

# Epidémie rurale de fièvre jaune avec transmission interhumaine en Côte d'Ivoire en 1982\*

M. LHUILLIER,<sup>1</sup> J. L. SARTHOU,<sup>2</sup> R. CORDELLIER,<sup>3</sup> G. M. GERSHY-DAMET,<sup>4</sup>  
N. MONTENY,<sup>5</sup> B. BOUCHITE,<sup>6</sup> & P. CALEN<sup>7</sup>

*Au cours d'une épidémie de fièvre jaune survenue en 1982 en Côte d'Ivoire, 27 souches de virus ont été isolées chez l'homme et un diagnostic sérologique a été porté chez 63 autres personnes, soit un total de 90 cas confirmés sur 218 sujets examinés. La transmission interhumaine de la maladie a été assurée par Aedes aegypti, chez lequel 8 souches ont été isolées.*

*Lors de cette épidémie, une technique de détection immunoenzymatique des IgM anti-amariles a été mise au point et la cinétique de ces immunoglobulines précisée. Grâce à cette technique de diagnostic rapide et à la prise immédiate de mesures prophylactiques adéquates, l'épidémie a été limitée à 4 villages sur les 20 dans lesquels les conditions de son apparition étaient réunies.*

## INTRODUCTION

Entre 1930 et 1948, 70 décès par fièvre jaune confirmée furent observés en Côte d'Ivoire, mais depuis 1948 aucun cas n'avait été officiellement notifié. Néanmoins, en 1977, dans la région de Dabakala, 100 cas d'hépatonéphrite—dont 20 mortels—furent signalés, avec une seule confirmation histopathologique certaine (1). Ultérieurement, en 1979, un nouveau cas mortel fut diagnostiqué de la même manière chez une enfant habitant à 30 km. d'Abidjan (3). Les cas observés jusqu'alors, isolés le plus souvent, mais parfois groupés, constituaient des émergences endémiques avec toujours une transmission vecteur selvatique → homme.

Rien ne laissait donc prévoir l'épidémie de mai 1982 survenue dans la sous-préfecture de M'Bahiakro, au centre de la Côte d'Ivoire.

Plusieurs cas d'ictère—dont certains mortels—

s'étant déclarés, les autorités administratives alertèrent le Secteur de Santé rurale de la ville de Bouaké, située à 100 km à l'ouest de M'Bahiakro. L'intervention des responsables sanitaires eut lieu le 14 mai 1982 et permit de recenser une vingtaine de décès dans le village de Ouassadouougou au cours des deux semaines précédentes.

Par l'intermédiaire du Ministère de la Santé, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) fut prévenu le lendemain par téléphone, et une action commune fut décidée. Le 17 mai 1982, du personnel des Laboratoires des Arbovirus et d'Entomologie médicale de l'IPCI se rendit sur les lieux pour y réaliser des enquêtes virologiques, sérologiques et entomologiques.

## Données géographiques et humaines<sup>a</sup>

Rétrospectivement, on peut faire remonter l'origine des cas aux derniers jours d'avril dans les villages de Ouassadouougou (7°41 N, 4°14 W), Dédidouougou (7°43 N, 4°16 W) et Totodougou-Anzandougou (7°46 N, 4°15 W), tous situés dans la zone intermédiaire entre la forêt dégradée et la mosaïque forêt-savane. Le climat de cette région de Côte d'Ivoire est de type équatorial de transition atténué et présente deux pics de précipitations séparés par une courte saison sèche, le premier en mai et le second, plus

\* Avec la collaboration technique de F. Bozoua, B. Diaco et N. Aron.

<sup>1</sup> Chef du Laboratoire des Arbovirus, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI), 01 BP 490, Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

<sup>2</sup> Chef du Laboratoire d'Immunochimie, IPCI.

<sup>3</sup> Maître principal de recherche ORSTOM, Chef du Laboratoire d'Entomologie médicale, IPCI.

<sup>4</sup> Attaché de recherche, Laboratoire des Arbovirus, IPCI.

<sup>5</sup> Chargée de recherche ORSTOM, Laboratoire des Arbovirus, IPCI.

<sup>6</sup> Technicien supérieur d'entomologie médicale ORSTOM, IPCI.

<sup>7</sup> Médecin-chef du Secteur de Santé rurale de Bouaké, Côte d'Ivoire.

<sup>a</sup> CORDELLIER, R. & BOUCHITE, B. *Rapport sur l'épidémie de fièvre jaune survenue dans la sous-préfecture de M'Bahiakro (République de Côte d'Ivoire)*. Document multigraphié. Laboratoire d'Entomologie médicale, ORSTOM-IPCI, Abidjan, 1982.

Tableau 1. Répartition par groupes d'âge des 90 cas de fièvre jaune

Âge (en années)	Sujets examinés		Isolements	Diagnostics sérologiques positifs	Sujets infectés	
	Nombre				Nombre	%
0-4	52		5	7	12	23,1
5-9	34		2	18	20	58,8
10-14	18		5	6	11	61,1
15-19	22		5	8	13	59,0
20-24	27		10	9	19	70,4
<i>Total</i>	<i>153</i>		<i>27</i>	<i>48</i>	<i>75</i>	<i>49,0</i>
25-29	22		0	7	7	31,8
30-34	9		0	2	2	22,2
35-39	9		0	2	2	22,2
40-44	5		0	1	1	20
45-50	20		0	3	3	15
<i>Total</i>	<i>65</i>		<i>0</i>	<i>15</i>	<i>15</i>	<i>23,1</i>
Total général	218		27	63	90	41,3

important, en septembre-octobre. Notons cependant qu'en 1982 le mois de mai fut particulièrement sec: 40 mm à la station de Satama-Sokoura, au lieu des 150 mm habituels. Les précipitations sont anormalement faibles pour cette latitude, et le réseau hydrographique n'est constitué que de marigots épars et très temporaires. Il en résulte d'énormes difficultés pour l'approvisionnement en eau.

Cette région est peuplée de 12 000 personnes réparties en 28 villages, dont 20 appartiennent à un petit groupe ethnique, les N'Gain, qui n'ont aucun point commun avec les populations qui les entourent. Dans les villages N'Gain, l'eau est conservée dans des jarres ou «canaris» de 50 à 70 l à l'intérieur des maisons, ainsi que dans des fûts métalliques de 200 l à l'extérieur, et parfois dans des citernes en béton alimentées par les eaux pluviales. Les activités professionnelles des hommes sont uniquement agricoles et entraînent de longs déplacements entre les villages et les plantations, principalement à la tombée du jour. Il en est de même pour les femmes et les enfants auxquels incombe le ravitaillement familial en eau.

#### MATÉRIELS ET MÉTHODES

##### Prélèvements humains

Ils ont été effectués par ponction veineuse sur 5 malades hospitalisés à M'Bahiakro et 213 autres

habitants, principalement dans les villages de Ouassadouyou, Dézidouyou, Kouakoudouyou et Totodouyou-Anzandouyou. Devant l'affluence des sujets se présentant spontanément à nous, le choix s'est porté essentiellement sur les plus jeunes et ceux dont les signes cliniques étaient les plus évocateurs: fièvre, céphalées, algies diverses, vomissements, et naturellement ictère. On trouva dans le tableau 1 le nombre de prélèvements effectués dans chaque groupe d'âge. De plus, 15 ponctions ont été réalisées dans un village N'Gain apparemment indemne.

En vue d'isoler rapidement le virus, 10 prélèvements de sang total de sujets suspects ont été immédiatement inoculés au chevet des malades sur culture de cellules d'*Aedes albopictus* C6/36, à raison de 250 µl par flacon de 25 cm<sup>3</sup>. Ces cellules ont leur optimum de croissance à 28 °C (température moyenne en Côte d'Ivoire). Les autres tentatives d'isolement ont été réalisées à partir de 125 prélèvements pour lesquels 1 ml de sang total a été mis en cryotube, immédiatement immergé dans l'azote liquide.

Pour les études sérologiques, une aliquote était recueillie en tube sec et placée en boîte isotherme pour acheminement au camp de base. Après décantation, les sérums ont été conservés à +4 °C. Pour éviter plusieurs congélations et décongélations, les sérums n'ont été définitivement gardés à -20 °C qu'après la réalisation complète des différentes épreuves sérologiques.

Par la suite, quatre autres missions ont été effectuées au 8<sup>e</sup>, 30<sup>e</sup>, 60<sup>e</sup> et 150<sup>e</sup> jour. L'évolution clinique et immunologique a été suivie chez 218 sujets, ce qui représente un total de 835 sérums étudiés.

#### *Isolements de virus*

Les prélèvements de sang total ont été conservés dans l'azote liquide jusqu'à leur inoculation aux cellules d'*A. albopictus* C6/36, à la dilution finale de 1:40 dans le surnageant, et à deux portées de souriceaux nouveau-nés (SNN) de 24 heures, inoculés par voie intracérébrale. L'observation journalière a été poursuivie jusqu'au 18<sup>e</sup> jour, avec passage en aveugle systématique au 10<sup>e</sup> jour.

#### *Identification du virus*

A partir des souriceaux, l'identification a été effectuée par la technique CHROM-ELISA (9). Cette méthode associe une filtration d'un broyat de cerveau sur gel de sépharose et une épreuve immunoenzymatique ELISA. Réalisable dès l'apparition des premiers signes d'atteinte neurologique du souriceau, l'identification peut être obtenue en trois heures sans qu'il soit nécessaire d'adapter la souche. Pour les inoculations en cellules C6/36, l'immunofluorescence indirecte (7) a été pratiquée au 4<sup>e</sup> jour.

#### *Etudes sérologiques*

Deux sortes de réactions ont été utilisées: l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) (2) et la réaction immunoenzymatique ELISA, permettant de mettre en évidence les IgG et les IgM spécifiques (10).

*Titration des IgM anti-amariles.* La technique que nous avons mise au point lors de cette épidémie utilise une immunocaptation des IgM par de l'anti-chaîne  $\mu$  humaine fixée sur plaques de polystyrène. Les dilutions de sérum sont introduites dans les cupules ainsi sensibilisées, puis, successivement, l'antigène purifié (Ag YF) par filtration sur gel (CHROM-ELISA), l'ascite immune anti-amarile de souris et enfin le fragment Fab anti-IgG de souris couplé à la peroxydase. Les prises d'essai sont de 100  $\mu$ l et les incubations d'une heure à 37 °C, suivies de trois lavages en tampon PBS-Tween.

*Titration des IgG anti-amariles.* Après captation de l'antigène amaril Ag YF sur la phase solide revêtue d'IgG anti-amariles de souris, les dilutions de sérum sont introduites dans la réaction et les IgG spécifiques révélées par du fragment Fab anti-IgG humaines couplé à la peroxydase.

Pour les deux détectations, IgG et IgM, l'activité peroxydasique utilise le chromogène orthotolidine + peroxyde d'hydrogène. Il permet une première lecture

grâce à la coloration bleue; après dix minutes, celle-ci est arrêtée avec de l'acide sulfurique. La lecture est alors faite au spectrophotomètre automatique à 450 nm.

Le titre ELISA représente la réciproque de la plus grande dilution de sérum donnant une absorbance supérieure ou égale à deux fois et demie celle du bruit de fond obtenu avec les sérums négatifs.

### RÉSULTATS

#### *Isolements de virus*

Au total, 27 souches de virus amaril ont été isolées à partir des 135 tentatives d'isolement. Toutes les identifications ont été confirmées par le Centre collaborateur OMS de référence et de recherche pour les arbovirus à Dakar (directeur: le D<sup>r</sup> Digoutte). Notons que deux de ces souches ont été obtenues à la fois sur cultures cellulaires à la température ambiante après inoculation sur le terrain et, ultérieurement, au laboratoire.

Le tableau 2 récapitule, par localité et par âge, la répartition des malades chez qui les souches virales ont été isolées. Sont également spécifiés les principaux signes cliniques observés et l'évolution de la maladie, ainsi que la cinétique des immunoglobulines spécifiques et le type de réaction, primaire ou secondaire, en IHA. Il faut que en effet préciser que lors d'un premier contact avec un virus du groupe flavivirus, on observe une réaction monospécifique en IHA (réponse de type primaire); inversement, lors d'un contact ultérieur avec un autre virus du groupe se développe une réponse polyspécifique (réponse de type secondaire).

On peut noter que l'âge des malades chez lesquels le virus a été isolé se situe entre 11 mois pour le plus jeune et 24 ans pour le plus âgé. Sur le plan clinique, la fièvre est un signe constant, suivie de céphalées et d'algies diverses. Dans ce groupe de malades, nous n'avons observé que relativement peu d'ictères. Sur le plan immunologique, 6 sujets ont présenté une réaction de type secondaire en IHA et parmi eux, 2 avaient des IgM anti-amariles contemporaines de la virémie.

L'isolement sur souriceaux et sur cellules a permis d'obtenir les mêmes 27 souches de virus. Pour 17 d'entre elles, la mortalité des souriceaux a été de 100% à l'isolement et pour 7 autres, elle a été supérieure à 50%. Cette mortalité n'a été inférieure à 50% que pour 3 souches, dont une a été isolée à partir d'un seul SNN malade sur 12 inoculés. Les temps d'incubation se sont échelonnés entre 8 et 14 jours avec une moyenne de 10-11 jours. Les passages en aveugle systématiques n'ont pas permis l'isolement de souches supplémentaires.

Tableau 2. Isolement des 27 souches de virus amaril

	Âge (en années)	Signes cliniques <sup>a</sup>					Réaction IHA <sup>b</sup>	IgM		IgG		Evolution
		F	Ic	I	C	A		JO <sup>c</sup>	JO + 8	JO	JO + 8	
Ouassadouougou	4	+					I	0	+	0	+	Décès
(1552 habitants, 38 prélèvements pour isolements)	7	+			+		I	0	+	0	+	Décès
	15	+				+	I	0	+	0	+	Guérison
	22	+	+			+	I	0	+	0	+	Guérison
Dézidouougou	9	+					I	0	+	0	+	Guérison
(413 habitants, 40 prélèvements pour isolements)	12	+					I	0	+	0	+	Guérison
	12	+					I	0	+	0	0	Guérison
	15	+	+		+		I	0	+	0	+	Guérison
	15	+			+	+	I	0	+	0	+	Guérison
	22	+			+	+	I	0	+	+	+	Guérison
	22	+			+		I	0	+	0	+	Guérison
	24	+	+	+	+	+	I	0	+	0	0	Guérison
Kouakoudougou	2	+	+				I	+	? <sup>c</sup>	0	? <sup>c</sup>	Décès
(969 habitants, 32 prélèvements pour isolements)	4	+	+			+	I	0	+	+	+	Guérison
	10	+					II	0	+	+	+	Guérison
	17	+			+		II	0	+	+	+	Guérison
	20	+			+		I	0	+	0	+	Guérison
	20	+			+	+	I	0	+	0	+	Guérison
Totodougou- Anzandougou	11 mois	+					I	0	+	0	0	Guérison
(814 habitants, 15 prélèvements pour isolements)	3	+					I	0	+	0	+	Guérison
	12	+	+	+	+	+	I	0	+	0	+	Décès
	12	+	+				II	0	0	+	+	Guérison
	19	+	+	+	+	+	II	+	+	+	+	Guérison
	20	+			+	+	II	0	+	+	+	Guérison
	20	+	+		+	+	I	0	+	0	+	Guérison
	20	+			+	+	II	+	+	+	+	Guérison
20	+			+	+	I	0	+	0	+	Guérison	

<sup>a</sup> Signes cliniques: F, fièvre; Ic, ictère conjonctival; I, ictère franc; C, céphalées; A, algies diverses.

<sup>b</sup> Types de réaction IHA: I, réaction primaire (monospécifique); II, réaction secondaire (polyspécifique).

<sup>c</sup> JO, jour du premier prélèvement; ?, malade non retrouvé à la seconde mission.

### Diagnostic sérologique de la fièvre jaune

En l'absence d'isolement du virus, nous avons retenu comme critères:

— en IHA, une séroconversion avec titre au 8<sup>e</sup> ou au 30<sup>e</sup> jour égal ou supérieur à 4 fois le titre initial;

— pour les IgM antiamariles, un titre égal ou supérieur à 1000.

Nous avons adopté ce dernier chiffre en pratique, mais le plus souvent les titres obtenus sont très nettement supérieurs, qu'il s'agisse d'une infection de type primaire ou secondaire au sein du groupe des flavivirus (10).

Le titrage des IgG antiamariles est superposable aux résultats IHA et ne permet donc pas un diagnostic étiologique lors des réinfections par un flavivirus. Par contre, comme nous l'avons déjà montré (8, 10), les IgM antiamariles n'apparaissent qu'après un premier contact avec le virus de la fièvre jaune, que le sujet possède ou non des anticorps IHA dirigés contre d'autres flavivirus.

En conséquence, nous avons obtenu:

— 33 séroconversions IHA,

— 53 détections d'IgM spécifiques à un titre significatif dès le premier prélèvement et 10 autres dans les 8 jours.

Au total, le diagnostic sérologique a pu être posé 63 fois et ceci grâce aux seules IgM anti-amariles, contre 33 fois par IHA. Il faut cependant noter qu'en ce qui concerne 21 sérums, le titre IHA était déjà égal ou supérieur à 640 pour plusieurs flavivirus—dont celui de la fièvre jaune—dès le premier prélèvement. Ces 21 cas ont été confirmés par le titrage des IgM anti-amariles.

Le tableau 3 récapitule pour les 63 cas diagnostiqués sérologiquement, par âge et par village, les signes cliniques et l'évolution de la maladie, le type de réaction IHA, et la cinétique des IgG et des IgM.

Le diagnostic de fièvre jaune a donc pu être porté

chez 90 sujets parmi les 218 soumis à prélèvement, soit 27 isollements et 63 sérologies positives. Bien que ces chiffres aient été obtenus pour 218 personnes, il convient de préciser que pour 28 sujets dépourvus d'IgM spécifiques et avec un titre faible en IHA, nous n'avons pu obtenir un second sérum. On peut donc retenir le chiffre de 90 malades contaminés par le virus amaril sur un ensemble de 190 sujets complètement étudiés, ce qui correspond à une morbidité théorique de 48%. Ce taux ne représente pas en effet la morbidité réelle puisque nos prélèvements étaient influencés par la clinique et l'épidémiologie.

Tableau 3. Etude des 63 cas diagnostiqués uniquement par sérologie

	Âge (en années)	Signes cliniques <sup>a</sup>					Réaction IHA <sup>b</sup>	IgM		IgG		Evolution
		F	Ic	I	C	A		J0 <sup>c</sup>	J0+8	J0	J0+8	
Ouassadouougou (1552 habitants, 46 prélèvements pour sérologie)	2	+					I	0	+	+	+	Guérison
	3	+					I	0	+	0	+	Guérison
	3	+					II	0	+	+	+	Guérison
	4	+	+				I	0	+	0	+	Guérison
	5	+	+				I	0	+	0	+	Guérison
	5	+					I	+	+	+	+	Guérison
	6	+					I	+	+	+	+	Guérison
	6	+					II	+	+	+	+	Décès
	7	+					II	+	+	+	+	Guérison
	7	+					I	+	+	0	+	Guérison
	18	+					II	+	+	+	+	Guérison
	21	+	+	+	+		II	+	+	+	+	Guérison
	24	+	+	+	+	+	II	+	+	+	+	Guérison
26	+	+	+	+		II	+	+	+	+	Guérison	
27	+	+	+	+	+	II	+	+	+	+	Guérison	
32	+	+	+	+		II	+	+	+	+	Guérison	
Dézidouougou (413 habitants, 96 prélèvements pour sérologie)	3	+					I	+	+	+	+	Guérison
	5	+					I	0	+	+	+	Guérison
	5	+		+			I	+	+	0	+	Guérison
	6	+					I	+	+	+	+	Guérison
	6	+	+				I	+	+	+	+	Guérison
	7	+	+				I	0	+	+	+	Guérison
	8	+					I	+	+	+	+	Guérison
	8	+	+	+	+		I	0	+	0	0	Guérison

(Suite au verso)

<sup>a</sup> Signes cliniques: F, fièvre; Ic, ictère conjonctival; I, ictère franc; C, céphalées; A, algies diverses.

<sup>b</sup> Types de réaction IHA: I, réaction primaire (monospécifique); II, réaction secondaire (polyspécifique).

<sup>c</sup> J0, jour du premier prélèvement; ?, malade non retrouvé à la seconde mission, réaction IHA indéterminée.

Tableau 3: suite

	Âge (en années)	Signes cliniques <sup>a</sup>					Réaction	IgM		IgG		Evolution
		F	Ic	I	C	A	IHA <sup>b</sup>	J0 <sup>c</sup>	J0 + 8	J0	J0 + 8	
Dézidougou (suite)	8	+	+	+			I	0	+	0	+	Guérison
	9	+					I	0	+	0	+	Guérison
	10	+	+	+			I	0	+	0	0	Guérison
	13	+	+	+			II	+	+	+	+	Guérison
	14	+					II	0	+	+	+	Guérison
	15	+	+	+	+		II	0	+	+	+	Guérison
	15	+	+	+	+		I	0	+	+	+	Guérison
	18	+	+	+	+		I	+	+	+	+	Guérison
	18	+	+	+	+	+	? <sup>c</sup>	+	?	0	?	? <sup>c</sup>
	18	+			+		II	+	+	+	+	Guérison
	18	+			+		II	+	+	+	+	Guérison
	19	+	+		+		II	+	+	+	+	Guérison
	20	+	+	+	+	+	II	+	+	+	+	Guérison
	20	+			+		II	0	+	+	+	Guérison
	22	+			+		II	0	+	+	+	Guérison
	22	+	+		+		II	0	+	+	+	Guérison
	25	+	+		+		I	0	+	+	+	Guérison
	28	+	+	+			II	0	+	+	+	Guérison
	28	+	+				II	0	+	+	+	Guérison
	35	+			+		II	0	+	+	+	Guérison
35	+	+	+		+	II	0	+	+	+	Guérison	
40	+	+		+		II	0	+	+	+	Guérison	
45	+					II	+	+	+	+	Guérison	
48	+			+		II	0	+	+	+	Guérison	
Kouakoudougou (969 habitants, 29 prélèvements pour sérologie)	4	+		+			I	+	+	+	+	Guérison
	4	+					I	+	+	+	+	Guérison
	5	+					I	+	+	+	+	Guérison
	5	+					I	+	+	+	+	Guérison
	9	+					II	+	+	+	+	Guérison
	11	+					?	+	?	+	?	?
	12	+					II	+	+	+	+	Guérison
	12	+					II	+	+	+	+	Guérison
	20	+			+	+	II	+	+	+	+	Guérison
	22	+			+	+	II	+	+	+	+	Guérison
Totodougou- Anzandougou (814 habitants, 38 prélèvements pour sérologie)	25	+		+	+	+	II	0	+	+	+	Guérison
	25	+			+	+	II	+	+	+	+	Guérison
	30	+			+	+	II	0	+	+	+	Guérison

<sup>a</sup> Signes cliniques: F, fièvre; Ic, ictère conjonctival; I, ictère franc; C, céphalées; A, algies diverses.<sup>b</sup> Types de réaction IHA: I, réaction primaire (monospécifique); II, réaction secondaire (polyspécifique).<sup>c</sup> J0, jour du premier prélèvement; ?, malade non retrouvé à la seconde mission, réaction IHA indéterminée.

Tableau 4. Résultats des IgM anti-amariles chez les 90 sujets infectés

	Nombre total	IgM négatives au 1 <sup>er</sup> prélèvement	IgM positives au 1 <sup>er</sup> prélèvement	IgM positives après 8 jours
Fièvre jaune avec virémie (dont avec ictère)	27 (5)	24 (2)	3 (1)	27 (5)
Fièvre jaune avec preuve sérologique seule (dont avec ictère)	63 (18)	10 (2)	53 (16)	63 (18)
Sujets infectés	90	34	56	90

## DISCUSSION

*Age et incidence*

Les âges des malades s'échelonnent de 11 mois pour le plus jeune à 48 ans pour le plus âgé (tableau 1). On notera que 83% des sujets positifs ont moins de 24 ans et 35% moins de 10 ans. Par rapport à l'ensemble des sujets étudiés, dans le groupe 0-24 ans, 75 des 153 sujets examinés étaient positifs (49% de sujets atteints), alors que dans le groupe 25-50 ans, 15 étaient positifs sur les 65 dont les sérums ont été étudiés (23,1% de sujets atteints). Ces résultats peuvent être liés à une absence de couverture vaccinale de la population depuis un peu plus de vingt ans.

*Age et symptomatologie clinique*

Bien évidemment, l'examen clinique et l'interrogatoire n'ont pu être que succincts dans l'ambiance de l'épidémie. Néanmoins, il apparaît nettement que les signes fonctionnels sont d'autant plus évidents que les malades sont moins jeunes.

Quel que soit l'âge des malades, les signes les plus fréquemment observés ont été: la fièvre (100%), les céphalées et les algies diverses (53%), un ictère conjonctival (41%) et un ictère franc (26,5%). Parmi les algies, les douleurs thoraciques étaient plus souvent relevées que les lombalgies, plus classiquement décrites.

*Fièvre jaune et ictère*

Deux sujets sur 27 étaient ictériques au stade virémique de la maladie; trois autres de ces malades développèrent un ictère dans les jours suivants (total: 5 sur 27). Parmi les 63 autres malades diagnostiqués par sérologie, 18 présentèrent un ictère, et pour 16 d'entre eux, les IgM anti-amariles étaient présentes à ce stade. Les deux autres malades développèrent leurs IgM dans les huit jours (tableau 4).

On peut donc retenir qu'en pratique, dans la plupart des cas, le diagnostic d'ictère amaril est possible après la phase de virémie grâce aux IgM spécifiques.

*Mortalité*

Nous avons étudié la mortalité parmi les 90 personnes dont nous avons suivi l'évolution. Parmi ces malades, 5 décès ont été enregistrés, le virus ayant été isolé pour 4 d'entre eux (tableau 2). Les souches appartiennent au groupe dont le pouvoir pathogène à l'isolement était de 100% sur souriceaux. Les malades décédés étaient des enfants âgés respectivement de 2 ans, 4 ans, 7 ans et 12 ans, et les réactions IHA ont montré qu'il s'agissait d'un premier contact avec un flavivirus. Nous retrouvons donc ici le caractère aggravant de la fièvre jaune contractée par de jeunes enfants n'ayant pas encore acquis d'anticorps contre des virus de ce groupe. Il faut cependant noter que le cinquième décès est survenu chez un enfant de 6 ans présentant une réaction de type secondaire en IHA (tableau 3).

Parmi les sujets décédés, deux possédaient des IgM, ce qui montre le caractère non protecteur de ces immunoglobulines et peut évoquer la présence d'immunocomplexes ayant une incidence immunopathologique.

Le taux de létalité pour les cas observés a donc été de 5,5% (5/90). Par ailleurs, d'après l'enquête épidémiologique, il semble que 35 décès soient imputables à la fièvre jaune pour l'ensemble de la zone épidémique. En se rapportant au taux de 5,5%, on peut raisonnablement penser que plus de 600 personnes ont été infectées par le virus.

*Réponses primaires ou secondaires en IHA*

Pour les 27 malades chez lesquels nous avons isolé le virus, 21 (moyenne d'âge 13,3 ans) présentaient une réaction de type primaire et 6 (moyenne d'âge 16,3 ans) une réponse de type secondaire. Pour les 63 cas

Tableau 5. Diagnostic de fièvre jaune réalisé sur un prélèvement

Phase de la maladie au 1 <sup>er</sup> prélèvement		Isolements	IgM <sup>a</sup>	IHA <sup>b</sup>
Virémie	(n = 27)	27	3	0
Post-virémie	(n = 63)	0	53	21
Total	(90)	27/90	56/90	21/90

<sup>a</sup> Critère: titre égal ou supérieur à 1000.

<sup>b</sup> Critère: titre égal ou supérieure à 640.

dont le diagnostic a été uniquement sérologique, les réponses primaires concernaient 25 malades (moyenne d'âge 7,2 ans) et les secondaires 35 (moyenne d'âge 23,1 ans). Pour 3 sujets, nous n'avons pu conclure sur le type de réaction, faute d'un second sérum. La réaction IHA permet de repérer la circulation d'un ou plusieurs représentants du groupe flavivirus quel qu'il soit; elle a donc un certain intérêt épidémiologique, mais elle est en défaut dans les réactions de type secondaire (41/90), ce qui limite considérablement son intérêt diagnostique.

#### *Intérêt des IgM spécifiques dans le diagnostic rapide de la fièvre jaune*

A la différence des anticorps IHA, le titrage des IgM antiamariles, grâce à leur spécificité, permet de porter un diagnostic de présomption sur un seul prélèvement et par ailleurs d'établir un bilan d'extension de l'infection. La détection des IgM, associée à l'isolement du virus à la phase de virémie, a permis le diagnostic de fièvre jaune sur un seul prélèvement respectivement 53 et 27 fois, soit un total de 80/90 (89%) (tableau 5).

#### *Rôle des moustiques et des singes dans l'épidémie*

Au cours de cette épidémie, les captures de vecteurs sauvages n'ont pas permis l'isolement du virus de la fièvre jaune (4). Par contre, huit souches de virus amaril ont été isolées sur des *Aedes aegypti* capturés dans les villages, permettant de conclure à une très forte présomption de transmission interhumaine.

Cinquante singes vivant dans les alentours immédiats du foyer d'épidémie ont été abattus. Aucun n'était porteur de virus. Par contre, 75% d'entre eux possédaient des anticorps antiamarils en IHA, dont 30% à des titres élevés. La recherche des IgM spécifiques chez ces primates n'a permis leur détection qu'une seule fois. Il s'agissait d'un *Cercopithecus pataurista* vivant en captivité chez un instituteur et dont l'infection a probablement été contemporaine de celle des humains. L'absence d'IgM au sein de la population de primates sauvages

impose l'étude expérimentale de la cinétique de ces immunoglobulines pour disposer d'un marqueur épidémiologique permettant de préciser l'intervalle de temps séparant l'épizootie de l'épidémie.

Signalons par ailleurs que, comme d'autres auteurs, nous avons isolé au cours de cette épidémie deux souches de virus Orungo à partir de lots d'*Anopheles gambiae* capturés dans les villages infestés par le virus amaril (6, 11-13).

#### *Evolution de l'épidémie*

Sur les 20 villages N'Gain de la zone, 4 seulement ont été atteints par l'épidémie, alors même que tous avaient des *Aedes aegypti* en abondance. La vaccination, immédiatement mise en œuvre dans les quatre villages touchés, a ensuite été étendue à toute la région. Jointe à une démoustication antilarvaire et anti-adultes (5), elle a permis l'arrêt de l'épidémie en huit jours, le dernier cas étant recensé le 25 mai 1982. Il faut noter que malgré la mise en place de barrières sanitaires, le contrôle des déplacements de personnes entre les villages a été difficile en raison des relations intervillageoises, notamment lors des funérailles. Par contre, les évacuations sur l'hôpital de M'Bahiakro ont pu être interrompues alors que cinq malades avaient été hospitalisés avant notre intervention. Notons que M'Bahiakro est une ville de 100 000 habitants, et bien que nous ayons capturé des *A. aegypti* — certes non infectés — dans la cour de l'hôpital, aucun cas secondaire ne s'est produit. Cette épidémie nous a ainsi montré combien les connaissances ethnogéographiques étaient importantes dans les zones d'endémie. La fièvre jaune ne s'est développée que dans les villages d'ethnie N'Gain dont les habitudes de stockage de l'eau sont favorables à la pullulation d'*A. aegypti*.

#### CONCLUSION

Au cours d'une épidémie de fièvre jaune en Côte d'Ivoire, des souches de virus ont été isolées chez 27

malades et un diagnostic sérologique a été porté chez 63 autres personnes, soit un total de 90 cas confirmés sur 218 personnes examinées.

En outre, à cette occasion, une technique de titrage ELISA des IgM antiamariles a été mise au point, permettant un diagnostic présomptif rapide sur un seul sérum, et du vivant du malade. Grâce à cette nouvelle épreuve qui peut être réalisée sur le terrain, il est possible d'établir un bilan d'extension de l'épidémie ou de l'émergence endémique et de préciser la morbidité de l'affection.

Les cellules de moustiques inoculées sur le site de l'épidémie et incubées à température ambiante se

prêtent à l'identification virologique, parfois dès le retour de mission.

La mise en œuvre de ces nouvelles techniques lors de l'épidémie a permis la prise immédiate de mesures prophylactiques adéquates. Ainsi l'épidémie s'est limitée à 4 villages sur les 28 de la région, bien que 20 d'entre eux réunissent les conditions requises pour une extension de la maladie.

A la suite de cette expérience épidémique, une nouvelle stratégie de surveillance de la fièvre jaune a été mise en place en Côte d'Ivoire, en relation avec les médecins des Secteurs de Santé rurale.

## REMERCIEMENTS

Nous sommes tout particulièrement reconnaissants aux autorités administratives et sanitaires de Côte d'Ivoire qui nous ont facilité la tâche, et en particulier à M. le Sous-Préfet de M'Bahiakro et au D' Rives, Conseiller du Ministre de la Santé.

Nous exprimons notre gratitude au D' Brès, chargé de mission à l'Institut Pasteur de Paris, pour ses encouragements et ses conseils.

## SUMMARY

### RURAL EPIDEMIC OF YELLOW FEVER WITH INTERHUMAN TRANSMISSION IN THE IVORY COAST IN 1982

Although no case of yellow fever has been officially notified in the Ivory Coast since 1948, a number of endemic manifestations with sylvan transmission have been noted in recent years. On the other hand, in May 1982, a real epidemic with interhuman transmission occurred in the M'Bahiakro sub-prefecture (N'Gain territory). In all, 90 cases were recorded by isolation of 27 strains of yellow fever virus and by serological diagnosis in 63 cases. A total of 218 individuals were followed up over a period of several months.

Two viral strains were isolated following inoculation of whole blood at the site of the epidemic in cultures of mosquito (*Aedes albopictus*) cells (C6/36) maintained at the ambient temperature. Rapid characterization of the virus was thereby made possible. The CHROM-ELISA immunoenzymatic technique was used in identification.

A test to detect anti-yellow fever IgM was developed during this epidemic. It is a microplate modification of an ELISA immunoenzymatic method. The total serum IgM is initially collected with human anti- $\mu$  chain antibody. The anti-yellow fever specificity of this IgM was then established by the successive use of a yellow fever antigen purified by chromatography, mouse anti-yellow fever ascitic fluid, and mouse anti-IgM Fab fragment coupled with peroxidase. The chromagen employed (orthotolidine + hydrogen peroxide) enables a first reading to be taken with the naked eye and makes the technique suitable for use in the field.

The kinetics of anti-yellow fever IgM was successfully

established in the course of five successive missions, in particular for 24 patients in whom the virus had been isolated before the appearance of the specific IgM. The anti-yellow fever IgM reached a maximum level within 8 days of the occurrence of viraemia and disappeared within three months.

The youngest patient was 11 months old, the oldest 48 years. However, 83% of those with the disease were under 24 years old and 35% below the age of 10 years. No viral strain was isolated above the age of 24 years. These results should be seen in relation to the lack of vaccine coverage of the population for slightly more than 20 years. Fever was a clinical sign that was invariably found (100%), followed by various pains (53%), conjunctival jaundice (41%) and patent jaundice (26.5%). Of the 90 sufferers from yellow fever under observation, 5 died, i.e., a 5.5% mortality rate. Furthermore, the epidemiological survey enables us to ascribe 35 deaths in the course of the epidemic to yellow fever. It may therefore be deduced that roughly 600 people were contaminated by the virus.

In contrast to IHA antibodies, the measurement of anti-yellow fever IgM does, by virtue of its specificity, make possible a rapid presumptive diagnosis from a single sample and it further makes it possible to assess the spread of the disease. The detection of specific IgM, taken in conjunction with isolation of the virus in the viraemia phase in 89% of the cases, justifies the diagnosis of yellow fever from a single sample.

Eight strains of yellow fever virus were isolated from *Aedes aegypti* caught in the villages; this justifies the conclusion that interhuman transmission is highly probable. Among the 50 monkeys killed, 38 had anti-yellow fever antibodies in IHA, 16 of them at high titres. In the course of this epidemic, 2 strains of Orungo virus were isolated from

batches of *Anopheles gambiae* caught in the villages.

Although *Aedes aegypti* was caught in the 20 villages of the N'Gain ethnic minority area, human infection was confined to 4 of these villages. Thanks to vaccination and vector control measures, the epidemic was controlled in 8 days.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CHIPPAUX, A. ET AL. Diagnostic de plusieurs cas de fièvre jaune en zone d'émergence endémique de Côte d'Ivoire. *Médecine tropicale*, **41**(1): 53-61 (1981).
2. CLARKE, D. H. & CASALS, J. Technique for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod-borne viruses. *American journal of tropical medicine and hygiene*, **7**: 561-573 (1958).
3. CORDELLIER, R. ET AL. Enquête entomologique et épidémiologique sur un cas mortel de fièvre jaune survenue dans la sous-préfecture d'Anyama en République de Côte d'Ivoire. *Médecine tropicale*, **42**(3): 269-273 (1982).
4. CORDELLIER, R. ET AL. Une épidémie de fièvre jaune en Pays N'Gain (Côte d'Ivoire) en 1982. I. Données entomo-épidémiologiques. *Cahiers ORSTOM, série Entomologie médicale* (sous presse).
5. CORDELLIER, R. & BOUCHITE, B. Une épidémie de fièvre jaune en Pays N'Gain (Côte d'Ivoire) en 1982. II. Lutte antivectorielle. *Cahiers ORSTOM, série Entomologie médicale* (sous presse).
6. DIGOUTTE, J. P. ET AL. Les arboviroses mineures en Afrique centrale et occidentale. *Médecine tropicale*, **40**(5): 523-533 (1980).
7. GARDNER, P. S. & MCQUILLIN, J. In: *Rapid virus diagnosis. Application of immunofluorescence*. Londres, Butterworths, 1980, p. 204.
8. LHUILLIER, M. & SARTHOU, J. L. Diagnostic immunologique rapide de la fièvre jaune. Détection des IgM anti-amarilles devant une hépatite ictérique contractée en milieu tropical. *Presse médicale*, **12**(29): 1822 (1983).
9. LHUILLIER, M. & SARTHOU, J. L. CHROM-ELISA: a new technique for rapid identification of arboviruses. *Annales de virologie*, **134E**: 339-347 (1983).
10. LHUILLIER, M. & SARTHOU, J. L. Intérêt des IgM anti-amarilles dans le diagnostic et la surveillance épidémiologique de la fièvre jaune. *Annales de virologie*, **134E**: 349-359 (1983).
11. MONATH, T. P. ET AL. Yellow fever in the Gambia 1978-79: epidemiological aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *American journal of tropical medicine and hygiene*, **29**: 912-928 (1980).
12. TOMORI, O. ET AL. Virological and serological studies of a suspected yellow fever virus outbreak in Madubi area of Benue Plateau State of Nigeria. *Nigerian medical journal*, **6**(2): 135-143 (1976).
13. SALÛN, J. J. ET AL. La fièvre jaune au Sénégal de 1976 à 1980. *Médecine tropicale*, **41**(1): 45-51 (1981).