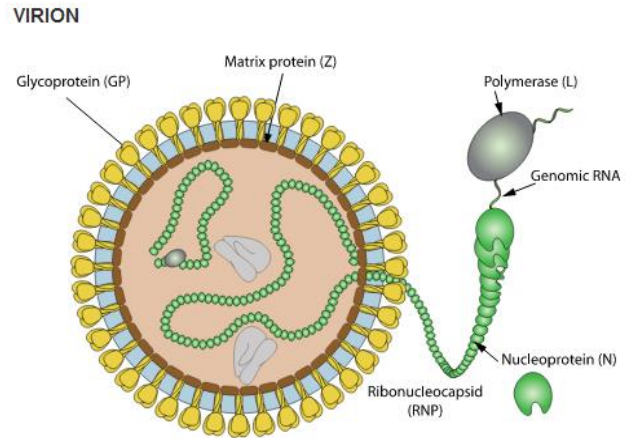


Fièvre de Lassa

Pathogène :

La fièvre de Lassa est causée par un Mammarrénavirus dit de « l'Ancien Monde » (LASV). C'est un virus du groupe V de la classification de Baltimore, enveloppé, bisegmenté en segments d'ARN de sens négatifs. Le segment L (« large ») codant pour l'ARN polymérase et la protéine de matrice Z, tandis que le segment S (« small ») codant pour la protéine de la nucléocapside (N) et la glycoprotéine de surface (GP).

Certains Mammarrénavirus sont des agents du groupe à risque 4 (classification MOT-arrêté du 26 avril 2023 article L. 5139-1 du code de la santé publique).

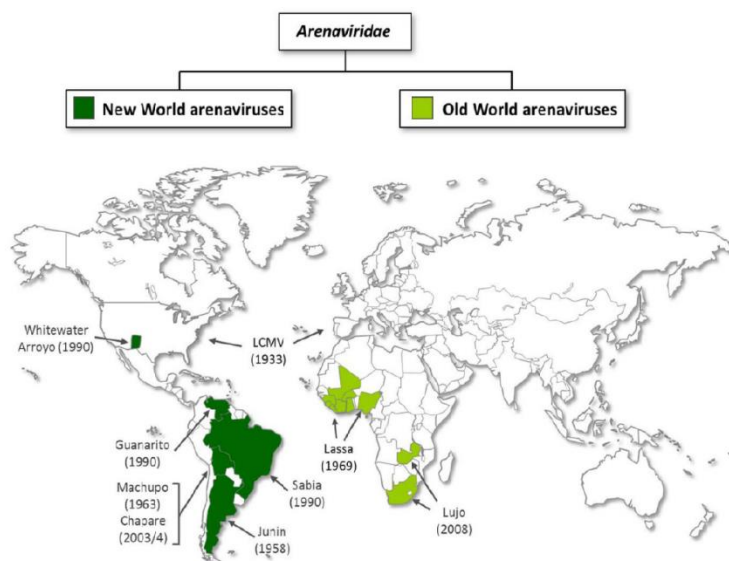


Enveloped, spherical. Diameter from 60 to 300 nm.

Source : *Viral zone, mammaviridae*

LASV appartient au genre des *Mammarrénavirus*, qui comprend une quarantaine d'espèces. Celles considérées comme pathogènes pour les humains peuvent être séparées en 2 principaux groupes :

- les Mammarrénavirus de l'Ancien Monde (AAM) qui comprend le LASV
- les Mammarrénavirus du Nouveau Monde (ANM), principalement le virus Machupo, le virus Guanarito, le virus Junin, le virus Sabia, le virus Chapare et le virus Whitewater Arroyo. Ils sont responsables de fièvres hémorragiques dans des zones géographiques particulières et restreintes et sont traités séparément.



Source : *Fehling et al, Viruses 2012*



Epidémiologie :

❖ Zone géographique :

La fièvre de Lassa sévit principalement en Afrique de l'Ouest. Elle est originaire probablement du Nigeria il y a plus de mille ans d'après les différentes techniques de biologie moléculaire. Le LASV s'est répandu dans les pays voisins d'Afrique de l'Ouest au cours des dernières centaines d'années.

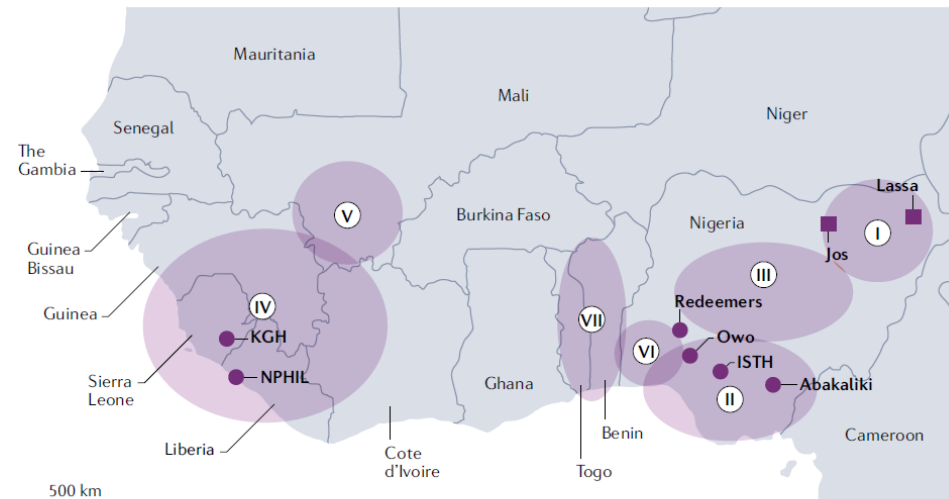


Fig. 1 | **Lassa fever endemic zone of West Africa.** The first described cases (squares) of Lassa fever were in the town of Lassa, Nigeria. The infected persons were transported to Jos. Seven lineages (I–VII) of Lassa virus (LASV) are present across West Africa. Important centres for Lassa fever research (circles) are located at the Kenema Government Hospital (KGH), the National Public Health Institute of Liberia (NPHIL), the Irrua Specialist Teaching Hospital (ISTH), Owo and Abakaliki. The African Center of Excellence for the Genetics of Infectious Diseases (ACEGID) is located at Redeemers University. The circles with Roman numerals I–VII represent the approximate ranges of the seven different LASV lineages.

source : Garry, R.F. *Nat Rev Microbiol* 2023

Plusieurs lignées distinctes sont présentes en Afrique de l'ouest :

- La première lignée du nord-est est désignée comme la lignée I. Cette lignée ne circule quasiment plus sur le continent.
- Les lignées II et III sont présentes dans les régions du sud et du centre, respectivement. La majorité des cas survenant au Nigeria sont en rapport avec ces lignées.

La lignée IV est présente en Sierra Leone, en Guinée et au Liberia. La propagation et la diversification du LASV semblent se poursuivre. En 2017, le Nigeria a signalé une incidence plus élevée de cas de fièvre de Lassa que précédemment. Cette tendance s'est poursuivie avec la présence annuelle de flambés épidémiques survenant de manière saisonnière, entre décembre et avril.. De nouvelles lignées de LASV, appelées lignées V, VI et VII, sont apparues au Mali, au Nigeria, au Bénin et au Togo.

La séroprévalence du LASV en Afrique de l'Ouest est importante, en particulier dans les régions forestières rurales du Nigeria et de la Sierra Leone (Fichet-Calvet et Rogers 2009 ; Monath 2019 ; Monath et al. 1974). Dans certaines communautés à haut risque, les taux de séroprévalence globale du LASV sont supérieurs à 30 % (Grant et al. 2023b). Une méta-analyse a suggéré un taux de séroprévalence global de 8,7 % en Afrique de l'Ouest (Kenmoe et al. 2020).

Par ailleurs la fièvre de Lassa est la première fièvre hémorragique virale d'importation dans le monde. Le travail de *Wolf T, et al dans journal of travel medicine 2020*, reprenait les cas recensés dans la littérature. De 1969 à 2019, 36 cas ont été importés (36 cas primaires et 2 cas secondaires), les cas venant principalement de Sierra Leone, Nigéria, et Libéria. La majorité des cas importés a été prise en charge au Royaume Uni, aux USA, en Allemagne et au Pays-Bas.



Figure 1. Flowchart for the search strategy and the selection of the results. The flowchart was reproduced according to PRISMA recommendations⁸

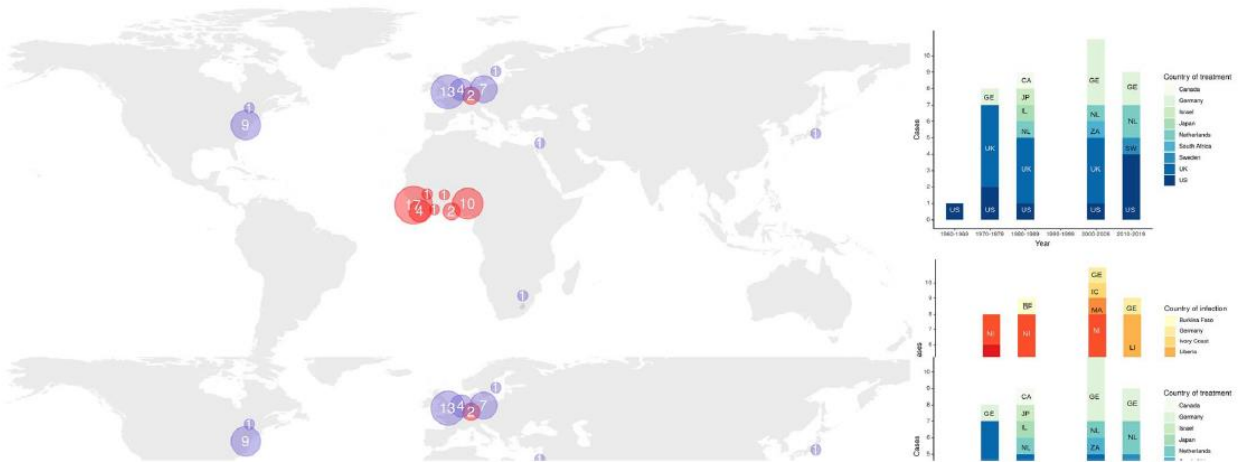


Figure 2. Map of the country of origin (red) and the country of treatment (blue) of 34 primary and 2 secondary cases of imported Lassa fever. The two cases in Germany were secondary cases (red) and were also treated in Germany (blue). Country codes are as follows: *BF* = Burkina Faso, *GE* = Germany, *IC* = Ivory Coast, *LI* = Liberia, *MA* = Mali, *NI* = Nigeria, *SL* = Sierra Leone, *TO* = Togo, *CA* = Canada, *IL* = Israel, *JP* = Japan, *NL* = Netherlands, *ZA* = South Africa, *SW* = Sweden, *UK* = United Kingdom, *USA* = United States of America

source : Wolf T, *Journal of Travel Medicine* 2020

❖ Hôte / Réservoir :

Le principal réservoir du virus est un rongeur commun en Afrique Sub-Saharienne et en Afrique Australe, le *Mastomys natalensis*. C'est un rongeur commensal vivant en zone péri-domestique des habitations humaines. Seuls les individus retrouvés en Afrique de l'Ouest semblent être porteurs du virus Lassa. Au Bénin et au Ghana, le virus Lassa a été également isolé chez des souris pygmées africaines. La prévalence du virus Lassa varie énormément au sein des populations de rongeurs, en fonction des régions et des saisons, elle est estimée à 50% dans les populations les plus âgées de rongeurs.

❖ Exposition-transmission :

La transmission zoonotique du virus du rongeur à l'Homme survient *via* l'ingestion d'aliments contaminés par les déjections du rongeur (urines, selles). La contamination s'effectue également par contact direct avec le rongeur.

La transmission peut survenir toute l'année mais il est noté en Afrique de l'Ouest une saisonnalité des épidémies de LASV avec une transmission soutenue en saison sèche. Cela peut s'expliquer par un contact plus étroit entre l'homme et le rongeur durant cette période, celui-ci cherchant une source de nourriture et d'eau dans les habitations humaines.

Une transmission interhumaine est aussi possible (à partir d'un sujet symptomatique) et a été documentée particulièrement en milieu de soins, en cas de contact avec les sécrétions et fluides de patients contaminé sans port d'EPI par les soignants. L'autre source classique de transmission interhumaine décrite est celle domestique sur les mêmes modalités que la transmission en milieu de soins. Celle-ci est décrite en zone endémique mais également en zone non endémique (transmission secondaire familiale au Royaume Uni en 2022). En complément, une transmission sexuelle est théoriquement possible puisque le virus a été isolé jusqu'à 1 an après l'infection dans le sperme de survivants à l'instar de ce qui est constaté pour le virus Ebola.

Les travaux de séquençage des souches virales montrent que la majorité des infections proviennent d'une transmission zoonotique. Il est ainsi estimé que seulement 20 % des cas sont causés



par des transmissions interhumaines, avec mise en évidence du rôle probable de super-spreaders sur ces cas de transmissions.

❖ Létalité

La létalité de la fièvre de Lassa est très variable suivant les lieux de prise en charge entre les pays mais également au sein même des pays touchés. Le principal facteur étant l'accès à des soins de supports et de médecine intensive. Néanmoins le taux de 1 à 2 % de létalité globale est fréquemment avancé dans la littérature. Cependant celui-ci est plutôt de 15-20 % chez les patients hospitalisés. Ainsi au Sierra Leone dans le centre de Kenema, la létalité était de 69 % tandis qu'elle oscillait au Nigéria entre 20-30 %. Le décès survient généralement entre le 10^e et le 14^e jours après le début des symptômes.

Les âges extrêmes sont plus à risque d'évolution vers le décès (personnes âgées, enfant < 5 ans). Des auteurs ont rapporté lors des épidémies au Nigéria un corrélat de sévérité fort entre l'âge > 45 ans et la mortalité (OR =16.3) de même que la survenue d'une Insuffisance rénale aigue (OR=15). La cytolysé hépatique et une charge virale élevée sont également associées à une issue défavorable de la maladie.

La grossesse est un facteur aggravant avec un risque de mortalité multiplié par 3 par rapport aux femmes non enceintes particulièrement au cours du 3^e trimestre.

❖ Agent du bioterrorisme

- le virus Lassa est un agent de classe A selon la classification CDC : <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>.
- En France, le virus appartient au groupe de risque 4 : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=tuNnGqgR_-_p1745uG4CgMKp3tk1JvEbwJeVjQ9v950=

❖ Clinique :

Classiquement, l'incubation dure entre 2 et 21 jours après l'exposition avec une moyenne à 10 jours. Par la suite les manifestations cliniques peuvent être très diverses. En effet après l'incubation, 80 % des patients n'auront qu'une forme pauci-symptomatique aspécifique (poly-arthralgies, myalgies, pharyngite, céphalées, fièvre, asthénie) durant en moyenne 8-10 jours, 20 % des patients présenteront secondairement une forme dite sévère nécessitant une hospitalisation. La forme sévère est également polymorphe sur le plan clinique avec des manifestations de type digestive (nausée, vomissements, diarrhée), céphalée, asthénie, œdème de la face, pétéchies, ecchymoses, insuffisance rénale aigue, œdème aigue du poumon, confusion et troubles de la vigilance.

On peut schématiser la forme classique de la maladie en trois phases :

Phase I : non spécifique, pauci ou asymptomatique, tableau pseudo-grippal avec fièvre, céphalées, une pharyngite, des myalgies et une asthénie. Des troubles digestifs à type de diarrhées aqueuses aspécifiques sont fréquemment observés.

Phase II : à partir de 4-7 jours d'évolution, apparaissent des signes hémorragiques muqueux dans 30-40 % des cas (épistaxis, hémorragies sous-conjonctivales, gingivorragies, hématurie microscopique, saignement génitaux, rectorragie). La présence d'œdème de la face et du cou, parfois à type d'anasarque, est très évocateur. Des signes neurologiques peuvent être observés à type de confusion, troubles de la vigilance, convulsions, 5 à 30 % des cas).

Phase III : elle caractérise les formes graves de la maladie, elle conduit à un décès entre la deuxième et la troisième semaine dans un tableau de défaillance multiviscérale (SDRA, insuffisance rénale) associé à une anasarque et parfois un choc hémodynamique.

Des séquelles à long terme, essentiellement neurosensorielles, chez les survivants peuvent être observées telles que l'hypoacousie ou la surdité. La perte d'audition ne semble pas être corrélée avec la gravité de la maladie. D'autres complications sont également observées comme des mouvements anormaux (tremblement, épilepsie, ataxie).



❖ Biologie

Les signes biologiques sont aspécifiques et similaires à ceux retrouvés dans d'autres fièvres hémorragiques virales.

On retrouve fréquemment une élévation des ASAT et ALAT, une élévation de la créatininémie et de l'urée associée à une protéinurie et une hypoalbuminémie. Une thrombopénie est également retrouvée associée à une lymphopénie et une monocytose aspécifique.

Ces marqueurs sont considérés comme pronostic si ASAT et ALAT > 3N et/ou si insuffisance rénale aiguë (KDIGO≥2).

❖ Diagnostic microbiologique :

- Le diagnostic virologique repose sur la réalisation d'une RT-PCR sur sérum ou plasma, après inactivation virale/lyse par le laboratoire de référence (CNR FHV à Lyon) après envoi sécurisé (cf. procédure pour l'envoi des échantillons au CNR). Les autres étiologies de fièvres hémorragiques virales dues à des virus du groupe à risque 4 sont également testées de manière systématique par le CNR.
- Les techniques sérologiques par méthode ELISA sont utilisées pour le diagnostic rétrospectif en dehors du contexte d'urgence ou de manière complémentaire à la RT-PCR si cette dernière est mise en œuvre plus de 10 jours après le début des symptômes.
- Les IgM apparaissent à partir de J5-J6 et les IgG à partir de J10 du début des symptômes. La sensibilité et la spécificité diffèrent selon les Kits utilisées et les cibles (NP, GP, protéine Z). Un retard voire une absence de séroconversion est observée chez des patients fortement immunodéprimés.
- L'isolement du virus sur culture cellulaire puis titrage est possible dans le cadre du diagnostic de la phase aiguë mais nécessite des manipulations en laboratoire P4 avec un rendu des résultats plusieurs jours après les prélèvements (7 jours). Cette technique n'est cependant pas utilisée en pratique courante du fait des limitations exposées précédemment.

Envoi des échantillons au CNR des fièvres hémorragiques virales :

- Autorisation préalable nécessaire du CNR
- Sang total prélevé sur un tube sec ou tube à gel ou tube EDTA ; acheminement à 4°C.
- Transport direct des prélèvements depuis le service clinique jusqu'au CNR par un transporteur agréé.
- Emballage et acheminement dans un Biotainer® : catégorie B de classe 6.2 **UN 2814** ce qui implique obligatoirement :

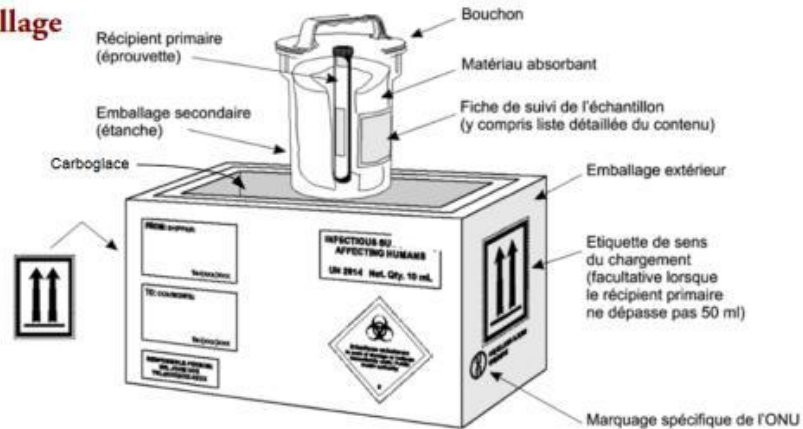
-Triple emballage réglementaire

-Transporteur agréé

-Déclaration de matières dangereuses

- Fiche de transport sur le site du CNR (*cf infra*)

Schéma d'un triple emballage (ONU 6.2)



NB en cas de LASV avérée il conviendra après accord auprès du CNR d'utiliser la norme catégorie A de classe 6.2 code **UN 2814**.

Prise en charge :

❖ **Classer les cas :**

Cas suspect / probable:

Patient (adulte ou enfant) présentant une fièvre (>38°C) de plus de 48 heures et de moins de 3 semaines malgré un traitement pour des infections courantes dans un contexte d'exposition à LASV (travailleur humanitaire en zone d'endémo/épidémie, séjour en zone d'endémie)

La suspicion est renforcée par la présence de certaines caractéristiques cliniques telles qu'une odynophagie, hyperhémie conjonctivale, myalgies, diarrhées, douleurs abdominales, œdème facial, saignements, perte d'audition, avortements spontanés.

Cas confirmé :

Cas suspect avec un résultat positif de la PCR du virus de Lassa en temps réel (ou sérologie IgM positive,)

❖ **Isolement du cas et Protection des professionnels de santé :**

En ce qui concerne les EPI/Mesures d'hygiène, elles sont superposables aux Précautions « renforcées REB » du HCSP-mars 2022 (comme pour les autres fièvres hémorragiques de type EBOLA, CCHF).

- ❖ Patient : isolement/hospitalisation en chambre individuelle, séparée du flux des patients de la structure de soins, hygiène des mains avec produit hydroalcoolique (SHA), port d'un masque chirurgical et pyjama à usage unique.

- ❖ Soignants :

Si forme non excrétoire (ne présentant pas de saignements, vomissements ou diarrhées) : précautions standard + précautions complémentaires de type « contact » et « air » : masque FFP2, surblouse imperméable à manches longues (type casaque chirurgicale imperméable), charlotte, port de deux paires de gants en nitrile, la première étant portée sous la manche de la casaque, l'autre au-dessus, lunettes couvrant largement les yeux, sur-chaussures étanches. L'utilisation d'une combinaison 4-B peut être envisagée,



éventuellement associée avec un tablier et des manchettes imperméables selon le type d'actes (Nursing, toilettes, pose de VVP/ VVC). En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage. Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage).

- Si forme excrétante (présentant des saignements, des vomissements ou des diarrhées) : masque FFP2 voir FFP3 (soins exposants comme intubation...), charlotte, port de lunettes largement couvrantes, port d'une combinaison de protection contre les agents infectieux de type 3B : combinaisons intégrales avec capuche intégrée (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206306>), port de deux paires de gants en nitrile, la première étant portée sous la manche de la combinaison, l'autre au-dessus. En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage. Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage »). Dans un contexte particulièrement exposant, le tablier peut être envisagé en complément d'une combinaison 3-B : son rôle est alors de limiter la contamination sur la zone d'ouverture de la combinaison afin de limiter le risque de contamination lors des étapes de déshabillage.
- ❖ Éviter la survenue d'accident d'exposition aux liquides biologiques : équipe médicale et paramédicale dédiée, entraînée, travail en binôme, médecins et infirmier(e)s seniors (pas d'étudiant au contact).
- ❖ Gestion des déchets de soins et effluents gélifiés : filière spécifique avec incinération.
- ❖ Identification précoce des personnes contact et co-exposés avec l'ARS pour les contacts communautaires et avec les hygiénistes pour les contacts en milieu de soins

Fiche explicative OMS 2015, comment s'habiller et se déshabiller :

file:///C:/Users/Simon/Downloads/WHO_HIS_SDS_2015.1_eng.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/150117/WHO_HIS_SDS_2015.3_eng.pdf;jsessionid=3E750CBFA114ABB34AE0C5374A956DBA?sequence=1

❖ **Alerter :**

Avertir le directeur de garde, le réanimateur de garde, l'équipes opérationnelle d'hygiène, le laboratoire, la pharmacie et la médecine du travail de l'établissement de soin. Transfert du patient en ESR régional des cas suspects puis **transfert en ESR national des cas probables ou confirmés.**

A noter dans le cadre de la médecine de ville :

Le patient suspect doit être isolé à distance des autres personnes au minimum à 1,5 mètres de distance et porter un masque chirurgical. Tout contact direct avec le patient sans tenue de protection appropriée et avant avis SAMU est à éviter. Le médecin applique avec un strict respect les précautions standard et les précautions complémentaires « contact » et « air » (mesures de protection renforcées REB). Le médecin appelle le SAMU-Centre 15 pour effectuer une évaluation en coopération avec le clinicien référent de l'ESR dont il dépend et du responsable du CNR FHV.





❖ Traitements curatifs :

Traitement symptomatique ou de support :

Comme pour les autres FHV, les soins de supports et les soins de médecine intensive représentent la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique.

La stratégie thérapeutique repose sur une correction des anomalies hydro-électrolytiques et une suppléance des défaillances d'organes. Ainsi le recours à la dialyse permet de suppléer la défaillance rénale fréquente dans les formes sévère et facteur de risque majeur de l'évolution vers le décès

Un traitement des co-infections bactériennes et/ou parasitaires est également indispensable.

Dans la mesure du possible la prise en charge des patients doit être effectuée, comme pour les autres pathogènes émergents, par des équipes médicales et paramédicales restreintes, dédiées, formées à la prise en charge de ces pathologies, dans des lieux dédiés afin de limiter les complications individuelles pour les patients et de limiter le risque de transmission nosocomiale.

Traitements antiviraux :

Ribavirine:

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine possédant une activité antivirale *in vitro* et *in vivo* pour un grand nombre de virus principalement les virus à ARN. Elle est utilisée principalement dans le traitement de l'hépatite C. Elle est historiquement recommandée dans le cadre des fièvres hémorragiques comme la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et de Lassa. Les données précliniques sur primate non humains, bien qu'anciennes, retrouvaient une bonne efficacité tant sur le plan virologique (réduction de la charge virale) que sur le plan clinique (réduction de la mortalité).

L'étude princeps de Mc Cormick *et al* (1986) réalisée au Sierra Leone, est la seule étude prospective permettant de tester/attester l'efficacité de la ribavirine pour le traitement de la fièvre de Lassa. Cependant, il existe de nombreux biais dans cette étude (pas de véritable randomisation, groupe comparateur historique, biais de classification des cas lors du diagnostic, ...) fragilisant ses résultats et des données récentes semblent remettre en question l'efficacité de la ribavirine. Une méta-analyse récente et des analyses rétrospectives d'ensembles de données préexistants suggèrent que la ribavirine réduit la mortalité chez les personnes présentant des taux élevés d'ALAT, mais qu'elle est potentiellement nocive chez celles qui n'ont pas de taux élevé d'ALAT (Eberhardt *et al.*, 2019 ; Salam *et al.*, 2021). Cette meta-analyse suggère une réduction de la mortalité chez les patients ayant reçu la ribavirine avec un OR= 0.13 [IC95% (0.04-0.40), I² 55%]. Enfin, une étude rétrospective de patients pédiatriques atteints de fièvre de Lassa en Sierra Leone n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de survie associé au traitement par ribavirine.

De plus, plusieurs publications suggèrent que l'administration de ribavirine dans les 6 premiers jours après l'apparition de la fièvre et dans des conditions de soins appropriées peut réduire la mortalité/létalité ? à 5% (Dahmane *et al.*, 2014 ; Jahrling *et al.*, 1984 ; McCormick *et al.*, 1986). Les données de travaux confirment que les avantages de la ribavirine dépendent de l'initiation du traitement au début de la maladie et prolongent la survie en réduisant la quantité de virus infectieux (Dahmane *et al.*, 2014 ; Jahrling *et al.*, 1980 ; Jahrling *et al.*) ces 2 phrases sont un peu redondantes il me semble

La Ribavirine reste néanmoins recommandée par le Nigeria Centre disease control (NCDC) selon les modalités présentées dans le tableau 1.



Tableau 1. Protocoles d'utilisation de la ribavirine selon le Nigeria Centre Disease Control

Régime de McCormick	Dose	Fréquence
Dose de charge à J0	33 mg/kg (dose max de 2.64 g)	Une seule prise
Jour 1-4	16 mg/kg (dose max 1.28 g)	toutes les 6 heures
Jour 5-10	8 mg/kg (dose max de 0.64g)	toutes les 8 heures

Regime d'Irrua	Dose	Fréquence
Dose de charge J1	100 mg/kg (dose max de 7g)	Séparé en en 2 doses : 1) 2/3 de la dose puis 2) 1/3 administré 8 heures plus tard
Jour 2-7	25 mg/kg	1 / fois par jour une seule dose
Jour 8-10	12,5 mg/kg	1 / fois par jour une seule dose

Les effets secondaires de la ribavirine sont nombreux et bien connus :

Effets secondaires, Toxicité, Précautions d'emplois :

Effets indésirables fréquents de la RIBAVIRINE : anémie hémolytique, neutropénie, frissons, céphalées, fatigue, insomnies, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, cytolyse, ictère

Contre-indications relatives : anémie sévère ou hémoglobinopathie, maladie coronarienne, insuffisance rénale, hépatopathie décompensée, grossesse et allaitement et hypersensibilité connue.

Génotoxicité, effets tératogènes et foetotoxicité : discussion au cas par cas en bénéfice risque chez une femme enceinte selon le pronostic vital de la patiente. Relations sexuelles protégées pendant une durée allant jusqu'à six mois après la fin du traitement (Homme et Femme)

Medicaments en cours d'évaluation :

- **Favipiravir :**

Parmi les médicaments utilisables le Favipiravir est celui dont le développement pré-clinique est le plus avancé. Il s'agit d'un analogue des purines inhibant l'activité de l'ARN polymérase causant l'arrêt de la transcription. Il s'est avéré efficace en prophylaxie post-exposition chez le macaque (Rosenke et al. 2018) et est en cours d'évaluation dans un essai de phase II-III au Nigeria pour le traitement curatif.

- **Anticorps monoclonaux :**

Des anticorps monoclonaux sont en cours de développement pour le traitement de la fièvre de Lassa. Il a été démontré qu'une combinaison de trois anticorps monoclonaux humains, connue sous le nom d'Arevirumab-3, permettait une diminution significative de la létalité, même lorsqu'elle était administrée jusqu'à 8 jours après l'infection, et les données suggèrent que deux cocktails d'anticorps monoclonaux humains sont également efficaces pour prévenir la létalité chez les primate non humain (Mire et al., 2017 ; Cross et al., 2019). Compte tenu de l'efficacité des anticorps monoclonaux humains pour le traitement de la FL chez les primates, il convient d'envisager leur utilisation pour traiter les patients



humains atteints de fièvre de lassa uniquement dans le cadre d'essais clinique ou de traitement compassionnel.

Plasma de convalescents :

Le principe du traitement est de donner du plasma d'un patient précédemment infecté qui s'est rétabli de l'infection à un patient ayant une infection active. Le plasma de convalescent a déjà été utilisé avec succès dans la fièvre hémorragique Argentine, maladie causée par le virus Junin, un Mammarenavirus comme le virus Lassa. Un essai clinique datant de 1984 réalisé par Frame et al. a porté sur 27 patients infectés par LASV au Nigeria. Quinze patients ont reçu du plasma convalescent dans les 10 premiers jours suivant l'apparition des symptômes. Simultanément, 12 patients ont reçu du plasma de convalescent 10 jours après l'apparition des symptômes. Tous les patients traités à J10 ou avant ont survécu, alors que seulement 75 % de ceux traités après J10 ont survécu. Outre l'ancienneté de ces données et le faible effectif, il est à noter que finalement cinq patients traités avant 10 jours étaient négatifs pour LASV, et seulement 10 étaient positifs pour le virus. Parmi les patients traités après 10 jours, un seul patient était négatif pour la fièvre de Lassa.

Vaccination :

Il n'existe pas pour l'heure de vaccin validé dans le cadre de la fièvre Lassa, plusieurs candidats vaccins sont en cours d'élaboration mais aucun n'a été validé en clinique à ce jour.

❖ **Prophylaxie post-exposition (PPE) :**

Certains auteurs ont proposé l'administration de ribavirine en cas de contact à haut risque avec un patient infecté par le virus Lassa. Le Nigeria Centre for Disease Control recommande quant à lui l'administration de la ribavirine orale dans cette situation. Il existe peu de données dans cette indication. Ces recommandations reposent sur une analogie avec l'efficacité de la ribavirine pour le traitement curatif de la fièvre de Lassa. De plus, des travaux récents portant sur des modèles rongeurs suggèrent que l'efficacité potentielle de la ribavirine reposerait davantage sur un effet cytoprotecteur que sur son activité antivirale sur le virus Lassa. Enfin, si tant est que la ribavirine possède une activité antivirale clinique chez l'individu infecté par le virus Lassa, les schémas posologiques recommandés chez l'homme, tant en prophylaxie post-exposition que pour le traitement curatif de la maladie, ne sont jusqu'ici étayés par très peu de données pharmacocinétique.

La prophylaxie ne doit pas être utilisée quand une seule exposition s'est produite pendant la période d'incubation ou durant la convalescence, après disparition de la fièvre car les patients contagieux sont ceux qui sont symptomatiques et la contagiosité augmente avec la gravité de la maladie.

La prophylaxie est recommandée uniquement pour les contacts à haut risque avec des cas confirmés, la posologie étant de 500 mg de ribavirine Per os toutes les 6 heures pendant 7 jours.

On définit comme suit les contacts à haut risque :

- les AES avec aiguille souillée d'un patient confirmés LASV
 - Contamination des muqueuses avec liquides biologiques d'un patient confirmés LASV
 - Réalisation des manœuvres de réanimation (intubation / ventilation, équipement de VVC) sans EPI ad hoc,
 - être resté dans la même pièce (plusieurs heures) d'un patient Lassa+ sans EPI ad hoc.
- Et ce d'autant plus que le patient est grave ou dans une forme sécrétante

La ribavirine n'est pour l'heure plus disponible en France que ce soit sous sa forme buvable, injectable et Per os. Il est possible d'obtenir de la Ribavirine PO 200 mg par importation auprès de Intsel Chimios au Royaume Unisc selon la procédure ci jointe : https://afef.asso.fr/article_actu/importation-ribavirine/



❖ CNR :

Centre National de Référence des Fièvres hémorragiques Virales : UBIVE, Laboratoire P4 Jean Mérieux –
Inserm, 21 avenue Tony Garnier 69365 LYON Cedex 7

Mr Sylvain BAIZE : 33 (0)4 37 28 24 43, +337 87 94 76 47

Mme Delphine PANNETIER : 33 (0)4 72 76 82 91

Secrétariat : 33 (0)4 37 28 24 40

Mail : cnr-fhv@pasteur.fr

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/fievres-hemorragiques-virales>

Alerte : ARS - Maladie à déclaration obligatoire : déclaration des cas possibles, probables et confirmés

Vous trouverez ci-dessous les documents téléchargeables :

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/fiche_cnr-fhv.pdf

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publique/les_cnr/fievres_hemorragiques_virales/cnr-fievres-hemorragiques-virales-procedure_p4.pdf

Liens utiles :

Recommandation de prise en charge des FHV NHS 2015 :

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/534002/Management_of_VHF_A.pdf

Recommandation de prise en charge des FHV du centre hospitalier Universitaire de Lausanne, 2015 :

https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/prevention/SMPH_W_DIR_00012.pdf

Recommandation de prise en charge des infections à LASV du NCDC (Nigeria Centre diseases control), 2018 : https://ncdc.gov.ng/themes/common/docs/protocols/92_1547068532.pdf

Bibliographie :

Garry RF. Lassa fever - the road ahead. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Feb;21(2):87-96. Doi:10.1038/s41579-022-00789-8. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097163; PMCID: PMC9466315.

Wolf T, Ellwanger R, Goetsch U, Wetzstein N, Gottschalk R. Fifty years of imported Lassa fever: A systematic review of primary and secondary cases. Vol. 27, *Journal of Travel Medicine.* Oxford University Press; 2020.

Asogun DA, Günther S, Akpede GO, Ihekweazu C, Zumla A. Lassa Fever: Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Management and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):933-951. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.002. PMID: 31668199.

Salam AP, Duvignaud A, Jaspard M, Malvy D, Carroll M, Tarning J, Olliaro PL, Horby PW. Ribavirin for treating Lassa fever: A systematic review of pre-clinical studies and implications for human dosing. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Mar 30;16(3):e0010289. doi: 10.1371/journal.pntd.0010289. PMID: 35353804; PMCID: PMC9000057.

Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, Gabillard D, Serra B, Abejegah C, le Gal C, Abidoye AT, Douthi M, Owhin S, Séri B, Vihundira JK, Bérerd-Camara M, Schaeffer J, Danet N, Augier A, Ogbaini-Emovon E, Salam AP, Ahmed LA, Duraffour S, Horby P, Günther S, Adedosu AN, Ayodeji OO, Anglaret X, Malvy D; LASCOPE study group. Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2021 Apr;9(4):e469-e478. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30518-0. PMID: 33740408; PMCID: PMC7970450.

V1. Décembre 2024



Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, Serra B, Abejegah C, Gabillard D, Doutchi M, Alabi JF, Adedokun MA, Akinpelu AO, Oyegunle OO, Etafo J, Dede AO, Onyechi MN, Ireneh MU, Gbenga-Ayeni O, Fadiminiyi KG, Ehigbor PI, Ouattara E, Levy-Marchal C, Karcher S, N'guessan-Koffi L, Ahyi I, Amani E, Diabaté M, Siloué B, Schaeffer J, Augier A, Ogbaini-Emovon E, Salam AP, Horby P, Ahmed LA, Günther S, Adedosu AN, Anglaret X, Ayodeji OO, Malvy D. Lassa fever clinical course and setting a standard of care for future randomized trials: A protocol for a cohort study of Lassa-infected patients in Nigeria (LASCOPE). *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;36:101557. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101557. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31978611.

jaspard M, Mulangu S, Juchet S, Serra B, Dicko I, Lang HJ, Baka BM, Komanda GM, Katsavara JM, Kabuni P, Mambu FM, Isnard M, Vanhecke C, Letord A, Dieye I, Patterson-Lomba O, Mbaya OT, Isekusu F, Mangala D, Biampata JL, Kitenge R, Kinda M, Anglaret X, Muyembe JJ, Kojan R, Ezzedine K, Malvy D. Development of the PREDs score to predict in-hospital mortality of patients with Ebola virus disease under advanced supportive care: Results from the EVISTA cohort in the Democratic Republic of the Congo. *EClinicalMedicine.* 2022 Oct 13;54:101699. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101699. PMID: 36263398; PMCID: PMC9574409.

Grant DS, Samuels RJ, Garry RF, Schieffelin JS. Lassa Fever Natural History and Clinical Management. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2023;440:165-192. doi: 10.1007/82_2023_263. PMID: 37106159.

McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, Elliott LH, Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986 Jan 2;314(1):20-6. doi: 10.1056/NEJM198601023140104. PMID: 3940312.

Alli A, Ortiz JF, Fabara SP, Patel A, Halan T. Management of Lassa Fever: A Current Update. *Cureus.* 2021 May 2;13(5):e14797. doi: 10.7759/cureus.14797. PMID: 34094756; PMCID: PMC8167379.

Cheng HY, French CE, Salam AP, Dawson S, McAleenan A, McGuinness LA, Savović J, Horby PW, Sterne JAC. Lack of Evidence for Ribavirin Treatment of Lassa Fever in Systematic Review of Published and Unpublished Studies¹. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug;28(8):1559-1568. doi: 10.3201/eid2808.211787. PMID: 35876478; PMCID: PMC9328902.

Vanessa N Raabe, Gerrit Kann, Bruce S Ribner, Andres Morales, Jay B Varkey, Aneesh K Mehta, G Marshall Lyon, Sharon Vanairsdale, Kelly Faber, Stephan Becker, Markus Eickmann, Thomas Strecker, Shelley Brown, Ketan Patel, Philipp De Leuw, Gundolf Schuettfort, Christoph Stephan, Holger Rabenau, John D Klena, Pierre E Rollin, Anita McElroy, Ute Ströher, Stuart Nichol, Colleen S Kraft, Timo Wolf, for the Emory Serious Communicable Diseases Unit, Favipiravir and Ribavirin Treatment of Epidemiologically Linked Cases of Lassa Fever, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 5, 1 September 2017, Pages 855–859, <https://doi.org/10.1093/cid/cix406>

John D. Frame, Glenn P. Verbrugge, R. G. Gill, Lilly Pinneo, The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 78, Issue 3, 1984, Pages 319–324, [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(84\)90107-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(84)90107-X)

Thielebein A, Ighodalo Y, Taju A, Olorok T, Omiunu R, Esumeh R, Ebhodaghe P, Ekanem A, Igenegbale G, Giwa R, Renevey A, Hinzmann J, Müller J, Pallasch E, Pahlmann M, Guedj J, Nwaturor J, Femi Babatunde O, Adomeh DI, Asogun D, Akpede N, Okogbenin S, Günther S, Oestereich L, Duraffour S, Ogbaini-Emovon E. Virus persistence after recovery from acute Lassa fever in Nigeria: a 2-year interim analysis of a prospective longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2022 Jan;3(1):e32-e40. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00178-6. Epub 2021 Nov 8. PMID: 35544114.