



LE POINT SUR LA FIEVRE DE LASSA

par le

Dr J.-B. McCormick¹



I. INTRODUCTION

La fièvre de Lassa est une maladie fébrile due au virus de Lassa. Ce virus fait partie du groupe des arénavirus, dont beaucoup sont cause de fièvres hémorragiques en diverses parties du monde.

Le virus de Lassa a été découvert et isolé pour la première fois en 1969 chez un missionnaire en provenance du Nigéria septentrional. Après isolement du virus, au laboratoire de l'Université Yale, deux laborantins tombèrent malades et, à la suite de cet incident, seuls les laboratoires disposant de moyens de protection spéciaux ont accepté d'étudier le virus de Lassa ou des virus analogues.

Depuis lors, la maladie a été observée de façon sporadique au Nigéria, en Sierra Leone et au Libéria, en Afrique occidentale. Des enquêtes sur le terrain effectuées en Sierra Leone en 1972 ont permis d'établir que la maladie y sévissait probablement à l'état endémique dans la Province orientale. En outre, en 1972, on a découvert que le rongeur Mastomys natalensis était le réservoir du virus. Ce rongeur est l'un des plus communs en Afrique et, dans certaines régions, c'est lui qui infeste le plus souvent les habitations.

Comme des cas continuaient à se produire dans la Province orientale de la Sierra Leone, il fut décidé d'entreprendre une étude de longue haleine sur la maladie et son écologie dans la région. La plupart des données qui figurent dans le présent document sont tirées de cette étude, qui se poursuit.

A. Symptômes cliniques

La fièvre de Lassa a généralement sa première manifestation de 6 à 15 jours après l'infection. Elle commence par de la fièvre, une sensation de malaise et de la céphalée au cours des premières 24-48 heures. Du deuxième au quatrième jour, on observe fréquemment des douleurs abdominales, des douleurs rétrosternales ou épigastriques, des maux de gorge et souvent des vomissements ou de la diarrhée. L'examen physique révèle fréquemment de la conjonctivite, la présence d'un exsudat pharyngé et une sensibilité abdominale. Les observations faites au laboratoire ne sont pas spécifiques. La numération leucocytaire pourra être de normale à faible et on pourra observer de la protéinurie et des cylindres granuleux dans les urines.

La fièvre est généralement élevée, allant jusqu'à 40°C dans les cas graves, et peut durer de 10 à 14 jours et plus, avant de redevenir normale. Les cas hospitalisés typiques présentent une faiblesse prolongée, une sensation de malaise et une hypotension posturale. Les maux de gorge, les douleurs épigastriques et les douleurs dorsales disparaissent à peu près en même temps que la fièvre. Dans les cas graves, il peut y avoir des manifestations encéphalopathiques ou méningitiques et on a, en plusieurs occasions, isolé du virus dans le liquide rachidien.

¹ Médecin, Special Viral Pathogens, Center for Disease Control, Atlanta, Georgie 30333, Etats-Unis d'Amérique.

Dans les cas mortels, on a souvent observé des hémorragies (dans 50 % des cas) généralement originaires des muqueuses intestinale, vaginale ou buccale. Tous les malades présentant une hémorragie ne succombent pas, mais une chute forte et soudaine de la pression sanguine est généralement annonciatrice d'une issue fatale. La mort survient habituellement de 12 à 24 heures après la chute de la pression sanguine, en dépit des efforts que l'on peut faire pour stabiliser le volume intravasculaire par l'injection intraveineuse de liquides protéinés. On ne sait pas quelle est la cause de cette hypotension soudaine.

La fièvre de Lassa comporte de nombreux diagnostics différentiels : fièvre typhoïde, paludisme et maladies virales non spécifiques non accompagnées de maux de gorge, grippe et autres infections virales respiratoires, maux de gorge streptococciques, fièvre jaune sans ictère, diverses autres maladies transmises par les arbovirus et autres fièvres hémorragiques, telles que la fièvre du Congo, la maladie d'Ebola et la maladie de Marburg.

B. Traitement

Il n'existe pas de thérapie d'efficacité prouvée contre la fièvre de Lassa. Selon certains rapports, des malades ont guéri après administration d'immunoplasma, mais il y a eu tout autant de rapports signalant que l'immunoplasma avait été administré sans résultat.

Nous étudions maintenant systématiquement le traitement de la fièvre de Lassa par l'immunoplasma et par un médicament antiviral, la Ribavirine. Jusqu'ici, ni l'un ni l'autre traitement n'a permis d'obtenir un taux de survie meilleur qu'une thérapie de soutien non spécifique, et ni l'un ni l'autre n'a produit une réduction de la virémie par rapport à l'absence de toute thérapie. Nous continuons nos études mais, pour le moment, il n'est pas possible de recommander l'application de mesures thérapeutiques spécifiques.

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA FIEVRE DE LASSA

Dans la nature, le virus de la fièvre de Lassa se trouve dans le sang, l'urine et les tissus de Mastomys natalensis, rongeur parmi les plus communs en Afrique, au sud du Sahara. Ce rongeur vit dans les villages et dans la brousse, selon la sous-espèce dont il s'agit et la nature du terrain. Jusqu'ici, le virus de Lassa a été mis en évidence dans de nombreux pays d'Afrique occidentale ainsi qu'en République centrafricaine. En outre, une nouvelle souche a été isolée chez Mastomys au Mozambique et en Rhodésie. On a décelé des anticorps contre cette nouvelle souche chez l'homme, mais on ne sait pas si elle est cause de maladie.

Si on a des raisons de penser que la plupart des infections humaines par le virus de Lassa sont dues à une transmission par des Mastomys infectés, on sait également qu'il y a des infections dues à la transmission d'homme à homme. Cette connaissance est fondée sur la transmission hospitalière observée lors des épidémies de la maladie au Nigéria et au Libéria.

En Sierra Leone, nous avons établi que les populations de Mastomys dans les villages comportaient jusqu'à 15 % d'individus porteurs du virus de Lassa dans le sang, tandis que de 15 à 20 % étaient porteurs d'anticorps, ce qui indique une précédente infection par le virus.

Nos enquêtes par capture dans les villages nous ont permis de constater que Mastomys tend à s'agglomérer dans certaines maisons, mais non dans d'autres, et qu'il peut vivre, et le fait souvent, dans une maison concurremment avec d'autres espèces de rongeurs, telles que la souris domestique et le rat des greniers. Dans certaines zones où nous avons mené nos enquêtes, il était fréquent que les habitants capturent des Mastomys pour les faire cuire et les consommer.

Nous avons eu aussi confirmation du fait qu'il existe probablement deux sous-espèces de Mastomys en Sierra Leone. L'une, qui prédomine dans la Province orientale, est caractérisée par 32 paires de chromosomes et tend à séjourner dans les maisons et à proximité de celles-ci. L'autre sous-espèce vit surtout dans certaines zones de la Savane septentrionale, dans la brousse et dans les maisons, et possède 38 paires de chromosomes. Il est très difficile de différencier les deux espèces par des caractéristiques physiques. Toutes deux peuvent héberger le virus de Lassa, et l'hébergent effectivement.

La fréquence de la fièvre de Lassa varie d'une région à l'autre. Dans la Province orientale de la Sierra Leone, où nous avons surtout concentré nos travaux, les cas de fièvre de Lassa représentent de 5 à 15 % des hospitalisations d'adultes et jusqu'à 50 % des décès d'adultes. Dans les deux hôpitaux où a été menée notre enquête, nous avons assisté à plus de 500 hospitalisations de cas actifs de fièvre de Lassa. Le taux de mortalité général des malades hospitalisés est d'environ 18 %.

Des enquêtes sérologiques menées dans diverses parties de la Sierra Leone ont permis d'observer des prévalences d'anticorps anti-virus de Lassa allant de moins de 10 % dans la région côtière à 30-40 % dans certains villages de la Province orientale et à 10-20 % dans les villages de la Savane septentrionale.

Deux villages de la Sierra Leone ont fait l'objet d'une surveillance prolongée. Dans le premier village, nous avons observé une prévalence initiale d'anticorps de 24 % (106 individus sur 433 qui ont été examinés). Lors du premier prélèvement de sang, 327 personnes n'ont pas présenté d'anticorps, et ces personnes ont été surveillées pendant 7 mois. A la fin de cette période, 14 individus avaient subi une séroconversion, ce qui représente un taux d'infection de 7,2 % par an.

Dans un autre village, des prélèvements de sang ont été effectués sur 621 personnes dont 98 (16 %) présentaient des titres d'anticorps considérés positifs contre le virus de Lassa. L'incidence de la séroconversion était dans ce cas de 8,8 % par an.

Dans chacun de ces villages, la proportion des maladies fébriles dues au virus de Lassa est d'environ 10 %. Le rapport maladie/infection pourrait se situer entre 1/3 à 1/5.

III. DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Au laboratoire, le diagnostic de la fièvre de Lassa se fait le plus fréquemment par l'épreuve des anticorps fluorescents pratiquée sur des sérums de malades, en phase aiguë ou convalescents, soupçonnés d'être atteints de la fièvre de Lassa. L'épreuve est rapide et sûre et peut être effectuée sur le terrain par une personne expérimentée à l'aide d'un microscope à fluorescence.

On peut aussi effectuer le diagnostic en isolant le virus à partir de spécimens cliniques, habituellement de sérum ou de sang complet, en culture tissulaire. Cette méthode n'est pas pratique sur le terrain parce qu'elle requiert des installations de laboratoire relativement complexes.

Une troisième méthode de diagnostic, mais qui n'est pas absolument spécifique, utilise une biopsie du foie prélevé post-mortem et fixée au formol. Le spécimen peut être prélevé dans un délai d'une heure ou deux après le décès, on le place dans du formol à 10 % et on l'expédie par la poste sans qu'il y ait danger de transmission du virus. La mise en évidence d'une nécrose hépatique focale non inflammatoire associée à une maladie clinique compatible représente une présomption de fièvre de Lassa. Cette méthode ne permet pas de distinguer de façon sûre la fièvre de Lassa des maladies d'Ebola ou de Marburg.

IV. DEPISTAGE ET SURVEILLANCE DES CAS DE FIEVRE DE LASSA

En Sierra Leone, nous avons utilisé trois méthodes pour dépister la transmission du virus de Lassa :

- 1) surveillance des cas fébriles hospitalisés;
- 2) surveillance des cas de maladies fébriles dans les villages;
- 3) enquêtes sérologiques répétées dans les villages.

A. Surveillance des cas fébriles hospitalisés

C'est la méthode la plus efficace de dépistage des cas aigus de fièvre de Lassa dans les régions où il existe des services médicaux effectivement utilisés par la population. Mais il faut disposer d'un personnel hospitalier sélectionné, motivé et bien formé, ou bien installer à l'hôpital un responsable de la surveillance.

On a considéré comme cas suspects de fièvre de Lassa les adultes hospitalisés souffrant de fortes fièvres, céphalées, sensations de malaise, vomissements ou diarrhées avec maux de gorge et/ou douleurs épigastriques. Il est clair que tout malade présentant des manifestations hémorragiques constitue un cas encore plus suspect. Des spécimens de sang sont prélevés lors de l'admission et lors de la sortie de l'hôpital pour la mise en évidence d'anticorps permettant de poser le diagnostic. Après coagulation, les spécimens sont soigneusement séparés et le sérum est placé dans un flacon en plastique à bouchon vissé sur lequel on marque un numéro, le nom du malade et la date. Le flacon est conservé à une température de 4°C ou, si l'on dispose d'un congélateur, à une température de -20°C.

En cas de maladie foudroyante à issue fatale, on prélève après décès un spécimen que l'on conserve dans le formol et le glutaraldéhyde en vue d'examen ultérieur par microscopie optique et électronique.

Les données cliniques courantes sont portées sur des formules standardisées (voir formules jointes). Les hôpitaux participant aux enquêtes se chargent de la collecte régulière de sérums couplés, de biopsies et de données. La rétro-information étant considérée indispensable pour maintenir la motivation et l'esprit de coopération du personnel, les hôpitaux reçoivent régulièrement des résumés des résultats obtenus en laboratoire.

B. Surveillance des cas de maladies fébriles dans les villages

Une deuxième méthode de dépistage des cas actifs de fièvre de Lassa consiste à organiser une surveillance des maladies fébriles au village. Il faut à cet effet, avant de commencer la surveillance, procéder à des prélèvements de sang sur la population du village, ou du moins sur une cohorte d'individus. Les habitants souffrant d'une affection fébrile sont invités à se présenter au responsable de la surveillance du village, ou bien au pharmacien local, si c'est lui qui en est chargé. On prend la température corporelle des personnes qui se présentent, on la note et on leur remet des comprimés antipaludiques et de l'aspirine. Les sujets gravement malades sont envoyés à l'hôpital. Deux semaines après, on opère un deuxième prélèvement que l'on compare avec le spécimen initial pour détecter l'éventuelle présence d'anticorps anti-virus de Lassa. Lors de ce deuxième prélèvement, on remet au malade des comprimés vitaminés contenant du fer.

C. Enquêtes sérologiques répétées dans les villages

Enfin, dans certains villages, on opère périodiquement des prélèvements de sang sur la population ou sur une cohorte d'habitants pour observer le taux de séroconversion. Cette méthode n'exige pas la présence continue d'un responsable de la surveillance. Souvent de telles études sont exécutées concurremment avec les études par capture de rongeurs dans les mêmes villages.

V. ENQUETES SUR DES POUSSEES EPIDEMIQVES

Nous n'entreprenons normalement pas d'enquêtes spéciales sur les cas individuels de fièvre de Lassa en Sierra Leone. Des exceptions ont cependant été faites dans des zones où nous n'aurions pas cru qu'il pût y avoir de cas de cette maladie. Les enquêtes sur de tels cas peuvent aider à déterminer l'origine du virus qui peut être, par exemple, le contact avec un cas actif pendant la traversée d'une zone de forte endémicité.

Les poussées épidémiques de fièvre de Lassa sont assez rares dans les régions d'endémie, mais il peut s'en produire de temps en temps. Lors d'une enquête en cas d'épidémie, on prélève généralement du sérum soit en vue de la mise en évidence d'anticorps, soit en vue de l'isolement du virus. Les données recueillies lors de l'enquête concernent notamment les contacts de personne à personne ou les contacts directs avec des rats (voir formules jointes).

Les spécimens sont recueillis par veintube et le sérum est séparé après coagulation. Le sérum est conservé à -20°C . Dans le cas de certains enfants en bas âge, le prélèvement se fait au moyen de papier-filtre sur lequel le sang est recueilli après piqûre au doigt. On fait sécher le papier-filtre dans un dessiccateur ou un incubateur pendant la nuit, et on le traite le lendemain. L'anticorps est séparé du papier-filtre par élution, puis stocké à -20°C . Les papiers-filtres non traités sont conservés dans des sacs en plastique scellés contenant un siccatif. Les sacs sont eux-mêmes conservés à la température de -20°C .

Le sang ou le sérum prélevé en vue de l'isolement du virus est conservé sur carbo-glace ou azote liquide, ou dans une glacière portative, jusqu'à l'arrivée au laboratoire où il est placé dans un congélateur à la température de -70°C .

VI. METHODES DE LUTTE ET PROTECTION INDIVIDUELLE

Il n'existe pas à présent de méthode confirmée pour combattre la fièvre de Lassa dans une zone d'endémie. Nous étudions actuellement l'effet de l'élimination des rongeurs dans les villages, par piégeage, sur la transmission du virus de Lassa. Ces études se poursuivent et il est trop tôt pour savoir s'il y a véritablement un effet sur la transmission.

Pour prévenir la propagation de la maladie dans une situation non endémique, il convient d'observer de strictes méthodes d'isolement à l'égard des malades suspectés d'être atteints de la fièvre de Lassa. Le malade sera placé dans une chambre aménagée pour l'isolement et toutes les personnes entrant dans la chambre devront porter des blouses, des gants et des masques qui seront désinfectés dès leur sortie. On peut aussi utiliser un système par lequel l'air est maintenu à une pression négative à l'endroit où le malade est isolé, mais cela suppose des installations dont on ne dispose que rarement.

Quelle que soit la méthode d'isolement utilisée, tous les excréta du malade et tout objet entré en contact avec lui doivent être désinfectés avant enlèvement. On pourra utiliser à cet effet une solution d'hypochlorite de calcium ou de sodium à 0,5 % ou de formol à 1 %.

Toutes les personnes, parents et autres, entrées en contact physique proche avec un cas suspect de fièvre de Lassa doivent être placées sous une surveillance active. Les personnes ayant approché occasionnellement le malade pourront être soumises à un système de surveillance volontaire passive pendant une période de 15 jours après la date du dernier contact.

PROJET DE RECHERCHE SUR LA FIEVRE DE LASSA

Formule 01

RENSEIGNEMENTS GENERAUX

N° OP ou N° ANC _____

N° IP _____

Nom _____
(1-20) Nom de famille PrénomProvince _____ (nom _____)
21District _____ (nom _____)
22 23Chefferie _____ (nom _____) Lieu _____
24 25Village _____ (nom _____)
26 27 28

Nom du mari ou du père _____

N° d'inscription _____
(29-36)Age _____
(37-40)Sexe _____
41Date du début de la maladie _____
(42-47)Date de l'hospitalisation _____
(48-53)Date de la sortie de l'hôpital _____
(54-59)Issue _____
60Diagnostic final _____ (nom _____)
61 62Hôpital _____ (nom _____)
63 64N° d'hospitalisation _____
65Langue principale _____
66 67

68-80 Non précisé

PROJET DE RECHERCHE SUR LA FIEVRE DE LASSA

Formule 12

ENQUETE SUR UNE EPIDEMIE

Pays	<u> </u> <u>01</u> <u> </u> <u>02</u>	(nom <u> </u>)	<u> </u> <u>42</u>	Nombre d'occupants de la pièce où dort le sujet
Province	<u> </u> <u>03</u> <u> </u> <u>04</u>	(nom <u> </u>)	<u> </u> <u>43</u>	A capturé un rat au cours du mois précédent
District	<u> </u> <u>05</u> <u> </u> <u>06</u>	(nom <u> </u>)	<u> </u> <u>44</u>	Le sujet était fébrile au moment de la visite
Chefferie	<u> </u> <u>07</u> <u> </u> <u>08</u>	(nom <u> </u>)	<u> </u> <u>45</u>	Autres membres de la famille ayant eu de la fièvre au cours des 21 jours précédents
Village	<u> </u> <u>09</u> <u> </u> <u>10</u> <u> </u> <u>11</u>	(nom <u> </u>)	<u> </u> <u>46</u>	Le sujet s'est occupé d'un malade dans la maison
<u>Données concernant le sujet</u>			<u> </u> <u>47</u>	Injection subie au cours des 3 dernières semaines (raison <u> </u>)
Raison pour laquelle le sujet fait partie de l'échantillon <u> </u> <u>12</u>			<u> </u> <u>48</u>	A dormi dans le même lit qu'une personne malade au cours des 3 dernières semaines
N° d'inscription (13-20) <u> </u>			<u> </u> <u>49</u>	A mangé dans le même plat qu'une personne malade au cours des 3 dernières semaines
Famille (21-28) <u> </u>			<u> </u> <u>50</u>	Décès survenus au cours du mois précédent
Age	<u> </u> <u>29</u> <u> </u> <u>30</u> <u> </u> <u>31</u>	Sexe <u> </u>	<u> </u> <u>51</u>	Décès associé à une atteinte fébrile
<u> </u> <u>33</u>	Sujet ayant eu de la fièvre au cours des 21 jours précédents		<u> </u> <u>52</u> <u> </u> <u>53</u> <u> </u> <u>54</u> <u> </u> <u>55</u>	Age du sujet
<u> </u> <u>34</u>	Sujet atteint de fièvre et hospitalisé au cours de l'année passée		<u> </u> <u>56</u>	A assisté aux funérailles d'une personne décédée au cours des trois semaines précédentes
<u> </u> <u>35</u> <u> </u> <u>36</u> <u> </u> <u>37</u>	Date de la maladie exigeant l'hospitalisation			
<u> </u> <u>38</u>	Hôpital			
<u>Données sociologiques</u>				
<u> </u> <u>39</u>	Niveau d'instruction			
<u> </u> <u>40</u>	Profession			
<u> </u> <u>41</u>	Le sujet travaille dans les rizières			

Données écologiques

<u>57</u>	Accessibilité du village	<u>69</u>	Emplacement de la maison dans le village
<u>58</u>	Production de riz	<u>70</u>	Nombre de pièces de la maison
<u>59</u>	S'il s'agit de riz cultivé dans des marais, année du début de cette pratique	<u>71</u>	Type de lits
<u>60</u>	Stockage du riz	<u>72</u>	Des aliments cuits sont conservés pendant la nuit dans la maison
<u>61</u>	Construction de la maison	<u>73</u>	Bloc d'habitation dont la maison fait partie
<u>62</u>	Construction du toit	<u>74</u>	Autres indications
<u>63</u>	Construction du plancher	<u>75</u>	Autres indications
<u>64</u>	Locaux	<u>76</u>	Il y a des preuves d'une infestation par les rongeurs
<u>65</u>	Toilettes	<u>77</u>	Stockage de riz dans la maison
<u>66</u>	Eau	<u>78</u>	Grenier à riz le plus proche hors de la maison
<u>67</u>	Distance de la maison la plus proche	<u>79</u>	<u>80</u> <u>81</u> <u>82</u> <u>83</u> <u>84</u> Date de la collecte des données
<u>68</u>	Distance de la brousse	<u>85</u>	Collecte de sérum

NOTES