

Fièvre de la vallée du Rift: propagation et méthodes de lutte*

R. E. SHOPE,¹ C. J. PETERS,² & F. G. DAVIES³

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) est principalement une maladie des ovins, des bovins et d'autres animaux domestiques ainsi que de l'homme; on pensait qu'elle était relativement bénigne chez ce dernier, et cela jusqu'en 1977, année où elle s'est propagée à l'Égypte. Dans ce pays, elle a provoqué des pertes énormes d'ovins et de bovins ainsi que des milliers de cas humains avec près de 600 décès signalés. Si l'on sait que les moustiques transmettent le virus FVR au cours d'épizooties et d'épidémies, on ne connaît pas les réservoirs et la manière dont le virus se maintient entre les épizooties. Celles-ci se reconnaissent par un ensemble d'observations: avortements et morts néonatales parmi les ovins et les bovins à des moments où les moustiques sont abondants, accompagnés par des cas de fièvre chez l'homme, fièvre compliquée chez une minorité de malades par des manifestations hémorragiques, une encéphalite et une rétinite avec cécité. La vaccination du bétail au moyen des vaccins tués ou vivants atténués disponibles devrait empêcher la transmission tant aux humains qu'aux animaux. Si la mise en quarantaine systématique des animaux n'est pas considérée comme une mesure réalisable, il convient d'en restreindre les mouvements lorsqu'une épizootie est en cours. Comme il est possible que la fièvre de la vallée du Rift déborde de l'Afrique dans l'avenir, il est recommandé d'exercer une surveillance sérologique sur l'homme et les animaux dans les pays potentiellement réceptifs du Bassin de la Méditerranée et de l'Asie du Sud-Ouest afin de réunir des données de référence et de familiariser le personnel avec les méthodes de diagnostic de la FVR.

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) a été découverte au Kenya en 1931 par Daubney et al.^a qui ont donné une description classique de la maladie chez l'homme et les animaux domestiques, de l'isolement du virus, de la transmission expérimentale de la FVR, ainsi que de son anatomie pathologique chez le mouton et les animaux de laboratoire. Jusqu'en 1977, la maladie ne frappait l'homme et les animaux domestiques que dans les parties de l'Afrique situées au sud du Sahara, provoquant des épizooties en Afrique du Sud, au Kenya, en Ouganda, en République-Unie de Tanzanie, en Rhodésie du Sud (Zimbabwe), au Soudan et en Zambie. Le virus semble être présent dans d'autres pays de cette partie de l'Afrique tels que Mali et Nigéria en Afrique occidentale, Congo en Afrique centrale, ainsi que Botswana et Mozambique dans le sud-est de l'Afrique, ce qui a été démontré par l'isolement du virus à partir de sujets humains ou par la présence d'anticorps chez l'homme, mais il n'a pas été signalé d'épizooties.

Au cours de la période comprise entre la découverte de la maladie et le début des années 1970, il devint évident que la FVR se maintenait dans la forêt sous une forme enzootique et que les épizooties spectaculaires qui frappaient les animaux domestiques étaient la

* L'article original en anglais a été publié dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 60: 299-304 (1982).

¹ Director, Yale Arbovirus Research Unit, Box 3333, New Haven, CT 06510, Etats-Unis d'Amérique.

² US Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, MD 21701, Etats-Unis d'Amérique.

³ Ministry of Agriculture, Veterinary Research Laboratory, P.O. Kabete, Kenya.

^a DAUBNEY, R. ET AL. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: An undescribed disease of sheep, cattle and man from East Africa. *Journal of pathology and bacteriology*, 34: 545-579 (1931).

conséquence d'un concours de circonstances particulier: a) grands nombres de races européennes sensibles d'ovins ou de bovins, b) densités élevées d'arthropodes, et c) émergence du virus à partir d'un cycle d'entretien mal connu.

Toutefois les événements de la dernière décennie ont radicalement modifié notre idée de la FVR, du fait à la fois d'une meilleure connaissance virologique et de l'expérience acquise au cours d'une vaste épidémie qui s'est produite en Egypte en 1977. Il apparaît maintenant que la FVR peut provoquer une maladie humaine grave et même mortelle, et qu'elle est capable de se propager à des zones situées en dehors de son aire de répartition antérieure, à savoir la partie de l'Afrique située au sud du Sahara. Des vaccins raisonnablement efficaces ont été mis au point et l'on comprend un peu mieux l'écologie de la FVR, ses relations avec les vecteurs, sa pathogénie et l'infectivité par les aérosols. Les connaissances actuelles concernant la maladie et les méthodes destinées à la combattre ont été récemment résumées dans une publication de l'OMS.^b Le présent article est publié dans l'espoir que, si la FVR s'étend à de nouvelles régions, une vigilance accrue permettra de la diagnostiquer et de la combattre plus rapidement.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Cliniquement, dans la très grande majorité des cas, la FVR chez l'homme ne diffère pas de plusieurs autres maladies fébriles à début brusque, avec myalgie sévère, céphalée, douleur rétro-orbitaire et anorexie. Lorsque des cas se présentent en grand nombre et que les trois complications—hémorragie, encéphalite et cécité—se manifestent, cela est très évocateur de la FVR. Le diagnostic chez l'homme est facilité s'il y a concurremment une maladie épizootique parmi les ovins et les bovins. Chez ces animaux adultes, la mortalité peut être de 10 à 30%. Les avortements chez les animaux gravides et la mortalité chez les nouveau-nés approchent de 100%. Les brebis et les vaches qui survivent à l'avortement présentent souvent une infécondité et une perte de production. Les caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la FVR ont été bien décrits en 1931 par Daubney et al., et des études d'ensemble ont été publiées par Weiss,^c et Peters & Meegan.^d

L'importante masse de renseignements fondamentaux qui s'est accumulée au cours des cinquante dernières années indique que la FVR est transmise par des vecteurs et qu'au moins 26 espèces d'arthropodes, surtout des moustiques mais également des *Culicoides*, ont été trouvées infectées ou peuvent l'être. Les études expérimentales ont clairement démontré l'infectivité élevée de la FVR par les aérosols. La transmission du virus de la FVR par des aérosols formés à partir de sang ou d'autres liquides biologiques est responsable des infections fréquentes des virologistes, vétérinaires et travailleurs des abattoirs.

PROPAGATION À L'ÉGYPTE EN 1977

En 1977, la FVR s'est propagée au territoire vierge qu'était l'Egypte, causant des flambées explosives qui frappaient l'homme et les animaux domestiques. Au cours de

^b *La fièvre de la vallée du Rift: un problème naissant pour l'homme et l'animal*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1982 (OMS, Publication offset N° 63).

^c WEISS, K. E. Rift Valley fever—A review. *Bulletin of epizootic diseases of Africa*, 5: 431-458 (1957).

^d PETERS, C. J. & MEEGAN, J. M. Rift Valley fever. In: Beran, G. W., ed., *Viral zoonoses*, Boca Raton, Florida, CRC Press, vol. 1, 1981, pp. 403-420.

cette année, les autorités de la santé publique d'Égypte ont constaté une maladie fébrile grave chez des habitants des Gouvernorats de Gizeh, Qalyubia et Sharqiya.^{e, f} Il y a eu plusieurs milliers de cas dont la majorité a complètement guéri, mais 600 malades au moins sont morts avec des symptômes de fièvre hémorragique associée à une hépatite aiguë. D'autres ont présenté une encéphalite qui habituellement n'était pas mortelle, et d'autres encore ont eu recours au médecin en raison d'une cécité secondaire à une vascularite rétinienne.

A quoi a donc été due la propagation explosive de la FVR en Égypte? Le virus est-il devenu enzootique dans ce pays? Quels sont les tableaux typiques de la maladie chez l'homme et les animaux? Le virus est-il devenu plus virulent pour l'homme au cours des récentes épidémies? Comment le virus persiste-t-il et quel en est le réservoir? Quelles conditions favorisent les épizooties et les épidémies? La maladie connaîtra-t-elle une nouvelle expansion et où? Quelles mesures doivent prendre les autres pays pour se protéger contre l'importation? La quarantaine est-elle efficace? Y a-t-il des vaccins disponibles pour l'homme et les animaux et comment doivent-ils être utilisés? Quelles épreuves sont disponibles pour le diagnostic? Des réponses complètes ou partielles à certaines de ces questions seront données dans les sections ci-après du présent article. Pour d'autres, on en est encore au stade des hypothèses et il faut espérer que la poursuite des recherches permettra de découvrir les réponses.

LEÇONS À TIRER DE L'ÉPIDÉMIE ÉGYPTIENNE

Les connaissances acquises à l'occasion de l'épidémie d'Égypte doivent être analysées afin de permettre de prévenir une nouvelle extension de la FVR, ou tout au moins pour éviter que les autorités de la santé publique ne soient prises au dépourvu.

En Égypte, la maladie a fait suite à une épidémie qui s'était produite en 1976 au Soudan^g et l'on a émis l'hypothèse que le virus avait été transporté par des arthropodes, par l'homme ou par des animaux domestiques à Assouan et enfin jusqu'au delta du Nil. Les conditions écologiques ont changé dans le Gouvernorat d'Assouan après la construction du barrage et il est possible que les populations modifiées d'arthropodes et de vertébrés soient devenues réceptives à la transmission de la FVR.

Le virus peut s'être établi à l'état enzootique à Assouan soit avant l'épidémie égyptienne, soit à la suite de celle-ci. Des foyers enzootiques peuvent également exister ailleurs en Égypte, et les chercheurs égyptiens en santé publique et en médecine vétérinaire étudient activement cette possibilité. Les planificateurs de nouveaux réseaux d'irrigation et de barrages en Afrique subsaharienne, en Afrique du Nord, et en Asie du Sud-Ouest doivent prendre note de l'expérience égyptienne et envisager la possibilité d'une nouvelle extension de la FVR.

Cette maladie ne peut être reconnue précocement que s'il existe un indice de suspicion élevé. L'association de nombreux avortements chez les ovins et les bovins, de la mort de certains animaux avec nécrose aiguë du foie, et d'une maladie fébrile chez les humains devrait alerter les autorités vétérinaires et les fonctionnaires de la santé publique et leur faire rechercher la présence de la fièvre de la vallée du Rift. Des épidémies chez des

^e IMAM, I. Z. E. ET AL. An epidemic of Rift Valley fever in Egypt. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 57: 437-439 (1979).

^f MEEGAN, J. M. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 1. Description of the epizootic and virological studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73: 618-623 (1979).

^g EISA, M. ET AL. An outbreak of Rift Valley fever in Sudan—1976. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 74: 417-419.

personnes s'occupant des animaux, des bouchers et des vétérinaires, ont une importance particulière, comme toute maladie associée à une fièvre hémorragique, à une encéphalite ou à une cécité chez une petite proportion de sujets. Plusieurs raisons expliquent pourquoi cette combinaison de circonstances n'a pas été reconnue plus tôt en Egypte: il n'y avait pas de précédent à une telle propagation de la FVR, les symptômes et signes diagnostiques n'étaient pas largement connus (si bien que les autorités de la santé et les autorités vétérinaires n'ont pas envisagé la FVR dans le diagnostic différentiel) et les avortements étaient déjà fréquents auparavant parmi le bétail. Nous savons maintenant que la FVR peut être introduite dans des zones antérieurement indemnes et d'autres pays potentiellement réceptifs doivent être vigilants. Il est d'importance capitale que soient établies une coopération et une bonne communication entre les travailleurs des services vétérinaires et de la santé publique, parce que la maladie peut être diagnostiquée d'après les avortements chez les ovins et les bovins avant qu'elle n'infecte les humains.

La surveillance au moyen de l'isolement du virus et d'épreuves sérologiques peut permettre de poser le diagnostic de FVR assez rapidement. En Egypte, en 1977, le virus a été isolé chez des souriceaux par inoculation intracrânienne de sérums humains de phase aiguë. Les souris et les hamsters adultes, les agneaux et la plupart des cultures cellulaires peuvent également être utilisés pour l'isolement primaire du virus. Dans ce cas, les laboratoires de santé publique et les laboratoires vétérinaires égyptiens ont également été en mesure d'éprouver des stocks de sérums d'homme et d'animaux domestiques recueillis avant l'épidémie et de démontrer que la FVR n'avait pas été active en Egypte pendant plusieurs décennies au moins.

Les autres pays potentiellement réceptifs à la FVR, et particulièrement ceux des régions de la Méditerranée et de l'Asie du Sud-Ouest, feraient bien de penser à recueillir des sérums dès maintenant et de les éprouver en présence d'antigène de FVR pour établir l'absence d'anticorps anti-FVR et familiariser le personnel avec les techniques de diagnostic de ce virus. L'OMS prévoit de fournir un antigène FVR inactivé pour les épreuves de fixation du complément (FC), d'inhibition de l'hémagglutination (IH), et de diffusion en gel de gélose (DGG). L'épreuve IH semble actuellement la plus appropriée à des fins diagnostiques. Elle est sensible, déjà utilisée comme épreuve classique dans de nombreux laboratoires, n'exige pas un matériel coûteux et mesure une réponse en anticorps persistant relativement longtemps. Parfois, des infections par des virus apparentés du groupe des fièvres à phlébotomes peuvent susciter des anticorps donnant des réactions croisées avec des antigènes FVR dans l'épreuve IH. D'autres épreuves, telles que FC, DGG, immunofluorescence, ELISA et neutralisation sont précieuses dans certaines conditions. Les centres OMS de référence et de recherche pour les arbovirus sont prêts à fournir des avis et des renseignements ainsi qu'à recevoir des spécimens pour confirmation du diagnostic de FVR par recherche des anticorps et isolement du virus.

POSSIBILITÉ DE L'EXTENSION DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT À PARTIR DE L'AFRIQUE

Le mécanisme précis par lequel la FVR a été introduite en Egypte en 1977 n'est pas connu. C'est pourquoi les prédictions concernant une propagation ultérieure ne peuvent être qu'hypothétiques. Le virus de la FVR pourrait être transporté par des personnes ou des animaux domestiques virémiques. Il pourrait également être propagé par des arthropodes vecteurs infectés transportés par des avions ou par les vents dans la zone de convergence intertropicale; ce sont des courants ascendants qui, à certaines saisons, sont

capables de transporter des moustiques sur des centaines de kilomètres.^h Si une extension se produit, les régions réceptives du Bassin de la Méditerranée ou de l'Asie du Sud-Ouest sembleraient exposées au risque maximal. Pour qu'une région soit réceptive, elle doit posséder une abondance de vecteurs et une concentration élevée d'animaux domestiques pour amplifier le cycle de transmission. On peut concevoir que les pèlerins, les réfugiés, d'autres voyageurs et leurs animaux domestiques puissent propager la FVR, mais les populations humaines des secteurs désertiques où les conditions écologiques de la réceptivité font défaut auraient peu de chances de permettre un cycle de transmission. Les vallées des principales rivières, et particulièrement celles qui comportent de vastes zones irriguées, semblent être les lieux les plus probables des futures épizooties de FVR.

PRÉVENTION D'UNE NOUVELLE EXTENSION

La propagation de la FVR peut probablement être empêchée par la vaccination des ovins et des bovins. En Israël, ces animaux ont été vaccinés avec du vaccin anti-FVR tué pendant une campagne à l'échelle nationale en 1978. De plus, des mesures de quarantaine ont été appliquées pendant un certain temps au bétail importé et, actuellement, Israël est indemne de FVR. Cependant, il n'y a aucun moyen d'évaluer la valeur préventive de la vaccination.

Des vaccins tués destinés aux ovins et aux bovins ont été utilisés en Afrique du Sud depuis plusieurs années et sont maintenant produits et employés en Egypte. Un vaccin vivant, modifié, existe également pour usage vétérinaire. Ce vaccin a des inconvénients: chez un petit nombre de moutons, il provoque des avortements et il n'a pas été suffisamment étudié pour que soit déterminée la fréquence avec laquelle il fait retour à la virulence. Son utilisation n'est pas donc pas recommandée dans des zones qui sont actuellement indemnes de FVR, car, si un retour à la virulence devait se produire, cela pourrait être le début d'un cycle de transmission. Cependant, du fait qu'il est peu coûteux et facile à produire en grandes quantités, ce vaccin a joué un rôle majeur en permettant de limiter des épizooties dans des pays tels que le Kenya et l'Afrique du Sud. L'OMS prendra des dispositions pour stocker ce vaccin vétérinaire atténué afin qu'il puisse servir comme mesure d'urgence au cas où surviendrait une autre grande flambée de FVR.

La transmission interhumaine de la FVR ne se produit pas normalement. Cependant, le sang de la phase aiguë de même que les tissus des ovins et des bovins infectés sont hautement infectants. C'est pourquoi il est recommandé de vacciner les travailleurs de laboratoire et les vétérinaires exposés à l'aide d'un vaccin obtenu en culture cellulaire et inactivé par le formol, qui a été récemment mis au point et produit aux Etats-Unis d'Amérique. La fabrication de ce vaccin est coûteuse et il n'en existe qu'un approvisionnement limité, ce qui exclut son utilisation chez des touristes ou d'autres personnes qui ne sont pas exposées à un risque élevé.

Dans la plupart des conditions, la mise en quarantaine des animaux a peu de chances d'être une mesure de lutte efficace contre la FVR. L'application de la quarantaine est difficile dans les pays d'Afrique du Nord et de l'Est et cette méthode est coûteuse. Cependant, les mouvements d'animaux à partir de zones où une épizootie de FVR est en cours doivent être restreints. On laissera les animaux malades mourir ou guérir. En aucun cas ils ne doivent être abattus en raison du risque d'infection pour l'opérateur, lié à l'exposition à du sang infectant et d'autres liquides biologiques transformés en aérosols.

^h SELLERS, R. F. Weather, host and vector—their interplay in the spread of insect-borne animal virus diseases. *Journal of hygiene*, 85: 65-102 (1980).

QUESTIONS SANS RÉPONSE ET OBSERVATIONS TIRÉES DE RECHERCHES RÉCENTESⁱ

Le réservoir de la FVR est encore inconnu. En Afrique du Sud et de l'Est, on pense que le cycle naturel du virus s'effectue dans des forêts ou dans des herbages couverts d'arbustes, humides et recevant des précipitations relativement importantes, situés généralement entre les isothermes 15 °C et 20 °C. L'infection s'étend tous les 5 à 15 ans dans des zones où paît du bétail, pendant des périodes où il y a de fortes précipitations et une abondance d'arthropodes. Ces zones épizootiques sont limitées par les conditions écologiques et la présence de bétail sensible; l'activité du virus persiste pendant seulement un ou deux ans avant de disparaître. Les épreuves sérologiques effectuées sur des singes, des oiseaux, des amphibiens, des reptiles et des ruminants sauvages n'ont pas permis de déceler un rôle quelconque de ces animaux dans le ou les cycles de maintien du virus. Les ruminants domestiques n'y interviennent que faiblement au cours des périodes inter-épizootiques.

La poursuite des recherches en vue de comprendre le cycle de persistance naturelle de la FVR, de même que pour mieux connaître les vecteurs enzootiques et épizootiques, reste hautement prioritaire. Certains progrès ont été faits; on a ainsi découvert la maladie dans des pays qui ne sont pas souvent cités dans la littérature historique. Il y a eu des épizooties parmi le bétail en République-Unie de Tanzanie et en Zambie et on a observé des signes sérologiques d'infection dans presque toute l'Afrique, et peut-être même dans la zone sahélienne du Sénégal, ce qui indique que le virus de la FVR existe probablement (bien que focalement) dans la plupart si ce n'est dans tous les pays d'Afrique au sud du Sahara.

Élément plus positif, des progrès rapides ont été faits en ce qui concerne la classification sérologique et la biochimie de la FVR. Son virus ne comporte qu'un unique sérotype, apparenté à des virus du sérogroupe des fièvres à phlébotomes,^j ce qui est important au point de vue du diagnostic, car les anticorps à l'égard de ces virus peuvent être pris à tort pour l'anticorps anti-FVR et faire poser un diagnostic erroné de FVR. Les réactions croisées sont surtout marquées dans les épreuves d'immunofluorescence et IH. En revanche, l'épreuve de neutralisation a une bonne spécificité et doit être utilisée pour confirmer tout sérodiagnostic douteux.

Les virus faisant partie du sérogroupe des fièvres à phlébotomes ont des propriétés morphologiques, morphogénétiques, physiques et biochimiques similaires. Il a été proposé d'inclure au moins 35 virus de ce type dans un nouveau genre *Phlebovirus* à l'intérieur de la famille des Bunyaviridae. Ces virus sont sphériques, d'un diamètre d'environ 95 nm, possèdent une enveloppe lipidique d'où font saillie des spicules glycoprotéïques. La particule a 3 nucléocapsides hélicoïdales constituées de protéine de la nucléocapside et 3 segments correspondants d'ARN monocaténaire. Chacun des segments est singulier et il devrait être possible de préparer des virus réassortis *in vitro* afin de produire de nouveaux génomes ayant une composition déterminée quant à l'ARN, ce qui serait peut-être le meilleur moyen pour obtenir un virus atténué. Ce virus hypothétique contiendrait le segment d'ARN de taille moyenne, qui code les glycoprotéïnes de surface, pour susciter l'anticorps neutralisant, et en même temps d'autres segments d'ARN altérés qui assureraient la perte de la virulence. Dans des études effectuées jusqu'ici sur le phlebovirus Punta Toro, il n'a été possible de constituer des virus réassortis qu'en utilisant des souches étroitement apparentées de Punta Toro. Ce type d'expérience n'a pas encore été

ⁱ Une grande partie des recherches récentes sur la FVR sont résumées dans Schwartz, I. A. et al., ed., *Rift Valley fever*, Bâle, S. Karger, 1981, 196 pp. (*Contributions to epidemiology and biostatistics*, vol. 3).

^j SHOPE, R. E. ET AL. Serological relation between Rift Valley fever virus and viruses of the Phlebotomus fever serogroup. *Lancet*, 1: 886-887 (1980).

effectué sur le virus de la FVR. On espère que des méthodes moléculaires complexes comme celle-ci ou d'autres permettront d'obtenir de meilleurs vaccins pour l'usage vétérinaire et médical.

Une des plus importantes observations faites au cours des dernières années a été la constatation de FVR mortelle chez l'homme. En 1975, une maladie hémorragique a été observée pour la première fois en Afrique du Sud et quatre décès ont été signalés. Puis en 1977, près de 600 cas de FVR hémorragique mortelle sont survenus en Egypte. Une encéphalite grave et même avec issue fatale a également été enregistrée après infection aiguë par la FVR chez l'homme. Il est possible que des malades soient morts de FVR avant 1975 sans que la cause de leur décès ait été diagnostiquée, mais on ne peut exclure la possibilité que les souches sud-africaines et égyptiennes aient possédé une virulence accrue. Les souches égyptiennes ont bien manifesté une virulence accrue pour les rats de laboratoire, mais par ailleurs elles ont révélé, dans des examens de laboratoire, des propriétés similaires à celles des isollements antérieurs et aucune cassure antigénique n'a été démontrée. On doit supposer que les futures épidémies de FVR continueront à entraîner des décès.

D'autres recherches importantes doivent porter sur la maladie humaine. On ne sait pas pourquoi certaines personnes présentent des formes graves de FVR, et il n'existe pas d'approches thérapeutiques valables autres qu'un simple traitement de soutien. D'après des observations faites sur des animaux de laboratoire, il semble que les inducteurs d'interféron, les médicaments antiviraux (ribavirine), ou un immunsérum pourraient être utiles.
