

PARTIE IV

Viroses tropicales

Président : Dr A. ABDOU

13

Infection périnatale par le virus de l'hépatite B au Québec : épidémiologie et prévention

G. DELAGE

Département de Microbiologie et d'Immunologie. Hôpital Sainte-Justine et Université de Montréal, Canada.

L'infection périnatale par le virus de l'hépatite B est un important problème de santé publique. D'une part, la transmission périnatale du virus contribue au maintien du réservoir d'individus chroniquement infectés dans une population : cette contribution est estimée à 50% du réservoir dans les populations du Sud-Est asiatique. D'autre part, les individus infectés en période néonatale par le virus de l'hépatite B courent un risque évalué à 25% de décéder éventuellement des complications de leur infection (cirrhose accompagnée ou non d'hépatome). La prévention de l'infection périnatale n'est donc pas dénuée d'intérêt.

Dans le but d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies associant l'immunisation passive et active contre le virus de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère infectée, nous avons d'abord établi un programme-pilote de dépistage prénatal de l'infection maternelle dans la région de Montréal. Neuf centres hospitaliers ont collaboré à cette étude. La recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) a été effectuée chez toutes les femmes suivies durant leur grossesse par un obstétricien rattaché à un de ces centres hospitaliers. Les résultats de ce dépistage sont les suivants : sur 30 315 grossesses dépistées, la prévalence de l'infection a été de 0,34%. Le Tableau I résume les données pertinentes concernant les femmes positives.

Nous voyons que la plupart des femmes positives avaient pour origine un pays où l'infection par le virus de l'hépatite B est répandue et que la grande majorité des femmes à haut risque pour la transmission périnatale du virus de l'hépatite B, identifiées par la présence concomitante de l'antigène «e» en circulation, venaient du continent asiatique. Ceci est conforme aux données de la littérature.

Nous avons pu recruter 132 nouveau-nés de mères porteuses d'HBsAg (dont les enfants nés des mères décrites plus haut et d'autres enfants qui ont été référés de centres hospitaliers ne participant pas au projet-pilote de dépistage) que nous avons soumis à un des quatre calendriers suivants d'immunisation passive et active associée (Tableau II).

Tableau I.

Origine ethnique	Nombre de femmes positives pour	
	HBsAg	HBeAg
Canadienne-française	29	3
Asiatique	28	14
Haïtienne	32	0
Autre	7	0
Inconnue	2	0
Total	98	17

Tableau II.

Calendrier	Age (mois)								Nombre d'enfants
	0	1	2	3	6	7	8	13	
1	H	V	V	H	H	V			14
2	H			H	H	V	V	V	11
3	H	V	V			V			45
4	H	V				V			62
	V								

H : Immunoglobine hyperimmune de l'hépatite B (laboratoires Cutter, distribué par la Croix Rouge canadienne) : 0,5 ml.

V : Heptavax B (Merck, Sharp, Dohme) : 10 µg.

Les résultats globaux se retrouvent dans le tableau III.

Tableau III.

Calendrier	Devenir des enfants		
	Porteur chronique d'HBsAg	Protégé (positifs pour anti-HBs)	Non répondeur **
1	0 (0)*	14 (4)	0 (0)
2	1 (1)	10 (1)	0 (0)
3	4 (3)	40 (6)	1 (0)
4	0 (0)	57 (16)	5 (1)
Total	5 (4)	121 (27)	6 (1)

* () Enfants nés de mères à haut risque de transmission, c'est-à-dire positives pour HBeAg.

** Enfants qui ont été épargnés par l'infection mais qui n'ont pas développé d'anticorps anti-HBs.

Tableau IV.

Mois post-vaccin n° 1	Taux d'anticorps(nombre d'enfants)
8-9	3,468 ± 1,026 (120)
14-17	2,889 ± 0,907 (115)
23-29	2,388 ± 1,003 (110)
35-41	2,260 ± 0,919 (48)

Nous voyons que le devenir des enfants a été généralement satisfaisant. Seuls cinq enfants sont devenus porteurs chroniques (dont un enfant avec infection congénitale impossible à prévenir). Plus de 90% des enfants ont développé des anticorps contre le virus à un taux considéré protecteur (anti-HBs \geq mUI/ml). Les enfants nés de mères à haut risque ont été épargnés de l'infection chronique dans une proportion de 88%, ce qui est tout à fait satisfaisant. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les différents calendriers. Les taux d'anticorps exprimés en log mUI/ml d'anti-HBs (moyenne \pm écart-type)) observés chez nos enfants suivis longitudinalement sont regroupés dans le Tableau IV.

Les niveaux d'anticorps atteints ont été comparables à ceux retrouvés chez des jeunes adultes volontaires. Aucune différence significative n'a été notée entre les divers calendriers.

Par analyse de survie, nous avons calculé que 92% des individus ayant répondu étaient encore «protégés» (c'est-à-dire ayant un niveau d'anticorps sériques \geq 10 mUI/ml), 36 mois après le début de l'immunisation active.

Enfin, nous avons analysé les coûts d'un programme alliant le dépistage prénatal universel de l'infection maternelle et l'immunisation passive et active associée des nouveau-nés de mères porteuses contre le virus de l'hépatite B pour la province de Québec. Le coût total annuel en dollars canadiens d'un tel programme (88 000 naissances) est de \$474,772 dont environ 90% proviennent du dépistage prénatal. Le coût par enfant protégé est de \$8,915.

En conclusion, dans un pays où l'infection par le virus de l'hépatite B est peu répandue, un programme préventif comprenant le dépistage prénatal universel de l'infection maternelle et l'immunisation passive et active associée chez les nouveau-nés de mères infectées est efficace mais coûteux.

Dans les pays où l'infection est répandue, le dépistage prénatal universel n'est souvent pas instauré parce que trop coûteux; de plus, un programme préventif efficace doit empêcher à la fois la transmission périnatale et la transmission horizontale durant la jeune enfance. Dans ces pays, tous les nourrissons devraient recevoir le vaccin de l'hépatite B. L'immunisation active seule semble d'ailleurs être au moins modérément efficace dans la prévention de l'infection périnatale.

14

Données récentes sur les fièvres hémorragiques virales africaines

P. SUREAU

Institut Pasteur, Paris, France

Introduction

Le sujet que je dois traiter devant vous, selon le programme de ces journées scientifiques : «Progrès dans les viroses tropicales», même s'il précise : «en dehors des rétroviroses», est trop vaste pour le temps qui m'est imparti. Aussi limiterai-je mon exposé aux données récentes obtenues dans le domaine particulier des fièvres hémorragiques virales africaines, c'est-à-dire de maladies causées par certains virus de distribution géographique limitée, caractérisées par de la fièvre et, dans les formes les plus sévères, par un choc et des hémorragies. Bien que d'autres infections virales fébriles puissent produire des hémorragies (fièvre jaune, dengue), seuls les virus de Lassa, Marburg, Ebola et Crimée-Congo sont reconnus comme pouvant causer des épidémies importantes avec transmission de personne à personne.

Ces fièvres hémorragiques virales africaines sont d'apparition, ou d'identification, relativement récente : la fièvre de Lassa en 1969 au Nigéria, la maladie de Marburg en 1975 en Afrique du Sud (mais importée et décrite en Europe dès 1967), la fièvre hémorragique à virus Ebola en 1976 au Zaïre et au Soudan; pour sa part le virus Congo avait été identifié au Zaïre en 1956 (il a été ultérieurement reconnu identique au virus Crimée isolé en URSS en 1944-45).

Trois de ces fièvres hémorragiques (Lassa, Ebola et Marburg) sont strictement africaines dans leur distribution géographique, l'autre (Crimée-Congo) sévit aussi en Europe orientale et au Moyen-Orient.

Toutes ont été découvertes dans des circonstances dramatiques qui ont parfois été relatées, en dehors des publications scientifiques, dans des livres destinés au grand public : pour la fièvre de Lassa, le livre de John G. Fuller «*Fever ! The hunt for a new killer virus*» (qui n'a malheureusement pas été traduit en français) et le livre du Dr Samuel Saltzmann

«*La Fièvre de Lassa*»; pour la maladie à virus Ebola un livre par William Nicholson et un film par Glenn Close sont en préparation qui relateront l'épidémie du Zaïre de 1976, mais déjà un roman de science fiction de Robin Cook décrivant l'utilisation à des fins criminelles d'un virus Ebola dérobé dans le laboratoire de haute sécurité du CDC a été publié cette année aux Etats-Unis sous le titre «*Outbreak*» et traduit en français sous le titre «*Virus*».

Ces quatre fièvres hémorragiques, du fait de leur gravité et de leur extrême contagiosité inter-humaine, en particulier pour le personnel soignant et parmi les malades hospitalisés, constituent un sérieux problème de santé publique dans les pays où elles sévissent et un grave sujet de préoccupation pour les pays indemnes qui redoutent à juste titre le risque que constitue l'arrivée par avion, en provenance de la zone contaminée, d'animaux infectés (ce fut le cas pour la maladie de Marburg en Allemagne) ou d'une personne malade ou en incubation venant d'un des foyers africains (il y en a eu de nombreux exemples).

L'origine, au départ tout à fait mystérieuse, de ces nouvelles maladies virales, a suscité d'intenses recherches virologiques, dans le cadre d'une exemplaire coopération entre les pays africains frappés et les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique, qui ont permis d'identifier rapidement les virus responsables, tous nouveaux pour la science à l'époque. Par contre la nature de leur réservoir animal, l'existence d'un éventuel arthropode vecteur responsable de leur transmission à l'homme ont nécessité des recherches sur le terrain beaucoup plus longues qui n'ont pas encore, dans certains cas, donné de résultats définitifs : si l'on sait depuis longtemps que les tiques sont les vecteurs du virus Crimée-Congo dont les bovins sont l'un des réservoirs naturels, il a fallu plusieurs années d'investigations épidémiologiques pour démontrer que des rongeurs péri-domestiques étaient les réservoirs naturels du virus de Lassa, pour lequel il n'existe pas d'arthropode vecteur. Cependant, on ne connaît encore ni le réservoir animal, s'il existe, ni l'improbable vecteur des virus responsables des fièvres hémorragiques de Marburg et d'Ebola.

Les progrès récents de ces dernières années ont été obtenus grâce à une très étroite coopération entre les cliniciens et les épidémiologistes présents sur le terrain d'une part et les virologistes travaillant dans les grands centres de recherche d'autre part. Cette coopération est exemplaire : tous ceux qui se consacrent à l'étude de ces fièvres hémorragiques constituent une communauté scientifique étroitement unie, dans le cadre de laquelle ils se réunissent fréquemment et échangent sans délai et sans réserve leurs résultats. Les Universités francophones du Sénégal, de Côte d'Ivoire, du Zaïre, de Madagascar entre autres, aussi bien que le Centre International de Recherches Médicales de Franceville et les Instituts Pasteur de Dakar, d'Abidjan, de Bangui et de Madagascar, en liaison avec celui de Paris et avec l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold à Anvers, jouent un rôle essentiel dans ce réseau étroitement connecté aux grands centres de recherche anglais de Salisbury (Porton Down) et américains du Centre de Contrôle des Maladies (CDC) d'Atlanta et de l'Institut de Recherches Médicales sur les Maladies Infectieuses de l'Armée Américaine (USAMRIID) de Fort Detrick.

Ces progrès ont porté sur divers aspects de ces fièvres hémorragiques virales : 1) la répartition géographique des virus responsables et leurs modalités épidémiologiques; 2) leurs modes de transmission et les moyens de protection qui permettent d'éviter efficacement les contaminations; 3) leur pathogénie et leur thérapeutique, en particulier avec les nouvelles substances antivirales; 4) le développement de vaccins, notamment grâce à l'utilisation du génie génétique sur la base des résultats obtenus par les recherches fondamentales sur la structure des virus au niveau moléculaire.

Ce sont ces quelques points que nous allons mentionner ici.

Répartition géographique. Réservoirs. Vecteurs

Fièvre de Lassa

Elle a été reconnue pour la première fois en 1969 dans le Nord-Est du Nigéria où deux sur trois infirmières contaminées dans un hôpital rural moururent [8]. Deux personnes travaillant dans le laboratoire américain où fut isolé et décrit le virus [4] s'infectèrent, dont l'un de manière fatale. En 1970-1972 des infections naturelles, souvent associées à des épidémies nosocomiales, ont été reconnues au Nigeria, en Sierra Leone et au Liberia [18]. Plus récemment diverses enquêtes séro-épidémiologiques laissent à penser que l'infection à virus Lassa peut exister aussi en Guinée, au Sénégal, au Mali et en République Centrafricaine.

Le réservoir de virus naturel du virus Lassa, le rat à mamelles multiples *Mastomys natalensis*, a été identifié en Sierra Leone dès 1972 [17].

Mais des isollements récents de virus très apparentés au virus Lassa à partir de rongeurs au Mozambique : virus Mopeia [33] et au Zimbabwe — virus Mobala en République Centrafricaine [10] — indiquent que la répartition géographique de ces virus déborde largement le cadre de l'Afrique de l'Ouest où la fièvre de Lassa clinique paraît se limiter. Tout récemment enfin, le virus Ippy, isolé en République Centrafricaine de rongeurs *Praomys* dès 1970 [7], soit deux ans avant le premier isolement du virus Lassa chez des rongeurs, a été reconnu comme identique au virus Lassa [24]. D'où la conception actuelle d'un nouveau complexe des arénavirus d'Afrique, comparable à celui des arénavirus du Nouveau Monde [11] qui doit permettre une meilleure compréhension de l'épidémiologie de ces virus et des infections dont ils sont responsables sur le continent africain.

Fièvre hémorragique à virus Ebola

Elle a été observée pour la première fois en 1976 à l'occasion de deux importantes épidémies survenues dans le sud-ouest du Soudan [30] et le nord du Zaïre [31]. Deux autres cas seulement ont été ensuite observés au Zaïre en 1977 et 1978 [12], alors qu'au Soudan une seconde épidémie survenait, exactement dans la même région que la première, en 1979 [2].

Le fait le plus frappant est que depuis lors, sur une période de dix ans, aucune autre manifestation de ce virus Ebola n'a été observée (sauf peut-être un cas au Kenya [25]). D'où venait-il quand il a frappé en 1976 ? Où se cache-t-il actuellement ? Toutes les recherches épidémiologiques et écologiques sur le terrain n'ont permis, à ce jour, de trouver ni son réservoir animal (vertébré ou invertébré), s'il existe, ni son éventuel mais en réalité très improbable arthropode vecteur.

Virus de Marburg

Après l'épisode de Marburg où, en 1967, 25 travailleurs de laboratoires tombèrent malades, dont 7 moururent, à la suite de la manipulation d'organes de singes verts (*Cercopithecus aethiops*) importés d'Ouganda [16], le virus de Marburg n'a manifesté sa présence sur le continent africain et pour la première fois que huit ans plus tard, en 1975, en Afrique du Sud, causant un cas primaire mortel chez un touriste australien et deux cas secondaires curables dont sa compagne et une infirmière [9]. Ce n'est que cinq ans plus tard que le virus Marburg s'est à nouveau manifesté en 1980 au Kenya, avec un cas primaire fatal chez un ingénieur français et un cas secondaire curable chez le médecin de l'hôpital de Nairobi qui avait tenté de le réanimer [22]. La dernière en date des manifestations du virus de

Marburg a eu lieu en 1982 au Zimbabwe, chez un jeune Africain heureusement guéri [32]. Et depuis, plus aucune trace de ce toujours mystérieux virus dont on avait tant parlé après l'épidémie de Marburg de 1967 (vingt ans déjà), qu'on avait évoqué au Zaïre en 1976, avant d'identifier son proche parent le virus Ebola, et qui reste certainement toujours menaçant et redoutable, tapi dans l'ombre du continent africain, sans que l'on ait pu trouver jusqu'à ce jour son réservoir naturel (les singes verts incriminés au départ ayant été depuis longtemps mis hors de cause).

Virus Congo

Le virus Congo a été isolé pour la première fois à l'hôpital de Kisangani au Zaïre en 1956 du sang d'un jeune Africain fébrile, par G. Courtois [21]. Il a par la suite été retrouvé dans la plupart des pays d'Afrique de l'Est : Ouganda, Kenya, Ethiopie, Egypte, Tanzanie; d'Afrique de l'Ouest : Nigeria, Sénégal; et d'Afrique Centrale : République Centrafricaine [13]. Les recherches récentes viennent de montrer que son extension géographique était encore plus étendue : il a été isolé de cas humains et de tiques en 1983 au Burkina-Faso [19] et en Mauritanie [20] et en 1984 en Afrique du Sud où il a été à l'origine d'une sévère épidémie nosocomiale [26, 27, 28] analogue à celles antérieurement observées au Pakistan, en Irak et à Dubaï.

Modalités épidémiologiques. Modes de transmission. Contamination inter-humaines. Moyens de protection

C'est sur la fièvre de Lassa, étudiée depuis 1969 au Nigeria et de façon très suivie depuis 1972 au Liberia et en Sierra Leone, que nos connaissances ont récemment le plus progressé. Observée à l'origine sous forme d'épidémies hospitalières dramatiques, il est apparu au cours des années suivantes qu'elle se présentait en réalité le plus souvent à l'état endémique avec des variations saisonnières et sous des modalités variables selon le contexte écologique et socio-économique des populations. Les techniques actuelles de diagnostic de laboratoire, par isolement du virus et titrage des anticorps spécifiques chez les malades hospitalisés pour «pyrexie d'origine indéterminée», permettent de rapporter à la fièvre de Lassa bien des affections fébriles bénignes et curables sans lesquelles l'étiologie exacte ne serait pas connue.

Les résultats publiés en 1987 d'études cliniques, épidémiologiques et écologiques réalisées en Sierra Leone ont établi que :

- la prévalence des anticorps Lassa chez l'homme variait de 8% à 52%,
- que les *Mastomys natalensis* constituaient 50-60% des rongeurs capturés dans les habitations contre 10-20% seulement de ceux capturés dans la brousse ou les champs, ce qui suggère que la transmission à l'homme se fait surtout dans les maisons,
- que le rapport maladie/infection variait de 9 à 26% et que le pourcentage de maladies fébriles associées à une séroconversion était de 5-14%, le taux de mortalité par rapport à l'infection étant de 1 à 2%,
- que la fièvre de Lassa était responsable de 10 à 16% de toutes les admissions d'adultes et de 30% des décès chez les adultes hospitalisés, le taux de mortalité étant de 16,5%.

Cette meilleure connaissance de l'existence fréquente de cas bénins a permis de dédramatiser l'aspect effroyable qu'avait la fièvre de Lassa à son début où les cas de contamina-

tion intrahospitalière, en particulier du personnel soignant, paraissent inévitables. Simultanément, l'étude des cas «importés» en Europe a permis de vérifier l'efficacité de mesures strictes mais simples de protection de l'entourage du malade et du personnel qui peuvent se résumer ainsi :

1) les contaminations intra-hospitalières peuvent être prévenues par l'utilisation des équipements de protection pour les soins aux malades (blouses, gants, masques, lunettes, bonnets et bottes) et en évitant le contact direct avec le sang et autres liquides corporels des patients qui doivent être désinfectés.

2) les malades doivent être isolés dans une chambre individuelle munie d'une toilette chimique, précédée d'une antichambre contenant les équipements de protection et le matériel de désinfection. Le linge des malades et les vêtements de protection du personnel soignant seront placés dans des sacs plastique étanches qui seront incinérés ou autoclavés.

3) le personnel soignant sera réduit au minimum et toute visite sera interdite.

4) les malades seront traités dans l'hôpital où ils sont admis et on évitera, dans toute la mesure du possible, les évacuations sur des centres hospitaliers éloignés.

5) si cette évacuation est nécessaire on utilisera les isolateurs mobiles conçus à cet effet qui permettent le transport soit par la route, soit par avion.

6) les examens biologiques courants indispensables à la surveillance clinique et à la conduite du traitement seront effectués à l'intérieur d'un isolateur portable.

7) les isolements de virus ne seront tentés que dans les laboratoires de confinement maximal de niveau 4.

Déjà en 1976, lors de l'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola au Zaïre, l'application de ces règles d'isolement et de soins aux malades avec des équipements de protection (ce qu'on désigne en anglais du terme de «barrier nursing») nous avaient permis, tant sur le terrain [23] qu'à l'hôpital, de stopper net les contaminations inter-humaines, hélas si fréquemment observées pendant les premières semaines de l'épidémie.

Progrès récents dans le domaine du traitement

L'apparition des substances à activité anti-virale a suscité de grands espoirs pour le traitement des fièvres hémorragiques virales africaines. Parmi les diverses substances disponibles : sélénezofurine, 3-déazauridine, (S)-DHPA et ribavirine, c'est cette dernière qui a été le plus étudiée.

Si, à notre connaissance, aucun résultat n'a encore été publié quant à l'action de la ribavirine dans le traitement des infections à virus Marburg et Ebola, plusieurs travaux ont été récemment publiés quant à son action sur les arénavirus et en particulier pour le traitement de la fièvre de Lassa. Dès 1980 les chercheurs de l'USAMRIID et du CDC montrèrent l'effet bénéfique de la ribavirine (Virazole) administrée en injections sous-cutanées à la dose moyenne de 15 mg/kg/jour dans le traitement de singes rhésus expérimentalement inoculés avec le virus Lassa : les quatre singes traités le jour de l'inoculation virale ne développèrent qu'une maladie bénigne; les quatre singes traités cinq jours plus tard firent une maladie plus sévère mais aucun des huit singes ne mourut alors que 6 sur 10 des témoins non traités succombèrent. Une étude clinique sur le terrain, réalisée par les chercheurs du CDC de 1979 à 1984 dans deux hôpitaux ruraux de Sierra Leone, sur des malades hospitalisés pour fièvre de Lassa, a démontré d'une part l'inefficacité du plasma de convalescent, contrairement à ce qui avait été antérieurement observé expérimentalement chez le singe, d'autre

part l'activité thérapeutique de la ribavirine administrée soit par voie intraveineuse (une dose de charge de 2 g puis 1 g toutes les 6 heures pendant 4 jours, puis 0,5 g toutes les 8 heures pendant 6 autres jours), soit par voie orale (une dose de charge de 2 g puis 1 g par jour en quatre prises pendant 10 jours) :

1) Le taux de mortalité de 55% observé chez les malades ayant à l'admission un taux d'aspartate aminotransférase sérique supérieur à 150 UI/ml tombe à 5% chez les malades traités pendant dix jours par la ribavirine intraveineuse commencée pendant les six premiers jours après le début de la fièvre, et à 26% chez ceux dont le traitement a commencé sept jours ou plus après le début de la fièvre.

2) Le taux de mortalité de 76% observé chez les malades ayant à l'admission une virémie supérieure à $10 \times 3,6$ TCDI50/ml tombe à 9% chez les malades traités par la ribavirine intraveineuse pendant les six premiers jours et à 47% chez ceux traités après le septième jour.

3) Les auteurs considèrent que la ribavirine pourrait être recommandée pour la prophylaxie de l'infection après exposition à une contamination.

Analysant ces résultats, K.M. Johnson recommande que les malades graves soient traités par voie intraveineuse et que les patients atteints de formes légères ou cliniquement suspects de fièvre de Lassa soient traités par voie orale (à la dose de 1,2 g en prise initiale et à la 4^e heure, puis 400 mg/j pendant 7-10 jours chez les adultes de plus de 50 kg, ces doses (mais non la dose initiale) pouvant être réduites de 25% chez les sujets plus jeunes.

Au cours d'une sérieuse épidémie nosocomiale de fièvre hémorragique à virus Crimée-Congo à l'Hôpital Universitaire Tygerberg près du Cap, en Afrique du Sud, en 1984, la ribavirine n'a été essayée que chez une malade atteinte d'une forme bénigne, et aucune conclusion n'a pu être tirée [28]. Au cours de cette épidémie la ribavirine a été administrée à titre prophylactique à des personnes contaminées par piqûre accidentelle à partir de cas primaires : les 3 personnes traitées par la ribavirine n'ont pas développé la maladie alors que trois autres contacts non traités prophylactiquement ont fait une maladie sévère. Trois autres personnes contaminées par inoculation accidentelle à partir de cas secondaires ont été traitées par la ribavirine : une seule a fait une forme bénigne de la maladie. Les auteurs recommandent que d'autres études soient faites, et que la preuve expérimentale de l'action de la ribavirine dans l'infection CCHF soit apportée, avant de pouvoir décider de l'utilisation de la ribavirine dans de futures épidémies [26].

Progrès récents dans le domaine de la vaccination

Aucun vaccin n'est actuellement disponible, en pratique, pour la prophylaxie de ces fièvres hémorragiques virales. Le besoin s'en fait pourtant sérieusement sentir à plusieurs titres :

- 1) pour la protection du personnel soignant hospitalier et la prévention des infections nosocomiales en zone d'endémie,
- 2) en cas d'intervention d'urgence d'équipes médicales à l'occasion d'une épidémie,
- 3) pour la protection des populations vivant en zone d'endémie,
- 4) pour enrayer une éventuelle nouvelle épidémie.

Les études réalisées depuis plusieurs années en collaboration par l'Institut de Recherche Médicale sur les Maladies Infectieuses de l'Armée Américaine (USAMRIID, Fort Detrick, Md. USA) et l'Institut National d'Etudes sur les Viroses Hémorragiques (Pergamino,

Argentine) ont permis la mise au point d'un vaccin vivant atténué contre l'un des arénavirus pathogènes pour l'homme : le virus Junin, responsable de la Fièvre Hémorragique Argentine. Plusieurs communications présentées en août 1987 au VII^e Congrès International de Virologie à Edmonton, Canada [2, 15] attestent la bonne tolérance et l'efficacité de ce vaccin qui a été administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à des volontaires, tant aux Etats-Unis qu'en Argentine dans la zone endémique : ce vaccin induit une immunité chez 97% des vaccinés, décelable par des tests sérologiques 3 à 5 semaines après la vaccination. Il y a là un grand espoir de vaccination contre d'autres arénavirus, en particulier contre le virus de la fièvre de Lassa en Afrique.

En fait, pour le virus Lassa, on a envisagé, dès 1982, la possibilité d'utiliser comme vaccin vivant atténué le virus Mopeia, un arénavirus isolé de rongeurs au Mozambique et antigéniquement proche du Lassa mais non pathogène pour les primates : des singes rhésus qui avaient survécu à une infection expérimentale asymptomatique de virus Mozambique résistèrent à l'inoculation expérimentale consécutive avec le virus Lassa [29]. Il y a cependant des doutes quant à l'innocuité de ce virus Mopeia qui pourrait induire chez les vaccinés des infections persistantes aux conséquences imprévisibles. Certes, l'utilisation d'un vaccin inactivé écarterait ce risque mais les quantités de virus nécessaires pour la fabrication d'un tel vaccin seraient beaucoup plus importantes que pour un vaccin vivant. Actuellement, avec les progrès de la virologie moléculaire, la nouvelle approche pour un vaccin contre la fièvre de Lassa s'oriente vers l'isolement, par manipulations génétiques, des séquences nucléotidiques spécifiques de l'antigène (les glycoprotéines d'enveloppe du virus) conférant la protection [5]. Un virus de la vaccine recombinant exprimant le gène de la glycoprotéine du virus Lassa a été construit et utilisé pour immuniser des cobayes et des singes rhésus; deux communications récentes au VII^e Congrès International de Virologie d'Edmonton, Canada, par les chercheurs du CDC d'Atlanta [1, 14] font état des résultats satisfaisants obtenus : les singes immunisés avec ce virus recombinant ont résisté à une épreuve ultérieure avec du virus Lassa, mortelle pour les singes témoins.

Simultanément, Clegg et Lloyd [6] ont montré qu'un recombinant de la vaccine exprimant seulement le gène de la protéine interne de nucléocapside du virus Lassa a été construit et s'est avéré doué de pouvoir protecteur, chez le cobaye, contre une infection d'épreuve mortelle pour les témoins. Les protéines de surface (glycoprotéine) inductrices d'anticorps neutralisants, ne sont donc pas les seules à pouvoir induire la résistance à l'épreuve et la possibilité d'utiliser, pour des vaccins recombinants, les protéines internes des virus ne doit pas être négligée.

Conclusion

Ainsi, les recherches très activement poursuivies tant sur le terrain que dans les hôpitaux et dans les laboratoires spécialisés ont permis au cours de ces toutes dernières années de très importants progrès dans notre connaissance des fièvres hémorragiques africaines, considérées lors de leur découverte comme des fléaux mystérieux et imparables. On sait maintenant en faire avec précision le diagnostic, comment éviter leur contagion, déjà comment traiter les malades et bientôt comment s'en prémunir par la vaccination. Jusqu'à ce qu'un nouveau virus ne vienne nous poser un nouveau défi ? Je crois que nous l'attendons de pied ferme et que nous saurons y faire face.

Références

1. Auperin D, Esposito J, Fisher-Hoch S *et al.* (1987). Preliminary Evaluation of a Live Recombinant Virus Vaccine for Lassa Fever. Communication au VIIe Congrès International de Virologie, Edmonton, Canada.
2. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. (1983). Ebola Virus Disease in Southern Sudan : Hospital Dissemination and Intrafamilial Spread. Bull WHO; 61 : 997-1003.
3. Barrera Oro J, MacDonald C, Kenyon R *et al.* (1987). Virus isolation and Immune Response in Humans inoculated with a Live-Attenuated Junin Virus Vaccine. Communication au VIIe Congrès International de Virologie, Edmonton, Canada.
4. Buckley SM, Casals J, Downs WG. (1970). Isolation and antigenic characterization of Lassa virus. Nature (Lond); 227 : 174.
5. Clegg JCS. (1984). Possible approaches to a vaccine against Lassa Fever. Trans Roy Soc Trop Med Hyg; 78 : 307-310.
6. Clegg JCS, Lloyd G. (1987). Vaccinia Recombinant expressing Lassa-Virus internal nucleocapsid protein protects guineapigs against Lassa Fever. Lancet; 11 : 186-188.
7. Digoutte JP. (1970). In : Rapport Annuel de l'Institut Pasteur de Bangui.
8. Frame JD, Baldwin JM, Gocke DJ *et al.* (1970). Lassa Fever, a new virus disease of man from West Africa. I : Clinical description and pathological findings. Am J Trop Med Hyg; 19 : 670-676.
9. Gear JSS, Cassel GA, Gear AJ *et al.* (1975). Outbreak of Marburg Virus Disease in Johannesburg. Br Med J; 4 : 489-493.
10. Gonzalez JP, McCormick JB, Saluzzo JF *et al.* (1983). An Arenavirus Isolated from Wild-Caught Rodents (*Praomys* Species) in the Central African Republic. Intervirology; 19 : 105-112.
11. Gonzalez PJ. (1986). Les Arénavirus d'Afrique : un nouveau paradigme d'évolution. Bull Inst Pasteur; 84 : 67-85.
12. Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA *et al.* (1980). Ebola Hemorrhagic Fever : Tandala, Zaïre, 1977-1978. J Infect Dis; 142 : 372-376.
13. Hoogstraal H. (1979). The Epidemiology of tick-borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe and Africa. J Med Entomology; 15 : 307-417.
14. McCormick JB, Fisher-Hoch S, Auperin D *et al.* (1987). Protection of Rhesus Monkeys from Lethal Lassa Virus Infection by Vaccination with a Vaccinia-Lassa Glycoprotein Construct. Communication au VIIe Congrès International de Virologie, Edmonton, Canada.
15. Maistegui JI, Feinsod F, Briggiler AM *et al.* (1987). Inoculation of Argentine Volunteers with a Live-Attenuated Junin Virus Vaccine. Communication au VIIe Congrès International de Virologie, Edmonton, Canada.
16. Martini GA, Siegert R eds. (1971). Marburg Virus Disease. Springer-Verlag, Berlin.
17. Monath TP, Newhouse VF, Kemp GE *et al.* (1974). Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. Science; 185 : 263-265.
18. Monath TP. (1975). Lassa Fever : review of epidemiology and epizootiology. Bull WHO; 52 : 577-592.
19. Saluzzo JF, Digoutte JP, Cornet M *et al.* (1984). Isolation of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever and Rift Valley Fever Viruses in Upper Volta. Lancet; I : 1179.
20. Saluzzo JF, Digoutte JP, Camicas JL. (1985). Congo-Crimean Haemorrhagic Fever and Rift Valley Fever in South-Eastern Mauritania. Lancet; I : 116.
21. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G *et al.* (1967). Congo virus : a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I : Human isolations, clinical notes. East Afr Med J; 44 : 87-92.
22. Smith DH, Johnson DK, Isaacson M *et al.* (1982). Marburg-virus Disease in Kenya. Lancet; I : 816-820.
23. Sureau P, Piot P, Breman JG *et al.* (1978). Containment and Surveillance of an Epidemic of Ebola Virus Infection in Yambuku Area, Zaïre, 1976. In : Pattyn SR, ed. *Ebola Virus Haemorrhagic Fever*, Elsevier; pp 157-165.
24. Swanepoel R, Leman PA, Shepherd AJ *et al.* (1985). Identification of Ippy as a Lassa-Fever-Related Virus. Lancet; I : 639.

25. Teepe RGG, Johnson BK, Ocheng D *et al.* (1983). A probable case of Ebola Virus Haemorrhagic Fever in Kenya. *East Afr Med J*; 60 : 718-722.
26. Van De Wal BW, Joubert JR, Van Eeden PJ, King JB. (1985). A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV : Preventive and prophylactic measures. *Sth Afr Med J*; 68 : 729-732.
27. Van Eeden PJ, Joubert JR, Van De Wal BW *et al.* (1985). A Nosocomial Outbreak of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever at Tygerberg Hospital. Part I : Clinical Features. *Sth Afr Med J*; 68 : 711-717.
28. Van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR *et al.* (1985). A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II : Management of Patients. *Sth Afr Med J*; 68 : 718-721.
29. Walker DH, Johnson KM, Lange JV *et al.* (1982). Experimental infection of Rhesus Monkeys with Lassa Virus and a closely related Arenavirus, Mozambique Virus. *J Infect Dis*; 146 : 360-368.
30. WHO.(1978). Ebola Hemorrhagic Fever in Sudan, 1976 : Report of a WHO/International Study Team. *Bull WHO*; 56 : 247-270.
31. WHO. (1978). Ebola Hemorrhagic Fever in Zaïre, 1976 : Report of an International Commission. *Bull WHO*; 56 : 271-293.
32. WHO. (1982). Viral Haemorrhagic Fever Surveillance. *Wkly Epid Red*; 57 : 359.
33. Wulff H, McIntosh BM, Hammer DB, Johnson KM. (1977) Isolation of an Arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south-east Africa. *Bull Wld Hlth Org*; 55 : 441-444.

