

## LES FIÈVRES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE (FOI) DANS LES CAMPS DE RÉFUGIÉS RWANDAIS DE LA RÉGION DE GOMA AU ZAÏRE (SEPTEMBRE 1994)

par J. L. REY (1), J. D. CAVALLO (2), J. M. MILLELIRI (3), S. L'HOEST (4),  
J. L. SOARES (5), N. PINY (6), J. C. COUE (7) & A. JOUAN (8) (9)

### Fevers of undetermined origin in the camps of rwandese refugees in the Goma's area, Zaïre (September 1994).

**Summary:** After the outbreaks of cholera, dysenteriae, meningitidis of which the rwandese refugees have been the victims in August and September 1994 in the camps of the Goma's area (Zaïre), the medical teams were confronted with a great number of fevers of unknown origin. In order to explore the possible etiologies, we have conducted a cases/controls study (n = 96). Clinically, the cases occur more frequently than controls headache (p < 0.001), splenomegaly (p = 0.02) and neutropeny (p < 0.001).

Serologically, it has been constated non significantly difference between cases and controls, but prevalence of HIV-1 infections (19 and 6 %) and arbovirus (23 and 10 %) infections are very high. Arbovirose could explain, partially or associated with HIV and tuberculosis, the presence of these fevers undetermined more than malaria or typhus epidemic.

**Résumé :** Après les épidémies de choléra, dysenterie et méningite dont furent victimes les réfugiés rwandais en août et septembre 1994 dans les camps de la région de Goma au Zaïre, les responsables médicaux ont été confrontés à un grand nombre de fièvres d'origine inexpliquée (FOI). Afin d'explorer les étiologies possibles, nous avons mené une enquête étiologique cas/témoins.

Cliniquement, les cas présentaient plus souvent que les témoins un syndrome de réponse inflammatoire généralisée. Ce syndrome était associé à une splénomégalie et à une leucocytémie avec neutropénie.

Sérologiquement, nous n'avons mis en évidence aucune différence significative entre cas et témoins, mais les séroprévalences pour le VIH-1 et les arbovirus étaient très élevées. Des arboviroses peuvent expliquer, en partie ou en association avec l'infection VIH et la tuberculose, la présence de ces fièvres inexpliquées plus que le paludisme ou les rickettsioses.

## INTRODUCTION

En août 1994, 900 000 réfugiés du Rwanda vivaient dans 5 camps situés dans la région de Goma au Nord-Kivu (Zaïre). Après les épidémies de choléra, de méningite cérébro-spinale et de dysenterie bacillaire, la description de nombreux états fébriles d'origine indéterminée (15 à 20 % de la pathologie déclarée) inquiéta la coordination médicale du Haut Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés (UNHCR), chargée du suivi sanitaire des camps et fit craindre en particulier la survenue d'une épidémie de typhus (6).

La région est située à une altitude de 1 000 à 1 800 mètres et l'endémie palustre y est habituellement peu intense. Le Rwanda proche est connu comme un foyer de rickettsioses et de borrélioses (7, 8).

Nous rapportons dans ce travail les résultats d'une enquête à visée étiologique initiée dans le camp de Mugunga (région de Goma, Zaïre) au profit des populations réfugiées en septembre 1994.

## MÉTHODES

### Sur le terrain

Pour approcher l'origine de ces fièvres, nous avons entrepris d'explorer les étiologies possibles avec tous les moyens disponibles et, afin de tenter la mise en évidence d'un lien de causalité, nous avons décidé de comparer chaque sujet fébrile à un « témoin » non fébrile. Au cours de la consultation du camp de Mugunga, avec la collaboration de médecins rwandais

(1) Direction centrale du service de santé des armées (SSA), 00459 Armées France.

(2) Service de biologie médicale, Hôpital des armées Bégin, Saint-Mandé.

(3) Ministère de la coopération, Paris.

(4) MSF, Belgique.

(5) Institut de médecine tropicale du SSA, Marseille.

(6) Médecins du Monde, France.

(7) Service de biologie médicale, Hôpital des armées, Bourges.

(8) Centre de recherches du SSA, Grenoble.

(9) Manuscrit n° 1695. "Santé publique". Accepté le 6 août 1996.

et de Médecins du Monde France, 48 cas et 48 témoins ont été appariés et examinés. Les cas sont définis comme tous les consultants adultes (plus de 15 ans) venant consulter pour fièvre isolée sans signe d'appel évident. Le témoin apparié à chacun des cas était le plus proche consultant suivant, de même sexe ou âge, dont le motif de consultation n'était ni la fièvre, ni un paludisme allégué. La sélection s'est faite dans les files d'attente de la consultation quotidienne, un interrogatoire rapide permettait d'inclure les malades qui présentaient une fièvre sans autre signe clinique patent (les dysentériques venant à la consultation avec un échantillon des selles).

Pour chaque cas ou témoin ont été réalisés :

— un interrogatoire à la recherche des antécédents et des facteurs environnementaux ;

— un examen clinique approfondi ;

— un recueil des urines pour rechercher une hématurie, une protéinurie ou une glycosurie à l'aide de bandelettes urinaires (Ames®) ;

— un prélèvement d'expectorations pour la recherche directe de bacilles acido-alcoolo-résistants après coloration de Ziehl ;

— un prélèvement sanguin sur 2 tubes :

· un tube avec EDTA destiné à la pratique d'un hémogramme et à la recherche d'hématozoaires par une méthode de coloration à l'acridine orange (QBC®, Becton-Dickinson). Cet examen a été complété par l'étude du frottis sanguin à la recherche d'autres parasites sanguicoles (*Borrelia*, trypanosomes...),

· un tube sec destiné à recueillir le sérum pour analyses sérologiques ultérieures.

Les premiers résultats des examens réalisés sur le terrain ont été communiqués individuellement aux malades le lendemain et un rapport global a été fourni à la coordination médicale de l'UNHCR à Goma.

### Au laboratoire

Dans un deuxième temps, les prélèvements sériques ont été rendus anonymes et ont fait l'objet d'études complémentaires en France. Les sérologies suivantes ont été réalisées :

— sérologie de la leptospirose par agglutination sur lame utilisant l'antigène TR Patoc® (Sanofi-Diagnostics Pasteur) ;

— sérologie des rickettsioses par micro-immunofluorescence indirecte à l'aide des antigènes de *Rickettsia conori*, *Rickettsia mooseri* et *Coxiella burnetii* (bio-Mérieux) ;

— dépistage sérologique du VIH par deux méthodes immuno-enzymatiques (Genelavia®, Sanofi-Diagnostics Pasteur et Wellcozyme®, Murex) et confirmation par western-blot (Sanofi-Diagnostics Pasteur) en cas de positivité d'une ou des deux méthodes de dépistage.

Pour la recherche d'arbovirus, tous les sérums ont été mis en culture sur cellules en lignée continue VERO et

cellules de moustiques AP-61. Les cellules et les surnageants de culture ont subi systématiquement trois passages successifs sur les deux lignées cellulaires. En présence d'un effet cytopathogène, les cellules et les surnageants ont été inoculés à des souriceaux nouveau-nés et l'immunisation de souris adultes avec induction d'ascites a été pratiquée. Des anticorps de type IgM dirigés contre les souches obtenues et avec les ascites ont été recherchés dans les sérums des malades et des témoins par immunocapture.

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-info. Pour chaque variable qualitative étudiée, le  $\chi^2$  de McNemar et son degré de signification ont été calculés, l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance selon Cornfield sont donnés à titre indicatif pour les différences significatives. Les variables quantitatives ont été comparées par le test T de Student (séries appariées).

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des sujets

L'âge moyen des 48 cas ne diffère pas significativement de celui des 48 témoins ( $28,7 \pm 11$  vs  $28,9 \pm 10$ ,  $p = 0,4$ ). Il y a 20 femmes et 28 hommes chez les cas, 22 femmes et 26 hommes chez les témoins ( $p = 0,7$ ).

L'origine géographique des sujets est homogène entre les 2 groupes ( $p = 0,6$ ), la majorité des patients provenant de deux préfectures rurales du Rwanda : la préfecture de Gysenyi et la préfecture de Ruhengeri (respectivement 60 et 20 % des patients).

### Antécédents

Les antécédents recueillis à l'interrogatoire sont très similaires dans les 2 groupes (tableau I). La survenue

Tab. I. — Répartition des antécédents et des facteurs environnementaux (camp de Mugunga, septembre 1994).

antécédents	cas (n = 48)	témoins (n = 48)	p
consultations médicales	20 (42%)	31 (65%)	0,02
prise de médicaments	20 (42%)	27 (56%)	0,1
éruptions antérieures	2	3	0,8
consultations dans famille	19 (40%)	22 (46%)	0,8
décès dans famille	19 (40%)	22 (46%)	0,8
nb moyen de décès familiaux	1,37	1,17	0,8
séjour moyen dans camp (j)	$55,2 \pm 8,7$	$55,9 \pm 10$	0,4
nb moyen personnes/abri	$4,8 \pm 2,4$	$5,8 \pm 3$	0,05
abri avec toile de tente	32 (67%)	31 (65%)	0,4
présence de poux dans vêtements	14 (29%)	10 (20%)	0,3

de fièvres n'apparaît pas liée dans notre échantillon aux conditions et à la durée de séjour dans les camps. Les cas ont toutefois un nombre significativement moins important de consultations antérieures ( $p = 0,02/OR = 0,4$ ; IC à 95 % entre 0,2 et 0,9).

### Signes généraux et fonctionnels

Leur répartition est rapportée dans le tableau II. La température moyenne est significativement plus élevée chez les cas, ce qui confirme la qualité de notre sélection. Les douleurs en général et les céphalées en particulier sont plus fréquentes chez les cas que chez les témoins ( $OR = 27,2/IC$  à 95 % entre 5,5 et 182).

Tab. II. — Répartition des signes généraux et fonctionnels (camp de Mugunga, septembre 1994).

	cas (n = 48)	témoins (n = 48)	p
<b>signes généraux</b>			
moy. température axill.	38,1°C	36,9°C	0,00001
moyenne pulsations	87,6	80,3	0,1
<b>signes fonctionnels</b>			
toux	22 (46%)	16 (33%)	0,3
dyspnée	3 ( 6%)	2 ( 4%)	0,6
douleurs (total)	47 (98%)	36 (75%)	0,007
céphalées	26 (54%)	2 ( 4%)	0,00001
dysurie	4 ( 8%)	7 (15%)	0,4

### Signes physiques

L'examen physique montre que seule la splénomégalie est significativement plus fréquemment retrouvée chez les cas que chez les témoins ( $p = 0,02$ ) (tableau III). Les cas présentent un OR pour la splénomégalie de 3,7 (IC à 95 % entre 1,1 et 15).

Tab. III. — Fréquence des signes physiques rencontrés (camp de Mugunga, septembre 1994).

	cas (n = 48)	témoins (n = 48)	p
ictère conjonctives	0	1	/
pâleur conjonctives	26 (52%)	26 (51%)	0,3
denture correcte	39 (78%)	36 (71%)	/
amygdalite	13 (26%)	16 (31%)	/
éruption	2 ( 4%)	6 (12%)	0,1
plaies	0	2	/
adénopat. cervicales	5 (10%)	8 (16%)	0,4
adénopat. axillaires	3	1	0,6
anomalie respirat.*	12 (52%)	11 (48%)	0,7
hépatomégalie	9 (18%)	10 (21%)	0,7
splénomégalie	12 (24%)	4 ( 8%)	0,02

\* présence de signes auscultatoires pathologiques

### Résultats biologiques

Les résultats des examens biologiques réalisés sur le terrain sont rapportés dans le tableau IV. Les malades ont un taux de plaquettes plus bas que les témoins ( $p = 0,0001$ ), alors que le nombre de cas de paludisme n'est pas significativement différent ( $p = 0,2$ ).

Les examens sérologiques pratiqués en France ne mettent en évidence aucune différence significative entre cas et témoins (tableau V). Toutefois, la fréquence de l'infection à VIH-1, bien que statistiquement non significative, est 3 fois plus élevée chez les cas que chez les témoins (19 % vs 6 %,  $p = 0,06$ ).

Tab. IV. — Résultats des examens biologiques réalisés sur le terrain (camp de Mugunga, septembre 1994).

	cas (n = 48)	témoins (n = 48)	p
hématurie +	6 (12%)	6 (12%)	1
protéinurie +	29 (60%)	25 (52%)	0,2
hématocrite*	41,30%	42,50%	0,6
hémoglobine*	14,6 g	14,5 g	0,4
plaquettes*	259 000	366 000	0,0001
leucocytes*	8 800	7 325	0,1
polynucléés*	59,60%	53,30%	0,1
QBC palu +	6 (12%)	2 ( 4%)	0,2
parasitémie ++	2 ( 4%)	2 ( 4%)	0,9
bac. acido-alc. rés.	4 ( 8%)	2 ( 4%)	0,4

\* moyennes ( ) fréquence en %

Tab. V. — Résultats sérologiques et cultures virales (camp de Mugunga, septembre 1994).

sérologie +	cas (n = 48)	témoins (n = 48)	p
leptospiroses	1	0	0,3
<i>C. burneti</i>	1	0	0,3
<i>R. coroni</i>	2	2	1
<i>R. mooseri</i>	1	0	0,9
sérologie arbovirus	7	7	0,7
séro. VIH-2	0	0	/
séro. VIH-1	9 (19%)	3 ( 6%)	0,06
culture arbovirus	11 (23%)	5 (10%)	0,1

### DISCUSSION

L'étude menée dans les conditions difficiles du camp de Mugunga n'a pu porter, pour des raisons matérielles, que sur un nombre limité de cas et de témoins avec des recherches biologiques relativement limitées. L'étiologie palustre a pu être éliminée dans la très grande majorité des fièvres d'origine indéterminée. La présence d'hématozoaires n'est retrouvée que dans 12 % des cas. Ce chiffre est comparable à celui que nous avons trouvé dans le camp de Kibumba situé à 20 km



au nord de Goma où, sur 31 sujets avec FOI examinés, nous avons trouvé 9,7 % porteurs de plasmodies. Par contre, à Katalé, situé à une altitude plus basse, la prévalence des paludismes est estimée chez les sujets fébriles à 40 % par Médecins Sans Frontières Hollande. Sur les 329 recherches d'hématozoaire pratiquées, en 2 mois, par le laboratoire BIOFORCE sur des malades des différents camps de la zone de Goma, 24 seulement (7,3 %) ont été positives, toutes pour *Plasmodium falciparum*.

La crainte originelle d'une épidémie de typhus en relation avec la pullulation des poux de corps dans les camps a été infirmée par l'étude sérologique ultérieure.

Les arboviroses en cours d'évolution ou récentes sont fréquentes chez l'ensemble des patients. Les virus en cause ne sont pas encore déterminés, mais la sérologie est négative pour les virus suivants : Chikunguya, Sindbis, Dengue 2 et 3, West-Nile, Wesselsbron, Fièvre jaune, Semliki forest, Zika, Niangvawuma, Bunyamwera. La positivité de nombreuses cultures témoigne d'infections récentes. Les virus responsables d'arbovirose dans cette région d'Afrique sont assez mal connus ; leur étude est en cours et fera l'objet d'une publication ultérieure.

L'infection à VIH est une étiologie envisageable, car bien que la différence ne soit pas significative entre les 2 groupes ( $p = 0,06$ ), le faible effectif étudié relativise la portée de cette donnée. La prévalence élevée des infections à VIH (19 et 6 %) était prévisible compte tenu de la situation antérieure du Rwanda (3) et met en relief la nécessité d'envisager à l'avenir une gestion dynamique du problème de la prévention du sida et de la prise en charge des malades et séropositifs dans les camps.

L'étiologie précise des fièvres liées au VIH est multifactorielle et souvent difficile à déterminer en l'absence de moyens diagnostiques sophistiqués. Dans quelques cas, l'étiologie tuberculeuse est certaine après mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen direct des crachats.

L'existence de fièvre isolée est une observation fréquente chez les sujets infectés par le VIH et elle est habituellement attribuée plus au virus lui-même (4), aux mycobactéries ou au *Pneumocystis carinii* (2) qu'à d'autres agents infectieux (*Cytomégalovirus*, leishmanies). Les étiologies diagnostiquées lors des séries étudiées dans les pays industrialisés, carcinomes (1) ou maladies dégénératives (5), ne semblent pas être envisageables chez nos malades.

Quatre données clinico-biologiques émergent dans le groupe des cas : le caractère récent de la fièvre mis en évidence par le moindre nombre de consultations antérieures, la présence plus fréquente d'une splénomégalie, d'algies à type de céphalées et surtout d'une thrombopénie.

La thrombopénie peut s'expliquer aussi bien par l'étiologie palustre que par les arboviroses ou l'infection à VIH. Quant à la splénomégalie, elle peut être liée

à de multiples causes : infectieuses ou parasitaires, aiguës ou chroniques.

Parmi les causes non explorées, il faut mentionner les tuberculoses non bacillifères, les leishmanioses viscérales, les brucelloses, les histoplasmoses, les fièvres typhoïdes. Mais en ce qui concerne ces dernières, le laboratoire de la Bioforce n'a isolé, en deux mois, que 2 souches de *Salmonella* Typhi sur 28 hémocultures pratiquées et aucune souche dans 396 examens bactériologiques de selles ; il semble donc que, dans les camps de réfugiés de Goma, le rôle de *S. Typhi* dans l'étiologie des FOI ait été minime.

## CONCLUSION

Contemporaines des épidémies bien identifiées de choléra, dysenterie bacillaire et méningite à méningocoque, les FOI représentent une cause non négligeable de morbidité dans les camps de réfugiés rwandais de la région de Goma. Les signes qui accompagnent le plus souvent cette fièvre sont les céphalées, une splénomégalie et une thrombopénie. Le manque de moyens d'exploration sur le terrain dans ce contexte de catastrophe humanitaire rend difficile une enquête étiologique complète mais les causes infectieuses semblent prédominer. L'étiologie palustre est rarement retrouvée chez ces patients et un certain nombre de ces fièvres peuvent être liées à l'infection par le VIH, les arbovirus ou la tuberculose.

Quatre points concernant la prise en charge médicale de ce type de camps doivent être pris en compte dans l'avenir :

- la nécessité de mieux connaître la circulation des différents agents infectieux dans la région concernée ;
- le déploiement de laboratoires de terrain bien équipés nécessaire pour optimiser l'efficacité de la prise en charge ;
- l'importance majeure de la lutte antivectorielle dans les camps contre les vecteurs de paludisme, d'arboviroses et les ectoparasites ;
- la nécessité d'organiser la prise en charge et la prévention de l'infection à VIH dans les camps de réfugiés.

## RÉSULTATS

### BIBLIOGRAPHIE

1. BARBADO (F. J.), VASQUEZ (J. J.), PERRA (J. M.), ARNALICH (F.) & ORTIZ-VASQUEZ (J.). — Pyrexia of unknown origin, changing spectrum in two consecutive series. *Post graduate Med. J.*, 1992, **68**, 884-887.
2. BISSUEL (F.), LEPORT (G.), PERRONE (C.), LONGUET (P.) & VILDE (J. L.). — Fever of unknown origin in HIV-infected patients; a critical analysis of retrospective series of 57 cases. *J. Int. Med.*, 1994, **236**, 529-535.
3. BUTERA (J. B.), FOX (E.), TWAGIRAKRISTU (J. B.), NZIYUMVIRA (A.), KARITA (E.) *et al.* — Estimations et prédictions de la propagation de l'épidémie VIH/SIDA au Rwanda

