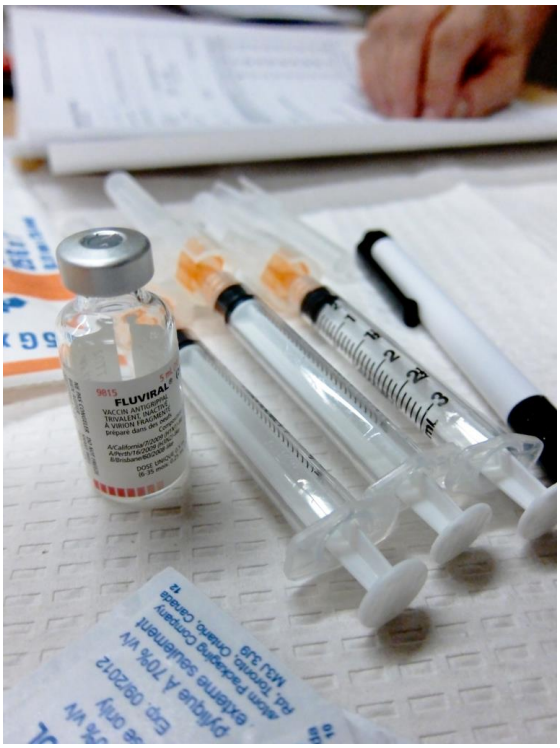
# LA FIEVRE JAUNE

## Une infection virale redoutable

**Drs Pierre SALIOU et Jean-Loup REY**

La fièvre jaune (FJ) est une infection virale redoutable due à un flavivirus (virus à ARN) répandue dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique. Ce virus amaril est transmis par des moustiques, essentiellement du genre *Aedes,* le plaçant ainsi dans la famille des arbovirus (*arthropod-born virus*).



### Historique

Originaire d'Afrique où elle est restée longtemps mal connue, la fièvre jaune est introduite dans le Nouveau Monde avec la Traite des Noirs. Le virus et son vecteur principal à l'époque, *Aedes aegypti*, y débarquent avec les esclaves au 17ème siècle et s'y implantent, donnant lieu à de dramatiques et régulières épidémies urbaines (à la Nouvelle-Orléans et à Rio de Janeiro par exemple).

Dans son berceau d'origine, l'Afrique, elle n'est décrite qu'à la fin du 18ème siècle, en particulier après avoir opéré des ravages dans les rangs des militaires anglais stationnés à Dakar.

La transmissibilité de l'agent pathogène d'homme à homme par l'intermédiaire du moustique fût démontrée par Walter Reed en 1901, ouvrant ainsi une perspective de contrôle de la maladie par une lutte intensive contre *Aedes aegypti*. Mais, en 1932, Fred Soper découvrit qu'à côté du cycle urbain, il existait un cycle dit selvatique (de forêt) en Amazonie impliquant les singes et d'autres espèces de moustiques. La découverte d'un cycle similaire en Afrique ruina l'espoir d'éliminer la maladie par la seule lutte anti-vectorielle.

Heureusement, en 1927, l'isolement du virus à Dakar après une vaste enquête réalisée en Afrique occidentale, permit d'entreprendre des recherches pour obtenir des vaccins.

Grâce à la mise au point du vaccin français FNV (*French neurotropic vaccine*) à l'institut Pasteur de Dakar en 1937, de vastes campagnes de vaccinations ont permis d'immuniser 25 millions de personnes tous les 4 ans en Afrique francophone et de faire disparaître ainsi les épidémies pendant de nombreuses années. Mais, à la fin des années 1960, le relâchement des campagnes de vaccination aboutît à la réapparition d'épidémies, surtout en milieu rural, en Afrique, puis en Amérique. Au Nigeria, en particulier, une série d'épidémies entre 1989 et 1999 a fait plus de 400 000 morts.

Aujourd'hui, plus de 900 millions d'habitants sont exposés à la maladie dans 45 pays, dont 32 en Afrique et 13 en Amérique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 200 000 le nombre de cas et à 30 000 le nombre de décès dus à la fièvre jaune chaque année. Mais ces statistiques devraient rapidement s'améliorer, les campagnes de vaccination étant actuellement de nouveau à l'ordre du jour, en utilisant le vaccin 17D développé par Max Theiler dans les années 1930. Depuis 1980, ce vaccin 17D a partout remplacé le vaccin FNV en raison d'accidents neurologiques qui lui étaient régulièrement imputés chez des jeunes enfants.

**La maladie et son diagnostic**

Dans sa forme typique, la fièvre jaune est une hépatonéphrite hémorragique évoluant classiquement en 2 phases successives.

Après une incubation silencieuse de 3 à 5 jours suivant la piqûre infectante du moustique, le début de la maladie est brutal avec fièvre à 40°C, céphalées et lombalgies (« le coup de barre »).

La « phase rouge » : dure de 2 à 4 jours avec fièvre à 39-41°C et « masque amaril » (visage rouge, vultueux, yeux injectés), céphalées, rachialgies, soif vive, épigastralgies, vomissements et oligurie,

Une rémission apparaît du 3e au 4e jour (chute de la fièvre, sédation des douleurs) et souvent l'évolution se fait vers la guérison à ce stade.

Sinon, survient la «phase jaune » avec une remontée de la température, un ictère qui sur peau noire, se manifeste par un jaunissement des conjonctives et des muqueuses, des vomissements noirs (« vomito negro »), des hémorragies surtout digestives, une oligurie, une protéinurie importante et une prostration. La moitié des malades à cette phase meurent dans les 10 à 15 jours.

Il n'existe aucune thérapeutique spécifique de la fièvre jaune, mais seulement un traitement symptomatique souvent non ou insuffisamment disponible dans les zones défavorisées, en particulier : réhydratation (par voie orale au minimum), transfusions sanguines, anti-nauséeux, rééquilibrage hydro-électrique et dialyse péritonéale.

*Une règle de conduite s'impose toujours : « tout sujet non vacciné, résidant en zone d'endémie amarile ou ayant quitté une zone d'endémie depuis moins de 6 jours, et présentant des signes cliniques évoquant une fièvre jaune (fièvre brutalement élevée, céphalées, douleurs généralisées, faciès vultueux, vomissements, et à fortiori, ictère, hémorragies, oligurie) doit être systématiquement considéré comme suspect et par conséquent isolé et placé sous moustiquaire en attendant que le diagnostic soit confirmé ou infirmé».*

Ce diagnostic ne peut être effectué que dans un laboratoire spécialisé.

Autrefois, l'analyse anatomo-pathologique d'un prélèvement de foie était le diagnostic de référence avec la mise en évidence d'images caractéristiques dont certaines pathognomoniques, les corps de Councilmann. La ponction-biopsie du foie d'un suspect étant vivement déconseillée (risques hémorragiques), ce diagnostic n'était le plus souvent réalisé que sur un prélèvement nécropsique, mais il permettait cependant de signer l'épidémie.

Actuellement, devant un cas suspect, il faut tenter d'isoler le virus à partir du sang du malade, en principe avant le 3$^{ème}$ jour de la maladie, dans un laboratoire de sécurité. L'isolement se fait le plus souvent sur cultures cellulaires de moustique ou sur cerveau de souriceau nouveau-né. Cela implique une logistique tout à fait au point pour le transport des prélèvements.

Le diagnostic sérologique est également possible en utilisant diverses techniques. Les anticorps sont détectables dès le 6° jour de la maladie.

L'interprétation des résultats nécessite de connaître le statut vaccinal du sujet avant de conclure à l'apparition d'anticorps naturels.

Seule la mise en évidence d'anticorps de la classe des IgM permet de définir une infection récente.

Aujourd'hui, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, des antigènes du virus peuvent être détectés à un stade précoce par les techniques d'amplification génique connues sous l'acronyme PCR (*Poly-Chain Reaction*) à l'aide de sondes spécifiques, cette recherche pouvant même être effectuée sur des prélèvements transportés dans des conditions non réfrigérées.

**Epidémiologie**

La fièvre jaune est présente dans les zones inter-tropicales d'Afrique et d'Amérique où elle demeure une menace constante. Elle ne sévit ni en Asie, ni dans le Pacifique, ni dans l'océan Indien.

- La chaîne épidémiologique

Classiquement, le singe était considéré comme le réservoir de virus. En fait, il ne peut constituer le vrai réservoir. En Afrique, sensible au virus, mais pas à la maladie, sa virémie est courte et il s'immunise durablement. En Amérique, le virus entraîne chez le singe une maladie mortelle. Un passage permanent du virus de singe à singe par l'intermédiaire du moustique est donc impossible.

En fait, le vrai réservoir est le moustique lui-même chez qui le virus se multiplie. Des recherches ont permis d'isoler du virus amaril tant chez des moustiques mâles que femelles. Or, seule la femelle pique le singe ou l'homme car elle a besoin de sang pour la maturation de ses œufs. L'isolement du virus chez des mâles a permis de prouver une transmission trans-ovarienne du virus qui permet ainsi sa conservation.

- Les modes épidémiologiques

Trois faciès épidémiologiques sont à distinguer en Afrique.

Dans les forêts ombrophiles des blocs forestiers équatoriaux, le virus circule en permanente à bas bruit, se transmettant de singes à singe par l'intermédiaire du moustique *Aedes africanus*. Ce cycle se déroule essentiellement à la canopée. Parfois, l'homme (des forestiers en particulier) peut rentrer en contact avec un moustique infecté. Des cas sporadiques de fièvre jaune dite selvatique peuvent ainsi être observés.

Les lisières entre la forêt et la savane constituent les zones d'émergence du virus. Dans ces zones les singes, éventuellement porteurs du virus amarile, font régulièrement des incursions dans des aires fréquentées par l'homme (bananeraies par exemple). Le passage du virus à l'homme se fait donc en permanence par l'intermédiaire de *Aedes africanus, A. simpsoni* et *A. furcifer-taylori*. La fièvre jaune y est endémique. L'incidence annuelle de la maladie peut être de l'ordre de 1% et, à 30 ans 50% de la population possède des anticorps protecteurs par immunisation occulte.

En milieu urbain, le virus ne circule normalement pas. La population non vaccinée est totalement réceptive. Si le virus y est introduit par une personne infectée en période virémique, pendant la saison des pluies en particulier, alors qu'il existe une forte densité d' *A. aegypti*, une épidémie massive pourrait se produire comme les épidémies urbaines historiques d'autrefois, avec un taux d'attaque de 40% et des taux de létalité de 20 à 50%. Cette situation aurait pu se produire à Abidjan en 2001 si les autorités sanitaires ivoiriennes n'avaient pas entrepris une vaste de campagne de vaccination rapidement après l'apparition des premiers cas.

Il est à noter qu'en Amérique intertropicale, les singes contaminés mourant, les virus restent cantonnés en forêt dans les moustiques, réservoirs et vecteurs, du genre *Haemagogus.* En cas d'interventions sur les écosystèmes (déforestations, créations de chantiers), les *Haemagogus* peuvent venir agresser l'homme au niveau des campements et être à l'origine de cas sporadiques. Il y a peu de risque actuellement d'épidémies urbaines bien que *A.aegypti* soit présent.

Tableau I : rôle respectif des moustiques vecteurs et des vertébrés dans les différents modes épidémiologiques de la FJ

| Modes épidémiologiques | Vecteurs | | Vertébrés | |
|---|---|---|---|---|
| | *A. aegypti* | autres vecteurs | hommes | singes |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Inter humain | +++ | + | +++ | - |
| Endémique | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Selvatique | - | +++ | + | +++ |

- La surveillance épidémiologique

En zone d'endémie, cette surveillance doit être permanente. Elle consiste à surveiller l'apparition des cas et la densité de population des moustiques.

Surveillance clinique : cette surveillance est basée sur une bonne déclaration des cas ; pour cet objectif une définition précise du « cas » est nécessaire. Selon la stratégie et le contexte la précision du « cas » peut varier.

Pour recueillir le maximum de cas, la sensibilité est privilégiée en prenant une définition large. Tous les cas d'ictères seront déclarés, la sensibilité étant privilégiée une partie des cas déclarés seront des ictères non amarils. Ce choix doit être coordonné avec la surveillance des hépatites et il peut permettre de surveiller aussi les fièvres hémorragiques.

Pour une surveillance plus spécifique, les hémorragies et l'atteinte rénale devront être ajoutées à la définition. Tout ictère hémorragique avec protéinurie devra être déclaré.

Au niveau des hôpitaux il est possible de choisir une définition faisant intervenir la létalité. En effet une hépatite mortelle chez l'adulte est rare et très suspecte de fièvre jaune

Surveillance des moustiques : l'apparition d'épidémies, en particulier en zone urbaine lorsque le virus y est introduit, dépend de la densité du vecteur domestique *A aegypti*.

L'évaluation de cette densité est un critère majeur de risque épidémique. Plusieurs indicateurs sont utilisés :

- l'indice habitation : nombre d'habitations contenant des gîtes larvaires sur 100 habitations visitées ;

- l'indice récipient : nombre de récipients avec larves sur 100 récipients contenant de l'eau examinés ;

- l'indice Bretonneau : nombre total de récipients contenant des larves sur 100 maisons visitées.

**La lutte contre la fièvre jaune**

Trois points sont à considérer : la lutte contre le réservoir, la lutte contre la transmission et la protection du sujet réceptif par la vaccination qui constitue, bien sûr, la meilleure arme prophylactique.

***La lutte contre le réservoir***

Il est illusoire d'envisager de lutter contre les moustiques qui conservent et transmettent le virus dans les blocs forestiers. C'est la raison pour laquelle la fièvre jaune ne pourra jamais être éradiquée.

En revanche, lors de la prise en charge des cas humains, réservoirs temporaires en cas d'épidémies, il est indispensable et capital de mettre les malades à l'abri des piqûres de moustique, sous moustiquaire ou dans une pièce avec des fenêtres protégées

En périphérie, quand un soignant suspecte un cas, il doit avoir deux réflexes :

- protéger le patient contre les piqures de moustiques

- Ne pas évacuer le malade sans autorisation du niveau régional de santé qu'il aura immédiatement alerté

***La lutte contre la transmission***

Elle se résume en la lutte anti-vectorielle contre *A aegypti*, le vecteur urbain.

En permanence, il convient de réduire les gîtes larvaires potentiels

- en couvrant tous les récipients contenant de l'eau

- en détruisant ou en enfouissant tout ce qui peut servir de contenant d'eau (boîtes de conserve vides, vieux pneus...)

- en supprimant les végétaux engainants (bananiers, cana, etc.) près des habitations.

En début d'épidémie, il faut, en urgence, réduire rapidement la densité vectorielle des adultes en utilisant des insecticides, les meilleurs étant le malathion et le fénithrotion,

- par nébulisation à chaud donnant des jets puissants,

- par brumisation dans les maisons,

- par générateurs d'aérosol autour des habitations,

- par pulvérisation à partir de véhicules

- et même par épandages aériens.

***La protection du sujet réceptif par la vaccination***

La vaccination est incontestablement, l'arme prophylactique la plus efficace. Le vaccin vivant atténué et préparé à partir de la souche « Rockefeller 17D » selon les normes de fabrication de l'OMS sur embryons de poulets, en particulier à l'Institut Pasteur de Dakar, est universellement utilisé.

Lyophilisé, nécessitant autrefois une chaîne de froid à température négative (congélateur à -20°C) pour sa conservation, son utilisation a été beaucoup simplifiée depuis qu'à la fin des années 1980, il a pu être stabilisé. Actuellement il se conserve bien à + 4°C.

Après réhydratation, il s'administre par injection sous-cutanée sous un volume de 0,5 ml.

La vaccination systématique des enfants se fait à l'âge de 9 mois (ou à partir de 6 mois en cas d'épidémie, mais jamais plus jeune). Bien qu'aucun accident n'ait été rapporté chez les femmes enceintes, par mesure de précaution, l'OMS préconise de ne pas les vacciner sauf en cas de flambée épidémique.

Les anticorps neutralisants apparaissent à partir du 7° jour et confère une protection pour au moins 30 à 35 ans, peut-être même pour toute la vie chez certains sujets. Pour le Règlement Sanitaire International, la validité du certificat de vaccination est de10 ans, valable 10 jours après la primo-vaccination et dès le jour de la revaccination.

Le vaccin est contre-indiqué aux personnes présentant une allergie aux protéines de l'œuf.

Sa tolérance est très bonne. Les effets indésirables graves (EIG) qu'il peut entraîner sont très rares, voire exceptionnels. Une encéphalite d'évolution parfois grave peut survenir dans le mois suivant la vaccination à la fréquence d'environ un cas sur 200 000.

En 2001, furent rapportés les premiers cas d'atteintes post-vaccinales multisystémiques viscérales (en particulier défaillance hépatique et rénale), mimant la maladie et d'une létalité très élevée aux alentours de 60%. Depuis, une surveillance la plus précise possible de ces cas a été mise en place sous l'égide du Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'OMS.

Avec un recul d'une dizaine d'années, la fréquence de ces EIG graves est estimée de 0,3 à 0,5 cas pour 100 000 doses administrées. Ce risque est plus important chez les personnes âgées : 1,1 cas pour 100 000 chez les plus de 60 ans et 3,2 cas pour 100 000 chez les plus de 70 ans. Fait très important, à ce jour, aucune personne vaccinée pour la seconde fois n'a développé cet EIG.

Le vaccin contre la Fièvre jaune ne doit donc absolument pas être remis en cause, ni pour les enfants à l'âge de 9 mois dans le cadre du Programme Elargi de Vaccination (PEV) dans les zones d'endémie amarile, ni dans le cadre des campagnes de vaccination dans un contexte épidémique ou pré-épidémique, ni pour les voyageurs dans les régions endémiques, le bénéfice-risque étant très en faveur de la vaccination.

**Stratégie de vaccination**

Depuis 1981 dans les pays d'endémie, le vaccin est inclus dans le PEV à l'âge de 9 mois, en association avec le vaccin contre la rougeole. Malheureusement, de nombreux pays en Afrique n'ont pas suivi cette recommandation et, au début des années 2000, la couverture vaccinale des enfants était tout à fait insuffisante. Les adultes n'étant plus vaccinés depuis le début des années 70, des épidémies continuaient à sévir.

En cas d'épidémie, la seule stratégie pour casser la courbe épidémique est d'entreprendre au plus vite une campagne de vaccination généralisée de toute la population comme celle qui a été réalisée dans la ville d'Abidjan en 2001.

Devant la menace permanente que constitue cette maladie, « l'Initiative Fièvre jaune » a été décidée par l'OMS, soutenue par l'UNICEF et les gouvernements nationaux. Financée par l'Alliance GAVI, le Service d'Aide humanitaire de la Commission européenne et les ministères de la santé des pays concernés, cette initiative a pour objectif la mise en œuvre, dans les zones à haut risque, de campagnes de vaccination préventive de toutes les populations à partir de l'âge de 9 mois, dans le but d'atteindre une couverture vaccinale de 60 à 80%, suffisante pour empêcher la propagation des épidémies. Ainsi, entre 2007 et 2010, 10 pays ont mené à bien de telles campagnes : le Bénin, le Burkina Faso, le Cameroun, la République centrafricaine, la Guinée, le Libéria, le Mali, le Sénégal, la Sierra Leone et le Togo.

## Conclusion

L'optimisme est actuellement de mise en Afrique. L'éradication de la fièvre jaune étant impossible, seul le maintien d'une couverture vaccinale suffisante permettra d'éviter les épidémies. Après l'achèvement du programme de vaccination actuellement en cours, il sera absolument nécessaire de vacciner régulièrement tous les enfants selon le calendrier du PEV afin d'éviter l'accumulation de sujets sans anticorps qui, inéluctablement, favoriserait le retour d'épidémies.

**Drs Pierre SALIOU et Jean-Loup REY**
**Association GISPE**

**« *Synergies Africaines : Acteur majeur de la Santé Publique en Afrique*» ouvrage publié en 2012 à l'occasion du 10ème anniversaire de l'Association Panafricaine**

http://synergiesafricaines.org/ouvrage/