

LES VIRUS DES FIEVRES HEMORRAGIQUES A MADAGASCAR ★

par

FONTENILLE D., MATHIOT C., COULANGES P.

Institut Pasteur de Madagascar, B.P. 1274, Antananarivo, Madagascar

RESUME

Les auteurs après avoir rappelé quelles sont les fièvres hémorragiques virales, présentent la situation à Madagascar.

Les virus de la fièvre de Crimée-Congo, de la fièvre de la vallée du Rift et de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal, sont présents à Madagascar. Il n'y a pas de preuve formelle de la présence ou du passage de Dengue. Le virus de la fièvre jaune n'a jamais été mis en évidence. Il semble qu'il n'y ait pas eu d'épidémie diagnostiquée de fièvre avec syndrome hémorragique depuis le début du siècle.

Mots clés: Fièvres hémorragiques virales, Fièvre hémorragique de Crimée-Congo, Fièvre de la Vallée du Rift, virus Hantaan, Madagascar.

SUMMARY

The authors remind, what are the viral haemorrhagic fevers, and explain the situation in Madagascar. The viruses of Crimée-Congo haemorrhagic fever, Rift valley fever and haemorrhagic fever with renal syndrome are present in Madagascar.

There is no real proof about the presence of Dengue viruses. The yellow fever viruses have never been stown off.

It seems that there was not diagnosed outbreak of haemorrhagic fever, since the beginning of our century.

Key words: Viral haemorrhagic fever, Crimée-Congo haemorrhagic fever, Rift valley fever, Hantaan virus, Madagascar.

1) INTRODUCTION

Régulièrement à Madagascar, les médecins de brousse ou hospitaliers signalent des cas de fièvre avec syndromes hémorragiques plus ou moins prononcés et dont l'origine reste inexpliquée.

★ Cet article fait suite à une communication présentée par le premier auteur, lors du séminaire organisé à Tananarive, pour le Centenaire de l'Institut Pasteur de Paris.

L'Institut Pasteur de Madagascar qui poursuit un programme de recherche sur les arboviroses, s'est tout naturellement intéressé à la question, et peut maintenant apporter quelques éléments d'information à la suite d'enquêtes entomologiques, sérologiques et virologiques dans différentes régions de l'île. Notre objectif n'est pas de faire une description détaillée de ces fièvres, mais d'attirer l'attention du lecteur sur la situation à Madagascar et les problèmes qui pourraient en découler. Des articles cités en bibliographie donnent en particulier des détails sur l'aspect clinique des fièvres hémorragiques virales présentes, ou non encore mises en évidence, dans la Grande Ile.

2. LES FIEVRES HEMORRAGIQUES VIRALES DANS LE MONDE

2.1. Généralités

À l'heure actuelle, 12 types de fièvres hémorragiques peuvent être imputées à des virus. Parmi les symptômes communs, on note (Rodhain et Hannoun 1980, Sureau et Rollin 1987):

- une période d'incubation de 3 à 18 jours (jusqu'à 40 J)
- une première phase de 3 jours environ, avec fièvre élevée et des symptômes généraux pouvant faire penser à une grippe ou au paludisme
- une seconde phase avec différentes manifestations dont un syndrome hémorragique plus ou moins marqué.

Généralement le taux de létalité des cas hospitalisés est élevé et on observe une importante contagiosité inter-humaine.

Le traitement est symptomatique, on maintient les fonctions vitales respiratoires, cardiovasculaires, rénales. Eventuellement on perfuse des succédanés du plasma ou du sang. La Ribavirine, l'Interféron, l'injection d'immunoglobulines ou de plasma immun ont donné des résultats variables selon les cas et les virus.

La vaccination grand public n'existe que pour la fièvre jaune.

Dans tous les cas humains on doit prendre le plus de précautions possible et on doit en particulier isoler le malade des contacts humains et des vecteurs potentiels.

2.2. Transmission

La transmission de ces virus se fait de différentes manières

A — TRANSMISSION VECTORIELLE (ARBOVIRUS)

1 — par *Culicidae* (moustiques)

- Fièvre jaune: en Amérique et Afrique intertropicale
- Dengue (4 sérotypes): les dengues «classiques» sont maintenant connues de toute la zone intertropicale. Les dengues hémorragiques, éventuellement avec syndrome de choc, sont localisées en Asie du sud-est, dans les îles du Pacifique et aux Antilles.
- Fièvre de la Vallée du Rift: Afrique (surtout orientale et du sud)

2 — par *Ixodoidea* (tiques):

- Fièvre hémorragique de Crimée-Congo: Asie et Afrique
- Maladie de la forêt de Kyasanur: Inde
- Fièvre hémorragique d'Omsk: Sibérie

B — TRANSMISSION PAR DES RONGEURS :

1 — Fièvres hémorragiques à Arénavirus

- . Virus Junin : fièvre hémorragique d'Argentine
- . Virus Machupo : fièvre hémorragique de Bolivie
- . Fièvre de Lassa : Afrique, surtout de l'ouest

2 — Fièvre hémorragique avec syndrome néphrotique

- . Virus Hantaan et apparentés : cosmopolites

C — TRANSMISSION INCONNUE

- . Virus Marburg : Afrique tropicale
- . Virus Ebola : Afrique tropicale

3. SITUATION A MADAGASCAR

A Madagascar, les études effectuées à l'Institut Pasteur ont permis de mettre en évidence, pour l'instant, trois virus connus comme responsables de fièvre hémorragique : virus Hantaan, virus de la fièvre de la vallée du Rift et virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. La présence d'autres virus de fièvres hémorragiques virales n'a jamais été prouvée, malgré les recherches effectuées.

3.1. Les Grands absents

a) LA FIEVRE JAUNE

Malgré la présence de l'espèce vectorielle : *Aedes aegypti* (Fontenille, 1986) et de la sensibilité expérimentale du lémurien *Lemur fulvus* au virus (Rodhain et coll., 1985) la présence du virus de la fièvre jaune n'a jamais été démontrée à Madagascar, ni cliniquement, ni sérologiquement, ni par isolement du virus à partir d'arthropodes hématophages.

b) LES DENGUES

Dès la fin du siècle dernier, Lidin (1896), signale la dengue à Tamatave. De nouveau de 1938 à 1948 et en 1965, on rapporte des épidémies de « Dengue-like fever » dans la région de Diégo-Suarez. Jamais les sérologies, ou les isollements de virus, n'ont confirmé de manière certaine, que ces épidémies étaient réellement dues à un virus de dengue. Plus récemment, des enquêtes sérologiques en inhibition de l'hémagglutination, effectuées à Nosy Be en 1977 et 1986, à la suite du diagnostic de dengue par des médecins de l'île, tendent à accréditer le passage vers les années 1980 d'un sérotype de Dengue probablement le sérotype 1 : 37,5 p. 100 des sérums avaient des anticorps vis-à-vis de cet antigène, dont 13,5 p. 100 de manière monovalente (Fontenille et al., à paraître). Cependant, là encore, aucun virus n'a été isolé des 12 000 moustiques étudiés.

Il faut signaler que dans les dix dernières années, la présence des différents sérotypes de dengue a été confirmée dans des îles ou pays entourant Madagascar :

- Ile de la Réunion en 1978 (sérotype 2), (Coulanges et al., 1979)
- Seychelles en 1976-77 puis 1978 et 79 (type 2), (Calisher et al., 1981)
- Kenya en 1982 (type 2)
- Somalie en 1983 (Dengue 1 et 2)
- Mozambique en 1984-85 (Dengue 3), (Gubler et al., 1986)

c) LA FIEVRE DE LASSA

La fièvre de Lassa a été diagnostiquée pour la première fois en 1969 au Nigéria chez une infirmière américaine qui en est morte. Depuis, des preuves de la présence de ce virus, qui a pour réservoir des rongeurs des genres *Mastomys*, *Aethomys*, *Praomys*, (tous absents de Madagascar) ont été apportées dans de nombreux pays africains dont le Mozambique, le Zimbabwe et l'Afrique du Sud.

A ce jour, aucune étude n'a été effectuée à Madagascar.

d) MALADIES A VIRUS MARBURG ET EBOLA

Ces deux virus africains sont potentiellement très pathogènes. Le virus Ebola n'est connu que du Zaïre, du Kenya et du Soudan. Le virus Marburg a une répartition un peu plus large: on l'a isolé entre autre du Zimbabwe et de l'Afrique du Sud. Aucune étude n'a encore été réalisée à Madagascar.

3.2. La Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Cette fièvre hémorragique est due aux virus Hantaan et apparentés. Selon les régions du globe et l'espèce de rongeur, on distingue quatre sérotypes:

- Hantaan , réservoir: *Apodemus* en Corée
- Puumala , " : *Clethrionomys* en Scandinavie
- Prospect Hill , " : *Microtus* aux Etats Unis
- Tchoupitoulas ou Séoul, : *Rattus* aux Etats Unis et en Corée.

Cette fièvre est connue depuis longtemps en particulier sous le nom de fièvre hémorragique de Corée. En effet, dans ce pays on traite chaque année, de 100 à 800 cas. Les formes graves se manifestent essentiellement dans les pays asiatiques.

La durée d'incubation est très variable, aux alentours de une à trois semaines. On observe alors une fièvre élevée avec prostration, céphalées, rachialgies, troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements). Vers le 5-6ème jour on note une hypotension avec bradycardie et hémococoncentration. A partir de la deuxième semaine apparaît une insuffisance rénale aiguë (oligurie, créatinémie élevée, hyperkaliémie, acidose). Les signes hémorragiques sont inconstants: hématurie, pétéchies cutanées, visage congestionné...

On peut observer jusqu'à 10 p. 100 de mortalité à la suite de choc. Les réservoirs sont des rongeurs appartenant à de nombreuses espèces sauvages ou urbaines. A Madagascar, le virus n'a jamais été isolé, mais des sérologies pratiquées sur des *Rattus norvegicus* et des *R. rattus* urbains, campestrs et forestiers ont montré la grande abondance de cet antigène ou d'un virus très proche dans différentes régions de l'île: sur 437 sérums de rats étudiés en immunofluorescence indirecte, 22 p. 100 présentaient des anticorps contre le virus Hantaan et 11,7 p. 100 contre le virus Puumala.

De même des sérologies pratiquées chez 28 personnes en contact étroit avec les rats (personnel de la division peste), ont montré que 8 sujets de ce groupe à risque avaient été contaminés par le virus, sans qu'il y ait eu de manifestations cliniques graves (Rollin et al., 1986).

La transmission à l'homme se fait par aérosols à partir des urines, des fèces ou de la salive des rongeurs contaminés. On conçoit donc qu'à Madagascar, le risque

potentiel est élevé en raison de la promiscuité fréquente des rats avec l'homme, en particulier lorsque les greniers à riz ou maïs sont à l'intérieur même des maisons.

218 sérums de lémurien de diverses régions de l'île ont été étudiés en immunofluorescence à l'Institut Pasteur de Paris: seul un *Lemur catta* de la région d'Amboasary-sud présentait des anticorps contre ce virus, mais au titre de 1/16 seulement.

3.3. La Fièvre de la Vallée du Rift

La Fièvre de la Vallée du Rift est provoquée par un Phlebovirus. Les premières manifestations ont été reconnues au Kenya en 1931. Le virus a maintenant été isolé dans de très nombreux pays africains.

C'est essentiellement un virus pathogène pour les bovins et les ovins (100 000 bœufs morts en Afrique du sud, en 1951). Cependant, l'Égypte en 1977, a connu la première épidémie humaine grave, provoquant 600 décès (Abdel-Wahabksei D., 1978). Régulièrement, des cas mortels sont signalés en Afrique du sud et au Kenya. L'incubation dure de 3 à 7 jours. Elle est suivie d'une fièvre élevée avec frissons, malaises, céphalées, nombreuses algies, parfois douleurs oculaires et photophobie. Après une rémission de 24 à 36 h on peut observer des nausées, des vomissements et des hémorragies: épistaxis, hématomes, mélémas ... On note des signes d'hépatite. Dans certains cas, des encéphalites et des rétinites cécitantes peuvent apparaître.

À Madagascar, le virus responsable a été isolé en 1979 de différentes espèces de moustiques de la région de Périnet-Andasibe (Mathiot, 1984). Depuis, malgré l'étude intensive de plus de 17 000 moustiques de cette région, le virus n'a pas été retrouvé. Les vecteurs sauvages classiques, en particulier les *Aedes* du sous genre *Neomelaniconion*, sont pourtant abondants dans la région. En revanche, les enquêtes sérologiques montrent que ce virus, ou un virus antigéniquement proche, circule chez l'homme dans certaines régions de l'île, mais toujours à bas bruit. Dans la région de Nosy Be, 2,3 p. 100 des 215 sérums humains (mais aucun des 79 sérums de lémurien) étudiés en 1986, présentaient une sérologie positive vis-à-vis de ce virus, en inhibition de l'hémagglutination. En revanche, dans la région de Tsiroanomandidy en 1985, aucun des 121 sérums humains, des 38 sérums de rats et des 99 sérums de bovins, ne présentaient d'anticorps vis-à-vis de cet antigène.

Sur les 218 sérums de lémurien étudiés en immunofluorescence, aucun n'a montré d'anticorps vis-à-vis de cet antigène (Rodhain d'après Rollin, 1987, *in litteris*).

Manifestement, ce virus n'a jamais provoqué d'épidémie animale ou humaine à Madagascar. Signalons que deux cas humains ont été bien étudiés à Tananarive, à la suite d'une contamination de laboratoire (Clerc, 1982).

3.4. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Le virus responsable, ou des virus apparentés tel que le virus Hazara au Pakistan, ont été mis en évidence dans de nombreux pays. Alors qu'en Asie il peut causer des épidémies meurtrières, les cas africains sont généralement bénins (Hoogstraal H., 1979).

Le virus est transmis par une tique et des isollements ont maintenant pu être réalisés de plus de 25 espèces. Les espèces du genre *Hyalomma* sont considérées

comme les vecteurs les plus importants. De nombreux mammifères domestiques ou sauvages sont réceptifs au virus (bovins, caprins, chiroptères, insectivores, rongeurs, lagomorphes).

Expérimentalement, les singes développent une virémie.

Chez l'homme, l'incubation dure 5 à 12 jours, on observe alors une fièvre élevée avec céphalée, frissons, malaise général, irritabilité et de violentes douleurs au niveau des membres et de la région lombaire. Puis suivent des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Le visage et le cou sont œdématisés et congestionnés. La bouche est sèche et l'haleine fétide. On observe différents degrés d'hémorragie: rash à fines pétéchies, saignements de nez, des gencives, hémorragies gastro-intestinales, mélanas ...

Le système respiratoire est non affecté. On peut avoir une atteinte du système nerveux central. On a signalé de nombreux cas d'infections nosocomiales et de laboratoire.

Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo a été isolé pour la première fois à Madagascar en 1986, de tiques de l'espèce *Boophilus microplus* récoltées à l'abattoir de Tananarive sur des bovins en provenance de la région de Tsiroanomandidy. Notons que le genre *Hyalomma* est absent de Madagascar. Les espèces du genre *Boophilus* ne sont, en général, pas de bons vecteurs d'arbovirus car les individus ne changent normalement pas d'hôte aux cours de leur vie. Certains auteurs ont cependant noté le passage d'un animal sur un autre, chez cette espèce, à Madagascar. Dans tous les cas, trouver un virus chez un arthropode ne signifie pas nécessairement qu'il est vecteur, mais parfois qu'il est simplement réceptif, ce qui peut être le cas ici. Le vecteur étant alors à rechercher chez des tiques à plusieurs hôtes, telles que *Amblyomma variegatum*, très abondant sur bovins.

Aucun résultat sérologique n'est encore disponible pour évaluer le niveau de circulation de cet arbovirus chez l'homme à Madagascar.

CONCLUSION

Il est à peu près certain que Madagascar n'a pas connu d'épidémie grave due à un virus de fièvre hémorragique depuis le début du siècle. Cependant certains syndromes hémorragiques isolés restent inexpliqués. Il faut noter qu'à la suite de quelques études, en particulier à l'Institut Pasteur de Madagascar, on considère que la leptospirose ictéro-hémorragique est absente de la Grande Ile.

Deux des trois virus de fièvres hémorragiques présents à Madagascar sont liés directement ou indirectement au bétail (RVF et Congo-CHF). Dans ce pays où l'on compte autant de bœufs que d'hommes, il est probable que ces virus puissent contaminer les populations humaines. Le troisième virus: Hantaan, devrait aussi prendre de l'extension en même temps que les populations murines. Il est enfin possible que d'autres virus de fièvre hémorragique restent à découvrir.

Nous terminerons donc par un appel à la vigilance de la part des médecins, qu'ils soient en brousse ou hospitaliers afin qu'ils repèrent les cas suspects. Qu'ils n'hésitent pas à nous contacter, et à nous faire parvenir des prélèvements en cas de suspicion de fièvre hémorragique virale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDEL-WAHABKSEI D., BAZLM E.L. et TAYEB E.M., 1978, — Rift Valley Fever virus infection in Egypt: pathological and virological findings in man. *Trans. roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 72, 302-396.
2. CALISHER C.H., NUTI M., LAZUICK J.S., FERRARI J.D.M. & KAPPUS K.D., 1981, Dengue in the Seychelles. *Bull. OMS*, 59, 619-622.
3. CLERC Y., RASOLOFONIRINA N., DIGOUTTE J.P., RODHAIN F. et COULANGES P., 1982, — Infection humaine à virus Zinga et Y251 (Sous type de Sindbis). *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 50 (2): 60-67.
4. COULANGES P., CLERC Y., JOUSSET F.X., RODHAIN F. & HANNOUN C., 1979, Dengue à la Réunion. Isolement d'une souche à l'Institut Pasteur de Madagascar, *Bull. Soc. Path. exot.*, 72, 205-209.
5. FONTENILLE D., 1986, — Localisations nouvelles et inhabituelles d'*Aedes (Stegomyia) aegypti*, Linne 1762, (Diptera, Culicidae) à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 79, 525-530.
6. FISCHER-HOCH S.P. et Mc CORMICK J.B., 1985, — Haemorrhagic fever with renal syndrome: a review. *Abstr. Hyg. Com. Dis.*, 1985, R1-R20.
7. GEAR J.H.S., 1984, — The Haemorrhagic Fevers of Southern Africa. *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Wetenskap*, vol. 80: 449-454.
8. GUBLER D.J., SATHER G.E., KUND G. & CABRAL J.R., 1986, — Dengue 3 virus transmission in Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35 (6), 1280-1284.
9. HANNOUN C. & RODHAIN F., 1980, — Arboviroses. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris, France) *Maladies infectieuses*, 8062 A¹⁰-3 1980, 28 p.
10. HOOGSTRAAL H., 1979, — The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J. Med. Entomol.* 15 (4), 307-417.
11. LIDIN A., 1898, — Morbidité et mortalité à Madagascar en 1897: statistique médicale. *Arch. Hyg. Med. Col.*, 1, 470-524.
12. MATHIOT C., CLERC Y., RODHAIN F., DIGOUTTE J.P. & COULANGES P., 1984, Le virus West Nile et Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 51, 1, 113-123.
13. MATHIOT C., RIBOT J.J., CLERC Y., COULANGES P. & RASOLOFONIRINA N., 1984, — Fièvre de la Vallée du Rift et virus Zinga: un arbovirus pathogène pour l'homme et l'animal, nouveau pour Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 51, 1, 125-134.
14. MONATH T.P. Lassa fever: review of epidemiology and epizootiology. *Bull. WHO*, 1975, 52 (4-6), 577-592.
15. O.M.S., 1983, — La Fièvre hémorragique avec syndrome néphrotique: mémorandum d'une réunion de l'OMS. *Bull. de l'Org. Mond. Santé* 61 (5): 787-794.
16. O.M.S., 1985, — Fièvres hémorragiques virales, rapport d'un comité d'experts de l'OMS, Org. Mond. Santé, Genève, Rapport technique, 721.