

Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965

L'épidémie humaine

Introduction : L. CHAMBON¹ & I. WONE.² *Epidémiologie* : P. BRÈS,³ M. CORNET,⁴ CIRÉ LY,⁵ A. MICHEL⁶ & A. LACAN.⁷ *Virologie* : Y. ROBIN,⁸ P. BRÈS,⁹ B. E. HENDERSON⁹ & K. H. WILLIAMS.¹⁰ *Histopathologie* : R. CAMAIN¹¹ & D. LAMBERT.¹² *Clinique* : M. REY,¹³ I. DIOP MAR¹⁴ & J. L. OUDART.¹⁵ *Moyens de lutte* : G. CAUSSE,¹⁶ H. BÂ,¹⁷ A. MICHEL,⁶ B. E. HENDERSON,⁹ M. MARTIN,¹⁸ J. C. ARTUS¹⁹ & K. H. WILLIAMS¹⁰

Après une période silencieuse depuis 1953, la fièvre jaune est réapparue brutalement au Sénégal en novembre 1965 où elle a causé une épidémie pendant quelques semaines dans la région de Diourbel. Le virus a été transmis fort probablement par Aedes aegypti, très abondant dans la ville et les villages de cette région, mais la preuve virologique de la transmission n'a pas été obtenue. L'épidémie s'est étendue sur une région de 3000 km² où vivent 137 000 habitants, dont 51 000 enfants âgés de moins de dix ans. Les victimes furent presque toutes des enfants de la classe d'âge 0-12 ans. Les investigateurs ont dénombré 100 cas mortels suspectés, 50 cas mortels confirmés et 24 cas non mortels confirmés. Les estimations du nombre réel de cas varient entre 2000 et 20 000, et le taux de létalité serait situé entre 11,1% et 44,4%. Seize souches de virus amaril furent isolées chez l'homme et les examens sérologiques montrèrent 44% d'enfants porteurs d'anticorps dans les villages les plus atteints, après le passage de l'épidémie. Celle-ci prit fin rapidement sous l'effet des mesures de déoustication et de vaccination.

INTRODUCTION²⁰

L'histoire des grandes épidémies de fièvre jaune commence au Sénégal avec celle qui dévasta Gorée en 1778, mettant fin aux combats que se livraient les Anglais et les Français pour la possession de cette île située à l'entrée du port de Dakar. De 1778 à 1938, on put observer au Sénégal onze retours

offensifs de cette maladie qui se manifestèrent à des intervalles de temps variables et pendant des périodes allant d'un à trois ans; il arrivait souvent en effet qu'après l'éclosion de quelques cas à la fin d'une saison des pluies, la maladie disparaisse pendant la saison fraîche pour reprendre avec plus de

¹ Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar, Sénégal.
² Directeur de la Santé Publique, Ministère de la Santé Publique, Dakar.
³ Directeur du Centre régional OMS de référence pour les arbovirus, Institut Pasteur, Boîte postale 220, Dakar.
⁴ Entomologiste, Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, Institut Pasteur, Dakar.
⁵ Médecin-Chef de la Région médicale de Diourbel, Sénégal.
⁶ Médecin-Chef du Service de Lutte antipaludique, Thiès, Sénégal.
⁷ Directeur du Service des Grandes Endémies, Ministère de la Santé Publique, Dakar.
⁸ Virologiste, Institut Pasteur, Dakar.
⁹ Virologiste, Communicable Diseases Center, Atlanta, Ga., Etats-Unis d'Amérique.
¹⁰ Epidémiologiste, Communicable Diseases Center, Atlanta.

¹¹ Doyen de la Faculté de Médecine, Chef du Service d'Histopathologie de l'Institut Pasteur, Dakar.
¹² Assistante à la Faculté de Médecine, Dakar.
¹³ Professeur à la Faculté de Médecine, Chaire de Pathologie infectieuse, Dakar.
¹⁴ Chef de Clinique, Faculté de Médecine, Chaire de Pathologie infectieuse, Dakar.
¹⁵ Chef de Laboratoire, Service de Biochimie, Institut Pasteur, Dakar.
¹⁶ Virologiste, Institut Pasteur, Dakar.
¹⁷ Médecin-Chef de la Région médicale du Cap-Vert, Dakar.
¹⁸ Virologiste, Institut Pasteur, Dakar.
¹⁹ Assistant de Bactériologie des Armées, Ecole d'Application et Centre d'Instruction et de Recherche du Service de Santé des Troupes de Marine, Parc du Pharo, Marseille, France.
²⁰ Auteurs de cette partie de l'étude: L. Chambon & I. Wone.

violence l'année suivante et intéresser alors de plus vastes régions. L'émotion que souleva à Dakar l'épidémie de 1927 fut le point de départ en Afrique occidentale francophone d'une lutte antistégomyenne qui, appliquée avec rigueur dans les grandes villes et dans les ports, eut pour résultat d'y abaisser l'indice stégomyen à des taux généralement inférieurs à 1% (Bretonneau, 1954) et de les mettre ainsi à l'abri de nouvelles épidémies. Mais la difficulté d'atteindre le vecteur en dehors des grands centres fit entreprendre une vaste campagne de vaccination à partir de 1940, date à laquelle fut mis au point le vaccin anti-amaril de l'Institut Pasteur de Dakar. En 1965, on pouvait évaluer à environ 90 millions le nombre de vaccinations et de revaccinations pratiquées. Cette immunisation massive des populations amena une nette régression des cas isolés ou groupés de fièvre jaune de 1940 à 1952 et l'absence totale de cas déclaré en Afrique occidentale francophone à partir de 1953. Au cours de cette longue période de rémission, des accidents encéphaliques furent observés chez des enfants vaccinés. Quoique leur nombre fût très faible par rapport au total des vaccinations, l'arrêt de la vaccination des enfants âgés de moins de dix ans fut décidé en 1960 pour leur éviter

de courir un risque que la situation épidémiologique ne justifiait plus. A partir de cette date également, des enquêtes sérologiques furent entreprises pour évaluer l'état d'immunité des populations (Brès et al., 1962, 1963) et des dispositions furent prises pour préparer du vaccin anti-amaril 17 D utilisable pour les enfants en cas de nécessité (Chambon, 1966). C'est au moment où des indices sérologiques d'activité du virus amaril étaient décelés dans le Sénégal oriental (Brès & Boiron, 1965) et où la nécessité de vacciner les enfants devenait évidente qu'une épidémie se déclara brutalement à la fin de la saison des pluies dans la région de Diourbel, à 140 km de Dakar, à proximité d'une zone endémique depuis longtemps connue. Il s'est agi d'une épidémie classique de type urbain qui a atteint presque exclusivement les enfants, non vaccinés, dans une zone rurale où *Aedes aegypti* se trouvait en abondance. Malgré que l'effort principal des responsables de la santé publique et de ceux qui leur apportèrent leur aide fût consacré à circonscrire et à éteindre ce foyer épidémique, il fut possible d'entreprendre une étude d'ensemble portant sur les aspects cliniques, virologiques, sérologiques, anatomo-pathologiques et épidémiologiques de la maladie.

I. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉPIDÉMIE ¹

Ce n'est qu'avec un certain recul qu'on peut se faire une idée d'ensemble d'une épidémie, de ses facteurs et de son envergure. Il est bien difficile d'y parvenir pendant les premiers temps alors qu'on est engagé dans une série d'actions locales sous la pression des événements. Le lecteur retrouvera dans cet exposé les deux étapes que nous avons été contraints de suivre dans l'approche de la compréhension des faits: d'abord, un premier bilan chronologique, démographique et géographique, approximatif certes, mais rapide et utilisable pour l'action, et ensuite, en période plus calme, l'exploitation méthodique de tous les examens pratiqués pour délimiter l'extension réelle de l'épidémie, dans le temps, dans la population et dans l'espace. Cet exposé sera précédé de quelques données situant le cadre écologique de l'épidémie.

CADRE DE L'ÉPIDÉMIE

Géographie

Le foyer épidémique était situé à 140 kilomètres à l'est de Dakar et occupait un quadrilatère long de

60 kilomètres et large de 50 kilomètres englobant les départements de Diourbel et de M'Backé et débordant légèrement sur le département de Bambey (fig. 1). C'est une région de savane arborée d'une altitude inférieure à 100 mètres. Le climat est du type soudanien très sec en dehors de la saison des pluies qui a lieu de mi-juillet à mi-octobre. La température moyenne est identique le jour et la nuit en saison des pluies (35°C), mais très élevée le jour (39°C) et assez basse la nuit (14°C dès le début de décembre) en saison sèche. Le réseau hydrographique est temporaire et se résume à une légère dépression qui, de Diourbel, se dirige vers le sud-ouest pour constituer la vallée du Siné. L'eau affleure dans cette région et quelques mares persistent plus ou moins longtemps en saison sèche; ailleurs il faut la chercher en profondeur à soixante mètres et les puits sont rares.

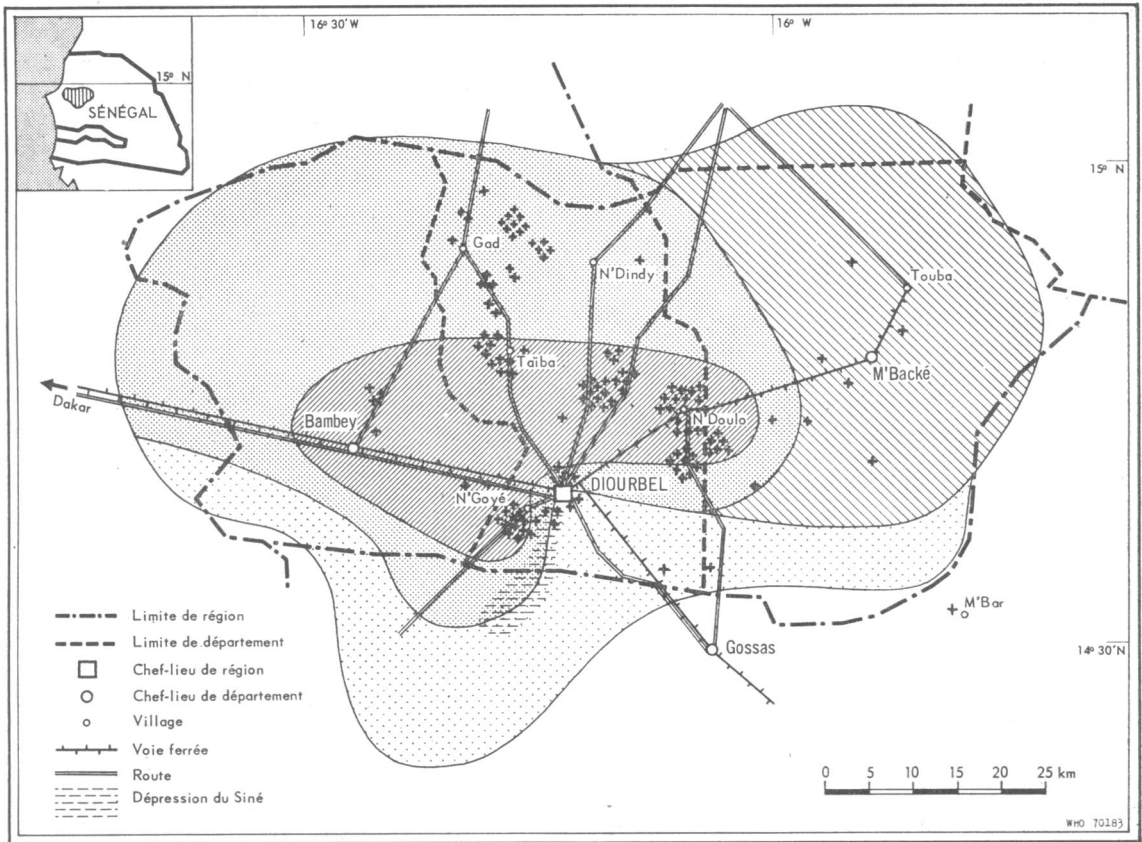
La population humaine est assez dense (20-50 habitants par km²) et ainsi répartie en groupes d'âges:

Moins de 5 ans	5-9 ans	10-14 ans	15 ans et plus	Total
25 300	25 900	19 600	66 600	137 400

¹ Auteurs de cette partie de l'étude: P. Brès, M. Cornet, Ciré Ly, A. Michel & A. Lacan.

A part quelques centres (Diourbel: 19 000 habitants;

FIG. 1
SITUATION GÉOGRAPHIQUE DU FOYER ÉPIDÉMIQUE



+ Cas mortels de fièvre jaune

Pourcentage de " canaris " contenant des larves d'*Aedes aegypti*



M'Backé: 7500 habitants; Touba: 2500 habitants), elle est dispersée dans de très nombreux villages de 200 à 1000 habitants où elle se livre aux cultures vivrières et à l'élevage. Une transhumance humaine importante a lieu annuellement, souvent à pied, en juillet et décembre, quand trente mille travailleurs agricoles saisonniers viennent en renfort de Guinée portugaise pour les cultures pendant la saison des pluies.

Faune culicidienne

L'enquête entomologique sur la faune culicidienne dans la région de Diourbel commença aussitôt après la découverte des premiers cas de fièvre jaune, soit un mois environ après la fin des pluies, mais elle fut

vite rendue impossible par l'emploi précoce et massif d'insecticides.

Aedes (Stegomyia) aegypti était la plus répandue de toutes les espèces culicidiennes capturées en milieu rural dans cette région, mais elle était relativement surveillée et maîtrisée dans les centres urbains de Diourbel, M'Backé et Touba. La pullulation de ce moustique était favorisée par les habitudes de la population: au centre de chaque groupe d'habitations, on trouve un enclos spécial où sont entposées de grandes jarres en terre cuite (« canaris ») à moitié enterrées — en sorte qu'elles ne sont jamais vidées complètement — et servant à la réserve d'eau ménagère, eau très précieuse car les puits sont rares, loin situés et profonds. Les *Aedes* adultes,

mâles et femelles, se trouvaient en abondance, une quarantaine environ, dans chacune des habitations construites près de ces gîtes, dans un rayon d'une cinquantaine de mètres. L'*Aedes* piquait l'homme, surtout au crépuscule, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur; quelques femelles pouvaient se gorger pendant la journée, mais toujours à l'intérieur. En saison des pluies, il peut exister des *Aedes aegypti* à mœurs sauvages qui gîtent dans les trous des baobabs. Les *Aedes* capturés à cette époque à Ngoyé étaient sensibles à tous les insecticides chlorés et phosphorés.¹

D'autres vecteurs possibles existent également au Sénégal (Kartman et al., 1947; Hamon, Abonnenc & Noel, 1955): *Aedes (Stegomyia) metallicus*, *A. (S.) luteocephalus*, *Aedes (Diceromyia) furcifer*, *A. (D.) taylori*, *Aedes (Stegomyia) unilineatus*, *A. (S.) vittatus* et de nombreux *Aedimorphus*. Aucun représentant de ces espèces n'a été capturé à l'époque de l'épidémie. Etant donné la rareté des gîtes convenables, *Aedes (Stegomyia) simpsoni* ne pouvait être, s'il existait, qu'une espèce rare et localisée, jouant un rôle négligeable.

Conditions immunitaires de la population avant l'épidémie

Lors d'une enquête sérologique (Brès et al., 1962), 164 sérums pris au hasard chez les habitants de deux villages situés en bordure du département de Diourbel ont donné les pourcentages suivants de sérums protecteurs en épreuve de séroneutralisation:

moins de 10 ans	57,1% (12 positifs/21 examinés)
10 ans et plus	89,5% (128 positifs/143 examinés)

Ces résultats révélaient un pourcentage élevé d'immuns chez les sujets âgés de dix ans et plus. L'immunité chez les sujets âgés de moins de dix ans accusait déjà un fléchissement comme conséquence de l'arrêt des vaccinations systématiques dans ce groupe d'âge depuis 1960. En 1965, ce fléchissement n'a pu que s'accroître et la population de la région de Diourbel, soumise aux mêmes règles pour la vaccination, devait se trouver dans des conditions analogues.

PREMIÈRES INFORMATIONS SUR L'ÉPIDÉMIE

Pour agir vite, il fallut recueillir rapidement des informations. Les premiers renseignements sur l'épi-

démie furent obtenus par le diagnostic clinique que vint confirmer l'examen anatomo-pathologique. Mais la coexistence dans cette zone d'hyperendémie palustre d'une épidémie d'hépatite infectieuse virale vint compliquer sérieusement le tableau clinique de la fièvre jaune d'autant plus qu'il s'agissait d'enfants, qui présentent en général une symptomatologie peu évocatrice. Pour limiter les erreurs au cours des prospections dans les villages, seuls les cas mortels furent pris en compte et attribués à la fièvre jaune avec trois degrés de certitude décroissants: ceux confirmés par un résultat histopathologique, ceux suspectés par un médecin ayant examiné le malade, enfin, ceux déclarés par les habitants soumis à un interrogatoire précis par un médecin. A l'aide de ces données, il fut possible de dresser un premier bilan de l'épidémie.

Bilan chronologique

Le premier cas de fièvre jaune a été déclaré officiellement le 12 novembre 1965 à la suite du diagnostic histopathologique d'hépatite amarille chez une fillette décédée à l'hôpital de Diourbel. Ceci était la confirmation des soupçons nés depuis quelques jours dans l'esprit des médecins de la région qui avaient constaté un nombre anormal de décès chez des malades ictériques.

Les visites de prospection systématique furent entreprises dès le 12 novembre dans les villages soupçonnés d'être atteints par la fièvre jaune. D'après l'interrogatoire des habitants, les premiers décès auraient été constatés vers le 7 octobre. La progression du nombre des décès attribués à la fièvre jaune à partir de cette date a été représentée sur l'histogramme A de la figure 2. Après une ascension rapide, elle s'arrêta assez brutalement à la première semaine de décembre, arrêt dû sans doute à l'effet conjugué de la démoustication et de la vaccination.

Bilan démographique

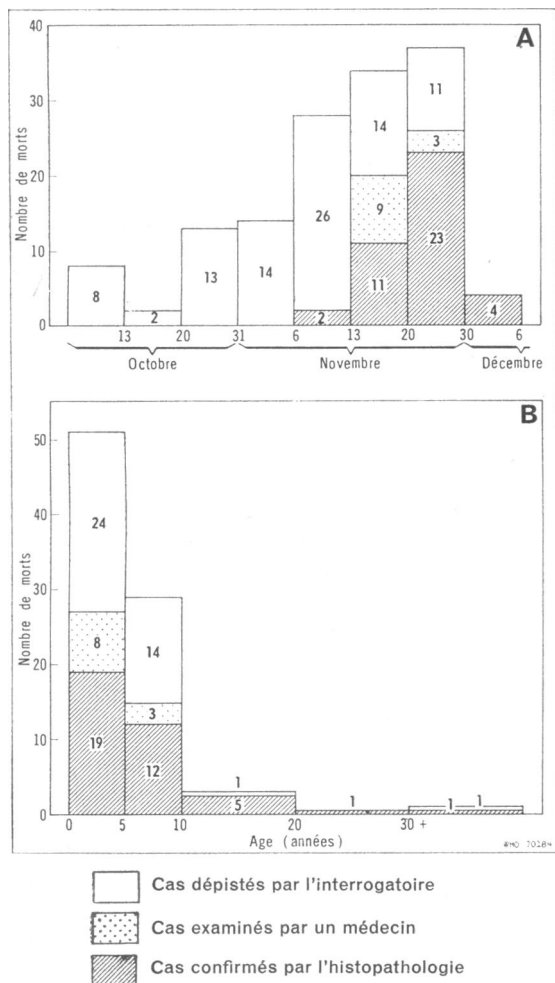
Au total, le bilan des cas mortels au 6 décembre, c.-à-d. quatre semaines après le dépistage du premier cas, s'établissait ainsi:

Cas dépistés par l'interrogatoire des habitants	88
Cas examinés par un médecin	12
Cas confirmés par l'histopathologie	40
Total	140

Mais la population fut inégalement touchée par l'épidémie selon l'âge, ainsi qu'il apparaît dans le relevé des 89 cas mortels pour lesquels l'âge du patient est connu (fig. 2B).

¹ Epreuves de sensibilité pratiquées sous l'égide de l'OMS au Centre Scientifique et Technique de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, par M. Mouchet.

FIG. 2
BILAN CHRONOLOGIQUE (A) ET DÉMOGRAPHIQUE (B)
DES DÉCÈS PAR FIÈVRE JAUNE



Cas mortels	Groupe d'âge (années)				Total
	0-4	5-9	10-19	20 et plus	
Nombre	51	29	6	3	89
Pourcentage	57,3	32,6	6,7	3,4	100

Ainsi 80 cas sur un total de 89, soit 90% des cas mortels de fièvre jaune, sont survenus chez des enfants âgés de moins de dix ans.

Bilan géographique

Lorsque les investigations commencèrent, le 12 novembre, il apparut que l'épidémie sévissait principalement dans quatre foyers situés autour de Diourbel: N'Doulo (à 15 km au nord-est), N'Dindy

(à 25 km au nord), N'Goyé (à 5 km au sud-ouest) et M'Backé (à 40 km au nord-est). A part ces foyers, plusieurs cas disséminés étaient signalés, mais ils étaient tous situés dans les départements de Diourbel, de M'Backé ou de Bambey (fig. 1).

ENVERGURE RÉELLE DE L'ÉPIDÉMIE

Les isolations du virus, les enquêtes sérologiques et les biopsies hépatiques ont apporté d'autres informations (tableau 1) plus précises mais aussi plus tardives que celles du premier bilan, et elles ont permis de dresser un second tableau de l'épidémie, plus complet, et d'approcher ainsi la connaissance de son extension réelle.

Extension chronologique

Le début réel de l'épidémie est très certainement antérieur au 7 octobre. Quelle que soit l'hypothèse retenue sur l'origine de l'épidémie, il pourrait remonter au mois de juillet, début de la saison des pluies, et être passé inaperçu dans les premiers villages atteints tant que les décès furent peu nombreux. La fin de l'épidémie fut en réalité postérieure au 6 décembre, car les quatre derniers décès confirmés survinrent respectivement le 23 décembre 1965, le 29 décembre, le 5 janvier 1966 et le 15 janvier.

Extension démographique

En dernière analyse, il y eut 100 cas mortels suspects, 50 cas mortels confirmés et 24 cas non mortels confirmés.

L'évaluation exacte du taux de morbidité fut impossible, mais son estimation approximative a varié selon les médecins qui ont participé à l'enquête entre 2000 et 20 000 cas qu'il faudrait rapporter à une population de 51 200 enfants âgés de moins de dix ans. Une seule donnée est certaine: alors que 44% des enfants du village de N'Goyé possédaient des anticorps inhibiteurs à la fin de l'épidémie, les enfants âgés de moins de quatre ans, dans les villages situés en dehors de la zone épidémique, étaient tous dépourvus d'anticorps anti-amarils. Il est vrai que le village de N'Goyé a été probablement l'un des plus affectés par l'épidémie et qu'on ne peut généraliser ce pourcentage à toute la région.

Il fut également impossible d'établir le nombre réel de décès, mais il a certainement été supérieur à celui fourni par les visites systématiques de prospection qui n'ont intéressé que les villages les plus facilement accessibles avec un véhicule. Le taux exact de létalité dans les villages visités est également

TABEAU 1
CAS DE FIÈVRE JAUNE SUSPECTS OU CONFIRMÉS SELON LES MODES DE DIAGNOSTIC

Modes de diagnostic	Cas mortels		Cas non mortels	
	Suspects	Confirmés	Suspects	Confirmés
Sans examens de laboratoire				
Interrogatoire des habitants	88	—	?	?
Diagnostic clinique par un médecin	12	—	?	?
Avec examens de laboratoire				
Isolement du virus	—	3	—	2 ^a
Isolement du virus et séroconversion	—	—	—	9
Séroconversion formelle	—	—	—	4
Séroconversion faible (discutable; résultant de la vaccination?)	—	—	—	2
Séroconversion et histopathologie biopsique	—	—	—	6
Histopathologie biopsique	—	1	—	1
Histopathologie biopsique et nécropsique	—	3	—	—
Histopathologie biopsique et nécropsique et isolement du virus	—	1	—	—
Histopathologie nécropsique et isolement du virus	—	1	—	—
Histopathologie nécropsique:				
avant le 6.XII.65	—	37	—	—
après le 6.XII.65	—	4	—	—
Total	100	50	?	24

^a L'un des sujets n'a pas été revu.

difficile à préciser. Il aurait été de 16,7% si l'on considère qu'à N'Goyé un enfant est mort et cinq ont guéri parmi les six dont on a isolé une souche du virus et qui ont pu être examinés à plusieurs reprises. Mais trois autres enfants de ce village, porteurs du virus, n'ont pas été revus: le nombre de décès parmi les 9 enfants considérés a donc pu être de 1, 2, 3 ou 4. Les taux respectifs de létalité seraient alors de 11,1%, 22,2%, 33,3% ou 44,4%.

Extension géographique

L'épidémie fut nettement localisée à l'intérieur des frontières des départements de Diourbel et de M'Backé (fig. 1). Les enquêtes sérologiques dans les régions limitrophes en ont apporté la confirmation. Cependant, vers la fin de l'épidémie, quelques cas confirmés furent découverts assez loin du foyer:

deux à Dakar, un à M'Bar, sur la route de Kaffrine, et un à Rosso, sur la frontière de Mauritanie. Il s'agissait de voyageurs contrevenant aux interdictions des autorités sanitaires et ayant contracté leur maladie à Diourbel.

CAUSES DE L'ÉPIDÉMIE

La première cause favorisante est sans conteste la pullulation d'*Aedes aegypti* dans la région de Diourbel. Des conditions de travail difficiles n'ont pas permis de démontrer son rôle par l'isolement du virus, mais il fut le seul vecteur rencontré lors des captures et un grand nombre de larves et d'adultes domestiques furent dénombrés avant la démoustication. Par ailleurs, l'aire de pullulation d'*A. aegypti* coïncidait exactement avec les limites de l'épidémie; on

a vu que c'était aussi la région où les récipients pour la conservation de l'eau étaient à demi-enterrés. Ce fut donc une épidémie de type urbain bien que survenant dans une région rurale.

La seconde cause en importance est l'arrêt depuis 1960 de la vaccination systématique par scarification avec la souche de Dakar des enfants âgés de moins de dix ans. Les deux départements comptaient ainsi 50 000 personnes réceptives. Si l'on considère la vitesse de diffusion de cette épidémie, on imagine le nombre effrayant de cas qu'il y aurait eu si les 86 000 habitants âgés de plus de dix ans n'avaient pas été efficacement protégés par les vaccinations antérieures.

Une troisième cause favorisante est la facilité avec laquelle la population se déplace dans cette région assez peuplée, aux villages peu éloignés les uns des autres, aux routes nombreuses et où la coutume veut qu'on voyage volontiers en cette période de fin des cultures. Les cérémonies funéraires attiraient un grand nombre de personnes qui se réunissaient jusqu'à la nuit tombante dans l'habitation où un malade était mort de fièvre jaune. Enfin, un excellent réseau de routes, parcourues par de nombreux taxis, et une voie ferrée reliant Dakar au Mali constituaient un danger de dissémination à longue distance.

Le mode d'introduction du virus demeure mystérieux. Il peut avoir été apporté au mois de juillet par les travailleurs agricoles saisonniers venant de la Guinée portugaise où une épidémie sévissait en janvier 1965 (6 cas déclarés). Il peut avoir été apporté

également par les singes qui, chaque année, remontent la haute vallée du Siné en direction de N'Dindy et de N'Doulo au début de la saison des pluies. Or, ces singes vont se réfugier pendant la saison sèche dans le delta du Siné-Saloum considéré depuis longtemps comme un important réservoir de fièvre jaune salvatique. Des enquêtes sérologiques et des études sur le réservoir animal ont été entreprises pour élucider cette question.

CONCLUSIONS

Les divers examens qui ont été effectués ont permis d'attribuer à l'épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965 dans la région de Diourbel 100 cas mortels suspectés, 50 cas mortels confirmés et 24 cas non mortels confirmés. Le principal de l'épidémie se situe dans le temps entre le 7 octobre 1965 et le 6 décembre, mais le début réel remonta sans doute au mois de juillet 1965 et le dernier cas confirmé fut observé le 15 janvier 1966. L'épidémie évolua dans les limites des départements de Diourbel et de M'Backé, mais quelques cas furent observés assez loin de là chez des voyageurs. Les enfants en bas âge furent électivement atteints (90 % des décès) car la population à partir de l'âge de dix ans était protégée par des vaccinations systématiques. Le virus fut abondamment disséminé par *A. aegypti*, qui est particulièrement abondant dans cette région, si bien que l'épidémie fut du type urbain bien que sévissant en zone rurale. Le mode d'introduction du virus dans cette région n'a pas encore été élucidé.

II. ÉTUDE VIROLOGIQUE ET SÉROLOGIQUE ¹

L'isolement des souches et l'étude des sérums humains tant au niveau du foyer épidémique qu'en zone périphérique furent les moyens les plus sûrs de confirmer les premières informations données par le diagnostic clinique et les examens anatomo-pathologiques et de préciser l'étendue de l'épidémie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les isolements ont été tentés à partir du sang prélevé chez l'homme par ponction veineuse ou artérielle et, dans de rares cas, par scarification de la pulpe digitale après application d'une pommade anti-coagulante.

Ces sérums étaient inoculés en partie purs, en partie dilués au 1/10 en solution tamponnée phosphatée isotonique de pH 7,6 contenant 10 % de sérum de lapin décomplément, exempt d'anticorps, et des antibiotiques (pénicilline, streptomycine, colimycine, kanamycine). Dans certains cas, la quantité de sang était tellement faible qu'on dut hémolyser le prélèvement à l'eau distillée pour avoir suffisamment de matériel à inoculer.

Les inoculations étaient pratiquées sur des souris âgées de moins de 24 heures, deux portées de cinq souriceaux recevant le sérum pur et une portée le sérum dilué au 1/10. L'observation était poursuivie pendant 21 jours.

Dès la constatation de signes d'atteinte virale, tels que troubles du comportement ou paralysies, les

¹ Auteurs de cette partie de l'étude: Y. Robin, P. Brès, B. E. Henderson & K. H. Williams.

souriceaux malades étaient sacrifiés par exsanguination et les cerveaux prélevés. Ceux-ci servaient à préparer une suspension pour effectuer les passages en série jusqu'à établissement d'une mortalité régulière. On procédait alors à la lyophilisation de la souche ainsi qu'à la préparation d'antigènes et de sérums immuns.

A partir du sérum d'origine, dont une partie était gardée à -60°C , on tentait un réisolement. L'identification de la souche se faisait selon les méthodes sérologiques que nous indiquons ci-après.

Pour les études sérologiques, le sang prélevé était laissé quelque temps à la température ambiante pour formation du caillot, transporté dans la glace et, après séparation du sérum, conservé au laboratoire à $+4^{\circ}\text{C}$ pour peu de temps ou à -20°C pour un temps plus long.

Les antigènes utilisés ont été préparés soit par la méthode au saccharose-acétone (Clarke & Casals, 1958), soit par la méthode au fluorocarbène (Porterfield & Rowe, 1960) à partir des souches de référence suivantes qui constituent jusqu'à présent le clavier antigénique valable pour le Sénégal (Brès et al., 1963): chikungunya (CHIK), sérum 27, 170 passages; o'nyong-nyong (ONN), Ang'mon, Re., 9 passages; fièvre jaune (FJ), souche neurotrope française, plus de 250 passages; Ouganda S (UGS), Tree Aedes Bwamba 47, 15^e passage; Dakar bat (DAK), IPD/A 249, 3^e passage; West Nile (WN), Egypt 101, 9^e passage; Zika (ZIK), MR 766, 20^e passage.

Les réactions sérologiques firent appel à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IH) effectuée selon la technique de Clarke & Casals (1958) sur plaques ou selon son adaptation à la microméthode; les sérums dilués de deux en deux, de 1/10 à 1/2560, étaient testés contre 8 unités hémagglutinantes de chaque antigène avec des fluctuations de 4 à 16 unités.

En général, les sérums négatifs en inhibition de l'hémagglutination n'étaient pas testés en fixation du complément ou en neutralisation.

La réaction de fixation du complément (FC) fut effectuée selon la technique LBCF du Centre des maladies transmissibles d'Atlanta, adaptée à la microméthode (Sever, 1962).

Le test de neutralisation (TN) fut effectué soit en testant le sérum non dilué contre environ 100 DL₅₀ de virus, soit selon la méthode « sérum non dilué, virus à dilutions croissantes » et, dans ce cas, l'indice de neutralisation était représenté par la différence de titres calculés selon la méthode de Reed & Muench (1938).

ÉTUDE VIROLOGIQUE

L'inoculation de 106 sérums provenant d'enfants de 4 mois à 13 ans a permis l'isolement de seize souches de virus amaril. Ces souches ont été isolées de prélèvements effectués entre le 1^{er} et le 7^e jour suivant le début de la maladie, la plupart le 3^e jour (tableau 2). Au moment du prélèvement, les seize malades présentaient un état fébrile associé ou non à des symptômes évoquant la fièvre jaune: ictère, injection des conjonctives, vomissements, albuminurie (fig. 3). Quinze de ces malades ont pu être suivis: cinq sont morts, les autres ont guéri (tableau 2).

Les souches se sont établies facilement chez les souriceaux dès le 1^{er} passage, se manifestant après une période d'incubation de 8-13 jours par des signes d'encéphalite qui entraînait la mort de tous les animaux inoculés en 24-48 heures. Dans cinq cas, cependant, une partie seulement des souriceaux inoculés mourut après une période d'incubation de 10-16 jours. Il s'agissait, pour trois d'entre eux sur lesquels on possède des renseignements, de souches isolées de prélèvements effectués respectivement 4, 4 et 7 jours après le début de la maladie, à un moment où la virémie s'abaisse brutalement par suite de l'apparition des anticorps dans le sang circulant.

Par la suite, toutes les souches ont entraîné une mortalité totale et régulière des souriceaux et ont atteint des titres suffisants pour permettre l'identification parfois dès le 2^e passage. La faible quantité de sang disponible n'a permis de tenter le réisolement que dans six cas où il fut obtenu sans difficulté après des périodes de conservation à -60°C allant de 30 à 41 jours. Cela confirme la valeur de nos isolements.

FIG. 3
SYMPTOMATOLOGIE AU MOMENT DE L'ISOLEMENT
DE VIRUS

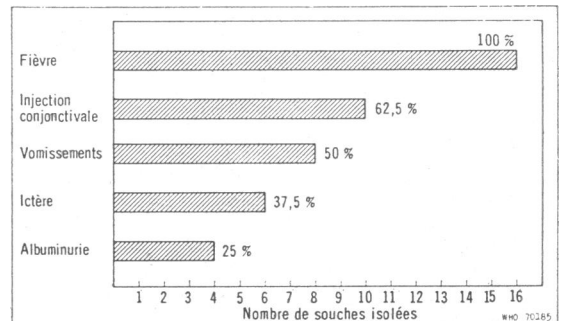


TABLEAU 2
SOUCHES ISOLÉES

1) Pas d'étude sérologique possible ou seulement sur le sérum précoce

Lieu du prélèvement	N° du sérum	Age du malade (années)	Jour de la maladie	Date du prélèvement	Inhibition de l'hémagglutination ^a	Evolution du cas
Diourbel	SH 1276	13	7°	16.XI.65	Négatif	Décédé
Khaly	SH 1280	7	6°	17.XI.65	—	Décédé
Diourbel	SH 1281	3	4°	18.XI.65	—	Décédé
Gad	SH 1296	7	3°	18.XI.65	—	?
N'Goyé	SH 1434	3	?	27.XI.65	Négatif	Décédé
N'Goyé	SH 1438	5	3°	27.XI.65	Négatif	Décédé

2) Paires de sérums

Lieu du prélèvement	N° du sérum	Age du malade (années)	Jour de la maladie	Date du prélèvement	Inhibition de l'hémagglutination ^b					Fixation du complément ^b		
					FJ	UGS	DAK	WN	ZIK	FJ	DAK	WN
Dioumbrel	SH 1279	12	3°	17.XI.65	—	—	—	—	—	—	—	—
				10.IV.66	5	0	3	3	0	64	0	0
N'Goyé	SH 1288	8	4°	18.XI.65	—	—	—	—	—	—	—	—
				27.I.66	6	5	6	6	4	64	0	0
Dioumbrel	SH 1294	8	1 ^{er}	18.XI.65	0	0	0	0	0	—	—	—
				2.XII.65	9+	9+	9+	—	—	—	—	—
				27.I.66	6	4	6	7	3	32	0	0
N'Goyé	SH 1324	3	3°	20.XI.65	0	0	0	0	0	0	0	—
				27.XI.65	6	0	0	0	0	8	0	—
N'Goyé	SH 1325	3	?	20.XI.65	0	0	0	0	0	0	0	0
				27.I.66	7	3	3	4	0	32	0	0
N'Goyé	SH 1326	3	?	20.XI.65	0	0	0	0	0	0	—	—
				27.XI.65	7	3	5	2	0	128	0	0
N'Goyé	SH 1335	8	3°	20.XI.65	0	0	0	0	0	0	—	—
				27.XI.65	2	0	0	0	0	0	0	—
				27.I.66	9+	2	2	3	0	128	0	0
N'Goyé	SH 1339	4	?	20.XI.65	0	0	0	0	0	0	—	—
				4.XII.65	9+	8	9+	8	6	256	8	0
N'Goyé	SH 1446	4	2°	27.XI.65	0	0	0	0	0	—	—	—
				27.I.66	9+	7	7	8	5	64	0	0
N'Goyé	SH 1464	7	1 ^{er}	27.XI.65	0	0	0	0	0	—	—	—
				4.XII.65	2	0	0	0	0	—	—	—
				27.I.66	6	0	0	2	0	32	—	—

^a Réactions effectuées avec les antigènes fièvre jaune (FJ), Ouganda S (UGS), Dakar bat (DAK), West Nile (WN) et Zika (ZIK)

^b — = examen non pratiqué; 0 = réaction négative pour une dilution de sérum au 1/10 en inhibition de l'hémagglutination et au 1/8 en fixation du complément.

TABLEAU 3
DESCRIPTION DES SOUCHES

N° de la souche	Isolement (dilution 1/1)		Identification			Réisolement (dilution 1/1)		Antigène hémagglutinant	
	Délais ^a (jours)	Taux ^b	Nombre de passages	Délais ^c (jours)	Titre ^d	Délais (jours)	Taux ^b	Titre	pH
SH 1326	8-9	10/10	3	8-10	5,4	—	—	10 240	6,2
SH 1464	8-9	5/5	2	8-11	+5,5	9	10/10	20 480	6,2
SH 1280	8-10	9/9	2	7-9	6,75	8	10/10	10 240	6,2
SH 1335	9-10	7/7	3	9-14	4,0	—	—	10 240	6,2
SH 1438	9-10	4/4	3	5	+4,5	—	—	20 480	6,2
SH 1294	9-11	3/3	3	7	+4,0	9	10/10	10 240	6,3
SH 1446	9-11	10/10	2	6	5,5	8	10/10	10 240	6,2
SH 1279	9-12	10/10	2	7-9	7,3	10	5/5	10 240	6,3
SH 1324	10-11	3/3	3	8-11	3,5	—	—	5 120	6,2
SH 1325	10-11	10/10	3	6	+5,5	—	—	20 480	6,2
SH 1339	10-11	7/9	3	7-9	+5,5	—	—	10 240	6,2
SH 1296	11-14	10/10	3	6-7	+5,5	—	—	10 240	6,3
SH 1281	11	1/4	3	8-11	+5,5	—	—	20 480	6,2
SH 1434	12	1/5	4	6-8	+3,5	14-15	6/10	2 560	6,3
SH 1288	13-15	2/7	3	7	+5,5	—	—	20 480	6,2
SH 1276	13-16	5/10	3	8	+5,5	—	—	10 240	6,2

^a Période d'incubation minimale et maximale.

^b Nombre de souriceaux morts avec des signes d'encéphalite par rapport au nombre de souriceaux inoculés.

^c Dilution 10⁻³

^d Réciproque du logarithme de base 10 calculé selon Reed & Muench.
+ = titre supérieur à la dernière dilution inoculée.

A partir de toutes ces souches, on a pu préparer par la méthode au saccharose-acétone un antigène hémagglutinant de haut titre (tableau 3).

Une souche, SH 1279, a été choisie pour une série complète d'identification (tableau 4). Les autres souches lui furent ensuite comparées. Les résultats des réactions croisées en inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément et neutralisation montrent que toutes ces souches épidémiques sont identiques entre elles et ont une constitution antigénique très voisine de notre souche de référence, la souche française neurotrope (FNV).

La souche SH 1279 a été utilisée parallèlement à la souche française neurotrope dans les études sérologiques aussi bien au niveau du foyer épidémique qu'en zone périphérique. La concordance est parfaite en ce qui concerne l'inhibition de l'hémagglu-

tion. Seul un sérum prélevé en zone périphérique, négatif en fixation du complément avec la souche FNV, s'est montré positif avec la souche épidémique. Ce fait a déjà été constaté en Ethiopie, à savoir qu'une souche de fièvre jaune épidémique serait plus sensible aux réactions hétérologues du groupe B que la souche FNV.

Peut-être une analyse antigénique plus fine, comme l'étude des courbes d'absorption des anticorps hémagglutinants, mettra-t-elle en évidence des différences entre cette souche et les autres souches amariles isolées au cours d'épidémies récemment survenues en différents points d'Afrique (République démocratique du Congo, 1958; Ethiopie, 1961; Ouganda, 1964) et les souches isolées à Dakar en 1930 et 1937. Le matériel nécessaire à cette étude a été confié aux laboratoires de la Fondation Rockefeller.

TABLEAU 4
IDENTIFICATION DE LA SOUCHE SH 1279

1) Epreuves d'inhibition de 8 unités d'antigène hémagglutinant SH 1279 avec divers sérums de référence.

	Sérums de référence ^a										
	Groupe A	Groupe B	FJ	UGS	DAK	WN	ZIK	WESS	USU	SPOND	NTA
Titres homologues	—	—	640	40	160	80	80	2560	—	80	80
Titres avec SH 1279	0	5120	40	0	±20	40	0	20	±20	0	0

2) Réactions croisées d'inhibition de l'hémagglutination ^b

Sérums ^c	Antigènes				
	SH 1279	FJ	UGS	WESS	NTA
SH 1279 (lapin 2)	320	160	0	80	160
FJ (rhésus 2)	80	640	0	2560	0
UGS (souris 1)	0	20	40	2560	80
WESS (lapin 2)	40	80	—	2560	640
NTA (souris 4)	0	0	0	20	40

3) Réactions croisées de fixation du complément ^d

Sérums	Antigènes			
	SH 1279	FJ	WN	WESS
SH 1279 (souris 3)	<u>32/16</u>	<u>32/16</u>	0/0	0/0
FJ (rhésus 2)	<u>32/32</u>	<u>32/32</u>	8/4	32/8
WN (souris 3)	0/0	0/0	<u>16/16</u>	0/0
WESS (souris 2)	8/4	0/0	0/0	<u>128/32</u>

4) Réactions croisées de neutralisation (en indice de neutralisation)

Sérums	Virus		
	SH 1279 (10 ⁻⁷)	FJ (10 ^{-7,2})	WESS (10 ^{-6,5})
SH 1279	≥4,5	≥4,7	≤1
FJ	≥4,2	3	≤1
WESS	—	—	3,9

^a Groupe A = sérum polyvalent A; groupe B = sérum polyvalent B; FJ = fièvre jaune; UGS = Ouganda S; DAK = Dakar bat; WN = West Nile; ZIK = Zika; WESS = Wesselsbron; USU = Usutu; SPOND = Spondweni; NTA = Ntaya.

^b Titres exprimés par l'inverse de la dilution la plus élevée de sérum inhibant l'hémagglutination par l'antigène.

^c Lapin 2 = lapin immunisé par 2 inoculations; rhésus 2 = rhésus immunisé par 2 inoculations; souris 4 = souris immunisée par 4 inoculations.

^d Titres exprimés par l'inverse de la dilution la plus élevée du sérum/inverse de la dilution la plus élevée de l'antigène.

ÉTUDE SÉROLOGIQUE

Cette étude sérologique a porté sur des sérums humains prélevés au niveau du foyer épidémique et en zone périphérique. Au niveau du foyer épidémique, nous avons pu obtenir des paires de sérums. En zone périphérique, les sérums ont été prélevés isolément chez des sujets connus qui pourraient être éventuellement retrouvés pour une seconde prise de sang.

Nous exposerons les résultats de cette étude en ce qui concerne la fièvre jaune principalement, nous bornant à indiquer l'activité d'autres arbovirus dans la mesure où ils viennent compliquer l'interprétation des résultats sérologiques. Nous étudierons successivement les sérums prélevés au niveau du foyer épidémique puis ceux prélevés en zone périphérique en essayant de tracer les limites de la zone épidémique.

Foyer épidémique

Dans le foyer épidémique, l'étude sérologique a essentiellement porté sur le village de N'Goyé, agglomération rurale d'environ 2500 habitants située

à sept kilomètres à l'ouest de Diourbel où des échantillons de sérums ont été prélevés, soit par paires soit isolément, chez des enfants malades âgés de un mois à deux ans, entre le 18 novembre 1965 et le 27 janvier 1966.

Sérums prélevés par paires. Trente-huit paires de sérums ont pu être étudiées. L'intervalle entre sérums précoces et sérums tardifs, généralement de 7 jours, a été de 15 jours pour certaines paires et de 60 jours plus rarement.

Les différents types de réponses obtenues en réaction d'inhibition de l'hémagglutination et de fixation du complément sont résumés dans le tableau 5.

Le premier type de réponse est celui de 9 sujets chez lesquels un virus amaril a été isolé. La conversion sérologique valide l'isolement.

Le second type représente des conversions sérologiques permettant d'affirmer, malgré l'absence d'isolement de virus, que ces sujets ont été atteints de fièvre jaune selon toute vraisemblance au cours de l'épidémie. En effet, la réaction de fixation du complément, positive avec l'antigène fièvre jaune

TABLEAU 5
RÉSULTATS^a DES TESTS SÉROLOGIQUES EN ZONE ÉPIDÉMIQUE EN CE QUI CONCERNE LA FIÈVRE JAUNE (PAIRES DE SÉRUMS)

Type de réponse	Echantillons ^b	Réactions d'inhibition de l'hémagglutination					Réactions de fixation du complément				Nombre de paires de sérums	Résultats des isolements
		FJ	UGS	DAK	WN	ZIK	FJ	DAK	WN	ZIK		
1	P	0	0	0	0	0	—	—	—	—	1	Isolement positif à partir du 1 ^{er} échantillon
	T	+	0	0	0	0	+	0	0	0		
	T	+	+	+	+	+	+	0	0	0		
2	P	0 ou +	0	0	0	0	—	—	—	—	10	} Isolement négatif dans les 1 ^{er} et 2 ^e échantillons
	T	+	+	+	+	+	+	0	0	0		
3	P	+	+	+	+	+	+	0	0	0	5	
	T	+	+	+	+	+	+	0	0	0		
4	P	+	+	+	+	+	+	+ ou 0	+ ou 0	+ ou 0	6	
	T	+	+	+	+	+	+	+ ou 0	+ ou 0	+ ou 0		
5	P	0	0	0	0	0	—	—	—	—	8	
	T	0	0	0	0	0	—	—	—	—		

^a + = réaction positive; 0 = réaction négative pour une dilution de sérum au 1/10 en inhibition de l'hémagglutination et au 1/8 en fixation du complément; — = réaction non pratiquée.

^b P = sérum précoce; T = sérum tardif.

et négative avec les autres antigènes, permet d'interpréter la sérologie comme résultant de l'infection avec un seul virus du groupe B, le virus amaril dans le cas présent.

Le troisième type ne présente pas de conversion à proprement parler, mais la réaction de fixation du complément reste spécifique. Il s'agit d'infections récentes qu'on peut raisonnablement attribuer à l'épidémie.

Le quatrième type de réponse peut être encore considéré comme une réaction de type primaire résultant de l'infection par un seul virus du groupe B, celui de la fièvre jaune en l'occurrence. En effet, bien qu'il existe des réactions positives en fixation du complément avec d'autres antigènes du groupe B, ces réactions hétérologues ont toujours été beaucoup plus faibles qu'avec le virus amaril.

Enfin, le cinquième type est observé chez des sujets pour lesquels on peut dire que dix jours avant le second prélèvement, effectué le 4 décembre, ils avaient échappé à la contamination. Deux ont pu être retrouvés le 27 janvier: le 3^e échantillon de sérum était toujours négatif.

Sérums prélevés isolément. Pour le village de N'Goyé, il s'agissait d'échantillons de sérum de

36 enfants ponctionnés lors des visites effectuées entre le 20 novembre et le 4 décembre 1965 qui ne purent être retrouvés pour prélèvement d'un sérum tardif. De ce matériel, cinq souches de virus amaril ont été isolées; malheureusement la faible quantité de sang disponible n'a permis d'effectuer une réaction d'inhibition de l'hémagglutination que dans trois cas: les trois fois, les sérums se sont montrés dépourvus d'anticorps à un taux supérieur ou au moins égal au 1/20^e vis-à-vis du clavier antigénique indiqué précédemment. Donc, au total, 36 sérums ont été classés selon leur réponse en inhibition de l'hémagglutination: a) positifs pour la fièvre jaune seule, et b) positifs pour la fièvre jaune et renfermant des anticorps vis-à-vis d'un ou plusieurs autres virus du groupe B (tableau 6).

Nous avons groupé, dans le même tableau, 36 sérums prélevés le 16 décembre 1965 à N'Diop, village situé à quatorze kilomètres au sud de Diourbel et à dix kilomètres de N'Goyé, chez des enfants de 2-6 ans apparemment sains et non vaccinés, et 42 échantillons prélevés dans les mêmes conditions le 5 janvier 1966 à Finntel, entre N'Goyé et N'Diop.

Les réactions de fixation du complément, pratiquées sur une partie des sérums positifs en inhibition de l'hémagglutination, peuvent être classées en deux

TABLEAU 6
RÉSULTATS DES TESTS SÉROLOGIQUES EN ZONE ÉPIDÉMIQUE EN CE QUI CONCERNE
LA FIÈVRE JAUNE (ÉCHANTILLON UNIQUE DE SÉRUM)

1) Inhibition de l'hémagglutination

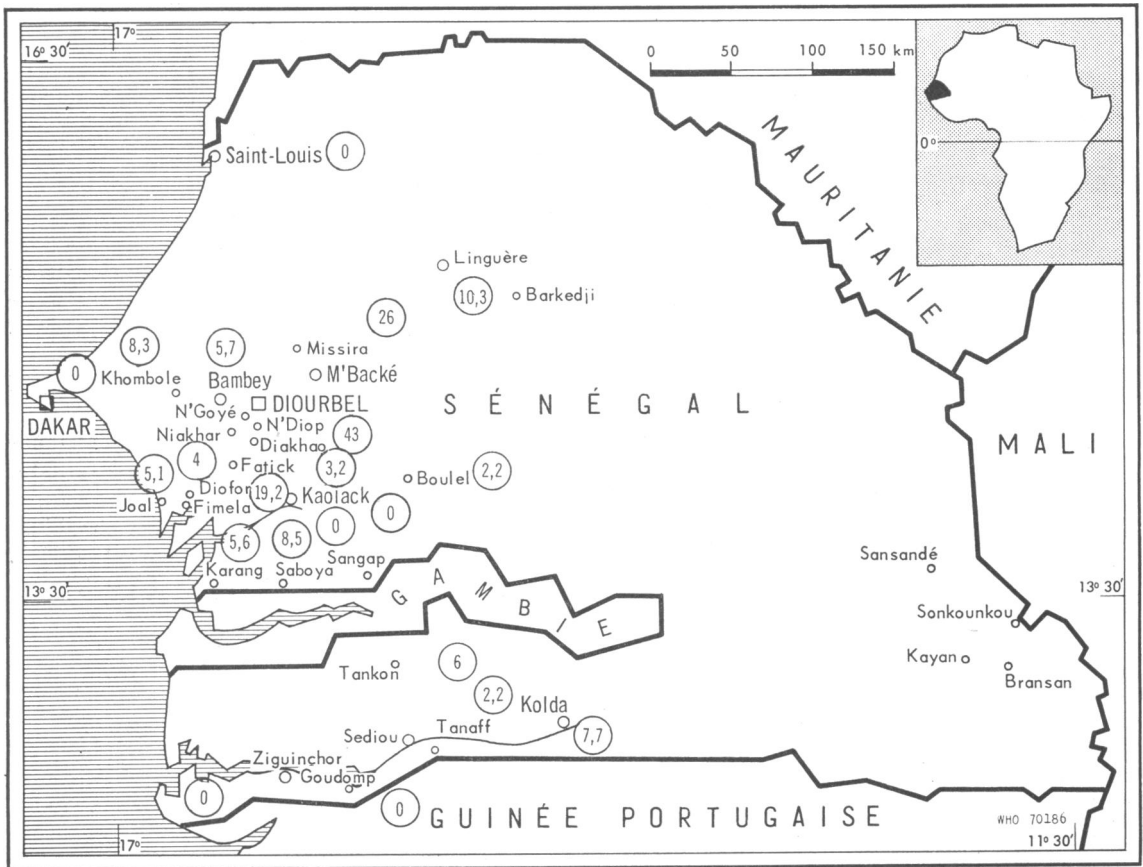
Localité	Date	Nombre de sérums			Sérums positifs (%)
		Examinés	Positifs pour le virus amaril seul	Positifs pour le virus amaril et un ou plusieurs virus du groupe B	
N'Goyé	20.XI.65 et 4.XII.65	36	2	10	33,3
N'Diop	16.XII.65	36	3	14	47,2
Finntel	5.I.66	42	7	13	47,6

2) Fixation du complément

Localité	Nombre de sérums					
	FJ +	WN 0	DAK 0	FJ 0	WN 0	DAK 0
N'Goyé		5			5	
N'Diop		11			3	
Finntel		10			4	

FIG. 4

POURCENTAGES DE SÉRUMS POSITIFS EN INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION POUR LE VIRUS AMARIL ASSOCIÉ OU NON A D'AUTRES ANTIGÈNES DU GROUPE B



(2,2) Pourcentage de sérums positifs

types (tableau 6). Ces résultats témoignent d'une infection unique dans le groupe B due à la fièvre jaune et qui a touché un pourcentage de sujets sensiblement équivalent dans chacun des trois villages.

Cependant, alors que la mortalité a été de 25% à N'Goyé (Rey et al., 1966a), aucun décès n'a été signalé à N'Diop et à Finntel. S'il n'y a réellement eu aucun cas mortel dans ces deux villages, on peut alors considérer que, N'Goyé faisant partie de la limite sud du foyer épidémique, Finntel et N'Diop appartiendraient à un foyer endémique au contact d'un réservoir sauvage qui se trouverait dans la cuvette du Siné reliant Fatick à la région de Diourbel, là où des mouvements de la population simienne

ont été observés par des chasseurs à la fin du mois de juillet au moment des pluies.

Zone périphérique (fig. 4)

Des échantillons de sérum ont été prélevés en zone périphérique chez des enfants avant de les vacciner au vaccin anti-amaril 17 D: la plupart de ces enfants étaient donc âgés de moins de 6 ans. Le but était de préciser les limites du foyer épidémique ainsi que l'activité du virus amaril et d'autres arbovirus en dehors de ce foyer. Les localités choisies étaient d'abord celles situées dans la proche périphérie de la zone infectée: Bambe et Khombole à l'ouest, Missira et Dealy au nord-est, Boulel au sud-est, Diakhao et Kaolack au sud, Niakhar, Fatick,

TABLEAU 7
RÉSULTATS DES TESTS D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION EN ZONE PÉRIPHÉRIQUE
EN CE QUI CONCERNE LA FIÈVRE JAUNE

Localité	Date	Nombre de sérums			Sérums positifs (%)
		Examinés	Positifs pour le virus amaril seul	Positifs pour le virus amaril et un ou plusieurs virus du groupe B	
Bambey	16.XII.65	35	0	2	5,7
Khombole	7.I.66	60	0	5	8,3
Missira	2.II.66	15	0	4	26,7
Dealy	3.II.66	20	2	0	10
Boulei	23.III.66	46	0	1	2,2
Diakhao	2.II.66	93	1	2	3,2
Kaolack	28.XII.65	15	0	0	0
Niakhar	3.II.66	25	0	1	4
Fatick	15.XII.65	26	3	1	15,4
Fimela	9.II.66	21	0	0	0
Joal	8.II.66	21	1	0	4,8
Saint-Louis	7.I.66	15	0	0	0
Linguère	17.XII.65	58	1	5	10,3
Karang	16.III.66	54	3	0	5,6
Saboya	15.III.66	47	3	1	8,5
Sangap	22.III.66	66	0	0	0
Ziguinchor	10.I.66	20	0	0	0
Goudomp	12.I.66	21	0	0	0
Kolda (rivière)	30.XII.65	93	1	1	2,2
Kolda (frontière)	29.XII.65	104	3	5	7,7
Tankon	12.I.66	75	0	5	6,7

Fimela et Joal au sud-ouest. D'autres échantillons étaient prélevés dans des localités assez éloignées du foyer: Dakar, Saint-Louis et Linguère; trois villages à la frontière de Gambie: Karang, Saboya et Sangap; enfin des localités de Casamance: Ziguinchor, Goudomp, Kolda, proches de la frontière de Guinée portugaise, et Tankon, à la frontière de Gambie.

Les résultats des tests d'inhibition de l'hémagglutination sont résumés dans le tableau 7 où figurent les pourcentages de sérums présentant des anticorps pour le virus de la fièvre jaune associés ou non à d'autres anticorps pour un ou plusieurs virus du

groupe B de notre clavier antigénique. La plupart des sérums positifs ont été testés en fixation du complément qui permettait de préciser le caractère relativement récent de l'atteinte.

Malgré les précautions prises lors de la sélection des enfants et malgré le fait qu'ils étaient pour la plupart âgés de moins de 6 ans, il n'est pas exclu que certaines réactions positives soient dues à une vaccination antérieure. Mais l'examen d'un seul sérum ne permet pas de faire la différence entre une réaction due à la vaccination et une réponse à une infection survenue dans un passé proche ou lointain. D'autre part, chez certains très jeunes enfants, il se

peut qu'on se soit trouvé en présence d'anticorps d'origine maternelle. Enfin, il faut également tenir compte de l'activité d'autres arbovirus du groupe B. Diverses enquêtes sérologiques ont montré la fréquence des infections multiples par des arbovirus du groupe B dès l'âge de 2-3 ans, ce qui rend délicate l'interprétation des résultats en ce qui concerne l'incidence du virus amaril.

L'étude du tableau 7 met en relief tout d'abord l'importance de la population infantile réceptive puisqu'on ne trouve qu'une moyenne de 5% d'enfants présentant des anticorps inhibant l'hémagglutination pour la fièvre jaune. Peut-être la pratique du test de séroprotection nous aurait-elle donné un pourcentage plus élevé de réponses positives. En 1962, des tests de séroprotection effectués sur des sérums de personnes prises au hasard dans différentes régions du Sénégal permettaient de trouver 53,4% de sérums protecteurs dans la tranche d'âge de 0-9 ans (Brès et al., 1963). On voit donc avec quelle rapidité la population réceptive s'est accrue à la suite de l'arrêt de la vaccination de cette tranche d'âge.

La répartition des pourcentages de sérums positifs n'est pas homogène. L'intense activité du virus amaril a été localisée à la région de Diourbel par suite de la pullulation d'*Aedes aegypti*. Cependant, on trouve un petit prolongement de ce foyer vers le nord-est à Missira et Dealy où l'on compte respectivement 26,6% et 10% de réactions positives en inhibition de l'hémagglutination pour la fièvre jaune et où la réaction de fixation du complément a montré qu'il s'agissait d'une atteinte récente. A l'ouest, l'épidémie s'est arrêtée à Khombole. Le cas de Linguère, au nord-est de Diourbel, est un peu particulier: parmi tous les sérums positifs en inhibition de l'hémagglutination pour la fièvre jaune, le taux maximal atteint était de 1/80 et aucun ne possédait d'anticorps fixant le complément en présence de l'antigène amaril. Par contre, il y avait évidence d'activité du virus West Nile ou d'un virus proche dans cette région.

A la frontière de Gambie, Karang et Saboya ont été les lieux d'une activité du virus amaril. Il en est de même pour Tankon et Kolda en Casamance. Kolda est située à proximité de la frontière de Guinée portugaise et n'est pas très éloignée de

Farim où un cas mortel de fièvre jaune a été notifié à l'OMS en 1965.

L'enquête sérologique a d'autre part confirmé l'activité du virus West Nile et du virus Zika. En ce qui concerne le virus West Nile, on trouve des sérologies isolées positives à la fois en inhibition de l'hémagglutination et en fixation du complément à Linguère, Khombole, ainsi que dans la région de Kolda. Le virus Zika est actif surtout à la frontière de Gambie: Sangap, Saboya, et en Casamance: Tankon et Kolda. A Tankon, on trouve six sérums présentant une réaction d'inhibition de l'hémagglutination isolée pour le virus Ouganda S.

CONCLUSIONS

L'étude virologique et sérologique des échantillons de sang humains prélevés dans la zone épidémique a permis de confirmer 26 cas de fièvre jaune, seize fois par isolement d'une souche de virus amaril et dix fois par mise en évidence d'une conversion sérologique formelle. Les épreuves d'identification croisées pratiquées par inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément et neutralisation ont montré que les souches de virus amaril isolées sont très voisines sinon identiques à la souche FNV.

Les résultats de l'enquête sérologique effectuée chez des enfants non vaccinés ont montré que l'aire d'extension du foyer épidémique correspond approximativement aux limites administratives de la région de Diourbel et ont permis de déceler trois zones d'activité du virus amaril: la dépression du Siné, située immédiatement au sud de Diourbel, à la limite de la zone épidémique; la région endémique définie par Durieux, Boiron & Koerber (1945), entre le fleuve Saloum au nord et le fleuve Gambie au sud; enfin, en Casamance, les régions de Tankon, Kolda et Sédhiou qui peuvent constituer un foyer endémique en relation avec celui de la Guinée portugaise.

Ces constatations rendent également vraisemblables deux hypothèses quant à l'origine de l'épidémie: le virus amaril peut avoir été transporté dans la région de Diourbel soit par une population de singes infectés venant d'un foyer d'enzootie selvatique, soit par les travailleurs agricoles saisonniers qui, chaque année, quittent la Guinée portugaise pour le Sénégal.

III. HISTOPATHOLOGIE DES FOIES AMARILS PRÉLEVÉS *POST MORTEM* ET PAR PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE¹

Lors de l'épidémie de fièvre jaune qui a fait l'objet de cette étude d'ensemble, nous avons pu réaliser un contrôle exclusivement microscopique de 60 prélèvements nécropsiques et de 15 ponctions biopsiques de foies de sujets suspects d'hépatite amarile; l'éloignement du foyer d'endémie n'a pas permis une étude anatomo-pathologique macroscopique de nos malades, tous Africains de race noire.

Nous envisagerons successivement les renseignements que nous avons obtenus de ces prélèvements nécropsiques et biopsiques.

PRÉLÈVEMENTS *POST MORTEM*

Matériel et méthodes

Les prélèvements nécropsiques ont été réalisés dans les instants ou les heures qui ont suivi le décès; ils ont intéressé un ou plusieurs fragments hépatiques prélevés sur le bord antérieur du foie, en région sous-capsulaire. Fixés dans le liquide de Duboscq-Brazil, leur volume a toujours été suffisant pour que soient pratiquées à leur arrivée au laboratoire des coupes à congélation qui, colorées au Soudan III et à l'hémalun-éosine, ont autorisé un diagnostic immédiat, et des inclusions en paraffine permettant ultérieurement l'utilisation des techniques standard. Les coupes ont été pratiquées à 7,5 μ et à 15 μ ; les plus épaisses ont l'intérêt de fournir des renseignements topographiques mieux interprétables que les coupes minces.

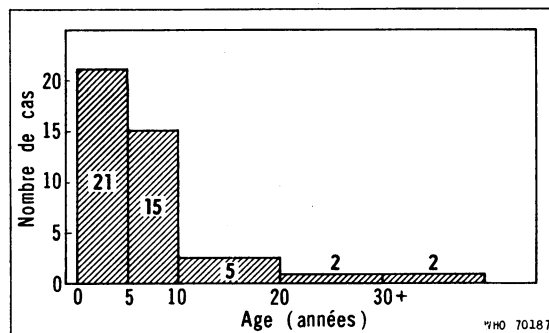
Résultats

Parmi 60 prélèvements hépatiques suspects d'atteinte amarile reçus pour examen, nous avons rejeté 14 fois ce diagnostic (il s'agissait alors d'ictères de nature diverse: hépatite aiguë nécrosante, cirrhose ictérogène, ictère hémolytique, septicémie et choc). Au contraire, nous l'avons retenu 46 fois en nous basant sur les données classiques² que notre propos n'est pas de reprendre ici.

Ces malades ont parfois fait l'objet d'un contrôle sérologique et chez l'un d'eux une souche de virus amaril a été isolée.

Les 46 prélèvements *post mortem* positifs adressés au laboratoire se répartissent selon l'âge, comme le montre le graphique de la figure 5. Quatre cas seulement ont été diagnostiqués chez des adultes qui avaient échappé aux campagnes de vaccination systématique; c'est dire le jeune âge des sujets atteints par l'épidémie.

FIG. 5
RÉPARTITION SELON L'ÂGE DE 45 CAS^a D'HÉPATITE AMARILE CONTRÔLÉS SUR LE PLAN ANATOMIQUE



^a Dans un cas, l'âge n'a pu être précisé.

Avant d'analyser dans notre matériel les lésions classiques de l'hépatite amarile, nous devons préciser que dans 80% des foies nécropsiques nous avons noté la présence de pigment paludéen.³ Ce pigment, vu en abondance très variable d'un prélèvement à l'autre, a affecté dans les foies amarils les mêmes localisations que de coutume.⁴ Par ailleurs, sa détection dans 38 foies d'enfants sur 42 a reflété le degré d'endémo-épidémie paludéenne de la région

³ L'hémozoïne a été caractérisée d'après sa morphologie et ses critères de solubilité dans les solutions acides, alcalines, le carbonate de lithium en solution saturée et l'huile d'aniline (Lison, 1960).

⁴ Dans une étude antérieure nous avons précisé cette localisation:

cellules de Kupffer dans les paludismes tout récents et évolutifs;

cellules de Kupffer et histiocytes des espaces de Kiernan dans les paludismes datant de plus de trois semaines environ mais conservant un caractère évolutif;

histiocytes des espaces de Kiernan seuls dans les paludismes anciens vus en dehors des poussées évolutives.

¹ Auteurs de cette partie de l'étude: R. Camain & D. Lambert.

² En particulier les travaux d'anatomo-pathologie humaine de Councilman (1890), Da Rocha Lima (1912), Hudson (1928, 1931), Torres (1928), Klotz & Belt (1930a,b) Montenegro (1937, 1938, 1939) et Bablet (1945) et les recherches expérimentales sur le singe de Bearcroft (1957, 1960, 1962), Tigertt et al. (1960) et Smetana (1962, 1963).

de Diourbel en fin de saison des pluies,¹ et son absence dans les quatre prélèvements pratiqués chez des adultes n'a pas été pour nous une surprise.² Dans certains prélèvements, le degré de l'atteinte palustre a été extrême, paraissant supplanter même celui des lésions amariles, ces dernières n'excédant guère alors en intensité celles que nous décrirons plus loin lors de l'étude des ponctions-biopsies hépatiques des enfants ayant survécu à leur fièvre jaune. Et, dans de tels cas, on a pu se demander ce qui, de l'hépatite amarile ou du paludisme, représentait la cause réelle du décès.

L'étude systématique des altérations données comme classiques de l'hépatite amarile nous a amenés aux constatations suivantes :

La nécrose et la distorsion trabéculaire ont été considérées comme des éléments indispensables au diagnostic positif. La nécrose, d'intensité et d'étendue très variables, est apparue rigoureusement mésolobulaire dans les foies dépourvus de surcharge pigmentaire hématoïde tant chez les enfants (âgés de 6 à 13 ans) que chez les adultes. Sa gravité est manifeste chez les enfants de moins de cinq ans; en particulier dans nos trois cas âgés d'un an, elle est telle que seuls subsistent relativement intacts dans le parenchyme hépatique quelques hépatocytes en situation péricentrolobulaire et périportale. Par ailleurs, le décalage de la distorsion trabéculaire et de la nécrose vers la zone mésolobulaire externe avec parfois empiètement partiel sur la lame basale³ a toujours coïncidé avec une notion de paludisme grave concomitant.

Aucune remarque particulière n'est à faire sur les corps de Councilman observés dans notre matériel sinon que, dans certains cas, nous avons pu les voir se former sur des hépatocytes en surcharge adipeuse et sur des hépatocytes bi- ou plurinucléés. Nous rappellerons que les images de dégénérescence oxyphile et les corps de Councilman peuvent être d'une grande rareté comme en témoigne l'une de nos observations, typique par la répartition de la stéatose et par l'hépatolyse rigoureusement mésolobulaire de 50 % environ du parenchyme, atypique par le caractère exceptionnel des corps de Councilman décelés seulement

au nombre de 3 sur 10 coupes d'une surface de 100 mm² et de 7,5 μ d'épaisseur.

La stéatose a varié d'un prélèvement à l'autre dans sa nature et dans son importance. Généralement multi- et microvacuolaire, elle s'est avérée parfois associée à une stéatose macrovacuolaire en localisation périportale préférentielle significative d'un état de malnutrition concomitant. Modérée et en localisation mésolobulaire dans les lésions frustes de l'hépatite amarile, étendue à la totalité du parenchyme lorsque les lésions sont de moyenne importance, elle ne se traduit plus que par une couronne d'hépatocytes péricentrolobulaires et périportaux lorsque les phénomènes de nécrose oxyphile intense ont détruit la presque totalité du parenchyme hépatique, ce dernier aspect prenant toute sa valeur pour le diagnostic différentiel avec l'hépatite aiguë nécrosante. Dans certains prélèvements d'interprétation ambiguë où, après coloration par l'hémalum-éosine, le diagnostic restait hésitant entre hépatite amarile sévère et hépatite aiguë nécrosante, la constatation sur coupes colorées au Soudan III de cette double couronne de stéatose périportale et péricentrolobulaire a, peut-être encore plus que le caractère oxyphile de la nécrose, permis d'affirmer le diagnostic d'hépatite amarile. On peut se demander dans quelle mesure un paludisme sévère associé et créateur des troubles circulatoires que l'on sait ne pourrait être au moins partiellement responsable des phénomènes de stéatose. Il nous apparaît qu'ils n'y participent pas d'une manière directe car les foies de paludisme pur n'en témoignent pas obligatoirement.

Les altérations nucléaires n'ont aucune particularité dans notre matériel où seules les images de dégénérescence nucléolaire apparaissent fréquentes tandis que les corps décrits par Torres (1928) y étaient rares confirmant ainsi l'opinion de Bablet (1945) qui les considère comme « une curiosité de laboratoire ».

La congestion est de règle dans nos pièces; elle revêt un aspect très sévère, notamment en région périportale, dans ceux de nos foies amarils et palustres où la nécrose mésolobulaire externe affluerait les espaces portes. Elle s'accompagne volontiers dans ces cas d'un œdème des espaces de Kiernan.

Comme Bablet (1945) l'avait déjà mentionné dans les foies d'origine africaine, nous avons observé des foyers hémorragiques dans quatre prélèvements qui comportaient un paludisme associé.

Une fibrose inflammatoire portale signalée comme propre aux hépatites amariles d'origine africaine par Klotz & Belt (1930a) et liée « aux angiocholites

¹ A N'Goyé, l'enquête clinique de M. Rey a relevé un indice gamétique de 80 %.

² En zone d'endémie palustre, il est normal de déceler l'hématoïde dans les foies d'enfants et de sujets non immuns tandis que ce pigment manque dans le parenchyme hépatique des sujets immuns dès la fin de leur adolescence (Camain, 1961).

³ La lame basale correspond à la couronne d'hépatocytes au contact immédiat des espaces de Kiernan.

microbiennes ou parasitaires » pour Bablet (1945) a été retrouvée dans près de 90 % de nos cas. Discrète pour un tiers des malades, elle revêtait plus souvent une intensité modérée comparable alors aux aspects habituellement observés lors de ponctions-biopsies hépatiques pratiquées chez des enfants ayant toujours vécu en brousse. Enfin, très importante dans cinq de nos cas, elle a pris trois fois une allure spécifique objectivant tantôt un follicule bilharzien, tantôt une image tuberculeuse typique.

Nous avons observé l'existence d'un infiltrat interstitiel chez huit de nos malades âgés de 1 à 8 ans. Constitué par des éléments histiomonocytaires en nombre parfois notable, il se situait tantôt en petits foyers circonscrivant les plages de nécrose hémorragique, tantôt en zone périportale dans nos deux cas de bilharziose associée à l'affection amarile et palustre.

En conclusion, cette étude de prélèvements hépatiques *post mortem* dans des cas d'hépatite amarile¹ nous permet de confirmer les particularités signalées par de précédents auteurs sur un matériel ouest-africain et d'attirer l'attention sur quelques variabilités des critères classiques du diagnostic déterminées par le jeune âge et l'infection palustre des sujets atteints.

PRÉLÈVEMENTS BIOPSIQUES

Matériel et méthodes

Quinze prélèvements biopsiques ont été pratiqués par M. Rey, soit à l'hôpital de Diourbel soit au village de N'Goyé, sur des enfants² fiévreux et ictériques dont l'aspect clinique pouvait évoquer une hépatite amarile. Un seul d'entre eux présentait un vomito negro.

Les examens biologiques complémentaires, pratiqués dans la mesure du possible, ont été :

- a) une recherche d'albumine;
- b) une étude des transaminases sériques (SGOT, SGPT);

¹ Nos diagnostics d'hépatite amarile ont été confirmés par d'autres spécialistes. Nous remercions vivement MM. Levaditi, Destombes et Courtois qui ont eu l'amabilité de commenter nos préparations et de nous faire part de leurs comptes rendus. Tous nos remerciements s'adressent aussi aux D^{rs} Gast-Galvis, Soper et Blumberg qui ont bien voulu nous donner leur avis dans les cas de diagnostic incertain.

² Deux adultes ictériques ont été également biopsiés, une femme enceinte et une femme non gestante. Dans les deux cas, l'aspect histologique du foie présentait toutes les caractéristiques d'une hépatite épidémique. Si les taux des transaminases sériques de ces deux malades étaient élevés, leurs réactions sérologiques pour la fièvre jaune étaient négatives au moment de la biopsie et le sont restées lors d'un contrôle huit jours après.

c) une recherche du virus amaril dans le sang circulant;

d) une étude sérologique portant sur le groupe B des arbovirus (inhibition de l'hémagglutination et fixation du complément); cette étude a été faite sur deux prélèvements de sang, l'un pratiqué le jour même de la ponction-biopsie, l'autre huit jours après pour contrôler la montée éventuelle des anticorps.

Le devenir de ces 15 enfants est le suivant :

- cinq sont décédés, deux dans les deux heures qui ont suivi la ponction-biopsie hépatique et trois dans des délais respectifs de 36 heures, 6 jours et 10 jours;
- huit ont guéri;
- deux n'ont pas été retrouvés (guérison probable).

Quatre des cinq cas décédés sont morts d'une hépatite amarile qui a été confirmée par examen *post mortem*. La nécropsie du dernier n'a pas été pratiquée; cet enfant décédé 10 jours après la biopsie et 18 jours après le début de sa maladie pose un problème diagnostique difficile qui sera ultérieurement envisagé.

Chez les huit malades guéris, le diagnostic d'hépatite amarile évoluant au moment de la ponction hépatique a reçu 6 fois sa preuve sérologique (séroconversion). Le 7^e enfant présentait un ictère discret, des céphalées et des douleurs abdominales; sa ponction-biopsie hépatique reflétait une intégrité parenchymateuse (confirmée par un dosage des transaminases sériques: SGPT: 70 U; SGOT: 170 U) tandis que les éléments mésenchymateux étaient bourrés d'hémozoïne. Les tests sérologiques de cet enfant étaient cependant positifs (inhibition de l'hémagglutination supérieure à 2560) témoignant ainsi d'un contact antérieur avec le virus amaril. Les tests du 8^e enfant étaient négatifs et sa biopsie hépatique était typique d'un paludisme assez sévère.

Des deux enfants perdus de vue, et probablement guéris, l'un était en évolution amarile au moment de la biopsie (montée des taux sériques d'anticorps), l'autre présentait une sérologie douteuse pour l'arbovirose Dakar bat mais ses tests amarils étaient négatifs.

Une souche de virus amaril a été isolée du sang d'un des enfants décédés d'hépatite amarile (N'Diogo N'D.).³

³ Cet enfant ayant été vacciné 8 jours auparavant, on pouvait s'interroger sur la nature du virus (vaccinal ou sauvage). En fait, après deux passages, le délai de décès des souris ne s'abaisse pas à trois jours comme c'est le cas pour le virus vaccinal. Il s'agissait donc bien d'un virus amaril sauvage.

TABLEAU 8
ENFANTS DÉCÉDÉS

Nom et référence de laboratoire	Sexe	Age (années)	Durée approximative de la maladie ^a (jours)	Preuve biopsique	Preuve nécropsique	Preuve sérologique	Isolement de virus	Cause du décès
N'Diogo N'D. (6618 D 6680 D)	M	3	9 (3)	+	+	—	+	Fièvre jaune
Samba S. (1-6570 D)	M	2	7 (5)	+	+	—	—	Fièvre jaune
Khady G. (6625 D)	F	8	8 (8)	+	+	Titre IH > 2560	—	Fièvre jaune
Saye S. (6626 D)	F	10	6 (6)	+	+	—	—	Fièvre jaune
Magatte M. (6619 D)	F	4	18 (8)	+	—	Titre IH > 2560 (2 prélèvements)	—	Complications de la fièvre jaune ou affection intercurrente

^a Le chiffre porté entre parenthèses indique le jour de la biopsie hépatique.

Résultats

*Biopsies hépatiques des sujets ultérieurement décédés*¹ (tableau 8). Une biopsie pratiquée chez un enfant de 3 ans (N'Diogo N'D.) malade depuis trois jours avec fièvre, vomissements, ictère, montre une architecture hépatique normale, une stéatose multi- et microvacuolaire infiniment discrète en régions mésolobulaires où se voient au contraire de très nombreux corps de Councilman saisis à tous les stades évolutifs. Par ailleurs, la présence d'hémozoïne dans les cellules de Kupffer et les histiocytes portaux signe un paludisme associé (planche 1, A). Les examens biologiques montrent une albuminurie, un taux élevé de transaminases (SGPT: 250 U; SGOT: 1400 U). L'enfant décède six jours après; l'aspect du prélèvement *post mortem* est typique d'un foie amaril. Par rapport au fragment biopsique, la distorsion architecturale mésolobulaire s'est créée, la stéatose a augmenté au point de ne ménager que quelques hépatocytes centrolobulaires et périportaux, les corps de Councilman paraissent *moins nombreux*, les dépôts de pigment paludéen se sont accrues en importance aussi bien dans les cellules de Kupffer que dans les espaces de Kiernan.

Chez un enfant de 2 ans (Samba S.), fiévreux depuis 5 jours, ictérique depuis quelques heures et albuminurique, la biopsie hépatique montre une architecture normale, une stéatose micro- et multi-vacuolaire de la totalité des hépatocytes sans surcharge biliaire, des corps de Councilman à tous

les stades évolutifs, nombreux surtout dans la partie externe de la région mésolobulaire, et une forte congestion capillaire avec énorme hypertrophie des cellules de Kupffer qui renferment, comme les histiocytes des espaces de Kiernan, une hémozoïne très abondante; à noter l'absence d'infiltrat interstitiel ou portal (planche 1, B). Les transaminases sériques sont très élevées: SGPT: 840 U; SGOT: 4360 U; la sérologie amarile est négative. Cet enfant décède 36 heures plus tard; le prélèvement nécropsique du foie reproduit les lésions précédemment décrites avec aggravation de la stéatose et surtout de la nécrose en zones mésolobulaires aboutissant à la dislocation trabéculaire classique et élective de ces régions.

Deux autres enfants ont été biopsiés deux heures avant leur décès et on peut penser que chez eux la ponction hépatique a aggravé et accéléré le cours de la maladie.² Toutefois les manifestations histologiques étaient déjà très sévères et de mauvais pronostic au moment de la biopsie.

Khady G. (8 ans) serait malade depuis 6 jours, fiévreux et ictérique depuis 3 jours, et albuminurique. Les transaminases sériques sont très élevées (SGPT: 850 U; SGOT: 6900 U), et la sérologie amarile est positive (inhibition de l'hémagglutination supérieure à 2560). L'image histologique du fragment de ponction-biopsie hépatique est caractéristique d'une hépatite amarile avec une nécrose oxyphile des

¹ Deux de ces malades étaient vaccinés mais les délais entre la vaccination et le début de la maladie (moins de 5 jours) étaient insuffisants pour qu'ils soient protégés.

² Au contrôle nécropsique, en effet, on a retrouvé chez ces deux enfants un hémopéritoine, probablement provoqué par la ponction hépatique; ce double accident a incité à cesser les investigations hépatiques par ponction-biopsie chez les enfants suspects d'hépatite amarile.

hépatocytes en régions mésolobulaires déjà suffisante pour réaliser des aspects de dislocation des travées avec un infiltrat histiocytaire modéré à ce niveau; s'y associent des signes de paludisme et un infiltrat lymphocytaire portal notable identique à celui observé chez les enfants de brousse et vraisemblablement antérieur à l'affection en cours.

Le prélèvement nécropsique est identique d'aspect, mais permet de préciser l'importance assez grande de l'infiltrat histiocytaire mésolobulaire. Le rein témoigne d'une stéatose tubulaire importante portant sur les tubes contournés.

Saye S. (10 ans) présenterait depuis 2 jours un état fébrile avec vomissements verdâtres, céphalées, congestion conjonctivale et ictère franc. Lors de l'examen, l'albuminurie est de 5,50 g/l, les transaminases sériques sont très élevées: SGPT: 600 U; SGOT: 2200 U; la sérologie amarile se révèle négative. Ici encore les lésions hépatiques du fragment biopsique sont sévères et typiques d'une hépatite amarile. La nécrose oxyphile mésolobulaire est marquée, avec nombreux corps de Councilman, et porte dans la partie externe de ces zones sur des travées entières d'hépatocytes ébauchant une désorganisation trabéculaire. On voit là un infiltrat histiocytaire, indépendant d'un infiltrat lymphocytaire portal ancien. Une hypertrophie kupfférienne diffuse avec présence d'hémozoïne signe un paludisme associé. Le prélèvement hépatique nécropsique est similaire; le rein comporte une stéatose tubulaire très marquée.

Le cinquième enfant (Magatte M., âgée de 4 ans) pose un problème particulier. Cette fillette a été biopsiée au 8^e jour d'une hépatite amarile sévère avec vomito negro au 5^e jour, ictère intense, mais sans albuminurie. Les transaminases dosées le même jour que la ponction-biopsie sont peu élevées (SGPT: 130 U; SGOT: 480 U) et les tests sérologiques amarils sont déjà fortement positifs (inhibition de l'hémagglutination supérieure à 2560). Histologiquement, l'élément dominant est une stéatose multi- et microvacuolaire n'épargnant que partiellement les hépatocytes centrolobulaires et périportaux, cela étant mieux appréciable sur coupes épaisses que sur coupes minces; les cellules stéatosiques sont assez souvent cinétiques, les corps de Councilman sont très rares; la congestion hépatique est importante et s'accompagne d'un infiltrat portal qui intéresse aussi parfois les régions mésolobulaires externes.

Au total, chez cet enfant, il y a une certaine discordance entre les renseignements anamnestiques et cliniques (vomito negro au 5^e jour) et les données de la sérologie et de l'histologie qui seraient en faveur

d'une affection vue au-delà du 8^e-9^e jour. Notons ici l'absence d'association palustre.

En résumé, de l'examen des quatre premiers enfants il ressort que les images hépatiques pathologiques sont précoces (dès six jours avant le décès), en position mésolobulaire et que, dans le temps, la nécrose oxyphile des hépatocytes est antérieure à leur stéatose. Nécrose oxyphile et stéatose s'intensifieront par la suite jusqu'au décès, les phénomènes de nécrose oxyphile pouvant aussi bien intéresser d'ailleurs des cellules stéatosiques que non stéatosiques. Les prélèvements ont été probablement déjà trop tardifs pour saisir des images de nécrose oxyphile des cellules de Kupffer telles que celles décrites par Smetana (1962) dans son expérimentation sur le singe. Nous avons vu que chez trois de ces quatre enfants les tests sérologiques amarils étaient négatifs. Chez Khady G., le test d'inhibition de l'hémagglutination pratiqué le jour du décès était positif à un titre élevé (supérieur à 2560) témoignant d'une relative ancienneté de l'affection. Cela est corroboré par l'anamnèse (malade au 6^e jour de son ictère donc au 9^e-10^e jour au moins de sa maladie) et par la ponction-biopsie hépatique où s'observe un notable infiltrat histiocytaire des zones mésolobulaires; cependant on ne décelait pas de corps bruns de Vilella.

La biopsie du cinquième enfant (Magatte M.) se rattache histologiquement au groupe des biopsies prélevées chez des enfants guéris dont nous allons maintenant parler. Si nous considérons que son décès est survenu 10 jours après la biopsie, soit environ 18 jours après le début de sa fièvre jaune, il est presque certain que cette fillette n'est pas décédée directement des lésions hépatiques de son affection mais plutôt de complications¹ ou d'une affection intercurrente.

Biopsies hépatiques chez des enfants ultérieurement guéris (tableau 9). Sur ces huit enfants, six, nous l'avons dit, pouvaient être considérés comme en évolution d'une hépatite amarile. Nous avons tenté de situer le stade de l'affection compte tenu des données cliniques, où l'anamnèse fut difficile à préciser, et du comportement des réactions sérologiques amariles, le taux des transaminases sériques étant aussi dans une certaine mesure susceptible d'orienter nos investigations. En confrontant ces éléments avec les biopsies hépatiques, nous avons pu conclure que, lorsque la fièvre jaune ne tue pas, elle est responsable

¹ Rappelons ici que les décès tardifs de la fièvre jaune sont en général rapportés aux lésions rénales.

TABLEAU 9
ENFANTS GUÉRIS

Nom et référence de laboratoire	Sexe	Age (années)	Inhibition de l'hémagglutination		Fixation du complément	
			Au jour de la ponction-biopsie	8 jours après	Au jour de la ponction-biopsie	8 jours après
Adiouma D. (18)	M	1	0	320	0	32
Cheick S. (A)	M	3	40	2560	0	256
Ibrahima D. (31)	M	2	20	320	0	32
Fatou N'G. (B)	F	3	20	320	8	128
Modou D. (36)	M	1	40	2560	8	256
Mama S. (C)	F	5	1280	2560	128	256
Papa F. (6620 D)	M	6	2560	1280	— ^a	256
Mamadou N'G. (6621 D)	M	3	0	0	0	0

^a Non pratiqué.

d'une symptomatologie très variable dans sa gravité et sa durée mais que certaines images histologiques hépatiques, moins sévères que celles des foies de sujets décédés, permettent d'en évoquer sinon d'en affirmer le diagnostic.

Chez Mama S., fillette âgée de 5 ans, plaident en faveur d'une fièvre jaune l'anamnèse, l'existence d'un état fébrile avec vomissements depuis 14 jours, la constatation d'un ictère depuis 9-10 jours, la positivité de la sérologie amarile au moment de la biopsie, accrue encore un peu par la suite (inhibition de l'hémagglutination: 1280 \nearrow 2560; fixation du complément: 128 \nearrow 256) et enfin la ponction-biopsie hépatique où se voient une topographie normale, une stéatose plus souvent micro- que macrovacuolaire, sans localisation lobulaire élective, quelques rares corps de Councilman mais déjà quelques corps bruns de Vilella. De petits thrombi biliaires s'observent parfois entre les plans cotés des hépatocytes qui témoignent eux-mêmes d'une nette surcharge pigmentaire (planche 2, A). La longueur de l'évolution et la discrétion de la nécrose hépatocellulaire qui se voit confirmée par le taux des transaminases sériques (SGPT: 112 U; SGOT: 240 U) attestent le caractère fruste d'une hépatite amarile prolongée.

A l'inverse, un prélèvement provenant d'un garçon de 1 an (Adiouma D.) paraît correspondre à une fièvre jaune récente: tests sérologiques entièrement négatifs au moment de la biopsie, positifs huit jours

après (inhibition de l'hémagglutination: 320; fixation du complément: 32), transaminases déjà élevées lors de l'examen contemporain de la biopsie (SGPT: 250 U; SGOT: 850 U) et montant rapidement dans les jours suivants (SGPT: 880 U; SGOT: 2540 U) bien que l'anamnèse mentionne un état fébrile depuis 2 semaines, peut-être attribuable au paludisme associé, et que le début de l'ictère n'ait pu être précisé.

L'histologie a révélé une stéatose presque toujours multi- et microvacuolaire de localisation méso-lobulaire préférentielle, des corps de Councilman déjà différenciés ou en voie de formation en régions méso-lobulaires. Il existe par ailleurs des dépôts importants d'hémozoïne dans les cellules de Kupffer et les espaces de Kiernan.

Entre ces deux cas extrêmes se situent quatre malades (Cheick S., Fatou N'G., Ibrahima D. et Modou D.), âgés de 1 à 3 ans, fiévreux, ictériques depuis 5-7 jours, avec pour deux d'entre eux un syndrome hémorragique associé. L'élévation du taux des transaminases était constante et les tests sérologiques, déjà faiblement positifs au moment de la ponction-biopsie, affectaient huit jours après une montée spectaculaire.

Les images histologiques de ces quatre biopsies (planches 2, B; 3, A-B; 4, A-B) ont des points communs dont l'essentiel est l'existence constante de corps de Councilman, rares (parfois pas plus de

TABLEAU 10
ENFANTS PROBABLEMENT GUÉRIS

Nom et référence de laboratoire	Sexe	Age (années)	Inhibition de l'hémagglutination		Fixation du complément	
			Au jour de la ponction-biopsie	8 jours après	Au jour de la ponction-biopsie	8 jours après
Issa N'G. (D)	M	2	160	320	0	32
Cheick S. (6622 D)	M	4	0	0	0	0

trois ou quatre par coupe) mais bien différenciés. La stéatose est également constante mais elle va revêtir des formes assez diverses: très discrète, microvacuolaire et n'intéressant que de rares hépatocytes (Cheick S.); micro- et multivacuolaire sévère et étendue à la quasi-totalité des hépatocytes, en épargnant parfois quelques-uns en régions centrolobulaires (Fatou N'G.); micro- et multivacuolaire moins sévère et ménageant les hépatocytes centrolobulaires et périportaux (Ibrahima D.); micro- ou macrovacuolaire, intéressant d'assez nombreux hépatocytes sans localisation lobulaire élective, mais associée ici à une clarification et à une tuméfaction de ces éléments qui ne sont pas sans évoquer celles vues dans les hépatites virales épidémiques (Modou D.).

Il convient de noter l'aptitude des hépatocytes à réaliser des cinèses tout en étant stéatosiques.

Chez ces quatre enfants, l'hémozoïne était retrouvée en grande abondance dans les cellules de Kupffer et les espaces de Kiernan: rappelons que deux observations (Papa F. et Mamadou N'G.) comportaient un parenchyme normal malgré une infection palustre sévère.

Biopsies hépatiques chez des enfants perdus de vue mais probablement guéris (tableau 10). Chez l'un des deux enfants (Issa N'G., garçon âgé de 2 ans), anamnèse et tests biologiques plaident en faveur d'une affection vue au 7^e-8^e jour. L'enfant est malade depuis une semaine, ictérique depuis 4 jours; l'ictère franc s'accompagne d'albuminurie et le taux des transaminases sériques est élevé au cours de deux examens successifs (SGPT: 310 U, puis 500 U; SGOT: 1680 U, puis 1560 U) tandis que se manifeste une séroconversion. La ponction-biopsie elle-même révèle une stéatose multivacuolaire de la majorité des hépatocytes sans localisation lobulaire élective. Les corps de Councilman, peu nombreux mais

entièrement évolués, sont en position mésolobulaire. On note de plus quelques rares hépatocytes en nécrose pigmentaire biliaire, des images de cinèse et de multinucléation des hépatocytes et un infiltrat histiocytaire interstitiel modéré. Des sphérules d'hémozoïne se voient dans les cellules de Kupffer hypertrophiées et les histiocytes des espaces de Kiernan.

Rappelons que Issa N'G. était vivant huit jours après cet examen.

L'enfant Cheick S., garçon âgé de 4 ans, pose un problème diagnostique que nous n'avons pu résoudre devant l'imprécision de l'anamnèse et de la date du début de l'ictère qui remonterait à 5 jours. Cet ictère franc ne s'accompagne pas d'albuminurie; le taux des transaminases sériques est élevé (SGPT: 660 U; SGOT: 915 U) et la sérologie, au moment de la biopsie, est négative pour la fièvre jaune, très faiblement positive pour la souche d'arbovirose B Dakar bat. L'enfant est sorti de l'hôpital et un deuxième test n'a pu être pratiqué.

Sur le plan histologique, on note une clarification sans tuméfaction notable et sans stéatose des hépatocytes, qui sont fortement chargés en pigment biliaire à leur pôle biliaire exclusivement. Quelques thrombi biliaires intercellulaires sont vus de même que de très rares images de nécrose oxyphile; cinèses et cellules plurinucléées sont assez nombreuses. Les cellules de Kupffer et quelques histiocytes portaux renferment de l'hémozoïne. Au total, cette image évoquerait plus volontiers une hépatite épidémique qu'une fièvre jaune, mais il manque ici la tuméfaction des hépatocytes et toute notion de prééminence des lésions en régions centrolobulaires.

COMMENTAIRES

Pendant une épidémie de fièvre jaune qui a sévi dans la région de Diourbel et a intéressé avant tout

des enfants, 60 prélèvements nécropsiques et 17 ponctions-biopsies de foie ont été pratiqués.

Parmi les prélèvements nécropsiques, 46 présentaient les critères classiques de l'hépatite amarile avec toutefois des flexions morphologiques dues au jeune âge des sujets, à un très fréquent paludisme concomitant et à l'incidence éventuelle de facteurs nutritionnels.

Grâce à une confrontation clinique, sérologique et histologique, le matériel biopsique a pu être exploité au mieux et des images précoces d'hépatite amarile ont pu être décrites chez des enfants qui sont décédés secondairement.¹

Dans ces cas, notre étude n'a pas apporté de notions nouvelles sur l'histologie du foie amaril. La précocité d'apparition des corps de Councilman en régions mésolobulaires décrite par Bearcroft (1957, 1960, 1962) et Smetana (1962, 1963) dans leur expérimentation sur le singe a été confirmée ainsi que le mode d'évolution de ces corps de Councilman, et la notion d'ébauche de distorsion de l'architecture lobulaire dans les 36 dernières heures qui précèdent le décès. Par contre, l'étude des foies biopsiés chez des enfants ultérieurement guéris a permis de saisir des aspects inédits des hépatites amariles d'évolution favorable. En effet :

1. La présence de corps de Councilman a été constante; aussi peu nombreux ces éléments eussent-ils été retrouvés, ils l'ont été assez électivement dans les régions mésolobulaires.

2. La stéatose nous a paru être sujette à des variations importantes :

- a) dans son intensité: couvrant tous les hépatocytes, même ceux des régions périportales ou centrolobulaires, ou présentant une localisation mésolobulaire élective, ou enfin restant modique;
- b) dans son type: micro- et multivacuolaire pour la majorité des cas, elle a pu être mixte, micro- et macrovacuolaire pour d'autres, en particulier dans les biopsies prélevées après le 8^e jour de la maladie; rarement elle a été associée à une tuméfaction et clarification des hépatocytes qui rappelaient celles des hépatites épidémiques.

Cette stéatose n'interdit pas une régénération

hépatique puisqu'on a souvent observé des cinèses portant sur des hépatocytes stéatosiques.

3. La surcharge et l'éventuelle nécrose pigmentaire biliaire, l'une et l'autre toujours modérées, ont été vues tardivement (après le 8^e jour).

4. L'apparition d'un infiltrat interstitiel histiocytaire, tel qu'il a été retrouvé parfois sur des prélèvements nécropsiques, a, sur les prélèvements biopsiques, représenté une exception. Il semble être un phénomène assez tardif et se manifester surtout en régions mésolobulaires. Par contre, les réactions du mésenchyme hépatique normal (cellules de Kupffer et histiocytes des espaces de Kiernan) nous ont paru difficiles à apprécier en raison de l'association presque constante d'images de macrophagie portant sur de l'hémozoïne.

Enfin chez les enfants destinés à guérir, nous n'avons jamais observé sur biopsie la désorganisation trabéculaire mésolobulaire classique des foies amarils nécropsiques.

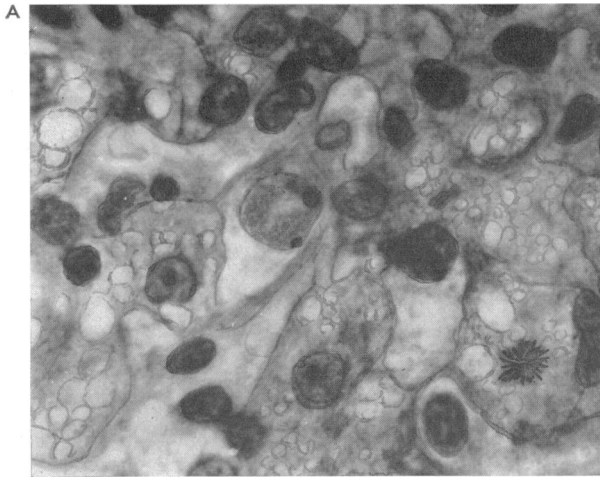
Ainsi, tandis que certaines biopsies hépatiques de ces enfants destinés à guérir pouvaient évoquer une hépatite amarile, d'autres n'en étaient que peu symptomatiques et faute d'avoir eu à notre disposition des données cliniques et surtout des résultats sérologiques valables, le diagnostic serait resté certainement ignoré.

Actuellement nous sommes en mesure d'attribuer une valeur certaine à l'association de la stéatose micro- et multivacuolaire, quelle que soit son importance (et sans s'attacher de manière excessive à sa localisation mésolobulaire), et de corps de Councilman authentiques, ceux-ci situés assez électivement en région mésolobulaire et aussi peu nombreux fussent-ils. La seule constatation de corps de Councilman sans stéatose mais suffisamment nombreux et vus alors en régions mésolobulaires suffit d'ailleurs à affirmer un diagnostic positif. La tendance de la stéatose à exister simultanément sous formes uni- et multivacuolaire plaide toujours, s'il y a détection concomitante de corps de Councilman, en faveur d'un prélèvement fait au-delà du 8^e jour de la maladie, en particulier si s'ajoutent à ces aspects l'apparition d'un infiltrat histiocytaire interstitiel et de surcharge ou nécrose pigmentaire biliaire.

L'abondance des corps de Councilman reflète une atteinte hépatique grave et généralement fatale tandis qu'une stéatose, même très sévère, est compatible avec une survie du malade.

¹ Pour les raisons précédemment invoquées, nous ne considérons pas l'enfant Magatte M. comme décédée des lésions hépatiques dues à la fièvre jaune, les aspects histologiques de son foie étant superposables à ceux observés chez les enfants guéris.

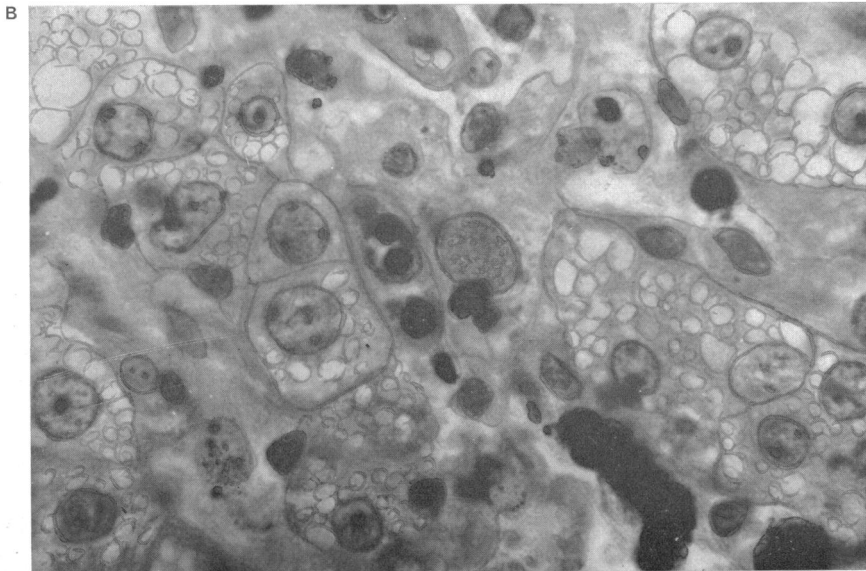
PLANCHE 1



N'Diogo N'D.: garçon oulof, âgé de 3 ans, présente depuis trois jours fièvre, vomissements et ictère. Au moment de l'examen, il existe une protéinurie et le taux des transaminases sériques est élevé (SGPT: 1400 U; SGOT: 250 U). La sérologie amarile est alors négative. Une ponction-biopsie hépatique est pratiquée. L'enfant décède six jours plus tard.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalum-éosine; immersion).

Dans le foie de cet enfant, qui présente les signes d'un paludisme grave évolutif et pour lequel on ne peut affirmer que l'hépatite amarile soit responsable du décès, il existe une stéatose multivacuolaire très importante n'interdisant pas la régénérescence des hépatocytes et l'existence de corps de Councilman; celui qui figure sur le cliché est tatoué de quelques grains d'hémozoïne.

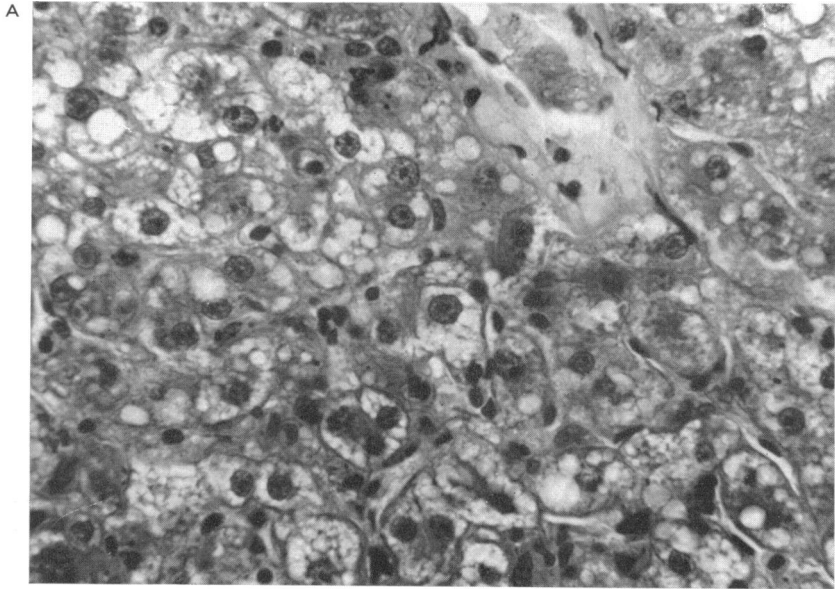


Samba S.: garçon toucouleur, âgé de 2 ans, cliniquement dépisté dans le village de N'Goyé parce qu'il présentait un état fébrile depuis cinq jours, un ictère depuis quelques heures sans syndrome hémorragique, mais avec une protéinurie importante. Le taux des transaminases sériques est très élevé (SGOT: 4360 U; SGPT: 840 U). La sérologie amarile est négative au moment de la ponction-biopsie. L'enfant décède 36 heures après la ponction-biopsie.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalum-éosine; immersion).

Stéatose micro- et multivacuolaire des hépatocytes associée à l'existence de corps de Councilman dans un foie qui présentait par ailleurs une énorme hypertrophie kupfférienne avec dépôt abondant de sphérules et de mottes d'hémozoïne, certaines d'entre elles envacuolées. Ce cliché porte sur la région mésolobulaire externe très congestive qui, au moment du décès, comportera des lésions classiques de dislocation trabéculaire.

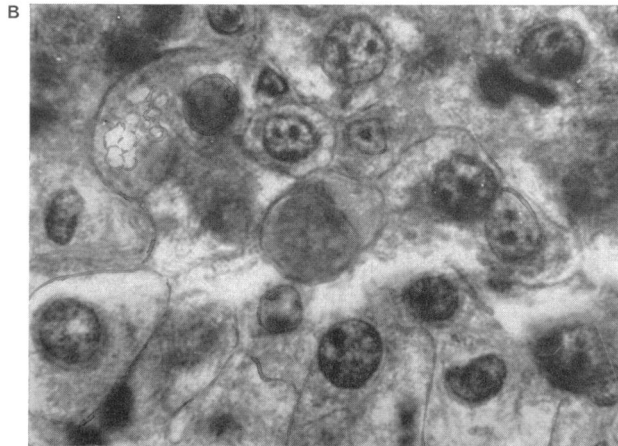
PLANCHE 2



Mama S.: fillette toucouleur, âgée de 5 ans, fiévreuse depuis deux semaines, ictérique depuis 9-10 jours, présentait au moment de l'examen une protéinurie faible, une élévation discrète du taux des transaminases sériques (SGPT: 112 U; SGOT: 240 U) et une sérologie amarile négative. L'évolution vers la guérison a permis d'apporter la preuve de la séroconversion.

Ponction-biopsie (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalum-éosine; fort grossissement).

Stéatose microvacuolaire très importante intéressant la majorité des hépatocytes visibles sur ce cliché, un peu moins sévère toutefois au voisinage immédiat de la veine centrolobulaire. Quelques rares sphérules d'hémozoïne sont vues dans les cellules de Kupffer hypertrophiées.



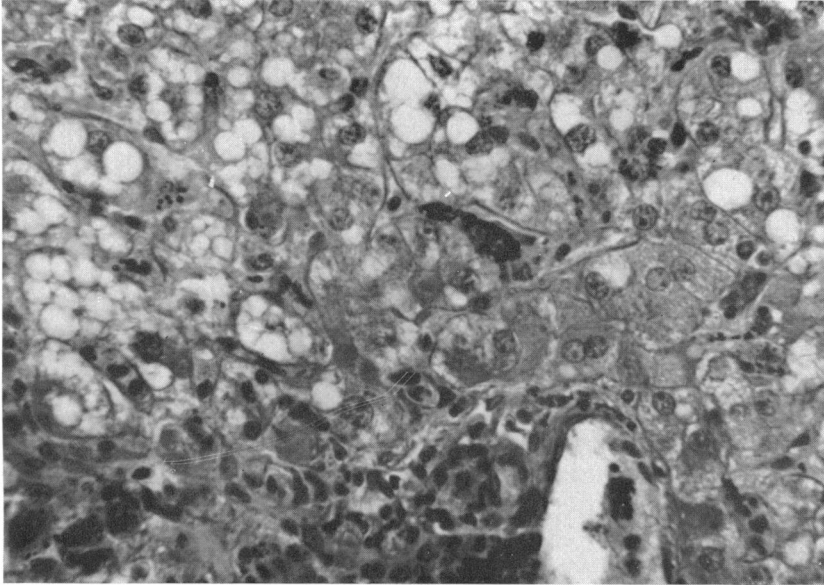
Cheick S.: garçon, âgé de 3 ans, fiévreux depuis cinq jours sans que la durée de l'ictère ait pu être précisée. Au moment de l'examen, il n'y a pas de protéinurie, le taux des transaminases sériques est élevé (SGPT: 400 U; SGOT: 960 U) et la sérologie amarile est négative. L'évolution vers la guérison a permis d'apporter la preuve de la séroconversion amarile.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalum-éosine; immersion).

Ce parenchyme hépatique ne comporte que des lésions extrêmement discrètes sous forme d'une légère stéatose et de quelques très rares corps de Councilman en région mésolobulaire. Une cellule stéatosique et un corps de Councilman authentique ont pu être photographiés simultanément sur ce cliché.

PLANCHE 3

A

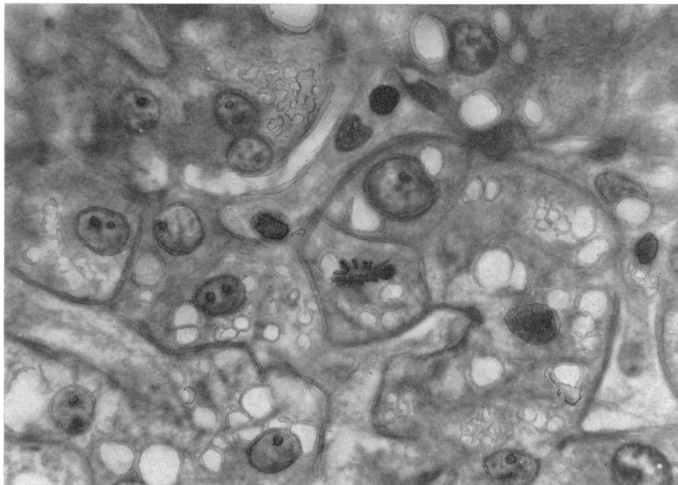


Fatou N'G.: fillette oulof, âgée de 3 ans, fiévreuse et icterique depuis cinq jours, présentait au moment de l'examen un taux de transaminases sériques élevé (SGPT: 400 U; SGOT: 1800 U) et une sérologie amarile négative. L'évolution s'est faite vers la guérison et la preuve d'une séroconversion amarile a été apportée.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalun-éosine; fort grossissement).

La stéatose le plus souvent micro- et multivacuolaire épargne de manière presque parfaite les hépatocytes de la lame basale tandis qu'au contact de cette dernière et dans la zone mésolobulaire se voient quelques rares corps de Councilman parfaits ou imparfaits. Les cellules de Kupffer sont très hypertrophiées et contiennent des sphérules ou des mottes d'hémozoïne. L'infiltrat histiocyttaire des espaces de Kiernan est celui fréquemment observé chez les enfants africains des villages de brousse.

B

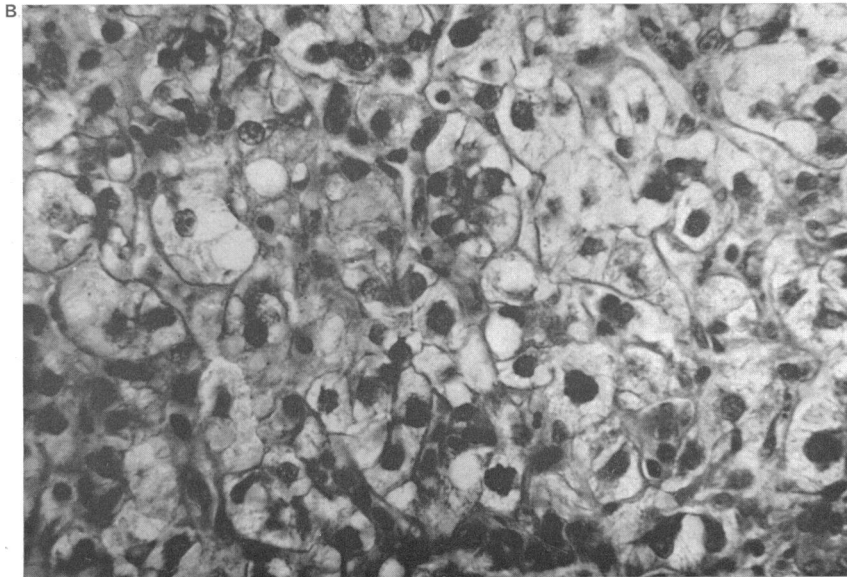
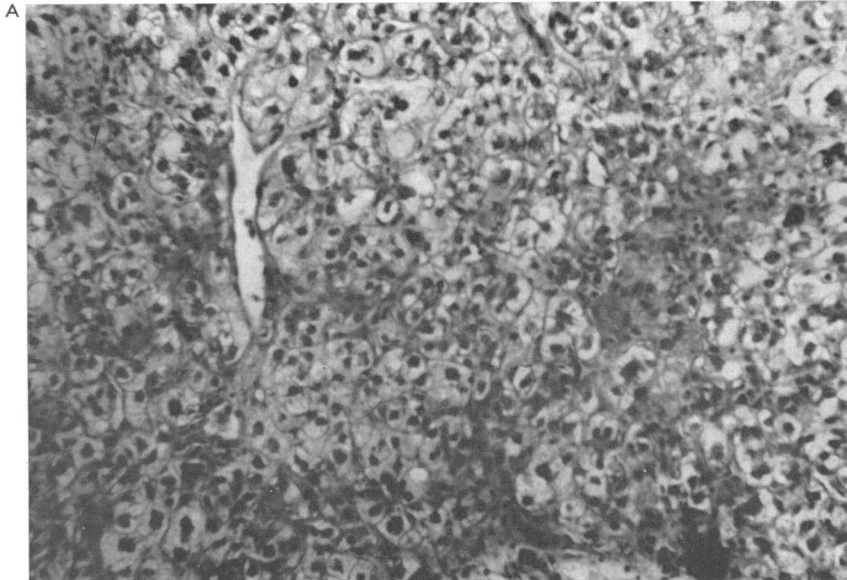


Ibrahima D.: garçon, âgé de 2 ans, cliniquement dépitsté dans le village de N'Goyé parce qu'il présentait un état fébrile depuis cinq jours, un syndrome icterique depuis trois jours. Au moment de l'examen, il n'existait aucun signe hémorragique et les taux des transaminases sériques (SGPT: 390 U; SGOT: 640 U) étaient huit jours plus tard respectivement de 450 U et 340 U. Cliniquement l'enfant apparaissait guéri à cette date. La preuve de sa séroconversion a été faite.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalun-éosine; immersion).

Ce foie comporte une stéatose avant tout micro- et multivacuolaire avec régénérescence du parenchyme. Ici une cinèse intéresse un hépatocyte stéatosique. Dans un capillaire radié, une cellule de Kupffer renferme deux volumineuses sphérules d'hémozoïne.

PLANCHE 4



Modou D.: garçon sérère, âgé d'un an, cliniquement dépisté dans le village de N'Goyé parce qu'il présentait un état fébrile depuis une semaine, un syndrome ictéro-hémorragique depuis cinq jours. Au moment de l'examen, il existe une protéinurie; le taux des transaminases sériques atteint 1240 U (SGPT) et 1720 U (SGOT); la sérologie amarile alors négative apportera ultérieurement la preuve d'une séroconversion tandis que l'évolution se fait vers la guérison.

Ponction-biopsie hépatique (fixateur: Duboscq-Brasil; coloration: hémalun-éosine).

Les lésions observées dans cette biopsie diffèrent de celles relevées chez les autres enfants qui ont guéri de leur hépatite amarile. Si l'on retrouve ici les hépatocytes atteints d'une stéatose uni- ou multivacuolaire, on observe également une clarification et une tuméfaction des hépatocytes qui rappellent celles de l'hépatite épidémique. Si l'on associe à ces images la notion d'extrême rareté des corps de Councilman authentiques, l'histologie seule s'avérait dans un tel cas incapable d'orienter vers un diagnostic d'hépatite amarile évolutive pourtant affirmé par la séroconversion des tests.

A. Faible grossissement: noter en outre l'existence d'un foyer hémorragique.

B. Fort grossissement: détail des images de clarification et de stéatose des hépatocytes.

IV. ASPECTS CLINIQUES ¹

Nos connaissances cliniques sur la fièvre jaune remontent à l'époque historique qui a précédé les découvertes virologiques. A cette époque le diagnostic formel ne pouvait être fait qu'après la mort, sur l'examen nécropsique du foie. Les descriptions cliniques insistaient sur les formes graves, à symptomatologie complète.

Depuis que l'on dispose des ressources du diagnostic virologique et qu'il a été possible de faire la preuve de la fièvre jaune chez les malades survivants, on a remarqué la fréquence des formes mineures, à symptomatologie incomplète, peu évocatrice. Cependant, la maladie se raréfiant, il est devenu de plus en plus difficile d'en approfondir l'étude clinique.

En effet, les quelques épidémies qui surviennent de temps à autre ont lieu habituellement dans des pays tropicaux en voie de développement, en milieu rural, à distance des agglomérations et des formations hospitalières.

Ainsi, pour qu'une étude clinique puisse être effectuée dans des conditions satisfaisantes, il faut:

— ou bien que l'on accepte d'évacuer les malades vers un hôpital urbain, comme au Costa Rica lors de l'épidémie de 1951-1953 (Elton, Romero & Tréjos, 1955);

— ou bien qu'un hôpital de campagne soit monté sur les lieux mêmes de l'épidémie, comme au Nigéria oriental, lors de l'épidémie de 1952-1953 (Mac-Namara, 1957).

La présente étude n'a bénéficié d'aucune de ces circonstances. Il a seulement été possible de visiter les malades d'un village sénégalais touché par l'épidémie de 1965. Sur place, dans des conditions assez sommaires, ils ont été examinés, ont subi des prélèvements et ont été suivis de façon intermittente. Quelques malades seulement ont pu être étudiés dans des conditions à peine meilleures, dans l'hôpital de l'agglomération voisine (Diourbel). C'est dire le caractère fragmentaire de ce travail. Celui-ci ne peut prétendre apporter un bilan clinique complet et approfondi. Son seul propos est de montrer sous quels aspects cliniques peu évidents s'est présenté un foyer de fièvre jaune en milieu coutumier africain.

CONDITIONS ET MATÉRIEL D'ÉTUDE

C'est au hasard d'une enquête entomologique que le D^r Cornet découvrit les premiers cas de fièvre

jaune dans le village de N'Goyé, situé à 7 km environ de Diourbel, à 150 km de Dakar (18 novembre 1965).

Aussitôt deux missions furent organisées à partir de Dakar par la Clinique des Maladies infectieuses, les 20 et 27 novembre.

Notre enquête s'est surtout intéressée aux enfants, car la population adulte était considérée comme protégée par la vaccination systématique quadriennale.

Un examen sommaire a sélectionné 67 malades qui ont fait l'objet d'une observation clinique et ont subi des prélèvements: prélèvement de sang, pour étude virologique, sérologique et biologique, et prélèvement d'urine, quand il a été possible d'en obtenir en dépit du jeune âge des patients, pour étude de la protéinurie.

Douze malades ictériques ont été transportés à l'hôpital de Diourbel où ils ont subi une ponction-biopsie hépatique après un contrôle sommaire de l'hémostase (temps de saignement, temps de coagulation) et où ils sont restés sous surveillance quelques jours. Là ils ont rejoint un peu moins d'une dizaine de suspects que nous avons étudiés par la même occasion.

Ultérieurement, trois visites de contrôles ont été faites (le 4 décembre 1965, le 26 janvier et le 21 avril 1966) qui ont permis de revoir les survivants, de pratiquer de nouveaux prélèvements et de faire un décompte aussi exact que possible des décès.

Au total:

a) 74 malades ont été examinés et ont subi des prélèvements; ils s'ajoutent aux 12 malades initialement remarqués par le D^r Cornet (total des malades étudiés: 86);

b) la grande majorité de ces malades a subi un ou plusieurs prélèvements de sang pour recherche de virus et étude sérologique. Quarante-trois malades ont subi au moins deux prélèvements sérologiques successifs;

c) la protéinurie a été étudiée d'après 66 recherches qualitatives et 17 dosages quantitatifs;

d) 48 dosages de l'activité transaminasique du sérum ont été effectués;

e) l'étude histopathologique a été faite sur les prélèvements hépatiques qu'il a été possible d'effectuer à l'hôpital de Diourbel soit: 17 ponctions-biopsies, et 5 nécropsies.

¹ Auteurs de cette partie de l'étude: M. Rey, I. Diop Mar & J. L. Oudart.

TABLEAU 11
LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC DANS 30 CAS DE FIÈVRE JAUNE

Éléments du diagnostic				Nombre de cas confirmés		
Isolement de virus amaril	Séro-conversion	Ponction-biopsie hépatique	Nécropsie	Survivants	Décédés	Total
+				1	3	4
+	+			9		9
	+			4		4
	+	+		6		6
		+		1	1	2
+		+	+		1	1
		+	+		3	3
+			+		1	1
Total				21	9	30

Trente cas de fièvre jaune ont pu ainsi être confirmés; leur décompte s'établit comme suit:

	<i>Cas dépiétés au village de N'Goyé^a</i>	<i>Cas observés à l'hôpital de Diourbel^a</i>	<i>Total^a</i>
1 ^{re} visite de dépistage (D ^r Cornet)	5 (2)	1 (1)	6 (3)
Enquête systématique (Service des Maladies infectieuses)	21 (5)	3 (1)	24 (6)
Total	26 ¹ (7)	4 (2)	30 (9)

^a Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre des décès.

LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic formel de ces 30 cas de fièvre jaune a reposé sur:

- les isolements de virus amaril à partir d'un prélèvement de sang: 15 cas;
- la séroconversion obtenue par comparaison entre deux examens sérologiques successifs (inhibition de l'hémagglutination et fixation du complément): 19 cas;
- la ponction-biopsie hépatique qui a montré un aspect histopathologique très évocateur dans 12 cas;

¹ Dans une publication précédente (Rey et al., 1966a), nous avions avancé un total de 28 cas pour le village de N'Goyé. Depuis 2 cas ont été remis en question pour insuffisance de preuves sérologiques.

d) la nécropsie qui a confirmé la fièvre jaune dans 5 cas mortels.

Dans la plupart des cas, différentes preuves du diagnostic se sont ajoutées les unes aux autres (tableau 11).

ÂGE

Tous les malades chez lesquels la fièvre jaune a été formellement démontrée étaient des enfants dont le plus âgé avait 13 ans. Dix-neuf malades sur 30, soit environ 2 malades sur 3, étaient âgés de 1 à 4 ans. C'est donc bien la tranche d'âge exclue de la vaccination qui a été touchée (fig. 6).

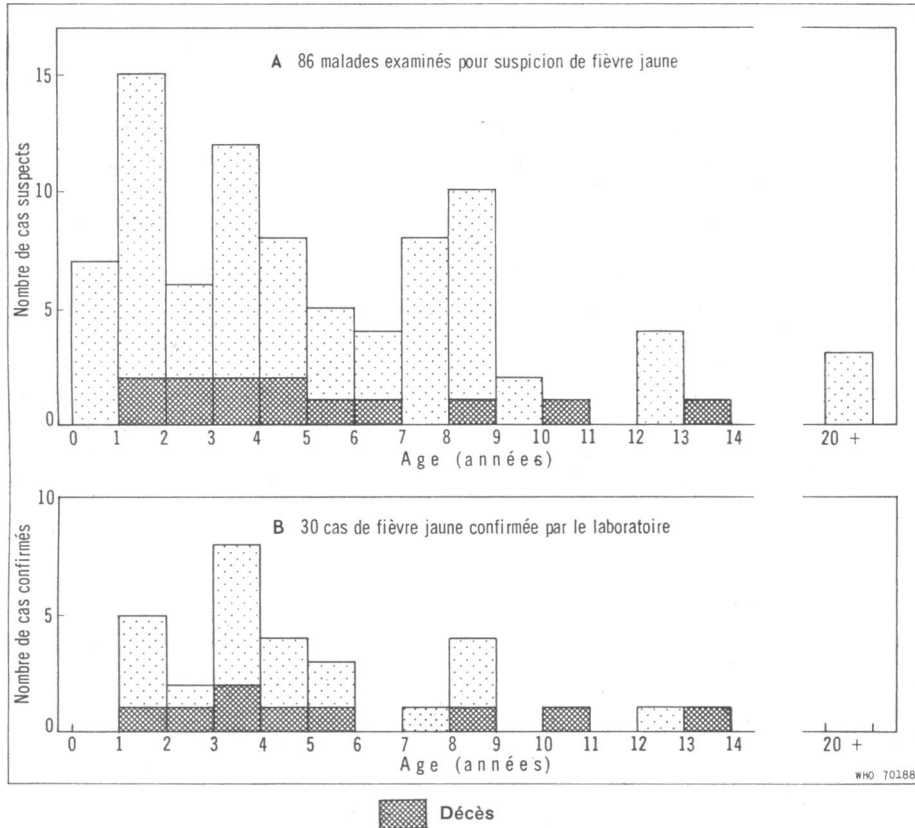
SIGNES CLINIQUES

Les malades n'ont pu être examinés qu'une ou deux fois durant leur maladie. De ces données cliniques très fragmentaires et incomplètes, nous ne pouvons déduire que l'allure clinique générale du foyer épidémique étudié.

Il nous faut avouer ici que notre première impression clinique n'avait guère été concluante. Certes beaucoup d'enfants étaient fiévreux, mais le paludisme sévit encore lourdement en novembre dans cette région.

Ce qui frappait le plus, c'était le nombre relativement élevé d'enfants ictériques (29 ictères parmi 78 malades examinés dans le village de N'Goyé). Or

FIG. 6
RÉPARTITION SELON L'ÂGE^a DE 30 CAS CONFIRMÉS DE FIÈVRE JAUNE DÉPISTÉS PARMIS 86 MALADES



^a L'imprécision des renseignements donnés par la famille des malades et l'insuffisance de l'état civil expliquent l'allure hétérogène de ces courbes qui ne peuvent avoir qu'une valeur d'indication.

nous savions déjà que l'hépatite épidémique commune sévissait dans la région.

Le diagnostic clinique de la fièvre jaune est fondé sur les signes fondamentaux suivants :

- la fièvre;
- le syndrome douloureux;
- les vomissements;
- le syndrome cutanéomuqueux;
- le syndrome rénal;
- l'ictère;
- le syndrome hémorragique.

Notre enquête clinique montre d'une part que la majorité des malades s'est présentée avec une symptomatologie incomplète, et d'autre part combien ces symptômes, lorsqu'ils sont observés isolément, peuvent être sujets à discussion.

1. La fièvre: elle est en principe constante, au moins pendant la première phase de la maladie. Nous n'avons pu l'évaluer que par une prise — généralement unique — de la température rectale effectuée vers le milieu de la journée. Chez 4 malades (dont 3 ictériques) la température a été inférieure à 38°C. Mais la fièvre peut être due à d'autres causes, et notamment au paludisme.

Parmi les 41 malades chez lesquels la recherche des hématozoaires dans le sang a été pratiquée, 25 (soit 61%) avaient une goutte épaisse positive (*Plasmodium falciparum*); parmi ceux-ci se trouvaient 6 patients atteints de fièvre jaune confirmée (sur les 12 examinés dans ce sens).

2. Le syndrome douloureux est difficile à se faire préciser lorsqu'il s'agit de jeunes enfants. Il a été mentionné dans 8 cas.

3. Les vomissements ont été signalés chez 14 malades. Les indications de couleur et d'aspect ont paru assez aléatoires. Dans 4 cas, on a décrit des vomissements rouges, dans 1 cas, un vomissement noir. Dans tous les autres cas, il s'agissait de vomissements alimentaires banals et, dans quelques cas, de vomissements bilieux.

Insistons une fois de plus sur le peu de spécificité de ces signes, et notamment de la triade fièvre, céphalées, vomissements, qui caractérise le paludisme aigu à *P. falciparum* aussi bien que la phase initiale de la fièvre jaune.

4. Le syndrome cutanéomuqueux se réduit pratiquement, chez le Noir africain, à l'injection conjonctivale. Une conjonctivite a été notée chez 16 des malades. Nous avons dû considérer ce signe comme quasi ininterprétable en raison de l'extrême fréquence, dans cette région d'Afrique tropicale, des conjonctivites banales en général, du trachome en particulier.

5. Le syndrome rénal n'a d'autre expression clinique que l'oligurie, voire l'anurie, signes difficiles à apprécier par l'interrogatoire. Chez tous nos malades, la diurèse avait été considérée comme normale par la famille. Nous discuterons plus loin de la valeur de l'albuminurie.

6. L'ictère secondaire qui caractérise les formes majeures classiques est certainement le symptôme le plus évident. En fait, on sait à présent qu'il manque souvent. A l'inverse, il peut relever d'autres étiologies: hépatite virale commune (3 cas reconnus, sur les 17 ponctions-biopsies de foie que nous avons pratiquées), ou encore cause hémolytique: en effet l'ictère n'est pas rare dans le paludisme grave de l'enfant.

7. Le syndrome hémorragique a fait défaut dans la plupart des cas. Dans un cas seulement, il nous a paru manifeste (vomissements rouges, gingivorragies). Dans 4 autres cas, les vomissements auraient été sanglants.

En conclusion, on mesure à quel point il est difficile de dépister et de dénombrer les cas de fièvre jaune lors d'une enquête effectuée en Afrique dans une région suspecte, et en l'absence de moyens biologiques et surtout virologiques. D'autre part on a tendance, en général, à attribuer à l'épidémie en cours tous les cas dont la symptomatologie est plus ou moins évocatrice. Inversement, de nombreux cas bénins sont susceptibles d'échapper au dépistage clinique (fig. 7).

SIGNES BIOLOGIQUES

La protéinurie est considérée comme un élément fondamental du diagnostic. Or, parmi les 21 cas où il a été possible de l'étudier (recherche qualitative, effectuée sur place, par la chaleur et l'acide acétique), elle a manqué chez 8 malades. Inversement elle a été trouvée chez 3 sujets qui n'étaient sûrement pas atteints de fièvre jaune. MacNamara (1957) a déjà insisté sur la valeur diagnostique relative de la protéinurie en Afrique. D'une part elle peut manquer (surtout lorsque l'examen n'est pas répété); d'autre part sa banalité, due à l'extrême fréquence de la bilharziose, lui enlève beaucoup de son intérêt. Les quelques évaluations quantitatives de la protéinurie qu'il a été possible de pratiquer n'ont montré qu'une seule fois un taux élevé (5,5 g pour mille), dans un cas mortel.

Il ne nous a pas été possible d'étudier plus complètement l'atteinte rénale.

Par contre, l'activité transaminasique du sérum a été évaluée sur 40 prélèvements de sang. Dans la plupart des cas, l'examen a été fait après conservation au froid (-20°C) pendant un temps plus ou moins long. Il a déjà été démontré que le taux des transaminases se maintient pratiquement à son niveau d'origine dans un sérum conservé au froid. C'est ce qu'ont confirmé les contrôles dont certains ont été faits six mois après le premier examen. Pour 42 examens pratiqués chez 24 malades atteints de fièvre jaune confirmée, les résultats ont toujours été au-dessus de la normale. Les chiffres les plus élevés ont été: 6900 U (SGOT) et 1140 U (SGPT).

A l'inverse de ce qu'il est classique d'observer dans l'hépatite commune, les SGOT ont généralement présenté des taux supérieurs à ceux des SGPT

$$\left(\frac{\text{SGOT}}{\text{SGPT}} > 1 \text{ dans } 34 \text{ cas sur } 40 \right).$$

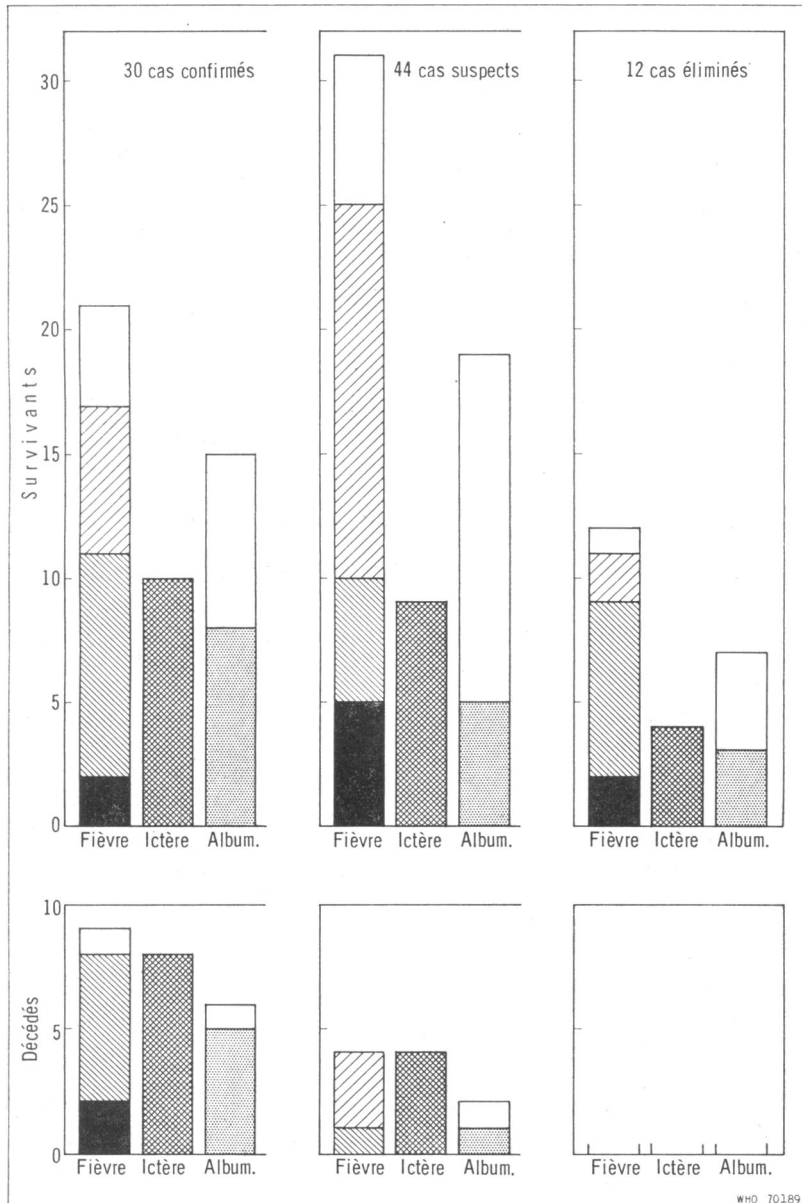
Cette constatation n'est pas conforme aux résultats observés par Smetana (1962) dans son étude expérimentale.

L'élévation des transaminases est nettement plus importante dans les cas mortels (valeur moyenne des SGPT: 660 U) que chez les survivants (moyenne: 223 U). Parmi ces derniers, les malades ictériques ont présenté des taux plus élevés (moyenne: 351 U) que les malades non ictériques (moyenne: 117 U).

Lorsque deux dosages successifs ont été pratiqués, à un semaine d'intervalle, le deuxième résultat est habituellement inférieur au premier.

Dans l'ensemble, l'étude des transaminases sériques peut apporter un argument de poids au

FIG. 7
SYMPTOMATOLOGIE COMPARÉE DE 30 CAS CONFIRMÉS, DE 44 CAS SUSPECTS ET DE 12 CAS CHEZ LESQUELS LE DIAGNOSTIC DE FIÈVRE JAUNE A ÉTÉ ÉCARTÉ



WHO 70189

diagnostic de la fièvre jaune, tout comme dans l'hépatite virale commune. Mais cet examen ne permet pas de différencier nettement les deux hépatites virales nécrosantes, si ce n'est — peut-être — par la valeur du rapport SGOT/SGPT, qui paraît souvent élevé dans la fièvre jaune.

Quant à l'intérêt pronostique des transaminases, il semble assez relatif: en effet les titres les plus élevés ne sont pas l'apanage des cas mortels (sur 9 malades chez lesquels la valeur SGPT a dépassé 500 U, 5 sont morts, 4 ont survécu).

ASPECTS ÉVOLUTIFS

L'impossibilité de suivre les malades quotidiennement, ajoutée à l'imprécision des renseignements chronologiques obtenus par l'interrogatoire, nous ont empêché d'établir l'évolution des signes cliniques et biologiques en fonction du temps.

Pour pallier cette lacune, nous avons essayé de

remplacer les données temporelles, peu utilisables parce que trop aléatoires, par les seules données précises dont nous disposions, à savoir les titres sérologiques. Ces titres varient essentiellement en fonction du temps.

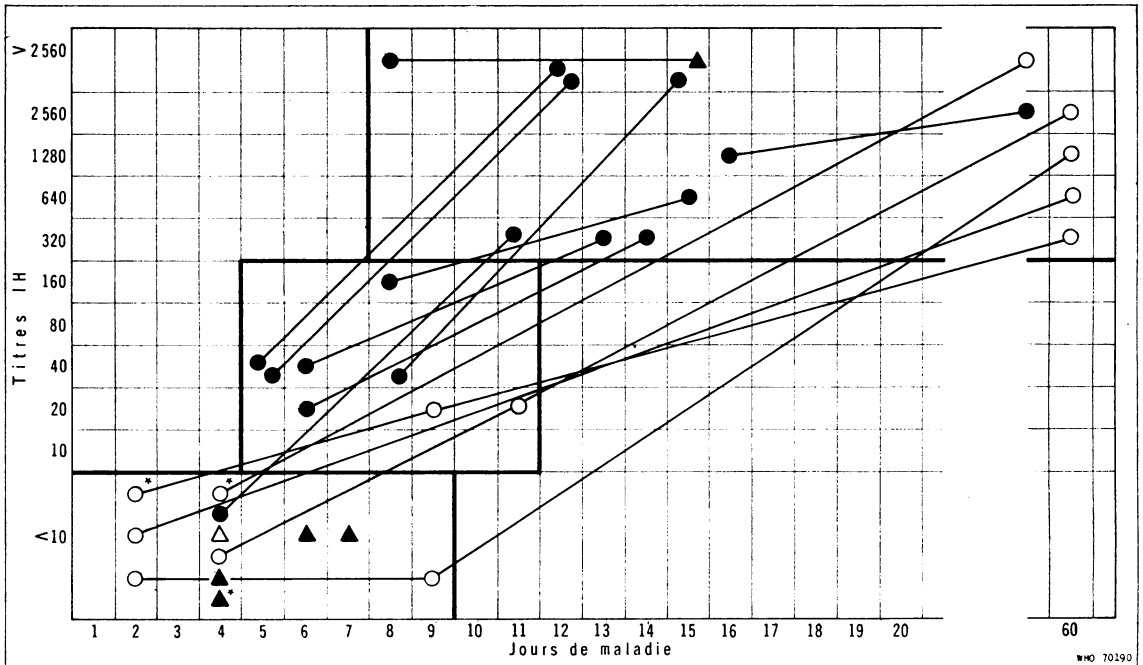
Tout d'abord, nous avons dressé la courbe de l'évolution des anticorps (IH) d'après 19 cas (13 cas survivants dont le sérum a été prélevé au moins deux fois, et 6 malades décédés).

Certes si l'on veut être rigoureux, il faudrait pouvoir distinguer les réponses primaires et les réponses secondaires. Or un simple coup d'œil sur le graphique de la figure 8 convainc que dans la grande majorité des cas nous avons eu affaire à une réponse sérologique de type primaire.

L'analyse de la courbe aboutit aux déductions suivantes:

1. La sérologie a toujours été négative pendant les 4 premiers jours de la maladie. Elle peut rester

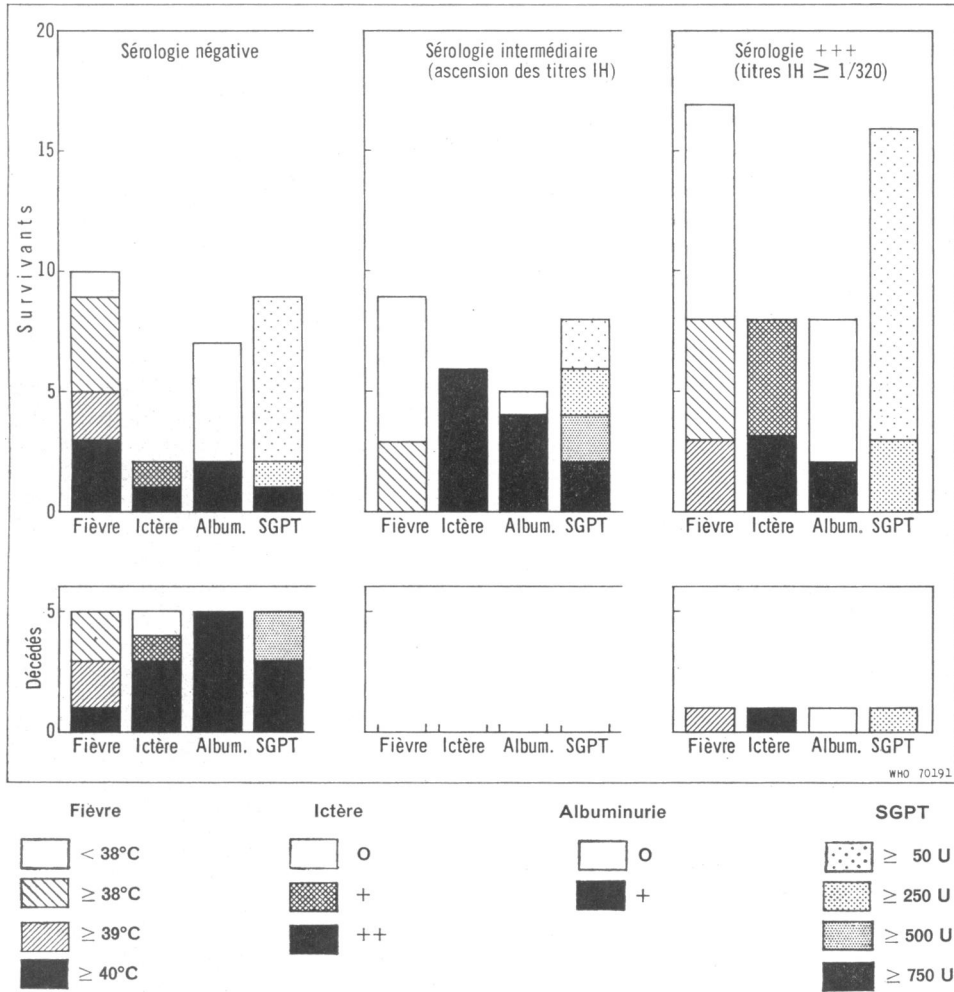
FIG. 8
ÉVOLUTION DU TITRE DES ANTICORPS IH D'APRÈS L'OBSERVATION DE 19 CAS DONT 6 MORTELS



- Cas non ictérique
- Cas ictérique
- △ } Décès
- ▲ }
- * Isolément de virus

FIG. 9

ÉVOLUTION DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN FONCTION DU TITRE DES ANTICORPS IH



négative jusqu'au 9^e jour. Tous les isollements de virus ont correspondu à une sérologie négative.

2. Le titre des anticorps s'élève entre le 5^e et le 11^e jour.

3. A partir du 12^e jour, dans tous les cas, le titre des anticorps IH a atteint ou dépassé 1/320. Dans un cas, ce titre a été atteint dès le 8^e jour, mais il s'agit peut-être d'une réponse du type secondaire.

Bien que ces trois périodes sérologiques se chevauchent quelque peu, étant donné les quelques variations observées d'un malade à l'autre, elles

nous ont paru suffisamment tranchées pour nous autoriser à établir, pour chacune d'entre elles, une correspondance clinique.

Cas non mortels

Analysée ainsi, selon les trois périodes sérologiques, l'évolution des cas non mortels est la suivante (fig. 9).

Sérologie négative (qui correspond essentiellement aux 4 premiers jours). C'est la première phase clinique de la maladie, essentiellement fébrile. L'albuminurie et l'ictère sont encore absents dans

la majorité des cas. Les taux des transaminases sont peu élevés.

Sérologie intermédiaire (titre < 1/320). La fièvre est partiellement tombée, l'albuminurie et l'ictère sont apparus. Les taux des transaminases sont relativement élevés.

Sérologie très positive (titre > 1/320). La maladie a au moins 10 jours d'évolution. L'ictère commence à s'effacer, l'albuminurie a disparu dans la majorité des cas, les taux de transaminases reviennent à la normale.

La guérison peut être lente: dans un cas concernant un enfant de 5 ans il existait encore, au 28^e jour de la maladie, un subictère, une albuminurie et une asthénie marquée.

Cas mortels

En ce qui concerne les cas mortels, le décès survient en général assez tôt, au décours de la première période sérologique (sur les 6 cas étudiés, 5 avaient une sérologie négative la veille ou l'avant-veille de la mort). Le tableau clinique est nettement différent de celui observé dans les cas non mortels à la même période sérologique. L'ictère précoce coexiste avec la fièvre, l'albuminurie est constante, les taux des transaminases sont généralement élevés (SGPT toujours > 500 U).

Ces remarques rejoignent l'opinion classique sur la valeur péjorative de la précocité de l'albuminurie et de l'ictère (Elton, Romero & Tréjos, 1955).

Enfin, si nous vérifions ici la précocité de la plupart des décès (10 jours) nous avons cependant à déplorer un décès tardif, survenu vers le 15^e jour de la maladie chez un enfant de 4 ans. Ce décès paraît d'autant plus surprenant que la ponction-biopsie hépatique, faite 9 jours auparavant, n'avait pas montré d'altérations inquiétantes, et que le taux des transaminases, évalué 2 jours avant le décès, avait commencé à décroître. Il semble bien que ce décès tardif n'est pas

imputable à l'hépatite amarile. Nous manquons d'argument pour accuser alors l'insuffisance rénale, comme le propose MacNamara (1957) à propos d'un décès tardif survenu au 17^e jour. Il n'est pas impossible que le malade ait été emporté par une affection intercurrente.

CONCLUSIONS

Chez l'enfant, la fièvre jaune revêt une expression clinique moins caractéristique et moins complète que chez l'adulte, qui a toujours servi de modèle aux descriptions classiques.

Cette remarque est lourde de conséquences: lorsqu'une épidémie de fièvre jaune frappe une population dont seuls les enfants sont réceptifs, comme cela s'est passé en 1965 au Sénégal où les adultes étaient protégés par la vaccination, cette épidémie risque de ne pas s'imposer à l'observateur peu attentif. Ainsi, c'est par hasard que l'on a découvert le foyer épidémique décrit dans ce travail.

Le diagnostic de certitude ne peut se passer des examens de laboratoire, car ni la symptomatologie clinique, ni même l'albuminurie n'ont de valeur suffisante, ni pour affirmer, ni pour rejeter le diagnostic.

L'étude des transaminases sériques est d'un intérêt incontestable.

La ponction-biopsie hépatique permet de faire un diagnostic histologique sur le vivant. Cependant cette méthode, qui s'avère passablement dangereuse dans la fièvre jaune, ne peut être utilisée de façon courante.

C'est donc essentiellement sur les arguments virologiques que repose le diagnostic de certitude, tout au moins chez les survivants.

Sur les 30 cas présentés ici, la létalité a été de 30 % (9 décès). Etant donné l'absence de caractère systématique de cette enquête, qui a dû se limiter à une sélection de malades, il est permis de penser que ce chiffre est au-dessus de la réalité.

V. MOYENS DE LUTTE MIS EN ŒUVRE ¹

Comme pour toute épidémie de fièvre jaune de type urbain, la vaccination, la démoustication et l'installation de barrages sanitaires sur les voies de communication constituaient des mesures efficaces

pour rompre le cycle de transmission entre l'homme, à la fois victime et disséminateur de la maladie, et le vecteur exclusif, *Aedes (Stegomyia) aegypti*. Mais il fallait agir vite en raison de l'importance de la population infantile réceptive et cette notion fut déterminante pour le choix des moyens à mettre en œuvre.

¹ Auteurs de cette partie de l'étude: G. Causse, H. Bâ, A. Michel, B. E. Henderson, M. Martin, J. C. Artus & K. H. Williams.

CONDITIONS ET RÉSULTATS DE LA CAMPAGNE
DE VACCINATION

Le but de la campagne de vaccination fut de protéger la population le plus rapidement possible dans le foyer épidémique, dans les régions avoisinantes, à Dakar et dans les principales villes du Sénégal, puis d'étendre les vaccinations à l'ensemble du pays, l'effort principal se portant d'emblée sur les enfants qui, dès le début de l'épidémie, s'avèrent presque exclusivement atteints.

Pour entreprendre la réalisation de ce programme, les autorités sanitaires disposaient de 2 600 000 doses de vaccin scarifiable de l'Institut Pasteur de Dakar, dont l'emploi est déconseillé pour les enfants âgés de moins de dix ans, et de 140 000 doses de vaccin anti-amaril 17 D.¹ Le nombre des enfants à vacciner dans l'immédiat ayant été évalué à environ 400 000, il fut décidé, après avis d'un comité technique réuni par le Directeur de la Santé publique, d'abaisser la limite d'âge d'administration du vaccin scarifiable de Dakar à deux ans dans le foyer épidémique et à cinq ans dans la région du Cap-Vert, y compris la ville de Dakar.

Organisation de la campagne de vaccination

La conservation et l'utilisation du vaccin anti-amaril 17 D nécessitèrent l'organisation d'une chaîne de froid et la constitution d'équipes de vaccination composées d'un personnel compétent. Ce vaccin était conservé à -20°C , transporté sur les lieux d'emploi dans des récipients isothermes contenant de la carboglace et, après réhydratation, maintenu pendant au maximum une heure à $+4^{\circ}\text{C}$. Il était administré par voie sous-cutanée à la dose de 0,5 ml, après dilution au 1/10 suivant la technique de Penna (1956) pour les lots dont les titres étaient suffisants, ce qui était le cas pour les vaccins de l'Institut Oswaldo Cruz et de l'Institut Pasteur de Dakar. La réalisation des vaccinations avec le vaccin anti-amaril 17 D commença avec deux équipes vaccinant avec des seringues, chaque équipe étant formée d'un médecin et de cinq infirmiers dont un était chargé de nettoyer et de stériliser les aiguilles. La cadence des injections était de 500 à l'heure et de 3000 par jour, mais la stérilisation du matériel constituait une lourde servitude.

Un gros soulagement de l'effort matériel résulta de la mise en service d'appareils à injection sous

pression² qui permirent de constituer plusieurs équipes, composées chacune d'un médecin et d'un infirmier, capables de vacciner 500 sujets à l'heure et douées d'une très grande mobilité. Dans un premier temps, ces équipes, se déplaçant par la route et par avion à partir de l'Institut Pasteur de Dakar, qui jouait le rôle de base opérationnelle, procédèrent à la vaccination de la population infantile rassemblée en des points choisis par les autorités sanitaires et administratives; par la suite, elles se déplacèrent de village à village dans le foyer épidémique et à sa périphérie pour compléter les vaccinations initiales.

Les vaccinations par scarification avec le vaccin de Dakar furent pratiquées suivant la technique habituelle par le personnel du Service des Grandes Endémies dans les villages et par celui des services d'Hygiène et des formations sanitaires dans les villes. A Dakar en particulier, un grand nombre de vaccinations furent effectuées pendant toute la durée de l'épidémie dans vingt centres permanents ou temporaires.

Résultats de la campagne de vaccination

En deux mois, de mi-novembre 1965 à mi-janvier 1966, 1 989 500 vaccinations ont été pratiquées dont 120 500 avec le vaccin 17 D et 1 869 000 avec le vaccin de Dakar.

En se reportant au tableau 12, qui donne le détail des vaccinations par région, on voit que le plus grand nombre de vaccinations a été effectué dans le foyer épidémique et dans la région du Cap-Vert où l'on peut dire que, compte tenu d'erreurs inévitables dans le calcul du nombre de doses de vaccin effectivement utilisées, plus de 90 % de la population a été vaccinée.

La rapidité de cette action est remarquablement illustrée par le fait que dans le foyer épidémique et dans la région du Cap-Vert la protection de 97 000 enfants par le vaccin anti-amaril 17 D et d'environ 300 000 enfants par le vaccin de Dakar était assurée un mois seulement après le diagnostic du premier cas de fièvre jaune. Il n'y a pas de doute que cette immunisation massive et rapide est un des facteurs majeurs de l'arrêt brutal de l'épidémie et de la protection dont a bénéficié la presque île du Cap-Vert, en particulier la ville de Dakar.

Un effort spécial a également été fait pour protéger la population du Siné-Saloum, où plus de 380 000

¹ Ce vaccin fut fourni par l'Institut Pasteur de Dakar, l'Institut Pasteur de Paris, l'Institut R. Koch, Berlin, et, à la demande de l'OMS, par l'Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brésil.

² Il s'agissait d'appareils du type Ped-O-Jet fournis par le Service des Grandes Endémies de la Haute-Volta, avec l'accord de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement International (USAID), et par l'OMS.

TABLEAU 12
RELEVÉ DES VACCINATIONS ANTIAMARILES EFFECTUÉES DU 15.XI.65 AU 23.V.66
PAR RÉGION

Région	Nombre de vaccinations pratiquées			Total
	du 15.XI.65 au 15.I.66		du 23.III.66 au 23.V.66	
	Vaccin de Dakar	Vaccin 17 D	Vaccin 17 D	
Diourbel	505 500	29 500	14 174	549 174
Cap-Vert et Dakar	498 500	67 500	—	566 000
Siné-Saloum	379 500	2 700 (Kaolack)	29 535	411 735
Thiès	266 500	1 500	—	268 000
Casamance	50 000 ^a	9 800 (Ziguinchor)	—	59 800
Fleuve	149 000	9 500 (Saint-Louis)	—	158 500
Sénégal oriental	20 000	—	—	20 000
		120 500	43 709	
Total	1 869 000		164 209	2 033 209

^a Chiffre très approximatif.

vaccinations ont été pratiquées, en raison de sa situation intermédiaire entre le foyer épidémique et la zone frontière constituée par la Gambie et la Casamance, depuis longtemps considérée comme réservoir selvatique de virus amaril.

Deux mois plus tard, 14 000 enfants dans la région de Diourbel et 29 500 dans la région du Siné-Saloum firent l'objet de vaccinations complémentaires, ce qui porte à 160 000 le nombre de vaccinations avec le vaccin 17 D et à plus de 2 000 000 le nombre de vaccinations effectuées au Sénégal depuis le début de l'épidémie (tableau 12).

Efficacité de la vaccination

Les conditions dans lesquelles les vaccinations furent pratiquées se prêtèrent mal au contrôle de leur efficacité sur un grand nombre d'individus.

Il fut cependant possible d'obtenir deux échantillons de sérums prélevés l'un avant la vaccination par le vaccin 17 D, l'autre de 20 à 50 jours après, chez vingt-sept enfants dont dix-huit, soit 66,7%, furent trouvés porteurs d'anticorps inhibant l'hémagglutination. La pratique de tests de séroneutralisation aurait certainement donné un plus grand nombre de résultats positifs.

Pour ce qui est du vaccin de Dakar, de nombreuses études antérieures, et notamment celle effectuée par l'Institut Rockefeller au moment de l'épidémie de fièvre jaune d'Ethiopie, ont montré qu'il assure une bonne protection chez environ 95% des sujets vaccinés.

D'une façon générale, on doit pouvoir admettre que les vaccinations effectuées furent efficaces; en effet Vézard, Moyen & Boiron (1966), recherchant après la campagne de vaccination l'immunité anti-amarile chez des habitants d'un quartier de Dakar pris au hasard dans différentes tranches d'âge, ont trouvé 90% de tests de séroneutralisation positifs.

Incidents et accidents de la vaccination

L'inoculation du vaccin 17 D avec des injecteurs sous pression ne fut marquée que par un faible nombre d'incidents locaux mineurs (saignements passagers du point d'inoculation, hématomes).

Par contre l'emploi, imposé par les circonstances, du vaccin de Dakar chez des enfants âgés de moins de dix ans, fut la cause de deux cent quarante réactions méningo-encéphalitiques dont vingt-cinq furent suivies de décès (Rey et al., 1966b; Collomb et al., 1966; Brès & Robin, 1966; Lemerrier, Guérin

& Collomb, 1966). Dans cette tranche d'âge, le risque apporté par la souche de Dakar semble pouvoir être approximativement évalué à 1 à 2 pour 1000; dans le même groupe d'âge, il avait été évalué à 3,7 pour 1000 au Nigéria (Stuart, 1956).

La quasi-totalité des accidents furent observés à Dakar; dans le foyer épidémique, où la limite d'âge d'administration du vaccin de Dakar avait été abaissée à deux ans, aucun cas de méningo-encéphalite postvaccinale ne fut à déplorer (Sankalé, Wade & Bourgeade, 1966).

LUTTE CONTRE LE VECTEUR

Dès que l'épidémie fut confirmée et en même temps que commençaient les vaccinations, la lutte antistégomyenne fut entreprise par les services spécialisés qui disposaient de onze véhicules tout terrain et qui réunirent cinquante agents groupés en dix équipes dirigées par deux médecins.

Le DDT, surtout le DDT technique à 75% d'isomère mouillable au pétrole, fut utilisé pour la destruction des adultes. Cet insecticide était pulvérisé à l'aide d'appareils à pression préalable (Hudson ou Vermorel) et avec quelques appareils poudreurs. Le but recherché était la désinsectisation rapide des grands centres et des localités où des cas suspects étaient dépistés, ainsi que la désinsectisation des véhicules et des trains sortant du foyer épidémique.

Trente-deux villages et plusieurs villes, en particulier la ville de Diourbel, furent ainsi entièrement traités, ce qui nécessita l'emploi de 3,5 tonnes de DDT technique, 500 kilogrammes de DDT mouillable et 35 000 litres de pétrole.

Les résultats de cette campagne furent excellents; les *Aedes* furent rapidement éliminés des villages traités dans la zone épidémique, à tel point que, cinq jours après la déclaration du premier cas de fièvre jaune, on ne put en capturer que 159 qui constituèrent un lot trop peu important pour réussir l'isolement du virus amaril.

Les équipes des services d'éducation sanitaire et d'animation rurale eurent beaucoup plus de difficultés à persuader les habitants des villages de vider et de nettoyer régulièrement tous les récipients pouvant constituer des gîtes larvaires, alors que dans les villes le repérage et la destruction de ces gîtes furent aisément réalisés.

APPLICATION DES MESURES SANITAIRES

La région de Diourbel fut officiellement déclarée zone infectée et des instructions ministérielles

confirmèrent et complétèrent les mesures sanitaires habituelles destinées à isoler le foyer épidémique et à exercer des contrôles très stricts à l'arrivée et au départ du port et de l'aéroport international de Dakar.

Des barrages sanitaires furent établis sur les principales voies de communication routières et ferroviaires à la sortie du foyer épidémique. Des infirmiers et des gendarmes avaient pour instruction de ne laisser passer que les sujets sains en possession d'un certificat de vaccination datant de plus de 10 jours et de moins de 6 ans, de refouler les suspects cliniques et les malades, de pratiquer des vaccinations et de désinsectiser les véhicules. Le plus important de ces barrages sanitaires, placé d'une rive à l'autre de l'isthme qui relie la presqu'île du Cap-Vert au continent, interdisait l'accès de la ville de Dakar à toute personne non vaccinée grâce à un dispositif de surveillance terrestre, maritime et aérien.

Ces mesures sanitaires furent maintenues jusqu'à la fin du mois de décembre; elles furent certes à l'origine de difficultés passagères pour les voyageurs et les commerçants, difficultés largement compensées par une efficacité dont bénéficia l'ensemble de la population: trois malades atteints de fièvre jaune seulement réussirent à franchir les barrages pour venir mourir deux à Dakar et un à la frontière sénégal-mauritanienne.

PERSPECTIVES D'AVENIR

On ne peut exclure au Sénégal la réapparition de la fièvre jaune sous forme de cas isolés ou de petites bouffées épidémiques locales en raison de la proximité de foyers enzootiques. Mais le contrôle de cette situation résultera de la surveillance du réservoir de virus, de la lutte contre les vecteurs et de l'exécution de programmes ininterrompus de vaccination.

L'étude du réservoir de virus animal et du cycle de transmission du virus amaril entreprise au moment de l'épidémie de 1965 sera poursuivie dans les niches écologiques les plus favorables où une surveillance sérologique et virologique systématique des syndromes fébriles, en particulier chez les enfants, sera exercée pour déceler les sorties du virus amaril hors de son réservoir selvatique.

De même sera poursuivie la lutte contre *Aedes* (*Stegomyia aegypti*) dont l'élimination des grandes villes devrait être facilement obtenue alors qu'il faut prévoir une longue période d'éducation sanitaire pour arriver à la suppression des gîtes domestiques

dans les zones rurales où se pose le problème de la conservation de l'eau.

De sorte que c'est avant tout sur la vaccination qu'il faut compter pour éviter le retour d'épidémies aussi dramatiques que celle qui vient d'être vécue. L'expérience récemment acquise permet d'établir les règles pratiques de cette immunisation nécessaire:

— primo-vaccination des enfants avant l'âge de trois ans avec la souche 17 D, avec possibilité d'association avec le vaccin antivariolique;

— revaccination tous les neuf ans des sujets âgés de plus de dix ans avec la souche française neurotrophe (vaccin de Dakar) en association avec le vaccin antivariolique, la vaccination simple contre la variole étant effectuée tous les trois ans.

La seule difficulté d'application de ce plan de vaccination concerne la conservation du vaccin antiamaril 17 D dont les laboratoires producteurs devraient s'attacher à accroître la thermostabilité.

CONCLUSIONS

La brutale apparition d'une épidémie de fièvre jaune dans une région du Sénégal située au carrefour d'un grand nombre de voies de communication a amené les autorités sanitaires à appliquer immédiatement un certain nombre de mesures destinées à arrêter la progression de la maladie dans le foyer épidémique et son extension à d'autres régions du pays. Ce fut tout d'abord l'immunisation rapide et massive de la population. Dans un délai de deux mois, 2 000 000 de vaccinations dont 120 500 avec le vaccin antiamaril 17 D ont été pratiquées.

En même temps, une lutte anti-*Aedes* était entreprise qui fit disparaître les vecteurs dans les zones traitées.

Enfin, un cordon sanitaire très efficace isola le foyer épidémique et protégea la ville de Dakar.

La possibilité de retours offensifs de la fièvre jaune à partir du réservoir de virus selvatique permanent rend nécessaire de poursuivre ces vaccinations dans l'ensemble du Sénégal, en particulier chez les enfants.

SUMMARY

An epidemic of urban yellow fever occurred in Senegal in 1965, in a region of dry savanna some 3000 km² in area around the town of Diourbel. The human population of this area, about 150 000, is largely divided among villages of from 200 to 1000 inhabitants. The population at risk consisted almost exclusively of the 50 000 children under 12 years of age. Mosquito-eradication and mass vaccination campaigns had wiped out yellow fever in French-speaking Africa by 1953. The Dakar vaccine used caused a certain proportion of encephalitic complications among children; it was therefore decided in 1960 to cease systematic vaccination of children under 10 years of age, and to build up a stock of 17D vaccine for use on children in an emergency. Routine serological tests had indicated the need for revaccination of the child population in Senegal at about the time that the epidemic broke out.

The first confirmed case of yellow fever was announced on 12 November 1965; the first fatal case revealed by subsequent inquiries was on 7 October, but it is probable that the start of the epidemic dated back to the beginning of the rainy season in July of 1965. Prompt anti-mosquito, vaccination and sanitary measures terminated the epidemic by 6 December 1965, although isolated cases were recorded up to 15 January 1966. The morbidity has been variously estimated as between 2000 and 20 000, and the case-fatality rate may have been of the order of 15%;

about 90% of the deaths were among children less than 10 years of age.

Virological studies on sera from 106 children with yellow fever aged from 4 months to 13 years from the focus of the epidemic allowed the isolation of 16 strains of virus, antigenically identical with the French neurotropic strain. Serological studies of 38 pairs of sera from patients aged up to 10 years from the village of N'Goyé in the epidemic zone gave evidence of the development of infection in 19 cases: in 9 of these cases, the virus had also been isolated. Further serological studies on more than 1000 sera from outside the focus of the epidemic showed the presence of immunity in about 5% of the cases, although in some areas the immunity level was considerably higher. These studies also confirmed the activity of West Nile and Zika virus in the region.

Because of the isolated nature of the epidemic zone, the pathological investigation was restricted to histological investigation of liver samples—60 autopsy and 15 biopsy samples. The histological signs of infective hepatitis due to yellow fever were found in 40 cases (2 in adults), modified to a certain extent by the youth of most of the subjects, the concomitant influence of malaria and possibly also by nutritional factors. The taking of biopsy samples was discontinued after post-mortem examination in 2 cases showed some evidence that the liver puncture might have aggravated the course

of the disease. Thorough investigation of the biopsy samples which were taken provided valuable information on changes in liver histology during the development of the disease.

The sudden nature and brevity of the epidemic did not allow of an extended clinical investigation. However, a relatively thorough clinical study of 67 patients showed that many of the classical clinical signs of yellow fever were missing in most patients, largely owing to their youth. The situation was also complicated by a simultaneous epidemic of acute infective hepatitis. It may be concluded that there is a risk that an epidemic of yellow fever might be overlooked for some considerable time where only children are susceptible, as in the present case, unless special attention is paid to this possibility. In any case, laboratory tests are indispensable for the diagnosis of yellow fever.

The measures taken to stamp out the epidemic were threefold: mosquito eradication, vaccination and sanitary measures. The DDT spraying campaign to eliminate *Aedes aegypti* was so effective that within 5 days of the declaration of the epidemic, only 159 adult mosquitos

could be captured in the epidemic zone—insufficient to allow the isolation of yellow-fever virus. Nearly 2 000 000 vaccinations were carried out between mid-November 1965 and mid-January 1966, about 120 000 with 17D vaccine and the rest with Dakar vaccine. In view of the urgency of the situation, it was decided to lower the minimum age for administration of the Dakar vaccine from 10 years to 2 years in the epidemic zone and to 5 years in the rest of the region involved, including the town of Dakar. The use of the Dakar vaccine led to 240 cases of meningo-encephalitic complications, nearly all in Dakar itself; in 25 of these cases, the vaccinee died. No meningo-encephalitic complications were observed in the epidemic zone, although the minimum age for vaccination was much lower there. A careful sanitary check on all routes out of the epidemic zone allowed only 3 persons suffering from yellow fever to leave this region; 2 of these died in Dakar, and one at the border between Senegal and Mauritania.

The presence of a reservoir of jungle yellow fever in Senegal means that vaccination and surveillance of the virus level in the population will have to be maintained.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Babiet, J. (1945) *La fièvre jaune*, Paris, Editions médicales Flammarion
- Bearcroft, W. G. C. (1957) *J. Path. Bact.*, **74**, 295-303
- Bearcroft, W. G. C. (1960) *J. Path. Bact.*, **80**, 19-31, 422-426
- Bearcroft, W. G. C. (1962) *J. Path. Bact.*, **83**, 49-58, 59-64
- Brès, P. & Boiron, H. (1965) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **10**, 412-413
- Brès, P., Lacan, A., Diop Mar, I., Michel, R., Peretti, P. & Vidal, C. (1962) *Bull. Soc. Path. exot.*, **55**, 1038-1043
- Brès, P., Lacan, A., Diop Mar, I., Michel, R., Peretti, P. & Vidal, C. (1963) *Bull. Soc. Path. exot.*, **56**, 384-402
- Brès, P. & Robin, Y. (1966) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 610-616
- Bretonneau, H. (1954) *Bull. Org. mond. Santé*, **11**, 453-481
- Camain, R. (1961) *Rev. intern. Hépat.*, **2**, 323-327
- Chambon, L. (1966) *Rapp. Inst. Pasteur Dakar* (Sous presse)
- Clarke, P. H. & Casals, J. (1958) *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **7**, 561-573
- Collomb, H., Bert, J., Rey, M., Dumas, M. & Berne, C. (1966) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 575-590
- Councilman, W. T. (1890) *Pathologic histology of yellow fever*. In: G. M. Sternberg, ed., *Report on Etiology and Prevention of Yellow Fever*, US Marine Hospital Service, Public Health Report Bull. N° 2, pp. 151-159
- Da Rocha Lima, H. (1912) *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, **16**, 192-199
- Durieux, C., Boiron, H. & Koerber, R. (1947) *Bull. Soc. Path. exot.*, **40**, 111-118
- Elton, N., Romero, A. & Tréjos, A. (1955) *Amer. J. clin. Path.*, **25**, 135-146
- Hamon, J., Abonnenc, E. & Noel, E. (1955) *Ann. Parasit. hum. comp.*, **30**, 278
- Hudson, M. P. (1928) *Amer. J. Path.*, **4**, 395
- Hudson, M. P. (1931) *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **24**, 453
- Kartman, L., Newcomb, E. H., Campan, E. J. & Morrisson, F. D. (1947) *Mosquito News*, **7**, 110
- Klotz, O. & Belt, T. H. (1930a) *Amer. J. trop. Med.*, **10**, 299-304
- Klotz, O. & Belt, T. H. (1930b) *Amer. J. Path.*, **6**, 655-662, 663-687, 689-697
- Lemercier, G., Guérin, M. & Collomb, H. (1966) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 601-609
- Lison, L. (1960) *Histochimie et cytochimie médicale*, Paris, Gauthier-Villars
- MacNamara, F. C. (1957) *W. Afr. med. J.*, **6**, 137-146
- Montenegro, J. (1937) *Arch. Hig. (S. Paulo)*, **3**, 109
- Montenegro, J. (1938) *Brasil-méd.*, **52**, 51-59
- Montenegro, J. (1939) *Arch. Hig. (S. Paulo)*, **4**, 16-28
- Penna, H. A. (1956) *Administration du vaccin antiamaril 17 D, au Brésil en particulier*. In: *La vaccination antiamarile*, Genève, pp. 93-98 (*Organisation mondiale de la Santé Série de Monographies*, N° 30)
- Porterfield, J. & Rowe, C. (1960) *Virology*, **11**, 765

- Reed, L. J. & Muench, J. (1938) *Amer. J. Hyg.*, **27**, 493
- Rey, M., Robin, Y., Camain, R., Diop Mar, I., Oudart, J. L., Gangué, Y. & Ly, C. (1966a) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 541-549
- Rey, M., Satgé, P., Collomb, H., Guicheney, A., Diop Mar, I., Niang, I. & Berne, C. (1966b) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 560-574
- Sankalé, M., Wade, F. & Bourgeade, A. (1966) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 617-624
- Sever, J. L. (1962) *J. Immunol.*, **88**, 320-329
- Smetana, H. F. (1962) *Virchows Arch. path. Anat.*, **335**, 411-427
- Smetana, H. F. (1963) *Milit. Med.*, **128**, 306-318
- Stuart, G. (1956) *Réactions consécutives à la vaccination antiamarile*. In: *La vaccination antiamarile*, Genève, pp. 145-194 (*Organisation mondiale de la Santé Série de Monographies*, N° 30)
- Tigertt, W. D., Berge, T. O., Gochenour, W. S., Gleiser, C. A., Eveland, W. C., Bruegge, C. V. & Smetana, H. F. (1960) *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **22**, 323-333
- Torres, C. M. (1928) *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **99**, 1655-1656
- Vézard, Y., Moyen, E. N. & Boiron, H. (1966) *Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç.*, **11**, 557-559