de l'évolution se situe à la fin de la phase fébrile, vers les 3^{eme}-7^{eme} jours. Deux à 4 pour cent des patients développent un syndrome de fuite plasmatique de gravité Variable [118]. La durée de l'état de choc est brève au cours de la dengue, les patients pouvant soit récupérer rapidement, soit décéder d'état de choc réfractaire en 12 à 24 Heures.

Au cours de la dengue sévère, deux modifications physiopathologiques principales sont observées : une augmentation de la perméabilité capillaire et des troubles de l'hémostase.

Pour certains experts, ce ne sont pas les signes hémorragiques qui différencient les formes graves des formes bénignes de dengue : une thrombopénie et des signes hémorragiques mineurs sont souvent rencontrés et n'ont pas de valeur pronostique.

À l'inverse, l'existence d'un choc hypovolémique avec épanchement des séreuses, signature du syndrome de fuite capillaire est un puissant facteur de mauvais pronostic, avec une mortalité moyenne à 9,3 %, culminant à 47 % dans certaines séries [59].

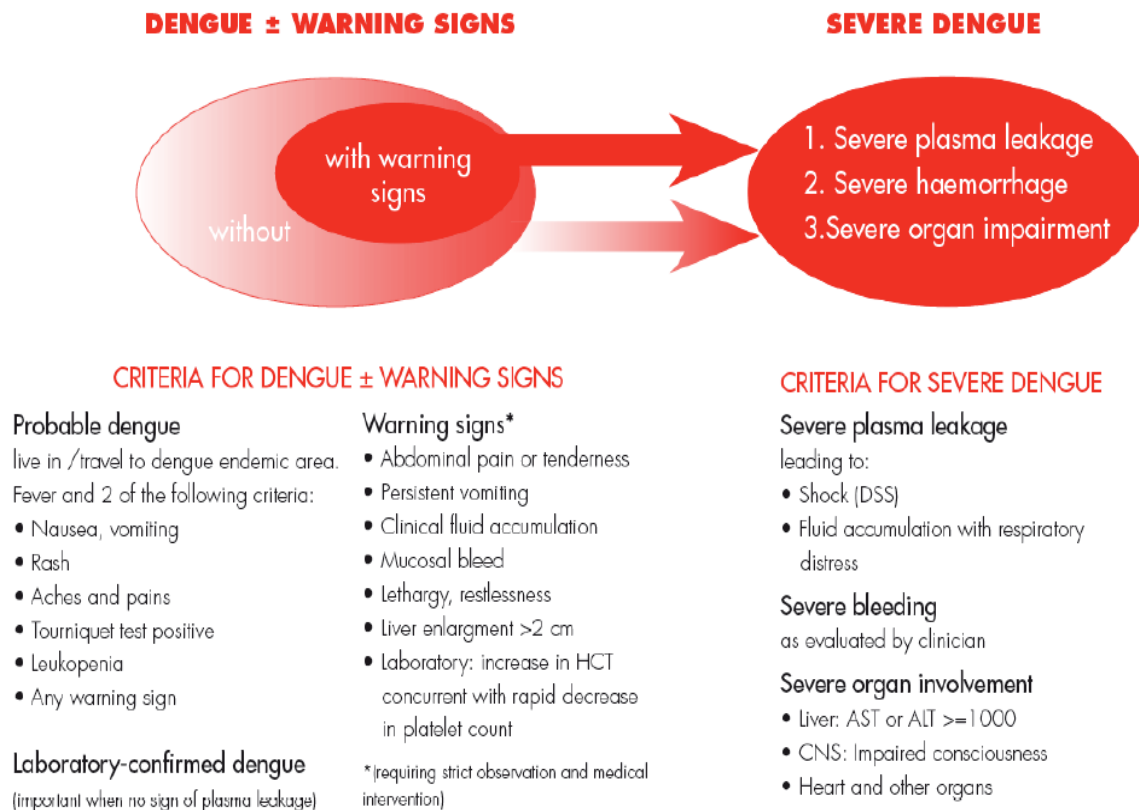


figure 19. Classification de la dengue et niveaux de gravité [59]

Une nouvelle classification des niveaux de gravité est actuellement proposée par l'OMS. On distingue la dengue probable ou confirmée, avec ou sans signe d'alarme (douleurs abdominales ou sensibilité abdominale à la palpation lors de l'examen, vomissements persistants, signes d'épanchement liquidien, saignement muqueux, léthargie ou agitation, hépatomégalie, augmentation de l'hématocrite et baisse rapide des plaquettes), et la dengue grave, caractérisée

par une fuite plasmatique sévère pouvant entraîner un choc et une détresse respiratoire ; des hémorragies sévères ; une atteinte organique grave touchant le foie, système nerveux central, cœur et autre. [119]

V-2 La fièvre jaune

L'incubation est de trois à six jours après la piqûre du moustique infectant.

La fièvre jaune présente un large éventail de formes cliniques, de la forme asymptomatique à la fièvre hémorragique avec défaillance multi viscérale. Trois phases sont classiquement décrites :

- a. La première phase dite « phase rouge » est caractérisée par une fièvre élevée d'apparition brutale, des myalgies, des lombalgies, des céphalées, des frissons, des nausées ou des vomissements, une conjonctivite, un faciès rouge ou vultueux et un aspect général « toxique » avec fréquente dissociation pouls température. La virémie est élevée à ce stade, et les anomalies biologiques comportent une leucopénie précoce et une cytolyse hépatique à partir du troisième jour, prédominant sur les ASAT.
- b. La deuxième phase, inconstante, comporte une amélioration des symptômes avec apyrexie pendant 24 heures,
- c. La troisième phase, dite « phase jaune », survient chez 15 % des patients, avec réapparition de la fièvre, des vomissements et apparition d'un ictère franc et de signes hémorragiques. La virémie se négative à ce stade, tandis que les anticorps apparaissent. Un tableau de défaillance multi viscérale s'installe rapidement avec insuffisance rénale anurique, insuffisance hépatocellulaire et coma.

V-3 La fièvre de la Vallée du Rift(FVR)

La période d'incubation varie de deux à six jours. La virémie persiste dix jours après le début des signes. Environ 50 % des infections sont asymptomatiques.

La majorité des cas symptomatiques (96 à 97 %) présente un syndrome grippal avec fièvre, myalgie sévère, céphalées s'accompagnant de douleurs rétro-orbitaires, et des arthralgies qui dure environ quatre jours. Dans certains cas, peuvent être observés les signes suivants : une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, une perte de l'appétit et des vomissements. Pour ces patients, le diagnostic différentiel de la FVR avec une méningite est difficile [120]. La plupart des patients guérissent sans séquelle au bout de quatre à sept jours, mais la convalescence peut durer de deux à trois semaines.

L'infection peut, néanmoins, entraîner un tableau grave (dans 3 à 4 % des cas symptomatiques) caractérisé par une hépatite et syndrome hémorragique, ou une méningo-encéphalite ou une atteinte oculaire ; chacune de ces formes comprend des risques de séquelles (figure 20)

- a. La forme encéphalitique (ou méningoencéphalitique) apparaît en général une à quatre semaine(s) après les premiers symptômes de la FVR. Les complications neurologiques surviennent plus tard, après 60 jours. Les décès liés à cette forme de la maladie sont rares ; mais des séquelles neurologiques graves sont courantes [120].
- b. La forme hémorragique ou ictéro-hémorragique apparaît deux à quatre jours après le début de la maladie. Le patient présente les signes d'une atteinte hémorragique sévère avec ictère. Le décès (taux de létalité de ce syndrome hémorragique se situant aux alentours de 50 %) survient habituellement trois à six jours après l'apparition des symptômes [120].

- c. Dans la forme rétinienne (chorio-rétinites), les symptômes habituels de la forme bénigne s'accompagnent de lésions rétiniennes, qui apparaissent, en général, une à trois semaine(s) après la manifestation des premiers symptômes. Le malade peut guérir spontanément, sans laisser de séquelles, en dix à douze semaines. Certains patients, cependant, présenteront des lésions responsables d'une baisse définitive de leur acuité visuelle.

Les décès sont rares lorsque la pathologie se limite à cette forme de la maladie [120]. Le taux de létalité a pu varier considérablement entre les différentes épidémies mais, globalement, il s'est établi à moins de 1 % pour celles qui ont été documentées. La plupart des décès se produisent chez les patients développant la forme ictéro-hémorragique. Les descriptions sont variables d'une épidémie à l'autre : l'épidémie d'Arabie Saoudite a permis une description détaillée de 886 patients atteints de FVR. La présentation initiale était notable par l'importance des signes digestifs, proches de ceux retrouvés au cours des gastroentérites virales.

L'élévation des transaminases était l'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée (98 %), suivie d'une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH) à 60 %, de la leucopénie à 40 %, de la thrombopénie à 39 %, de l'insuffisance rénale à 28 % et de l'augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK) à 27 %.

Dans cette étude, sur les 683 patients recensés et hospitalisés avec signes cliniques, 95, soit 13,9 %, sont décédés : la mortalité a été plus fréquemment associée aux patients présentant une forme hémorragique, des troubles nerveux et/ou un ictère [121].

L'épidémie décrite au Kenya insistait sur la fréquence des arthralgies touchant les grosses articulations à la phase initiale a type de genoux, coudes et hanches [122-123-124].

L'épidémie enregistrée au Soudan, en 2008, a mis l'accent sur la fréquence de l'atteinte rénale (60 % des patients hospitalisés, avec nécessité de recourir à une dialyse neuf fois sur dix, en l'absence de séquelles rénales à distance).

L'évolution chez l'Homme vers telle ou telle forme de la maladie n'est pas prévisible en l'état actuel des connaissances. Il n'y a pas de facteurs de risques clairement identifiés notamment pour les formes graves, à l'exception de la mesure de la charge virale au cours de la phase de virémie mesurées par reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) quantitative : des virémies élevées sont significativement associées à un pronostic plus sombre que des virémies faibles [3].

Les patients infectés par le virus de la FVR développent une immunité protectrice ; cette situation est particulièrement importante pour le développement de vaccins.

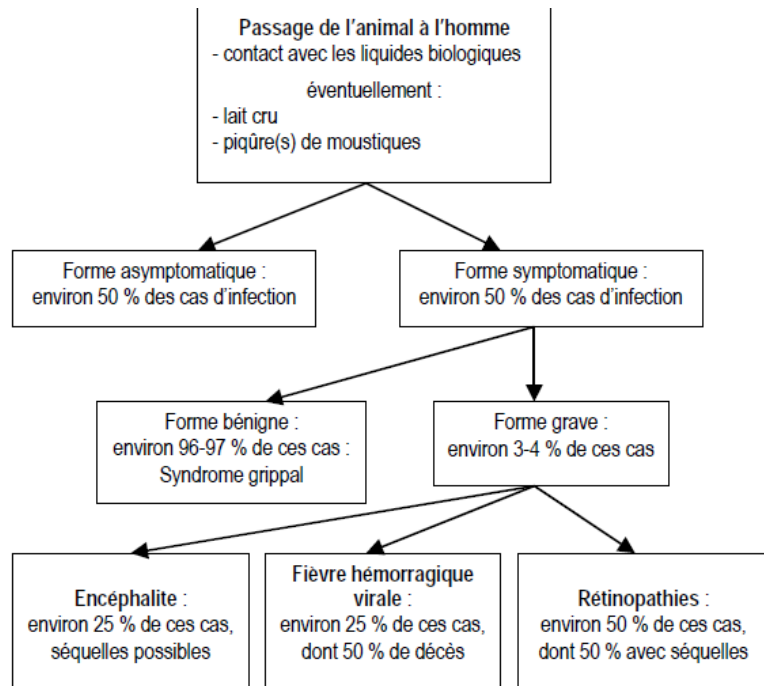


Figure 20. Les différentes formes cliniques de la FVR [125]

V-4 La fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC)

L'infection par le virus de la FHCC entraîne des manifestations cliniques de façon inconstante puisque le rapport entre formes asymptomatiques de la maladie et formes cliniques est estimé à 5 pour 1 [126].

La durée de la période d'incubation de la maladie est variable selon le mode de contamination : elle est de 1 à 3 jours lorsque l'infection survient après morsure de tique et de 5 à 6 jours lorsque l'infection est due au contact avec des tissus ou du sang humain ou animal infectés [127-66-67].

La maladie survient brutalement. Les premiers symptômes observés sont ceux d'un syndrome grippal indifférencié auxquels s'ajoutent souvent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales diffuses et une diarrhée. La fièvre, généralement très élevée (39-41°C) peut être bi phasique ou constante pendant 5

à 12 jours. Des troubles neuropsychiatriques (confusion, agressivité) ont été notés chez certains patients.

Dans les cas sévères, entre le troisième et le sixième jour, des manifestations hémorragiques apparaissent. Des pétéchies voire de larges ecchymoses apparaissent préférentiellement sur le tronc et les membres. Epistaxis, hématomèse, hématurie, méléna sont classiquement observés à partir du 4^{ème} 5^{ème} jour. Des saignements vaginaux, gingivaux voire intracrâniennes dans les cas les plus graves peuvent apparaître.

De façon non surprenante, le pronostic se révèle plus sombre en cas d'atteinte intracrânienne ou en cas de nécrose hépatique massive.

La létalité est communément décrite comme allant de 30 à 50 %. Des taux pouvant aller jusqu'à 80% de létalité ont cependant été rapportés. Le décès survient généralement entre le cinquième et le quatorzième jour [66-67].

La guérison survient 10 à 15 jours après le début des signes cliniques. la convalescence peut être longue, et s'accompagne d'une asthénie prononcée, parfois d'une perte complète des cheveux. Les séquelles pouvant être rapportées sont notamment des polynévrites et des troubles de la vision, rarement permanents mais pouvant persister jusqu'à un an ou plus.

V-5 La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR)

L'incubation est en moyenne de deux semaines, mais elle peut varier d'une semaine à deux mois [128]. L'évolution se fait sur une quinzaine de jours environ. On peut la décomposer en cinq phases : fébrile, hypotensive, oligurique, polyurique, de convalescence

- a. Lors de la phase fébrile, des troubles oculaires peuvent s'ajouter aux autres symptômes grippaux peu spécifiques. Dans 30 % des cas, il

apparaît une myopie transitoire, pathognomonique [128], qui serait due à un œdème du corps ciliaire [129]. Les anomalies biologiques présentées peuvent être une thrombopénie, manifestation la plus précoce et la plus fréquente 75% des cas probablement causée par une augmentation de la consommation périphérique des plaquettes [130]. Une leucocytose est quasi constante [129] et les paramètres de l'inflammation,(vitesse de sédimentation, fibrinogène, protéine C réactive), sont souvent élevés.

- b. La phase hypotensive peut durer de quelques heures à quelques jours. Dans le cas de l'infection par le virus *Puumala*, cette phase est généralement peu marquée. Les manifestations hémorragiques sont souvent discrètes. Il peut s'agir de pétéchies [72] sur le palais le plus souvent, d'injections conjonctivales mais aussi de gingivorragie [129], ou d'épistaxis (22 % des cas) [131]. D'autres manifestations plus sévères, comme par exemple une CIVD, un hématome rénal, ou une hémorragie cérébrale, sont parfois observés. Notons que lors d'une infection par le virus *Hantaan* cette phase peut être létale.
- c. La phase oligurique est marquée par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Le patient se plaint parfois de douleurs aux flancs. L'anurie reste rare. Dans certains cas, une échographie permet de mettre en évidence une néphromégalie, avec des reins hyperéchogènes, et parfois la présence d'un épanchement péri-rénal [131]. Les signes biologiques, inconstants, sont une azotémie [131], une augmentation des enzymes hépatiques [72-132] la disparition de la thrombopénie, une hypoalbuminémie, [72], une protéinurie importante, et parfois une hématurie microscopique [72], et une hypocalcémie, en relation avec l'insuffisance rénale. Plusieurs études ont montré qu'une atteinte pulmonaire peut exister [133]. Des cas

d'épanchement pleural, d'atélectasie, d'œdème pulmonaire en présence d'insuffisance rénale sévère, ou de pneumonie ont, en effet, été décrits. Il est même surprenant, étant donné le mode de contamination de l'Homme, que ces troubles ne soient pas plus souvent signalés. Une étude rétrospective, publiée en 2001, qui s'est intéressée à 129 cas entre 1983 et 1995, a conclu que 30 % des patients présentaient des troubles respiratoires de type toux, expectorations, douleurs thoraciques et dyspnée, et que 50 % des patients présentaient en fait des anomalies radiographiques pulmonaires [134]. Retenons que, dans le tableau clinique de la *NE*, l'atteinte rénale prédomine et que les manifestations hémorragiques peuvent être discrètes.

d. Lors de la phase polyurique, la diurèse peut être de 3 à 6 litres. Elle correspond au début du rétablissement [69]. Les symptômes régressent et les anomalies de la formule sanguine disparaissent. Une hypertension artérielle est fréquemment observée, elle est généralement attribuée à une surcharge volémique [132].

e. La phase de convalescence dure entre une et deux semaines en moyenne, mais elle peut être plus longue [130]. En général, le patient se remet sans séquelles. Plus rarement, l'infection par le virus *Puumala* peut être plus sévère. Certaines complications peuvent survenir. Les patients peuvent parfois nécessiter une transfusion [135], une assistance respiratoire [72], des séances de dialyse. Des cas de pneumonie atypique ou de persistance d'une hypertension artérielle résiduelle, ont aussi été signalés. Guyon rapporte le cas d'un malade pour qui l'insuffisance rénale est devenue chronique [3]. Un patient a développé, 15 jours après la survenue d'une Hantavirose, un syndrome de Guillain- Barré (polyradiculonévrite de type inflammatoire) nécessitant une corticothérapie

précoce et en a conservé quelques séquelles [69]. A l'hôpital de Charleville-Mézières, deux patients présentant un choc hypovolémique sévère, ont été recensés [131].

Mais, les formes frustes où seules se manifestent fièvre et algies diffuses sont nombreuses [3]. Les formes asymptomatiques sont également fréquentes [69].

Certaines formes cliniques peuvent simuler un simple problème respiratoire viral. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal doit donc être envisagée devant un tableau clinique qui associe un syndrome fébrile, des signes d'insuffisance rénale et des manifestations hémorragiques. L'association de ces trois signes cliniques est appelée « triade » [136]. En France, c'est une maladie bénigne, caractérisée par des symptômes peu spécifiques.

V-6 Virus d'Ebola(*EBOV*) et Marburg(*MARV*)

MARV et *EBOV* induisent une maladie d'évolution rapide marquée par une forte fièvre et une diathèse hémorragique généralisée survenant au stade terminal, associée à un taux de mortalité pouvant s'élever à 90% [137-138-139]. Après une période d'incubation allant de 2 à 21 jours (moyenne 4-9 jours), la maladie apparaît brutalement par de la fièvre associée à des céphalées, nausées, douleurs musculaires et asthénie. Ces signes prodromiques non spécifiques sont ensuite rapidement suivis par des manifestations cutanées (rash érythémateux), des symptômes digestifs violents (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées profuses), des troubles respiratoires (maux de gorge, toux) et des signes neurologiques (prostration, confusion, délire), indiquant une diffusion généralisée du virus et une atteinte multiviscérale. Les manifestations hémorragiques (méléna, hématomèse, injection conjonctivale, saignements de nez et saignements aux sites de ponction veineuse.) ne surviennent que chez

environ 1/3 des patients, généralement en phase terminale de la maladie. Dans les formes fatales, les symptômes et les hémorragies s'aggravent et se généralisent rapidement, la mort survient dans les 48 heures dans un état de choc. Dans les formes non fatales, les symptômes s'atténuent rapidement, simultanément à la disparition du virus de la circulation sanguine. La convalescence est généralement longue et marquée d'accès fébriles épisodiques. Des signes d'orchite ou d'uvéïte, liés à la persistance du virus dans les sites immunologiquement protégés, sont parfois observés pendant plusieurs semaines après la disparition des symptômes. Le virus en effet, a pu être isolé près de deux mois après la fin des symptômes dans le sperme d'un patient [140-141]. Les examens biologiques pratiqués chez des animaux expérimentalement infectés ne mettent pas en évidence de modification spécifique des paramètres sanguins [142-143]. L'infection par *EBOV* ou *MARV* est souvent associée à une leucopénie précoce et légère, une lymphopénie, une thrombocytopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm³, une hyperprotéïnémie, et une élévation des transaminases. L'allongement du temps de prothrombine et l'augmentation des dérivés de la fibrine dans le sang sont des indicateurs de CIVD [87-144].

V-7 Virus lassa

Dès les premières épidémies, des études sur le terrain ont permis de décrire la pathologie de la fièvre de Lassa. Les consultations des patients ont caractérisé les signes cliniques. Des observations macroscopiques et microscopiques ont ensuite été effectuées à partir des organes obtenus lors d'autopsies de patients décédés pour préciser les atteintes tissulaires. Des prélèvements sanguins ont enfin permis l'analyse des fonctions hématologiques et des médiateurs chimiques tout au long de la maladie [145-146-147]. La période d'incubation de

la maladie est de l'ordre de 7 à 17 jours. Pendant la première semaine suivant l'infection, les symptômes qui apparaissent ne sont pas spécifiques mais plutôt de type grippaux. Les patients souffrent de fièvre, asthénie, céphalées, arthralgie et myalgie. Ensuite, d'autres signes tels que myosite, pharyngite ulcérate, nausées, vomissements, diarrhées, toux, douleurs abdominales et thoraciques apparaissent. Ces symptômes disparaissent le plus souvent dans les 10 à 15 jours et la grande majorité des patients survit. Les cas les plus sévères sont associés à des œdèmes, une atteinte hépatique et rénale, hémorragies, myocardite, pneumopathie et pleurésie, et quelquefois, les malades présentent une encéphalopathie. La mort survient dans un contexte de défaillance multisystémique et de choc hypoxique, hypovolémique et hypotensif mais les causes ne sont pas clairement établies.

VI - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La manipulation de ces catégories de virus hautement infectés, doit être réalisée dans des postes de sécurité microbiologique (PSM) au minimum de type 3.

Le diagnostic biologique des fièvres hémorragiques virales fait appel à deux grands types de techniques :

Des techniques directes qui permettent de rechercher l'agent pathogène en cause ou une partie de celui-ci (antigène)

Des techniques indirectes qui mettent en évidence la réponse de l'hôte à l'infection (le plus souvent réponse immunitaire humorale ou "sérologique").

Les méthodes de diagnostic direct ou indirect sont complémentaires.

VI-1 Techniques directes

VI-1-1 Mise en évidence de l'agent infectieux et microscopie

Le diagnostic virologique direct des virus repose sur la multiplication virale en culture cellulaire, technique de référence, ou par inoculation à l'animal et sur la microscopie électronique. L'inconvénient de cette technique est qu'elle doit être réalisée dans des laboratoires équipés pour la culture cellulaire, elle est chère et les résultats ne sont pas immédiats, ce qui n'est pas idéal en période d'épidémie.

VI-1-2 Mise en évidence d'une partie de l'agent pathogène (antigène)

Il doit être recherché dans le sang périphérique lors de la phase aiguë (première semaine) ou dans les organes ou liquides cibles (liquide céphalo-spinal..).

Les antigènes recherchés sont soit des constituants de l'agent pathogène (protéines de surface), soit des antigènes solubles ou diffusibles retrouvés au siège de l'infection ou à distance, dans les liquides biologiques en particulier. L'intérêt de la détection d'antigènes en zone tropicale est leur application au diagnostic rapide des maladies infectieuses. Les principales techniques sont l'agglutination directe, l'agglutination des particules de latex, sensibilisées par des anticorps spécifiques, l'immunocapture ou immuno-chromatographie sur membrane.

. Cas particulier : détection antigénique de la protéine NS1 dans le diagnostic de la dengue

Ce test permet la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients dès l'apparition des premiers signes cliniques et offre par la même un diagnostic précoce d'infection par DENV avec une sensibilité comprise entre 37 et 93 % en fonction des études.

Au total, ces tests, s'ils ont une bonne spécificité, présentent une sensibilité très variable en fonction du sérotype de virus de la dengue responsable de l'infection (sensibilité souvent moins bonne pour le sérotype DENV-4). Ces tests présentent aussi une sensibilité moindre pour les patients développant une dengue secondaire [148]. Il existe plusieurs techniques de détection antigénique de NS1 : la méthode immunoenzymatique Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) fondée sur la détection de l'antigène NS1 par immunocapture et une méthode rapide d'immunochromatographie avec lecture visuelle (ICT) rendant encore plus accessible le diagnostic précoce de la dengue. Mais d'après le Haut Conseil de Santé Publique(HCSP), les performances des tests ICT seraient inférieures à celles des tests immunoenzymatiques

VI-1-3 Détection du génome par amplification génique

Le principe du diagnostic moléculaire par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) est d'amplifier de manière exponentielle, par réplication enzymatique, une portion spécifique du génome (ADN ou ARN) dont la séquence est au moins partiellement connue, pour atteindre la limite de détection. Les méthodes les plus utilisées sont la PCR classique et la PCR en temps réel ou *Real Time* PCR ou encore *Quantitative* PCR.

Le principe de la PCR en temps réel se base sur l'introduction dans le mélange réactionnel d'une molécule fluorescente permettant la détection de l'ADN par fluorimétrie. Cette méthode permet une analyse cinétique de la réaction d'amplification cycle après cycle. La détection en temps réel des amplicons se fait soit grâce à un agent intercalant, le SYBR Green I, soit grâce à des sondes fluorescentes spécifiques de la séquence cible. Cette dernière présente plusieurs avantages sur la PCR classique :

- 1) résultat quantitatif
- 2) meilleures sensibilité et spécificité
- 3) diminution des risques de contamination (une seule étape)
- 4) automatisation (grand volume d'échantillons traités).

La *Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay* (RT-LAMP) est une technique récemment décrite présentant l'avantage d'être isothermique (toute la réaction s'effectue à 60°C) et dont le produit final est visible par turbidimétrie voire à l'œil nu. Elle permet d'envisager la mise au point d'appareils très simples, restant utilisables et performants dans des conditions dégradées. Toutefois, une définition précise des conditions amont (amorces pour l'amplification, nature de l'échantillon et extraction de l'acide nucléique à amplifier) doit être effectuée pour chaque agent. Les limites de détection de la RT-LAMP sont comparables à celles de la RT-PCR quantitative. Des applications concernant le virus de *la fièvre de la vallée du Rift* [149], les virus de la *dengue* [150], ceux responsables d'*Ebola* [151] et de *Marburg* [152] ont d'ores et déjà été validées et publiées.

VI-2 Techniques indirectes

Les techniques sérologiques sont des méthodes très utiles, et souvent indispensables, dans le diagnostic des maladies infectieuses quand il est impossible de mettre en évidence l'agent pathogène.

La sérologie virale a pour but soit de déterminer le statut immunitaire d'un sujet, soit de dater une infection.

Les méthodes immunoenzymatiques sont les plus fréquemment utilisées ELISA, Western blot. Les autres méthodes immunologiques sont l'immunofluorescence indirecte (IFI), la fixation du complément (FC), l'inhibition de

l'hémagglutination (HIA), la séroneutralisation, l'agglutination passive. Le diagnostic sérologique d'une infection virale repose sur la détection conjointe des IgM et des IgG spécifiques. Les IgM spécifiques sont détectées au cours des primo-infections récentes. La détection des IgM met en oeuvre des techniques ELISA de type capture, celle des IgG utilise préférentiellement des techniques de type ELISA indirect.

Concernant les arbovirus, l'ELISA/IgM met en évidence des IgM dès le 5^{ème} jour, l'ELISA/IgG plus tardivement au 15^{ème} jour. Il y a cependant des réactions croisées à l'intérieur du genre *Flavivirus* entre les arboviroses.

La mise en évidence des IgM spécifiques pour la fièvre hémorragique avec syndrome rénal est réalisable dès le 5^{ème} jour.

. Cas particulier de la dengue primaire et secondaire

Au cours d'une infection primaire, les IgM apparaissent au bout de cinq à six jours et les IgG sept à dix jours après les premiers signes cliniques. Les IgG atteignent leur maximum en deux à trois semaines, puis diminuent progressivement tout en restant détectables plusieurs mois.

Les IgM atteignent leur pic de sécrétion deux semaines après le début de la maladie. Dans certains cas, elles peuvent persister jusqu'à six mois après le premier épisode infectieux [153].

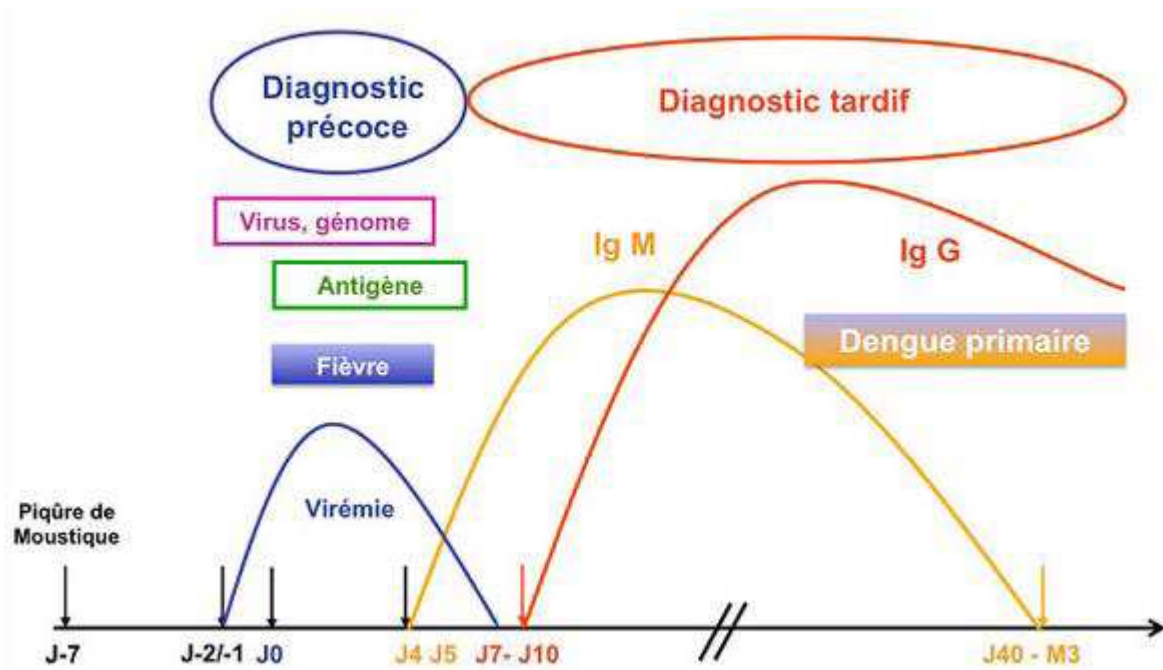


Figure 21. Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par *DENV*. Cas d'une infection primaire [154]

Lors d'une infection secondaire caractérisée par un contact avec un virus hétérologue, les IgG apparaissent plus précocement et leur taux croît progressivement durant environ deux semaines. Les IgM sont détectées à des taux plus faibles et dans certains cas peuvent être fugaces voire même absentes [155].

D'une manière générale, le titre global en anticorps augmente très rapidement dès la phase aiguë de l'infection et ces anticorps présentent une réactivité croisée significative vis-à-vis d'autres antigènes de *Flavivirus* [156].

D'un point de vue technique, l'observation d'une ascension du titre des IgG est rarement effectuée faute d'un second prélèvement effectué pendant la période de convalescence.

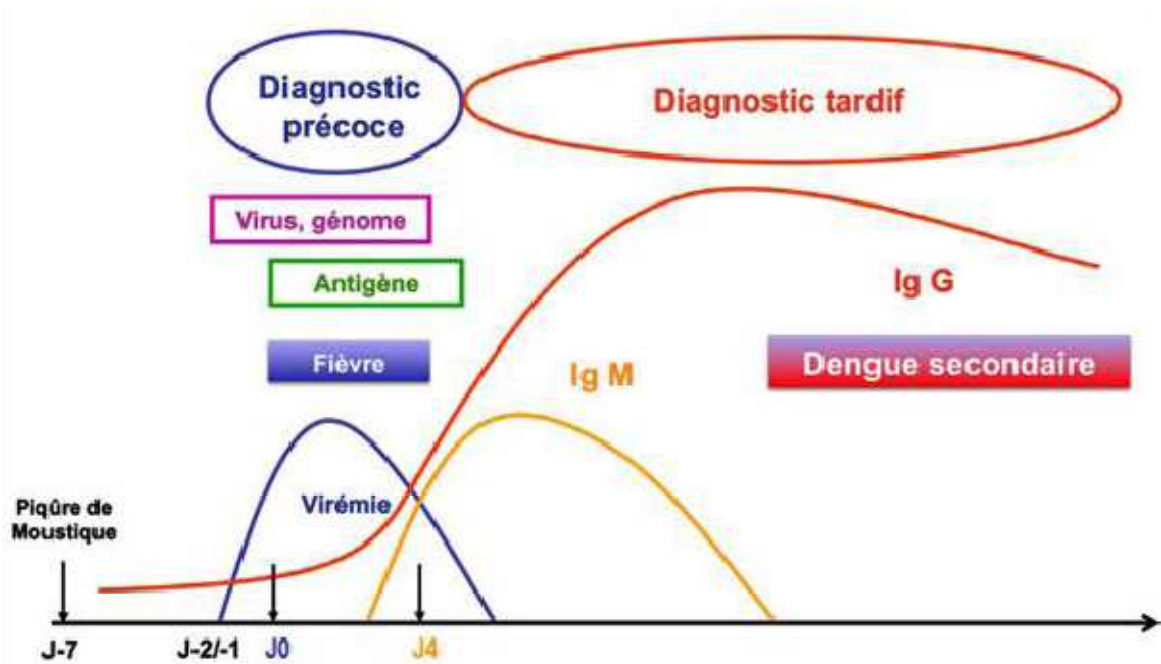


Figure 22. Cinétique virale et de la réponse en anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par *DENV*. Cas d'une infection secondaire par un sérotype viral hétérologue [154]

La dengue secondaire se caractérise par un ratio IgM/IgG en phase précoce de la maladie plus faible qu'en cas de dengue primaire en raison d'une augmentation rapide du taux d'IgG.

VII- TRAITEMENT

Les traitements spécifiques des agents viraux responsables des fièvres hémorragiques sont à ce jour, à quelques exceptions près, assez décevants au plan de l'efficacité.

VII-1 *Virus lassa*

Dès les premiers cas de fièvre de Lassa, des recherches de molécules chimiques antivirales ont été initiées. Des essais de traitements des malades avec du sérum immun de patients convalescents ont également été faits et seront décrits dans la partie suivante :

VII-1-1 La ribavirine :

La ribavirine (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) est un antiviral à large spectre synthétisé pour la première fois en 1972. C'est une molécule peu toxique dont l'efficacité a été démontrée dans de nombreuses infections virales incluant celles par le virus respiratoire syncytial, le virus de la grippe, le virus de la rougeole, le virus de *l'immunodéficience humaine (HIV)* et les virus de *l'herpès* et des hépatites. Le traitement par la ribavirine peut quelquefois provoquer une anémie mais celle-ci n'est que transitoire et réversible.

L'efficacité de la ribavirine contre *LASV* a été démontrée pour la première fois dans un modèle singe rhésus [157]. Chez les singes traités, elle permet la disparition de la virémie dans les phases précoces de l'infection et la suppression du pic viral qui apparaît entre 7 et 12 jours chez les singes non traités.

Les travaux chez le PNH montrent cependant que la ribavirine est efficace uniquement lorsqu'elle est administrée de façon précoce entre 0 et 4 à 5 jours après l'infection. Combinée avec des sérums immuns, la ribavirine reste efficace administrée plus tardivement [158-159]. Lors d'essais en Sierra Leone, il a été montré que la ribavirine réduisait de 55% à 5% la mortalité des cas de fièvre de *Lassa* lorsqu'elle était administrée en intraveineux et dans les 6 premiers jours

de la maladie [160]. La voie orale d'administration de la ribavirine peut être utilisée, bien qu'étant un peu moins efficace que l'injection intraveineuse.

Cependant, lors des essais chez les macaques, il est apparu que des doses fortes supérieures à 30mg par kilo étaient toxiques. Afin de diminuer le dosage de la ribavirine et donc de limiter les effets secondaires, des essais de traitements combinés de la ribavirine avec d'autres molécules antivirales ont été effectués. Dans un modèle hamster infecté par le virus *pichinde* (*PICV*), l'effet synergique de l'IFN alfacon-1 avec la ribavirine permet de ralentir la progression de la maladie et de réduire la mortalité [161].

La ribavirine est un analogue de la guanosine. Ses effets sont multiples : diminution de la guanosine triphosphate(GTP) intracellulaire, inhibition des ARN polymérase et du coiffage 5' des ARNm viraux et augmentation du taux de mutations de l'ARN viral. Cependant, les études récentes laissent à penser que l'effet antiviral de la ribavirine contre *LASV* semble davantage être dû à la mutagénèse de l'ARN viral plutôt qu'à la diminution du stock de GTP intracellulaire [162-163]. Malgré des résultats encourageants, l'utilisation de la ribavirine reste limitée dans les pays endémiques de par son coût élevé, sa disponibilité et la nécessité d'être administrée à un stade précoce de la maladie. Par ailleurs, la ribavirine ne permet pas d'éviter la surdité chez les survivants de la fièvre de Lassa et sa tératogénicité l'empêche d'être utilisée chez les femmes enceintes.

VII-1-2 Autres analogues de nucléosides

Comme la ribavirine, deux autres analogues de nucléosides ont été testés lors de l'infection par *LASV* : la zidampidine, un dérivé de l'Azidothymidine (AZT)

déjà utilisé dans le traitement contre le *HIV* et la stampidine dont l'efficacité antivirale contre les souches *HIV-1* et *HIV-2* a également été montrée.

Des souris ont été infectées par injection intracrânienne létale avec *LASV*. La survie a été améliorée après traitement par la zidampidine et aucun signe clinique de la maladie n'a été noté [164-165]. La validité de ses analogues de nucléosides reste encore discutable puisque leur efficacité n'a pas été montrée dans un modèle PNH plus proche de l'homme.

~ VII-1-3 Recherche de nouveaux traitements

Afin de remplacer ou compléter la ribavirine, de nombreuses autres thérapeutiques ciblant différentes étapes du cycle viral ont été testées.

- ✓ Neutralisation du virus
- ✓ Inhibition de l'entrée du virus
- ✓ Inhibition de la transcription/réplication virale
- ✓ Inhibition de la formation des particules virales
- ✓ Inhibition de voies cellulaires nécessaires au virus

La recherche de nouvelles thérapies pour le traitement de la fièvre de *Lassa* s'est également tournée vers le ciblage de certaines molécules ou voies de signalisation cellulaires utilisées par le virus *PICV*, un Arénavirus proche de *LASV*, a notamment été utilisé comme modèle simplifié de l'infection par *LASV*. Le XBY-S2 est un aptamère et un leurre qui se lie au facteur de transcription AP-1. Il induit alors la production de cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8 et TNF- α par les macrophages et permet de diminuer la mortalité de cobayes infectés par *PICV* [166].

La génistéine, un inhibiteur de tyrosine kinase, empêche à la fois l'entrée et la réplication de *PICV in vitro* car ces deux étapes requièrent l'activité des kinases cellulaires pour la phosphorylation de facteurs de transcription et autres substrats

[167]. L'association de la génistéine avec un autre inhibiteur de kinases, la tyrphostine AG1478, empêche également l'infection par *LASV* [168].

Le bavituximab est un anticorps chimérique qui se lie aux phosphatidylsérines qui se trouvent exposées suite à l'infection par *PICV* [169]. Testé lors de l'infection de cobayes par ce virus, il apparaît efficace et non toxique et peut être combiné avec la ribavirine pour un effet synergique. Le bavituximab permettrait l'élimination des virus dans le sang ainsi que la lyse des cellules infectées par le mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps.

Enfin, la recherche de nouvelles molécules antivirales a également ciblé la modulation des voies du stress oxydatif, mal connues lors de l'infection par *LASV* mais bien étudiées lors des infections par les *Filovirus*. Une petite molécule, NSC 62914, ayant des propriétés antioxydantes a ainsi été découverte [170]. Elle permet de contrôler les infections par les *Ebolavirus* et *Marburgvirus* *in vivo* chez la souris et également d'inhiber la réplication de *LASV* *in vitro*.

VII-2 Virus d'Ebola et Marburg

Certains traitements à l'étude visent à inhiber une étape clé du cycle viral comme l'interaction avec le récepteur cellulaire d'entrée, la fusion membranaire médiée par la GP, la transcription/réplication ou encore les étapes tardives. A l'inverse de la fièvre de *Lassa*, la ribavirine s'est montrée peu efficace pour le traitement de la FH *Ebola*. Des expériences récentes ont montré que l'utilisation d'oligonucléotides antisens ciblant les ARNm viraux administrés de façon précoce après l'infection semblait être une technique prometteuse [171].

Les essais de thérapie par injection de sérum immun anti-*EBOV* ont donné des résultats controversés dans les hôpitaux ou sur des PNH comme lors de l'infection par *LASV*. Lors de la FH *Ebola*, les malades ne développent que de

très faibles taux d'anticorps neutralisants suggérant ainsi que l'administration de sérum immun de patients convalescents ne confèrent pas de protection.

Des sérums immuns concentrés anti-*EBOV* produits chez les chevaux semblent être efficace chez les babouins et dans un modèle cobaye infecté par *EBOV*. Cependant, leur efficacité n'est pas probante chez les singes rhésus ou dans un modèle souris [172]. Lors de l'épidémie en RDC en 1995, des transfusions de sang de patients convalescents contenant des IgG anti-*EBOV* ont permis d'améliorer la survie d'autres malades en comparaison des patients non traités [173]. Cependant, la réelle implication de ces transfusions dans l'issue de la maladie n'a pu être prouvée et est probablement négligeable. Bien que l'immunogénicité de la GP d'*EBOV* soit encore discutée, l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la GP d'*EBOV* s'est révélée efficace dans un modèle souris infecté par rg-*EBOV* [174].

Actuellement, les traitements couramment administrés cherchent plutôt à traiter les symptômes de la maladie. Certains traitements peuvent cibler par exemple les troubles de la coagulation. En effet, les traitements utilisant la protéine anticoagulante dérivée du nématode rNAPc2 ou une protéine C recombinante ont donné des résultats encourageants sur des singes infectés [175].

VII-3 La dengue

Même en l'absence de signes cliniques de gravité, toute dengue présentant une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ doit être hospitalisée, en réanimation en cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm³. Aucun antiviral n'est actif, mais le traitement symptomatique des complications permet de faire reculer la mortalité des dengues hémorragiques de 40 % (mortalité spontanée) à environ 1 %.

La prise en charge des états de choc repose, comme toujours, sur une analyse précise du (des) mécanisme(s) en cause :

- remplissage par cristalloïdes ou colloïdes, à la posologie initiale de 10 à 20 ml/kg par heure, sans qu'il n'y ait d'argument majeur pour privilégier l'un plutôt que l'autre ;
- Transfusion en cas de pertes sanguines ;
- Catécholamines selon le profil hémodynamique, en prenant en compte une éventuelle myocardite associée.

En ce qui concerne le remplissage, l'OMS privilégie l'utilisation de cristalloïdes.

VII-4 La fièvre jaune

Le traitement de la fièvre jaune est essentiellement symptomatique et nécessite une rééquilibration hydro électrolytique, transfusions de sang, analeptiques cardio-vasculaires, voire dialyse péritonéale. Mais la ribavirine à fortes doses mérite d'être discutée : sans effet dans les modèles simiens et murins, elle apporte un bénéfice chez le hamster. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'a probablement d'intérêt qu'en cas d'administration très précoce après l'inoculation et reste recommandée uniquement en cas d'exposition accidentelle (accident d'exposition au sang ou aux liquides potentiellement contaminés). Les corticostéroïdes n'ont pas été correctement évalués, mais ils semblent présenter un intérêt dans les complications viscérales sévères du vaccin anti-amaril. Compte tenu d'une physiopathologie proche (les complications viscérales du vaccin correspondent à la dissémination du virus *amaril* atténué), il n'est pas aberrant de proposer une corticothérapie à fortes doses en cas de fièvre jaune, d'autant que les défaillances surviennent au point

culminant de la réponse immunologique (disparition de la virémie, apparition des anticorps) [3].

VII-5 La fièvre hémorragique de Crimée Congo

La ribavirine a une certaine efficacité *in vitro*, mais aucune donnée convaincante n'a été obtenue chez l'Homme, malgré l'accumulation de plusieurs études observationnelles de qualité, d'une étude quasi expérimentale et d'un essai randomisé : aucun bénéfice clinique ou biologique n'a pu être mis en évidence. Le principe du *primum non nocere* est mis en avant actuellement dans ce domaine, compte tenu de la toxicité de la ribavirine à fortes doses [3].

Les posologies proposées pour la FHCC étaient de 30 mg/kg en dose de charge, puis de 15mg/kg toutes les six heures pendant quatre jours, puis de 7,5 mg/kg toutes les huit heures pendant six jours [3].

Le traitement ne comporte pas de particularités par rapport à la dengue et à la fièvre jaune. Les précautions d'isolement–contact, appliquées en Turquie, semblent suffisantes, en l'absence de toute séroconversion chez les soignants exposés au décours d'une épidémie. Cependant, compte tenu de la gravité de cette maladie et des doutes qui persistent sur une possible transmission respiratoire dans des conditions extrêmes, un isolement respiratoire est également recommandé, avec la nécessité d'informer du diagnostic les laboratoires qui recevront les prélèvements provenant du patient.

VII-6 La fièvre de la vallée du Rift

Aucun antiviral n'a fait la preuve de son efficacité, et le traitement se limite donc, ici aussi, aux bonnes pratiques de réanimation. Cependant, certaines

molécules ont une activité antivirale et sont en cours de développement, telles que le LJ001 (dérivé de l'arylméthylidène rhodanine) et le bavituximab [122].

VII-7 La fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Si elle est donnée précocement, dans les 4 premiers jours après le début des symptômes, la ribavirine en I.V. est efficace dans le traitement de l'hantavirose [130]. Elle reste inefficace sur des patients dont la maladie est bien avancée [3]. D'autres molécules pourraient avoir des effets positifs dans le traitement de l'hantavirose. Toutes doivent être utilisées précocement pour être bénéfiques :

- Interféron α (et inducteurs) : des études in vitro prouvent qu'il inhibe la réplication des hantavirus [3]. Il permet de diminuer la sévérité de la maladie [176]. Il est plutôt utilisé en prophylaxie ou au tout début de l'infection,
- Association : acide acétylsalicylique + cyclophosphamide + cytosine arabinoside [159]. Cette combinaison diminue les taux sériques d'IgE et d'histamine. Le cyclophosphamide (immunosuppresseur) semble ralentir l'évolution vers la phase oligurique,
- Interféron et ribavirine semblent présenter une certaine efficacité.

VIII- PREVENTION

VIII-1 Conduite à tenir devant un cas de FHV

Chez un patient suspect de FHV, il importe d'observer d'emblée des règles strictes :

- isoler le patient,
- protéger le personnel soignant,

- éviter la dissémination des produits biologiques,
- mettre en place un traitement symptomatique et spécifique, mais le seul traitement spécifique qui existe est celui contre la Fièvre de Lassa par la ribavirine,

Une fois le diagnostic confirmé, il faut prendre toutes les précautions pour éviter les contaminations interhumaines par les liquides biologiques.

VIII-2 Prophylaxie

VIII-2-1 Les vaccins

Un seul vaccin actuellement chez l'homme, celui contre la Fièvre jaune

VIII-2-2 Les mesures de protection : elles diffèrent selon l'épidémiologie des FHV

- celles dites arbovirales (le virus est porté par les arthropodes) : isolement des malades, lutte contre les moustiques vecteurs, lutte contre la transmission nosocomiale de la FHCC.
- celles dites non arbovirales : lutte contre la transmission nosocomiale de la Fièvre de Lassa, de la Fièvre à virus Ebola et de la Maladie de Marburg

VIII-3 Conduite à tenir devant une épidémie de FHV nosocomiale :

l'exemple de la *FHVE* :

VIII-3-1 Rappel du déroulement d'une épidémie de FHV nosocomiale

- cas initiaux détectés dans les forêts tropicales humides (contact avec primates non humains et antilopes de forêts)
- transmission à partir de primates (singes, hommes)

- contact interhumain (transmission interfamiliale)
- amplification dans les Centres de Santé mal équipés : contacts étroits au cours soins, coutumes locales, rites funéraires.

VIII-3-1-1 Prise en charge des cas

- Définition des cas : 3 types de cas

- **cas alerte** : personne ayant présenté une fièvre élevée à début brutal ou morte soudainement ou ayant présenté une hémorragie ou une diarrhée sanglante (dite diarrhée rouge) ou une hématurie,
- **cas suspect** : personne décédée ou vivante ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de *FHVE* ou avec un animal mort ou malade, et/ou fébrile et présentant au moins trois des symptômes suivants : céphalées, fatigue, myalgies ou arthralgies, dyspnée, vomissements ou nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, hoquet, ou des saignements inexplicables,
- **cas probable** : personne présentant des symptômes compatibles avec une *FHVE*, évalués par un médecin, ou une personne décédée présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé. Après les résultats de laboratoire, les cas précédents sont reclassés en « **cas confirmés au laboratoire** » ou « **non-cas** » suivant les résultats positifs ou négatifs.

VIII-3-1-2 Prise en charge des cas suspects ou probables :

mis en Centre d'isolement ou, si refus, à domicile . la réduction des risques de transmission à domicile ce fait grâce a un garde-malade formé aux techniques de base de désinfection et disposant d'une trousse de protection et de désinfection c'est-à-dire bassin, gants, blouses, pulvérisateur et eau chlorée.

VIII-3-1-3 Prise en charge des contacts

Un contact est une personne n'ayant pas de symptômes, mais ayant été en contact physique avec un cas (ou un décédé) ou avec des liquides physiologiques d'un cas (ou d'un décédé) au cours des 3 semaines précédentes. Tout contact est suivi à domicile, surveillé pendant 21 jours après l'exposition à un cas primaire. Un contact devient un cas probable si la température est supérieure à 38,5°C : la prise de température, 2 fois par jour.

VIII-3-1-4 Prise en charge des malades au Centre d'isolement

Pour couper l'élément hospitalier de la chaîne de transmission (transmission nosocomiale):

- Isolement des malades (suspects ou probables confirmés) : bâtiment isolé, toilettes isolées, accès aux malades limités au personnel et aux membres de la famille autorisés
- Traitement des patients symptomatique par paracétamol, réhydratation orale ou IV (Ringer lactate), macromolécules, sang. Sont contre-indiqués : les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), l'acide acétylsalicylique les anticoagulants oraux l'héparine et les corticoïdes.
- Observations des précautions « standards » avec tous les malades : éviter tout contact avec le sang et tous les fluides corporels, la peau et les muqueuses. Pour cela : se laver les mains après tout acte (eau, savon) ; porter des gants et les changer après chaque acte, porter masques, blouses, lunettes de protection, manipuler aiguilles et tout instrument pointu avec attention; limiter les actes invasifs.

- Procédés de désinfection à l'aide d'eau de Javel, solution alcoolisée à 70°, ébullition, autoclave, détruisent le virus *Ebola*.

VIII-3-1-5 Prise en charge des déchets

Les déchets d'activité de soins (aiguilles et autres objets pointus, seringues, tubulures, objets en papier, pansements) doivent être désinfectés à l'eau de Javel à 1/100 pendant 30 mn, séchés, puis brûlés ;

Les déchets humains (urines, selles, vomissements) sont désinfectés à l'eau de Javel à 1/10, puis jetés dans les latrines;

Tous les déchets sont transportés à l'extérieur et mis dans un incinérateur ou une fosse spécialement aménagée et dans la fosse, brûlés à l'essence.

VIII-3-1-6 Prise en charge des cadavres

Les familles ne peuvent pas procéder aux rites mortuaires : ce sont des équipes spéciales qui sont chargées des inhumations. Désinfection du corps à l'eau de Javel à 1/10, sac mortuaire (saupoudré d'hypochlorite de calcium).

VIII-3-1-7 Prise en charge des convalescents

La persistance des virus vivants pendant plusieurs semaines et risque de transmission avec le sperme impose préservatif ou abstention pendant 3 mois.

VIII-3-1-8 Prise en charge en cas d'exposition accidentelle

par piqûre ou contact avec des produits corporels infectieux : tout sujet exposé accidentellement est un sujet contact.

Traitement : désinfection à l'alcool si piqûre ; eau, savon, eau de Javel diluée si produits corporels. [177]

IX- CONCLUSION

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) regroupent une douzaine d'infections qui associent à une fièvre généralement élevée, des signes hémorragiques d'intensité variable avec un taux de létalité important.

La contagiosité interhumaine de certaines FHV implique des mesures appropriées d'isolement des malades. La confirmation de l'étiologie virale est guidée par le contexte épidémiologique en parallèle avec la recherche d'autres agents microbiens ou parasitaires à l'origine de syndromes fébriles hémorragiques.

Le diagnostic rapide est initié en laboratoire avec détection directe de génome viral par RT-PCR ou d'antigène viral et détection d'anticorps IgM/IgG par ELISA.

La prévention des FHV allie, à une connaissance des modes de transmission de ces viroses, un respect des mesures strictes d'hygiène pour les soins des patients suspects. L'identification rapide de l'étiologie passe par un dialogue entre cliniciens, virologistes, épidémiologistes et logisticiens. Elle permet d'adapter les mesures en matière d'isolement de traitement antiviral éventuel ainsi que la recherche éventuelle des cas contacts. Sur le terrain, l'information de la population et une forte mobilisation sociale doivent être la priorité première pour arriver à juguler rapidement les épidémies, notamment celles liées aux filovirus. Des efforts de recherche sont entrepris pour pouvoir disposer de thérapeutiques antivirales spécifiques ainsi que de vaccins adaptés.

RESUMES



RESUME

Titre : fièvres hémorragiques virales : mythe ou réalité

Auteur : Mr FADIL Redouane

Rapporteur: Pr Sakina EL HAMZAOUI

Mots clés : *Ebola, lassa, Marburg, Dengue, fièvre de Crimée Congo, fièvre de Vallée de Rift, Fièvre hémorragique a syndrome rénale.*

Les FHV sont un groupe de maladies hétéroclites, causées par des virus différents et qui ont en commun une présentation clinique aspécifique comprenant une fièvre importante et un syndrome hémorragique plus ou moins prononcé.

Les virus émergents sont « imprévisibles ». De plus, certains facteurs favorisant leur émergence sont très difficiles à contrôler.

Le diagnostic est difficile : les signes cliniques sont peu spécifiques, entraînant un retard diagnostique important avec souvent un diagnostic post-mortem ou rétrospectif à partir des cas secondaires. Ce qui retarde les mesures d'isolement et d'hygiène qui doivent être mises en œuvre dès la suspicion, retard qui favorise la survenue de cas secondaires.

Les moyens de diagnostic virologique sont limités aux laboratoires spécialisés, de plus on ne dispose pas à l'heure actuelle de kits standardisés ni de contrôles de qualité.

Un traitement spécifique, la ribavirine, n'existe que pour certains virus. Ce traitement n'a été reconnu efficace que sur la fièvre de *Lassa*. Pour toutes les autres, à l'heure actuelle, le traitement est symptomatique et repose essentiellement sur des mesures de réanimation. Néanmoins, les perspectives thérapeutiques offertes par certains antiviraux à large spectre, étudiés notamment dans le cas de la fièvre de la *vallée du Rift*, *Ebola* et *Lassa*, pourraient se révéler intéressantes.

La prévalence des FHV reste faible mises à part la *fièvre jaune* et la dengue qui posent des problèmes importants de santé publique. Elles touchent surtout l'Afrique et les régions intertropicales, de façon parfois endémiques (*dengue*) et/ou épidémiques (*Marburg, Ebola*).

La prophylaxie repose sur l'hygiène et l'isolement, ainsi que le contrôle des vecteurs ou des populations réservoirs. Un vaccin n'est disponible que pour quelques virus (*fièvre jaune*).

SUMMARY

Title: Viral Hemorrhagic Fevers: Myth or Reality

Author: FADIL Redouane

Protractor: Pr Sakina EL HAMZAOU

Key words: Ebola, Lassa, Marburg, Dengue, Crimean Congo fever, Rift Valley fever, Haemorrhagic fever with syndrome renal.

VHF are a heterogeneous group of diseases caused by different viruses and have a nonspecific clinical presentation includes a high fever and one or more less pronounced hemorrhagic syndrome in common. Emerging viruses are "unpredictable." In addition, factors promoting their emergence are very difficult to control. The diagnosis is difficult, the clinical signs are nonspecific, resulting in a significant delay in diagnosis often with a post-mortem or retrospective case from secondary diagnosis. Delaying the isolation measures and hygiene must be implemented immediately on suspicion, a delay which promotes secondary cases.

Means of virological diagnosis are limited to specialized laboratories, more is not available at this time or kits standardized quality controls.

Specific treatment, ribavirin, exists only for certain viruses. this treatment has been found effective as Lassa fever. For all others, at present, treatment is symptomatic and based primarily on resuscitation. Nevertheless, therapeutic perspectives offered by some broad-spectrum antivirals, studied especially in the case of Valley Fever Rift Ebola and Lassa could be interesting.

Prevalence remains low VHF aside yellow fever and dengue that pose significant public health problems. They mainly affect Africa and tropical regions, sometimes in endemic (dengue) and / or epidemic (Marburg, Ebola).

Prophylaxis based on hygiene and isolation, as well as vector control or reservoir populations. A vaccine is available for some viruses (yellow fever).

ملخص

العنوان : الحمى النزيفية الفيروسية واقع أو أسطورة

الكاتب : فضيل رضوان

الكلمات الأساسية: الإيبولا، حمى لاسا، مربورغ، حمى الدنك، حمى قرم الكونغو، حمى نزيفية مع أعراض كلوية، حمى الوادي المتصدع.

الحمى النزيفية الفيروسية هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تسببها فيروسات مختلفة حيث لهم تشخيصات سريرية غير محددة كارتفاع في درجات الحرارة ونزيف أكثر أو أقل وضوحا.

الفيروسات الناشئة لا يمكن التنبؤ بها والعوامل التي تساعد على ظهورها يصعب السيطرة عليها نظرا لصعوبة التشخيص وعدم تحديد العلامات السريرية . غالبا ما يكون اكتشاف المرض متأخرا إما بعد الوفاة أو بأثر رجعي من التشخيص الثانوي مما يؤدي إلى تأخير تدابير العزل والنظافة المفترض اتخاذها فور الشكوك . هذا التأخير يعزز ظهور الحالات الثانوية .

وسائل التشخيص الفيروسي تقتصر على المختبرات المتخصصة، وأكثر من ذلك لا تتوفر في الوقت الحالي لا على مجموعات موحدة ولا على ضوابط الجودة.

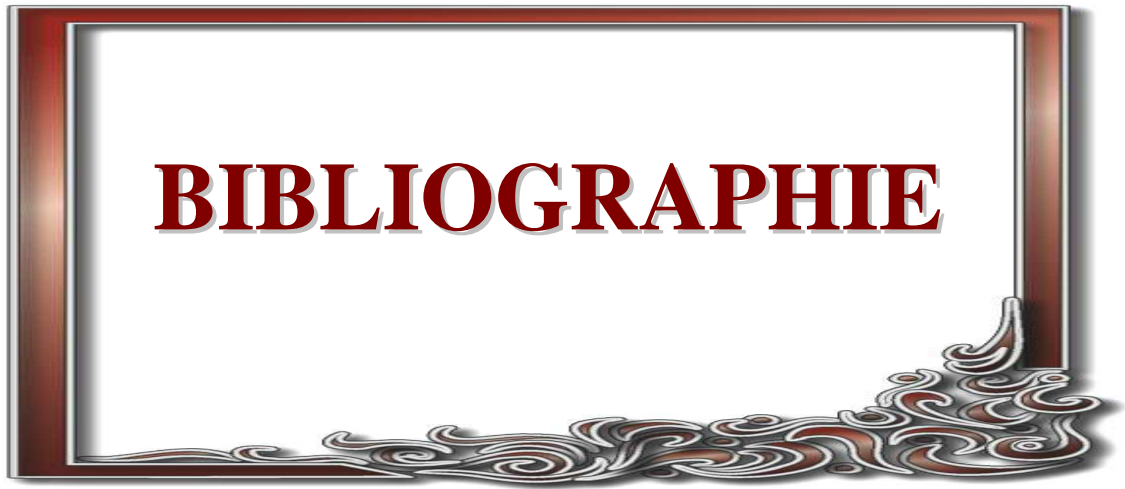
العلاج بالربايفيرين مخصص فقط لفيروس لاسا، أما باقي الفيروسات فهناك علاج الأعراض الجانبية فقط.

هناك دراسات مهمة أجريت باستعمال مضادات فيروسية واسعة الطيف في حمى الوادي المتصدع، الإيبولا وحمى لاسا مثيرة الاهتمام.

لا يزال انتشار الحمى النزيفية الفيروسية منخفض ماعدا الحمى الصفراء وحمى الضنك التي تشكل مشاكل صحية عامة كبيرة تؤثر أساسا هذه الفيروسات على إفريقيا والمناطق المدرية، وأحيانا المستوطنة(حمى الضنك) و أو داء (ماربوك والإيبولا).

الوقاية تتركز أساسا على العزلة والاحتياط فضلا عن مكافحة ناقلة الفيروس. اللقاح موجود فقط ضد فيروس حمى الصفراء.

BIBLIOGRAPHIE



BIBLIOGRAPHIE

1. Grard, G., J. Fair, D. Lee, E. Slikas, I. Steffen, J. Muyembe, T. Sittler, N. Veeraraghavan, J. Ruby, C. Wang, M. Makuwa, P. Mulembakani, R. Tesh, J. Mazet, A. Rimoin, T. Taylor, B. Schneider, G. Simmons, E. Delwart, N. Wolfe, C. Chiu, and E. Leroy, A novel rhabdovirus associated with acute hemorrhagic fever in central Africa. *PLoS Pathog*, 2012. 8(9): p. e1002924.
2. Geisbert, T.W. and P.B. Jahrling, Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med*, 2004. 10(12 Suppl): p. S110-21.
3. MONTON .Cl. actualités des fièvres hémorragiques virales en France (metropole et DOM-TOM) : aspects épidémiologique et clinique. Doctorat en vétérinaire diplôme d'état. L'université paul-sabatier de Toulouse. année 2012
Thèse : 2012 – Tou 3 – 4046.P122.
4. RUSSIER.M. Cellules NK et FHV : étude de leurs rôles dans la mise en place des réponses immunes et dans la pathogenèse lors de l'infection par les virus Lassa et Ebola. École normale supérieure de Lyon. Université de Lyon. 2013.P242.
5. Gubler, D., Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*, 1998. 11(3): p. 480-96.
6. Gould, E. and T. Solomon, Pathogenic flaviviruses. *Lancet*, 2008. 371(9611): p. 500-9.
7. Ergonul, O., Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol*, 2012. 2(2): p. 215-20.

- 8.** Ikegami, T. and S. Makino, The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses*, 2011. 3(5): p. 493-519.
- 9.** Macneil, A., S. Nichol, and C. Spiropoulou, Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res*, 2011. 162(1-2):p. 138-47.
- 10.** Charrel, R. and X. De Lamballerie, Zoonotic aspects of arenavirus infections. *Vet Microbiol*, 2010. 140(3-4): p. 213-20.
- 11.** Briese, T., J. Paweska, L. McMullan, S. Hutchison, C. Street, G. Palacios, M. Khristova, J. Weyer, R. Swanepoel, M. Egholm, S. Nichol, and W. Lipkin, Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog*, 2009. 5(5): p. e1000455.
- 12.** Paweska, J., N. Sewlall, T. Ksiazek, L. Blumberg, M. Hale, W. Lipkin, J. Weyer, S. Nichol, P. Rollin, L. McMullan, C. Paddock, T. Briese, J. Mnyaluza, T. Dinh, V. Mukonka, P. Ching, A. Duse, G. Richards, G. de Jong, C. Cohen, B. Ikalafeng, C. Mugero, C. Asomugha, M. Malotle, D. Nteo, E. Misiani, R. Swanepoel, and S. Zaki, Nosocomial outbreak of novel arenavirus infection, southern Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009. 15(10): p. 1598-602.
- 13.** Parodi, A., H. Rugiero, D. Greenway, N. Mettler, A. Martinez, M. Boxaca, and J. de la Barrera, Isolation of the Junin virus (epidemic hemorrhagic fever) from the mites of the epidemic area (*Echinolaelaps echidninus*, Barlese). *Prensa Med Argent*, 1959. 46: p. 2242-4.

- 14.** Mackenzie, R., Epidemiology of Machupo virus infection. I. Pattern of human infection, San Joaquín, Bolivia, 1962-1964. *Am J Trop Med Hyg*, 1965. 14(5):p.808-13.
- 15.** Salas, R., N. de Manzione, R. Tesh, R. Rico-Hesse, R. Shope, A. Betancourt, O. Godoy, R. Bruzual, M. Pacheco, and B. Ramos, Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet*, 1991. 338(8774): p. 1033-6.
- 16.** Lisieux, T., M. Coimbra, E. Nassar, M. Burattini, L. de Souza, I. Ferreira, I. Rocco, da Rosa AP, P. Vasconcelos, and F. Pinheiro, New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet*, 1994. 343(8894): p. 391-2.
- 17.** Delgado, S., B. Erickson, R. Agudo, P. Blair, E. Vallejo, C. Albariño, J. Vargas, J. Comer, P. Rollin, T. Ksiazek, J. Olson, and S. Nichol, Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog*, 2008. 4(4): p. e1000047.
- 18.** Fulhorst, C., M. Bowen, T. Ksiazek, P. Rollin, S. Nichol, M. Kosoy, and C. Peters, Isolation and characterization of Whitewater Arroyo virus, a novel North American arenavirus. *Virology*, 1996. 224(1): p. 114-20.
- 19.** Rivers, T. and T. Scott, Meningitis in man caused by a filtrable virus: II. Identification of the ethiological agent *J Exp Med*, 1936. 63(3): p. 415-32.
- 20.** Malherbe, H. and M. Strickland-Cholmley, Human disease from monkeys (Marburg virus). *Lancet*, 1968. 1(7557): p. 1434.
- 21.** Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ*, 1978. 56(2): p. 247-70.

22. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull World Health Organ, 1978. 56(2): p. 271-93.

23 . Huraux.J .M. Nicolas.J.C. Agut.H. la feuille.H.P. traité de virologie médicale.ESTEM.Paris.2003.P536

24. RICE CM (1996). Flaviviridae: the viruses and their replication. In Fields Virology. 3rd edition. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, p 931-959

25. CHAMBERS TJ, CHANG SH, GALLER R, RICE CM (1990). Flavivirus genome

organization, expression, and replication. Annu. Rev. Microbiol, 44, 649-688

26. HURRELBRINK RJ, MCMINN PC (2003). Molecular determinants of virulence: the structural and functional basis for flavivirus attenuation. Adv. Virus Res. 60, 1-42

27. NAVARRO-SANCHEZ E, ALTMAYER R, AMARA A (2003). Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. EMBO Rep, 4; 1-6

28. BOULOY M (2003). Bunyaviridae In Traité de Virologie Médicale. Paris : ESTEM, p 535-538

29. SCHMALJOHN CS (1996). Bunyaviridae: the viruses and their replication. In Fields Virology. 3rd edition. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, p 1447-71

- 30.** SCHMALJOHN CS et al. (1996b). Molecular biology of Hantaviruses. In The Bunyaviridae. New York : Plenum Press, p 63-90
- 31.** GAVRILOVSKAYA IN, BROWN EJ, GINSBERG MH, MACKOW ER (1999). Cellular entry of Hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. J. Virol, 73 (5), 3951-9
- 32.** Lukashevich, I.S., T. Stelmakh, V. Golubev, E. Stchesljenok, and N. Lemeshko, Ribonucleic acids of Machupo and Lassa viruses. Arch 1984. 79(3-4): p. 189-203.
- 33.** Auperin, D., D. Sasso, and J. McCormick, Nucleotide sequence of the glycoprotein gene and intergenic region of the Lassa virus S genome RNA. Virology, 1986. 154(1): p. 155-67.
- 34.** Auperin, D. and J. McCormick, Nucleotide sequence of the Lassa virus (Josiah strain) S genome RNA and amino acid sequence comparison of the N and GPC proteins to other arenaviruses. Virology, 1989. 168(2): p.421-5.
- 35.** Buchmeier, M.J., J.-C. De la Torre, and C.J. Peteres, Arenaviridae: the viruses and their replication. Fields Virology, 5th edition, ed. D.M. Knipe and P.M. Howley. Vol. 2. 2006: Lippicott Williams & Wilkins. 3177.
- 36.** Hass, M., M. Westerkofsky, S. Müller, B. Becker-Ziaja, C. Busch, and S. Günther, Mutational analysis of the lassa virus promoter. J Virol, 2006. 80(24): p. 12414-9.

- 37.** Cao, W., M.D. Henry, P. Borrow, H. Yamada, J.H. Elder, E.V. Ravkov, S.T. Nichol, R.W. Compans, K.P. Campbell, and M.B. Oldstone, Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science*, 1998. 282(5396): p. 2079-81.
- 38.** Imperiali, M., C. Thoma, E. Pavoni, A. Brancaccio, N. Callewaert, and A.Oxenius, O Mannosylation of alpha-dystroglycan is essential for lymphocytic choriomeningitis virus receptor function. *J Virol*, 2005. 79(22): p.14297-308.
- 39.** Rojek, J., C. Spiropoulou, K. Campbell, and S. Kunz, Old World and clade C New World arenaviruses mimic the molecular mechanism of receptor recognition used by alpha-dystroglycan's host-derived ligands. *J Virol*, 2007. 81(11): p. 5885-95.
- 40.** Rojek, J.M., K.P. Campbell, M.B.A. Oldstone, and S. Kunz, Old World arenavirus infection interferes with the expression of functional alpha-dystroglycan in the host cell. *Mol Biol Cell*, 2007. 18(11): p. 4493-507.
- 41.** Shimojima, M., U. Ströher, H. Ebihara, H. Feldmann, and Y. Kawaoka, Identification of cell surface molecules involved in dystroglycan-independent Lassa virus cell entry. *J Virol*, 2012. 86(4): p. 2067-78.
- 42.** Radoshitzky, S., J. Abraham, C. Spiropoulou, J. Kuhn, D. Nguyen, W. Li, J. Nagel, P. Schmidt, J. Nunberg, N. Andrews, M. Farzan, and H. Choe, Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature*, 2007. 446(7131): p. 92-6.
- 43.** Kunz, S., Receptor binding and cell entry of Old World arenaviruses reveal novel aspects of virus-host interaction. *Virology*, 2009. 387(2): p. 245-9.

- 44.** Rojek, J.M. and S. Kunz, Cell entry by human pathogenic arenaviruses. *Cell Microbiol*, 2008. 10(4): p.828-35.
- 45.** Nunberg, J. and J. York, The curious case of arenavirus entry, and its inhibition. *Viruses*, 2012. 4(1): p.83-101.
- 46.** Vela, E., L. Zhang, T. Colpitts, R. Davey, and J. Aronson, Arenavirus entry occurs through a cholesteroldependent, non-caveolar, clathrin-mediated endocytic mechanism. *Virology*, 2007. 369(1): p. 1-11.
- 47.** Rojek, J., A. Sanchez, N. Nguyen, J. de la Torre, and S. Kunz, Different mechanisms of cell entry by human-pathogenic Old World and New World arenaviruses. *J Virol*, 2008. 82(15): p. 7677-87.
- 48.** Quirin, K., B. Eschli, I. Scheu, L. Poort, J. Kartenbeck, and A. Helenius, Lymphocytic choriomeningitis virus uses a novel endocytic pathway for infectious entry via late endosomes. *Virology*, 2008. 378(1): p. 21-33.
- 49.** Pasqual, G., J. Rojek, M. Masin, J. Chatton, and S. Kunz, Old world arenaviruses enter the host cell via the multivesicular body and depend on the endosomal sorting complex required for transport. *PLoS Pathog*, 2011. 7(9): p. e1002232.
- 50.** Cosset, F., P. Marianneau, G. Verney, F. Gallais, N. Tordo, E. Pécheur, J. Ter Meulen, V. Deubel, and B. Bartosch, Characterization of Lassa virus cell entry and neutralization with Lassa virus pseudoparticles. *J Virol*, 2009. 83(7): p. 3228-37.

- 51.** Sanchez, A., T. Geisbert, and H. Feldmann, Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. *Fields Virology*, ed.D. Knipe and P. Howley. 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1409-48.
- 52.** Noda, T., H. Sagara, E. Suzuki, A. Takada, H. Kida, and Y. Kawaoka, Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP. *J Virol*, 2002. 76(10): p. 4855-65.
- 53.** Dolnik, O., V. Volchkova, W. Garten, C. Carbonnelle, S. Becker, J. Kahnt, S. U, H. Klenk, and V. Volchkov, Ectodomain shedding of the glycoprotein GP of Ebola virus. *EMBO J*, 2004. 23(10): p. 2175-84.
- 54.** Leroy, E., B. Kumulungui, X. Pourrut, P. Rouquet, A. Hassanin, P. Yaba, A. Délicat, J. Paweska, J.Gonzalez, and R. Swanepoel, Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, 2005. 438(7068): p. 575-6.
- 55.** LEROY E, BAIZE S, GONZALEZ JP (2011). Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg : l'actualité des filovirus. *Med. Trop*, 71, 111-121
- 56.** INVS (2012). Fièvre hémorragique de Lassa, Mise à jour février 2012. Institut National de Veille Sanitaire [en ligne], 1-2. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Pointsepidemiologiques/Tous-les-numeros/International/Note-fievre-hemorragique-de-Lassa.-Fevrier-2012> (consulté le 21/06/12)
- 57.** Towner, J., B. Amman, T. Sealy, S. Carroll, J. Comer, A. Kemp, R. Swanepoel, C. Paddock, S.Balinandi, M. Khristova, P. Formenty, C. Albarino, D. Miller, Z. Reed, J. Kayiwa, J. Mills, D. Cannon, P. Greer,E. Byaruhanga, E. Farnon, P. Atimmedi, S. Okware, E. Katongole-Mbidde, R. Downing, J.

Tappero, S. Zaki, T.Ksiazek, S. Nichol, and P. Rollin, Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. PLoS Pathog, 2009. 5(7): p. e1000536.

58. Formenty p. Les FHV dans le monde : le point des dix dernières années. Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse. BEH thématique 43-44 /novembre 2006.

59. MALAVIGE GN, FERNANDO S, FERNANDO DJ, SENEVIRATNE SL (2004).Dengue viral infections. Postgrad. Med. J, 80, 588–601

60. WHITEHEAD SS, BLANET JE, DURBIN AP, MURPHY BR (2007). Prospects for a dengue virus vaccine. Nat. Rev. Microbiol, 5 (7), 518-528

61. Halstead, S. B. et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. Am. J. Trop. Med. Hyg. 65, 180–183 (2001).

62.MURGUE B 2010.SEVERE DENGUE :QUESTIONING THE PARADIGM.MICROBES INFECT(12)2:113-8

63. GUZMAN A, KOURI G (2002). Dengue: an update. The Lancet, 2, 33–42

64. BAUER (JH) & HUDSON - 1928 - Passage of the virus of yellow fever through the skin. American Journal of Tropical Medicine, 8: pp. 371-378.

65. LE MAY N, MANSUROGLU Z, LEGER P, JOSSE T, BLOT G, BILLECOCQ A,FLICK R, JACOB Y, BONNEFOY G, BOULOY M (2008). A SAP30 complex inhibits IFN-beta expression in Rift Valley fever virus infected cells. PLoS Patho, 4, e13

- 66.** Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987 ; 36 : 120-32.
- 67.** Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11(Suppl 4) : 794-800
- 68.** P Nabeth, A Alpha Sall, O Faye, F Simon , Institut Pasteur,Sénégal.Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, un agent venu de l'Est.Virologie. Volume 8, Numéro 5, 377-85, septembre-octobre 2004, Revue
- 69.** ESCUTENAIRE S, CHALON P, VERHAGEN R, et al. (2000). Spatial and temporal dynamics of Puumala Hantavirus infection in red bank vole (*Clethrionomys glareolus*) populations in Belgium. *Virus Res*, 67, 91-107
- 70.** TSAI TF (1987). Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans. *Lab. Anim. Sci*, 37 (4), 428-430
- 71.** Thomas M. Cosgriff Mechanisms of Disease in Hantavirus Infection: Pathophysiology of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome 1991 Volume 13, Issue 1 Pp. 97-107.
- 72.** SETTERGREN B (2000). Clinical aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand. J. Infect. Dis*, 32, 1255-132
- 73.** DUPIRE A. 1999. ETUDE DE L'HANTAVIROSE EN EURASIE. TH.MED.VET :NANTES :28.

- 74.** HART CA, BENNET M (1999). Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Mic. Inf*, 1 (14), 1229-1237
- 75.** HART CA, BENNET M (1999). Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Mic. Inf*, 1 (14), 1229-1237
- 76.** LE GUENNO B et al. (1997). Les Hantavirus. *Med. Mal. Infect*, 27, 703-710
- 77.** P. Deléaval P.-A. Triverio D. Teta. *Revue Médicale Suisse. Néphropathies virales : mise au point à partir d'un cas clinique. Revue Médicale Suisse N° - 523.2004*
- 78.** Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge : Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003 ; 170 : 2797-801.
- 79.** Geisbert TW, Hensley L, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in *Cynomolgus* macaques : Evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003; 163 :2347-70.
- 80.** Ryabchikova EI, Kolesnikova LV, Luchko SV. An analysis of features of pathogenesis in two animal models of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999;179 : S199-S202.
- 81.** Baskerville A, Fisher-Hoch SP, Neild GH, Dowsett AB. Ultrastructural pathology of experimental Ebola haemorrhagic fever virus infection. *J Pathol* 1985 ; 147 : 199-209.

- 82.** Ströher U, West E, Bugany H, Klenk H-D, Schnittler H-J, Feldmann H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J Virol* 2001 ; 75 : 11025-33.
- 83.** Gupta M, Mahanty S, Ahmed R, Rollin PE. Monocyte-derived human macrophages and peripheral blood mononuclear cells infected with Ebolavirus secrete MIP-1 α and TNF- α and inhibit poly-IC-induced IFN- α in vitro. *Virology* 2001 ; 284 : 20-5.
- 84.** Villinger F, Rollin PE, Brar SS, Chikkala NF, Winter J, Sundstrom JB, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)- γ , IFN- α , Interleukin (IL)-2, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- α associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : S188-91.
- 85.** Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. *J Clin Invest* 1996 ; 70 : 2208-14.
- 86.** Hensley L, Young HA, Jahrling PB, Geisbert TW. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models : Possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Letters* 2002 ; 80 : 169-79.
- 87.** Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley L. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever : Overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 1618-29.

- 88.** Geisbert TW, Hensley L, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, et al. Treatment of Ebolavirus infection with a recombinant inhibitor of factor VII/tissue factor : A study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003 ; 362 : 1953-58.
- 89.** Ruf W. Emerging roles of tissue factor in viral hemorrhagic fever. *Trends Immunol* 2004 ; 25 :461-4.
- 90.** Basler CF, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, Paragas J, Muhlberger E, Bray M, et al. The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2003 ; 77 : 7945-56.
- 91.** Cardenas WB, Loo YM, Gale M, Jr., Hartman AL, Kimberlin CR, Martinez-Sobrido L, et al. Ebola virus VP35 protein binds double-stranded RNA and inhibits alpha/beta interferon production induced by RIG-I signaling. *J Virol* 2006 ; 80 : 5168-78.
- 92.** Prins KC, Cardenas WB, Basler CF. Ebola virus protein VP35 impairs the function of interferon regulatory factor-activating kinases IKKepsilon and TBK-1. *J Virol* 2009 ; 83 : 3069-77.
- 93.** Chang TH, Kubota T, Matsuoka M, Jones S, Bradfute SB, Bray M, et al. Ebola Zaire virus blocks type I interferon production by exploiting the host SUMO modification machinery. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000493.
- 94.** Basler CF, Wang X, Muhlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12289-94.

- 95.** Fabozzi G, Nabel CS, Dolan MA, Sullivan NJ. Ebola virus proteins suppress the effects of small interfering RNA by direct interaction with the Mammalian RNA interference pathway. *J Virol* 2011 ; 85 : 2512-23.
- 96.** Reid SP, Leung LW, Hartman AL, Martinez O, Shaw ML, Carbonnelle C, et al. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation. *J Virol* 2006 ; 80 : 5156-67.
- 97.** Reid SP, Valmas C, Martinez O, Sanchez A, Basler CF. Ebola virus VP24 proteins inhibit the interaction of NP1-1 subfamily karyopherin alpha proteins with activated STAT1. *J Virol* 2007 ; 81 : 13469-77.
- 98.** Hartman AL, Ling L, Nichol ST, Hibberd ML. Whole-genome expression profiling reveals that inhibition of host innate immune response pathways by Ebola virus can be reversed by a single amino acid change in the VP35 protein. *J Virol* 2008 ; 82 : 5348-58.
- 99.** Prins KC, Delpeut S, Leung DW, Reynard O, Volchkova VA, Reid SP, et al. Mutations abrogating VP35 interaction with double-stranded RNA render Ebola virus avirulent in guinea pigs. *J Virol* 2010 ; 84 : 3004-15.
- 100.** Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal Zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Neg Trop Dis* 2010 ; 4 : e837.
- 101.** Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot M-C, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P, et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nature Med* 1999 ; 5 : 423-26.

- 102.** Reed DS, Hensley LE, Geisbert JB, Jahrling PB, Geisbert TW. Depletion of peripheral blood T lymphocytes and NK cells during the course of Ebola hemorrhagic fever in *Cynomolgus* macaques. *Viral Immunol* 2004 ; 17 : 390-400.
- 103.** Leroy EM, Becquart P, Wauquier N, Baize S. Evidence for Ebola virus superantigen activity. *J Virol* 2011 ; 85 : 4041-2.
- 104.** Bosio CM, Aman MJ, Grogan C, Hogan R, Ruthel G, Negley D, et al. Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic cells without inducing the production of cytokines and full maturation. *J Infect Dis* 2003 ; 188 :1630-8.
- 105.** Jin H, Yan Z, Prabhakar BS, Feng Z, Ma Y, Verpooten D, et al. The VP35 protein of Ebola virus impairs dendritic cell maturation induced by virus and lipopolysaccharide. *J Gen Virol* 2010 ;91 : 352-61.
- 106.** Baize S, Kaplon J, Faure C, Pannetier D, Georges-Courbot MC, Deubel V. Lassa virus infection of human dendritic cells and macrophages is productive but fails to activate cells. *J Immunol* 2004 ; 172 : 2861-2869.
- 107.** Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003 ; 170 : 2797-2801.
- 108.** Hensley L, Smith M, Geisbert J, et al. Pathogenesis of Lassa fever in *cynomolgus* macaques. *Virol J* 2011 ; 8 : 205.

- 109.** Baize S, Marianneau P, Loth P, et al. Early and strong immune responses are associated with control of viral replication and recovery in Lassa virus-infected cynomolgus monkeys. *J Virol* 2009 ; 83 : 5890-5903.
- 110.** Walker D, McCormick J, Johnson C, et al. Pathologic and virologic study of fatal Lassa fever in man. *Am J Pathol* 1982 ; 107 : 349-356.
- 111.** Fisher-Hoch S, Mitchell S, Sasso D, Lange J, Ramsey R, McCormick J. Physiological and immunologic disturbances associated with shock in a primate model of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 465-474.
- 112.** Carrion R, Jr.Brasky K, Mansfield K, et al. Lassa virus infection in experimentally infected marmosets: liver pathology and immunophenotypic alterations in target tissues. *J Virol* 2007 ; 81 : 6482-6490.
- 113.** Lange J, Mitchell S, McCormick J, Walker D, Evatt B, Ramsey R. Kinetic study of platelets and fibrinogen in Lassa virus-infected monkeys and early pathologic events in Mopeia virus-infected monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 1985 ; 34 : 999-1007.
- 114.** Callis RT, Jahrling PB, DePaoli A. Pathology of Lassa virus infection in the rhesus monkey. *Am J Trop Med Hyg* 1982 ; 31 : 1038-1045.
- 115.** Johnson K, McCormick J, Webb P, Smith E, Elliott L, King I. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 456-464.

- 116.** Ulich T, del Castillo J, Guo K. In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs. *Blood* 1989 ; 73 : 108-110.
- 117.** OMS (1998). Dengue hémorragique : diagnostic, traitement, prévention et lutte. 2e éd. Genève : Organisation Mondiale de la Santé. 85p. ISBN 92 4 2545007
- 118.** GUZMAN A, ISTURIZ RE (2010). Update on the global spread of dengue. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 36, 40–2
- 119.** WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition, 2009.
- 120.** OMS (2008). Rift Valley fever fact sheet. Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secretariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record /Health Section of the Secretariat of the League of Nations, 83 (2), 17-22
- 121.** Madani T. A., Al-Mazrou Y. Y. et al. et coll., 2003 - Rift Valley Fever Epidemic in Saudi Arabia: Epidemiological, Clinical, and Laboratory Characteristics. *Clinical Infectious Diseases* ; 37(8) :1084-92.
- 122.** Kakani S, LaBeaud AD, and King CH. Planning for Rift Valley fever virus: Use of GIS to estimate the human health threat of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*)-related transmission. *Geospatial Health* 5(1), 2010, pp. 33-43.
- 123.** LaBeaud AD, Kazura JW, King CH. Advances in Rift Valley fever research: Insights for disease prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Oct;23(5):403-8.

- 124.** King CH, Kahlon SS, Muiruri S, and LaBeaud AD. Facets of the Rift Valley fever outbreak in Northeastern Province, Kenya, 2006-2007. Images in Clinical Tropical Medicine, Am J Trop Med Hyg. 2010 Mar;82(3):363.
- 125.** INVS.FIEVRE DE VALLEE DE RIFT,KENYA.FVR 2007.1-2-3.
- 126.** Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1980 ; 29 : 260-4
- 127.** Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean Congo hemorrhagic fever in Asia Europe and Africa. J Med Entomol 1979 ; 15 : 307-417
- 128.** PENALBA C, HALIN P, LANOUX P et al. (1994). Fièvre hémorragique avec syndrome rénal : aspects épidémiologique et clinique dans le département des Ardennes (76 observations). Méd. Mal. Infect, 24, 506-551
- 129.** LE GUENNO B, COUDRIER D, CAMPRASSE MA (1994). Epidémiologie de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal en France. B.E.H, 10, 45-47
- 130.** Clement J, Mckenna P, Colson P, Damoiseaux PH, Penalba C, Halin P, Lombart D: Hantavirus epidemic in Europe, 1993. Lancet 343:114, 1994
- 131.** ARTOIS M, PAILLAT G, ZELLER, H et al. (1999). La Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal en France, BEH, 33, 6p

132. KEROUANI G,BINET P,COUDRIER D,LALLEMENT PY,PEREZ C,ROLLIN PE,SEROPREVALENCE DE LA FIEVRE HEMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RENAL CHEZ LES TRAVAILLEURS FORESTIERS EN ILE DE France PRESSE MED 1992 ;21 :1636

133. Murgue B, Domart Y, Coudrier D, Rollin PE, Zeller HG - First reported case of imported Hantavirus Pulmonary Syndrome in Europe. Emerg Inf Dis 2002, 8(1):106-7

134. Nguyễn AT, Penalba C, Bernadac P, Jaafar S, Kessler M, Canton P, Hoen B. Manifestations respiratoires de la fièvre hémorragique à syndrome rénal. Etude rétrospective de 129 cas en Champagne-Ardenne et Lorraine. Presse méd 2001, 30(2):55-8

135. DELL'ISOLA B, CACOUB P, GATFOSSE M, et al. (1991). Forme sévère de fièvre hémorragique avec syndrome rénal, un cas autochtone observé en région parisienne.Presse Méd, 20 (8), 384

136. PENALBA C. DION JJ. BOCQUAUX B. REVEIL J.C.BINDER M.LE GUENNO B. 1996 LA FIEVRE HEMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RENAL DANS LES ARDENNES A PROPOS DE 31 NOUVEAUX CAS PRIS EN CHARGE A CHERLEVILLE-MEZIERES B.E.H;31 :137-138

137. Colebunders R, Tshomba A, Van Kerkhove MD, Bausch DG, Campbell P, Libande M, et al.Marburg hemorrhagic fever in Durba and Watsa, Democratic Republic of the Congo : Clinical documentation, features of illness, and treatment. J Infect Dis 2007 ; 196 Suppl 2 : S148-53.

- 138.** Martini GA. Clinical syndrome. In « MGAaS R. Marburg virus disease. Springer-Verlag ed, New York, 1971 : 1-9.
- 139.** Bwaka MA, Bonnet M-J, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : S1-7.
- 140.** Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Makunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : S28-S35.
- 141.** Smith DH, Isaacson M, Johnson KM, Bagshawe A, Johnson BK, Swanapoel R, et al. Marburg-virus disease in Kenya. *Lancet* 1982 ; I : 816-20.
- 142.** Fisher-Hoch SP, Lloyd G, Platt GS, Simpson DIH. Hematological and biochemical monitoring of Ebola infection in rhesus monkeys : Implications for patient management. *Lancet* 1983 ; 2 : 1055-58.
- 143.** Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GH, Southree T, Baskerville A, Raymond RT, et al. Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 887-94.
- 144.** Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Larsen T, Kagan E, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: Evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol* 2003 ; 163 : 2371-82.

- 145.** Frame, J.D., J.M.J. Baldwin, D.J. Gocke, and J.M. Troup, Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg*, 1970. 19(4): p. 670-6.
- 146.** Monath, T., M. Maher, J. Casals, R. Kissling, and A. Cacciapuoti, Lassa fever in the Eastern Province of Sierra Leone, 1970-1972. II. Clinical observations and virological studies on selected hospital cases. *Am J Trop Med Hyg*, 1974. 23(6): p. 1140-9.
- 147.** Edington, G. and H. White, The pathology of Lassa fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1972. 66(3): p.381-9.
- 148.** HAS : Haute Autorité de Santé .Service évaluation des actes professionnels .Juin 2009.p13
- 149.** PEYREFITTE CN, BOUBIS L, COUDRIER D, BOULOY M, GRANDADAM M, TOLOU HJ, PLUMET S (2008). Real-time reverse transcription -mediated isothermal amplification for rapid detection of Rift valley fever virus. *J. Clin. Microbiol*, 46, 3653-3659
- 150.** PARIDA M, HORIOKE K, ISHIDA H, DASH PK, SAXENA P, JANA AM et al. (2005). Rapid detection and differentiation of dengue virus serotypes by a real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *J. Clin. Microbiol*, 43, 2895–903
- 151.** KUROZAKI Y, TAKADA A, EBIHARA H, GROLLA A, KAMO N, FELDMANN H, et al. (2007). Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription loopmediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods*, 141, 78–83

- 152.** KUROZAKI Y, GROLLA A, FUKUMA A, FELDMANN H, YASUDA J (2010).Development and evaluation of a simple assay for Marburg virus detection using a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method. *J. Virol. Methods*, 48 (7),2330-6
- 153.**Talarmin, A., B. Labeau, J. Lelarge, and J. L. Sarthou. 1998. Immunoglobulin A-specific capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of dengue fever. *J. Clin. Microbiol.* 36:1189-1192
- 154.** Haut Conseil de la Santé Publique (2011). Stratégie de diagnostic biologique de la dengue [en ligne]. 41 p. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110121_dengue.pdf
- 155.** Vaughn D. W., et al. 1997. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J. Infect. Dis.* 176:322–330
- 156.** Vazquez S, Valdes O, Pupo M, Delgado I, Alvarez M, Pelegrino JL, Guzman MG. MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. *J Virol Methods* 2003; 110: 179-84.
- 157.** Stephen, E. and P.B. Jahrling, Experimental Lassa fever virus infection successfully treated with ribavirin. *Lancet*, 1979. 1(8110): p. 268-9.
- 158.** Jahrling, P., C. Peters, and E. Stephen, Enhanced treatment of Lassa fever by immune plasma combined with ribavirin in cynomolgus monkeys. *J Infect Dis*, 1984. 149(3): p. 420-7.

- 159.** Jahrling, P.B., R.A. Hesse, G. Eddy, K. Johnson, R.T. Callis, and E. Stephen, Lassa virus infection of rhesus monkeys: pathogenesis and treatment with ribavirin. *J Infect Dis*, 1980. 141(5): p. 580-9.
- 160.** McCormick, J., I. King, P. Webb, C. Scribner, R. Craven, K. Johnson, L. Elliott, and R. Belmont-Williams, Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Eng J Med*, 1986. 314: p. 20-6.
- 161.** Gowen, B., D. Smee, M. Wong, A. Pace, K. Jung, K. Bailey, L. Blatt, and R. Sidwell, Combinatorial ribavirin and interferon alfacon-1 therapy of acute arenaviral disease in hamsters. *Antivir Chem Chemother*, 2006. 17(4): p. 175-83.
- 162.** Snell, N., Ribavirin--current status of a broad spectrum antiviral agent. *Expert Opin Pharmacother*, 2001. 2(8): p. 1317-24.
- 163.** Crotty, S., C. Cameron, and R. Andino, Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *JMol Med (Berl)*, 2002. 80(2): p. 86-95.
- 164.** Uckun, F., A. Petkevich, A. Vassilev, H. Tibbles, and L. Titov, Stampidine prevents mortality in an experimental mouse model of viral hemorrhagic fever caused by lassa virus. *BMC Infect Dis*, 2004. 4(1): p. 1-7.
- 165.** Uckun, F., T. Venkatachalam, D. Erbeck, C. Chen, A. Petkevich, and A. Vassilev, Zidampidine, an aryl phosphate derivative of AZT: in vivo pharmacokinetics, metabolism, toxicity, and anti-viral efficacy against hemorrhagic fever caused by Lassa virus. *Bioorg Med Chem*, 2005. 13(9): p. 3279-88.

- 166.** Fennewald, S., E. Scott, L. Zhang, X. Yang, J. Aronson, D. Gorenstein, B. Luxon, R. Shope, D. Beasley, A. Barrett, and N. Herzog, Thioaptamer decoy targeting of AP-1 proteins influences cytokine expression and the outcome of arenavirus infections. *J Gen Virol*, 2007. 88(Pt 3): p. 981-90.
- 167.** Vela, E.M., G.C. Bowick, N.K. Herzog, and J.F. Aronson, Genistein treatment of cells inhibits arenavirus infection. *Antiviral Res*, 2008. 77(2): p. 153-6.
- 168.** Kolokoltsov, A., S. Adhikary, J. Garver, L. Johnson, R. Davey, and E. Vela, Inhibition of Lassa virus and Ebola virus infection in host cells treated with the kinase inhibitors genistein and tyrphostin. *Arch Virol*, 2012.157(1): p. 121-7.
- 169.** Soares, M., S. King, and P. Thorpe, Targeting inside-out phosphatidylserine as a therapeutic strategy for viral diseases. *Nat Med*, 2008. 14(12): p. 1357-62.
- 170.** Panchal, R., S. Reid, J. Tran, A. Bergeron, J. Wells, K. Kota, J. Aman, and S. Bavari, Identification of an antioxidant small-molecule with broad-spectrum antiviral activity. *Antiviral Res*, 2012. 93(1): p. 23-9.
- 171.** Warren, T., K. Warfield, J. Wells, D. Swenson, K. Donner, S. Van Tongeren, N. Garza, L. Dong, D. Mourich, S. Crumley, D. Nichols, P. Iversen, and S. Bavari, Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. *Nat Med*, 2010. 16(9): p. 991-4.
- 172.** Jahrling, P., J. Geisbert, J. Swearengen, G. Jaax, T. Lewis, J. Huggins, J. Schmidt, J. LeDuc, and C.Peters, Passive immunization of Ebola virus-infected

cynomolgus monkeys with immunoglobulin from hyperimmune horses. Arch Virol Suppl, 1996. 11: p. 135-40.

173. Mupapa, K., M. Massamba, K. Kibadi, K. Kuvula, A. Bwaka, M. Kipasa, R. Colebunders, and J.Muyembe-Tamfum, Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis, 1999. 179(Suppl 1): p. S18-23.

174. Wilson, J., M. Hevey, R. Bakken, S. Guest, M. Bray, A. Schmaljohn, and M. Hart, Epitopes involved in antibody-mediated protection from Ebola virus. Science, 2000. 287(5458): p. 1664-6.

175. Geisbert, T., L. Hensley, P. Jahrling, T. Larsen, J. Geisbert, J. Paragas, H. Young, T. Fredeking, W. Rote, and G. Vlasuk, Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. Lancet, 2003. 362(9400): p. 1953-8.

176. TSAI TF (1987). Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans. Lab. Anim. Sci, 37 (4), 428-430

177. Pierre A. médecine tropicale. Fièvres Hémorragiques Virales Actualités 2012.p 5.6.7

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 07

سنة : 2014

الحمى النزيفية الفيروسيّة واقِع أو أسطورة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: رضولن فضيل

المزداد في: 12 أبريل 1987 بوجدة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإيبولا، حمى لاسا، مربورغ، حمى الدنك، حمى قرم الكونغو، حمى نزيفية مع أعراض كلوية، حمى الوادي المتصدع.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكينّة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي