



## PROBLÈMES ACTUELS DES ARBOVIROSES EN CENTRAFRIQUE

Par C. C. MATHIOT (\*), J. P. GONZALEZ (\*\*) & A. J. GEORGES (\*) (\*\*\*)

### RÉSUMÉ

19 arbovirus pathogènes pour l'homme sont présents en République centrafricaine où les enquêtes séroépidémiologiques indiquent une circulation active de ces virus.

Dans la majorité des cas le tableau clinique de ces infections est bénin. Cependant 3 arbovirus ont été récemment à l'origine d'infections mortelles. Le virus West-Nile a été isolé chez 4 malades atteints d'hépatite en 1983, deux malades ont succombé de la Fièvre jaune en 1985 et 1986, et entre 1983 et 1986, le virus de la fièvre de la Vallée du Rift a été isolé chez 4 malades décédés dans un tableau de fièvre hémorragique.

Cette situation nouvelle justifie le maintien d'une surveillance épidémiologique et d'une surveillance de la pathogénicité de ces virus.

Mots-clés : CENTRAFRIQUE, ARBOVIRUS.

### ABSTRACT

Current problems with arboviruses in Central Africa.

19 arboviruses pathogenic for human are present in the Central African Republic (CAR) where serologic data indicate an active circulation in human population.

In most cases the clinical picture of infection is mild. However 3 arbovirus were recently involved in fatal cases: in 1983 West-Nile virus has been isolated in 4 patients with hepatitis. 2 fatal cases of Yellow Fever occurred in 1985 and 1986, and from 1983 to 1986 Rift Valley Fever virus was isolated in patients who died from hemorrhagic fever. This new situation requires to carry on an epidemiological survey and studies on virus pathogenicity.

Key-words: CENTRAL AFRICA, ARBOVIRUS.

Le monde des arboviroses comprend aujourd'hui plus de 500 virus répartis dans 13 familles. Une centaine d'entre eux sont pathogènes pour l'homme, et 19 de ceux-ci sont présents en République centrafricaine (RCA) (tableau I).

Tous les arbovirus, même ceux réputés les plus dangereux, entraînent dans une proportion généralement importante de cas des infections inapparentes, atypiques ou frustes, que l'on ne peut diagnostiquer que par des épreuves sérologiques. Il est donc difficile de déterminer l'incidence de ces affections dans une population donnée. Pour ce qui concerne la RCA, on peut dire

(\*) Institut Pasteur, B. P. 923, Bangui, RCA.

(\*\*) ORSTOM, B. P. 893, Bangui.

(\*\*\*) Séance du 9 mars 1988.

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 35.214 1x1

Cote : B

22 AVR. 1992

M P16

TABLEAU I  
Arbovirus pathogènes pour l'homme en RCA.

Togavirus	Flavivirus	Bunyavirus	Orbivirus
Chikungunya	Yellow Fever	Rift Valley	Orungo
D'Nyong-Nyong	West-Nile	Congo-CHF	
Sindbis	Wesselsbron	Tataguine	
Middelburg	Zika	Ilesha	
Igbo-Ora	Usutu	Dugbé	
	Kédougou	Nyando	
		Bangui	

néanmoins, au vu des résultats des enquêtes sérologiques réalisées ces dernières années, qu'une proportion très importante de la population — parfois plus de 80 % dans certaines zones rurales — a été infectée par un ou plusieurs arbovirus (2).

Cependant cette situation endémique, relativement peu bruyante, semble actuellement prendre une tournure nouvelle avec l'émergence récente d'infections mortelles imputables à 3 virus : West-Nile, fièvre jaune, fièvre de la Vallée du Rift.

#### ASPECTS CLINIQUES HABITUELS DES ARBOVIROSES EN RCA

En cas d'infection cliniquement patente, le déroulement habituel d'une arbovirose comprend une phase d'invasion d'allure pseudogrippale suivie d'une phase d'état marquée par l'installation d'un tableau clinique plus évocateur et dont les différents aspects peuvent être schématiquement regroupés en 3 grands syndromes : algo-éruptif, méningo-encéphalitique, hémorragique (7).

La quasi-totalité des 19 arbovirus déjà cités peut être isolée à l'occasion d'un syndrome algo-éruptif, en particulier le virus Chikungunya qui est l'arbovirus le plus actif en RCA où il se manifeste parfois sous forme épidémique : la symptomatologie associe fièvre et exanthème maculo-papuleux et, plus rarement, un syndrome douloureux articulaire qui peut être très invalidant, simulant un rhumatisme articulaire aigu.

Malgré la présence du virus West-Nile les manifestations méningoencéphaliques sont rares, cependant une réaction méningée a pu être observée à l'occasion d'infections avec les virus Bwamba et Dugbe.

Enfin jusqu'à une époque récente aucun arbovirus n'avait été isolé chez des patients présentant un syndrome hémorragique.

#### HÉPATITES MORTELLES A VIRUS WEST-NILE

Entre les mois de juin et décembre 1983 le virus West-Nile a été isolé chez 4 malades présentant un tableau d'hépatite fébrile avec des signes typiques de coma hépatique : l'évolution de la maladie s'est faite vers le décès pour

2 patients alors que les 2 autres guérissaient sans séquelles (3). Ce sont les premiers cas d'hépatite à virus West-Nile rapportés à ce jour, ils sont à rapprocher d'autres observations sur le tropisme hépatique que manifestent occasionnellement certains flavivirus ; ainsi, le virus de l'encéphalite de Saint-Louis a été isolé chez un patient atteint d'ictère, et la nécrose hépatique observée dans les fièvres hémorragiques dues aux virus de la fièvre jaune et de la dengue est bien connue.

De telles observations conduisent à s'interroger sur l'origine des facteurs susceptibles de modifier la pathogénicité virale. On distingue ainsi des facteurs liés au virus même : on sait par exemple que les souches de virus de l'encéphalite de Saint-Louis isolées en période épidémique présentent des particularités biochimiques qui les distinguent des souches endémiques et qu'elles sont plus neurovirulentes que ces dernières pour l'animal de laboratoire (9). Un deuxième ordre de facteurs est lié à l'hôte : ainsi on a pu démontrer la susceptibilité différente de plusieurs races de rats de laboratoire vis-à-vis d'une même souche de virus de la fièvre de la Vallée du Rift : certains rats développent une forme fulminante avec nécrose hépatique, d'autres une encéphalite en 1 ou 3 semaines. D'autres enfin font une infection inapparente uniquement révélée par la sérologie (8). Ainsi est mise en évidence l'importance des facteurs génétiques et également le rôle de la variabilité individuelle dans la réponse d'un organisme à l'infection virale.

Les études génétiques entreprises sur ces souches hépatotoxiques de virus West-Nile comparativement à d'autres souches sauvages également isolées en RCA devraient nous permettre de déterminer si les syndromes observés sont imputables à un virus « classique », impliquant une réponse particulière de l'hôte, ou s'ils doivent être attribués à l'activité d'un nouveau type génétique présentant de nouvelles caractéristiques de virulence.

#### LA FIÈVRE JAUNE EN RCA

Deux souches de virus de la Fièvre jaune ont été isolées en décembre 1985 et février 1986 chez des malades qui ont succombé à l'infection : le premier cas concerne un homme de 25 ans, originaire de Kapou, à 25 km à l'ouest de Bangui, le tableau clinique était une hépatonéphrite sévère aboutissant à la mort 2 jours après l'admission à l'hôpital. Le second cas est un homme de 36 ans, originaire de Berbérati, décédé dans un tableau hémorragique quelques heures après son admission à l'hôpital.

Depuis 1955 aucun cas mortel de Fièvre jaune n'avait été rapporté et aucune souche de virus n'avait jamais été isolée chez l'homme. Ces 2 cas se sont produits en lisière de la forêt tropicale humide dans laquelle le virus amaril se comporte comme une zoonose en équilibre harmonieux avec le milieu naturel : son cycle de maintien a pour cadre la strate canopéenne où le moustique *Aedes africanus* est le vecteur dominant et l'hôte vertébré des espèces arboricoles. Un tel écosystème ne favorise pas le contact homme-moustique et l'on n'y observe que des cas sporadiques. Le risque épidémique est plus important en zone d'émergence du virus amaril, constituée par la ceinture de savane

qui borde le massif forestier et dont les galeries qui la parcourent offrent en saison humide des densités de vecteurs incomparablement supérieures à celles qui caractérisent la forêt elle-même : de nombreuses souches de virus amaril ont été ainsi isolées en fin de saison des pluies dans les galeries forestières de la région de Bozo, par exemple (5).

Pourtant les manifestations cliniques de FJ humaines associées aux épi-zooties que l'on observe dans ces zones propices au contact homme-moustique sont toujours très discrètes, ce qui donne à penser que la pathogénicité des souches virales selvatiques est moindre que celle des souches épidémiques, qui ont subi un certain nombre de passage d'homme à homme.

Des études récentes, menées sur des souches de FJ originaires de Centrafrique, Côte d'Ivoire, Burkina-Faso et Amérique du Sud ont en effet permis de mettre en évidence des différences entre elles.

Ainsi, l'analyse des empreintes des oligonucléotides résistants à la ribonucléase  $T_1$  des ARN de ces différentes souches permet de distinguer 4 groupes qui correspondent aux 4 zones géographiques. Ces groupes ont suffisamment de différences entre eux pour que l'on puisse parler de génotypes géographiques ou topotypes.

Du point de vue immuno-chimique, on a constaté que certains anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine  $NV_3$  de la souche vaccinale 17D précipitent les souches originaires de Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina-Faso mais ne précipitent pas les souches centrafricaines et sud-américaines.

Enfin, l'étude du pouvoir pathogène expérimental de ces souches sur des souris de laboratoire permet également de les différencier : seules les souches sud-américaines sont pathogènes par voie intrapéritonéale et les souches centrafricaines apparaissent moins virulentes que les autres par voie intracérébrale (1).

Il est donc plausible que les manifestations bruyantes dont peut être responsable le virus de la Fièvre jaune aient été évitées en RCA grâce à la circulation d'un topotype particulier. Cependant ces deux cas récents mortels montrent que le virus peut se montrer très virulent et, d'un point de vue plus fondamental, il reste à définir les relations qui existent entre les modifications observées dans les différents topotypes et la pathogénicité virale.

#### LE CAS DU VIRUS DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

En RCA, les cas humains de fièvre de la Vallée du Rift sont connus depuis 1971 et 9 isollements ont été réalisés à partir de prélèvements d'origine humaine (6).

Les enquêtes séro-épidémiologiques effectuées dans différentes régions indiquent une prévalence faible variant entre 0 et 4 % dans la population humaine tandis qu'une étude récente semble indiquer une augmentation significative de la séroprévalence dans le cheptel ovin de la région de Bangui (14 positifs sur 30 testés). Cette donnée est à mettre en relation avec l'évolution importante des cheptels bovin et ovin observée ces dernières années, cheptels tout à fait désignés pour jouer un rôle éventuel d'amplificateur viral. Au-delà de ce risque potentiel, le fait marquant dans l'étude de ce virus réside dans l'évolution



de la clinique des cas observés : si les 4 souches isolées entre 1971 et 1974 l'ont été à partir de syndromes « dengue-like » d'évolution bénigne, 4 des 5 souches isolées de 1983 à 1986 l'ont été à partir de cas à manifestations hémorragiques, évoluant 3 fois vers la mort. Là encore il faut envisager des facteurs liés au virus et susceptibles d'influer sur sa pathogénicité ou à une réponse spécifique de l'hôte face à la multiplication virale.

### CONCLUSION

La circulation des arbovirus en RCA est importante, ainsi qu'en témoignent les nombreux isollements viraux qui ont pu être réalisés à partir de lots d'arthropodes et les taux de séroprévalence observés dans la population humaine. Les infections humaines sont souvent inapparentes ou frustes et, même en cas d'infection cliniquement patente, l'évolution est en règle bénigne. Cependant des aspects particuliers, pour certains d'observation récente, justifient le maintien d'une double surveillance.

Surveillance épidémiologique d'une part, en particulier de la Fièvre jaune dont le virus, s'il ne s'est jusque-là manifesté en RCA qu'à l'occasion de cas sporadiques, circule néanmoins activement en particulier dans certaines régions appartenant à la « zone d'émergence » : le risque épidémique, à évaluer en fonction du taux de couverture vaccinale, est donc toujours présent notamment en milieu urbain où le vecteur *Aedes aegypti* est abondant. En ce qui concerne le virus de la fièvre de la Vallée du Rift, la mise en évidence récente de la circulation du virus dans le cheptel ovin de la région de Bangui et l'évolution importante actuelle de ce cheptel constituent également une situation favorable à sa dissémination. La même analyse peut être appliquée au cas du virus Congo-CIIF avec l'augmentation régulière du cheptel bovin (4).

Surveillance de la pathogénicité virale d'autre part depuis qu'il est établi qu'en certaines circonstances la virulence d'un virus connu peut être modifiée ou évoluer dans le temps dans une région donnée. Ces observations impliquent des recherches dans diverses directions : étude fine des souches virales incriminées à la recherche de variations biochimiques et/ou génétiques pouvant rendre compte d'une modification de pathogénicité, recherche des facteurs influant la réponse de l'hôte à l'infection : génétique, état immunitaire, facteurs associés.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DEUBEL (V.), DIGOUTTE (J. P.), MONATH (T. P.) & GIRARD (M.). — Genetic heterogeneity of Yellow Fever virus strains from Africa and the Americas. *J. Gen. Virol.*, 1986, 67, 209-213.
2. GEORGES (A. J.), SALUZZO (J. F.), GONZALEZ (J. P.) & DUSSARAT (G. V.). — Arboviroses en Centrafrique : incidence et aspects diagnostiques chez l'homme. *Med. Trop.*, 1980, 40 (5), 561-568.
3. GEORGES (A. J.), LESBORGES (J. L.), GEORGES-COURBOT (M. C.), MEUNIER (D. M. Y.) & GONZALEZ (J. P.). — Fatal hepatitis from West-Nile virus. *Ann. Inst. Pasteur/Virol.*, 1987, 138, 237-244.
4. GEORGES (A. J.) & GONZALEZ (J. P.). — Could Crimea-Congo Haemorrhagic Fever

5. GERN

6. GONZ

7. HAN

8. PETI

9. TREN

- be a biohazard in the Central African Republic? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80, 994-995.
5. GERMAIN (M.), CORNET (M.), MOUCHET (J.), HERVÉ (J. P.), ROBERT (V.), CAMI-CAS (J. L.), CORDELLIER (R.), HERVY (J. P.), DIGOUTTE (J. P.), MONATH (T. P.), SALAUN (J. J.), DEUBEL (V.), ROBIN (Y.), COZ (J.), TAUFFLIEB (R.), SALUZZO (J. F.) & GONZALEZ (J. P.). — La Fièvre jaune selvatique en Afrique : données récentes et conceptions actuelles, *Med. Trop.*, 1981, 41 (1), 31-43.
  6. GONZALEZ (J. P.), BOUQUETY (J. C.), LESBORDES (J. L.), MADELON (M. C.), MATHIOT (C. C.), MEUNIER (D. M. Y.) & GEORGES (A. J.). — Rift Valley Fever as hemorrhagic fever in the Central African Republic. *Ann. Inst. Pasteur Virol.*, 1987, 138, 385-390.
  7. HANNOUX (C.) & RODHAIN (F.). — Arboviroses. *Encycl. Med. Chir., Paris. Maladies infectieuses*, 8062 A 10, 3-1980.
  8. PETERS (C. J.) & SLONE (T. W.). — Inbred rat strains mimic the disparate human response to Rift Valley Fever Virus infection. *J. Med. Virol.*, 1982, 10, 45-54.
  9. TRENT (D. W.), GRANT (J. A.), VORDAM (A. V.) & MONATH (T. P.). — Genetic heterogeneity among Saint-Louis Encephalitis virus isolates of different geographic origin. *Virology*, 1981, 114, 319-332.