

Fièvres hémorragiques virales au Mali : Revue des travaux publiés sur les virus de Lassa, Crimée Congo, Ebola, Fièvre de la Vallée du Rift et Dengue.

Viral hemorrhagic fevers in Mali: Systematic review of Lassa, Crimean Congo, Ebola, Rift Valley fever and Dengue viruses

Bane S¹, Cissoko Y^{2,4}, Diarra B^{2,5}, Sogoba N¹, Diakite M^{3,5}, Dao S^{2,4,5}

1-Laboratoire de Virologie ICER Mali FMOS/FAPH

2-Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

3- Faculté de Pharmacie

4-Service de Maladies infectieuses CHU point G, Bamako

5-Laboratoire SEREFO-UCRC Bamako

Correspondance: Dr Sidy Bane, Laboratoire de Virologie ICER Mali, email: banesidy@gmail.com

Résumé

Nous assistons de plus en plus à l'émergence de certaines maladies, comme les fièvres hémorragiques virales (FHV). Certaines de ces maladies se transmettent de personne à personne par contact direct ou indirect avec des patients symptomatiques. Les vecteurs ou les réservoirs sont des moyens de transmission faciles pour ces fièvres hémorragiques virales. La fièvre de Lassa, a été révélée au Mali en 2009 chez l'homme. Depuis plusieurs études ont été menées sur les rongeurs avec une séroprévalence qui atteint parfois 50% au sud du Mali. Chez l'homme, la prévalence allait de 14,5 à 44% et une incidence de 6,3%. Pour la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo, les auteurs ont retrouvés une séroprévalence humaine de 4,5%. Chez les bovins, des traces sérologiques ont été retrouvées dans tout le pays allant de 15% à 95%. Le Mali a connue deux incursions séparées de la Maladie à virus Ebola à partir de la Guinée Conakry. Le diagnostic des 103 échantillons de cas suspects a été réalisé au Laboratoire SEREFO/UCRC avec 10 cas positif au virus Ebola. La dengue était présente avec une séroprévalence allant de 40% à 93%. Un cas humain de la Fièvre de la Vallée du Rift a été identifié au Mali en 2017, mais la maladie est présente chez les bovins surtout dans les régions septentrionales du pays. Le diagnostic a été réalisé surtout par la méthode ELISA (recherche d'IgG ou d'IgM). La biologie moléculaire a été utilisée dans certains cas.

Mots clés : Fièvres hémorragiques virales, prévalence, diagnostic, Mali.

Introduction

Le terme Fièvre Hémorragique Virale (FHV) est généralement appliqué aux maladies causées par les *Arenaviridae* (fièvre de Lassa, Junin et Machupo), les *Bunyaviridae* (fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la vallée du Rift, fièvre hémorragique à Hantavirus), les *Filoviridae* (Ebola et Marburg) et les *Flaviviridae* (fièvre jaune, dengue,

Abstract

We are witnessing more and more the emergence of some diseases, such as viral hemorrhagic fever (VHF). Some of these diseases can be transmitted from person to person through direct or indirect contact with symptomatic patients. Vectors or reservoirs are easy means of transmission for these viral hemorrhagic fevers. Lassa fever was revealed in Mali in 2009 in humans. Since several studies have been conducted on rodents, with prevalence that sometimes reaches 50% in southern Mali. In humans, the prevalence ranged from 14.5 to 44% and an incidence of 6.3%. For Crimean Congo hemorrhagic fever, the authors found a human prevalence of 4.5%. In cattle, serological evidence has been found throughout the country ranging from 15% to 95%. Mali experienced two separate incursions of Ebola Virus Disease from Guinea Conakry. The diagnosis of the 103 samples of suspected cases was carried out at the SEREFO / UCRC Laboratory with 10 cases positive for the Ebola virus. Dengue fever was present with prevalence ranging from 40% to 93%. A human case of Rift Valley Fever has been identified in Mali in 2017, but the disease is present in cattle, especially in the northern parts of the country. The diagnosis was made mainly by the ELISA method (IgG or IgM search). Molecular biology has been used in some cases.

Keywords: Viral hemorrhagic fevers, prevalence, diagnosis, Mali

fièvre hémorragique d'Omsk, maladie de la forêt de Kyasanur) (1). La sous-région Ouest Africaine est une zone avec une forte prévalence de certaines maladies infectieuses comme le paludisme, la tuberculose et le VIH. En dehors de ces maladies endémiques et dont beaucoup de moyens sont mis en œuvre pour y lutter contre, nous assistons de plus en plus à l'émergence de certaines maladies autres fois peu connues, comme les fièvres hémorragiques

virales (FHV) (2). La symptomatologie clinique peut être insidieuse pour certaines de ces infections et simuler des maladies endémiques comme le paludisme. Si le diagnostic et le traitement sont plus faciles pour le paludisme, il n'en ait pas de même pour ces maladies émergentes. En outre le plateau technique pour le diagnostic de ces infections est faible en dehors des centres urbains et le traitement antiviral spécifique, qui n'existe que pour certains cas et doit être entrepris rapidement, puisqu'elles engagent rapidement le pronostic vital (3). Vue l'émergence ou la recrudescence de ces maladies et la rareté des informations médicales et scientifiques, nous avons décidé d'apporter notre contribution pour édifier plus la communauté scientifique Malienne et mondiale.

Vecteurs et mode de transmission des Fièvres Hémorragiques Virales

Certaines FHV ne se transmettent de personne à personne que par contact direct avec des patients symptomatiques, des fluides corporels ou des cadavres, ou par un contrôle inadéquat des infections en milieu hospitalier dont le virus Ebola, virus de Lassa et virus de la fièvre hémorragique de Crimée – Congo (FHCC). Les zoonoses sont des affections transmissibles de vertébré à vertébré. Cette transmission se fait par i) contact avec les animaux lors de l'abattage ou la consommation de viande crue d'animaux infectés ou de lait non pasteurisé parmi lesquelles nous avons la FHCC, la Fièvre de la vallée du Rift (FVR), ii) par contact direct avec les rongeurs ou les insectivores dont le virus de Lassa et les hantavirus ou par inhalation des matières contaminées par des excréments de rongeurs, et iii) par transmission vectorielle à travers la piqûre des moustiques (virus de la FVR, de la dengue ou de la Fièvre Jaune) ou des tiques (FHCC) (1).

Quelques épidémies de Fièvres Hémorragiques Virales dans la sous-région Ouest Africaine

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) revêtent une importance particulière pour la santé publique à l'échelle régionale, mais aussi mondiale comme l'illustrent plusieurs épidémies, ces dernières années. Ainsi, des épidémies de Fièvre jaune continuent de se déclarer dans la sous-région, notamment au Sénégal, en Côte d'Ivoire et Guinée Conakry de 2010 à 2011. En Afrique 34 pays ont notifiés des cas de dengue dont le Mali (4). En 2016, le Burkina Faso, pays frontalier a signalé une épidémie de dengue (5). La fièvre de Lassa qui est endémique au Nigéria, connaît de plus en plus des épidémies meurtrières dont la dernière remonte au début de l'année 2018 avec plus d'une centaine de décès (6). L'épidémie la plus spectaculaire de la sous-région a été sans doute, celle de la Maladie à virus Ebola (MVE) en Afrique de l'Ouest entre 2014 et 2015 (1, 7, 8). Elle a permis

une prise de conscience politique et scientifique pour s'investir dans la recherche et la lutte contre les FHV

Epidémiologie au Mali

Les principales arboviroses et FHV observées sous les tropiques sont la fièvre jaune, la dengue, l'Encéphalite japonaise, l'infection à virus West Nile, la Fièvre de la Vallée du Rift, le chikungunya, la Fièvre hémorragique de Crimée-Congo, l'infection à virus Zika (9, 10), la Fièvre de Lassa et la Maladie à Virus Ebola (MVE) (11, 12). Au Mali, les principaux cas de FHV rencontrés au Mali jusqu'ici ont été :

Fièvre de Lassa

Elle est transmise par des rongeurs du genre *Mastomys natalensis*. Il existe 3 souches du virus Lassa: La souche Josiah en Sierra Leone, la souche Z-132 du Liberia et la souche Soromba-R récemment isolée au sud du Mali (13). Cette maladie a été révélée au Mali à travers le cas d'un Britannique qui a séjourné dans le sud du Mali. Des traces sérologiques ont été retrouvées chez le rongeur *Mastomys natalensis*, vecteurs de la transmission de la maladie, essentiellement au sud du pays où la séroprévalence pouvait atteindre 52% chez les rongeurs capturés (12, 14). Le virus a été même séquencé et la souche malienne a été dénommée Soromba R, en référence au village 'Soromba' où il a été identifié. Il a été aussi révélé que cette souche est moins pathogène que les souches circulantes dans les régions historiques d'endémie de la maladie (13). Le premier cas humain de la fièvre de Lassa au Mali a été diagnostiqué en 2009, chez un jeune britannique qui a probablement été infecté au sud du pays (15). Des études de séroprévalence humaine dans 3 villages de cette région (Soromba, Bamba et Banzana) en 2015 a révélé 33,2% de portage des anticorps immunoglobulines G (IgG) du virus de Lassa (16), avec une incidence de 6,3% (17).

Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC)

Au Mali, nous n'avons pas encore détecté de cas humains actifs, mais des traces sérologiques ont été retrouvés à Baguinéda en 1991 avec une séroprévalence de 4,5% (18). Sur des sérums de bovins la séroprévalence allait de 15% à 95% et toutes les régions étaient concernées (19). La souche responsable de la maladie a aussi été identifiée chez la tique qui est responsable de la transmission de la maladie (20).

Maladie à Virus Ebola

Au cours de l'épidémie de la maladie à virus Ebola (MVE) de 2014- 2015, le laboratoire de biosécurité niveau. (P3) de Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose (SEREFO) du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC), qui a réalisé le diagnostic de la MVE avec le soutien technique des Instituts Nationaux de Santé (NIH) des Etats Unis d'Amérique. Le Mali a reçu deux

incursions séparées venues de la Guinée et qui ont été vite maîtrisées. SEREFO a testé 103 échantillons dont 10 ceux sont révélés positifs (21). Le diagnostic rapide des cas suspects de MVE, ainsi que le suivi des contacts ont été des éléments importants dans la maîtrise de l'épidémie au Mali. Le second dispositif pour le diagnostic de la MVE, est le laboratoire mobile type EMLab qui a été implémenté au Mali par un consortium Franco-Allemand. Ce laboratoire est basé au Centre d'Infectiologie Charles-Mérieux (CICM), à Bamako. Le personnel a reçu des formations théoriques et pratiques dans le cadre du diagnostic de la MVE et autres fièvres hémorragiques (22). Pendant l'épidémie d'Ebola, des partenaires ont été mobilisés pour la recherche et le développement vaccinal. Ainsi, le Mali servira de site d'essai pour des vaccins monovalents et divalents développé par le programme de recherche vaccinal du NIH (23).

Fièvre de la Vallée du Rift (FVR)

En juillet 2017, les traces sérologiques (IgM) de la Fièvre de la Vallée du Rift ont été découvertes, chez un enfant de 10 ans. Mais ce cas index n'a pas été suivi d'autres cas (24, 25). Des cas de portage d'IgG contre la FVR, avaient été découverts aussi chez des Maliens expatriés travaillant dans des abattoirs en Arabie Saoudite en 1999 (26) et la présence du virus a aussi été signalée chez un Malien transplanté rénal, en France en 2015 (27). Chez les bovins, la séroprévalence est surtout élevée dans les 3 régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal) allant de 10 à 13% (25).

Dengue

Au Mali, il existe peu de données dans la littérature à propos de la dengue. Une étude réalisée sur des patients fébriles a retrouvé une séroprévalence en IgG de 93% IgG (28); sur les sérums de la surveillance épidémiologique, conservés à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), Safronetz a retrouvé une séroprévalence de 40% IgG en 2016 (10).

Diagnostic des Fièvres Hémorragiques Virales

La confirmation en laboratoire de l'infection par le virus des Fièvres Hémorragiques Virales repose généralement sur une analyse sérologique par titrage immuno-enzymatique des anticorps (ELISA) des IgM ou des IgG (10, 16-19, 25-28). Des tests de séro-neutralisation ont été utilisés dans le diagnostic de la dengue afin d'éliminer des réactions croisées avec les autres arboviroses ou d'établir le sérotype du virus responsable de l'infection (28). Les méthodes de biologie moléculaire notamment la transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR]) ont été utilisées pour le diagnostic de la maladie à la phase aiguë (14, 20-22). La détection de certaines protéines non structurantes (NS1) a été faite aussi dans le cadre de la dengue (28). L'isolement ou

le séquençage du virus a été moins souvent employé. Elle a été utilisée pour le virus Ebola (29), Lassa (13) et FHCC (20).

Conclusion

La présence des Fièvres Hémorragiques Virales au Mali est une réalité aujourd'hui. La prévention et la riposte sont liées à une bonne connaissance de l'épidémiologie de ces maladies. L'identification de l'agent pathogène est aussi un maillon essentiel de la gestion des épidémies dues à ces maladies. Nous devons continuer à faire des recherches sur ces pathogènes et à améliorer notre connaissance sur ces virus pathogènes et renforcer le plateau technique en vue de prévenir ou de riposter au mieux à une éventuelle épidémie.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

1. Barbara Knust MC. Viral Hemorrhagic Fevers, CDC, . Infectious Diseases Related to Travel, Chapter 3,. 2018 July 9, 2018.
2. Gonzalez JP, Souris M, Valdivia-Granda W. Global Spread of Hemorrhagic Fever Viruses: Predicting Pandemics. *Methods Mol Biol.* 2018;1604:3-31.
3. H. Zeller, Georges-Courbot MC. Les fièvres hémorragiques virales. *Antibiotiques.* 2006;Vol 8, N° 4 - décembre 2006.
4. Were F. The dengue situation in Africa. *Paediatrics and International Child Health.* 2012;32(NO. S1):4.
5. Dengue au Burkina Faso [Internet]. 2016 [cited 18 novembre 2016]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/fr/>.
6. Disease outbreak - Lassa fever - Nigeria [Internet]. 2018 [cited 23 March 2018]. Available from: <https://afro.who.int/health-topics/lassa-fever/outbreak/23-march-2018-nigeria>.
7. Wester M, Giesecke J. Ebola and healthcare worker stigma. *Scand J Public Health.* 2018;1403494817753450.
8. Ngatu NR, Kayembe NJ, Phillips EK, Okech-Ojony J, Patou-Musumari M, Gaspard-Kibukusa M, et al. Epidemiology of ebolavirus disease (EVD) and occupational EVD in health care workers in Sub-Saharan Africa: Need for strengthened public health preparedness. *J Epidemiol.* 2017;27(10):455-61.
9. Aubry Pierre , Bernard-Alex G. Arboviroses tropicales. Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux. 2018 Mise à jour le 09/01/2017.
10. Safronetz D, Sacko M, Sogoba N, Rosenke K, Martellaro C, Traore S, et al. Vectorborne Infections, Mali. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(2):340-2.

11. Prescott JB, Marzi A, Safronetz D, Robertson SJ, Feldmann H, Best SM. Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(3):195-207.
12. Safronetz D, Sogoba N, Lopez JE, Maiga O, Dahlstrom E, Zivcec M, et al. Geographic distribution and genetic characterization of Lassa virus in sub-Saharan Mali. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e2582.
13. Safronetz D, Strong JE, Feldmann F, Haddock E, Sogoba N, Brining D, et al. A recently isolated Lassa virus from Mali demonstrates atypical clinical disease manifestations and decreased virulence in cynomolgus macaques. *J Infect Dis.* 2013;207(8):1316-27.
14. Safronetz D, Lopez JE, Sogoba N, Traore SF, Raffel SJ, Fischer ER, et al. Detection of Lassa virus, Mali. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(7):1123-6.
15. Atkin S, Anaraki S, Gothard P, Walsh A, Brown D, Gopal R, et al. The first case of Lassa fever imported from Mali to the United Kingdom, February 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(10).
16. Sogoba N, Rosenke K, Adjemian J, Diawara SI, Maiga O, Keita M, et al. Lassa Virus Seroprevalence in Sibirilia Commune, Bougouni District, Southern Mali. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(4):657-63.
17. Safronetz D, Sogoba N, Diawara SI, Bane S, Rosenke K, Maiga O, et al. Annual Incidence of Lassa Virus Infection in Southern Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(4):944-6.
18. Traoré A K DS, Jouanelle JC, Bougoudogo F, Toure Y T, Maiga K. A propos des premières observations sérologiques de la fièvre hémorragique de Crimée Congo au Mali. *Mali Médical* 2005;T XX N° 4: 2.
19. Maiga O, Sas MA, Rosenke K, Kamissoko B, Mertens M, Sogoba N, et al. Serosurvey of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Cattle, Mali, West Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1341-5.
20. Zivcec M, Maiga O, Kelly A, Feldmann F, Sogoba N, Schwan TG, et al. Unique strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Mali. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):911-3.
21. Diarra B, Safronetz D, Sarro YD, Kone A, Sanogo M, Tounkara S, et al. Laboratory Response to 2014 Ebola Virus Outbreak in Mali. *J Infect Dis.* 2016;214(suppl 3):S164-S8.
22. Diers J., Kouriba B., Ladan Fofana L., Fleischmann E., Starke M., Diallo S., et al. Laboratoires mobiles et leur contribution dans l'endiguement de pathologies émergentes en Afrique subsaharienne illustrée par l'exemple de la maladie à virus Ebola. *Médecine et Santé Tropicales.* 2015;Vol. 25, N° 3 - juillet-août-septembre 2015.
23. Levine MM, Tapia M, Hill AV, Sow SO. How the current West African Ebola virus disease epidemic is altering views on the need for vaccines and is galvanizing a global effort to field-test leading candidate vaccines. *J Infect Dis.* 2015;211(4):504-7.
24. RIFT VALLEY FEVER - MALI (02): (KOULIKORO), (2017).
25. Subudhi S, Dakouo M, Sloan A, Stein DR, Grolla A, Jones S, et al. Seroprevalence of Rift Valley Fever Virus Antibodies in Cattle in Mali, 2005-2014. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(3):872-4.
26. Turkistany AH, Mohamed AG, Al-Hamdan N. SEROPREVALENCE OF RIFT VALLEY FEVER AMONG SLAUGHTERHOUSE PERSONNEL IN MAKKAH DURING HAJJ 1419h (1999). *J Family Community Med.* 2001;8(3):53-7.
27. Haneche F, Leparç-Goffart I, Simon F, Hentzien M, Martinez-Pourcher V, Caumes E, et al. Rift Valley fever in kidney transplant recipient returning from Mali with viral RNA detected in semen up to four months from symptom onset, France, autumn 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(18).
28. Phoutrides EK, Coulibaly MB, George CM, Sacko A, Traore S, Bessoff K, et al. Dengue virus seroprevalence among febrile patients in Bamako, Mali: results of a 2006 surveillance study. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(11):1479-85.
29. Hoenen T, Safronetz D, Groseth A, Wollenberg KR, Koita OA, Diarra B, et al. Virology. Mutation rate and genotype variation of Ebola virus from Mali case sequences. *Science.* 2015;348(6230):117-9.

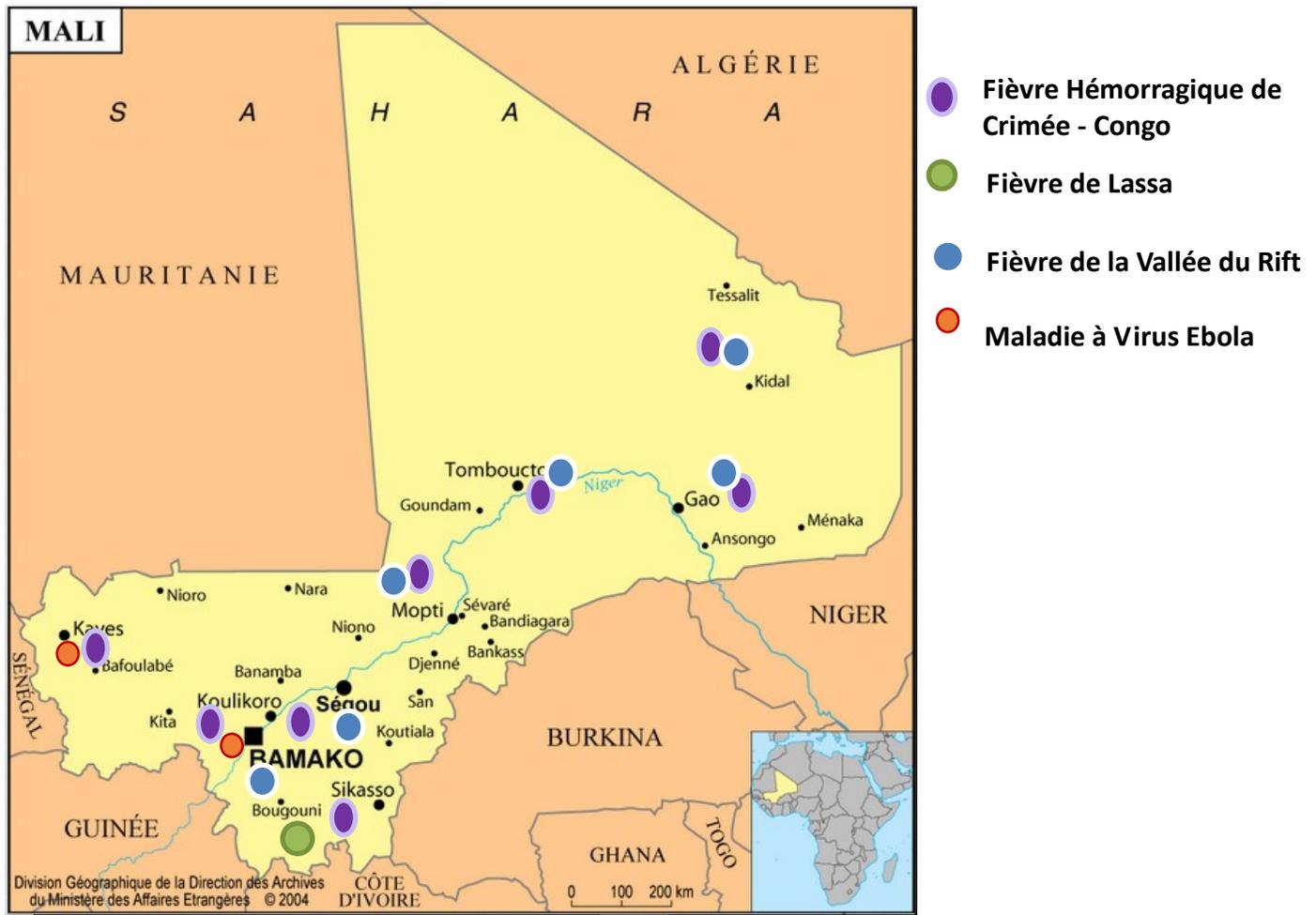


Figure 1 : Situation de la séroprévalence et des cas actives de présence des fièvres Hémorragiques Virales de Crimée Congo, de Lassa et de la fièvre de la vallée du Rift au Mali.

Source : Carte adapté des archives de la division Géographique de la Direction des Archives du Ministère des Affaires Etrangères du Mali