

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Fièvre de Lassa Actualités 2019

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 23/11/2019

www.medecinetropicale.com

1. Introduction

La Fièvre de Lassa répond à la définition des Fièvres Hémorragiques Virales (FHV) : maladies graves parfois associées à des hémorragies, qui peuvent être causées par différents virus.

Elle a été décrite au cours des années 1950 et le virus a été isolé en 1969. Elle toucherait chaque année de 100 000 à 300 000 personnes en Afrique de l'Ouest avec un taux de mortalité pouvant atteindre 15 %. C'est, avec la Maladie à Virus Ebola, la Fièvre Jaune et la Dengue hémorragique et une des FHV les plus meurtrières.

La Fièvre de Lassa est une FHV nosocomiale : ainsi, la flambée en 2004 en Sierra Leone a été due à l'administration parentérale de médicaments provenant de flacons multi-doses contaminés par le virus Lassa.

La Fièvre de Lassa est la seule FHV (avec la fièvre Crimée-Congo) qui bénéficie d'un traitement spécifique mais dont l'efficacité est très sujette à caution : la ribavirine.

2. Epidémiologie

Le virus Lassa (LASV) appartient au groupe des *arénavirus*, qui comporte 23 virus séparés en deux ensembles : les *arénavirus* du Nouveau Monde et les *arénavirus* de l'Ancien Monde. Le LASV appartient aux *arénavirus* de l'Ancien Monde qui sont trouvés en Afrique. Un autre *arénavirus*, le virus Lujo, a été responsable en 2009 d'une FHV en Zambie, alors que les autres *arénavirus* de l'Ancien Monde sont sans pathogénicité connue pour l'homme (sauf le virus de la Chorioméningite Lymphocytaire qui est de répartition mondiale). Le LASV est un virus à ARN.

Le LASV a été isolé en 1969 aux Etats-Unis, lors d'une épidémie d'infections nosocomiales, à partir d'une infirmière rapatriée de Lassa (Nigéria) à New York, elle-même contaminée à Lassa par une sage-femme décédée sur place.

La Fièvre de Lassa est endémique au Bénin, en Guinée, au Libéria, en Sierra Léone, au Nigeria et elle est sans doute présente dans d'autres pays : Mali, Burkina-Faso, Ghana, Côte d'Ivoire, Togo, tous pays situés entre le Nigeria et la Guinée.

La Fièvre de Lassa touche toutes les tranches d'âge et les deux sexes avec une prédominance féminine vraisemblablement due à des facteurs d'exposition. Les personnes les plus exposées sont les habitants des zones rurales où vivent des rongeurs. La Fièvre de Lassa est, en effet, une zoonose : ce sont des rongeurs du genre *Mastomys*, ou « rat à mamelles multiples », dont l'espèce *Mastomys natalensis*, qui sont les hôtes du LASV. Ces rongeurs très prolifiques dans les savanes vivent à proximité ou bien dans les habitations. Ils ne sont pas malades, mais excrètent le LASV dans leurs urines et leurs excréments. Ils se rapprochent encore plus de l'homme lors de la saison sèche en raison des brûlis qui le chassent des savanes, ce qui occasionne des flambées du nombre de cas.

Pendant 40 ans, il a été supposé que *Mastomys natalensis* était le seul hôte du LASV. Désormais, il existe des preuves que le LASV est également hébergé par d'autres espèces de rongeurs : la souris de bois africaine *Hylomyscus pamfi* au Nigeria, et la souris multimammate de Guinée *Mastomys erythroleucus* au Nigéria et en Guinée. Les souches de Lassa détectées chez *M. erythroleucus* appartiennent aux lignées III et IV. La souche provenant des amas de *H. pamfi* est proche de la lignée I (pour le gène S) et entre II et III (pour le gène L). La découverte de nouveaux hôtes rongeurs a des implications sur l'évolution du LASV et sa propagation dans de nouvelles zones en Afrique de l'Ouest.

Modes de transmission

La Fièvre de Lassa se transmet à l'homme par contact avec des aliments ou des articles ménagers contaminés par les urines ou des matières fécales des rongeurs. Il existe 4 souches différentes de virus dont trois circulent au Nigeria et une (la souche Josuah et variants) dans la ceinture de la fièvre de Lassa (Sierra Leone, Guinée, Liberia). Les souches du Nigeria seraient plus virulentes que la souche de la ceinture de la

fièvre de Lassa.

Le virus peut aussi infecter l'organisme par une coupure ou une plaie ou lorsque des rats infectés sont préparés comme repas qui sont vendus le long des routes. La transmission se fait d'homme à homme par contact direct avec le sang, l'urine, les excréments ou autres sécrétions organiques d'une personne contaminée. Le contact avec le virus peut aussi se produire par inhalation d'air contaminé par de fines particules en suspension qui contiennent des excréments. Le simple contact (y compris le contact corporel sans échange de fluides corporels) ne transmet pas le virus.

La transmission interhumaine s'observe au sein de la communauté et en milieu médical où le LASV peut être transmis par du matériel médical contaminé. La transmission peut se faire au niveau des laboratoires d'analyses. La transmission par voie sexuelle a été signalée. La Fièvre de Lassa est une maladie nosocomiale qui occasionne des décès de personnels soignants. Citons pour exemple en 2018, une vingtaine de soignants contaminés dans le sud du Nigeria, dont plusieurs décès.

Sensibilité aux désinfectants : Le virus est sensible à l'hypochlorite de sodium à 0,5 %, aux composés phénoliques, à l'acide acétique à 3 % (pH de 2,5), aux solvants de lipides et aux détergents comme le SDS, à la fixation au formaldéhyde et au paraformaldéhyde, à la fumigation au formaldéhyde et au β -propiolactone. En pratique dans les hôpitaux africains, c'est l'hypochlorite de sodium à 0,5 % qui est utilisé pour la désinfection des locaux, cadavres et vêtements et l'hypochlorite de sodium à 0,05 % pour la désinfection des mains.

Inactivation physique : Le virus de Lassa peut être inactivé en chauffant le sérum à 60 °C pendant une heure, par irradiation gamma (1,2 x 10⁶ rad à 1,27 x 10⁶ rad), par rayonnement UV, par stérilisation en autoclave, par incinération et/ou par ébullition.

Survie à l'extérieur de l'hôte : Le virus est stable à l'état d'aérosol, particulièrement lorsque l'humidité relative est faible (30 % HR). La demi-vie biologique à 24 °C et 32 °C varie entre 10,1 et 54,6 minutes.

Des cas exportés de Fièvre de Lassa sont rapportés en Europe et aux Etats-Unis, d'une part chez des travailleurs humanitaires infectés en milieu hospitalier (infection nosocomiale), d'autre part chez des touristes ou des militaires infectés lors de leur séjour en zone d'endémie (infection non nosocomiale). De plus, des cas secondaires peuvent survenir hors d'une zone d'endémie, après contact avec un patient souffrant de Fièvre de Lassa et rapatrié sanitaire avant que le diagnostic ait été porté.

Des flambées de Fièvre de Lassa sont notifiées chaque année.

- une épidémie a débuté au Nigeria en août 2015. Au 23 janvier 2016, 159 cas suspects de Fièvre de Lassa, avec 82 décès, ont été signalés. La Fièvre de Lassa a été confirmée par RT-PCR. Les examens ont été négatifs pour la Maladie à virus Ebola, la dengue et la fièvre jaune. Au 21 janvier, 2 504 contacts avaient été enregistrés et 1 942 sont encore suivis. Jusqu'à présent, aucun des contacts n'a donné un test positif pour la Fièvre de Lassa.

- une flambée est en cours au Bénin : elle a été détectée le 21 janvier 2016 chez des agents de santé qui avaient, le 3 janvier, dispensé des soins à un malade souffrant d'une fièvre hémorragique. Au 16 février, 71 cas (dont 6 confirmés) ont été signalés, dont 7 cas chez des agents de santé avec 2 décès. 318 contacts ont été identifiés, 292 surveillés. C'est la deuxième flambée de Fièvre de Lassa notifiée au Bénin. Cette épidémie survient suivant un schéma saisonnier connu, les pics annuels de Fièvre de Lassa survenant entre décembre et février.

- une épidémie a débuté dans le sud du Nigeria (Etats d'Ono, Edo, Ebony) au début de l'année 2018 avec quelques centaines de cas confirmés, une vingtaine de soignants contaminés, dont 4 décès.

3. Etude clinique

La durée d'incubation varie de 1 à 24 jours.

Dans 80 % des cas environ, l'infection humaine reste asymptomatique. Une infection sur 5 entraîne une atteinte sévère.

Dans les formes symptomatiques, le début est en général progressif avec de la fièvre, une asthénie, une sensation de malaise. Après quelques jours peuvent apparaître : céphalées, pharyngite (plaques d'exsudat blanc ou jaune peuvent apparaître sur les amygdales et se fondre en une pseudo-membrane), myalgies, douleurs thoraciques, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, toux, protéinurie, adénopathies, parfois une bradycardie. Au cours de la deuxième semaine, peuvent apparaître des douleurs abdominales et des vomissements incoercibles. Un gonflement du cou et un œdème conjonctival sont observés chez 10 à 30 % des patients. Dans les cas graves apparaissent un œdème de la face, un épanchement liquidien pulmonaire, des hémorragies (buccales, nasales, vaginales, digestives), une hypotension, toux, vertiges et acouphènes. Puis, à un stade tardif, on note un état de choc, des convulsions,

un coma. Un signe peut attirer l'attention : la surdité qui survient chez 25 % des malades. L'insuffisance rénale est présente chez environ 25 % des patients hospitalisés dont la moitié doivent être dialysés (P. Okokhere, Nigeria, 2018). Hors dialyse, environ 75 % des insuffisants rénaux décèdent vs. 50 % avec dialyse (P. Okokhere, Nigeria 2018). En cas d'atteinte du système nerveux central avec ou sans convulsions, le taux de décès avoisine 85 % (P. Okokhere, Nigeria 2018).

Les taux d'ASAT et d'ALAT augmentent tout comme les taux de CPK et de LDH. La sévérité de l'infection est en corrélation avec le degré de virémie, l'élévation d'ASAT et d'ALAT et avec de la fièvre. Chez les patients qui guérissent, la convalescence est longue, marquée par une asthénie persistante, une iridocyclite, une alopécie. La moitié d'entre eux vont recouvrer en partie l'ouïe au bout d'un à trois mois. La mortalité est en moyenne de 1 %, mais grimpe à 15 % chez les patients hospitalisés. Le décès survient en général 14 jours après les premiers symptômes. La FL est particulièrement grave au 3^{ème} trimestre de la grossesse ou dans le mois suivant l'accouchement, la mère décède ou perd son enfant dans plus de 80 % des cas.

4. Diagnostic

Il n'est guère possible cliniquement de distinguer la FL des autres fièvres hémorragiques virales, comme la Maladie à virus Ebola, la fièvre jaune, la dengue hémorragique, mais aussi de maladies non virales comme le paludisme, les shigelloses, la fièvre typhoïde, la leptospirose...

La méthode de choix pour le diagnostic est la détection du LASV par RT-PCR dans le sang ou dans d'autres liquides (LCR, urines). Les valeurs du Ct varient de 14 à 44 (Irrua, Nigeria 2018). Toutefois, à la différence de l'infection à virus Ebola, et en raison de la grande variabilité antigénique des souches de LASV, la corrélation entre valeurs du Ct et charges virales est moins fiable.

L'isolement viral peut être réalisé sur cellules Vero à partir du liquide biologique du malade (sérum, LCR, salive...) mais il s'agit d'une méthode longue, nécessitant un laboratoire de biosécurité du niveau 4.

La détection des IgM et des IgG anti-LASV par ELISA ou par immunofluorescence n'est aucunement fiable, car il existe une grande fantaisie dans l'apparition, l'ascension et la décroissance des anticorps (Source : Irrua, Nigeria février 2018).

Le diagnostic est rarement fait à un stade précoce, les symptômes de la Fièvre de Lassa n'ayant rien de spécifique et les soins étant payants et donc dissuasifs dans les pays d'endémie.

5. Traitement

Le diagnostic précoce de la FL est essentiel : il permet d'une part de mettre en place les mesures de quarantaine pour éviter les infections nosocomiales, d'autre part de mettre en route un traitement antiviral. Les soins de soutien dispensés rapidement : réhydratation et traitement symptomatique améliorent les chances de survie.

Un médicament antiviral, la ribavirine, est en effet actif dans la Fièvre de Lassa par voie orale ou par voie intraveineuse. Administré à un stade précoce, dans les 6 jours suivant la survenue des premiers symptômes, il diminuerait statistiquement le taux de mortalité chez les patients infectés.

5.1) Ribavirine : mode d'emploi, surveillance, contre-indications, effets secondaires¹

5.1.1) Traitement curatif

Diluer le nombre de flacons nécessaires pour atteindre la dose désirée (par exemple 26 flacons de 100 mg / 1 mL pour obtenir une seule dose de charge de 2 600 mg) avec 100 mL à 250 mL de solution de NaCl 0,9 % ou de glucose 5 %. La concentration finale de la solution ne doit pas dépasser 1 mg / mL. La solution reste stable pendant 4 h à 24 h à température ambiante et jusqu'à 3 jours au réfrigérateur (+ 4 ° C).

Perfuser la solution de ribavirine diluée pendant 15 à 30 minutes sur un cathéter veineux périphérique ou central (une perfusion plus courte peut entraîner des frissons et des frissons pendant quelques minutes).

Dose de charge de 33 mg / kg (dose maximale 2 600 mg), puis de 16 mg / kg toutes les 6 heures pendant 4 jours en commençant 6 heures après la dose de charge (dose maximale de 1 200 mg), puis 8 mg / kg toutes les 8 heures pendant 6 jours (dose maximale de 600 mg). Durée totale du traitement de 10 jours.

5.1.2) Traitement préventif post-exposition

Ribavirine orale (cp. 100 mg ou 200 mg).

¹ D'après D. Malvy, A. Duvignaud, M. Jaspard : INSERM 1219 – IDLIC (2018) & ALIMA

Sujets contacts avec très hauts ou hauts risques de contamination.

Dose de charge 35 mg/kg (dose maximum 2 600 mg), puis 15 mg/kg (dose maximum 1 000 mg) toutes les 8 heures à commencer 8 heures après la dose de charge. Durée totale : 10 jours.

L'efficacité de cette chimioprophylaxie n'est pas absolue car elle repose sur une étude très ancienne aux nombreux biais méthodologiques et ne portant que sur très peu de patients.

5.1.3) Surveillance, contre-indications, effets secondaires

Surveillance

- évaluation pré-thérapeutique : numération globulaire totale, créatinine, acide urique, bilirubine, tests de la fonction hépatique (transaminases), test de grossesse (β HCG).
- contrôle à J7 : NFS, bilirubine.

Contre-indications (à discuter en fonction de la gravité potentielle de la maladie)

- anémie sévère ou hémoglobinopathie.
- grossesse et allaitement.
- coronaropathie (en particulier en cas d'anémie concomitante cliniquement significative).
- insuffisance rénale.
- maladie hépatique décompensée.

Effets indésirables

- Cliniques : céphalée, myalgie, rigueurs (perfusion rapide), asthénie, anxiété, dépression, troubles du sommeil, goût métallique, sécheresse de la bouche, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, éruption cutanée, palpitations, tachycardie.
- Biologiques : anémie hémolytique réversible (risque croissant avec la durée du traitement), thrombocytose, hyperbilirubinémie, élévation de la lipase.

Grossesse et allaitement, contraception

En raison de la tératogénicité dose-dépendante dans les études animales, la ribavirine est classiquement contre-indiquée chez les femmes enceintes. Ceci est à peser avec la gravité potentielle de la fièvre de Lassa, la grossesse étant un facteur de mauvais pronostic. La contraception est recommandée après un traitement par ribavirine, pendant 4 mois chez la femme et 7 mois chez l'homme.

Idéalement, un test de grossesse devrait être effectué une fois par mois pendant la période à risque. En raison du manque de données concernant le passage de la ribavirine dans le lait maternel et de la toxicité potentielle pour le nourrisson, l'allaitement maternel doit être évité ou interrompu.

6. Prévention

A ce jour, aucun vaccin n'existe. Un candidat vaccin basé sur la plateforme vaccinale rougeole exprimant des antigènes de LASV, a récemment été sélectionné par le CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) pour entrer en phase clinique chez l'Homme d'ici la fin de l'année 2019.

La prévention de la Fièvre de Lassa passe par la promotion d'une bonne « hygiène communautaire » pour éviter que les rongeurs ne pénètrent dans les habitations, ce qui est pratiquement impossible. La nourriture doit être conservée dans des garde-mangers et la vaisselle débarrassée de tous les débris de nourriture afin de ne pas attirer les rongeurs. La viande de brousse ne devrait pas être consommée...

Les familles doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le sang et les liquides biologiques des malades. Le personnel médical qui s'occupe des cas présumés ou confirmés de Fièvre de Lassa doit, de même, éviter tout contact avec le sang ou les liquides biologiques des patients, ainsi qu'avec les surfaces ou les matériaux contaminés (vêtements, linge). Ils doivent porter aux moments des soins une protection du visage (masque chirurgical, lunette de protection), une blouse à manches longues, des gants, des bottes ou des sur-chaussures. Les personnels de laboratoire doivent aussi être protégés.

Références

- Baize S et al. Lassa virus infection of dendritic cells and macrophages is productive but fails to activate cells: *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172. 2861–2869
- Bausch DG et al. Review of the Literature and Proposed Guidelines for the Use of Oral Ribavirin as Postexposure Prophylaxis for Lassa Fever. *CID* 2010;51 (15 Dec 2011)
- Bowen Michael D et al. Genetic Diversity among Lassa Virus Strains. *Journal of Virology*, Aug. 2000, p.6992-7004, vol.74, No.15

- Branco LM et al, Emerging trends in Lassa fever: redefining the role of immunoglobulin M and inflammation in diagnosing acute infection. s.l. : Virology Journal, 2011, Vol. 8. 478.
- Cummins, David et al. Acute Sensorineural deafness in Lassa Fever, JAMA, 1990; 264, 2093-2096)
- Demby AH, J Chamberlain, DW Brown, CS Clegg. s.l. : Early diagnosis of Lassa fever by reverse transcription-PCR. The Journal of Clinical Microbiology, 1994, Vol. 32. 2898-2903.
- Fichet-Calvet E et al. Risk maps for Lassa fever in West Africa. E Fichet-Calvet, DJ Rogers. s.l.e : PLOS Neglected Tropical Diseases, 2009, Vol. 3. e388.
- Flatz L et al. T cell- dependence of Lassa fever pathogenesis. PLOS Pathog., 2010, Vol. 6. e1000836.
- Johnson KM et al. The clinical virology of Lassa fever in hospitalised patients. The Journal of Infectious Diseases, 1987, Vol. 155. 456-464.
- Mahanty S et al. The pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. The lancet infectious diseases, 2004, Vol. 4. 487-498.
- Mahanty S et al. Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. : J. Immunol., 2003, Vol. 170. 2797-2801.
- Mc Cormick Joseph et al, A case control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever, The Journal of infectious diseases, March 1987, Vol. 155, No. 3
- Pannetier D et al. Human dendritic cells infected with the non-pathogenic Mopeia virus induce stronger T-cell responses than with Lassa virus. J. Virol., 2011, Vol. 85. 8293-8306.
- Price ME et al. A prospective study of maternal and foetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. s.l. : British Medical Journal, 1988, Vol. 297. 584-587.
- Russier M et al. Immune responses and Lassa virus infection. : Viruses, 2012, Vol. 4. 2766-2785
- Schmitz et al. Monitoring of clinical and laboratory data in two cases. Van Herp, Michel, Expert opinion as by 10th of September 2013.
- Webb PA et al, Lassa Fever in children in Sierra Leone, West Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1986, Vol. 80, 577-582
- Wulff Herta et al, Indirect immunofluorescence for the diagnostic of Lassa fever infection, Bull. World Health Organ, Vol. 52, 1975
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, Elliott LH, Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. Engl J Med. 1986 Jan 2;314(1):20-6.
- Genetic Diversity among Lassa Virus Strains. Michael D Bowen, Pierre E. Rollin, Thomas G. Ksiazek, et al. Journal of Virology, Aug. 2000, p.6992-7004, vol.74, No.15
- Leparç-Goffart I., Emonet S-F. Le virus Lassa, état des lieux. Méd. Trop., 2011, 71, 541-545.
- Dahmane A, Van Griensven J, Van Herb M et coll. Constraints in the diagnostic and treatment of Lassa Fever and the effect on mortality in hospitalized children and women with obstetric conditions in a rural district. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014 ; 108 : 126-132.
- OMS. Fièvre de Lassa. Aide-mémoire n° 179. Mars 2015.
- Hidalgo J, Richards GA, Jiménez JIS, Baker T, Amin P. Viral hemorrhagic fever in the tropics: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. J Crit Care. 2017 Dec;42:366-372. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.006.
- Mateo M, Reynard S, Carnec X. et al. Vaccines inducing immunity to Lassa virus glycoprotein and nucleoprotein protect macaques after a single shot. Sci Transl Med. 2019 Oct 2;11(512). pii: eaaw3163. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3163.

Références sur la Fièvre de Lassa au Nigeria

- Buba Mlet al. Mortality Among Confirmed Lassa Fever Cases During the 2015-2016 Outbreak in Nigeria. Am J Public Health. 2018 Feb;108(2):262-264. doi: 10.2105/AJPH.2017.304186.
- Fatiregun AA, Isere EE. Epidemic preparedness and management: A guide on Lassa fever outbreak preparedness plan. Niger Med J. 2017 Jan-Feb;58(1):1-6. doi: 10.4103/0300-1652.218414. Review.
- Pigott DM et al. Local, national, and regional viral haemorrhagic fever pandemic potential in Africa: a multistage analysis. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2662-2672. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32092-5.
- Odigie EA et al. Comparative non-metric and morphometric analyses of rats at residential halls of the University of Benin campus, Nigeria. J Infect Public Health. 2017 Sep 26. pii: S1876-0341(17)30237-X. doi: 10.1016/j.jiph.2017.09.003.
- Agbonlahor DE et al. Prevalence of Lassa virus among rodents trapped in three South-South States of Nigeria. J Vector Borne Dis. 2017 Apr-Jun;54(2):146-150.
- Akhukemokhan OC et al. Prevalence of Lassa Virus Disease (LVD) in Nigerian children with fever or fever and convulsions in an endemic area. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 3;11(7):e0005711. doi: 10.1371/journal.pntd.0005711.
- Olowookere SA et al. Knowledge Attitude and Practices Toward Lassa Fever Control and Prevention Among Residents of Ile-Ife, Southwest Nigeria. Int Q Community Health Educ. 2017 Jan;37(2):107-112. doi: 10.1177/0272684X17701261.

- Okokhere PO et al. Aseptic Meningitis Caused by Lassa Virus: Case Series Report. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:1978461.
 - Isa SE et al. Postexposure prophylaxis for Lassa fever: Experience from a recent outbreak in Nigeria. *Niger Med J*. 2016 Jul-Aug;57(4):246-50. doi: 10.4103/0300-1652.188362.
 - Mofolorunsho KC. Outbreak of lassa fever in Nigeria: measures for prevention and control. *Pan Afr Med J*. 2016 Apr 20;23:210. doi: 10.11604/pamj.2016.23.210.8923.
 - Olayemi A et al. New Hosts of The Lassa Virus. *Sci Rep*. 2016 May 3;6:25280. doi: 10.1038/srep25280.
 - Bello OO et al. Lassa Fever in Pregnancy: Report of 2 Cases Seen at the University College Hospital, Ibadan. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:9673683. doi: 10.1155/2016/9673683.
 - Olayemi A et al. Arenavirus Diversity and Phylogeography of *Mastomys natalensis* Rodents, Nigeria. *Emerg Infect Dis*. 2016 Apr;22(4):694-7. doi: 10.3201/eid2204.150155.
 - Makinde OA. As Ebola winds down, Lassa Fever reemerges yet again in West Africa. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Feb 28;10(2):199-200. doi: 10.3855/jidc.8148.
 - Bonwitt J et al. Rat-atouille: A Mixed Method Study to Characterize Rodent Hunting and Consumption in the Context of Lassa Fever. *Ecohealth*. 2016 Jun;13(2):234-47. doi: 10.1007/s10393-016-1098-8.
 - Safronetz D et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci Rep*. 2015 Oct 12;5:14775. doi: 10.1038/srep14775.
 - Andersen KG et al. Clinical Sequencing Uncovers Origins and Evolution of Lassa Virus. *Cell*. 2015 Aug 13;162(4):738-50. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.020.
 - Iroezindu MO et al. Lessons learnt from the management of a case of Lassa fever and follow-up of nosocomial primary contacts in Nigeria during Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Trop Med Int Health*. 2015 Nov;20(11):1424-1430. doi: 10.1111/tmi.12565.
 - Anunobi CC et al. Knowledge of Secondary School Children in Edo State on Lassa Fever and its Implications for Prevention and Control. *West Afr J Med*. 2015 Jul-Sep;34(3):157-161.
 - Safronetz D et al. A recombinant vesicular stomatitis virus-based Lassa fever vaccine protects guinea pigs and macaques against challenge with geographically and genetically distinct Lassa viruses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Apr 17;9(4):e0003736. doi: 10.1371/journal.pntd.0003736.
 - Tobin EA et al. Engaging Market Traders in Lassa Fever Campaign: Assessment of Knowledge and Risk Behaviour. *West Afr J Med*. 2015 Apr-Jun;34(2):89-93.
 - Kerber R et al. Research efforts to control highly pathogenic arenaviruses: a summary of the progress and gaps. *J Clin Virol*. 2015 Mar;64:120-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.12.004.
 - Eze KC et al. Acute abdominal pain in patients with lassa fever: Radiological assessment and diagnostic challenges. *Niger Med J*. 2014 May;55(3):195-200. doi: 10.4103/0300-1652.132037.
 - Olowookere SA et al. Diagnostic proficiency and reporting of Lassa fever by physicians in Osun State of Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 20;14:344. doi: 10.1186/1471-2334-14-344.
 - Ajayi NA et al. Containing a Lassa fever epidemic in a resource-limited setting: outbreak description and lessons learned from Abakaliki, Nigeria (January-March 2012). *Int J Infect Dis*. 2013 Nov;17(11):e1011-6. doi: 10.1016/j.ijid.2013.05.015.
 - Ibekwe TS et al. The sensitivity and specificity of Lassa virus IgM by ELISA as screening tool at early phase of Lassa fever infection. *Niger Med J*. 2012 Oct;53(4):196-9. doi: 10.4103/0300-1652.107552.
 - Dongo AE et al. Lassa fever presenting as acute abdomen: a case series. *Virol J*. 2013 Apr 19;10:123. doi: 10.1186/1743-422X-10-123.
 - Bond N et al. A historical look at the first reported cases of Lassa fever: IgG antibodies 40 years after acute infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Feb;88(2):241-4. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0466.
 - Asogun DA et al. Molecular diagnostics for lassa fever at Irrua specialist teaching hospital, Nigeria: lessons learnt from two years of laboratory operation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1839. doi: 10.1371/journal.pntd.0001839.
 - Lalis A et al. The impact of human conflict on the genetics of *Mastomys natalensis* and Lassa virus in West Africa. *PLoS One*. 2012;7(5):e37068. doi: 10.1371/journal.pone.0037068.
 - Ehichioya DU et al. Hospital-based surveillance for Lassa fever in Edo State, Nigeria, 2005-2008. *Trop Med Int Health*. 2012 Aug;17(8):1001-4. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03010.x.
 - Idemyor V. Lassa virus infection in Nigeria: clinical perspective overview. *J Natl Med Assoc*. 2010 Dec;102(12):1243-6. Review.
 - Ehichioya DU et al. Current molecular epidemiology of Lassa virus in Nigeria. *J Clin Microbiol*. 2011 Mar;49(3):1157-61. doi: 10.1128/JCM.01891-10.
- Ibekwe TS et al. Early-onset sensorineural hearing loss in Lassa fever. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Feb;268(2):197-201. doi: 10.1007/s00405-010-1370-4.
- Ehichioya DU et al. Lassa fever, Nigeria, 2005-2008. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jun;16(6):1040-1. doi: 10.3201/eid1606.100080.
 - Olschläger S et al. Improved detection of Lassa virus by reverse transcription-PCR targeting the 5' region of S RNA. *J Clin Microbiol*. 2010 Jun;48(6):2009-13. doi: 10.1128/JCM.02351-09.

- Inegbenebor U et al. Prevention of Lassa Fever in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Jan;104(1):51-4. doi: 10.1016/j.trstmh.2009.07.008.
- Fichet-Calvet E, Rogers DJ. Risk maps of Lassa fever in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(3):e388. doi: 10.1371/journal.pntd.0000388.
- Okokhere PO et al. Sensorineural hearing loss in Lassa fever: two case reports. *J Med Case Rep.* 2009 Jan 29;3:36. doi: 10.1186/1752-1947-3-36.
- Carrion R Jr et al. A ML29 reassortant virus protects guinea pigs against a distantly related Nigerian strain of Lassa virus and can provide sterilizing immunity. *Vaccine.* 2007 May 16;25(20):4093-102.
- Omilabu SA et al. Lassa fever, Nigeria, 2003 and 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005 Oct;11(10):1642-4.
- Okoror LE et al. Lassa virus: seroepidemiological survey of rodents caught in Ekpoma and environs. *Trop Doct.* 2005 Jan;35(1):16-7.
- Günther S et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *J Infect Dis.* 2001 Aug 1;184(3):345-9.
- Coker AO et al. Zoonotic infections in Nigeria: overview from a medical perspective. *Acta Trop.* 2000 Jul 21;76(1):59-63.
- Bowen MD et al. Genetic diversity among Lassa virus strains. *J Virol.* 2000 Aug;74(15):6992-7004.
- Bajani MD et al. A survey for antibodies to Lassa virus among health workers in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997 Jul-Aug;91(4):379-81.
- Fisher-Hoch SP et al. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. *BMJ.* 1995 Sep 30;311(7009):857-9.
- Tomori O et al. Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. *Am J Trop Med Hyg.* 1988 Mar;38(2):407-10.
- Frame JD et al. The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78(3):319-24.
- Grundy DJ et al. Isolated case of Lassa fever in Zaria, Northern Nigeria. *Lancet.* 1980 Sep 20;2(8195 pt 1):649-50.
- Fabiyi A et al. Lassa fever antibodies in hospital personnel in the Plateau State of Nigeria. *Niger Med J.* 1979 Jan;9(1):23-5.
- Smith EA et al. Epidemiological aspect of the 1976 Pankshin Lassa fever outbreak. *Niger Med J.* 1979 Jan;9(1):20-2.
- Fabiyi A et al. Lassa fever: clinical symptoms and laboratory diagnosis. *Niger Med J.* 1979 Jan;9(1):12-6.
- Ikerionwu SE et al. Lassa fever - an autopsy report from the eastern part of Nigeria. *J Trop Med Hyg.* 1978 Jul;81(7):134-6.