

VIROLOGIE

Investigation autour d'un cas mortel de fièvre jaune en Côte d'Ivoire en 1999.

C. Akoua-Koffi (1), S. Diarrassouba (2), V. B. Béné (3), J-M. Ngbichi (4), T. Bozoua (1), A. Bosson (1), V. Akran (1), P. Carnevale (2) & A. Ehouman (1)

(1) Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI), Abidjan, Côte d'Ivoire.

(2) Institut Pierre Richet (OCCGE), Abidjan, Côte d'Ivoire.

(3) Institut national d'hygiène publique, Abidjan, Côte d'Ivoire.

(4) Direction de santé communautaire, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n°2238. "Virologie". Reçu le 3 octobre 2000. Accepté le 26 mars 2001.

Summary: Inquiry into a fatal case of yellow fever in Côte d'Ivoire in 1999.

Côte d'Ivoire is an endemic country for yellow fever, but no case was officially notified in recent years. In July 1999, however, one fatal case was reported. A German citizen was infected in the national park of Comoe, in the north eastern area of the country. In order to evaluate the extent of amaril virus circulation and the risk for local people, a virological, entomological and epidemiological investigation was carried out by the ministry of health, the OCCGE, the Côte d'Ivoire Pasteur Institute (IPCI) and the World Health Organisation in the area where the fatal case had been staying. 18 suspected and 24 confirmed mosquito catchers were identified by interview and a blood specimen was collected from each of them. In addition, 159 batches of mosquitoes from which 94 batches of potential vectors were collected; among the suspected cases, 22% were immunised against yellow fever. Serological and virological analyses were made at IPCI and the Paris Pasteur Institute by ELISA technique and isolation on cells cultures and newborn mice. All the suspicious sera and 87,5% of the catchers were positive for IgG anti-amaril virus. One catcher's serum was positive for IgM anti-amaril virus. 11 suspected sera were positive for IgG anti-dengue virus with 1 positive for IgM. 1 strain of amaril virus and 3 strains of Zika virus were isolated from mosquitoes at IPCI and confirmed by CRORA in Dakar. These results indicated that there is a yellow fever and dengue virus are prevalent among the human and vector populations in the study area. Preventive measures must be adopted to protect human beings at risk for amaril infection.

Résumé :

La Côte d'Ivoire est un pays d'endémie amarile; cependant, depuis une décennie aucun cas n'a été notifié officiellement. En juillet 1999, un cas mortel, survenu chez un ressortissant allemand conta miné dans le parc national de la Comoé, région du nord-est, a été notifié. Afin d'évaluer l'ampleur de la circulation du virus amaril et le risque représenté pour la population autochtone, une investigation épidémiologique, entomologique et virologique a été menée par le Ministère de la santé publique, l'OCCGE, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) et l'OMS dans les zones où le défunt avait séjourné. Sur la base d'un interrogatoire, 18 suspects et 24 captureurs de moustiques ont été identifiés et des prélèvements sanguins ont été réalisés. Par ailleurs, 159 lots de moustiques, dont 94 lots de vecteurs potentiels ont été collectés. Parmi les suspects, 22 % avaient été vaccinés contre la fièvre jaune. Les analyses sérologiques et virologiques ont été effectuées à l'IPCI et à l'IP Paris par technique ELISA et par inoculation aux cultures cellulaires et aux souriceaux nouveau-nés. Tous les sérums des suspects et 87,5 % des captureurs étaient positifs en IgG anti-virus amaril. Un sérum de captureur a été trouvé positif en IgM anti-virus amaril. Onze sérums de suspects étaient positifs en IgG anti-dengue dont un positif en IgM. À partir des moustiques, une souche de virus amaril et 3 souches de virus Zika ont été isolées à l'IPCI et confirmées au CRORA à Dakar. Ces résultats sont en faveur d'une circulation de Flavivirus dans les populations humaines et vectorielles de la zone enquêtée. Des mesures préventives et de lutte anti-vectorielle doivent être prises pour protéger les populations humaines concernées contre le risque d'épidémisation amarile.

yellow fever
dengue
inquiry
Zika virus
Côte d'Ivoire
(Ivory Coast)
Sub-Saharan Africa

fièvre jaune
réémergence
milieu rural
Zika
dengue
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

Introduction

La fièvre jaune est une maladie infectieuse virale transmise et entretenue par un cycle naturel sauvage entre des singes et des vecteurs du genre *Aedes*. Elle sévit exclusivement en zone intertropicale (Afrique et Amérique). L'OMS estime qu'environ 200000 nouveaux cas apparaissent chaque année

et entraînent environ 30 000 décès, principalement en Afrique où la maladie se manifeste sous forme de cas humains sporadiques ou d'épidémies (2, 12, 13, 15). La Côte d'Ivoire est un pays d'endémie amarile. Cependant la dernière épidémie remonte à 1982 (8, 9). La vaccination antiamarile est censée être pratiquée sur l'ensemble du territoire car le vaccin anti-amaril a été intégré au Programme élargi de vaccination (PEV)

depuis 1983. Le virus amaril est fréquemment isolé chez le vecteur qui est retrouvé aussi bien en milieu rural qu'urbain (3) et constitue ainsi un risque permanent pour les populations non immunisées.

Début août 1999, un ressortissant allemand non vacciné contre la fièvre jaune est décédé après avoir contracté la maladie après un séjour de deux semaines dans le parc national de la Comoé, dans un camp de chercheurs allemands situé à 12 km de Kakpin, village de la sous-préfecture de Nassian, département de Bouna (14). Suite à ce cas mortel et à la demande du ministère de la santé publique, une investigation épidémiologique a été menée dans les départements de Dabakala (région de la vallée du Bandama) et de Bouna et Bondoukou (région du Zanzan) par une équipe multidisciplinaire dont les membres provenaient du ministère de la santé publique, du bureau de l'Organisation mondiale de la santé (Abidjan), de l'Institut Pierre Richet (IPR) et de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI), afin d'évaluer l'ampleur de la circulation du virus amaril et le risque d'épidémisation.

Matériel et méthodes

Zone d'étude

Il s'agit d'une étude transversale avec recherche active de cas suspects de fièvre jaune et de capture de vecteurs potentiels du virus amaril qui s'est déroulée du 18 au 24 août 1999, dans le parc national de la Comoé, qui couvre des zones de départements de Dabakala, Bouna et Bondoukou. L'équipe d'investigation a visité l'hôtel Prince à Bouaké où la victime de fièvre jaune avait séjourné à deux reprises, le camp des chercheurs allemands à Kakpin, le centre hospitalier régional de Bondoukou, les hôpitaux généraux de Dabakala et de Bouna, les centres de santé de Nassian, de Kakpin et de Parhadi (sous-préfecture de Nassian) et de Fombolo (département de Dabakala).

Investigation épidémiologique

Les cas suspects de fièvre jaune ont été recherchés dans les registres de consultation des formations sanitaires sus-citées en utilisant la définition de cas suivante: *toute personne souffrant de fièvre et présentant un ou plusieurs des signes suivants: ictère, saignement (épistaxis, hématémèse, ecchymose, gingivorragie, etc.), ou tout décès inexplicé, au cours de la période allant du 1^{er} avril 1999 au jour de la visite du centre. À chaque cas retrouvé, un questionnaire a été administré, suivi d'un prélèvement sanguin pour la confirmation du diagnostic. Une partie du sérum de chaque cas suspect a été adressée à l'Institut Pasteur à Paris, au Centre national de référence pour les arbovirus et virus de fièvres hémorragiques (CRORA) de Dakar pour recherche de virus de fièvre hémorragique.*

Investigation entomologique

L'enquête entomologique s'est déroulée dans le village de Kakpin et au campement allemand du parc de la Comoé. Elle a consisté en une prospection de gîtes larvaires d'*Aedes aegypti*, en une capture de moustiques réalisée par prélèvement direct sur appât humain et une récolte de la faune matinale. Les moustiques capturés ont été déterminés et répartis en lots monospécifiques dans des cryotubes qui ont été acheminés au laboratoire dans un container d'azote liquide.

Investigation sérologique antiamarile

Du sang veineux a été recueilli chez 24 sujets du village de Kakpin (captureurs de moustiques) pour une étude de la séroprévalence des IgM et IgG antiamariles. Le statut vaccinal des

captureurs a été précisé. Les sérums ont été analysés à Abidjan à l'IPCI.

Analyse virologique

Au laboratoire, deux types d'analyse ont été réalisés: recherche d'anticorps sériques dirigés contre le virus amaril et les principaux virus responsables de fièvre hémorragique et isolement viral à partir de moustiques par inoculation sur cultures cellulaires (Vero et AP 61) et sur souriceaux nouveau-nés de 48 heures. La technique immuno-enzymatique type ELISA (Immuno-capture/IgM et méthode indirecte/IgG) a été utilisée à Abidjan et à Paris (6, 8, 10). Les antigènes testés ont été les suivants: à Paris: fièvre jaune (YF), virus Ebola, virus de Lassa, virus de Marbourg, virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVF), virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHF), virus de la dengue; à Abidjan: YF, Zika, CCHF, RVF, virus de la dengue. Les réactifs (antigènes et immunes ascites) utilisés à Abidjan ont été fournis par le centre national de référence des arbovirus et virus des fièvres hémorragiques de Paris.

L'isolement viral a été réalisé à Abidjan à partir d'extraits de broyats de chaque lot de moustiques filtrés et des sérums des cas suspects inoculés aux cultures cellulaires (Vero et AP 61) et par voie intracrânienne à deux portées de souriceaux nouveau-nés. Les cultures et les souriceaux ont été observés tous les jours. Au 4^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} jours, les culots cellulaires ont été examinés par immunofluorescence indirecte (IFI) pour identification à l'aide d'immunes ascites connues. Les souriceaux malades étaient prélevés ainsi que, systématiquement, un souriceau par portée les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours qui suivaient l'inoculation et leur cerveau broyé réinoculé à de nouvelles cellules et à de nouveaux souriceaux. Les isolats identifiés ont été adressés au CRORA pour confirmation.

Analyses statistiques des données

Les données ont été analysées par le logiciel Epi/Info 6.04.

Résultats

Recherche de cas suspects de fièvre jaune

Sur la base de la définition de cas utilisée, 20 cas suspects dont deux décès (10 %) ont été détectés dans les hôpitaux généraux de Dabakala et de Bouna, les centres de santé de Kakpin, de Nadiel (Fombolo): 55 % à l'hôpital général de Dabakala, 15 % dans les centres de santé de Fombolo, 25 % au centre de santé de Kakpin et 5 % à l'hôpital général de Bouna. Ils provenaient de 17 localités différentes. En dehors d'une famille où deux cas avaient été détectés, il n'y avait pas eu de relation entre eux. Par rapport à la période retenue, au moins deux cas mensuels ont été enregistrés dans les deux départements, avec 6 cas en mai, dont 4 à Dabakala (tableau I). Les deux cas décédés provenaient de Dabakala (Kongobanadougou) et de Fombolo (Nandiele Segbéré).

L'âge des sujets variait entre 10 mois et 64 ans (âge médian = 32 ans, âge moyen = 24 ans) avec un sex ratio H/F égal à 1 : 1. Tous les groupes d'âge étaient représentés, sauf celui des 30-44 ans. Les deux cas décédés étaient de sexe masculin et âgés de 3 ans.

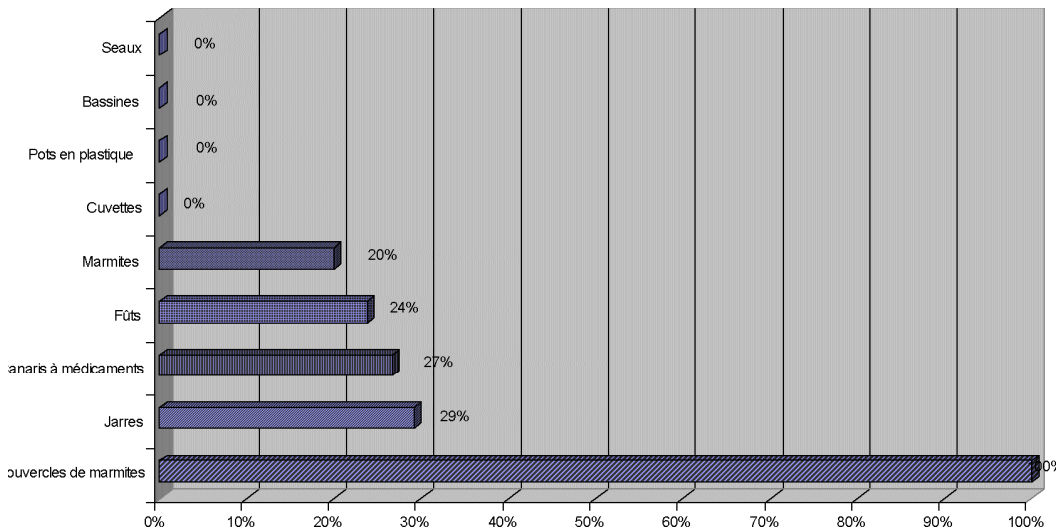
Tableau I.

Répartition des cas suspects selon la localité et la date de consultation.
Distribution of suspected cases according to location and day of consultation.

	1999	avril	mai	juin	juillet	août	total
Dabakala	3	4	0	2	2	11 (55%)	
Fombolo	0	1	1	1	0	3 (15%)	
Bouna	0	0	0	1	0	1 (5%)	
Kakpin	2	1	1	1	0	5 (25%)	
total	5	6	2	5	2	20 (100%)	

Figure 1.

Répartition des gîtes larvaires en fonction de leur positivité.
Distribution of larvae nests according to their positive status.



Au plan clinique, les 20 cas suspects avaient présenté un ictère fébrile avec des algies diverses (75 %), et des vomissements (35 %). Les principaux symptômes hémorragiques retrouvés étaient l'hématurie (30 %), des vomissements de sang noir (15 %), des saignements des muqueuses buccales (10 %), les pétéchies (5%); 10 % des cas avaient présenté une oligurie. Les deux cas décédés avaient présenté un ictère fébrile avec algies et pétéchies chez l'un, algies et oligurie chez l'autre.

Concernant le statut vaccinal, seuls 6 patients avaient été vaccinés contre la fièvre jaune (30 %). Les deux cas décédés n'avaient pas reçu l'antigène amaril.

Données entomologiques

Prospection larvaire

À Kakpin : 233 gîtes potentiels d'*Ae. aegypti* dont 156 (66,9 %) à l'extérieur et 75 (32,2 %) à l'intérieur des habitations, et 2 péri-domestiques (0,9 %) ont été dénombrés dans 25 concessions et 113 pièces. Les principaux gîtes étaient représentés par les récipients de stockage d'eau, les ustensiles de cuisine et les canaris de médicament (pots de terre contenant des plantes en macération pour lutter contre les maladies) (figure 1). L'indice maison (nombre d'habitations sur 100 visitées où au moins un gîte hébergeait des larves d'*Ae. aegypti*) a été de 100 %; l'indice de BRETEAU (nombre de gîtes positifs observés dans 100 maisons) a été de 51. L'indice récipient (pourcentage de récipients hébergeant au moins une larve d'*Ae. aegypti*) qui était de 22,7 %, représentait respectivement 23,8 %, 29,8 %, 20 % et 26,7% des gîtes positifs (fûts, jarres, marmites et canaris à médicament). Globalement, 12 % des gîtes à l'intérieur et 27,6 % de ceux de l'extérieur hébergeaient des larves de *Ae. aegypti*. Au campement allemand, aucun gîte larvaire n'a été retrouvé à l'intérieur des maisons; par contre, à l'extérieur, 20 seaux de 15 à 20 litres, dont 60 % contenaient des larves et des nymphes d'*Ae. aegypti*, et deux pots en plastiques abandonnés ont été retrouvés, soit 63,6 % des gîtes potentiels du campement.

Capture crépusculaire et récolte de faune matinale

En cinq soirées et matinées, 905 moustiques appartenant à 5 genres et 17 espèces ont été capturés, identifiés et répartis en 159 lots qui ont été acheminés au laboratoire pour analyse virologique. Sur ces 159 lots, 94 (59 %) appartenaient au genre

Aedes (*Ae.*) dont 60 % de *Ae. aegypti*, vecteurs potentiels de virus amaril (figure 2).

Analyse virologique

Confirmation virologique des cas suspects

Tous les 18 sérums se sont révélés négatifs en CCHF, RVF, Ebola, Lassa et Marbourg. Ils étaient par contre tous positifs en IgG YF sans IgM. Onze cas sur 18 ont été positifs en IgG dengue dont un cas avec des IgM. Le sujet positif en IgM dengue était une femme de 24 ans, à statut vaccinal anti-amaril inconnu, qui avait présenté, au mois de mai précédent, un ictère

fébrile avec céphalées, hématurie, des douleurs musculaires, abdominales et articulaires. La patiente était encore ictérique lors du prélèvement sanguin.

Séroprévalence anti-amarile

L'âge moyen des captureurs était 21,5 ans. Parmi eux, seuls 29 % étaient vaccinés contre la fièvre jaune. Quarante-deux pour cent n'avaient pas pu préciser leur statut vaccinal, 29 % n'avaient jamais reçu l'antigène amaril. Vingt-et-un pour cent de ces captureurs se sont révélés positifs en anticorps anti-amarils de type IgG (87,5 %) et 54,2 % positifs en IgG anti-virus Zika. Parmi les positifs en IgG, un a été trouvé positif en IgM anti-amariles (4,2 %). Ce dernier n'était pas vacciné contre la fièvre jaune; il n'avait pas d'anticorps dirigés contre les autres *Flavivirus* testés, il s'agissait d'une séroconversion anti-amarile (tableau II).

Tableau II.

Séroprévalence en IgG et IgM anti-Flavivirus.
Seroprevalence of IgG and IgM anti-Flavivirus.

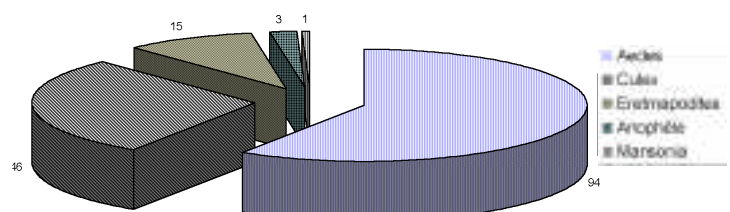
	fièvre jaune		dengue		zika	
	Ig M	Ig G	Ig M	Ig G	Ig M	Ig G
cas suspects (n =18)	0 (0%)	18 (100%)	1 (5%)	11 (61%)	0 (0%)	7 (39%)
captureurs (n =24)	1 (4%)	21 (87%)	0 (0%)	4 (17%)	0 (0%)	13 (54%)
total (n =42)	1 (2,4%)	39 (93%)	1 (2,4%)	15 (36%)	0 (0%)	20 (48%)

Isolement viral

Tous les 159 lots ont été inoculés sur cellules et sur souris. Quatre lots de moustiques du genre *Aedes* ont présenté une positivité en culture cellulaire et sur souris; l'identification virale a donné comme résultat : une souche de virus amaril isolé de *Ae. opok* et trois souches de virus Zika

Figure 2.

Répartition des moustiques selon le genre.
Distribution of mosquitoes according to type.



isolées de *Ae. vitattus*, *Ae. fuscifer* et *Ae. aegypti*. Les isolats ont été confirmés par le CRORA à Dakar où ils avaient été expédiés.

Discussion

La région de Dabakala est une zone d'émergence de fièvre jaune, eu égard aux épidémies survenues en 1977 et 1982 et faisait l'objet d'une surveillance entomo-épidémiologique régulière jusqu'en 1994 (5, 8). Les principaux vecteurs potentiels de la fièvre jaune, y compris les espèces forestières telles que *Ae. africanus*, *Ae. fuscifer*, *Ae. opok* et *Ae. luteocephalus* (49% des *Aedes*) y circulent et étaient fortement représentés parmi les moustiques capturés dans le village qui est en fait entouré d'une ceinture de galerie forestière (1, 4). Ce cas mortel de fièvre jaune était le premier cas notifié dans le département de Bouna où la couverture vaccinale anti-amarile dans la population générale est respectivement de 31 % dans le département et 46% dans la sous-préfecture de Nassian (Kakpin). Les principaux gîtes potentiels étaient représentés par divers récipients de stockage d'eau et les canaris à médicaments. Les gîtes à l'extérieur étaient plus infestés que ceux à l'intérieur des maisons. À Kakpin, seul l'indice maison est supérieur au seuil d'épidémie fixé par l'OMS (11). Les indices de BRETEAU et récipient étaient inférieurs aux seuils admis, respectivement 54 % et 24 %.

L'enquête sérologique, effectuée auprès des captureurs, a montré l'existence probable d'une contamination amarile naturelle car 87,5 % parmi eux étaient porteurs d'anticorps de classe IgG, alors que seuls 29 % avaient un antécédent de vaccination anti-amarile. La présence de sujets non vaccinés porteurs d'IgM anti-amariles corroborait cette maladie naturelle qui d'ailleurs était passée inaperçue. L'isolement d'une souche de virus amaril et de 3 souches de virus Zika et les tests sérologiques chez les cas suspects et les captureurs ont permis de noter la circulation d'autres *Flavivirus* dans la région, tel que le virus Zika (47,6 % de positifs en IgG). Avec 37,7 % de positifs en IgG et la détection d'IgM, le virus de la dengue, autre agent responsable de fièvre hémorragique virale, semble circuler aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain en Côte d'Ivoire (7) et interpelle pour une surveillance au même titre que la fièvre jaune. La présence de cas suspects conformes à la définition de cas de fièvre jaune dans ces départements, le faible niveau de la couverture vaccinale et la réalité de la circulation du virus dans la région avaient permis d'apprécier l'existence d'un risque amaril dans ces régions où il avait été noté l'absence d'un système de surveillance et d'alerte précoce, situation en faveur de réémergences de la fièvre jaune dans la région.

Conclusion

Le risque amaril est réel dans les régions de Bouna et Dabakala investiguées. En plus du virus amaril, le virus de la

dengue y circulait. Les conditions écologiques, les habitudes et les comportements des populations riveraines du parc national de la Comoé, la présence de population non immunisée réceptive et l'absence d'un système de surveillance et d'alerte précoce sont favorables à l'écllosion d'une épidémie de fièvre jaune. Les recommandations immédiates ont été axées sur une vaccination de masse des populations des deux départements et la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique active.

Remerciements

Nous adressons nos sincères remerciements à l'équipe ICP/EMC du bureau OMS d'Abidjan, au CNR des arbovirus et virus des fièvres hémorragiques (IP Paris) et au Dr C. MATHIOT, CRORA (Institut Pasteur de Dakar) pour la réalisation de l'enquête et la confirmation des souches isolées.

Références bibliographiques

1. ANONYME - Répartition connue en Afrique de l'Ouest des *Aedes* vecteurs potentiels de la fièvre jaune. *Document technique de l'OCCGE*, 1986. N° XXIV/10.
2. BRÉS PLJ - Un siècle de progrès dans la lutte contre la fièvre jaune. *Bull Org Mond Santé*, 1986, **64**, 775-786.
3. CHIPPAUX A, CORDELLIER R *et al.* - Une souche de virus amaril isolée d'*Aedes africanus* en Côte d'Ivoire. *CR Acad Sc Paris*, 1975, **281**, 79-80.
4. CORDELLIER R *et al.* - Enquête entomologique et épidémiologique sur un cas mortel de fièvre jaune survenu dans la sous-préfecture d'Anyama, en République de Côte d'Ivoire. *Méd Trop*, 1982, **42**, 269-272.
5. CORDELLIER R & BOUCHITE B - Une épidémie de fièvre jaune en pays N'Gain, République de Côte d'Ivoire : Données entomologiques. *Cah ORSTOM, sér Ent méd Parasitol*, 1983.
6. DIGOUTTE JP, CORNET M, DEUBEL V & DOWNS W - Yellow fever. In: J.S. PORTERFIELD (Eds) - *Exotic Viral Infections*. Chapman & Hall, London, 1995, pp. 67-98.
7. DURAND JP, VALLÉE L, DE PINA JJ & TOLOU H - Isolation of a dengue type 1 virus from a soldier in West Africa (Côte d'Ivoire). *Emerg Infect Dis*, 2000, **6**, 83-84.
8. LHUILIER M, SARTHOU JP *et al.* - Intérêt des IgM anti-amariles dans le diagnostic et la surveillance épidémiologique de la fièvre jaune. *Ann. Virol (Inst Pasteur)*, 1983, **134E**, 349-359.
9. LHUILIER M, SARTHOU JP *et al.* - Epidémie rurale de fièvre jaune avec transmission inter-humaine en Côte d'Ivoire. *Bull Org Mond Santé*, 1985, **63**, 527-536.
10. NOGUEIRA RITA MR *et al.* - Use Mac-Elisa for evaluation of Yellow fever vaccination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1992, **34**, 447-450.
11. OMS - Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance de la fièvre jaune. *Rel Epid Hebd*, 1971, **49**, 493-500.
12. OMS - Prevention and control of yellow fever in Africa. 1986, Geneva.
13. OMS - Yellow fever en 1994 et 1995, *Rel épidem hebdo*, 1996, **71**, 313-318.
14. TEICHMANN D, GROBUSCH MP, WESSELMANN H *et al.* - A haemorrhagic fever from the Côte d'Ivoire. *Lancet*, 1999, **354**, 1608.
15. TOMORI O, NASHIDI A & MUNG K - Status of inclusion of yellow fever vaccination in the Expanded Programme on Immunization (EPI). *4^{ème} SIVA Yamoussoukro, Côte d'Ivoire*, 1994, 107-112.