

## Le virus Lassa, état des lieux

Leparc-Goffart I, Emonet SF

Unité de Virologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées, Allée du Médecin colonel Eugène Jamot, Parc du Pharo, 13262 Marseille.

*Med Trop* 2011 ; 71 : 541-545

**RÉSUMÉ** • Le virus Lassa infecte chaque année de 100 000 à 300 000 personnes en Afrique de l'Ouest, avec un taux de mortalité de 1-2%. Cet arénavirus, découvert en 1969, représente une menace significative pour les populations vivant dans les zones d'endémie. Transmissible sous forme aérosolisée, ce virus peut, dans certaines conditions, présenter un taux de mortalité important, raison pour laquelle le CDC l'a classé dans la catégorie A des agents militariables. Son diagnostic est rendu difficile par l'absence de symptômes précoces caractéristiques et par la grande diversité génétique du virus, rendant peu fiable sa détection par RT-PCR. Ce problème de diagnostic favorise les transmissions nosocomiales et diminue l'efficacité des traitements. De nombreux progrès ont cependant été réalisés ces dernières années dans ce domaine, ainsi que vers la mise au point d'un vaccin. Cette revue fait le point sur ces avancées ainsi que sur l'épidémiologie du LASV.

**MOTS-CLÉS** • Zoonose. Epidémiologie. Diagnostic. Traitement

### AN UPDATE ON LASSA VIRUS

**ABSTRACT** • Lassa virus, the etiologic agent of Lassa hemorrhagic fever, infects 100,000 to 300,000 people every year in West Africa with an overall mortality rate ranging from 1 to 2%. It was discovered in 1969 and remains a significant public health risk in endemic areas. Because airborne transmission is possible and mortality can be high under certain conditions, Lassa virus has been classified as a category A bioterrorism agent. Early diagnosis is difficult due to insidious non-specific onset and to the great genetic divergence of the virus that makes RT-PCR assays unreliable. The lack of proper diagnostic tools promotes nosocomial infection and diminishes the efficacy of treatment. Recently, numerous advances have been made in the development of both diagnostic and vaccination techniques. The purpose of this review is to present an update on that research as well as the current epidemiology of Lassa virus.

**KEY WORDS** • Zoonose. Epidemiology. Diagnosis. Treatment

Le virus Lassa (LASV) est responsable d'une zoonose pouvant induire chez l'homme une fièvre hémorragique, la fièvre de Lassa. Ce virus fut découvert en 1969, lors d'une épidémie d'infections nosocomiales (1). Le premier cas rapporté est celui d'une sage-femme missionnaire travaillant dans la ville de Lassa, Nigéria, qui, malgré son hospitalisation, succomba de l'infection (2). En nettoyant les ulcérations de la gorge de la patiente, une infirmière se contamina. Elle tomba malade et mourut 11 jours plus tard. En participant à son autopsie, une seconde infirmière s'infecta. Rapatriée puis traitée à New York, elle survécut à l'infection. J. Casals, éminent virologue de l'Unité de recherche sur les arbovirus de l'Université de Yale (YARU), s'infecta en identifiant et caractérisant l'agent étiologique de la maladie, malgré les procédures très strictes lors des manipulations. Rapidement diagnostiqué, il reçut une injection de plasma immun provenant de la seconde infirmière convalescente et son état s'améliora rapidement (3). Enfin, un technicien de l'Université de Yale n'ayant eu aucun contact direct avec du matériel infectieux tomba malade. Le LASV fut identifié dans des prélèvements, après son décès.

*Arenavirus* (classification de l'ICTV pour l'année 2009 disponible à l'adresse [http://talk.ictvonline.org/files/ictv\\_documents/m/msl/1231.aspx](http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/1231.aspx)), séparés en deux ensembles sur la base de données géographiques, phylogénétiques et sérologiques : les arénavirus du Nouveau Monde, aussi appelés arénavirus du sérocomplexe Tacaribe (Amérique du Nord et du Sud), et les arénavirus de l'Ancien Monde. Le LASV appartient au groupe des arénavirus de l'Ancien Monde (sérocomplexe LCMV-Lassa) qui sont trouvés en Afrique (figure 1), sauf pour le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), de répartition mondiale. Le LASV est phylogénétiquement proche du clade formé par les virus Mopéia et Mobala (figure 1), deux virus sans pathogénicité connue pour l'homme. Cette proximité phylogénétique associée à une faible pathogénicité rend ces virus particulièrement intéressants pour le développement de vaccins (voir ci-après). Comme pour les arénavirus du Nouveau Monde, les deux arénavirus responsables de fièvres hémorragiques humaines au sein du sérocomplexe LCMV-Lassa sont phylogénétiquement distincts (virus Lassa et Lujo, figure 1). La pathogénicité ne semble donc pas être un caractère dérivant d'un ancêtre commun.

L'analyse phylogénétique de 54 isolats du LASV en 2000 (4) a mis en évidence 4 lignées évolutives, trois situées au Nigéria (clades I à III) et la dernière comprenant des isolats trouvés en Guinée, Libéria et Sierra-Léone (figure 1). Une corrélation a pu être établie entre la distance géographique et la distance phylogénétique entre deux isolats. Le virus semble provenir du Nigéria et avoir étendu sa zone d'endémicité vers l'ouest. Cette hypothèse de mouvement est-ouest a récemment été confirmée par l'isolement

### Description du LASV

Le virus Lassa appartient à la famille des *Arenaviridae* qui comporte à ce jour 23 espèces rassemblées dans le genre

• Correspondance : [emonet.sebastien@gmail.com](mailto:emonet.sebastien@gmail.com)  
• Article arrivé le 08/09/2011, définitivement accepté le 28/11/2011

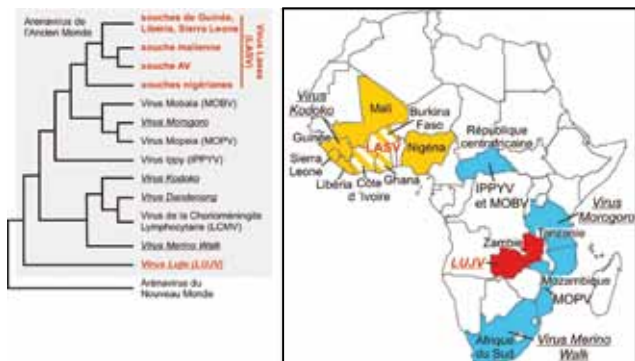


Figure 1. Les arénavirus de l'Ancien Monde : relations phylogénétiques et répartition géographique. L'arbre phylogénétique présenté est un consensus entre des arbres précédemment publiés (4-6, 18, 38-39). Les arénavirus de l'Ancien Monde responsables de fièvres hémorragiques humaines ont leur nom en rouge. Les virus dont le nom est en italique souligné n'ont pas encore un statut taxonomique établi. La souche AV du LASV a été isolée à partir d'une patiente ayant visité les trois pays hachurés. Les pays colorés sont ceux où un arénavirus a été isolé : en bleu pour les arénavirus non pathogènes, en rouge, pour le virus Luján et en orange pour la zone d'endémicité du LASV.

de deux nouvelles lignées du LASV s'intercalant phylogénétiquement et géographiquement entre les lignées nigériennes et celles trouvées plus à l'ouest (5-6) (figure 1).

Les études de diversité ont aussi révélé l'extrême variabilité génétique existant entre les différentes souches de LASV. Cette grande diversité pose des questions théoriques sur la définition de l'espèce chez les arénavirus, mais pose surtout un problème pour le développement de méthodes de diagnostic par biologie moléculaire (RT-PCR) ou pour le développement de vaccins.

### Virologie fondamentale

Le LASV possède un génome de ~11 kb composé de deux segments d'ARN simple brin (figure 2A). Chaque segment comporte deux gènes d'orientation ambisens, séparés par une région intergénique formant des structures secondaires stables en épingle à cheveux et jouant un rôle dans la terminaison de la transcription et l'incorporation du génome viral dans les virions en cours de formation. Sur le segment S (pour *small*) se trouvent les gènes codant la nucléoprotéine (NP) et le complexe des glycoprotéines (GPC). La protéine NP forme la nucléocapside et protège l'ARN viral, mais présente également une activité inhibitrice de la production d'interféron de type I (7). La protéine GPC subit une maturation post-traductionnelle réalisée par une signal peptidase et la protéase cellulaire SKI-1/S1P. Les trois composants de la GPC, le peptide signal, la GP1 et la GP2 restent liés et forment les spicules à la surface des virions permettant l'attachement puis l'internalisation du virus dans les cellules.

Sur le segment L (pour *Large*) se trouvent les gènes de l'ARN-polymérase ARN-dépendante virale (protéine L) et la protéine Z qui est l'équivalent de la protéine de matrice de nombreux virus, et permet le bourgeonnement du virus en dehors de la cellule infectée.

Les segments d'ARN génomiques et antigénomiques du LASV présentent à leur extrémité 5' un nucléotide extra-matriciel, provenant probablement d'une initiation de la réplication par un

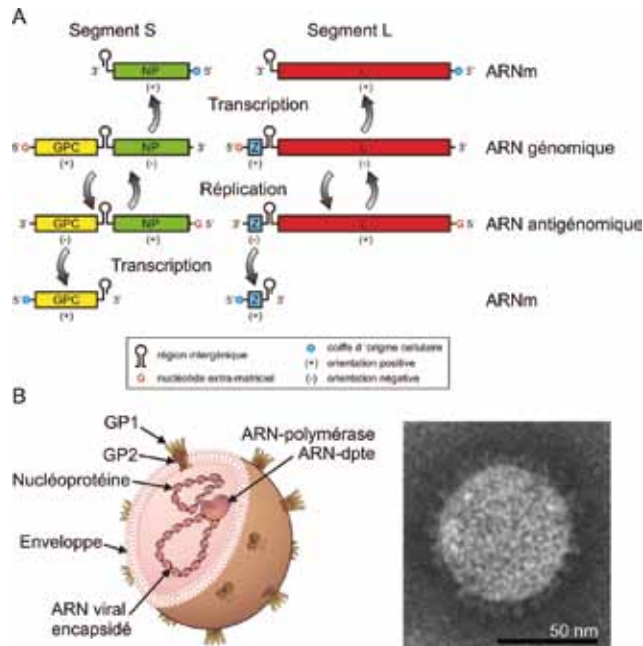


Figure 2. Représentation du génome du virus Lassa et de sa particule virale. A. Représentation schématique du génome du LASV, de sa réplication et de sa transcription. B. La particule virale du LASV. Schéma de la particule virale et de son contenu (à gauche) et photo en microscopie électronique d'un virion d'arénavirus (virus LCMV, S. Emonet et JC de la Torre, photo non publiée).

phénomène de « *prime and realign* » (8) (figure 2A). Ces ARN ne servent pas directement de matrice pour la traduction : on parle d'orientation « pseudo-positive » pour ces gènes dont l'orientation permettrait une traduction directe mais qui nécessitent la production d'un ARN messager intermédiaire à partir de l'antigénome. Cet arrangement ambisens et la cinétique qui en découle – transcription des gènes d'orientation négative, réplication, transcription des gènes pseudo-positifs – pourraient participer à la régulation de l'expression des gènes viraux. Les ARN messagers des arénavirus sont coiffés mais non polyadénylés, leur extrémité 3' finissant dans la région intergénique, ce qui augmenterait leur stabilité via des structures en épingle à cheveux. La coiffe provient du « vol » de la coiffe des ARNm cellulaires (cap-snatching).

Les particules virales sont enveloppées, de forme sphérique ou pléomorphe, d'un diamètre compris entre 50 et 300 nm (figure 2B). Comme beaucoup de virus, ces particules peuvent être inactivées par exposition aux rayons UV ou gamma, par la chaleur (56°C), par un pH <5,5 ou >8,5 et par des solvants organiques (9).

### L'épidémiologie du LASV

Le LASV est présent dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest : Nigéria, où il a été isolé et caractérisé pour la première fois, Mali, Libéria, Sierra Leone et Guinée (2, 4, 6, 10). Cependant, il est évident que la zone d'endémicité du LASV est plus importante, comme l'a démontré l'infection d'une patiente qui avait voyagé au Ghana, au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire (5).

Les rongeurs de l'espèce *Mastomys natalensis* constituent l'hôte du LASV (11-12), bien que le statut taxonomique de cette espèce (ou complexe d'espèces) reste à éclaircir (13). Ces rongeurs

vivent à proximité ou dans les habitations, surtout lors de la période sèche, et plusieurs études suggèrent que la transmission rongeur-homme du LASV intervient principalement dans les habitations (10, 12). Le pourcentage de *M. natalensis* infectés varie considérablement : de 0 à 80% d'une maison à l'autre en Sierra Leone (10), et en Guinée de 0 à 14,5% d'une région à l'autre (11-12).

Les populations humaines vivant dans les régions endémiques présentent des prévalences en anticorps anti-LASV très différentes selon la région, voire le village étudié : de 8 à 52% au Sierra Leone (10), de 0 à 42% au Nigéria (14-15) et de 2,6 à 55% en Guinée (16-17). Dans les zones endémiques, le taux de mortalité relevé chez des patients hospitalisés varie de 9,3 à 18% (18). Dans le cas de transmissions interhumaines ou nosocomiales, la mortalité est plus importante (de 36 à 65%) (18). Cependant, la grande majorité (74 à 91% au Sierra Leone) des séroconversions ne sont associées à aucun symptôme (10). Sur la base de ces chiffres, il a donc été estimé que le LASV infecte de 100 000 à 300 000 personnes par an, avec un taux de mortalité de 1 à 2% (10).

Depuis sa découverte en 1969, pas moins de 25 cas d'infections à LASV ont été exportés en-dehors de la zone endémique africaine, principalement en Europe et aux Etats-Unis, avec huit décès (32%) (19-20). Si certaines de ces infections ont vraisemblablement été acquises à l'hôpital, du fait de la fonction humanitaire ou médicale des patients, la majorité d'entre elles étaient d'origine non nosocomiale. Ce fait souligne que i) des expatriés à fonction diplomatique, militaire (casques bleus) ou de simples touristes peuvent être infectés par le LASV lors de leur séjour dans une zone d'endémie et que ii), il est envisageable que des cas secondaires surviennent hors des zones endémiques lors du traitement de patients rapatriés mais non encore diagnostiqués, comme l'a démontré en l'an 2000 la séroconversion, en Allemagne, d'un médecin ayant ausculté une patiente souffrant de la fièvre de Lassa (21).

L'homme peut s'infecter par un contact direct ou indirect avec des liquides biologiques contaminés par le LASV (urine, sang etc.). Il a été expérimentalement prouvé que le LASV, sous forme d'aérosols, pouvait, en laboratoire, infecter des cobayes et des macaques (22). Dans ces expériences, la demi-vie du LASV aérosolisé dépassait les 10 min, et atteignait 50 min selon les conditions testées. La dose infectieuse médiane (ID<sub>50</sub>) était de 15 PFU pour les cobayes, tandis que tous les macaques exposés à des doses inhalées de 465 PFU succombèrent à l'infection (22). Les habitants des zones endémiques peuvent également être infectés via l'ingestion de nourriture non protégée dans les maisons et contaminées par les fèces des rongeurs *M. natalensis*. La consommation de ces rongeurs comme source de nourriture par certaines populations semble aussi être une cause d'infection (17), puisque qu'expérimentalement, un virus parent, le LCMV, est capable d'infecter divers animaux de laboratoire (cobayes et singes) par la voie intragastrique (23).

Les contaminations nosocomiales et interhumaines constituent un mode de transmission du virus important. Un rapport en 1975 indiquait que depuis sa découverte en 1969, 114 infections humaines à LASV avaient été diagnostiquées, et plus d'un tiers correspondait à des infections nosocomiales (24). Au cours de l'hiver 2004, au Sierra Leone, une flambée de fièvre de Lassa a été signalée (25). 74 des 95 patients hospitalisés du service de pédiatrie ont été infectés par le LASV, probablement du fait de l'administration par voie parentérale de médicaments provenant de flacons multidoses contaminés et/ou de la réutilisation de seringues ou d'aiguilles contaminées. Le caractère peu spécifique des premiers symptômes (voir ci-dessous), l'insuffisance des procédures d'hygiène et de protection dans certains hôpitaux de brousse

favorisent cette transmission nosocomiale. Les contacts avec des personnes malades constituent un facteur de risque avéré, dans le milieu hospitalier mais également familial (15, 18).

---

## Description clinique

---

La période d'incubation de la fièvre de Lassa est variable, généralement 7 à 10 jours (extrêmes : des incubations de 1 à 24 jours ont été rapportées) (18, 26). La plupart des infections par le LASV sont asymptomatiques ou pauci symptomatiques. Pour les cas symptomatiques, les manifestations initiales de la maladie sont non spécifiques et insidieuses : fièvre avec maux de tête et de gorge, myalgies, douleurs abdominales ou thoraciques, toux, vomissements, diarrhées, étourdissements et perte d'audition. Ces symptômes peuvent être confondus avec ceux d'autres maladies endémiques plus fréquentes : paludisme, fièvre jaune, fièvre typhoïde, rickettsiose etc. La fièvre reste persistante et élevée. Vers la fin de la première semaine de survenue des symptômes, peuvent apparaître : des œdèmes sur le visage ou le cou, une lymphadénopathie, une déshydratation et une hémococoncentration, un syndrome de choc, des manifestations hémorragiques, et un arrêt cardiovasculaire. La mort survient en général pendant la seconde semaine suivant l'apparition des symptômes. Chez les patients survivants, la convalescence est longue et associée à un état de grande fatigue générale. Une perte des cheveux et une surdité persistante constituent les séquelles les plus courantes d'une infection sévère à LASV.

Deux variables constituent de bons prédicteurs de l'évolution de la maladie : le titre viral et le niveau sérique d'aspartate aminotransférase (AST) (27-28). Une étude sur 137 patients atteints de la fièvre de Lassa a montré qu'une virémie > 10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml était statistiquement corrélée à une augmentation du taux de mortalité (53% de mortalité pour un titre > 10<sup>3</sup>TCID<sub>50</sub>/ml, 13% pour un titre ≤ 10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml) (28). De façon similaire, un taux de mortalité de 66% était associé à une concentration d'AST >150 UI/l, tandis que ce taux n'était que de 26% pour une concentration < 150 UI/l. Pour les patients présentant à la fois un titre > 10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml et une concentration d'AST >150 UI/l, le taux de mortalité atteignait 78%. Récemment, une étude a démontré que des patients atteints d'une forme fatale de la maladie présentaient des concentrations faibles ou indétectables de deux autres protéines dans leur sérum : l'interleukine 8 et l'Interferon-Inducible Protéine-10 (29). Ces concentrations étaient statistiquement différentes de celles obtenues chez des patients atteints de la fièvre de Lassa mais survivant à l'infection.

---

## Diagnostic

---

La symptomatologie initiale est peu évocatrice. Des tests spécifiques sont donc nécessaires pour identifier le virus. L'isolement viral peut être réalisé sur cellules VERO à partir de liquide biologique du patient (LCR, sérum, salive etc.). Le virus sauvage induit en général des effets cytopathiques sur les cellules, et peut être détecté par immunofluorescence grâce à des anticorps anti-LASV. Cette méthode présente l'avantage supplémentaire d'être peu affectée par la variabilité génétique du virus. Cette méthode est longue (plusieurs jours à plusieurs semaines) et nécessite l'accès à un laboratoire de biosécurité de niveau 4.

La détection des IgM/IgG anti-LASV par ELISA ou immunofluorescence est en général peu utile pour un diagnostic

précoce, puisque les patients à pronostic défavorable peuvent présenter des taux d'anticorps faibles ou indétectables (18). Les méthodes sérologiques directes (détection du virus par ELISA avec des anticorps anti-LASV) peuvent, en revanche, être relativement simples à mettre en œuvre et nécessitent peu d'équipement, y compris en terme de protection de l'expérimentateur si les échantillons sont inactivés. Ces méthodes deviennent moins sensibles dès que le patient produit ses propres anticorps spécifiques.

La méthode actuelle de choix pour la détection du LASV est la RT-PCR. Un grand nombre de systèmes de RT-PCR et RT-qPCR ont été publiés ces dernières années, mais se heurtent à la grande variabilité génétique du LASV et nécessitent une importante validation (18).

---

### Traitements et vaccins

---

Lors d'une fièvre de Lassa, un diagnostic précoce présente un double avantage : il permettra de mettre en place des mesures de quarantaine nécessaires pour limiter des infections secondaires et améliorera les chances de survie du patient via l'initiation d'un traitement adapté. A ce jour, la seule molécule antivirale commercialisée présentant un effet reconnu sur l'évolution d'une fièvre de Lassa est la ribavirine. Si son effet sur le virus reste non élucidé, l'administration de ribavirine par voie orale ou intraveineuse a statistiquement diminué le taux de mortalité chez des patients infectés par le LASV et dont le pronostic vital était défavorable (titre viral  $\geq 103,6$  TCID<sub>50</sub>/mL ou concentration en AST  $\geq 150$  UI/l) (27). Cette réduction de la mortalité était d'autant plus importante que l'administration était initiée à un stade précoce de l'infection (dans les 6 jours suivant la survenue des premiers symptômes) : si le traitement était initié à partir de ou après le 7<sup>ème</sup> jour, le taux de mortalité était toujours statistiquement inférieur à celui trouvé chez les patients non traités, mais 5 fois supérieur à celui des patients traités précocement. La ribavirine peut avoir comme effet secondaire une anémie, qui est réversible une fois le traitement interrompu. D'autres molécules ayant une activité antivirale sont en cours de développement, et des études sont nécessaires pour élucider les bénéfices de mesures simples de soutien du patient (transfusion, réhydratation etc.) (30). Cependant, le problème principal lié à la fièvre de Lassa reste un diagnostic souvent trop tardif, qui limite l'impact positif d'éventuels traitements.

Plusieurs études ont été menées pour développer un vaccin. Aucune souche atténuée de LASV n'étant à ce jour connue, les vaccins expérimentaux ou en cours de développement sont basés sur des virus recombinants d'autres espèces virales exprimant des protéines immunogènes du LASV. Différents vaccins expérimentaux existent déjà : basés sur la souche WYETH du virus de la vaccine ou sur le virus de l'encéphalite équine du Venezuela (31). D'autres vaccins sont en cours de développement : une équipe a généré par réassortiment un virus chimérique, appelé ML29, possédant le segment S du LASV et le segment L du virus Mopeia (32). Ce virus ML29 exprime les principales protéines immunogènes du LASV (GPC et NP situées sur le segment S), mais également les protéines du segment L du virus Mopeia, protéines généralement associées à la virulence des arénavirus (33). Le virus ML29 n'est pas pathogène pour les animaux testés (cobayes, primates), et protège efficacement contre des souches de LASV pourtant phylogénétiquement très distantes (34-35). Ce vaccin peut même protéger des cobayes lorsqu'il est inoculé le même jour que des souches virulentes du LASV, bien que son efficacité diminue dans ce cas.

Un vaccin basé sur la souche 17D du virus de la fièvre jaune a également été testé (36). Ce vaccin était prometteur puisqu'il aurait permis de protéger les populations contre deux agents pathogènes trouvés dans la même zone d'endémie. Malheureusement, ce vaccin s'est révélé instable et peu efficace. La séquence insérée dans le génome de 17D est perdue en une dizaine de passages si elle est de grande taille. Pour utiliser le potentiel immunogène de la majeure partie de la GPC, les auteurs ont donc dû couper ce gène en deux et générer deux virus 17D recombinants, l'un exprimant la GP1 et l'autre la GP2 du LASV, puis inoculer des cobayes avec ces deux virus simultanément. Cependant, malgré l'utilisation des deux virus à un titre 1000 fois supérieur à celui du ML29 utilisé comme contrôle, les cobayes vaccinés par les virus recombinants 17D et infectés avec le LASV étaient tous symptomatiques (fièvre, perte de poids et réplication du virus dans les organes testés), et un des cobayes sur les 6 vaccinés (17%) n'a pas survécu à l'infection.

---

### Bioterrorisme

---

Le LASV appartient à la catégorie A des agents les plus dangereux du risque biologique agressif (CDC, [www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp](http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp)). En effet, comme les autres agents de fièvre hémorragique, sa dissémination est facile et il y a transmission interhumaine, son infection est associée à des taux de mortalité importants, il est susceptible de causer une panique de la population et des perturbations sociales, il nécessite la mise en place de mesures spécifiques pour permettre une bonne préparation des services de santé. Il existe d'autres critères non listés par le CDC qui renforcent le danger du LASV comme arme biologique : i) il n'existe ni vaccin ni traitement adapté en quantités suffisantes en cas d'une épidémie importante, ii) compte tenu de la prévalence du virus chez les rongeurs dans plusieurs pays d'Afrique, l'accès aux souches peut être relativement aisé et iii), il est possible de produire des quantités importantes de LASV. Le LASV a, certainement pour toutes ces raisons, été étudié comme arme biologique par l'ex-URSS (37).

---

### Conclusion

---

Les infections dues au LASV restent aujourd'hui mal traitées, du fait du manque de moyens et de l'instabilité politique des zones endémiques, mais aussi à cause de la grande diversité génétique du virus et de la difficulté de diagnostiquer précocement ces infections. Très répandu en Afrique de l'Ouest, le LASV représente un problème médical et économique pour les populations locales, et une menace pour les étrangers de passage ou travaillant dans les zones endémiques. De nombreuses avancées ont récemment été réalisées vers le développement d'un vaccin et d'outils diagnostics plus efficaces. Cependant, beaucoup reste à faire pour mieux comprendre l'évolution du LASV et les causes de sa pathogénicité, mais surtout pour mettre en œuvre des stratégies permettant de protéger les populations vivant en zone endémique. Seule une approche globale, dépassant le cadre strictement scientifique et médical sera efficace : le développement d'un vaccin ou de moyens thérapeutiques doit aller de pair avec l'augmentation du niveau de vie des populations locales, permettant de diminuer les infections nosocomiales et les contacts homme/virus par l'amélioration de l'hygiène et le contrôle des populations du rongeur hôte. ■

## RÉFÉRENCES

- Buckley SM, Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1970 ; 19 : 680-91.
- Frame JD, Baldwin JM Jr, Gocke DJ, Troup JM. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings. *Am J Trop Med Hyg.* 1970 ; 19 : 670-6.
- Leifer E, Gocke DJ, Bourne H. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. II. Report of a laboratory-acquired infection treated with plasma from a person recently recovered from the disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1970 ; 19 : 677-9.
- Bowen MD, Rollin PE, Ksiazek TG, Hustad HL, Bausch DG, Demby AH, et al. Genetic diversity among Lassa virus strains. *J Virol.* 2000 ; 74 : 6992-7004.
- Günther S, Emmerich P, Laue T, Kühle O, Asper M, Jung A, et al. Imported Lassa fever in Germany: molecular characterization of a new Lassa virus strain. *Emerg Infect Dis* 2000 ; 6 : 466-76.
- Safronetz D, Lopez JE, Sogoba N, Traore SF, Raffel SJ, Fischer ER, et al. Detection of Lassa virus, Mali. *Emerg Infect Dis.* 2010 ; 16 : 1123-6.
- Martinez-Sobrido L, Giannakas P, Cubitt B, Garcia-Sastre A, de la Torre JC. Differential inhibition of type I interferon induction by arenavirus nucleoproteins. *J Virol* 2007 ; 81 : 12696-703.
- Garcin D, Kolakofsky D. Tacaribe arenavirus RNA synthesis in vitro is primer dependent and suggests an unusual model for the initiation of genome replication. *J Virol.* 1992 ; 66 : 1370-6.
- Southern PJ. Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. In "Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields Virology, Third Edition". Lippincott – Raven Publishers ed, Philadelphia, 1996, pp 1505-19.
- McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 437-44.
- Demby AH, Inapogui A, Kargbo K, Koninga J, Kourouma K, Kanu J, et al. Lassa fever in Guinea: II. Distribution and prevalence of Lassa virus infection in small mammals. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001 ; 1 : 283-97.
- Fichet-Calvet E, Lecompte E, Koivogui L, Soropogui B, Doré A, Kourouma F, et al. Fluctuation of abundance and Lassa virus prevalence in *Mastomys natalensis* in Guinea, West Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007 ; 7 : 119-28.
- Salazar-Bravo J, Ruedas LA, Yates TL. Mammalian reservoirs of arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002 ; 262 : 25-63.
- Tomori O, Fabiyi A, Sorungbe A, Smith A, McCormick JB. Viral hemorrhagic fever antibodies in Nigerian populations. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; 38 : 407-10.
- Kernéis S, Koivogui L, Magassouba N, Koulemou K, Lewis R, Aplogan A, et al. Prevalence and risk factors of Lassa seropositivity in inhabitants of the forest region of Guinea: a cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis* 2009 ; 3 : e548.
- Lukashevich IS, Clegg JC, Sidibe K. Lassa virus activity in Guinea: distribution of human antiviral antibody defined using enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant antigen. *J Med Virol* 1993 ; 40 : 210-7.
- Ter Meulen J, Lukashevich I, Sidibe K, Inapogui A, Marx M, Dorlemann A, et al. Hunting of peridomestic rodents and consumption of their meat as possible risk factors for rodent-to-human transmission of Lassa virus in the Republic of Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55 : 661-6.
- Günther S, Lenz O. Lassa virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004 ; 41 : 339-90.
- Macher AM, Wolfe MS. Historical Lassa fever reports and 30-year clinical update. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 835-7.
- Kitching A, Addiman S, Cathcart S, Bischoff L, Krahe D, Nicholas M, et al. A fatal case of Lassa fever in London, January 2009. *Euro Surveill* 2009 ; 14 : 19117.
- Haas WH, Breuer T, Pfaff G, Schmitz H, Köhler P, Asper M, et al. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1254-8.
- Stephenson EH, Larson EW, Dominik JW. Effect of environmental factors on aerosol-induced Lassa virus infection. *J Med Virol* 1984 ; 14 : 295-303.
- Rai SK, Cheung DS, Wu MS, Warner TF, Salvato MS. Murine infection with lymphocytic choriomeningitis virus following gastric inoculation. *J Virol* 1996 ; 70 : 7213-8.
- Monath TP. Lassa fever: review of epidemiology and epizootiology. *Bull World Health Organ* 1975 ; 52 : 577-92.
- Update on Lassa fever in West Africa. *Wkly Epidemiol Rec* 2005 ; 80 : 86-8.
- Buckley SM, Casals J. Pathobiology of Lassa fever. *Int Rev Exp Pathol* 1978 ; 18 : 97-136.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 20-6.
- Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, Smith ES, Elliott LH, King IJ. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 456-64.
- Mahanty S, Bausch DG, Thomas RL, Goba A, Bah A, Peters CJ, et al. Low levels of interleukin-8 and interferon-inducible protein-10 in serum are associated with fatal infections in acute Lassa fever. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1713-21.
- Khan SH, Goba A, Chu M, Roth C, Healing T, Marx A, et al. Mano River Union Lassa Fever Network. New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral Res* 2008 ; 78 : 103-15.
- Lee JS, Hadjipanayis AG, Parker MD. Viral vectors for use in the development of biodefense vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2005 ; 57 : 1293-314.
- Lukashevich IS, Patterson J, Carrion R, Moshkoff D, Ticer A, Zapata J, et al. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol* 2005 ; 79 : 13934-42.
- Riviere Y, Ahmed R, Southern PJ, Buchmeier MJ, Oldstone MB. Genetic mapping of lymphocytic choriomeningitis virus pathogenicity: virulence in guinea pigs is associated with the L RNA segment. *J Virol* 1985 ; 55 : 704-9.
- Carrion R Jr, Patterson JL, Johnson C, Gonzales M, Moreira CR, Ticer A, 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 ; 25 : 4093-102.
- Lukashevich IS, Carrion R Jr, Salvato MS, Mansfield K, Brasky K, Zapata J, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the ML29 reassortant vaccine for Lassa fever in small non-human primates. *Vaccine* 2008 ; 26 : 5246-54.
- Jiang X, Dalebout TJ, Bredenbeek PJ, Carrion R Jr, Brasky K, Patterson J, et al. Yellow fever 17D-vectored vaccines expressing Lassa virus GP1 and GP2 glycoproteins provide protection against fatal disease in guinea pigs. *Vaccine* 2011 ; 29 : 1248-57.
- Alibek K, Handelman S. Biohazard: the Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World – Told from the Inside by the Man Who Ran It. Random House ed, New York, 1999, 319 p.
- Palacios G, Savji N, Hui J, Travassos da Rosa A, Popov V, Briese T, et al. Genomic and phylogenetic characterization of Merino Walk virus, a novel arenavirus isolated in South Africa. *J Gen Virol* 2010 ; 91 : 1315-24.
- Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S. Phylogeny of the genus Arenavirus. *Curr Opin Microbiol* 2008 ; 11 : 362-8.