

Quelles arboviroses peut-on rencontrer en réanimation en France métropolitaine, en 2011 ?

Which arboviruses will be encountered in Metropolitan France's Intensive Care Units in 2011?

P. Tattevin

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les arboviroses (*arthropode-borne viruses*) forment un groupe hétérogène de viroses transmises par des arthropodes hématophages, essentiellement moustiques et tiques. Trois grands tableaux sont individualisés, avec des passages possibles d'une forme à l'autre : 1) fièvre aiguë non compliquée (*dengue-like*) ; 2) encéphalite ; 3) fièvre hémorragique. Les encéphalites et le Chikungunya étant traités à part dans cette revue, cette mise au point détaille les quatre arboviroses les plus « probables » en réanimation, en France métropolitaine, en 2011. Tout d'abord, la dengue, dont l'émergence dans le monde est spectaculaire depuis deux décennies et dont des cas humains autochtones par transmission vectorielle ont été décrits à Nice en 2010. Habituellement bénigne, la dengue peut conduire en réanimation dans ses formes hémorragiques et/ou avec choc (1–3 % des dengues). La fièvre jaune peut être importée par des voyageurs non vaccinés en provenance de zones d'endémie (Afrique, Amérique du Sud). Elle se complique de défaillance multiviscérale avec syndrome hémorragique dans 15 à 25 % des cas. La fièvre Crimée–Congo est la seule fièvre hémorragique virale importée en France, décrite à ce jour (Rennes, 2004). Sa zone d'endémie s'étend progressivement en Europe du Sud (Turquie, Grèce, Bulgarie), en Asie et en Afrique. Enfin, la fièvre de la vallée du Rift s'étend progressivement, depuis plusieurs décennies, à l'ensemble de l'Afrique (y compris Madagascar et Mayotte), puis en dehors (Arabie Saoudite, Yémen). Si les formes hémorragiques restent minoritaires (3 à 4 %), l'efficacité de la transmission de ce virus et son émergence rapide en font un candidat potentiel à une admission en réanimation en France.

Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).

P. Tattevin (✉)

Service des maladies infectieuses et de réanimation médicale,
CHU Pontchaillou, 2, rue Henri-Le-Guilloux,
F-35033 Rennes cedex 09, France
e-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Unité Inserm U835, service des maladies infectieuses
et de réanimation médicale, CHU Pontchaillou,
université Rennes-I, Rennes, France

Mots clés Dengue · Fièvre jaune · Fièvre de la vallée du Rift · Fièvre Crimée–Congo · Fièvre hémorragique virale

Abstract Arboviruses (*arthropode-borneviruses*) form a heterogeneous group of viruses transmitted by hematophagous arthropod vectors such as mosquitoes and ticks. Clinical presentation can be classified into three categories: 1) acute and uncomplicated fever (*dengue-like*); 2) encephalitis; 3) haemorrhagic fever. As encephalitis and chikungunya are detailed elsewhere in this issue, this state-of-the-art paper focuses on the four arboviruses that are most likely to be encountered in Metropolitan France's intensive care units (ICU) in 2011. First, dengue fever dramatically emerged in most parts of the world over the last two decades. Human cases of autochthonous, vector-transmitted dengue have been reported in Nice in 2010. Usually benign, dengue fever requires ICU admission when it evolves into dengue haemorrhagic fever and/or dengue with shock syndrome (1–3% of symptomatic cases). Yellow fever may be imported by unvaccinated travellers returning from endemic areas (Africa, South America). After an initial dengue-like syndrome, 15–25% of patients will develop multiple organ failure and haemorrhages. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) was responsible for the only case of viral haemorrhagic fever reported in Metropolitan France (Rennes, 2004). CCHF has dramatically emerged in Southern Europe (Turkey, Greece, Bulgaria), Asia, and Africa over the last decade. Lastly, Rift valley fever spread throughout Africa over the last decades, including Madagascar and Mayotte, and extended outside Africa since 2000 (Saudi Arabia, Yemen). Although haemorrhagic complications remain rare (3–4% of symptomatic cases), the efficacy of its transmission and its rapid emergence suggest that Rift valley fever may be encountered in French ICUs. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Dengue · Yellow fever · Rift valley fever · Crimean-Congo haemorrhagic fever · Viral haemorrhagic fever

Introduction

Les arboviroses forment un groupe hétérogène d'infections liées à des virus transmis par des arthropodes hématophages [1], essentiellement des moustiques (*Aedes*, *Culex*, phlébotomes) et des tiques. L'acronyme « arbovirus » dérive du terme anglais *arthropod-borne viruses*. Le principal réservoir des arboviroses est animal (fièvre jaune) et/ou humain (dengue), mais les vecteurs peuvent également jouer ce rôle. La transmission du virus se fait essentiellement entre hôtes vertébrés, à l'occasion d'un repas sanguin de l'arthropode. La plupart des arbovirus sont des virus à ARN simple brin enveloppés et ne disposent pas de traitement antiviral d'efficacité documentée chez l'homme. Le diagnostic des arboviroses repose sur deux types de tests :

- la mise en évidence directe du virus, par PCR (*polymerase chain reaction*) ;
- les tests sérologiques.

Pour optimiser la rentabilité des tests réalisés, il est fortement recommandé de contacter préalablement le laboratoire qui réalisera ces tests, voire le Centre national de référence (CNR) des arboviroses (<http://www.pasteur.fr/sante/centres-nationaux-de-referance-et-centres-collaborateurs-de-l-omsca-drechr/arbo-index.html>).

Plus de 550 arbovirus ont été identifiés à ce jour [2], mais la liste des arboviroses qui peuvent être rencontrées dans un service de réanimation en France métropolitaine est bien plus restreinte. Au sein de cette liste, le Chikungunya et les arboviroses responsables d'encéphalites ne seront pas

abordés dans cette mise au point, car ils bénéficient d'un traitement à part dans ce numéro de votre revue préférée. Quatre arboviroses seront détaillées, sélectionnées sur les deux critères suivants :

- existence de formes graves pouvant conduire en réanimation ;
- probabilité non négligeable de rencontre dans un service de réanimation en France métropolitaine.

Il s'agit de la dengue, de la fièvre jaune, de la fièvre hémorragique Crimée-Congo (FHCC) et de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) (Tableau 1). La dengue justifie d'un développement particulièrement important, compte tenu de son expansion continue en zone tropicale et subtropicale au cours des trois dernières décennies [3–5], et des premières documentations de dengue autochtone, de transmission vectorielle (*Aedes albopictus*), en France métropolitaine, pendant l'été 2010 [6].

Dengue

Généralités

Les virus de la dengue appartiennent à la famille des Flaviviridae et comprennent quatre sérotypes distincts : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4. L'infection par un sérotype confère une immunité durable contre ce sérotype uniquement, ce qui signifie qu'un individu peut développer quatre épisodes de dengue au cours de sa vie. Le principal réservoir de virus est l'homme, bien que des primates non humains

	Dengue	Fièvre jaune	Fièvre hémorragique Crimée-Congo	Fièvre de la vallée du Rift
Famille	Flaviviridae	Flaviviridae	Bunyaviridae	Bunyaviridae
Vecteur	Moustique <i>Aedes sp.</i>	Moustique <i>Aedes sp.</i>	Tique <i>Hyalomma sp.</i>	Moustique <i>Aedes sp.</i>
Réservoir	Humain <i>Aedes sp. ?</i>	Primates non humains	Bovins, équidés, ovins, caprins, porc, rongeurs	Bovins, ovins, camélidés, caprins
Épidémiologie	– 100 millions de cas/an (régions tropicales et subtropicales) – 2 cas autochtones à Nice en 2010	– 200 000 cas/an (Afrique, Amérique du Sud) – très rares cas importés en Europe (voyageur non vacciné)	– Émergence : Afrique, Asie et Europe du Sud (Turquie, Grèce, Bulgarie) – 1 cas importé à Rennes en 2004	Émergence : Afrique (dont Égypte, Madagascar, Mayotte et Comores), Arabie Saoudite, Yémen
Incubation	4 à 7 jours	3 à 6 jours	3 à 7 jours	4 à 7 jours
Formes graves	– Dengue hémorragique – Syndrome de fuite capillaire	– Fièvre hémorragique – Défaillance multiviscérale	Fièvre hémorragique	– Fièvre hémorragique – Défaillance multiviscérale
Traitement	Symptomatique	Symptomatique Corticoïdes ?	Symptomatique Ribavirine	Symptomatique

puissent également jouer ce rôle en Asie et en Afrique [7]. Le principal vecteur est le moustique *Aedes aegypti* qui cumule les caractéristiques favorisant la dissémination du virus : il se contamine facilement, se nourrit préférentiellement de sang humain, présente une activité essentiellement diurne, est capable de piquer plusieurs proies humaines consécutives pour compléter son repas sanguin, et sa piqûre passe le plus souvent inaperçue [3]. De plus, lorsqu'il est porteur du virus de la dengue, *A. aegypti* met plus de temps à compléter son repas sanguin, ce qui augmenterait les chances de transmission du virus. Enfin, plusieurs études suggèrent une transmission transovarienne de la dengue chez *A. aegypti*, ce qui pourrait lui conférer également un rôle de réservoir de virus. En 2011, *A. aegypti* sévit dans toutes les zones tropicales et subtropicales du globe. Bien que moins efficace, le vecteur *A. albopictus* a été clairement incriminé dans plusieurs épidémies de dengue, notamment au Mexique et en Thaïlande [4]. Depuis les années 1970, peut-être par l'intermédiaire du recyclage de pneus usagés, *A. albopictus* a émergé en Europe, notamment en France, en Grèce, en Italie, aux Pays-Bas, en Slovénie et en Espagne. En France métropolitaine, la première description a eu lieu en Normandie (1999) [8], mais c'est surtout dans le Sud-Est de la France que ce moustique s'est implanté, signalé dans les Alpes-Maritimes en 2005 et en Corse depuis 2006 [9], mais aussi dans le Var, les Bouches du Rhône, les Pyrénées Orientales et en Saône-et-Loire (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1102_MER_Consultation_on_%20mosquito-borne_diseases.pdf). En théorie, les conditions nécessaires à la transmission de la dengue sont donc réunies dans le Sud-Est de la France durant les mois les plus chauds. Cette période (juin–septembre) coïncide malheureusement avec le pic de fréquence des cas de dengue importés (40 % des cas documentés en France métropolitaine entre 2001 et 2006 [10]).

Épidémiologie

La dengue dans le monde

On estime que, chaque année, entre 50 et 100 millions de personnes développent une dengue, dont 500 000 sont hospitalisés, 250 000 présentent les critères de dengue hémorragique et 25 000 décèdent [3,11]. Bien que les premières descriptions semblent émaner de Philadelphie, États-Unis, avec la naissance du terme *breakbone fever* (Benjamin Rush, 1794), la dengue est désormais une pathologie essentiellement tropicale ou subtropicale (Fig. 1), rapportée dans plus de 100 pays en 2010, avec une population exposée estimée à 2,5 milliards d'individus [12]. La dernière épidémie de dengue rapportée en Europe remonte à 1927–1928, en Grèce, avec *A. aegypti* comme vecteur. Depuis les années 1980, on assiste à une émergence très spectaculaire de cette arbovirose, avec une expansion rapide des territoires concernés par les

épidémies de dengue et de dengue hémorragique, de l'Asie du Sud-Est vers les îles du Sud Pacifique, les Caraïbes et l'Amérique latine. Les raisons de cette émergence sont multiples, comprenant l'explosion démographique, une urbanisation mal contrôlée, l'accélération des échanges transfrontaliers, l'échec des politiques de lutte vectorielle, le réchauffement climatique et peut-être une évolution des virus [5]. La dengue est, de loin, l'arbovirose la plus fréquemment acquise par les voyageurs en zone tropicale ou subtropicale et la deuxième cause d'hospitalisation pour fièvre au retour d'un séjour en zone tropicale après le paludisme (première cause de fièvre pour les patients de retour d'Asie du Sud-Est). Son statut de maladie émergente ne fait pas de doute, avec une incidence qui a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années qui ont vu la plupart des régions tropicales et subtropicales du globe devenir des zones « endémiques ».

La dengue en France

En outre-mer, la dengue évolue sur un mode endémoépidémique dans les départements français d'Amérique (Antilles–Guyane), en Polynésie et en Nouvelle-Calédonie et circule de manière épisodique à La Réunion et à Mayotte. En France métropolitaine, le réseau des laboratoires de surveillance a dénombré entre 350 et 400 cas de dengue importée chaque année entre 2006 et 2009 [10]. En 2010, les deux premiers cas de dengue autochtone documentés en France métropolitaine ont été rapportés à Nice, dont la source a probablement été un patient revenant de Martinique, la présence d'*A. albopictus* ayant permis, à partir de ce cas index, la transmission du virus à deux voisins n'ayant pas quitté la métropole [6]. En résumé, si on considère 1) l'expansion continue de la dengue en zone tropicale et subtropicale ; 2) l'augmentation ininterrompue des voyages touristiques internationaux, estimés à 935 millions en 2010 (+7 % par rapport à 2009) par l'Organisation mondiale du tourisme ; 3) les premiers cas autochtones de dengue dans le Sud-Est de la France, documentés en août 2010, on peut s'attendre à une augmentation des dengues prises en charge en Europe [13], y compris chez des patients ayant déjà présenté une dengue, supposés à risque de formes graves.

Formes cliniques

Selon la classification proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [14], il existerait schématiquement deux formes cliniques de dengue.

Dengue non compliquée

Le plus souvent, la dengue est considérée comme relativement « bénigne » par les médecins, même si les témoignages

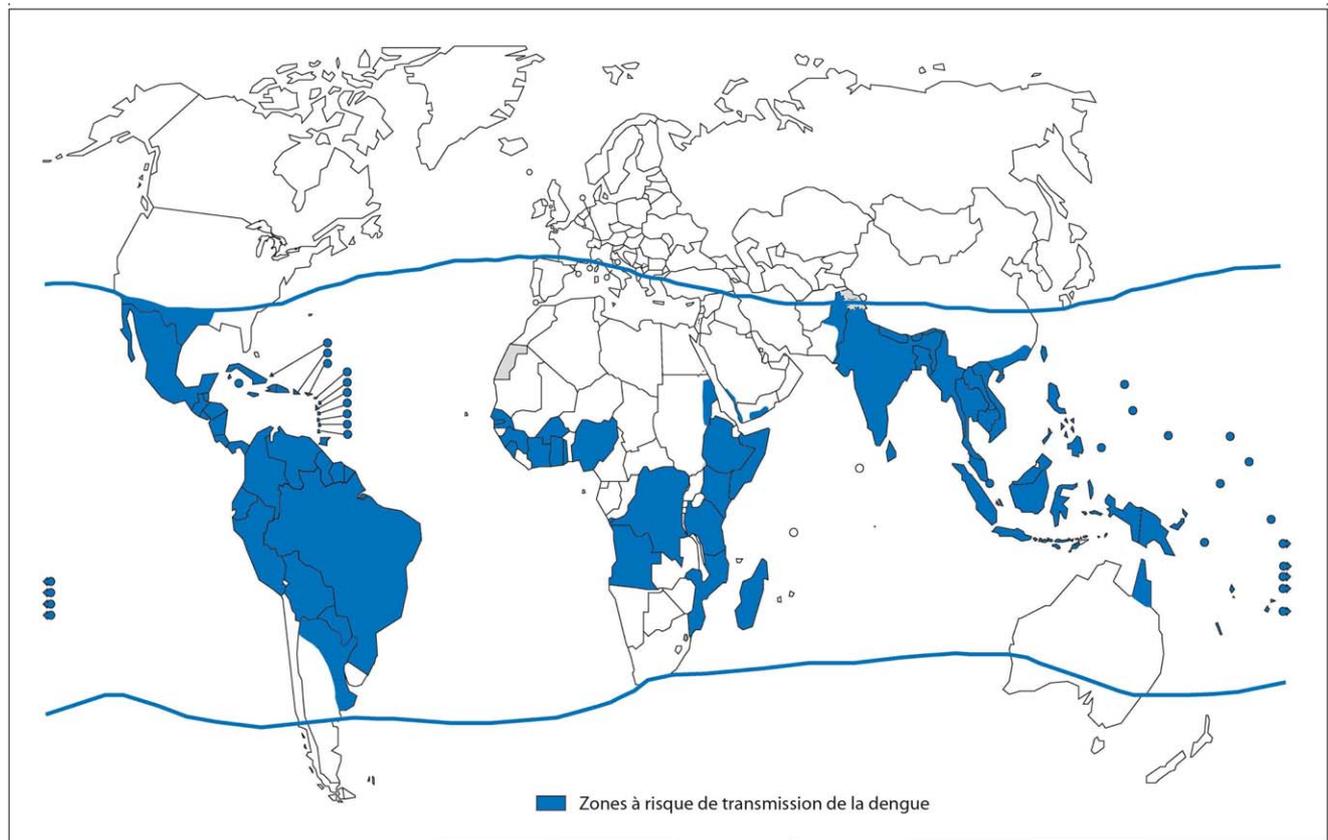


Fig. 1 Zones à risque de transmission de la dengue en 2008 (source: Organisation Mondiale de la Santé)

des patients sont beaucoup plus sévères (*you don't die from it, but you wish you could* [15]). L'incubation est variable (3 à 14 jours), le plus souvent située entre quatre et sept jours. Une fièvre débutant plus de deux semaines après le départ de la zone d'endémie ne peut pas être une dengue. Les principales caractéristiques sont l'installation brutale de la fièvre, l'intensité des céphalées (notamment rétro-orbitaires) et des douleurs de l'appareil locomoteur (arthralgies, myalgies), qui lui ont valu l'appellation *breakbone fever*, ainsi qu'un rash maculeux ou maculopapuleux 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 [3–5,7,13,16,17]. Le Réseau européen de surveillance des maladies infectieuses importées (TropNetEurope) a mis en route un recueil systématique de données cliniques et biologiques concernant les cas de dengue importée en Europe. L'âge médian des 219 premiers patients diagnostiqués (110 femmes et 109 hommes) est de 32 ans, avec des extrêmes de 11 et 70 ans [18]. La dengue est essentiellement acquise en Asie du Sud-Est (35 %), dans le sous-continent indien (29 %) ou en Amérique (28 %), les trois principaux pays d'acquisition

étant l'Inde (23 %), la Thaïlande (17 %) et le Sri Lanka (8 %). En France métropolitaine, la plupart des dengues sont importées des Antilles (Martinique, Guadeloupe) et de la Guyane française, les pays d'Asie du Sud-Est venant en deuxième position [10].

Les principales manifestations cliniques et biologiques sont rapportées dans le Tableau 2. À noter que la leucopénie initiale est suivie de l'apparition d'une lymphocytose, avec lymphocytes hyperbasophiles dans 15 % des cas, ce qui peut amener à considérer la dengue comme diagnostic différentiel d'un syndrome mononucléosique au décours d'un séjour en zone d'endémie. Les autres anomalies évocatrices sont la cytolyse hépatique, l'élévation du taux de lactate-déshydrogénase (LDH) et une hyponatrémie. Dans cette première série européenne, 51 patients (23 %) ont été hospitalisés au cours de cet épisode de dengue, avec une durée médiane d'hospitalisation de quatre jours. Un seul patient, âgé de 60 ans, a été admis en réanimation à l'occasion d'un épisode de fibrillation auriculaire mal tolérée. Vingt-trois patients (11 %) ont présenté des signes de gravité : hémorragie interne ($n = 4$), syndrome de fuite capillaire ($n = 2$), choc ($n = 1$) et thrombopénie inférieure à $50\,000/\text{mm}^3$

Tableau 2 Présentation clinique et biologique de 219 cas de dengue importée en Europe	
	Fréquence du signe (%)
Manifestations cliniques	
Fièvre	93
Céphalées	69
Éruption	53
Myalgies	50
Douleurs rétro-orbitaires	44
Signes hémorragiques	26
Test du tourniquet*	44
Pétéchies	13
Hémorragies spontanées	8
Diarrhée	25
Manifestations biologiques	
Leucopénie (< 4 500/mm ³)	74
Thrombopénie (< 150 000/mm ³)	71
Thrombopénie profonde (< 50 000/mm ³)	10
Cytolyse hépatique	36
Cytolyse hépatique majeure (> 5 N)	13
Augmentation des LDH	67

Le test du tourniquet consiste à appliquer pendant 5 minutes, au niveau du bras, avec un brassard à tension, une pression située à mi-chemin entre la systolique et la diastolique du patient. Le test est positif s'il y a au moins 20 pétéchies par inch² (soit 6,25 cm²)

($n = 18$). En analyse multivariée, le risque de présenter des signes de gravité a été corrélé au caractère « secondaire » de cette dengue avec un odds ratio à 5,6 (1,7–19,2) et à l'existence d'une cytolysé hépatique supérieure à 3 N pour les aspartates-aminotransférases (ASAT), avec un odds ratio à 3,7 (1,1–12,6) [18].

Dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc (fuite capillaire)

Selon l'OMS, les formes graves de dengue (dengue hémorragique/dengue avec syndrome de choc) sont définies par l'association des quatre critères suivants :

- fièvre durant deux à sept jours ;
- tendance hémorragique documentée par le test du tourniquet ou l'existence d'hémorragies spontanées ;
- thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ ;
- syndrome de fuite capillaire avec hémococoncentration (augmentation de l'hématocrite > 20 %) et/ou épanchement des séreuses (plèvre, péritoine), et/ou hypoprotidémie.

Selon les études réalisées en zone d'endémie, 2 à 6 % des patients symptomatiques présentent les critères OMS de

dengue hémorragique avec une mortalité de 10 à 20 % en l'absence de choc. La pertinence des critères de l'OMS pour définir les formes sévères de dengue est largement remise en cause actuellement [19–22], pour les raisons suivantes : ces critères ont été définis essentiellement à partir de cas pédiatriques en Thaïlande, dans les années 1970, et ne sont pas forcément adaptés à toutes les populations. Ils ne tiennent pas en compte du continuum des signes cliniques et biologiques rencontrés au cours de cette maladie. Le test du tourniquet est tombé en désuétude depuis la publication de ces critères [23]. Surtout, cette classification n'identifie qu'une minorité des formes sévères de dengue, de multiples études ayant montré qu'une dengue pouvait être fatale sans jamais satisfaire les critères OMS de dengue sévère. Il est ainsi des observations bien documentées de dengue, compliquées de syndrome de détresse respiratoire aiguë [24], de myocardite [25], d'encéphalite [26], de pancréatite [27], de syndrome d'activation macrophagique [28] ou d'hépatite fulminante [29]. Certaines manifestations sont clairement multifactorielles : ainsi, un tableau d'encéphalopathie peut être lié à des troubles métaboliques, un choc, un œdème cérébral secondaire au syndrome de fuite capillaire, une défaillance hépatique, rénale ou une encéphalite avec répliation virale in situ (le virus de la dengue a pu être isolé du liquide céphalorachidien dans certaines observations) [30]. Les études en cours devraient permettre de définir de nouveaux critères, mieux adaptés au large éventail de complications que l'on peut rencontrer au cours de cette maladie.

Le syndrome de fuite capillaire apparaît en règle après quatre à sept jours de signes classiques de dengue, au moment de la défervescence thermique. Les symptômes d'alarme sont les douleurs abdominales, les vomissements, les troubles de vigilance et l'hypothermie, tandis que la thrombopénie s'aggrave brutalement. Parallèlement, on assiste à une hémococoncentration rapide, avec augmentation de plus de 20 % de l'hématocrite. 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 [31,32]. Les critères OMS sont souvent pris en défaut : l'hémococoncentration supérieure à 20 % ne peut être documentée que si on dispose d'un hématocrite initial, tandis que les épanchements des séreuses peuvent passer inaperçus. La réalisation systématique d'une échographie permet de retrouver des épanchements de petits volumes (à partir de 10 à 20 ml), y compris dans des formes de dengue qui paraissent bénignes (32 % des cas chez les voyageurs — E. Schwartz, données non publiées). 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 [4,33].

Physiopathologie des formes graves (dengue hémorragique/choc)

Malgré une littérature proluxe dans ce domaine, beaucoup d'inconnues persistent en ce qui concerne les déterminants de la sévérité de la dengue [34]. Sans rentrer dans le détail des débats actuels, on peut résumer les données disponibles de la manière ci-après.

La séparation dichotomique proposée par l'OMS pour différencier les dengues « bénignes » des dengues « sévères » ne correspond pas à la réalité

Il ne s'agit pas de pathologies distinctes, et il existe clairement un continuum des formes cliniques [5].

L'hypothèse physiopathologique la plus répandue pour rendre compte des formes sévères de dengue est celle des anticorps facilitateurs, selon laquelle un second épisode de dengue, lié à un sérotype différent du premier, serait le principal facteur de risque de dengue hémorragique

Cette hypothèse repose historiquement sur l'observation que la plupart des sujets atteints d'une dengue hémorragique en zone d'endémie ont déjà présenté une dengue liée à un autre sérotype par le passé [20]. L'explication proposée, renforcée par des données *in vitro*, est la suivante : les anticorps développés à la suite d'un premier épisode de dengue ne protègent durablement que vis-à-vis du sérotype en cause. En cas d'exposition ultérieure à un autre sérotype de dengue, non seulement ces anticorps ne sont pas neutralisants, mais ils faciliteraient l'entrée des virus à l'intérieur des monocytes/macrophages, par l'intermédiaire d'une fixation médiée par ces anticorps aux récepteurs Fc- γ présents à la surface de ces cellules. Deux observations confortent cette hypothèse :

- historiquement, des épidémies de dengue hémorragique ont été signalées à l'occasion de l'émergence d'un nouveau sérotype dans une zone géographique jusque-là affectée par un sérotype différent (Thaïlande, Cuba) ;
- le surrisque de dengue hémorragique chez les nourrissons pourrait s'expliquer par la persistance des anticorps maternels au cours de la première année de vie.

L'hypothèse des anticorps facilitateurs a beaucoup freiné la mise au point d'un vaccin, car elle fait craindre qu'un vaccin qui susciterait une protection imparfaite vis-à-vis d'un des quatre sérotypes augmenterait le risque de dengue hémorragique en cas d'infection par ce sérotype partiellement couvert [35].

De nombreuses observations remettent en cause cette théorie des anticorps facilitateurs

Des études réalisées dans différentes zones (Océanie, Amérique latine) n'ont pas retrouvé, comme facteur de risque de formes sévères, un antécédent de dengue (sur des données d'interrogatoire ou sur la sérologie prélevée à l'admission) : le risque de forme sévère était identique en cas de dengue primaire (premier épisode) ou secondaire [33]. Les séries de dengues importées au décours d'un séjour en zone d'endémie ne retrouvent pas toujours de surrisque de forme grave en cas d'antécédent de dengue : les critères OMS de dengue hémorragique y sont retrouvés dans 1 à 3 % des cas, ce qui est comparable aux données provenant de zone d'endémie, alors que la proportion de cas secondaires y est bien plus faible. Ainsi, dans une petite série, huit sur neuf (89 %) des cas de dengue hémorragique du voyageur étaient des dengues primaires [33]. À l'inverse, 2 à 4 % des cas secondaires en zone d'endémie présentent les critères de dengue hémorragique. Ces données montrent bien qu'un antécédent de dengue n'est ni nécessaire ni suffisant pour développer une dengue hémorragique. Parmi les autres pistes physiopathologiques, il a été proposé :

- une virulence plus marquée de certains sérotypes (notamment DEN-3) [4] ;
- le rôle d'une réponse immunitaire cellulaire T aberrante, responsable d'une libération massive de cytokines et d'une apoptose excessive ;
- des facteurs liés à l'hôte, comme une plus grande résistance des sujets d'origine africaine [20,33,36].

Traitement des formes graves de 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. Une première étude randomisée

avait suggéré que les colloïdes auraient une meilleure efficacité sur la rapidité de restauration du débit cardiaque et la normalisation de l'hématocrite dans les chocs réfractaires de l'enfant [37]. Ces données n'ont pas été confirmées lors d'une seconde étude randomisée ayant comparé Ringer-lactate[®], hydroxyéthylamidon 6 % et dextran 70 chez des enfants présentant une dengue sévère avec état de choc, sans aucune différence sur la plupart des paramètres évalués, en dehors du délai de correction de l'hématocrite, un peu allongé dans le groupe traité par Ringer-lactate[®] [38]. Quel que soit le soluté de remplissage utilisé, il est recommandé de ne pas poursuivre ce remplissage une fois l'objectif atteint (restauration de la tension artérielle et normalisation de l'hématocrite), compte tenu de l'importance de la fuite capillaire dans ces syndromes de choc, à l'origine d'accumulation massive de solutés dans les espaces interstitiels.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires et de plaquettes suivent les recommandations habituelles, avec comme particularité une durée de vie particulièrement courte des plaquettes transfusées au cours des dengues sévères. La prise en charge de la coagulation intravasculaire disséminée ne présente pas de particularités et repose sur des perfusions de plasma frais congelé [4]. Le drainage des épanchements, notamment pleuraux, n'est réalisé qu'en cas de nécessité absolue compte tenu du risque hémorragique. Enfin, il faut rappeler la possibilité de transmission du virus à l'occasion d'un accident d'exposition au sang [39] ou si le cas survient dans une région et à une saison où *A. albopictus* est présent.

Fièvre jaune

Généralités

Le virus de la fièvre jaune, également appelé virus amaril, est un virus ARN simple brin appartenant à la famille des Flaviviridae comme la dengue. Ce virus est probablement apparu en Afrique, il y a 3 000 ans, et aurait été importé en Amérique à l'occasion du trafic d'esclaves, il y a environ 500 ans. Le réservoir est essentiellement composé de primates non humains, au sein duquel le virus circule par l'intermédiaire de moustiques à activité diurne (*Haemogogus spp.* en Amérique, *Aedes spp.* en Afrique) [40]. Si les singes infectés sont asymptomatiques en Afrique, ceux d'Amérique du Sud développent une pathologie sévère, souvent fatale, la mortalité des singes pouvant être un signe annonciateur d'une recrudescence de la fièvre jaune en Amérique [41].

Les humains peuvent s'infecter à l'occasion d'incursions en forêt (*jungle yellow fever*). La savane africaine joue un rôle de catalyseur des épidémies grâce à la densité de la population de vecteurs et à l'augmentation des chances de rencontre d'un vecteur avec un humain. *A. aegypti* est le vecteur le plus efficace pour la transmission interhumaine compte tenu de sa

proximité avec l'homme en zones habitées (*urban yellow fever*). Dans ce contexte, le virus peut survivre pendant la saison sèche au sein des œufs d'*A. aegypti*, à l'état de dessiccation, qui éclosent lors de la saison humide suivante [42].

Épidémiologie

On estime qu'environ 200 000 patients contractent une fièvre jaune chaque année, la majorité (90 %) en Afrique subsaharienne, avec une augmentation des cas, depuis 1980, à la fois en Afrique et en Amérique du Sud (Fig. 2). Si le Pacifique, les îles de l'océan Indien et l'Asie restent indemnes de fièvre jaune en 2011, la présence d'*A. aegypti* et l'intensité des échanges transcontinentaux pourraient permettre l'implantation de la fièvre jaune en Asie, ce qui aurait des conséquences majeures compte tenu de la démographie de ce continent. Les cas de fièvre jaune importée en Europe restent très rares, grâce à l'efficacité de la vaccination antiamarile, basée sur l'injection d'un virus vivant atténué (souche 17D) qui confère une protection proche de 100 %, probablement à vie [43]. Entre 1970 et 2002, neuf cas ont été rapportés aux États-Unis et en Europe chez des voyageurs non vaccinés au retour du Brésil (trois cas), du Sénégal (deux cas), du Venezuela, de la Côte-d'Ivoire, de la Gambie et d'Afrique de l'Ouest (un cas chacun). Par ailleurs, un cas a été rapporté en Espagne chez un voyageur pourtant vacciné, au décours d'un séjour en Afrique de l'Ouest [41].

Diagnostic

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 multiviscérale. Trois phases sont classiquement décrites :

- 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 ;
- la deuxième phase, inconstante, comporte une amélioration des symptômes avec apyrexie pendant 24 heures ;
- 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 multiviscérale s'installe rapidement avec insuffisance



Fig. 2 Répartition de la fièvre jaune dans le monde (OMS 2008)

rénale anurique, insuffisance hépatocellulaire et coma. La mortalité des patients qui développent un ictère est de 20 % en Afrique, plus élevée aux âges extrêmes. Dans une série de 103 patients, la durée moyenne de la maladie chez les survivants était de 18 jours, avec un risque élevé de surinfections bactériennes au décours [44].

Traitement

Il est essentiellement symptomatique, 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 antiamaril. 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) [45].

Fièvre hémorragique Crimée-Congo (FHCC)

Généralités

La FHCC a été décrite pour la première fois en Crimée, en 1944, à l'occasion d'une épidémie au sein de l'armée soviétique. Le virus responsable, membre de la famille des Bunyaviridae, a été isolé chez un patient fébrile au Congo, en 1956 [46]. Le réservoir du virus FHCC est très vaste, comportant des vertébrés très divers, domestiques ou sauvages (bovins, rongeurs, équidés, caprins, ovins, porcs), parfaitement asymptomatiques. La transmission se fait essentiellement par l'intermédiaire d'une tique du genre *Hyalomma*, qui peut jouer également un rôle de réservoir, avec une transmission transovariante bien documentée. Le virus FHCC a été isolé d'autres tiques qui pourraient intervenir comme vecteur.

Épidémiologie

La zone de répartition de la FHCC suit la répartition des tiques vectrices, très vaste, et comprend l'Asie, l'Afrique et l'Europe du Sud (Fig. 3) [47]. Il n'existe aucune trace de sa présence en Amérique. Les populations les plus touchées sont les sujets en contact avec le bétail : ainsi, 90 % des cas rapportés en Turquie concernent des fermiers. L'autre catégorie professionnelle exposée dans les pays en développement concerne les professions de santé dans les hôpitaux où les précautions standard ne sont pas prises vis-à-vis du risque d'exposition aux produits biologiques. Cela s'explique par la concordance d'une virémie élevée et de

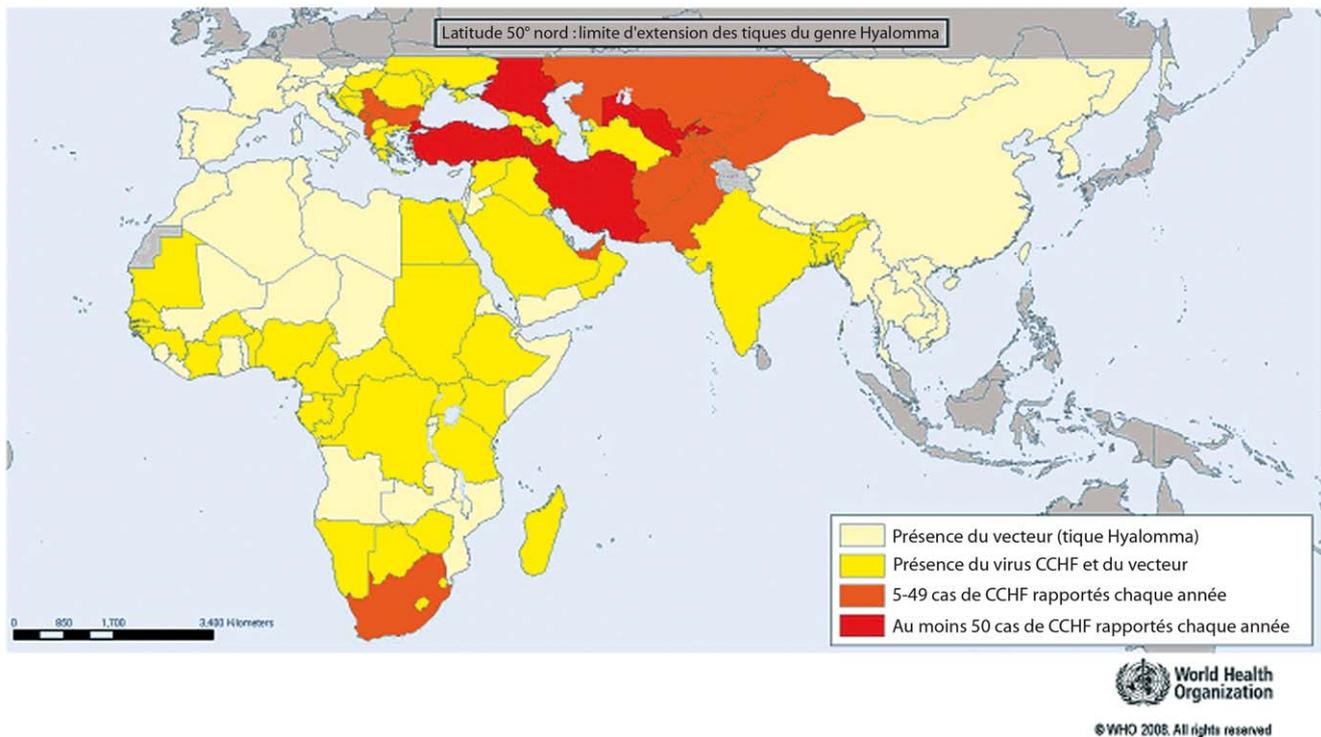


Fig. 3 Répartition de la fièvre hémorragique Crimée–Congo (FHCC) dans le monde (OMS 2008)

manifestations hémorragiques sévères à la phase d'état, mais le risque de transmission nosocomiale semble très faible dans les conditions actuelles, en France [48]. La consommation de viande n'est pas un facteur de risque compte tenu de la fragilité du virus. Dans l'hémisphère Nord, il existe une nette recrudescence saisonnière à l'occasion de la saison chaude, correspondant au pic d'activité des tiques (mai–septembre, en Turquie). L'extension progressive des pays, où une transmission autochtone de FHCC a été documentée au cours de la dernière décennie, comprend de nombreux pays que les touristes français affectionnent (Sénégal, Grèce, Turquie, Bulgarie). La FHCC reste à ce jour le seul exemple de fièvre hémorragique virale importée en France métropolitaine (Rennes, 2004) [49].

Diagnostic

Les formes asymptomatiques prédominent : environ 20 % des patients développeront des symptômes. L'incubation est alors brève comme c'est la règle pour les arboviroses (trois à sept jours). La phase préhémorragique dure en moyenne trois jours (extrêmes : un et sept) et comporte une fièvre élevée d'apparition brutale et des myalgies diffuses. Une conjonctivite, des symptômes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) et une hépatosplénomégalie peuvent également être notés. À ce stade, leucopénie, thrombopénie, élévation des transaminases, des LDH, des créatinine-

phosphokinases (CPK) et anomalies des tests de coagulation sont habituelles, sans valeur pronostique bien établie. Plusieurs études ont montré que seule l'intensité de la cytolyse hépatique est un marqueur précoce du risque d'évolution vers la phase hémorragique (ASAT > 700 et/ou alanines-aminotransférases [ALAT] > 900 UI/l [50]).

La phase hémorragique, inconstante, apparaît brutalement entre le troisième et le cinquième jour et comprend des pétéchies, des hémorragies en nappe aux points de ponction, une épistaxis, des hémorragies digestives, des métrorragies, une hématurie, voire une hémorragie intracérébrale. Cette phase hémorragique est habituellement brève (deux à trois jours), tandis que la phase de convalescence peut durer une à deux semaines. La mortalité varie entre 3 et 30 % selon le niveau de soins disponibles. Elle a été de 5,1 % en Turquie sur les années 2002–2009 [47]. Contrairement à la fièvre jaune, il semble que les formes les plus graves de FHCC soient observées en l'absence de réponse anticorps.

Traitement

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 [51]. Les posologies proposées pour la FHCC étaient de 30 mg/kg en dose de charge, puis de 15 mg/kg toutes les six heures pendant quatre jours, puis de 7,5 mg/kg toutes les huit heures pendant six jours [46]. 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.

Fièvre de la Vallée du Rift (FVR)

Généralités

Le virus responsable de la FVR appartient également à la famille des Bunyaviridae, comme le virus de la FHCC. Son réservoir comporte de nombreux vertébrés, essentiellement bovins, moutons, chameaux et chèvres. Plusieurs moustiques peuvent jouer le rôle de vecteurs (*Aedes*,

Culex, *Anopheles*, *Mansonia*) [52]. Les *Aedes* jouent probablement un rôle majeur dans le déclenchement des épidémies grâce à leurs capacités de transmission transovarienne du virus, qui permet à celui-ci de persister pendant plusieurs années en cas de sécheresse et de réapparaître à l'occasion d'une saison particulièrement humide qui permet l'éclosion massive d'œufs de moustiques conservés à l'état de dessiccation et restés infectants [53].

Épidémiologie

La FVR, décrite pour la première fois en 1930 au Kenya, évolue sous forme d'épidémies survenant au décours de précipitations pluvieuses anormales. Il s'agit d'un des rares modèles d'épidémies clairement provoquées par les changements climatiques, pour lesquelles les prévisions météorologiques apportent des informations solides permettant d'anticiper de quelques semaines la survenue de ces épidémies. Longtemps cantonnée aux pays d'Afrique subsaharienne, la FVR s'est étendue considérablement à partir du dernier quart du xx^e siècle (Fig. 4). Les temps forts de cette émergence ont été l'épidémie en Égypte en 1977–1978 (18 000 cas, 598 décès), celle d'Arabie Saoudite en 2000–2001 (683 cas documentés, 95 décès) et les premiers cas signalés dans les îles de l'océan Indien à partir de 2007 (Mayotte, Comores, Madagascar) [54]. L'Europe,

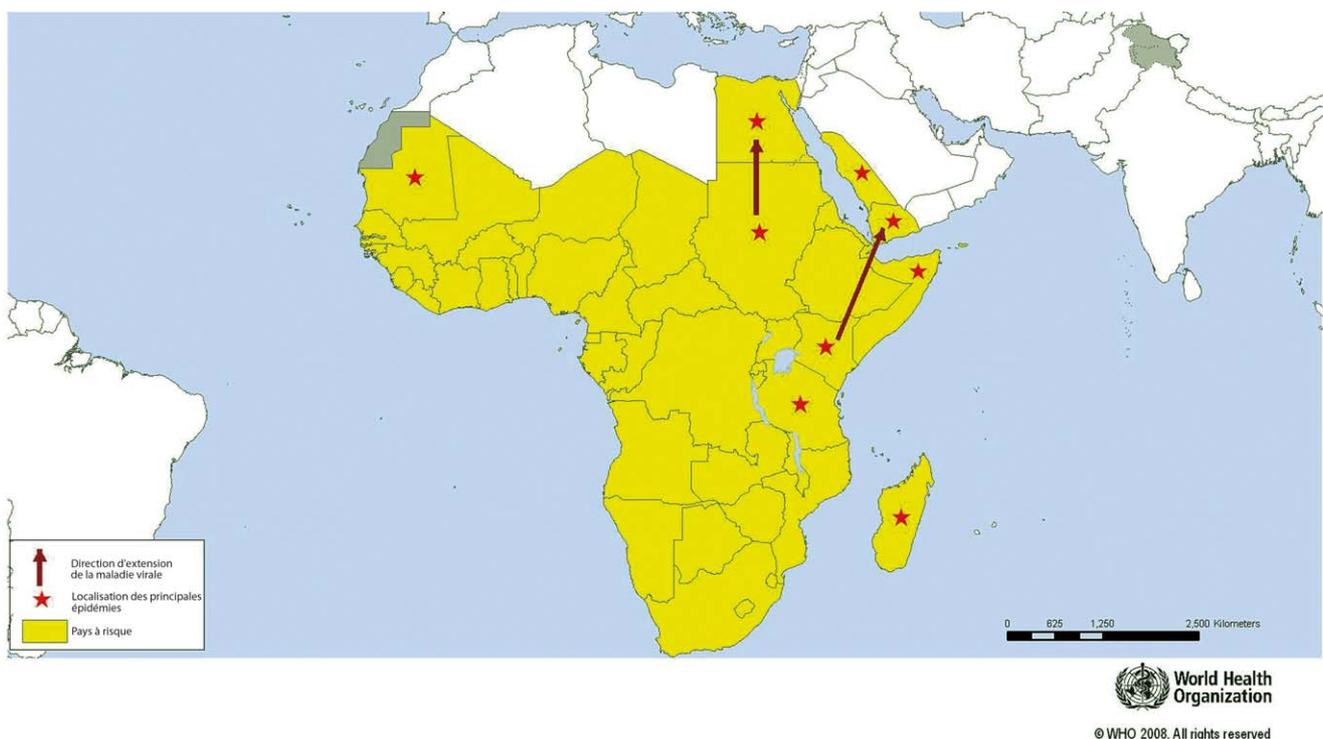


Fig. 4 Fièvre de la Vallée du Rift : distribution, épidémies et expansion

l'Amérique et l'Océanie sont épargnées à ce jour. Les principaux facteurs de risque de développer une FVR en période d'épidémie sont proches des facteurs de risque d'acquisition de FHCC : les patients sont essentiellement des hommes d'âge moyen, travaillant au contact du bétail. Cependant, deux différences majeures sont à signaler :

- la FVR entraîne des zoonoses sévères avec avortements spontanés et pertes majeures parmi le bétail en période d'épidémie (tandis que le virus de la FHCC n'est pas pathogène chez l'animal) ;
- la manipulation de carcasses et la consommation du bétail atteint semblent être particulièrement à risque de contracter une forme sévère de FVR [53].

Diagnostic

Une fois sur deux, l'infection reste asymptomatique. Pour les cas symptomatiques, l'incubation s'étend de deux à six jours, et plus de 95 % des patients développent un tableau proche d'une dengue non compliquée, avec une évolution favorable en quatre à sept jours. Seulement, 3 à 4 % des cas de FVR sont sévères et pourraient conduire en réanimation soit à l'occasion d'une méningoencéphalite, soit pour un tableau de fièvre hémorragique virale. L'atteinte oculaire, bien que rare, mérite d'être signalée en raison de sa valeur diagnostique et du risque important de séquelles définitives. 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 de l'augmentation des LDH (60 %), de la leucopénie (40 %), de la thrombopénie (39 %), de l'insuffisance rénale (28 %) et de l'augmentation des CPK (27 %) [55]. L'épidémie décrite au Kenya insistait sur la fréquence des arthralgies touchant les grosses articulations à la phase initiale (genoux, coudes, hanches) [53]. 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).

Traitement

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 bavitu-ximab [53].

Conclusion

Ce rapide panorama des principales arboviroses susceptibles d'être rencontrées en réanimation, en France métropolitaine, est un exercice risqué, compte tenu du caractère largement imprévisible de l'émergence des maladies infectieuses. Cependant, les quatre arboviroses sélectionnées dans cette mise au point méritent d'être connues, car elles ont déjà démontré leur capacité à émerger rapidement dans des contextes favorables (voyages transcontinentaux, explosion démographique, bouleversements climatiques), et que leurs histoires sont riches d'enseignement. Ainsi, la progression spectaculaire de la dengue depuis les années 1980 et la sévérité des épidémies signalées chaque année chez nos compatriotes antillais et guyanais incitent chaque réanimateur à bien connaître cette maladie dont les formes hémorragiques et le syndrome de fuite capillaire doivent absolument être gérés par des réanimateurs affûtés.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Weaver SC, Reisen WK (2010) Present and future arboviral threats. *Antiviral Res* 85:328–45
2. Gould EA, Higgs S, Buckley A, Gritsun TS (2006) Potential arbovirus emergence and implications for the United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 12:549–55
3. Wilder-Smith A, Schwartz E (2005) Dengue in travelers. *N Engl J Med* 353:924–32
4. Malavigne GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL (2004) Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 80:588–601
5. Ross TM (2010) Dengue virus. *Clin Lab Med* 30:149–60
6. La Ruche G, Souares Y, Armengaud A, et al (2010) First two autochthonous dengue virus infections in Metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill* 15:19676
7. Halstead SB (2007) Dengue. *Lancet* 370:1644–52
8. Schaffner F, Karch S (2000) First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in Metropolitan France. *C R Acad Sci III* 323:373–5
9. Delaunay P, Mathieu B, Marty P, et al (2007) Chronology of the development of *Aedes albopictus* in the Alpes-Maritimes Department of France, from 2002 to 2005. *Med Trop (Mars)* 67:310–1
10. Tarantola A, Quatresous I, Ledrans M, et al (2009) Imported cases of dengue fever diagnosed in Metropolitan France, from January 2001 to December 2006. *Med Mal Infect* 39:41–7
11. Gibbons RV, Vaughn DW (2002) Dengue: an escalating problem. *BMJ* 324:1563–6
12. Guzman A, Isturiz RE (2010) Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents* 36(Suppl 1):S40–S2
13. Wichmann O, Jelinek T (2004) Dengue in travelers: a review. *J Travel Med* 11:161–70
14. World Health Organization (1997) Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva
15. Clarke T (2002) Dengue virus: break-bone fever. *Nature* 416:672–4

16. Jelinek T (2000) Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 31:144–7
17. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, et al (2002) Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 35:1047–52
18. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, et al (2007) Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 195:1089–96
19. Deen JL, Harris E, Wills B, et al (2006) The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 368:170–3
20. Murgue B (2010) Severe dengue: questioning the paradigm. *Microbes Infect* 12:113–8
21. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, et al (2010) Dengue haemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the World Health Organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994–2005. *Clin Infect Dis* 50:1135–43
22. Rigau-Perez JG (2006) Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 6:297–302
23. Cao XT, Ngo TN, Wills B, et al (2002) Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health* 7:125–32
24. Wang CC, Liu SF, Liao SC, et al (2007) Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 77:151–8
25. Wali JP, Biswas A, Chandra S, et al (1998) Cardiac involvement in dengue haemorrhagic fever. *Int J Cardiol* 64:31–6
26. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al (2000) Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 355:1053–9
27. Derycke T, Levy P, Genelle B, et al (2005) Acute pancreatitis secondary to dengue. *Gastroenterol Clin Biol* 29:85–6
28. Jain D, Singh T (2008) Dengue virus related hemophagocytosis: a rare case report. *Hematology* 13:286–8
29. Parkash O, Almas A, Jafri SM, et al (2010) Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol* 10:43
30. Lum LC, Lam SK, Choy YS, et al (1996) Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 54:256–9
31. Trung DT, Wills B (2010) Systemic vascular leakage associated with dengue infections — the clinical perspective. *Curr Top Microbiol Immunol* 338:57–66
32. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, et al (2004) Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis* 190:810–8
33. Meltzer E, Schwartz E (2009) A travel medicine view of dengue and dengue haemorrhagic fever. *Travel Med Infect Dis* 7:278–83
34. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD (2009) Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev* 22:564–81
35. Monath TP (2007) Dengue and yellow fever: challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med* 357:2222–5
36. Geisbert TW, Jahrling PB (2004) Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 10(12 Suppl):S110–S21
37. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al (2001) Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 32:204–13
38. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al (2005) Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 353:877–89
39. Chen LH, Wilson ME (2004) Transmission of dengue virus without a mosquito vector: nosocomial mucocutaneous transmission and other routes of transmission. *Clin Infect Dis* 39:e56–e60
40. Monath TP (2001) Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 1:11–20
41. Barnett ED (2007) Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 44:850–6
42. Gould EA, Solomon T (2008) Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 371:500–9
43. Legros F, Leroy JP, Massy N, et al (2007) Yellow fever: epidemiology and vaccination for travelers. *BEH* 25–26:236
44. Jones EM, Wilson DC (1972) Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bull World Health Organ* 46:653–7
45. Monath TP (2008) Treatment of yellow fever. *Antiviral Res* 78:116–24
46. Ergonul O (2006) Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 6:203–14
47. Leblebicioglu H (2010) Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 36(Suppl 1):S43–S6
48. Tarantola A, Nabeth P, Tattevin P, et al (2006) Lookback exercise with imported Crimean-Congo haemorrhagic fever, Senegal and France. *Emerg Infect Dis* 12:1424–6
49. Jaureguiberry S, Tattevin P, Tarantola A, et al (2005) Imported Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Clin Microbiol* 43:4905–7
50. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, et al (2006) Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 12:551–4
51. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, et al (2009) Ribavirin in Crimean-Congo haemorrhagic fever: *primum non nocere*. *Clin Infect Dis* 49:1621–2
52. Pepin M, Bouloy M, Bird BH, et al (2010) Rift valley fever virus (Bunyaviridae: phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res* 41:61
53. LaBeaud AD, Kazura JW, King CH (2010) Advances in Rift valley fever research: insights for disease prevention. *Curr Opin Infect Dis* 23:403–8
54. Sissoko D, Giry C, Gabrie P, et al (2009) Rift valley fever, Mayotte, 2007–2008. *Emerg Infect Dis* 15:568–70
55. Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, et al (2003) Rift valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis* 37:1084–92