

Corrélations anatomo-biologiques dans un cas de fièvre jaune importé de Gambie

Muriel Parent⁽¹⁾, Philippe Hantson⁽²⁾, Patrick Honore⁽³⁾, Robert Colebunders⁽⁴⁾, Jacques Rahier⁽¹⁾, Frédéric Bonbled⁽¹⁾

(1) Département d'Anatomie Pathologique, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

(2) Département des Soins Intensifs, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, 10 Avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique.

(3) Service des Soins Intensifs, Clinique St-Pierre, Ottignies, Belgique.

(4) Institut de Médecine Tropicale et Université d'Anvers, Anvers, Belgique.

Parent M, Hantson P, Honore P, Colebunders R, Rahier J, Bonbled F. Corrélations anatomo-biologiques dans un cas de fièvre jaune importé de Gambie. Ann Pathol 2005 ; 25 : 393-7.

Summary

Biological and pathological data in a case of yellow fever imported from Gambia

A 47-year-old woman developed fever and asthenia 1 week after having traveled to Gambia. Four days after the first symptoms, she was transferred to the intensive care unit. She was in poor general condition, with anuria and jaundice. Liver function tests

showed severely disturbed function and the diagnosis of yellow fever infection was made by RT-PCR in this patient who had not been vaccinated. Encephalopathy appeared on day 7 and death occurred on day 8 due to massive gastrointestinal bleeding. At autopsy, extensive panlobular liver necrosis was observed together with the presence of numerous Councilman bodies in the three hepatic zones. ♦

Key words: yellow fever, anuria, hemorrhagic shock, autopsy, Councilman bodies.

Résumé

Une patiente de 47 ans développa une semaine après son arrivée en Gambie un tableau fébrile et asthénique. Au 4^e jour de la symptomatologie, elle fut transférée dans une unité de réanimation médicale. Outre l'altération de l'état général, on objectivait également une anurie et un discret subictère conjonctival. Les perturbations majeures des tests hépatiques conduisirent au diagnostic par RT-PCR de fièvre jaune, chez une

patiente non vaccinée. L'évolution fut marquée par l'apparition d'une encéphalopathie au 7^e jour et par le décès par choc hémorragique d'origine digestive au 8^e jour. À l'autopsie, l'examen microscopique du foie révéla une nécrose panlobulaire et massive, caractérisée par la présence de très nombreux corps de Councilman dans les 3 zones. ♦

Mots-clés : fièvre jaune, anurie, choc hémorragique, autopsie, corps de Councilman.

Introduction

La fièvre jaune est une infection causée par un flavivirus, sévissant dans de nombreux pays tropicaux africains et sud-américains. Il existe un vaccin efficace permettant de réduire les risques de maladie pour les voyageurs qui se rendent dans les zones endémiques. En cas d'infection chez une personne

non immunisée, l'évolution est sévère en raison d'une atteinte cytolitique hépatique compliquée d'encéphalopathie et de troubles majeurs de la coagulation. La présente observation a permis un suivi de l'évolution clinique et biologique de la patiente en réanimation jusqu'au moment de son décès. Ces données ont pu être mises en relation avec les résultats de l'autopsie.

Accepté pour publication
le 23 août 2005

Tirés à part : P. Hantson,
voir adresse
en début d'article.
e-mail :
hantson@rean.ucl.ac.be

TABLEAU I. — Résumé de l'évolution biologique.
TABLE I. — Laboratory test results between day 4 and day 7.

	14	15	16	16	16	17	17
	23:00	06:00	16:00	06:00	16:00	06:00	23:00
Hémoglobine (g/dL) (12-16)	12,8	12,8	12,6	10,1	9,7	7,3	6,4
Plaquettes ($\times 1\ 000/\text{mm}^3$) (150-450)	95	106	114	92	69	51	97
INR	3,3	3,5	4,5	5,9	5,1	6,1	2,43
Facteur V (%) (50-110)	–	–	–	–	18	16	–
Fibrinogène (mg/dL) (170-400)	178	175	22	127	122	103	95
ASAT (UI/L) (< 34)	16 650	14 680	16 370	12 180	15 120	11 880	47 760
ALAT (UI/L) (< 44)	7 240	6 900	7 000	5 497	5 534	3 884	68 090
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$) (< 20,5)	46,7	56,4	71,8	78,6	88,9	87,2	73,5
Ammoniac ($\mu\text{mol/L}$) (5,9-35,2)	37,6	–	27	71	–	75,1	–
Glucose (mmol/L) (3,3-6,1)	4,9	4,4	4,3	3,1	2,5	7	4,2
Urée (mmol/L) (5,3-19,6)	53,9	56,8	62,1	64,6	33,9	38,2	35
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$) (35,4-123,8)	609,9	654,2	760,2	857,5	565,8	671,8	707,2
Lactate (mmol/L) (0,5-2,2)	2	–	–	–	–	–	8,9

Observation clinique

Une patiente de 47 ans, aux antécédents de maladie de Crohn, développa 7 jours après son arrivée en Gambie un tableau comportant de la fièvre, des frissons, des céphalées frontales, des douleurs dorsales et musculaires, une asthénie. La patiente fut transférée en Belgique. Une détérioration progressive de l'état général et une fièvre persistante justifiaient son admission dans un service de réanimation au 4^e jour des symptômes, en raison de la suspicion d'un paludisme. À l'examen clinique d'admission, l'état général était profondément altéré, mais les paramètres vitaux étaient stables (pression artérielle 120/80 mm Hg, fréquence cardiaque 60/min). On notait un discret sub-ictère conjonctival. Il n'y avait aucun signe de diathèse hémorragique. L'auscultation cardio-pulmonaire était banale. L'examen neurologique était strictement normal. La patiente était anurique. L'analyse des quelques millilitres d'urine recueillis par sondage objectivait une glycosurie avec protéinurie modérée. La biologie sanguine révélait une insuffisance rénale aiguë (créatinine 609,9 $\mu\text{mol/L}$, urée 53,9 mmol/L), mais surtout une atteinte cytolitique hépatique majeure avec des ASAT culminant à 16560 UI/L et des ALAT à 7240 UI/L (tableau I). Le diagnostic de fièvre jaune fut posé par RT-PCR sur un échantillon sanguin

(10.10^6 particules virales/ml plasma). La patiente n'était pas vaccinée, la vaccination n'étant pas requise pour cette destination africaine.

L'évolution clinique fut marquée par les éléments suivants :

- les premiers signes d'encéphalopathie apparurent au jour 7. La patiente présenta quelques heures plus tard une crise convulsive généralisée. L'examen tomographique cérébral ne montra pas de lésion.
- l'anurie persista malgré un remplissage vasculaire et une séance d'hémodialyse fut réalisée au jour 5.
- les paramètres hémodynamiques restèrent stables pendant les 48 premières heures d'hospitalisation. À partir de ce moment, se manifesta une hypovolémie consécutive aux troubles de la coagulation. La patiente fut transfusée de 2 unités de plasma frais congelé, 9 unités de plaquettes et 2 unités de globules rouges concentrés. La situation se dégrada brutalement dans la soirée du 7^e jour, avec l'apparition d'une hémorragie digestive haute. L'endoscopie objectiva des érosions de la jonction œsogastrique et une gastrite hémorragique diffuse.
- parallèlement, on assista à une dégradation de la fonction respiratoire. La patiente fut placée sous ventilation artificielle. La radiographie du thorax était compatible avec une image de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).

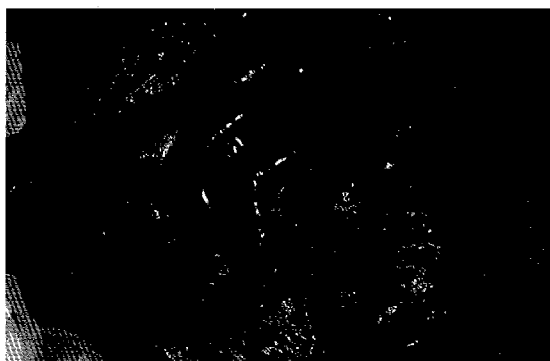


FIG. 1. — Parois intestinales de coloration foncée témoignant de la présence d'une quantité abondante de méléna.

FIG. 1. — Dark coloration of the intestinal wall due to the presence of melena.

— malgré une thérapeutique intensive, la patiente décéda quelques heures plus tard (jour 8) d'un choc hémorragique réfractaire. L'autopsie fut réalisée 9 heures après le décès.

L'évolution biologique est présentée dans le *tableau 1* et elle est comparée aux données de l'autopsie (*figures 1 et 2*).

Données de l'autopsie

Macroscopie

L'examen externe notait un ictère modéré de la peau et des muqueuses, de même qu'un écoulement sanguin provenant des fosses nasales et de la cavité buccale. À l'ouverture de la cavité abdominale, on observait une quantité modérée d'ascite de couleur foncée. Un liquide sanguinolent très abondant s'écoula à l'ouverture de l'estomac. La totalité du tube digestif contenait du sang noirâtre. Le foie était augmenté de volume, de consistance molle et de coloration légèrement jaunâtre. La rate avait un poids normal et une consistance molle. Les reins présentaient une pâleur corticale extrême contrastant avec une congestion médullaire importante. L'ouverture de la cage thoracique mit en évidence un hémithorax bilatéral de quantité modérée et un épanchement péricardique minime. La plèvre viscérale était parsemée de lésions pétéchiales. Les poumons étaient très congestifs et leur compression laissait échapper un liquide mousseux blanchâtre. Le cœur avait un aspect morphologiquement normal.

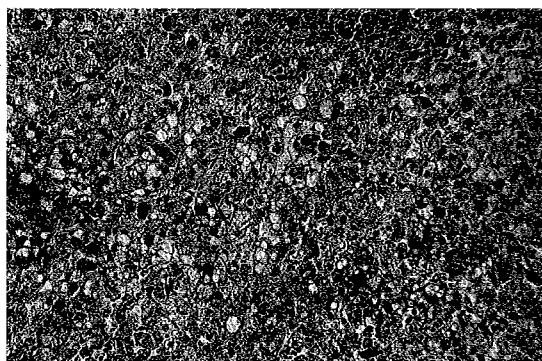


FIG. 2. — Parenchyme hépatique (HES x 40) montrant une nécrose hépatique panlobulaire massive. Présence de très nombreux corps de Councilman et de vacuoles de stéatose.

FIG. 2. — Liver tissue specimen (HES x40) showing extensive panlobular necrosis. Presence of numerous Councilman bodies and steatosis.

Microscopie

L'architecture hépatique habituelle était abolie. La nécrose était panlobulaire et massive, caractérisée par la présence de très nombreux corps de Councilman dans les 3 zones hépatiques (*figure 2*). Il persistait une trame réticulaire confirmée par la coloration de réticuline). Les espaces portes contenaient un infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées, de degré modéré, sans caractère spécifique. Les canaux biliaires étaient présents et sans particularité histologique. Il existait des lésions de stéatose macrovacuolaire et microvacuolaire réparties de façon diffuse dans les lobules hépatiques. La rate était le siège d'une déplétion lymphocytaire. L'aspect histologique rénal était compatible avec une nécrose tubulaire. L'examen microscopique pulmonaire confirmait la présence d'un œdème. Il n'y avait aucune lésion myocardique spécifique.

Discussion

Cette observation rappelle le pronostic extrêmement sombre de la fièvre jaune survenant chez un sujet non immunisé, même lorsqu'une prise en charge est possible dans un service de réanimation, comme cela a été rappelé dans la publication antérieure mettant en garde sur les risques encourus en Gambie qui contrairement au Sénégal voisin n'exige pas la vaccination [1, 2]. L'évolution clinique a suivi celle décrite dans la littérature ; le décès survient habituellement dans un tableau d'encéphalopathie et de coagulopathie dont découlent les complications hémorragiques digestives (le « vomito

negro » des anciennes descriptions) [3]. Le pic des enzymes témoignant de la cytolysé hépatique est observé dès l'admission, les dernières valeurs extrêmement élevées étant le reflet de la nécrose accompagnant le choc hémorragique terminal. Comme dans d'autres étiologies d'hépatite fulminante, la chute de la glycémie et la montée de la lactatémie sont de meilleurs témoins de la détérioration finale de la fonction hépatique que l'INR stabilisé par l'administration de plasma frais. L'altération de la fonction rénale est précoce et de nature tubulaire.

Un diagnostic sanguin précoce de la fièvre jaune est actuellement possible par la technique de RT-PCR [4]. Il n'existe aucun traitement spécifique. Le recours à une transplantation hépatique en urgence est irréaliste en raison d'une part du caractère souvent incontrôlable des troubles de la coagulation, et d'autre part de la persistance de la répllication virale tissulaire et sanguine. Même si les lésions hépatiques engendrées par l'atteinte virale ont été bien décrites antérieurement, il existe cependant dans la littérature peu de cas d'autopsies détaillées corrélées avec les observations biologiques [5, 6]. La description la plus complète se rapporte à l'épidémie de fièvre jaune survenue en Haute-Volta en 1969 [7]. Les lésions hépatiques se caractérisent principalement par une nécrose à corps acidophiles ou corps de Councilman. L'atteinte hépatique est généralement localisée dans la zone intermédiaire (zone 2 de Rappaport) [8]. Cependant, l'extension aux zones centrolobulaires et périportales est fréquente au stade avancé et les lésions de nécrose étendue sont alors non spécifiques. De nombreuses cellules de Küpffer sont observées dans les zones les plus touchées. L'infiltrat inflammatoire est peu abondant tant dans les espaces porte que dans les lobules. La description réalisée par Ricosse *et al.* mentionne également la fréquence de la désorganisation trabéculaire et de la stéatose [7]. Les autres organes ne présentent pas de lésions spécifiques. Les lésions rénales sont essentiellement tubulaires, comme dans d'autres situations d'hépatite fulminante [9]. En fonction de l'intensité des troubles de la coagulation, on peut observer des lésions pétéchiales sur la plupart des organes, de même que la présence d'un hémopéritoine ou d'un hémothorax [10]. Dans un modèle expérimental d'inoculation intra-péritonéale du virus, une nécrose focale pancréatique et surrénalienne a été observée [11]. Quant à

la rate, elle présentait secondairement une déplétion lymphocytaire majeure.

Dans notre cas, la triade nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et stéatose a été rapportée. Ce tableau histologique peut également être retrouvé dans d'autres types d'hépatites.

Une hépatite virale aiguë est caractérisée par la présence combinée de cellules inflammatoires, d'activité macrophagique, de dommage cellulaire (nécrose) et de régénération hépatocytaire.

La proportion de ces différents éléments varie suivant la nature du virus. Par exemple, les virus hépatotropes classiques (A, B, C) lors d'une atteinte aiguë sévère présentent le même tableau histologique. Dans l'hépatite virale A, le tableau histologique est dominé soit par la nécrose, l'infiltrat inflammatoire étant présent en regard de la lame hépatocytaire, soit par une cholestase périveinulaire sans nécrose [12]. Les hépatites virales aiguës B et C présentent le même tableau histologique, de même que l'hépatite D [13]. Nous n'avons que peu d'information en ce qui concerne l'histologie de l'hépatite E vu le petit nombre de cas rapportés. Les virus du groupe herpès, en particulier la mononucléose infectieuse sévère avec leucopénie et thrombopénie, donnent également une nécrose peu inflammatoire.

Parmi les autres causes d'hépatites sévères acquises lors de voyages lointains, on peut évoquer [14] :

- le virus de la vallée du Rift qui, dans les formes sévères, peut se compliquer d'une défaillance hépatocellulaire et d'une atteinte rénale. L'élévation des enzymes hépatiques est associée à une nécrose hépatique étendue, avec également des inclusions éosinophiles et une disparition des noyaux [15].
- les virus des fièvres hémorragiques de type Ebola donnent un tableau clinique dominé par l'intensité des pertes digestives. L'atteinte hépatique cytolitique peut être intense et la réaction inflammatoire est habituellement négligeable. L'histologie du foie montre de la nécrose hépatocytaire, sans cholestase et très peu d'infiltrat inflammatoire [16].
- l'histologie hépatique d'une infection virale par la dengue est caractérisée par des foyers de nécrose périvenulaires avec peu d'inflammation.
- la leptospirose qui s'accompagne également d'une atteinte hépatique et rénale. Cependant, si l'hépatomégalie et l'ictère sont présents, il n'y a en principe pas d'atteinte cytolitique importante et donc

peu d'élévation des enzymes hépatiques. La leptospirose est caractérisée histologiquement par une cholestase, une lymphocytose sinusoidale, la présence de corps de Councilman et d'hépatocytes multinucléés. ■

Références

- [1] Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, Pirenne B, Kempinaire S, Hantson P *et al.* A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 113-6.
- [2] Monath TP. Yellow fever : a medically neglected disease. Report on a seminar. *Rev Infect Dis* 1987 ; 9 : 165-74.
- [3] Alfonzo Strano. Yellow fever. In: Pathology of Infectious Diseases, Daniel Connor & Francis Chandler, Stradford, Connecticut, 1997, p 383.
- [4] Chang GJ, Trent BW, Vorndam AV, Veergne E, Kinney RM, Mitchell CJ. An integrated target sequence and signal amplification assay, reverse transcriptase-PCR-enzyme linked immunosorbent assay, to detect and characterize flaviviruses. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 477-83.
- [5] Kerr JA. Liver pathology in yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1973 ; 67 : 882.
- [6] Francis TI, Moore DL, Edington GM, Smith JA. A clinicopathological study of human yellow fever. *Bull WHO* 1972 ; 46 : 659-67.
- [7] Ricosse JH, Loubière R, Albert JP, Ette M, Roux F. Le diagnostic anatomo-pathologique de la fièvre jaune. *Ann Anat Pathol* 1972 ; 17 : 21-38.
- [8] Vieira WT, Gayotto LC, de Lima CP, de Brito T. Histopathology of human liver with special emphasis on the diagnostic role of the Councilman body. *Histopathology* 1983 ; 7 : 195-208.
- [9] Teichmann D, Grobusch MP, Wesselman H, Temmesfeld-Wollbrück B, Breuer T, Dietel M *et al.* A haemorrhagic fever from the Côte d'Ivoire. *Lancet* 1999 ; 354 : 1608.
- [10] McFarland JM, Baddour LM, Nelson JE, Elkins SK, Craven RB, Cropp BC *et al.* Imported yellow fever in a United States citizen. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 1143-7.
- [11] Xiao SY, Zhang H, Guzman H, Tesh RB. Experimental yellow fever virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). II. Pathology. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1437-44.
- [12] Masada CT, Shaw BW Jr, Zetterman RK, Kaufman SS, Markin RS. Fulminant hepatic failure with massive necrosis as a result of hepatitis A infection. *J Clin Gastroenterology* 1993 ; 17 : 158-62.
- [13] Kobayashi K, Haschimoto E, Ludwig J, Hisamitsu T, Obata H. Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with hepatitis A, B, and non-A, non-B, non-C. *Liver* 1993 ; 13 : 69-73.
- [14] Ferrell LD, Scheuer PJ, Theise N. Viral hepatitis. In : Pathology of the Liver, MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC (eds), 4th Ed, Churchill-Livingstone, 2002, pp 313-62.
- [15] Al-Hazmi M, Ayoola EA, Abdurahman M, Banzal S, Ashraf J, El-Bushra A *et al.* Epidemic Rift Valley fever in Saudi Arabia: a clinical study of severe illness in humans. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 245-52.
- [16] Ishak KG, Walker DH, Coetzer JA, Gardner JJ, Gorelkin L. Viral hemorrhagic fevers with hepatic involvement: pathologic aspects with clinical correlations. *Prog Liver Dis* 1982 ; 7 : 495-515.