

FIEVRE JAUNE

DEFINITION

La Fièvre jaune (FJ) est une arbovirose responsable d'une hépatonéphrite dans un contexte hémorragique. Elle est due à un arbovirus (dont le nom dérive de l'anglais : *arthropode borne virus*).

Ce virus encore dénommé virus amaril ou YFV pour *Yellow Fever Virus* appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*. Il est enveloppé, mesure 40 à 60 nm de diamètre et possède un ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive.

Synonymes : Virus de la Fièvre jaune = virus amaril = YFV

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

La FJ est une maladie à déclaration obligatoire. Malgré une vaccination efficace, elle sévit sur les continents d'Afrique et d'Amérique du Sud sous forme d'endémies voire d'épidémies. Elle est en recrudescence nette en Afrique. En revanche, elle diminue en Amérique du sud et est exempte de l'Asie et de l'Océanie. Quelques cas d'importation sont décrits régulièrement.

La FJ touche environ 200 000 personnes et est à l'origine de 30 000 décès par an.

Elle apparaît sous 3 formes :

- **la FJ animale**, qui circule entre le singe et le moustique, à l'origine de rares cas chez l'homme.
- **La FJ de brousse**, à l'origine d'épidémies rurales avec une mortalité parfois élevée.
- **La FJ urbaine**, responsable d'épidémies redoutables avec une très forte mortalité.

L'homme est un hôte accidentel, le réservoir est animal (singe en particulier). Le vecteur est un moustique *Aedes*.

■ CLINIQUE

Après une incubation courte (de 3 à 6 jours), la maladie évolue en 3 phases :

- **La phase rouge** : marquée par l'apparition brutale d'une fièvre élevée et de signes généraux non spécifiques (céphalées, myalgies) ainsi qu'une congestion de la face.
- **La phase de rémission** : très courte (quelques heures).
- **La phase jaune** : ou hépatonéphrite hémorragique associant des hémorragies à une atteinte hépatique (ictère cutanéomuqueux, vomissements sanglants ou « vomito negro ») et rénale (oligurie, anurie, albuminurie

majeure, azotémie élevée).

L'évolution est mortelle dans un délai de 5 à 10 jours, consécutive à un état de choc hypovolémique, à une insuffisance rénale aiguë ou encore à une insuffisance hépatique aiguë.

Dans certains cas, la maladie évolue favorablement vers une guérison sans séquelle.

En dehors de ces formes classiques, il existe une grande variété de formes cliniques : inapparentes, frustes peu symptomatiques, suraiguës sévères, avec atteinte neurologique ou cardiovasculaire.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Diagnostic d'une fièvre élevée associée à une clinique évocatrice chez un sujet de retour d'une zone d'endémie. Diagnostic différentiel avec une hépatite, le paludisme, d'autres arboviroses ou d'autres fièvres hémorragiques.

Contrôle de l'immunité post vaccinale.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Sang périphérique pour une recherche directe du virus.

Deux sérums prélevés à 1 à 3 semaines d'intervalle pour un diagnostic sérologique.

Un sérum pour contrôle d'immunité post-vaccinale

LCR (si encéphalite) pour une recherche directe du virus ou d'anticorps.

Prélèvements biopsiques (hépatiques surtout) *post-mortem* pour confirmation de l'étiologie virale.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Retour d'un séjour en zone d'endémie dans les 4 semaines précédentes ? Préciser la zone géographique et les dates.

Symptomatologie clinique ?

Vaccination ?

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Sérum conservé à + 4 °C.

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

Le virus est détectable dans le sang périphérique pendant la phase aiguë, c'est-à-dire entre le 1^{er} et le 6^e jour qui suit l'apparition de la fièvre.

Il peut être isolé par culture cellulaire sur cellules de mammifères VeroE6 ou sur cellules de moustique. La technique de RT-PCR permet un diagnostic plus rapide et détecte la présence du génome viral. Il n'existe pas de test satisfaisant pour la détection de l'antigénémie.

Dans tous les cas, les manipulations du virus FJ se feront dans des conditions de sécurité de niveau 3.

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

Les IgM apparaissent, en général vers le 4^e ou 5^e jour suivant l'apparition de la fièvre, augmentent rapidement et persistent pendant 3 à 6 mois.

Les IgG apparaissent dans un délai plus ou moins rapide selon le type d'infection : primaire ou secondaire. Le diagnostic sérologique d'une infection aiguë se fait par technique EIA avec recherche des IgM spécifiques en immunocapture.

La recherche d'une immunité antiamarile post vaccinale se fait par un test de séroneutralisation avec détermination du titre d'anticorps neutralisants.

■ DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE

Parmi les éléments biologiques évocateurs mais non spécifiques de la maladie, à noter : une leucopénie avec neutropénie et lymphopénie, une élévation de la VS, une augmentation des transaminases, de la bilirubine et de l'urée dans le sang et des modifications portant sur les paramètres de la coagulation (allongement du TQ, du TCA). On peut constater également une augmentation de l'albuminurie et une hématurie.

INTERPRETATION

Le diagnostic de la fièvre jaune est un diagnostic d'urgence. La demande de diagnostic doit toujours être complétée par des renseignements cliniques et épidémiologiques.

Hormis les situations simples où le génome viral ou le virus lui-même ont pu être identifiés, l'interprétation des résultats doit être prudente et surtout, tenir compte de la date de prélèvement par rapport à celle du premier jour de fièvre.

Le diagnostic sérologique pose toujours le problème des réactions croisées entre les flavivirus et notamment avec le virus de la Dengue, de l'encéphalite japonaise, ou le West Nile. Le prélèvement d'un autre sérum à une semaine d'intervalle est nécessaire à l'interprétation des résultats.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique à la FJ. La thérapeutique est donc purement symptomatique, nécessitant des techniques de réanimation parfois très lourdes et par conséquent difficiles à installer dans les pays touchés.

Les mesures prophylactiques sont nombreuses (lutte antivectorielle, isolement des malades), mais la plus efficace reste encore la vaccination (en 1 semaine chez 95 % des sujets). Depuis 1936, nous disposons d'un vaccin vivant atténué préparé sur œuf de poule embryonné (souche Rockefeller 17 D), injecté en 1 fois

et qui protège l'individu pendant une période de 10 ans. Toutefois, il est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois, la femme enceinte et chez les sujets immuno-déprimés. La vaccination est théoriquement obligatoire pour toute personne partant ou revenant d'une zone d'endémie, mais ce n'est pas toujours le cas. La difficulté de conserver les vaccins thermosensibles et leur coût élevé, ont rendu la généralisation de la vaccination impossible dans de nombreuses zones endémiques.

Un nouveau vaccin, inactivé, a récemment été développé (2011). Il a été obtenu à partir de la souche 17 D cultivée sur cellules Vero et inactivée par de la bêta-propiolactone.

Ce candidat vaccin, XRX-001 a été testé chez 60 volontaires sains de 18 à 49 ans qui ont reçu en double aveugle soit un placebo soit deux doses de vaccin par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle (résultats publiés en 2011). Deux doses d'antigènes ont été testées : 0,48 µg et 4,8 µg. Le vaccin a induit dans 100 % des cas avec les doses fortes et dans 88 % des cas avec les posologies réduites, l'apparition d'anticorps neutralisants ; les taux d'anticorps augmentant 10 jours après la seconde injection. Au cours de cet essai pilote, la tolérance s'est avérée bonne, laissant espérer la mise à disposition prochaine de ce nouveau vaccin qui s'avérerait fort utile pour la protection des nourrissons.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Rodhain F., *Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses*, Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 8-062-A-10 ; 2001 : p 1 à 18.
- Monath T. et al., *An inactivated cell-culture vaccine against yellow fever*. N Engl J Med 2011 ; 364 :1326-1333.
- Carod J.-F. Rakotoarivelo Rivonirina A., Randria M., Fy Andriamandimby S., *Les arboviroses, approche du diagnostic*, Spectra Biologie 2009 ;176:46-52.
- *Virus transmis par des arthropodes*, Revir 2007, chapitre 40: p131-133.