

TABLE DES MATIERES

	Page
Introduction	19
Préambule	22
I. 1900-1930 : identification d'une arbovirose	25
1. Une mission française poursuit le travail de la commission américaine, 1903-1906.....	25
2. Nouvelles connaissances sur <i>Stegomyia fasciata</i>	27
3. Transmission verticale chez <i>Stegomyia fasciata</i>	29
4. Transmission de la fièvre jaune par d'autres moustiques que <i>Stegomyia fasciata</i>	31
5. Les travaux d'expérimentation animale.....	33
a. Sur les singes.....	33
b. Sur les chevaux.....	37
c. Sur les rongeurs.....	37
6. Etat des connaissances sur l'épidémiologie de la fièvre jaune en 1930.....	39
a. Données épidémiologiques.....	39
b. Le réservoir simien : une hypothèse à explorer.....	41
II. 1930-1960 : développement de l'épidémiologie de la fièvre jaune	43
A. En Amérique du Sud.....	45
1. Colombie, 1934-1941.....	45
a. Historique de la fièvre jaune en Colombie.....	45
b. Résultats des investigations de la faune sauvage.....	46
c. Discussion.....	49
2. Brésil, 1934-1946.....	51
a. Description de la région.....	53
b. Epidémiologie des infections humaines.....	53
c. Enquête sur les hôtes vertébrés et les vecteurs arthropodes.....	55
d. L'épisode d'Almada.....	58
e. Discussion.....	59
3. Amérique centrale, Mexique, Panama, 1948-1956.....	60
4. Bilan sur les hôtes vertébrés d'Amérique du Sud.....	65
a. Animaux susceptibles.....	65

b. Animaux non susceptibles.....	66
c. Animaux pour lesquels les connaissances sont incomplètes ou non concluantes.....	66
5. Bilan sur les vecteurs arthropodes d'Amérique du Sud.....	68
B. En Afrique.....	73
1. Soudan.....	73
a. L'épidémie de 1940.....	73
i. Déroulement et contexte.....	73
ii. Origine.....	77
iii. Vecteurs.....	77
b. Notion de cycle sauvage, 1944.....	78
c. Réservoir animal au Soudan, 1953-1955.....	80
i. Singes.....	80
ii. Autres animaux.....	82
2. Ouganda, 1948.....	83
a. Vecteurs.....	83
b. Hôtes vertébrés.....	84
c. Cycle.....	87
3. Afrique de l'Ouest, 1948-1953.....	89
4. Bilan en Afrique, 1950-1960.....	93
III. 1960 à nos jours : schémas épidémiologiques actuels.....	99
A. En Afrique.....	99
1. Epidémies de 1960 à 1980.....	99
a. Ethiopie, 1960-1962.....	99
b. Sénégal, 1965.....	109
c. Nigeria, 1969-1970.....	113
d. Sénégal-Gambie, 1976-1979.....	119
2. Situation épidémiologique en 1980.....	124
a. Faune sauvage.....	124
i. Primates africains.....	124
α . Singes.....	124
β . Lémuriens.....	127
ii. Autres Vertébrés.....	128
α . Insectivores.....	128
β . Chiroptères.....	128

χ. Rongeurs.....	128
δ. Lagomorphes.....	128
ε. Carnivores.....	129
φ. Hyracoïdes.....	129
γ. Artiodactyles.....	129
η. Oiseaux.....	129
ι. Batraciens, reptiles.....	130
b. Vecteurs.....	130
α. <i>Aedes aegypti</i>	130
β. <i>Aedes africanus</i>	131
χ. <i>Aedes simpsoni</i>	132
δ. <i>Aedes luteocephalus</i>	133
ε. <i>Aedes dentatus</i>	134
φ. <i>Coquilletidia fuscopennata theobald</i>	134
γ. <i>Aedes vittatus</i>	134
η. <i>Aedes metallicus</i>	135
ι. <i>Aedes pseudoafricanus</i>	135
φ. <i>Aedes stokesi</i>	135
κ. <i>Aedes</i> du groupe <i>taylori-furcifer</i>	135
λ. <i>Eretmapodites</i> du groupe <i>chrysogaster</i>	136
c. Epidémiologie de la fièvre jaune en 1980.....	137
i. Aire d'endémicité.....	137
α. Zone forestière ou aire d'endémicité vraie.....	137
β. Zone de transition forêt-savane ou zone d'émergence.....	139
ii. Aire d'épidémicité.....	139
α. Fièvre jaune épidémique de type urbain.....	140
β. Fièvre jaune épidémique de type rurale.....	140
d. De nouvelles considérations.....	141
i. Transmission transovarienne.....	141
ii. Transmission chez les tiques.....	142
3. Epidémies de 1980 à nos jours.....	143
a. Côte d'Ivoire, 1982.....	143
b. Burkina Faso, 1983.....	145

c. Nigeria, 1986-1987.....	147
d. Cameroun, 1990.....	149
e. Kenya, 1992-1993.....	151
f. Sénégal, 1995.....	153
4. Actualisation du schéma épidémiologique.....	155
B. En Amérique du Sud.....	159
1. Epidémies récentes.....	159
2. Situation épidémiologique.....	165
3. Risques actuels d'épidémisation urbaine de la fièvre jaune.....	169
4. Epidémiologie moléculaire.....	171
Conclusion.....	173
Glossaire zoologique.....	177
Bibliographie.....	187

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Cartes

<u>Carte 1 : distribution géographique de la fièvre jaune en 1900 (Marchoux et Simond, 1904).</u>	21
<u>Carte 2: Colombie et ses divisions politiques (Bugher <i>et al</i>, 1943).....</u>	43
<u>Carte 3: région d'étude de la fièvre jaune, Colombie (Bugher <i>et al</i>, 1943).....</u>	45
<u>Carte 4: localisation de l'aire d'étude, Brésil (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946).....</u>	51
<u>Carte 5: principaux types de végétation dans l'aire d'étude, Brésil (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946).....</u>	53
<u>Carte 6: cas de fièvre jaune diagnostiqués à partir de prélèvements hépatiques et résultats de l'enquête sérologique réalisée sur la population humaine associée, Brésil (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946).....</u>	55
<u>Carte 7: lieux de captures des marmousets (<i>Callithrix penicillata</i>) et résultats des tests de neutralisation, Brésil (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946).....</u>	57
<u>Carte 8: distribution de la fièvre jaune en Amérique centrale (Kumm et Crawford, 1943)....</u>	61
<u>Carte 9 : Soudan anglo-égyptien (Kirk, 1941).....</u>	73
<u>Carte 10 : aire épidémique au Soudan avec les collines affectées (Kirk, 1941).....</u>	75
<u>Carte 11: aire infectée en Ouganda (Smithburn <i>et al</i>, 1949).....</u>	87
<u>Carte 12: répartition des cas de fièvre jaune déclarés en Afrique de 1940 à 1949 (Bonnel et Deutschman, 1954).....</u>	93
<u>Carte 13: répartition des cas de fièvre jaune déclarés en Afrique de 1950 à 1953 (Bonnel et Deutschman, 1954).....</u>	95
<u>Carte 14: aire de distribution de l'épidémie éthiopienne de 1959 (Berdonneau <i>et al</i>, 1961) ...</u>	99
<u>Carte 15: épidémiologie de la fièvre jaune en Ethiopie, 1961-1962 (Sérié <i>et al</i>, 1968).....</u>	101
<u>Carte 16: vallée de Chouchouma et station expérimentale de Manéra (Sérié <i>et al</i>, 1968). ...</u>	103
<u>Carte 17: résultats des enquêtes entomologiques faites en Ethiopie en 1962 (Sérié <i>et al</i>, 1968).</u>	105
<u>Carte 18: situation géographique du foyer épidémique, Sénégal, 1965 (Chambon <i>et al</i>, 1967).</u>	109
<u>Carte 19: zones bioclimatiques et épidémiologiques de la fièvre jaune au Sénégal, 1965 (Cornet <i>et al</i>, 1968).....</u>	111
<u>Carte 20: localisation des cas de fièvre jaune sur le plateau de Jos, Nigeria, 1969 (Carey <i>et al</i>, 1972).....</u>	113

<u>Carte 21: site de l'épidémie de fièvre jaune, district d'Okwoga, Nigeria, 1970-1971 (Monath et al, 1973).</u>	115
<u>Carte 22: différentes zones de végétation au Nigeria (Carey et al, 1972).</u>	117
<u>Carte 23: distribution des singes au Nigeria (Carey et al, 1972).</u>	119
<u>Carte 24: épidémie de fièvre jaune en Gambie à proximité de Kédougou, Est du Sénégal, où une épizootie de fièvre jaune a progressé depuis décembre 1976 (Monath et al, 1980).</u>	121
<u>Carte 25: régions climatiques, pluies et zones de végétation en Afrique (Brès, 1970).</u>	139
<u>Carte 26: localisation géographique de la fièvre jaune en Côte d'Ivoire, 1982 (Lhuillier, 1986).</u>	145
<u>Carte 27: zone épidémique de fièvre jaune au Burkina Faso, 1983 (Roux et al, 1984).</u>	147
<u>Carte 28: épidémie de fièvre jaune au Cameroun, 1990 (Vicens et al, 1993).</u>	149
<u>Carte 29: épidémie de fièvre jaune dans la vallée du Rift, Kenya, 1993 (Reiter et al, 1998).</u>	151
<u>Carte 30: localisation de l'épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1995 (Thonnon et al, 1998).</u>	153
<u>Carte 31: foyers naturels et localisation des épidémies de fièvre jaune en Afrique occidentale, 1986-1987 (Cordellier, 1991).</u>	157
<u>Carte 32: Etat de Goias et aire d'étude, Brésil, 1972-1973 (Pinheiro et al, 1978)</u>	159
<u>Carte 33: épidémiologie de la fièvre jaune dans l'Etat de Maranhao et le reste du Brésil, 1993 (Vasconcelos et al, 1997).</u>	161
<u>Carte 34: Brésil politique, types de végétation naturelle et Etats touchés par la fièvre jaune depuis 1972 (Mondet et al, 1996).</u>	163
<u>Carte 35: zones épidémiologiques (A, B, C) de la fièvre jaune et répartition des cas de dengue au Brésil (Mondet et al, 1996).</u>	165
<u>Carte 36: distribution actuelle d'<i>Aedes aegypti</i> (Centers for Disease Control and Prevention, 2001).</u>	169

Graphiques

<u>Graphique 1: courbe de température chez un chimpanzé atteint de fièvre jaune (Thomas, 1907).</u>	35
<u>Graphique 2: distribution verticale des espèces, Ethiopie, 1961-1962 (Néri <i>et al</i>, 1968)</u>	107
<u>Graphique 3: distribution horizontale des espèces, Ethiopie, 1961-1962 (Néri <i>et al</i>, 1968) .</u>	107
<u>Graphique 4: distribution annelle des hommes morts de fièvre jaune dans l'Etat de Goias, Brésil, 1972-1973 (Pinheiro <i>et al</i>, 1981)</u>	159
<u>Graphique 5: cas de fièvre jaune répertoriés par l'O.M.S. de 1948 à 1995 (Robertson <i>et al</i>, 1996)..</u>	175

Figures

<u>Figure 1: cycles expérimentaux complétés entre <i>Callithrix penicillata</i> et <i>Aedes aegypti</i> (Waddel et Taylor, 1945).</u>	65
<u>Figure 2: cycle épidémiologique de la fièvre jaune en Afrique occidentale (Cordellier, 1991).</u>	155

Tableaux

<u>Tableau 1 : insectes trouvés infectés dans la nature avant 1946 (Laemmert <i>et al</i>, 1946).</u>	71
<u>Tableau 2: insectes trouvés infectés en laboratoire avant 1946 (Laemmert <i>et al</i>, 1946).</u>	71
<u>Tableau 3: liste des primates africains observés immuns dans la nature (Smithburn et Haddow, 1949).</u>	83
<u>Tableau 4: liste des vecteurs incriminés lors d'enquêtes épidémiologiques (Bonnell et Deutschman, 1954).</u>	97
<u>Tableau 5 : résultats des recherches sérologiques faites entre 1937 et 1951 sur 1368 singes (Bonnell et Deutschman, 1954).</u>	97
<u>Tableau 6: vecteurs de la fièvre jaune en Amazonie (Travassos da Rosa <i>et al</i>, 1987).</u>	167
<u>Tableau 7: les cinq génotypes actuels du virus de la fièvre jaune (Toulou <i>et al</i>, 1998).</u>	171

Illustrations

<u>Illustration 1 : un homme aide une victime de la fièvre jaune à monter dans une calèche, qui récupère les morts et les mourants. En arrière plan, un autre homme couvre sa bouche pour éviter de contracter la maladie (Foster <i>et al</i>, 1998).</u>	18
<u>Illustration 2 : femelle d'<i>Aedes aegypti</i> (Kettle, 1995).</u>	29
<u>Illustration 3: <i>Macacus rhesus</i> (Thompson, 2001).</u>	178
<u>Illustration 4: <i>Cebus capucinus</i> (Steinmetz et Mondin, 2001).</u>	178
<u>Illustration 5: <i>Lagothrix lagotricha</i> (Saude animal, 2001).</u>	178
<u>Illustration 6: <i>Saimiri sciureus</i> (Steinmetz et Mondin, 2001).</u>	179
<u>Illustration 7: <i>Ateles ater</i> (Aye-Aye's Primate primer, 2001).</u>	179
<u>Illustration 8: <i>Erythrocebus patas</i> (Saude animal, 2001).</u>	179
<u>Illustration 9: <i>Callithrix penicillata</i> (Thompson, 2001).</u>	180
<u>Illustration 10: <i>Alaoutta seniculus</i> (Steinmetz et Mondin, 2001).</u>	180
<u>Illustration 11: <i>Aotes trivirgatus</i> (Steinmetz et Mondin, 2001).</u>	180
<u>Illustration 12: <i>Papio anubis</i> (Cholette, 2001).</u>	181
<u>Illustration 13: <i>Cercocebus torquatus</i> (Saude animal, 2001).</u>	181
<u>Illustration 14: <i>Colobus guereza</i> (Detroit Free Press, 2001).</u>	181
<u>Illustration 15: <i>Mandrillus mandrillus</i> (Cholette, 2001).</u>	182
<u>Illustration 16: <i>Pan troglodytes</i> (Cholette, 2001).</u>	182
<u>Illustration 17: <i>Gorilla gorilla</i> (Cholette, 2001).</u>	182
<u>Illustration 18: <i>Galagos senegalensis</i> (Goehring, 2001).</u>	183
<u>Illustration 19: <i>Loris tardigradus</i> (Cholette, 2001).</u>	183
<u>Illustration 20: <i>Didelphis marsupialis</i> (Instituto Nacional de Biodiversidad, 2001).</u>	184
<u>Illustration 21: <i>Erinaceus europeanus</i> (Cholette, 2001).</u>	184
<u>Illustration 22: <i>Rousettus aegyptiacus</i> (Cholette, 2001).</u>	184
<u>Illustration 23: <i>Mus musculus</i> (Cholette, 2001).</u>	185
<u>Illustration 24: <i>Procavia capensis</i> (Cholette, 2001).</u>	185
<u>Illustration 25: <i>Dasypus novimcinctus</i> (Cholette, 2001).</u>	185
<u>Illustration 26: <i>Phacochoerus aethiopicus</i> (Cholette, 2001).</u>	186
<u>Illustration 27: <i>Felis pardus</i> (Cholette, 2001).</u>	186



illustration 1 : un homme aide une victime de la fièvre jaune à monter dans une calèche, qui récupère les morts et les mourants. En arrière plan, un autre homme couvre sa bouche pour éviter de contracter la maladie (Foster *et al*, 1998).

Introduction

Philadelphie, 1793, des travailleurs de classe moyenne se meurent d'un mal inconnu. Ils souffrent de fièvre importante et d'hémorragies ; leurs yeux et leur peau virent au jaune ; ils vomissent une mixture noire (Foster *et al*, 1998). Le 19 août, Benjamin Rush, médecin émérite et fondateur du Collège des médecins de Philadelphie, diagnostique sur ces patients une fièvre jaune bilieuse rémittente. Dans le seul mois d'août, il estime à 325 le nombre de victimes. Vivement poussé par Rush, Matthew Clarkson, le maire de la ville, demande au Collège des médecins d'avertir le public des mesures sanitaires à prendre.

Suivant la théorie selon laquelle la maladie est contagieuse et se répand par les vapeurs putrides, le Collège recommande aux citoyens d'éviter les malades, de respirer à travers des vêtements trempés dans de l'huile de camphre ou du vinaigre et de brûler de la poudre à canon afin de purifier l'air (ill. 1). Pour éviter d'alarmer davantage la population, il réclame le silence des cloches de l'église qui sonnaient de façon incessante, annonçant les nombreux funérailles. Les gens suivent alors les conseils du Collège et appliquent, pour se protéger, d'autres petites astuces. Ils portent des sacs camphrés ou des cordes goudronnées autour du cou, remplissent leurs poches et leurs chaussures d'ail, tirent des coups de feu dans leur salon et allument des feux dans les rues.

Bientôt, les gens abandonnent leur conjoint mourant. Affamés et terrorisés, les enfants errent dans la ville suite à la mort de leurs parents. Les commerces sont fermés. Les églises et les lieux de rassemblement Quaker perdent leur assistance. Philadelphie se vide. Cette épidémie, la première d'une telle importance aux Etats-Unis, tuera plus de 5000 personnes sur une population de 45000 habitants.

Cet épisode dans l'histoire de la fièvre jaune illustre parfaitement les différents aspects de la maladie à cette époque. Tout d'abord, les villes touchées par ce fléau semblaient dans un climat de panique comparable à la peste. Ensuite, la clinique de la maladie, décrite jusqu'alors, se limitait à quelques signes et les traitements mis en œuvre demeuraient contestables. Enfin, l'absence de connaissances épidémiologiques ne permettait pas de prendre les mesures prophylactiques adéquates. Jusqu'en 1900, aucune étude scientifique ne fait véritablement progresser ces connaissances. C'est tout au long du XX^e siècle que l'épidémiologie de la fièvre jaune est de mieux en mieux cernée et décryptée, aboutissant aux schémas épidémiologiques connus à l'heure actuelle.



Carte 1 : distribution géographique de la fièvre jaune en 1900 (Marchoux et Simond, 1904). Les régions touchées par des épidémies de fièvre jaune sont représentées par les zones foncées. Echelle 1/8000000

Ainsi, nous tenterons de montrer la démarche logique suivie par les hommes, et notamment les chercheurs, faces aux épidémies qui ont ravagé l'Amérique du Sud et l'Afrique (carte 1). Dans ce voyage à travers le XX^e siècle, arbitrairement découpé en trois périodes, cette étude passe en revue les évènements qui ont imposé la fièvre jaune comme une arbovirose, qui ont ensuite mis en évidence l'existence d'un cycle sauvage dans le nouveau et l'ancien monde et qui ont enfin permis d'élucider les mécanismes épidémiologiques de cette maladie.

Préambule

Si, au XIX^e siècle, la fièvre jaune est très répandue dans le monde et a déjà fait de nombreuses victimes, les connaissances sur cette maladie se limitent à une description de la symptomatologie et à quelques données anatomo-pathologiques, immunologiques et diagnostiques. A cette époque, l'épidémiologie sur le typhus amaril reste mal connu. Proust, dans son Traité d'Hygiène, avance que : « le principe de la fièvre jaune, résidant dans un miasme transportable et transmissible hors de ces foyers naturels, paraît agir par l'intermédiaire de l'air ».

Mais, dès 1848, Nott soupçonne que, pour être transmise, cette maladie nécessite un hôte intermédiaire qui peut être le moustique (Marchoux et Simond, 1904). Cette supposition est reprise en 1853 par Beauperthuy, médecin français d'abord installé en Guadeloupe puis au Venezuela (Leger, 1928). Ce dernier affirme que c'est la salive de l'insecte qui est infectante et il incrimine même un moustique domestique (le « Zancudo bobo » du Venezuela) aux pattes rayées de blanc (qui pourrait être l'actuel *Aedes aegypti*). Finlay, épidémiologiste cubain, est le premier qui reconnaît véritablement le rôle du moustique dans la transmission de la fièvre jaune et il l'expose dans une communication à l'Académie médicale de la Havane le 14 août 1881.

Selon Delaporte, historien français, l'hypothèse énoncée par Finlay trouve son origine dans trois événements : le rapport Plymouth, la commission Chaillé et les travaux de Manson (Delaporte, 1989). Le rapport Plymouth pose le problème de la transformation extracorporelle du germe amaril et donne à Finlay la théorie du nidus. Ce rapport est le fruit d'une commission nommée par le Département de la Marine, le 25 février 1880, afin de déterminer les causes d'apparition de la fièvre jaune sur le vapeur Plymouth. La commission Chaillé envoyée à Cuba, le 20 juin 1879, échoue dans toutes ses tentatives de recherche du germe amaril et il en découle que l'atmosphère n'est pas le véhicule de la maladie. Finlay trouve alors la solution dans les travaux de Manson sur la filariose. Manson montre en effet que le moustique infesté de filaires meurent sur l'eau et laisse s'échapper les filaires, l'homme se contaminant alors en avalant l'eau.

Finlay envisage ainsi le *Culex mosquito* de R. Desvidy (plus tard appelé *Stegomyia fasciata* par Theobald et aujourd'hui connu sous le nom d'*Aedes aegypti*) comme l'agent de transmission de la fièvre jaune, après un repas de sang virulent, par l'intermédiaire de sa

piqûre sur un individu réceptif. Il fait alors piquer des sujets sensibles par des moustiques qui ont sucé du sang amarilique. Mais, il n'attend pas suffisamment longtemps entre le premier repas des moustiques, infectant, et le second. Ses expériences de transmission de la maladie par piqûre constituent ainsi un échec. De toute manière, à cette époque, les esprits ne sont pas prêts à admettre que des insectes puissent par piqûre communiquer à l'homme des maladies graves. Les arguments avancés par Finlay ne suffisent pas à imposer sa théorie auquel on préfère la théorie des miasmes.

Les années qui suivent voient l'essor de la bactériologie avec les découvertes de Pasteur et les efforts des chercheurs se tournent vers l'étiologie de la fièvre jaune. De nombreux germes microbiens (champignons, levures, bactéries) sont ainsi incriminés : *Bacteria sanguine* (Richardson, Philadelphie, 1878), *Cryptococcus xantogenicus* (Freire, Rio De Janeiro, 1883), *Peronospora lutea* (Carmona y Valle, Mexique, 1883), *Micrococcus tetragenus febris flavae* (Finlay, Cuba, 1884) tandis que Talmy (Sénégal, 1878-1881) et Le Dantec (1884-1885) ne trouvent pas d'agent pathogène figuré dans le sang des malades (Leger, 1928). En 1898, le *Bacillus icteroides* décrit par Sanarelli retient l'attention. Ce bacille, proche du Bacille X décrit par Sternberg, est isolé à partir d'organes et de sang de malades. Si les Américains envoyés à La Havane en 1899 confirment la découverte de Sanarelli, Agramonte la dément dès 1900.

A Cuba, la commission américaine renouvelle les affirmations d'Agramonte mais elle reprend surtout les travaux de Finlay et confirme sa théorie. En effet, les travaux de Laveran et Ross sur le paludisme ramènent l'attention sur la théorie du Cubain. En 1880, Laveran découvre l'hématozoaire du paludisme en décrivant des parasites amiboïdes dans les globules rouges des malades. Puis, Ross fait l'analogie entre le plasmodium et la filaire et en s'appuyant sur les travaux de Manson, il éclaircit le mode d'infection du paludisme. En juillet 1900, Guiart écrit alors: « Les moustiques sont les agents de transport de deux terribles affections tropicales : la filariose et le paludisme. Il est permis de supposer également que ce sont eux aussi qui propagent cet épouvantable fléau que l'on nomme le vomito negro ou fièvre jaune » (Delaporte, 1989). A la Havane, en 1898, Carter observe un intervalle d'environ deux semaines entre la présence d'un cas et l'apparition d'un second cas. Ce fait déjà vu avec le paludisme semble nécessiter l'existence d'un hôte intermédiaire chez qui le germe amaril évoluerait.

En 1900, alors que l'armée américaine, basée à Cuba, est très affectée par la fièvre jaune, les Etats-Unis y envoie une commission menée par Walter Reed et composée de James Carroll, Jesse Lazear et Aristides Agramonte. Fort des travaux de Ross et des observations de Carter, ils décident de tester la théorie émise par Finlay vingt ans plus tôt. Finlay fournit lui-même les œufs de moustiques qui serviront aux expériences. Ces moustiques après avoir été infectés sont autorisés à se nourrir sur plusieurs volontaires dont Carroll. Ce dernier ainsi qu'un volontaire, William Dean, tombent malades et Lazear remarque que les moustiques responsables de l'infection avait incubé plus de dix jours. Si Carroll et Dean se rétablissent, Lazear présente par la suite des signes de fièvre jaune dont on ignore l'origine. Il meurt le 25 septembre 1900, après sept jours de maladie. Très affecté par la mort de son collaborateur mais aussi encouragé par ces résultats, Reed se sent obligé de poursuivre les recherches.

En octobre 1900, il présente donc au meeting annuel de l'American Public Health Association à Indianapolis les premières conclusions de son équipe, puis il retourne à Cuba pour une nouvelle série d'expériences. Il en ressort que le *Stegomyia* transmet la fièvre jaune par sa piqûre, qu'il est obligé pour s'infecter de sucer du sang amaril dans les premiers jours et qu'un délai minimum de douze jours est indispensable pour rendre le moustique infectant. La commission américaine a donc réussi en février 1901 à reproduire la fièvre jaune douze fois par piqûres de *Stegomyia* infectés et quatre fois par injection de sang contaminé. Reed et Carroll ne parviennent pas à voir le germe dans le sang des malades mais ils prouvent, en filtrant du sérum sur bougie de Berkefeld, que le microbe est libre et qu'il appartient à la catégorie de ceux qu'on ne peut pas voir au microscope. Ils remarquent enfin que le sang des malades perd toute virulence par un chauffage à 55° pendant dix minutes.

Les conclusions de la commission Reed sont rapidement mises en application notamment sous l'impulsion du Major Kean. Avec son associé Gorgas, il lance une grande campagne de lutte contre les moustiques. En 1901, ces nouvelles mesures permettent de contrôler l'extension de la maladie puisqu'on compte, cette année là, à La Havane, moins de vingt morts. Les résultats sont similaires dans les villes américaines. La dernière épidémie aux Etats-Unis survient à la Nouvelle-Orléans en 1905. Si les découvertes de la commission Reed ont bouleversé l'approche prophylactique que l'on avait à cette époque, elles constituent surtout le point de départ de l'épidémiologie de la fièvre jaune.

I. 1900-1930 : identification d'une arbovirose

Durant cette période, les chercheurs s'engagent dans la voie ouverte par les Américains. Les premières expériences (Juan Guiteras à La Havane, Ribas et Lutz à Sao Paulo et une nouvelle mission américaine à Vera Cruz) ne font que confirmer les conclusions de Reed et de ses collaborateurs. Heureusement très vite, une mission française envoyée au Brésil apporte de nombreuses données sur le seul vecteur de fièvre jaune connu à l'époque, *Stegomyia fasciata*, même s'ils recherchent chez d'autres moustiques un rôle de vecteur potentiel. C'est Philip et Bauer qui réussissent les premiers à impliquer de nouveaux moustiques dans la transmission de l'infection. La veille des années trente voit enfin l'essor de l'expérimentation animale qui aboutit à l'isolement du virus amaril d'abord chez le singe puis chez la souris.

1. Une mission française poursuit le travail de la commission américaine, 1903-1906

En avril 1900, une épidémie de fièvre jaune au Sénégal attire de nouveau l'attention. On dénombre 416 cas dont 225 décès en moins d'un an (Tran *et al*, 1999).

Afin de ne pas compromettre le développement du commerce avec les colonies, le gouvernement français décide l'envoi d'une mission scientifique à Rio de Janeiro, placée sous la direction de l'Institut Pasteur. Le choix de Rio s'impose devant l'état endémique de la maladie dans cette agglomération de 600000 habitants et la solide infrastructure médicale dont dispose alors le Brésil (Löwy et Rodhain, 1999). Emile Roux, directeur de l'Institut Pasteur, choisit pour cette mission Emile Marchoux (qui a déjà participé à une mission similaire au Sénégal, au début de l'année 1901), Alexandre Salimbeni (qui quittera rapidement Rio en raison de problèmes de santé) et Paul-Louis Simond (qui, trois ans plus tôt, a découvert la transmission de la peste par la puce du rat). Les trois hommes arrivent à Rio en novembre 1901 et se mettent au travail dès janvier 1902.

La mission française installe son laboratoire dans un pavillon mis à sa disposition dans l'hôpital Sao Sebastiao où les cas de fièvre jaune ne manquent pas puisque l'on en compte une dizaine par jour. Marchoux, Salimbeni et Simond s'attachent tout d'abord à définir des

critères objectifs pour reconnaître ces cas. Il faut savoir qu'à cette époque il n'existe pas d'autre moyen diagnostique que la clinique associée au contexte épidémiologique. Bien souvent, les signes hémorragiques, l'ictère et l'albuminurie manquent au tableau complet et la maladie, limitée à une simple poussée fébrile, peut être facilement confondue avec un accès palustre. A la suite de leurs observations, Marchoux, Salimbeni et Simond montrent que les cas bénins de fièvre jaune sont bien plus nombreux qu'on ne l'avait imaginé.

Comme les Américains Reed, Carroll et Agramonte qui ont montré que le sang était virulent sans que l'examen microscopique ne puisse révéler quoique ce soit, la mission française tente elle aussi de mettre en évidence le microbe dans le sang des malades ou dans le corps des moustiques. Ces tentatives restent vaines et les chercheurs français admettent alors que « le microbe de la fièvre jaune doit appartenir à cette catégorie de germes dits invisibles ... » (Marchoux *et al*, 1903). Une série de tentatives visant à infecter des animaux de laboratoire les plus divers, dont cinq espèces de singes (trois africains et deux originaires d'Amérique du Sud), reste tout aussi infructueuse. Dans ces conditions, l'expérimentation sur l'homme va pouvoir commencer mais elle n'est « légitime que si elle doit conduire à des résultats nouveaux et importants ». Les premières expériences se bornent à vérifier que la fièvre jaune se transmet par piqûres de *Stegomyia fasciata*, infectés sur un malade aux trois premiers jours de la maladie, que seuls les moustiques infectés depuis au moins 12 jours sont capables de transmettre la maladie à une personne sensible et que les moustiques infectés depuis plus longtemps provoquent des cas plus graves. Très vite, ils réalisent les premières tentatives de vaccination d'abord à l'aide de sérums virulents chauffés à 55°C, puis de sérums virulents filtrés sur bougie de porcelaine. Mais c'est avec des injections de sérums de convalescents qu'ils obtiennent les meilleurs résultats. L'expérience consiste à injecter, à un individu non immunisé, le sérum d'un malade ayant récemment développé la maladie, et de le soumettre ensuite à la piqûre d'un moustique infecté. Aucun des sujets ainsi préparés ne développe la maladie. Cette technique est également testée sur des cas aigus de fièvre jaune avec un certain succès.

Ces essais de sérothérapie préventive et curative sont les premiers du genre en matière de lutte contre la fièvre jaune.

2. Nouvelles connaissances sur *Stegomyia fasciata*

Dans son premier rapport de novembre 1903, la mission française étudie avec soins les mœurs de *Stegomyia fasciata*. Ce moustique d'un genre extrêmement voisin du *Culex* est répandu dans les régions chaudes du globe. Il mesure 4 à 5 millimètres. Des zébrures et des points blancs argentés se dessinent sur son corps brun foncé formant l'image d'une lyre à deux cordes sur sa face dorsale (ill. 2).

Cette espèce est très sensible aux différences de températures. A environ 28°C, il manifeste son maximum d'énergie et d'activité. Il meurt au-delà de 39°C. Au-dessous de 15 à 16°C, il devient paresseux et cesse de s'alimenter. Emile Marchoux et son équipe multiplient alors les expériences afin d'étudier l'action de la température sur tous les stades de son existence et sur les actes qui se rapportent à la multiplication, l'accouplement, la succion du sang, la ponte, l'évolution des larves et la métamorphose en insecte parfait. Ainsi, un climat où les températures nocturnes moyennes sont supérieures à 22°C et les températures diurnes supérieures à 25°C suffit à *Stegomyia fasciata*.

A l'état parfait, il abonde au voisinage et à l'intérieur des maisons où les femelles piquent aux heures les plus chaudes de la journée jusqu'au milieu de la nuit. Mais les observations conduisent à penser que dans la nature le moustique peut ne pas se comporter exactement comme en captivité, en particulier concernant la piqûre. Afin de s'en assurer, des hommes, installés dans des maisons différentes, immobiles, emprisonnent, à toute heure du jour, dans des tubes de verre, chaque moustique qui se pose sur leur peau avant qu'il ne pique. Marchoux, Salimbeni et Simond déterminent ainsi que le *Stegomyia fasciata* piqueur est une jeune femelle diurne ayant quitté l'état de pulpe depuis 2 à 4 jours seulement, ayant subi la fécondation mais n'ayant pas encore eu l'occasion de piquer l'homme tandis que les femelles repues de sang une première fois et libres dans les habitations cessent de poursuivre l'homme pendant la journée en devenant plutôt des moustiques nocturnes.

Ces observations associées aux données géographiques et climatologiques de la province de Rio de Janeiro suffisent à prévoir la distribution du *Stegomyia fasciata* dans la région. Dans la baie de Rio, il est présent toute l'année et très abondant au cours de la saison chaude. Quand on s'élève à 200 mètres, à Tijuca par exemple, il apparaît fin décembre, pullule jusqu'au mois de juin-juillet et disparaît complètement d'août à la fin de l'année.

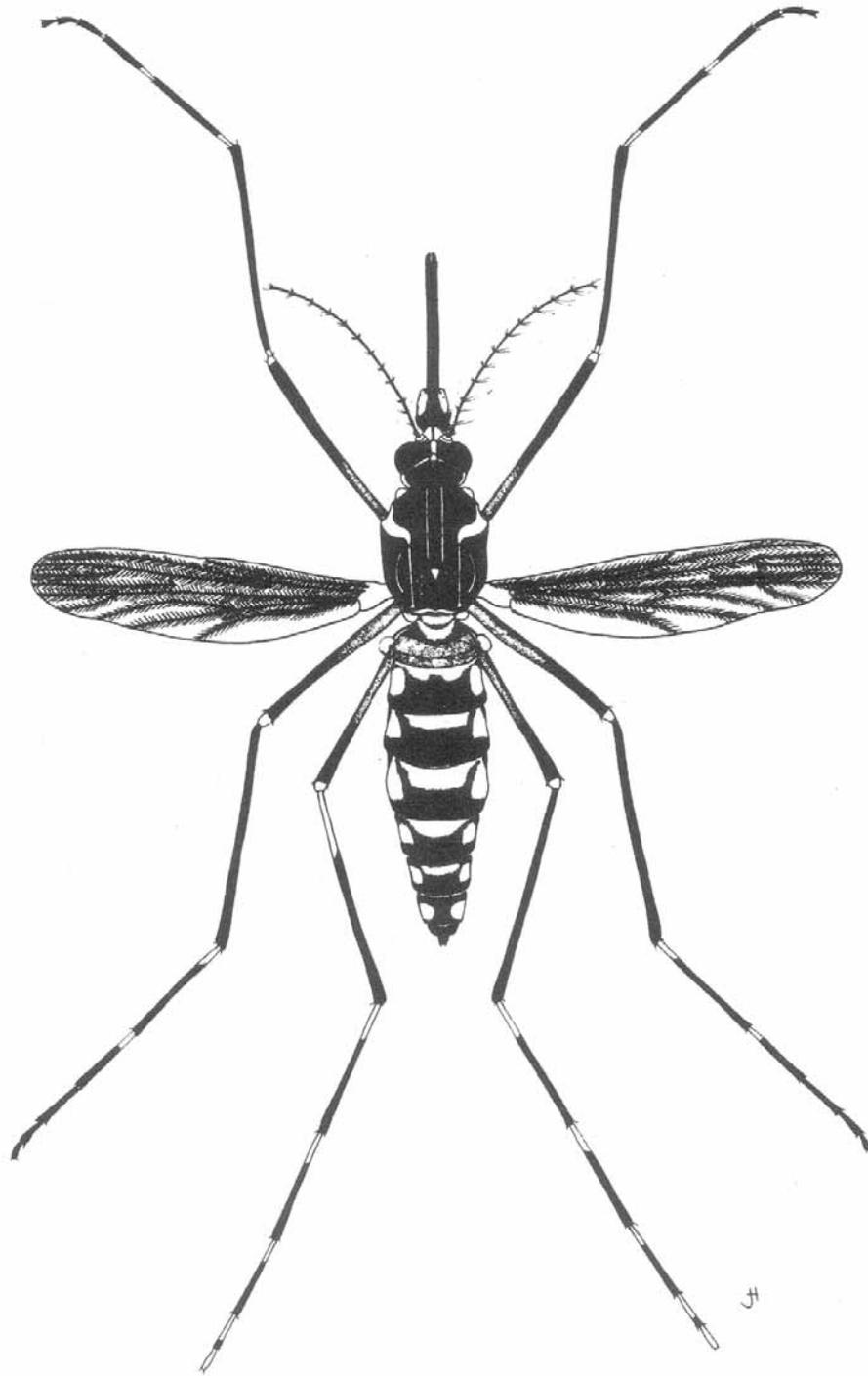


Illustration 2 : femelle d'*Aedes aegypti*, anciennement *Stegomyia fasciata* (Kettle, 1995). L'image caractéristique de la lyre est nettement visible sur le thorax du moustique.

Au-dessus de 400 mètres, à Petropolis, il n'existe pas. Ainsi, les cas observés dans cette ville sont tous des cas importés. Pour en finir avec l'écologie du *Stegomyia fasciata*, la mission française a remarqué que l'année 1903 a été une année favorable à ce moustique dans les provinces de Rio de Janeiro et de Saint-Paul où les pluies ont été moins fréquentes pendant la saison chaude. L'abondance des pluies est en effet défavorable à l'espèce en raison du refroidissement nocturne qui l'accompagne.

Le premier rapport de la mission française se termine par une revue de la parasitologie du *Stegomyia fasciata* (levures, champignons, grégarine, microsporidies). Ces parasites n'ont certes aucune relation de cause à effet avec la fièvre jaune mais cette étude détaillée permet de clarifier la situation, afin qu'aucune confusion ne soit faite avec l'agent de la fièvre jaune, et d'orienter les futures recherches sur la transmission de cette maladie.

Dans leur second rapport publié en janvier 1906, Marchoux et Simond font l'analogie entre la fièvre jaune et la spirillose des poules, inoculée à ces animaux par la piqûre d'un insecte, l'*Argas miniatus*, hôte intermédiaire du spirille (Marchoux et Simond, 1906). Cet insecte s'infecte en piquant un individu malade, ne manifeste de pouvoir infectieux qu'après un laps de temps déterminé et confère par sa piqûre la maladie aux individus sains. Des conditions de températures sont indispensables pour que cette piqûre détermine à coup sûr la maladie. Ceci peut donc expliquer qu'au cours des épidémies de fièvre jaune, un abaissement momentané de la température atmosphérique conduit parfois à une diminution sensible du nombre de cas journaliers et que certaines expériences de transmission de la maladie, par des *Stegomyia fasciata* infectés depuis plus de douze jours, étaient vouées à l'échec.

3. Transmission verticale chez *Stegomyia fasciata*

Toujours dans leur deuxième mémoire, Simond et Marchoux attirent l'attention sur une microsporidie, parasite du *Stegomyia*, qu'ils nomment *Nosema stegomyiae* (Marchoux et Simond, 1906). Ils remarquent que ce parasite se transmet héréditairement de la femelle *Stegomyia* aux œufs qu'elle pond, puis aux larves issues de ces œufs. Forts de cette observation, ils vont tenter de démontrer que le microbe de la fièvre jaune peut également se transmettre de façon verticale d'un moustique à sa descendance. Diverses expériences réalisées dans ce but en 1903 n'ont donné aucun résultat positif. Mais celle du mois de février 1905 est tout à fait remarquable et mérite que nous nous y attardions.

« Une femelle *Stegomyia fasciata* née au laboratoire et arrivée à l'état adulte le 19 janvier 1905, a été accouplée du 9 au 11. Elle a piqué un malade présentant une atteinte sévère, au 2^e jour de la maladie, le 11 janvier et a fourni une première ponte le 17 janvier. Au 25 janvier elle a piqué un autre malade au 2^e jour qui présentait une atteinte de gravité moyenne. Elle a fourni une 2^e ponte le 28 janvier. Cette dernière ponte a éclot du 3 au 4 février et les larves élevées au laboratoire ont donné des insectes parfaits dès le 16 février. Deux femelles provenant de cette ponte ont été isolées dans des tubes à élevage et alimentées avec du glucose jusqu'au 2 mars. A cette date, c'est-à-dire quatorze jours après la métamorphose, on a fait piquer par ces deux moustiques le sujet A. Ce sujet de nationalité portugaise, était arrivé au Brésil depuis peu de jours et n'avait jamais éprouvé aucune atteinte de fièvre jaune. Il n'a pas manifesté de réaction à la suite de la piqûre. Après un intervalle de huit jours, le 10 mars, le même sujet a été piqué une seconde fois par un seul des deux moustiques, l'autre étant mort accidentellement. Quatre jours plus tard, le 14 mars, il a manifesté les symptômes de la fièvre jaune » (Marchoux et Simond, 1905). Cette atteinte quoique fort légère est suffisamment caractérisée par les symptômes d'invasion. Afin de lever tous les doutes, ils soumettent le sujet A au contrôle de l'inoculation amarile normale, par piqûre de *Stegomyia fasciata* directement infecté sur des malades. Cette nouvelle épreuve n'amène aucun résultat, démontrant l'immunité acquise vis à vis de la fièvre jaune chez le sujet A. La mission française se trouve donc en présence d'un cas certain de fièvre jaune, conféré par un *Stegomyia fasciata* infecté par voie héréditaire et constate que ce passage d'une génération à une autre par l'œuf pourrait déterminer une atténuation du virus.

Cette découverte amène de nombreuses questions. « La transmission du virus amaril aux moustiques par l'œuf est-elle fréquente dans la nature ? Est-elle possible pour une série de générations ? » (Marchoux et Simond, 1906). A défaut d'expériences, faute de moyens, Marchoux et Simond se basent sur des observations épidémiologiques. Ils en concluent que ce mode de transmission reste exceptionnel dans la nature et qu'il joue un rôle extrêmement réduit dans la propagation du virus dans les zones épidémiques. Ils soupçonnent tout de même sa réelle importance dans les foyers endémiques.

En matière de prophylaxie, ils soulignent donc la nécessité de détruire non seulement les moustiques adultes mais également les œufs et les larves. Et afin de parfaitement cibler les mesures préventives, les deux français mettent en place avec succès trois séries d'expériences qui démentent les croyances de l'époque comme quoi le moustique s'infecterait en absorbant

les substances excrétées par le malade, qui souilleraient sa literie et ses vêtements, ou encore qu'il emprunterait l'infection soit à l'eau, soit au sol qui auraient été souillés par les déjections ou les cadavres d'autres moustiques virulents.

En appliquant les nouveaux principes de prophylaxie énoncés par Marchoux et Simond, Oswald Cruz, directeur fédéral de la santé public, s'attache à l'assainissement de Rio et à partir de 1906, il peut enfin affirmer que la fièvre jaune n'existe plus sous sa forme épidémique dans la ville.

Mais Marchoux et Simond apportent surtout la preuve d'un concept nouveau : la transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez *Stegomyia fasciata*, qui ne sera véritablement admise que 75 ans plus tard alors que les nombreuses expérimentations entreprises dans le même sens, durant les années qui suivent, (Roseneau et Goldberger, Commission de la fondation Rockefeller) échoueront toutes.

4. Transmission de la fièvre jaune par d'autres moustiques que *Stegomyia fasciata*

En 1900, à Cuba, les Américains Reed, Carroll et Agramonte font des essais de transmission de la fièvre jaune avec *Culex pungens* qui se révèlent tous négatifs. En 1906, la mission française poursuit aussi des recherches dans ce sens. Une première série d'expériences montrent que chez la majorité des espèces (genres *Culex*, *Psoropha*, *Taeniorhynchus*, *Janthinosoma*), l'intervalle entre la première piqûre, sur l'homme, de la femelle fécondée, et la ponte, augmentée de l'intervalle maximum qui peut exister entre la ponte et la mort, représente régulièrement une durée inférieure à douze jours (Marchoux et Simond, 1906). Ce phénomène physiologique empêche donc les moustiques d'acquérir le pouvoir de transmettre le virus à l'homme. Seuls des espèces exclusivement forestières montrent des durées de vie supérieures à 12 jours. Cependant, dans certains cas, la période durant laquelle la femelle a la possibilité de répéter ses piqûres peut s'allonger. Marchoux et Simond tentent alors en prolongeant la durée de vie des femelles, par la suppression de l'accouplement, de transmettre l'infection, mais sans la moindre réussite. Ils en concluent que « le *Stegomyia fasciata* a les plus grandes chances d'être le seul moustique capable de servir d'hôte intermédiaire au virus amaril ».

En 1928, de nouvelles études montrent que *Stegomyia fasciata* joue le même rôle de vecteur en Afrique de l'Ouest qu'à Cuba (Bauer, 1928). Dans ces notes sur l'épidémiologie de la

fièvre jaune, le Dr Carter s'appuie alors sur l'analogie qui existe entre cette maladie et d'autres, transmises elles-aussi par des insectes (malaria, trypanosomiase, ...). Et il suggère que d'autres espèces africaines du genre *Stegomyia*, mais probablement pas d'un genre différent, puissent transmettre le germe amaril.

La même année, Johannes H. Bauer met ainsi en place, au Nigeria, une série d'expériences visant à impliquer d'autres moustiques qu'*Aedes aegypti* dans la transmission de la fièvre jaune. Cette étude est facilitée, à cette époque, par la récente découverte de la sensibilité du singe *Macacus rhesus* (cf. a. Sur les singes). Les expériences sur l'homme, difficiles et dangereuses, ne s'imposent plus. Bauer limite ses recherches aux *Aedes* qui sont abondants dans les gîtes larvaires autour des habitations et qui sont quelquefois trouvés à l'état adulte dans les cases. Ces espèces ne se reproduisant pas en captivité, il utilise principalement des adultes, obtenus à partir d'œufs ou de larves récupérés dans la nature, notamment les trous d'arbres. Une fois qu'il possède un nombre suffisant de femelles appartenant à une même espèce, Bauer place un *Macacus rhesus* infecté, qui commence à présenter de la fièvre, dans une cage remplie de moustiques. Lorsque la majorité des femelles s'est nourrie, il enlève le singe, met les femelles gorgées de sang dans une autre cage et tue les femelles non gorgées. D'autres singes sont ensuite piqués par les femelles ainsi infectées, à des intervalles réguliers, au moins quinze jours après leur premier repas infectant. Des expériences témoins sont menées en parallèle avec *Aedes aegypti*. Les espèces qui prennent part à ce protocole sont : *Aedes luteocephalus*, *Aedes apicoannulatus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes longipalpis*, *Aedes welmani*, *Eretmapodites chrysogaster* et *Culex nebulosus*.

Les résultats obtenus par Bauer montrent qu'*Aedes aegypti* n'est pas la seule espèce vecteur de la fièvre jaune. En effet, *Aedes luteocephalus* et *Aedes apicoannulatus* ont transmis la maladie de la même manière qu'*Aedes aegypti*. Deux lots d'*Eretmapodites chrysogaster* ont été testés. Un seul a transmis l'infection par piqûre. L'autre lot, une fois macéré puis injecté à des singes, s'est révélé contaminant. Cette espèce peut donc être considérée comme un vecteur potentiel. Concernant la clinique et les lésions pathologiques observées (jaunisse généralisée : trachée, larynx, aorte, tissus sous-cutané, foie pale et gras d'aspect, rate légèrement hypertrophiée, reins hypertrophiés et ictériques, contenu digestif sombre et granuleux, ...), il n'existe aucune différence entre la fièvre jaune transmise par *Aedes aegypti* et celle transmise par les trois autres moustiques. Bauer remarque simplement une plus longue période d'incubation avec *Eretmapodites chrysogaster*. Les tentatives de transmission avec *Aedes apicoargenteus* ont toutes donné des résultats négatifs. Enfin, Bauer n'a pas réussi à

infecter *Aedes longipalpis*, *Aedes welmani* et *Culex nebulosus*. Il n'a donc pas pu déterminer leur capacité à transmettre la maladie.

Au vu de ces résultats, *Aedes aegypti* n'a donc pas l'exclusivité de la transmission de la fièvre jaune. Et il semble probable, selon Bauer, que d'autres espèces, non testées ici, mais fréquemment trouvées dans les creux d'arbres, soient capables de transmettre l'infection. Bauer cite, comme exemple, *Aedes africanus*, *Aedes simpsoni* et *Aedes metallicus*, qui sont très apparentés à *Aedes aegypti* et *Aedes luteocephalus*.

En 1930, Philip reprend les travaux de Bauer afin de déterminer les potentialités vectrices de deux moustiques, *Anopheles gambiae* et *Taeniorhynchus (Mansonioides) africanus* (Philip, 1930). Ce sont des espèces réputées voraces sur l'homme qui fréquentent régulièrement les habitations. De plus, *Anopheles gambiae* est un vecteur important de la malaria au Nigeria. Il apparaît alors qu'*Anopheles gambiae* ne transmet pas la fièvre jaune. Par contre, *Taeniorhynchus africanus* a transmis l'infection à des singes à dix reprises (huit fatales) soit par piqûre soit par injection. Il doit donc être considéré lui-aussi comme un vecteur potentiel.

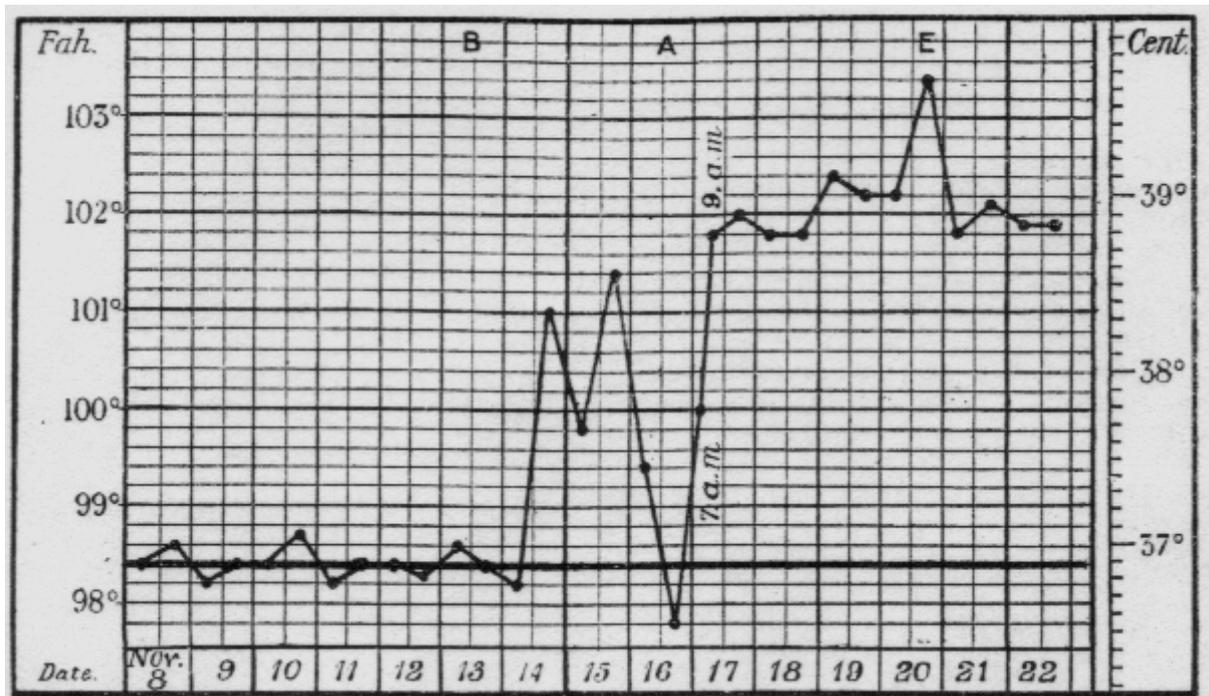
A partir de là, les études entomologiques prendront de plus en plus d'importance lors des épidémies futures. En effet, il s'agira de répertorier les espèces présentes et de rechercher le germe amaril à partir de ces espèces. De cette façon, il sera possible d'impliquer, dans la nature, d'autres moustiques qu'*Aedes aegypti* dans la transmission de la fièvre jaune.

5. Travaux d'expérimentation animale

a. Sur les singes

En 1906, Marchoux et Simond réalisent des essais de culture « *in vivo* » du virus de la fièvre jaune (Marchoux et Simond, 1906). Ils font de nombreuses tentatives chez des animaux bien portants ou dont la résistance a été artificiellement diminuée. Aucun ne se révèle sensible au virus amaril. Ils font en particulier piquer un orang-outang et un chimpanzé par des moustiques infectés. Ces deux animaux présentent une élévation de température qui persiste 2-3 jours mais qu'il est impossible de rattacher à une infection amarile.

Ils cherchent alors à cultiver le virus chez le moustique et prouvent que des moustiques, nourris par du broyat de moustiques infectés additionné de glucose et d'eau physiologique, deviennent eux-mêmes infectés.



Graphique 1: courbe de température chez un chimpanzé atteint de fièvre jaune. B : piqûres des *Stegomyia*, A : albuminurie, E : excitation par des visiteurs (Thomas, 1907).

Ainsi, « l'élevage du virus jaune revient à l'élevage du *Stegomyia* qui est des plus commode ».

En 1907, H. Wolferstan Thomas réalise la même expérience sur un chimpanzé (Thomas, 1907). Cinquante sept *Stegomyia fasciata*, élevés en laboratoire, sont nourris le 23 octobre sur deux cas de fièvre jaune au 2^e jour de la maladie. Ces deux cas présentent les symptômes typiques de la fièvre jaune et auront une issue fatale. Le 13 novembre, soit 21 jour après, les 21 moustiques survivants piquent le chimpanzé. Vingt sept heures plus tard, la température du singe augmente pour atteindre 38,8°C le 16 novembre (graph. 1). Il présente alors de l'albuminurie. D'abord irritable et vicieux, le chimpanzé devient inattentif et reste étendu au sol. Son appétit et son poids diminuent. L'albuminurie ne cesse d'augmenter mais Thomas n'observe ni vomissement ni ictère. A partir du 23 novembre, sa température corporelle qui a atteint 39,6° diminue régulièrement. L'albuminurie disparaît mais une bilirubinurie apparaît pendant 2 jours. L'animal retrouve ensuite ses esprits et du poids. Son hémoglobine, qui a chuté à 77 %, est maintenant à 81%. Le chimpanzé a donc développé une forme bénigne de fièvre jaune. Thomas mentionne alors dans le British medical journal la possibilité de compléter le cycle « homme - chimpanzé - homme » en faisant piquer un être humain, non immunisé et en temps voulu, par des moustiques qui se seraient contaminés en se nourrissant sur le singe lors de la période infectante.

Une nouvelle voie s'ouvre donc grâce aux travaux de la mission française et de Thomas. Cependant, aucun progrès n'est réalisé dans le domaine de l'expérimentation animale les vingt années qui suivent. L'expérimentation sur les singes est même abandonnée sur les affirmations de Hideyo Noguchi, directeur de laboratoire à la fondation Rockefeller (Mathis *et al*, 1928). Celui-ci reconnaît en effet certaines espèces de singes comme réfractaires au virus amaril et il pose le cobaye comme animal de choix pour la reproduction expérimentale de la fièvre jaune. C'est d'ailleurs à partir de ces animaux qu'il isole en 1918 ce qu'il considère comme l'agent causal de la fièvre jaune : *Leptospira icteroïdes* (Leger, 1928). Noguchi prépare même un vaccin contre *Leptospira icteroïdes* qu'il s'injecte, se croyant ainsi protégé contre la maladie. Il meurt de la fièvre jaune le 21 mars 1928 à Accra (Ghana) (Porterfield, 1989).

Il faut attendre Stokes, Bauer et Hudson, en 1927, pour reprendre avec succès des expériences de transmission de la fièvre jaune sur des singes et en particulier sur des *Macacus rhesus* (Stokes *et al*, 1927). Ce singe réagit à peu près à coup sûr à l'inoculation de sang prélevé dans

les trois premiers jours de la maladie chez un sujet atteint de fièvre jaune même légère. Stokes, Bauer et Hudson réussissent 30 passages successifs de *Macacus rhesus* à *Macacus rhesus*. Les animaux meurent au cinquième jour, après avoir présenté de la fièvre et des symptômes morbides identiques à la maladie humaine. Les lésions post-mortem sont les mêmes chez les singes que chez l'homme. Le sérum de sujets guéris du typhus amaril et convalescents protège *Macacus rhesus* contre l'infection expérimentale à la dose minimale de 0,1 ml. Mais ces recherches sont interrompues par la mort prématurée de Stokes, atteint de fièvre jaune.

Mathis, Sellards et Laigret reprennent alors le travail entrepris par Stokes (Mathis *et al*, 1928). Ils se rendent au Sénégal avec un lot de *Macacus rhesus*, originaires des Indes britanniques et des élevages de *Stegomyia* provenant de La Havane. Le 21 décembre 1927, ils font piquer 16 *Stegomyia* sur un jeune syrien atteint de fièvre jaune. En même temps, il prélève du sang au malade, qu'ils inoculent à un *Macacus rhesus*. Deux jours plus tard, l'animal présente une légère fièvre et meurt au huitième jour. Le 14 janvier 1928, soit 24 jours après le repas infectant, les 13 moustiques restant sont placés sur un *Macacus rhesus* en bon état. Après 3 jours d'incubation, sa température s'élève à 40,9°C et le singe meurt dans la nuit du 19 au 20 janvier. Le 23 janvier, un troisième *Macacus rhesus* est soumis à la piqûre des mêmes moustiques. Après deux jours, il présente une forte élévation thermique. Il meurt le 28 janvier. Les autopsies de ces singes révèlent des lésions ressemblant à celles de la fièvre jaune et sur le deuxième singe, l'urine prélevée accuse 2,5g d'albumine par litre. Sellards rapporte en Europe le virus de l'Institut Pasteur de Dakar, sous forme de sang et de fragments de foie congelés. Lui et Hindle, 12 jours après, inoculent avec succès deux *Macacus rhesus* puis Hindle entretient cette souche de singe à singe. En juin 1928, Petit, Stefanopoulo et Aguesy infectent avec succès 19 *Macacus rhesus* avec le virus de Sellards et Hindle.

Les expériences se poursuivent alors sur d'autres espèces de singes. Petit, Stefanopoulo et Kolochine (juillet 1928) inoculent plusieurs singes africains (Petit *et al*, 1928) : deux cercopithèques (*Cercopithecus griseo-viridis*), deux cynocéphales (*Cynocephale hamadryas*), un cynocéphale papion. Aucun ne s'infecte. Ils inoculent également deux *Macacus sinicus* qui réagissent de façon diverse. L'un présente une infection légère au virus amaril tandis que l'autre meurt quatre jours après l'inoculation. Deux ans plus tard, en 1930, Nelson et Davis montrent que des capucins ou sajours (*Cebus*) peuvent être infectés par le virus de la fièvre jaune mais que les manifestations sont légères (Davis, 1930). Ils réussissent ensuite à obtenir d'autres singes d'Amérique du Sud (Nelson et Davis, 1930). Des singes écureuils (*Saimiri*

sciureus) sont infectés par la souche Asibi soit par inoculation de sang soit par piqûres de moustiques. Près de la moitié des animaux infectés présente une atteinte indiscutable de la maladie et la majorité meurt, révélant à l'autopsie des lésions de nécrose hépatique déjà observées chez l'homme et le *Macacus rhesus*. Nelson et Davis parviennent également à conserver le virus après quatre passages successifs sur *Saimiri*. Des singes convalescents sont ensuite inoculés à nouveau sans qu'ils présentent la moindre invasion de leur circulation sanguine par le virus. Le sérum de ces mêmes singes est utilisé avec succès pour protéger des *Macacus rhesus* contre l'inoculation du virus. Des singes araignées (*Ateles ater*) sont aussi infectés. Deux sur quatre ne présentent pas de fièvre mais les sérums issus de trois singes ont prouvé une action protectrice pour *Macacus rhesus*. Trois singes laineux (*Lagothrix lagotricha*) sur douze réagissent de même au virus par une élévation de température. Du sérum récupéré sur ces singes a lui aussi une action protectrice. Enfin, , Davis démontre de la même manière la susceptibilité des marmousets ou ouistitis (*Callithrix*) (Davis, 1930).

b. Sur les chevaux

En 1906, Marchoux et Simond préparent un cheval en lui injectant périodiquement d'abondantes quantités de sang humain virulent mais la crainte de provoquer des accidents d'hémolyse ou d'embolie les retiennent d'essayer son action sur les malades (Marchoux et Simond, 1906).

En juillet 1928, Petit, Stefanopoulo et Frasey préparent un sérum anti-amaril, par inoculation à un cheval de pulpe hépatique virulente de *Macacus rhesus* morts de fièvre jaune. Du sang prélevé au cheval au bout de deux mois et demi fournit un sérum qui permet aux *Macacus rhesus* de résister à de fortes inoculations de virus (Stefanopoulo, 1934).

c. Sur les rongeurs

Dès 1928, tous les essais, entrepris par les différents auteurs pour communiquer la fièvre jaune expérimentale aux rongeurs, échouent jusqu'au jour où Max Theiler, en 1930, a l'idée d'employer pour l'inoculation de la souris, la voie intracérébrale (Stefanopoulo, 1934). Il montre que le virus entretenu sur le singe, introduit par cette voie, est capable de provoquer presque toujours une encéphalite mortelle. Au début de ces recherches, les souris meurent entre le huitième et le quatorzième jour. Après le quinzième passage de cerveau à cerveau, elles meurent entre le sixième et le huitième jour. A partir du cinquantième passage, Theiler obtient la mort cinq jours après l'inoculation. Grâce à ces expériences, Theiler isole le virus

de la fièvre jaune chez la souris. Il utilise alors ce virus pour le diagnostic sérologique de la maladie, par la réaction des « immunisines ». Il s'aperçoit, en effet, que le sérum des malades neutralise son virus. De plus, il constate que le virus s'atténue après passage sur souris et il l'emploie pour vacciner le singe, étant donné son innocuité par voie sous-cutanée (Dixon, 1994). Ces deux découvertes ouvrent ainsi la porte à l'épidémiologie sérologique, à la virologie quantitative et au développement des vaccins.

Plus tard, l'étude du virus amaril chez la souris est reprise et confirmée par Sellards (1930), Dinger (1931) et l'équipe Martin-Charpenel, Mathis et Kolochine (1932). La voie intracérébrale est donc la voie la plus sûre pour l'inoculation à la souris alors qu'avec la voie péritonéale, on ne réussit qu'exceptionnellement à provoquer une encéphalite. L'irritabilité initiale fait place à l'inactivité. L'animal se voûte, son poil se hérissé, sa démarche devient lente, ébrieuse et tremblante. On parle alors de souris « dansantes ». Puis apparaissent des paralysies qui se généralisent. Une perte de poids accompagne habituellement la sémiologie neurologique. Dans l'organisme, le virus, après une inoculation par voie cérébrale, se propage par les nerfs, du centre vers la périphérie. Ainsi, d'après Theiler, le cerveau, le système nerveux périphérique et les surrénales sont virulents.

Des études sont réalisées par la suite pour tester la sensibilité des différentes souris. Au début de leurs recherches, Sawyer et Lloyd observent, en 1931, que toutes les races de souris blanches ne sont pas également sensibles au virus. Mais Laigret prouve, en 1933, que non seulement *Mus musculus musculus* L. variété grise, mais aussi *Mus musculus gentilis* et *Mus musculus azoricus* sont sensibles au virus amaril.

Kuczinski et Hohenadel, Dinger, Schüffner, Snijders, Swellengrebel tentent eux d'inoculer le virus amaril au cobaye. Ces auteurs décrivent une maladie caractérisée essentiellement par des hémorragies, des ulcérations stomacales et de la péritonite. Dinger reproduit cette affection en employant la voie intra-cérébrale. Selon Sellards, le cobaye inoculé par les voies ordinaires fait une maladie inapparente. En 1934, Stefanopoulo inocule des lapins, des cobayes et des rats, par voie intra-cérébrale avec le virus amaril provenant des souches françaises et Asibi. Le cobaye est susceptible de faire une infection amarile mortelle, transmissible en série et analogue à celle de la souris. Le lapin et le rat sont apparemment réfractaires.

6. Etat des connaissances sur l'épidémiologie de la fièvre jaune en 1930

a. Données épidémiologiques

Le médecin principal du Corps de Santé coloniale, Marcel Leger, terminait son communiqué au Comité de l'Office International d'Hygiène Publique, dans sa session d'avril-mai 1925, ainsi : « la fièvre jaune a cessé d'être le terrible épouvantail d'antan, maintenant que les patientes recherches de laboratoire ont établi son étiologie et son mode de transmission » (Leger, 1925). Malheureusement, une grave épidémie éclate à Dakar le 4 juillet 1927 et tue 78 personnes entre le 1^{er} août et le 31 décembre (Sorel, 1927). Lors d'une conférence faite aux Journées médicales de Bordeaux le 8 novembre 1928, Leger commence son exposé par : « Les bouffées épidémiques qui ont explosé après une longue période de latence sur la côte ouest-africaine, la reprise inattendue du fléau dans l'Amérique méridionale, en des régions que l'on croyait de façon définitive à l'abri d'un retour offensif, ont à nouveau attiré et retenu l'attention du monde scientifique sur la fièvre jaune » (Leger, 1928). La fièvre jaune demeure toujours, à cette époque, une menace pour l'Afrique et l'Amérique du Sud provoquant l'inquiétude des grands industriels qui ont installé des entreprises coloniales. Les autorités françaises ou anglaises ne sont cependant pas désarmées. Des mesures prophylactiques appropriées sont appliquées et leurs bons effets se font sentir. Leger fait alors le point sur les connaissances épidémiologiques de cette maladie.

Le virus amaril a une existence assez éphémère. Il n'existe dans le sang des malades que les trois premiers jours. D'autre part, *Aedes aegypti*, incriminé dans la transmission du virus, devient infectieux douze jours au moins après avoir piqué un malade et ne vit guère plus de trente jours dans les conditions naturelles. Le passage alternatif de l'homme au moustique, puis du moustique à l'homme, constituant ce qu'on a nommé « la chaîne amarile », est indispensable pour assurer la continuité du fléau. Cette continuité apparaît donc au premier abord, très précaire. Elle se réalise pourtant en de multiples régions. Il existe des foyers d'endémicité vraie, où la maladie est permanente, et des foyers d'endémicité intermittente. Les uns et les autres sont des zones où les *Stegomyia* sont abondants.

Dans les premiers, il y a continuellement des cas de fièvre jaune qui évoluent de manière atypique et bénigne. C'est Marchoux, Salimbeni et Simond qui, suite à l'analyse épidémiologique de la maladie à Rio depuis 1890, démontrent que la réceptivité est la même

quel que soit l'âge et que les enfants développent souvent une forme bénigne de la maladie qui n'est donc pas reconnue comme telle mais qui suffit à les immuniser. Ainsi, les autochtones sont immunisés par une petite atteinte demeurée inaperçue au cours de la petite enfance. Cette immunité relative, régulièrement entretenue par des récurrences, les met à l'abri des formes graves de la maladie. Cette chaîne de transport, par l'intermédiaire d'*Aedes aegypti*, ne devient apparente qu'au moment où des étrangers pénètrent dans le foyer endémique. Le passage sur sujets à réceptivité entière exalte le virus et alors la flambée épidémique se produit. Ces foyers d'endémicité vraie ne sont pas et ne peuvent pas être nombreux. Ils nécessitent non seulement la permanence des *Stegomyia* ailés, mais aussi une population suffisamment renouvelée pour que les éléments neufs, ou ceux ayant perdu une partie de l'immunité acquise, constituent les maillons rapprochés d'une chaîne qui ne doit jamais se briser.

Dans les foyers d'endémicité intermittente règnent ce que Le Dantec a nommé « des épidémies d'importation ». La fièvre jaune y est transportée de l'extérieur par un sujet en période d'infection, venu d'un foyer endémique vrai ou d'un autre foyer d'endémicité intermittente. Tous ceux qui sont réceptifs sont alors frappés. La maladie subsiste dans le lieu quelques mois, parfois deux ou trois années suivant le nombre de proies qui lui sont offertes, suivant aussi les conditions climatiques, qui régissent l'existence des *Aedes aegypti*.

La disparition absolue des *Stegomyia* ne paraît pas indispensable pour que l'épidémie cesse. Il existe ce que l'on appelle un point épidémigène, qui est atteint lorsque le nombre de moustiques est ramené assez bas. On évalue ce point par l'index larvaire stégomyien. C'est le rapport entre le nombre de gîtes hébergeant des larves et le nombre de gîtes propices mais inhabités. On admet en effet que dans la majorité des cas, une seule piqûre infectieuse ne suffit pas à transmettre le virus amaril. Il faut une multiplicité de piqûres dans un temps assez rapproché.

S'appuyant sur ces données épidémiologiques, la Commission Rockefeller a cherché à repérer les foyers d'endémicité de la fièvre jaune à l'origine des épidémies dans les diverses colonies de l'Ouest africain. Buchanan établit de façon ferme que le réservoir du virus est constitué par les noirs autochtones puis il situe le foyer d'endémicité dans la région d'Ibadan au Sud-Ouest du Nigeria. Cette cité indigène est riche de 250 000 habitants et est entourée de faubourgs et de localités peu dispersés formant dans l'ensemble une population compacte de plusieurs millions. L'épidémiologie de la fièvre jaune en 1930 se limite donc à un cycle plutôt urbain qui fait intervenir l'homme et comme unique moustique *Aedes aegypti*, le réservoir

étant constitué par les populations autochtones des foyers endémiques. Le rôle d'autres moustiques dans la transmission et celui des singes en tant que réservoir n'ont été jusqu'à présent qu'évoqués. Les nombreuses épidémies qui vont suivre apporteront de nouvelles données épidémiologiques sur l'importance de ces animaux.

b. Le réservoir simien : une hypothèse à explorer

En 1914, Andrew Balfour, se fondant sur des témoignages récoltés à l'occasion de ses déplacements, émet la possibilité que les singes joueraient dans certains lieux le rôle de réservoir du virus amaril (Balfour, 1914). Sur sa route vers les Indes Occidentales, il rencontre Mme Randolph Rust qui a longtemps habité à Trinidad. Elle lui raconte que les vieux Noirs peuvent prédire une épidémie de fièvre jaune sur l'île lorsqu'ils trouvent des singes hurleurs rouges (*Alouatta seniculus*) morts dans les forêts.

Arrivé en Espagne, il recueille les informations du Dr H. L. Clare sur une récente petite épidémie de fièvre jaune qui a eu lieu à Brighton dans le Sud-Ouest de Trinidad. Son origine était un mystère. Il n'était pas question d'une importation du continent ou d'ailleurs. Et il n'y avait pas eu de cas chez les employés de couleurs de la compagnie américaine qui recherchaient du pétrole dans les environs. Les deux premiers hommes atteints travaillaient le jour sur un forage pétrolier situé au bout d'une route récemment tracée sur huit miles en pleine forêt vierge. Les singes hurleurs présents dans cette région ne semblaient pas présenter de signes de la maladie ou de mortalité accrue même s'ils n'ont fait l'objet d'aucune attention particulière. Balfour se rend sur les lieux le 14 février 1914 alors que le dernier cas a eu lieu le 30 décembre 1913. Il y rencontre Georges, officier médical colonial, qui dit avoir trouvé des *Stegomyia fasciata* dans un bungalow près de la route. Malheureusement, Balfour ne parvient pas à réaliser de prélèvements sanguins sur les singes. Toutefois, il est le premier, grâce au recueil de ces témoignages, à suspecter l'implication des singes dans le cycle de la fièvre jaune.



Carte 2: Colombie et ses divisions politiques (Bugher *et al*, 1943). La zone ombrée est représentée sur la carte 3. Echelle 1/800000

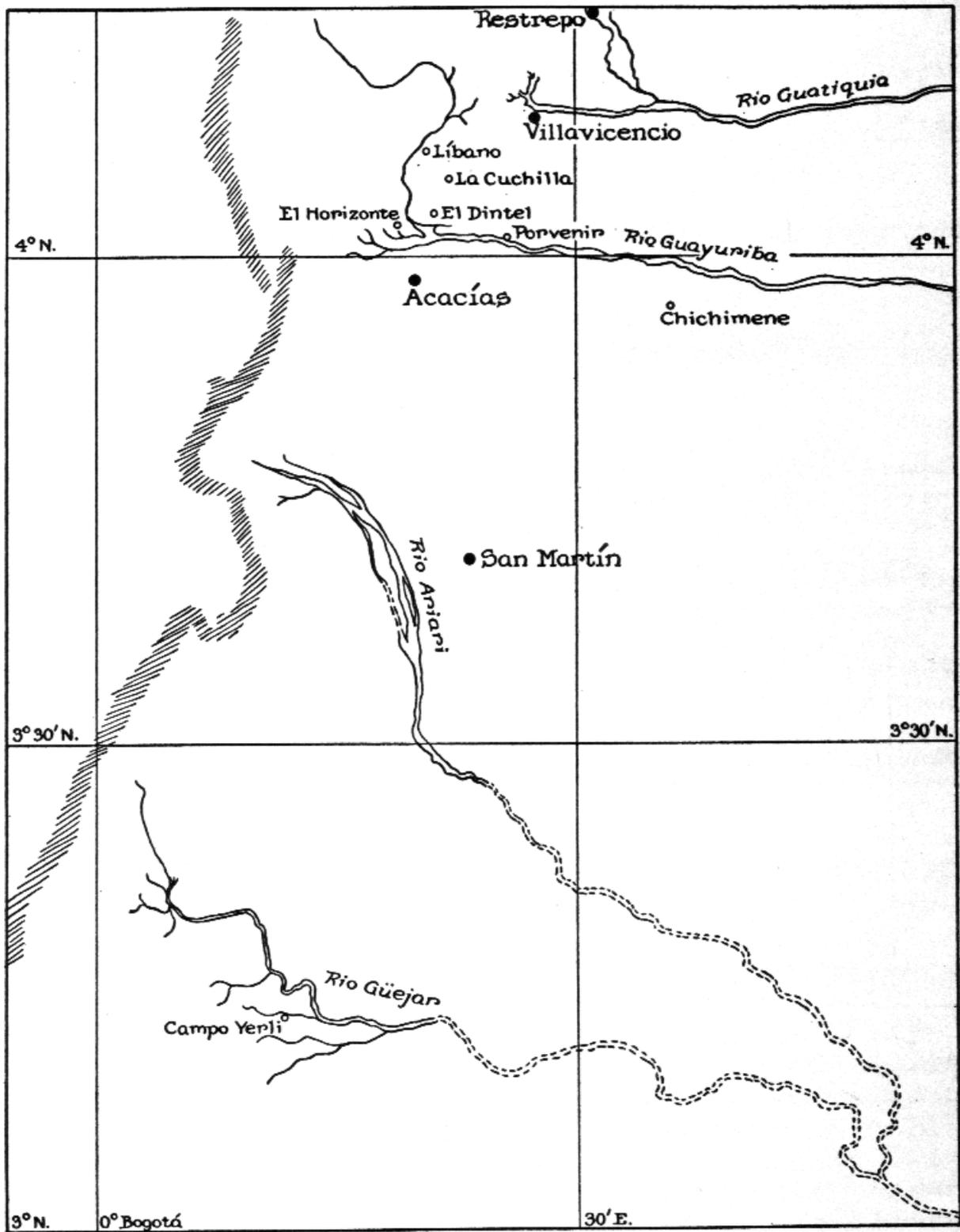
II. 1930-1960 : développement de l'épidémiologie de la fièvre jaune

Les connaissances épidémiologiques à cette époque ne sont que très partielles. Mais grâce au développement de l'expérimentation animale, de nombreuses techniques sont mises au point (tests de neutralisation, isolement du virus, fixation du complément...) permettant des investigations très poussées aussi bien en laboratoire que sur le terrain. Les chercheurs tentent dès lors en Amérique du Sud et en Afrique de mieux cerner le cycle de la fièvre jaune. Ils parviennent ainsi à identifier un cycle sauvage qui semble exister indépendamment des épidémies urbaines. Les études s'orientent alors vers les vecteurs arthropodes et les hôtes vertébrés rencontrés dans le milieu naturel.

A. En Amérique du Sud

La transmission de la fièvre jaune par des moustiques selvatiques est suspectée par Lutz en 1929, mais la preuve formelle qu'une infection humaine puisse naître en l'absence d'*Aedes aegypti* est apportée quelques années plus tard quand Soper et ses collaborateurs étudient une épidémie rurale dans la vallée du Chanaan, Etat d'Espirito Santo. Le virus, isolé chez un homme lors de cette épidémie, se trouve être immunologiquement identique au virus isolé lors d'épidémies urbaines classiques transmises par *Aedes aegypti*. D'autres épidémies rurales sont ensuite étudiées par Burke puis Aragao et le terme de « jungle yellow fever » (que l'on peut traduire par « fièvre jaune de brousse » ou « fièvre jaune selvatique ») apparaît pour distinguer ses caractéristiques épidémiologiques de celles de la fièvre jaune urbaine.

Etant donné qu'il n'existe aucune différence entre le virus d'origine selvatique et celui d'origine urbaine, il n'est pas surprenant que des épidémies urbaines débutent suite à l'introduction du virus selvatique dans des centres urbains où pullulent des *Aedes aegypti*. Ainsi, l'épidémie de fièvre jaune de la ville brésilienne de Senna Madureira, située sur la rivière Iaco dans le bassin amazonien, est incontestablement due à l'introduction d'une souche virale, issue des forêts avoisinantes et transmise par *Aedes aegypti*. De ce fait, les chercheurs postulent à cette époque que, dans le futur, toutes les épidémies urbaines d'origine néotropicales résulteront de l'introduction de souches selvatiques.



Carte 3: région d'étude de la fièvre jaune (Bugher *et al.*, 1943). Les localités, où des malades ont été signalés, sont indiquées sur la carte. Echelle 1/625000

Les investigations menées à travers l'Amérique du Sud dans les années qui suivent vont permettre de vérifier cette découverte mais aussi d'en préciser les acteurs. Le moustique du genre *Haemongus* se révèle ainsi comme le vecteur préférentiel de la fièvre jaune de brousse.

1. Colombie, 1934-1941

En Colombie, de nombreux cas mortels de fièvre jaune sont confirmés par l'examen histopathologique de foies. Des recherches sont alors lancées dans plusieurs localités : San Vicente de Cuhucrí, Muzo, La Macarena, El Horizonte, El Libano, El Porvenir, La Cuchilla, El Dintel, Chichimerre (cartes 2 et 3). Elles ont pour but d'approfondir les connaissances sur le comportement du virus de la fièvre jaune chez les hôtes vertébrés et les vecteurs arthropodes (Bugher *et al*, 1943 ; Boshell-Manrique et Osorno-Mesa, 1943).

a. Historique de la fièvre jaune en Colombie

A Muzo, l'histoire de la fièvre jaune est bien connue. Durant l'épidémie de 1906-1907, Franco, Toro-Villa et Martínez-Santamaria remarquent que la maladie est contractée plutôt dans les forêts qu'aux alentours des habitations et que l'infection apparaît durant les heures les plus éclairées de la journée. Ils anticipent ainsi la reconnaissance de la fièvre jaune de brousse. Plus tard, Kerr et Patino-Camargo concluent que la maladie est endémique à Muzo. La première épidémie reconnue à San Vicente en 1910 est de type urbain dont l'origine, suspectée que bien plus tard, est la forêt avoisinante, comme c'est le cas, à Socorro en 1929. La première épidémie enregistrée dans la région du Llanos a lieu en août 1934 près de Restrepo. En 1935, la maladie apparaît près des villes de Villavicencio et d'Acacias. En 1936, une épidémie rurale éclate à San Vicente et des efforts sont faits pour réduire les indices d'*Aedes aegypti*. Les épidémies se poursuivent à Muzo durant les années 1936, 1937 et même 1938 tandis que dans le reste du pays, la situation se calme. La fièvre jaune disparaît alors en Colombie durant trois ans. Mais les nouveaux cas qui surviennent en 1940 et 1941, attirent à nouveau l'attention sur la fièvre jaune mobilisant ainsi les épidémiologistes.

b. Résultats des investigations de la faune sauvage

Lors de recherches menées à Restrepo, dès novembre 1934, des anticorps circulants anti-amarils sont détectés chez les singes, impliquant donc ces animaux dans le cycle de la maladie. Mais ceci n'explique pas tout sachant que la fièvre jaune existe aussi à Muzo où il n'y a pas de singes. Les programmes mis en place visent alors à expliquer le comportement du virus chez les Vertébrés, en répondant à la question suivante : « quels animaux permettent la multiplication du virus, alors accessible à un vecteur, suite à l'inoculation d'une petite charge virale ? », et à collecter des Arthropodes dans la nature afin de vérifier ou non les nombreuses informations déjà obtenues en laboratoire.

A La Macarena, les études commencent suite à l'apparition d'un cas de fièvre jaune chez un employé de la compagnie pétrolière Shell qui travaillait à l'ouverture d'une piste dans la jungle au Sud de Rio Güejar. Cet homme témoigne que de nombreux moustiques piquaient la journée rendant les conditions de travail très inconfortable. Le camp d'étude installé dans la région prend place sur le bord d'une rivière dans une impressionnante chaîne montagneuse séparée des Cordillères orientales. Les collectes réalisées ici sont pauvres malgré les nombreuses heures qui leur sont consacrées et contrastent avec les témoignages. La quantité de moustiques peut donc changer très rapidement selon certaines conditions ce qui impose aux chercheurs de débiter leurs expériences dans un délai très court après la détection des malades. Aucun virus n'est isolé à partir de ces collectes. Par contre, dix sérums issus de singes tués (*Cebus*, *Callicebus* et *Ateles*) sont fortement positifs et montrent qu'il y a eu là une récente et sévère épizootie chez les singes avec au final l'infection d'un homme.

A El Horizonte, une femme et un garçon meurent de fièvre jaune alors qu'ils travaillaient tous deux dans un champ de canne à sucre contiguë à la forêt. Les captures d'insectes effectuées dans la forêt sont divisées en trois groupes : les Sabethines, les autres moustiques (*Aedes podographicus*, *Aedes dominicii*, *Aedes leucocelaenus*, *Haemongus capricornii*) et les autres insectes. Le virus est alors isolé à partir du deuxième groupe. Les études s'accroissent chez les moustiques et un groupe d'*Haemongus capricornii* donne des résultats favorables suite à l'inoculation de souriceaux, plus sensibles que les souris. Ce moustique semble donc le vecteur de cette épidémie. Les captures de mammifères montrent que l'animal le plus abondant est un opossum, *Didelphis marsupialis* et qu'il donne le plus grand nombre de réactions positives aux tests de protection. Seulement trois singes sont capturés sur cette aire,

dont deux présentent une forte immunité. Il y a donc eu une épizootie chez les marsupiaux et les singes. Toutefois, les expériences ne permettent pas de dire si les *Haemongus* ont reçu le virus des mammifères (en particulier des marsupiaux) ou des cas humains.

Alors que les expériences à El Horizonte, progressent, deux cas de fièvre jaune sont rapportés à Acacias, depuis la partie au-dessus du Rio Guamal. L'hypothèse formulée est que cette épidémie serait une continuation de celle de La Macarena. Les camps d'El Libano et d'El Porvenir sont alors installés. Aucun virus n'est isolé suite aux collectes de moustiques dans les deux camps. Par ailleurs, à El Libano, sur 18 *Didelphis marsupialis*, 7 ont des sérums positifs alors que deux d'entre eux étaient négatifs lors de leur précédente capture, un mois plus tôt. Il y a donc eu une récente infection des marsupiaux mais aussi des capucins. Le virus a progressé jusque dans la partie Nord du Rio Negro mais pour une raison inconnue, il n'a pas continué vers Buenavista.

Le 18 novembre 1940, deux colons tombent malades près du Rio Ocoa. Les recherches commencent le jour même à La Cuchilla. La première observation intéressante est faite par des bûcherons alors que les auteurs notaient une nouvelle fois un faible nombre d'*Haemongus* dans la région. Les bûcherons remarquent que lorsqu'un arbre s'écrase au sol, arrachant les branches des arbres voisins, de nombreux *Haemongus* apparaissent et s'attaquent aux hommes. Ceci explique l'irrégularité des collectes au niveau du sol. A partir de cet instant, les captures se font aussi bien au sommet des arbres qu'au sol et le nombre d'*Haemongus* récupérés augmentent considérablement. Les chercheurs découvrent alors que ces moustiques peuvent survivre à la saison sèche dans cette zone de feuillage. Les tentatives d'isolement du virus à partir d'*Haemongus* par inoculation intra-cérébrale de souris sont un succès et les singes rhésus inoculés par voie sous-cutanée acquièrent une forte protection. Tous les animaux capturés dans cette région sont des marsupiaux parmi lesquels 4 *Didelphis marsupialis* développent des anticorps contre la fièvre jaune. Aucun singe n'est vu à cette époque.

A El Dintel, suite à un nouveau cas, des recherches sur les *Haemongus* se font de la même manière mais aucun virus n'est trouvé. Malgré cela, les démonstrations répétées de la présence du virus de la fièvre jaune chez *Haemongus capricornii* posent ce dernier comme le principal vecteur et réservoir de la maladie.

En juin 1941, un cas mortel survient dans la forêt située entre les rivières Chichimene et Guayuriba. C'est à Chichimene que Bugher, Boshell-Manrique, Roca-Garcia et Osorno-Mesa mettent alors en évidence, pour la première fois, la transmission de la fièvre jaune par des moustiques selvatiques naturellement infectés. En effet, le 5 juillet 1941, ils prouvent la présence du virus amaril chez un groupe de 53 *Haemongus* capturés dans la nature, par les inoculations intra-cérébrales de plusieurs souris et sous-cutanée d'un *Macacus rhesus*. Parmi ces 53 moustiques, 48 sont autorisés à piquer un autre singe rhésus. Entre le 9 août et le 14 juillet cet animal montre une importante circulation virale et meurt le 15 juillet. Après cette série d'expériences, qui confirme le rôle d'*Haemongus capricornii*, des captures de mammifères sont tout de même effectuées. Mais contrairement aux autres zones, la forêt, ici, est riche en singes et pauvres en marsupiaux. Parmi les quatre espèces de singes capturés (*Ateles bartheli*, *Lagothrix lagotricha*, *Cebus fatuellus*, *Saimiri sciureus*), toutes possèdent des individus immuns.

A San Vicente, comme les précédents travaux n'ont porté que sur des moustiques de la famille des Culicidés, d'autres familles de moustiques sont testées. Boshell-Manrique et Osorno-Mesa réalisent pour la première fois qu'il existe en Colombie plusieurs espèces d'*Haemongus*. Par ailleurs, les captures journalières permettent d'obtenir 91 marsupiaux des genres *Metachirus* et *Didelphis* dont 23 donnent des tests de protection positifs. Cette région est en effet plus favorable à la propagation des marsupiaux qu'à celle des singes du fait de la déforestation et des cultures.

Les dernières études sont menées à Muzo. Cette région est composée d'un large et profond canyon traversé par la rivière Minero. Le fond de la vallée est couvert de pâtures et de plantations. Mais il reste une petite forêt primitive sur les bords de la rivière qui joue un rôle très important dans l'épidémiologie de la fièvre jaune puisqu'elle possède de nombreuses ramifications favorisant le contact avec la zone cultivée. Ici aussi, les chercheurs réussissent à isoler le virus chez *Haemongus capricornii* et à trouver des sérums positifs de marsupiaux même si ces derniers sont en faible nombre. Enfin, comme nous l'avons déjà signalé, aucun singe n'est observé dans cette région depuis des années à l'exception d'un petit groupe de singes hiboux (*Aotus laninus*).

c. Discussion

La fièvre jaune en Colombie est avant tout une pathologie des animaux de la jungle. Le virus est transmis d'animaux à animaux par certains moustiques vivants exclusivement dans la forêt. La phase animale est mammalienne et confinée, pour des raisons pratiques, aux marsupiaux et aux singes. La multiplication du virus et sa circulation dans le sang sont transitoires et ne persistent que quelques jours. Les anticorps produits confèrent à l'animal une immunité permanente. Ce dernier ne peut être réinfecté et le virus ne peut pas réapparaître dans la circulation sanguine. Il ne peut donc pas y avoir d'animaux « réservoirs ». Les mouvements ordinaires de ces animaux ne sont, par conséquent, pas sérieusement gênants mais leur migration peut jouer un rôle défini dans l'extension du virus. Les singes peuvent ainsi traverser des régions sans forêts s'ils manquent d'eau ou de nourriture indispensables à la préservation de leur espèce.

Bien que le virus ait été isolé chez *Aedes leucocelaenus*, *Aedes fluivialis* et *Aedes scapularis*, le vecteur essentiel est *Haemongus capricornii*. La transmission du virus et sa persistance dans une aire sont étroitement liées à ses habitudes. Il persiste pendant la saison sèche et les femelles infectées peuvent répandre le virus dès les premières pluies. Le cycle est ainsi rétabli et l'épidémie temporairement suspendue peut reprendre. *Haemongus* est un moustique selvatique mais son aire de vie ne se restreint pas à la forêt. C'est un occupant habituel des plantations de café, où la canopée est maintenue pour faire de l'ombre. Il peut également être le vecteur d'une transmission inter-humaine quand la population est abondante. On parle alors de fièvre jaune rurale.

Enfin, l'étude écologique et épidémiologique du camp de Muzo révèle un fait nouveau dans le comportement des *Haemongus*. Les collectes ont en effet montré que les moustiques infectés proviennent des forêts situées en fond de vallée. Or entre ces forêts et les zones habitées plus haut, il y a 100 à 300 mètres de végétation secondaire, de plantations et de pâtures défavorables aux *Haemongus*. Pourtant les lieux où les malades se sont probablement infectés ne sont pas toujours en contact direct avec la forêt. Ceci suggère une dispersion, à certaines heures et sous certaines conditions, peut-être accidentelle, de moustiques vers des parties plus hautes de la vallée. Deux observations confortent cette hypothèse. La première observation est le phototropisme marqué des *Haemongus*. Ce phénomène explique les mouvements des moustiques vers les espaces ouverts et où les arbres sont abattus.

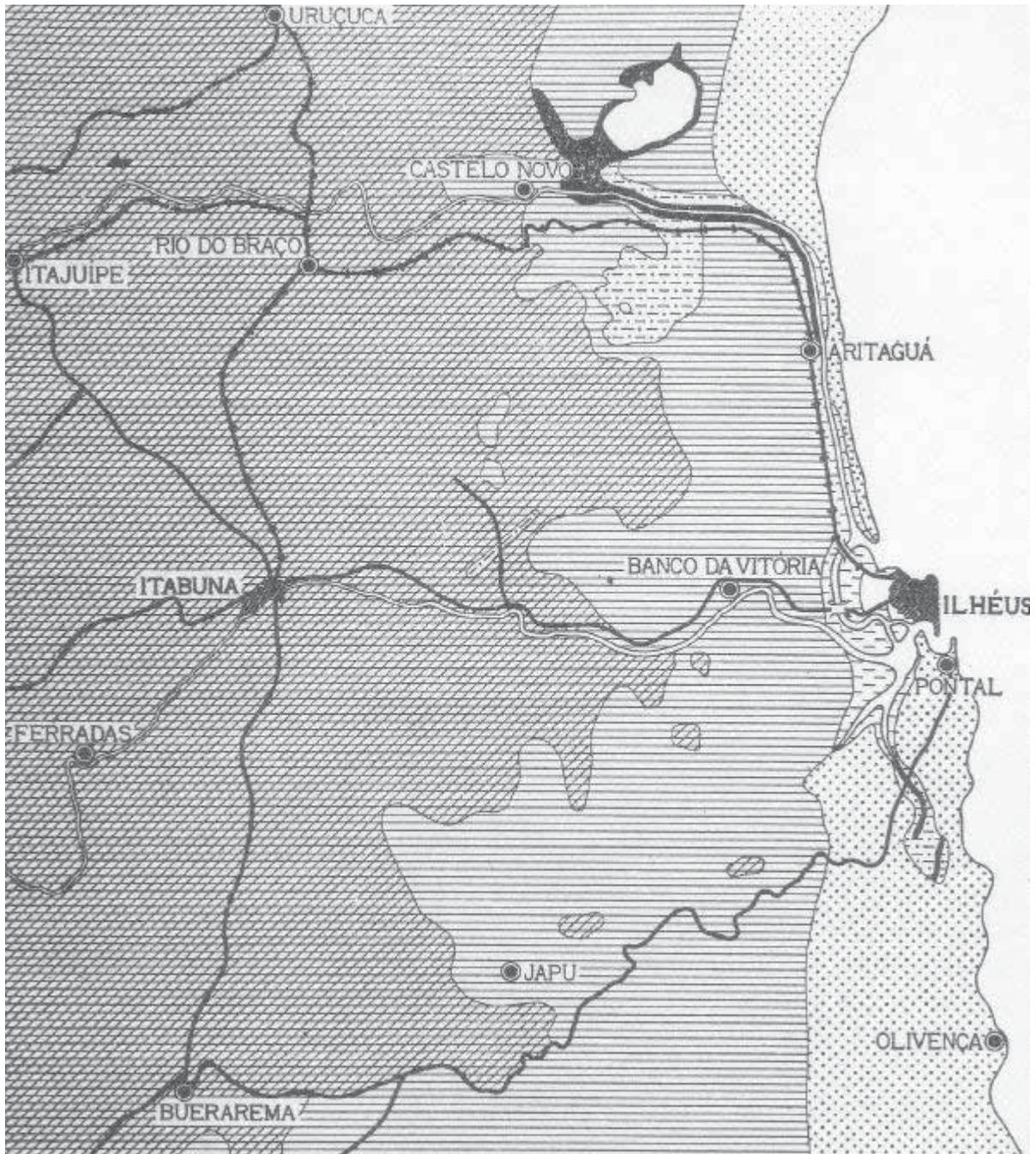


Carte 4: localisation de l'aire d'étude près d'Ilhéus (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946). Echelle 1/2500000

Les *Haemongus* ont ainsi tendance à voler de l'ombre vers la lumière dans le but de se gorger. *Aedes aegypti* a un comportement diamétralement opposé puisqu'il fuit la lumière et que durant les campagnes anti-moustiques, il faut le chercher dans les coins les plus obscurs de la maison. Notons que ce phototropisme ne serait pas dû à l'attraction de la lumière mais plutôt à l'aversion de l'obscurité et à la nécessité de trouver des conditions plus favorables, notamment en matière de température et d'humidité. La deuxième observation est la poursuite des appâts vivants par les *Haemongus* à la recherche de sang. Cette poursuite peut se faire sur de longues distances, depuis la forêt, tant que les conditions de terrain et de végétation ne sont pas trop défavorables. Les chercheurs ont ainsi réussi à être suivis par des *Haemongus* sur environ 300 mètres. Ce phénomène éclaire ainsi l'origine de l'infection de certains individus, en particulier les femmes et les enfants qui n'avaient pas été en contact direct avec la forêt, les jours précédents la maladie.

2. Brésil, 1934-1946

Malgré l'éradication d'*Aedes aegypti* sur une grande partie du pays, le service de viscérotomie brésilien dénombre, de janvier 1932 à juin 1945, 1258 prélèvements de foie positifs à la fièvre jaune (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946). Seuls 78 de ces prélèvements proviennent de localités où *Aedes aegypti* est toujours présent. Ces résultats, couplés aux surveillances sérologiques, impliquent que la fièvre jaune de brousse existe sous une forme endémique dans les zones de forêts denses de la vallée amazonienne et dans le Sud de Bahia. La fièvre jaune selvatique est donc présente dans le Sud et dans les parties subtropicales du Brésil sous forme d'épidémies périodiques, tandis qu'elle est endémique au Nord, dans les forêts humides tropicales. La survenue d'infections humaines, dans la zone épidémique, a une distribution saisonnière, exclusivement limitée à la saison chaude et pluvieuse, de novembre à mai alors que, dans la zone endémique, les infections s'étalent sur toute l'année. Les vagues épidémiques, dans le Sud du Brésil, sont responsables de la grande majorité des cas humains, connus depuis les dix dernières années, mais leur manière de se répandre reste un mystère. Une meilleure connaissance de la propagation et de la persistance du virus, dans les régions endémiques du Nord, à l'origine de la dispersion virale, permettrait d'élucider la cause de ces épidémies récurrentes. Dans ces circonstances, Taylor et ses collaborateurs délimitent une zone d'étude (carte 4) pour rendre compte de l'épidémiologie des infections humaines, et des populations d'hôtes vertébrés et de vecteurs arthropodes.



Carte 5: principaux types de végétation dans l'aire d'étude (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946).

Echelle 1/250000



Mangrove

« Aningal », groupe de plantes aquatiques communes dans le bassin amazonien

« Olandial », végétation marécageuse

végétation xérophile (qui peut vivre dans des lieux secs)

« Mata », forêt et pousses secondaires

« Cacual », forêt ombrageant les plantations de cacao

Cette zone d'étude se situe près d'Ilhéus, où des cas de fièvre jaune rurale ont été reconnus en l'absence d'*Aedes aegypti* au cours de la dernière décennie. Ceci, associé au fait que de forts taux immunitaires anti-amarils ont été trouvés chez les familles et les voisins des défunts, justifie l'installation de Taylor et de son équipe dans cette région endémique.

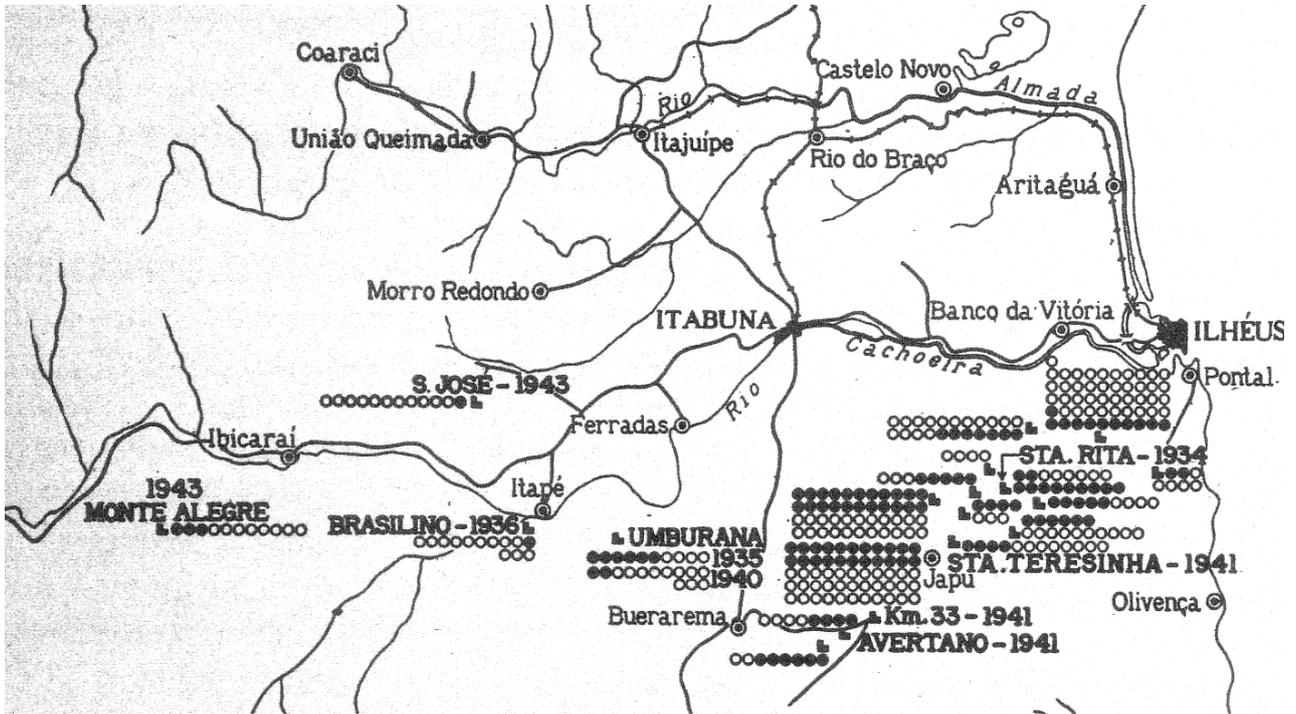
a. Description de la région

Ilhéus se situe sur la côte atlantique de l'Etat de Bahia. La seule route utilisable par les automobiles s'étend vers l'ouest et traverse Itabuna. Autrement, les voyages et les transports de produits agricoles se font en canoë sur les cours d'eau, ou à pied ou à dos de mule sur des routes très sales ou même de simples pistes. Le climat, tropical humide, varie avec la distance de la mer. La température moyenne est légèrement supérieure à 22°C. Les précipitations annuelles excèdent habituellement les 1900 mm (2115,5 mm durant la période d'étude). Elles sont plus abondantes de mars à juillet et de novembre à décembre. La végétation change en fonction de la nature du sol, des précipitations et de la distance depuis la côte (carte 5). Le type le plus intéressant est une large bande de forêt humide, avec une canopée très dense, située entre la côte et le plateau central plus élevé. Cette végétation et les conditions climatiques qui l'accompagnent se rencontrent aussi dans certaines zones du bassin amazonien. Ils constituent un environnement particulièrement adapté au virus de la fièvre jaune.

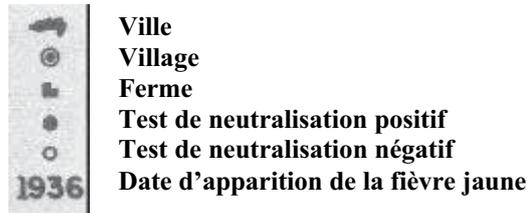
La population étudiée, est estimée à 31000 habitants regroupés dans des villages. L'économie locale est surtout axée sur l'exportation de cacao et dans une moindre mesure sur le commerce des noix de coco, du tapioca, des noix de kola, des fibres de piassava et du caoutchouc, stimulé par la guerre.

b. Epidémiologie des infections humaines

Taylor et José Fonseca Da Cunha commencent leur étude par une surveillance de la population humaine dans l'espoir de préciser le milieu de vie et les habitudes des personnes qui ont été infectées et celles qui sont exemptes de fièvre jaune (carte 6). Le contact avec la forêt, en particulier de type ancien, apparaît comme le facteur dominant favorisant l'infection. Les autres facteurs (occupations, milieu de vie, voyages à pied, âge, sexe) sont secondaires et existent uniquement de part leur relation avec la forêt. Ils observent que la forme selvatique affecte préférentiellement les hommes de plus de quinze ans ce qui contraste radicalement avec le profil des épidémies urbaines.



Carte 6: cas de fièvre jaune diagnostiqués à partir de prélèvements hépatiques et résultats de l'enquête sérologique réalisée sur la population humaine associée (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946). Chaque rond correspond à la pratique d'un test de neutralisation. Le résultat du test est donné par la couleur du rond. Echelle 1/500000

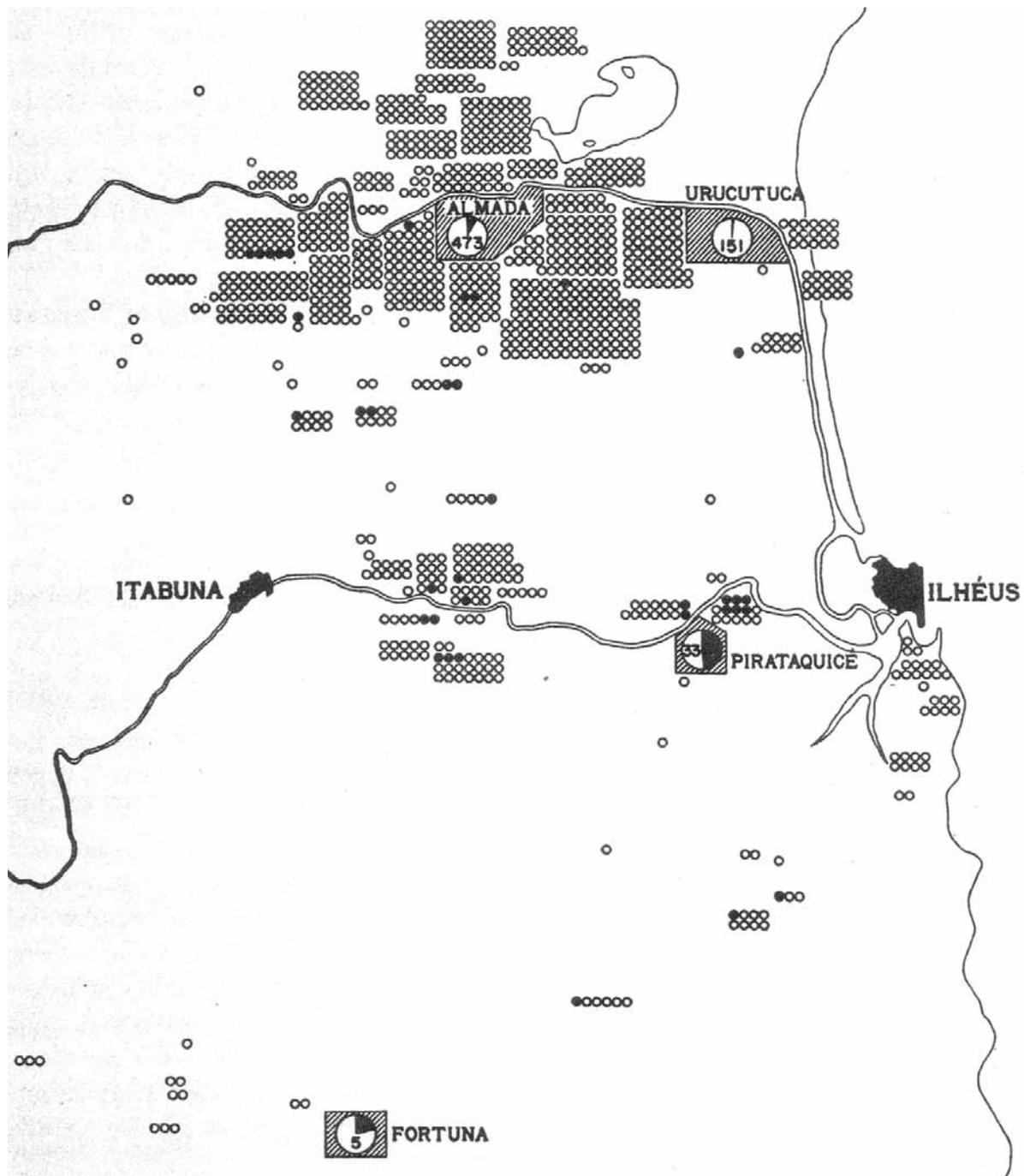


Cette sélection s'explique par le contact fréquent et prolongé qu'entretient cette population masculine avec la forêt, par conséquent avec le vecteur. L'absence de taux immunologiques élevés chez les femmes et les enfants notamment, confirme que le vecteur n'entre ni ne reste dans le voisinage immédiat des habitations. Ceci n'empêche pas qu'une infection humaine puisse apparaître dans cet environnement, puisque des vecteurs connus de fièvre jaune y sont capturés, même si cela reste rare.

Les précédentes enquêtes de fièvre jaune de brousse au Brésil avaient été réalisées dans des zones où la maladie était transitoire c'est-à-dire épidémique. L'étude des cas humains avait révélé que presque invariablement, la personne infectée avait été en contact avec la forêt, cinq ou six jours précédents l'apparition des symptômes. Burke avait trouvé que les taux immunitaires chez les citadins étaient très inférieurs à ceux des personnes vivant près des champs et de la jungle. L'étude de Taylor et de José Fonseca Da Cunha, réalisée dans une région où la maladie est endémique, confirme les précédentes observations : le contact avec la forêt est un fait frappant associé à l'infection.

c. Enquête sur les hôtes vertébrés et les vecteurs arthropodes

Pour cette étude, de nombreux animaux sont capturés, principalement dans quatre stations (Fortuna, Pirataquice, Urucutuca et Almada) ainsi que des singes dans diverses autres localités, par des trappeurs locaux (Laemmert *et al*, 1946). Le choix des stations s'est fait selon plusieurs critères (en premier lieu, l'existence d'un cas mortel) ou selon les résultats des surveillances sérologiques. Taylor et ses collaborateurs désiraient aussi étudier et comparer différents environnements écologiques. Enfin, les stations devaient être localisées sur des sites permettant des transports réguliers de matériels collectés vers le laboratoire situé à Pontal et ceci dans de brefs délais. Les stations de Fortuna et de Pirataquice abritent une végétation de type forêt primaire. La station d'Urucutuca est choisie pour sa localisation en zone marécageuse, couverte d'eau lors de la saison des pluies, caractérisée par une végétation basse et aquatique. Enfin, le choix de la station d'Almada fait suite à l'isolement du virus chez un marmouset. Cette région, caractérisée par une monoculture de cacao, comprend des forêts au sommet des collines, le long des cours d'eau, dans les marais ou dans les endroits constamment ou périodiquement inondés. En raison de la culture intense de cacao, la population est plus dense qu'autour des autres stations.



Carte 7: lieux de captures des marmousets (*Callithrix penicillata*) et résultats des tests de neutralisation (Taylor et José Fonseca da Cunha, 1946). Chaque rond correspond à la pratique d'un test de neutralisation sur un singe. Le résultat du test est donné par la couleur du rond. Echelle 1/250000

- Positif
- Négatif
- 
 Station de collecte : le cercle indique le pourcentage d'animaux positifs et le nombre d'animaux testés

La capture des mammifères dans chaque station nécessite de tracer des pistes à travers la forêt et de placer des pièges de part et d'autre, tous les 20 à 30 mètres. La plupart de ces pièges sont installés à même le sol, sur des troncs ou sur des lianes à 1 ou 2 mètres de hauteur mais quelques uns sont aussi disposés sur des plate-formes à plus de 10 mètres. Du maïs et des bananes sont utilisés comme appâts. Les pièges sont visités chaque matin et les animaux sont envoyés au laboratoire pour divers examens, à savoir, mesures, pesée, identification, prélèvements sanguins, récolte des ectoparasites.

La collecte des moustiques se fait au sol et dans les arbres à des hauteurs de 10 et 20 mètres. Les arbres sélectionnés sont ceux situés le long des pistes et paraissent les mieux adaptés à la collecte des *Haemogysus*. La plupart des captures sont faites à la main, avec des hommes pour appât. Une attention particulière est prise pour attraper le moustique dès qu'il se pose et avant qu'il ait eût le temps de piquer. Tous les moustiques gorgés de sang sont exclus au laboratoire afin d'éviter une neutralisation du virus sachant que les hommes travaillant à ces captures sont tous vaccinés.

Au total, 5322 mammifères sont capturés dont 2300 rongeurs, 1851 primates, 1041 marsupiaux, 81 chiroptères, 28 carnivores, 21 édentés et 1 artiodactyle. Parmi les primates, la majorité sont des marmousets de l'espèce *Callithrix penicillata*, les autres espèces étant *Leontocebus chrysomelas*, *Alouatta guariba*, *Cebus xanthosternus* et *Callicebus gigot*. Ils ont pour la plupart été capturés dans des plantations de cacao et dans des jeunes forêts d'extension limitée. En effet, les marmousets, habitant en bordure de forêt, entrent dans les bosquets de cacao pour se nourrir dès l'aube où ils sont attrapés plus facilement que dans la forêt. Les tests de neutralisation effectués montrent une large distribution de marmousets immuns sur l'aire d'étude avec une moyenne de positivité égale à 5,8% (99 sur 1694). Dans la station de Pirataquice, les pourcentages d'animaux positifs apparaissent comme les plus importants (48,5%) et dans les forêts anciennes, les taux immunitaires sont les plus élevés (23,1%) (carte 7). Des tests de fixation du complément sont aussi réalisés sur les animaux qui ont réagi aux tests de neutralisation. Quatre marmousets sur vingt-quatre fixent ainsi le complément en présence d'antigènes de fièvre jaune. Enfin, le virus est isolé sur quatre marmousets rapidement morts après leur arrivée au laboratoire de Pontal. Concernant les autres tests de neutralisation, 449 (soit 25%) rongeurs, 19 (soit 2,6%) marsupiaux, un édenté (*Dacipus novemcinctus*) et un chiroptère (*Glossophaga soricina*) réagissent positivement. Des oiseaux sont également capturés et testés mais tous les résultats sont négatifs.

La collecte des Arthropodes se limite aux ectoparasites et aux moustiques. Les ectoparasites appartiennent aux familles des *Pulicidae*, *Ixodidae* et *Laelaptidae*. Ils sont trouvés en grande abondance sur des rongeurs mais Laemmert, De Castro Ferreira et Taylor ne parviennent pas à en isoler le virus de la fièvre jaune. Concernant les moustiques, les auteurs établissent la prévalence relative de chaque espèce en fonction des différents types de végétation et de la hauteur des collectes sur la base de 87 583 insectes récupérés durant 4717 heures. Le nombre total de moustiques collectés est le plus élevé dans les jeunes forêts et le plus bas dans les forêts marécageuses. Le genre *Haemongus* est le plus fréquemment identifié. Il est collecté le plus souvent dans les forêts anciennes à des niveaux élevés de végétation. De plus, il se trouve en même nombre dans les cultures de cacao et dans les jeunes forêts avoisinantes. *Haemongus*, présent toute l'année, se nourrit exclusivement le jour et les plus importantes collectes ont été faites entre 9h00 et 14h00, quelque soit le type de végétation. Le virus de la fièvre jaune n'est isolé qu'à une occasion, suite à l'injection d'une suspension d'*Haemongus* collectés à la station d'Almada. Cet isolement est réussi en même temps que la découverte du virus chez des marmousets. C'est pourquoi, nous allons développer les différents aspects de ces événements qui ont eu lieu à cette station.

d. L'épisode d'Almada

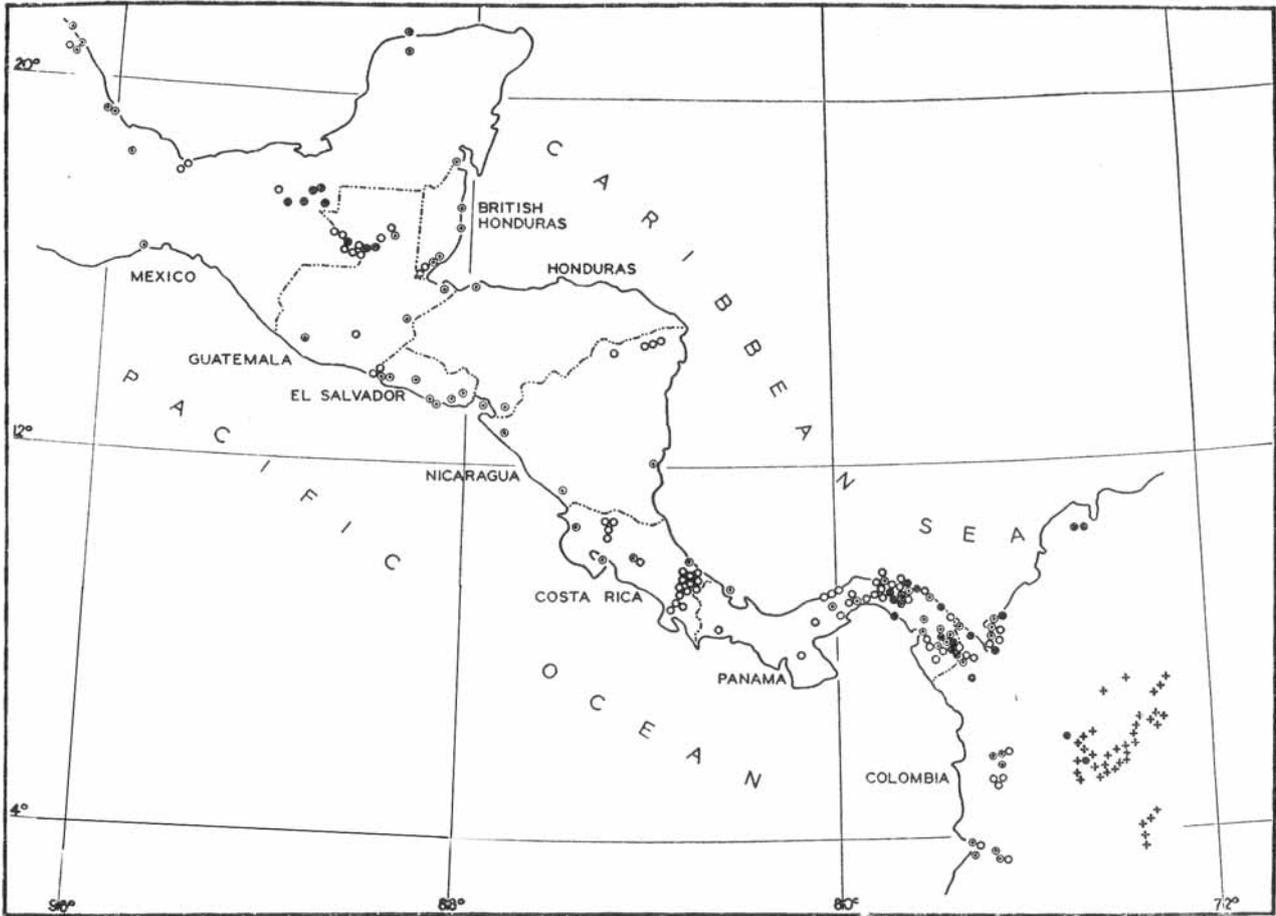
Le 7 juin 1944, un marmouset est capturé dans une forêt jeune et envoyé le lendemain au laboratoire, où il tombe malade dès son arrivée. Le singe meurt quatre heures après la prise de sang. L'autopsie pratiquée suggère une infection au virus amaril. Une suspension de tissus hépatique est inoculée par voie intra-cérébrale à six souris. L'une devient malade le neuvième jour et des passages successifs, d'une suspension de cerveau prélevé sur la souris, révèle la présence du virus. Suite à l'intensification des captures dans cette localité, le virus est obtenu à partir d'*Haemongus* collectés soit dans une petite forêt où le virus a été isolé sur le marmouset décédé soit dans une forêt plus grande distante de 1,5 km. La distinction, quant à l'origine des moustiques, n'est pas possible car les collectes de ces deux forêts ont été inoculées aux mêmes singes. Le 7 août, le virus est à nouveau isolé sur un marmouset capturé à 3 km du premier, dans un bosquet de cacao, à 30 mètres d'une habitation. Les 10 et 13 août, deux marmousets porteurs du virus sont capturés à 100 mètres l'un de l'autre sur un site équidistant des lieux où les deux premiers singes ont été récupérés.

Une surveillance sérologique accrue montre une augmentation des taux chez les marmousets après juillet. Parallèlement, une enquête menée chez les habitants de la région ne met en évidence aucune suspicion de fièvre jaune mais la plupart de ces personnes se révèlent être vaccinés contre la maladie. Toutefois, six personnes ayant échappé à la vaccination sont testés après l'isolement du virus chez les marmousets. Parmi ces individus, seul un garçon a acquis une immunité anti-amarile. Ce dernier visitait fréquemment l'endroit où les singes positifs ont été capturés. Enfin, les taux immunitaires trouvés chez les gens du voisinage, après l'épisode épizootique chez les marmousets, se sont révélés supérieurs par rapport à ceux trouvés avant l'épizootie.

e. Discussion

On peut dire que le cycle incriminant le marmouset *Callithrix penicillata* comme hôte vertébré et *Haemongus spegazzini* comme vecteur est complet. En effet, le virus a été trouvé chez chacun d'eux dans la nature, leur aptitude à servir respectivement d'hôte et de vecteur a été démontrée en laboratoire et il existe une relation entre l'immunité des marmousets, la prévalence de l'infection chez les *Haemongus* et l'immunité de la population humaine associée. Certaines circonstances confirment d'ailleurs ce concept. Les *Haemongus* sont trouvés à des niveaux de végétation supérieurs dans des forêts primaires et se nourrissent aux heures les plus chaudes et les plus ensoleillées de la journée. Les marmousets sont de même des occupants des plus hauts feuillages de la forêt. Ces derniers sont plus actifs à l'aube et tard le soir et ils ont l'habitude de rester sur les hautes branches des arbres, durant la journée. Ceci fait des marmousets des proies faciles pour les *Haemongus* qui sont, en plein jour, activement à la recherche de repas sanguins. « La mise en scène de ce drame qu'est la fièvre jaune de brousse, dans la mesure où les marmousets et les *Haemongus* sont concernés, a essentiellement lieu dans la canopée de la forêt et l'infection humaine ou d'autres animaux terrestres est accidentelle et fortuite » (Laemmert *et al*, 1946).

Si le virus se maintient ainsi sur de longues périodes dans des aires restreintes, il est raisonnable de suspecter un portage chez les Vertébrés ou un cycle indépendant chez les Arthropodes. D'après cette étude, il apparaît que le virus, même dans des régions dites endémiques, a l'habitude de migrer et de changer de localisation probablement par un procédé d'extension directe. C'est pourquoi, les auteurs postulent que le virus est maintenu, et par conséquent endémique, dans certains types de forêts tropicales pluvieuses par le biais d'épidémies errantes ou mieux d'épizooties.



Carte 8: distribution de la fièvre jaune en Amérique centrale (Kumm et Crawford, 1943). Echelle 1/1500000

- localités où les tests de séro-protection sont tous négatifs
- ⊙ localités où certains tests de séro-protection sont positifs mais uniquement chez des adultes nés avant 1925
- localités où des tests de séro-protection sont positifs chez des adultes nés depuis 1925
- + localités où la fièvre jaune est présente depuis 1925

Ainsi, l'épizootie rencontrée par hasard à Almada représente probablement une excursion du virus hors de son environnement plus permanent, les forêts anciennes et extensives. Mais le fait que ces épidémies apparaissent et disparaissent n'est pas en faveur d'un réservoir porteur du virus de la fièvre jaune. Ceci impliquerait que les hôtes vertébrés transitoires ne soient pas trop rapidement remplacés comme c'est le cas pour les rongeurs et les marsupiaux. Or une longue période est nécessaire aux primates pour reconstituer une population non immunisée.

3. Amérique centrale, Mexique, Panama, 1948-1956

Depuis des siècles, cet isthme étroit et tortueux, reliant l'Amérique du Nord et l'Amérique du sud, est un des réservoirs permanents de fièvre jaune d'où elle a envahi d'autres pays (Kumm et Crawford, 1943). Après la campagne initiée par Gorgas au début du XX^e siècle contre *Aedes aegypti*, la fièvre jaune urbaine disparaît à Panama. Au Mexique, le dernier cas connu survient à Panuco, Veracruz, en 1923 puis jusqu'en 1948, on observe aucun cas sur l'isthme. Toutefois, la forme de brousse peut être à l'origine de nouvelles épidémies urbaines et la détermination des foyers potentiels dans les forêts d'Amérique centrale, du Mexique et de Panama reste essentielle. Ainsi, en 1943, l'analyse de 4047 prélèvements sanguins issus de 7 pays permet à Kumm et Crawford de définir la distribution de ces foyers dans la région (carte 8).

Durant les mois de novembre et de décembre 1948, quelques cas mortels de fièvre jaune réapparaissent chez des bûcherons et des chasseurs dans l'aire de Cerro Azul, 20 miles à l'Est de Panama. De 1948 à 1956, on note plusieurs épidémies chez les hommes et chez les singes au Panama, au Costa Rica, au Nicaragua, en Honduras et au Guatemala. L'activité virale de ces épidémies prend la forme d'une vague se déplaçant doucement vers l'ouest et le nord depuis le canal de Panama en passant par les forêts tropicales d'Amérique centrale, laissant derrière elle des centaines de morts et réduisant considérablement la population de singes hurleurs (*Alouatta*). A cette occasion, Clark lance une surveillance générale sur les animaux de la forêt. Il trouve des proportions élevées de prélèvements sanguins positifs. De Rodaniche poursuit le travail de Clark entre 1952 et 1956. Au total, 395 primates dont 197 ouistitis écureuils, 100 singes araignées, 47 singes nocturnes, 24 singes à face blanche et 27 singes hurleurs sont capturés dans le secteur de Bayano-Chepo-Pacora (De Rodaniche, 1957). Les fortes réactions positives trouvées à maintes reprises chez les jeunes singes indiquent que cette région constitue un important centre enzootique.

En septembre 1956, les signes d'une deuxième vague de fièvre jaune sont détectés suite à l'isolement du virus chez un groupe d'*Haemongus lucifer* collectés dans les forêts de Mandiga au Panama, 10 miles au Nord de Cerro Azul (Galindo et Srihongse, 1967). Cette découverte est suivie, quelques semaines plus tard, d'un cas humain mortel et de l'isolement du virus chez des moustiques capturés à Cerro Azul. Contrairement à la vague de 1948, le virus ne parvient pas à traverser le canal vers l'ouest de Panama et son activité cesse à l'Est avec l'arrivée de la saison des pluies.

De 1957 à 1965, Galindo et Srihongse organisent alors une étroite surveillance pour dépister tout signe de reprise d'activité du virus dans l'Est de Panama. On tente notamment d'isoler le virus amaril à partir des moustiques selvatiques et diurnes considérés comme les vecteurs potentiels et on recherche des anticorps chez la population simienne. Tous les singes sont reconnus capables d'être infectés par le virus. Mais le niveau de virémie et la résistance à l'infection varient chez les cinq genres de singes rencontrés dans l'Est de Panama (*Ateles*, *Alouatta*, *Cebus*, *Saguinus* et *Aotes*). Les singes araignées (*Ateles*) et les capucins (*Cebus*) sont particulièrement résistants puisqu'ils présentent très peu voire aucun symptôme malgré des titres viraux sanguins élevés surtout pour les singes araignées. Les singes hurleurs (*Alouatta*), les ouistitis (*Saguinus*) et les singes nocturnes (*Aotes*) sont par contre décimés par la maladie avec des taux viraux importants. Toutefois les singes nocturnes se cachent la journée dans les trous des arbres au moment où les moustiques sont les plus actifs si bien que peu d'entre eux sont susceptibles d'être infectés. D'après ce constat, l'observation périodique de la densité des différentes populations simiennes, habitant une forêt donnée, peut prouver la présence de fièvre jaune dans un passé immédiat. La validité de cette théorie est démontrée sur l'île de Barro Colorado après le passage d'une vague de fièvre jaune en 1949. Ainsi après le passage du virus dans une forêt, les singes hurleurs et les ouistitis se raréfient tandis qu'un petit nombre, notamment les jeunes, présente des anticorps contre la fièvre jaune. Quant aux singes araignées et aux capucins, leur nombre varie peu et le pourcentage de singes araignées présentant des anticorps est supérieur à celui des capucins.

Galindo et Srihongse vont ainsi vérifier cette théorie lors de leurs expéditions. Une première expédition de chasse aux singes est organisée, en 1965, dans la province du Darien méridional. Les singes hurleurs y sont exceptionnellement rares. Soixante sérums prélevés chez trois espèces sont examinés par les épreuves d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation du complément et de séroneutralisation. Douze d'entre eux (20%) donnent une réaction positive avec le virus amaril dont onze prélevés chez des singes araignées où le taux de positivité atteint 45%. Trois échantillons positifs proviennent de jeunes singes âgés de moins de deux ans, ce qui semble démontrer qu'une épidémie de fièvre jaune de brousse a sévi dans la région entre 1963 et l'été 1965.

Au cours d'une deuxième expédition, dans une région voisine, ils notent une absence inhabituelle de singes hurleurs et de ouistitis. 19% des soixante dix sept sérums examinés et 24% des sérums prélevés chez des singes araignées renferment des anticorps anti-amarils. Deux sérums de singes âgés de moins de trois ans donnent une réaction positive, ce qui suggère également l'existence d'une épizootie récente de fièvre jaune selvatique dans la région. A l'occasion de deux enquêtes menées dans d'autres endroits du Panama, aucune mortalité anormale n'est constatée parmi les singes hurleurs.

Selon les chercheurs, ces résultats démontrent donc l'activité récente du virus amaril dans la province du Darien méridional, les provinces du Darien septentrional et du Panama oriental étant épargnées. Le fait que la région atteinte ait souffert d'une extrême sécheresse en 1965 a probablement entravé la transmission de l'infection. Si le virus avait survécu, on aurait pu assister durant la saison des pluies, à une extension des foyers actuellement limités et à des épizooties, dans la zone avoisinant le canal de Panama. Les conséquences auraient alors pu être désastreuses pour la population humaine dense et non-immune qui y vivait à l'époque.

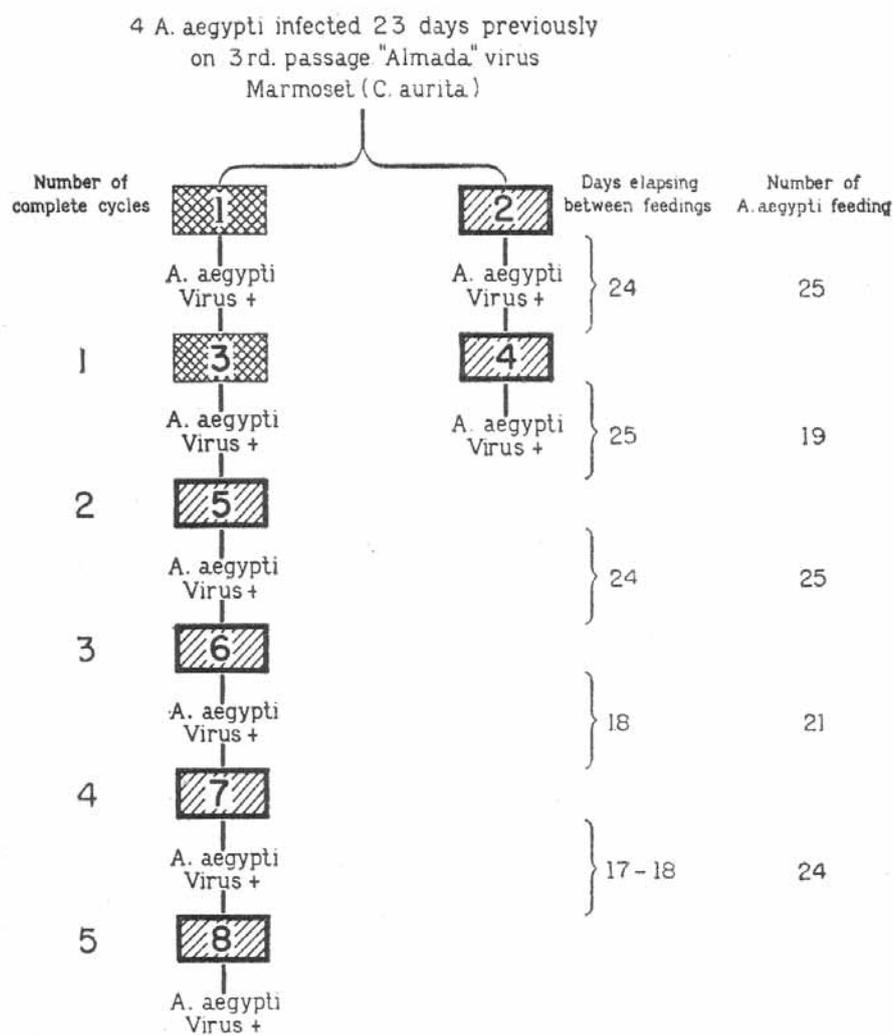


Figure 1: cycles expérimentaux complétés entre *Callithrix penicillata* et *Aedes aegypti*. Les cycles sont initiés par des *Aedes aegypti* infectés sur des *Callithrix aurita* ayant reçu par voie sous-cutanée une suspension de foie prélevé sur un *Callithrix penicillata* après un deuxième passage viral. Ces moustiques ont été conservés en incubation 24 jours. Les moustiques utilisés pour les autres passages sont sains. La première colonne de chiffres indique l'intervalle de temps entre les repas infectants, la deuxième colonne, le nombre de moustiques participant au repas (Waddel et Taylor, 1945).

-  Ouisstis toujours vivants et immunisés après la circulation du virus
-  Ouisstis morts après la circulation du virus

4. Bilan sur les hôtes vertébrés d'Amérique du Sud

Les expériences menées sur les Vertébrés d'Amérique du Sud, soit par inoculation de doses croissantes de virus soit par simples piqûres de moustiques, ont permis d'évaluer leur susceptibilité par la présence ou la quantité de virus circulant et le développement par la suite d'une immunité spécifique. Grâce à ces études, associées aux recherches d'anticorps chez des animaux capturés, il est possible de constituer trois groupes de Vertébrés.

a. Animaux susceptibles

Suite à une inoculation dermique, le virus se multiplie rapidement et circule pendant quelques jours, le plus souvent à de fortes concentrations, suivis d'une solide immunité chez les survivants. Ce groupe inclus probablement tous les primates d'Amérique du Sud. La seule exception est une espèce colombienne de capucins que Bates et Roca-Garcia ont eu des difficultés à infecter. Des auteurs ont de plus réussi des passages cycliques et continus par l'intermédiaire de moustiques chez des *Saimiri*, des *Aotus*, des *Callithrix aurita*, des *Cebus versutus*, des *Callithrix penicillata* et des *Leontocebus chrysomelas*. Ainsi Waddel et Taylor réalisent neuf passages avec *Callithrix aurita* et *Aedes aegypti*, cinq avec *Cebus versutus* et le même vecteur (Waddel et Taylor, 1944). Suite à ces expériences, ils suspectent davantage dans le rôle du réservoir, le moustique, qui reste infecté toute sa vie, aux singes, chez qui le virus ne circule que quelques jours, confirmant ainsi les travaux de Bugher et Boshell en Colombie. De même, ils complètent cinq passages entre deux espèces de singes, *Callithrix penicillata* (fig. 1) et *Leontocebus chrysomelas*, et *Aedes aegypti* (Waddel et Taylor, 1945). Bates et Roca-garcia notent, eux, que ces cycles recréés en laboratoire se maintiennent beaucoup plus facilement avec des primates (quatorze cycles obtenus sur l'année avec des *Saimiri*, des ouroucoulis et des ouistitis par l'intermédiaire d'*Haemongus capricornii*) qu'avec des marsupiaux (Bates et Roca-Garcia, 1946). Ils échouent toutefois avec des singes veufs (*Callicebus*) et des capucins locaux (*Cebus fatuellus*).

Par ailleurs, des singes immuns ont été capturés à plusieurs reprises dans des zones forestières où la fièvre jaune est endémique et suite à des épidémies. Le virus amaril est même isolé à partir de ouistitis à quatre occasions. A une de ces occasions, Laemmert et De Castro Ferreira remarquent que tous les ouistitis infectés ont été capturés dans une zone restreinte et sur une courte période (entre le 7 juin et le 13 août 1944) alors que la surveillance dans cette région

s'est déroulée sur toute l'année, ce qui indique le passage d'une vague épizootique (Laemmert et De Castro Ferreira, 1945).

b. Animaux non susceptibles

Ce groupe inclus certaines familles d'oiseaux, les carnivores, les chiroptères, les artiodactyles et probablement la plupart des rongeurs (Laemmert *et al*, 1946). De l'ordre des chiroptères, seules des chauves souris se nourrissant de fruits et d'insectes ont été testées et ont montré une résistance à l'infection. Les carnivores sont résistants sauf quand le virus est inoculé par voie intra-cérébrale. A tous ces résultats négatifs, la seule exception est rapportée par Monteiro qui a trouvé le virus chez un chien et un chat, respectivement trois et douze jours après inoculation. Les artiodactyles ont été peu étudiés étant donné qu'ils sont rares dans les forêts brésiliennes. En Colombie, où les pécaris sont en grand nombre, deux *Tagassu tajacu* sur quatre ont montré de faibles taux viraux. Un daim, *Mazama sp.*, a aussi été testé mais sans succès.

c. Animaux pour lesquels les connaissances sont incomplètes ou non concluantes

Ce groupe inclus certains voire tous les marsupiaux, les édentés, peut-être quelques rongeurs et certaines familles d'oiseaux selvatiques. Chez ces animaux, le virus peut se multiplier, circuler à des taux faibles à modérés et permettre le développement d'une immunité spécifique. De plus, l'interprétation des réactions immunes chez certains de ces animaux est confuse à cause des réactions croisées existantes avec d'autres virus du groupe B (Laemmert, 1944 ; Laemmert *et al*, 1946). A cette époque, la classification des arbovirus se base sur le mode de transmission et sur les caractères physico-chimiques des virus. Elle comprend deux groupes : le groupe A (O'nyong-nyong, Chikunginga, ...) et le groupe B (Fièvre jaune, Zika, West-Nile, ...).

De nombreuses études ont porté sur les marsupiaux mais les résultats n'étaient pas toujours convaincants et parfois même contradictoires. Par exemple, Bugher et ses collaborateurs ont montré une circulation virale chez six *Didelphis marsupialis*, suite à l'inoculation sous-cutanée d'une faible dose de virus, tandis que Laemmert n'a réussi à infecter aucun *Didelphis marsupialis* avec des doses très supérieures. Cependant, Bugher a trouvé des spécimens dans des forêts où la fièvre jaune était endémique qui ont réagi aux tests de neutralisation. Il en a

déduit que cette espèce devait être impliquée dans le cycle de la maladie. Mais on peut douter de la validité de cette théorie d'autant plus que Laemmert n'est jamais parvenu à infecter un autre marsupial, *Didelphis paraguayensis*. Il apparaît donc que le genre *Didelphis* est résistant à l'infection.

Chez *Metachirops opossum*, moins résistant, un faible pourcentage d'individus a présenté une circulation virale suite à une inoculation sous-cutanée (4 sur 43 selon Bugher et Bates, 9 sur 34 selon Laemmert

Les opossums laineux (*Caluromys philander* et *Caluromys laniger*) sont certainement plus faciles à infecter mais le manque d'informations sur les taux viraux ne permet pas de former une opinion. Laemmert a infecté des *Caluromys philander* par inoculation sous-cutanée et Bates et Roca-Garcia ont infecté un *Caluromys laniger* sur quatre suite à la piqûre de moustiques.

Les études les plus complètes ont été faites chez *Metachirus nudicaudatus*. Bugher et Laemmert ont infecté cette espèce par voie sous-cutanée et Bates a réussi 10 passages en série en inoculant dans le muscle le sérum d'animaux infectés à des animaux sains. Plus tard, Bates et Roca-Garcia ont infecté *Metachirus nudicaudatus* par piqûres de moustiques mais ne sont parvenus que quelquefois à transmettre en retour le virus aux moustiques. Cependant, Waddel et Taylor ont maintenu le virus par des passages cycliques avec *Aedes aegypti* et *Metachirus nudicaudatus* en les remplaçant par des ouistitis à chaque passage d'hôtes. Ces cycles sont possibles sans les ouistitis avec certaines souches virales selvatiques.

Le genre *Marmosa* semble lui aussi pouvoir s'infecter rapidement mais la fragilité de ces petits animaux a limité les études en laboratoire. Waddel et Taylor ont tout de même réussi à compléter trois cycles avec *Marmosa cinerea* et *Aedes aegypti*.

Les études sur les rongeurs se sont le plus souvent confinées à des infections intra-cérébrales mais cette voie n'a aucune signification épidémiologique. Toutefois, Laemmert a montré une circulation virale suite à l'inoculation sous-cutanée d'animaux capturés dans la nature comme le paca (*Cuniculus paca*), l'écureuil (*Guerlinguetus ingrami*), un *Oryzomys* et un *Proechymys* mais de façon plus irrégulière et à des taux très faibles. Enfin, certains rongeurs possèdent des substances virucides dans leur sérum qui peuvent être confondues avec une immunité spécifique. En conséquence, les tests positifs de neutralisation rencontrés chez des individus capturés n'indiquent pas forcément une infection par le virus de la fièvre jaune.

Certaines espèces d'édentés ont été infectées en laboratoire mais comme pour les rongeurs, il est peu probable que les faibles concentrations de virus circulant puissent infecter des insectes vecteurs.

Très peu d'études ont concerné les oiseaux selvatiques. De Castro Ferreira a testé 16 familles qui étaient toutes résistantes à l'infection suite à des inoculations non nerveuses.

Donc, les seuls animaux qui se soumettent aux critères de susceptibilité en terme d'application épidémiologique, sont les primates et peut-être certains marsupiaux dont *Metachirus nudicaudatus* et malgré des informations incomplètes, certaines espèces de *Marmosa* et de *Caluromys*.

5. Bilan sur les vecteurs arthropodes d'Amérique du Sud

La recherche s'est intéressée essentiellement à la capacité de l'Arthropode à rester infecté, à son aptitude à transmettre le virus par piqûre à un hôte vertébré sensible et à l'identification du virus chez des spécimens capturés dans la nature. Les travaux les plus importants ont porté sur les moustiques mais quelques expériences concernent les tiques, les acariens, les puces, les poux, les triatomes et les mouches hématophages (Laemmert *et al*, 1946)

Aragao transmet l'infection d'un singe rhésus infecté à un singe rhésus sain par piqûre d'*Amblyomma cajennense* et d'*Ornithodoros rostratus*, quatre jours après leur repas infectant. Il met également en évidence que le virus survit au moins deux semaines chez ces tiques et qu'il peut infecter leurs œufs. Davis ne parvient pas à répéter les travaux d'Aragao sur la transmission du virus mais il détermine la durée d'infection pour certaines tiques : 6j pour *Argas persicus*, 15j pour *Amblyomma cajennense*, 23j pour *Rhipicephalus sanguineus* et 10j pour *Boophilus microplus*. Il faudra attendre trente ans pour voir la poursuite des expériences sur les tiques. Dans le même rapport, il démontre la présence du virus chez des acariens de poules, six jours après s'être nourris sur un singe infecté.

Monteiro prétend avoir retrouvé le virus de la fièvre jaune dans les fèces de punaises. Mais Philip ne réussit pas à transmettre la maladie avec *Cimex lectularius* tandis que Kumm et Frobisher reprennent les expériences de Monteiro sans succès et prouvent que le virus ne survit pas plus de deux jours chez ces insectes, ce qui fait d'eux d'improbables vecteurs.

Les études sur *Triatoma megista* montrent qu'il ne retient le virus pas plus de 14 jours.

Philip récupère une centaine de *Pedicinus sp.*, le pou commun du singe, d'un individu infecté et inocule une suspension préparée à partir de ces poux à un individu sain. La biologie confirme le succès de l'expérience.

A l'inverse, Hoskins échoue dans sa tentative avec la puce du chien (*Ctenocephalides canis*). Il ne retrouve pas non plus le virus chez ces mêmes puces, 18 heures après le repas infectant. Il essaie alors de transmettre l'infection avec *Stomoxys calcitrans*. Le virus ne survit pas plus de 42 heures chez cette mouche et la transmission ne réussit que 6 heures après le repas infectant.

Un grand nombre de simulies et de phlébotomes ont été collectés dans des forêts où la fièvre jaune existait mais les résultats des diverses expériences pratiquées sur ces spécimens se sont avérées négatifs. La quasi-totalité des espèces de moustiques collectés en grand nombre dans les forêts d'Amérique du Sud ont fait l'objet d'expérimentation. Il est alors possible de les séparer en deux groupes (tableaux 1 et 2).

D'un point de vue épidémiologique, la découverte du virus chez des moustiques capturés dans la nature a un plus grand intérêt. Ainsi, le virus de la fièvre jaune a été isolé 17 fois chez le genre *Haemongus*, à 3 reprises chez *Aedes leucocelaenus* et à une occasion chez des *Sabethini*. C'est pourquoi Bates et Roca-Garcia étudient plus en détail le développement de ce virus chez *Haemongus* et en particulier les effets de la température (Bates et Roca-Garcia, 1946). Ils mettent en évidence qu'à la suite d'un repas infectant, la charge virale évolue en deux temps. Une période initiale de perte suivie d'une période de gain. Un accroissement de la température ambiante de 10°C (entre 20 et 30°C) raccourcit ces périodes notamment le temps d'incubation. Cette observation, confortée par les résultats obtenus avec des moustiques exposés alternativement à des températures de 25° (20 heures) et 35° (4 heures) suggèrent qu'en milieu naturel, de courtes expositions à de fortes températures accélèrent le développement viral. Le pourcentage de moustiques infectés et la durée de la période d'incubation semblent aussi être fonction des quantités de virus ingérés lors du repas infectant. La période d'incubation minimale après l'ingestion d'une quantité modérée de virus est de treize jours à 30°C. Cette période est inférieure si la quantité de virus ingérée est supérieure. Enfin, l'infection dépend des caractéristiques individuelles du virus.

Présence du virus démontrée par piqûres d'animaux sensibles	Présence du virus démontrée par inoculation d'une suspension de moustiques
<i>Aedes leucocelaenus</i> <i>Haemongus capricornii</i> <i>Haemongus lucifer</i> <i>Haemongus equinus</i>	<i>Sabethini sp.</i>

Tableau 1 : insectes trouvés infectés dans la nature avant 1946 (Laemmert *et al*, 1946).

Insectes qui transmettent le virus par piqûres	Insectes qui retiennent le virus mais ne le transmettent pas
<i>Aedes scapularis</i> <i>Aedes fluivatalis</i> <i>Haemongus janthinomys</i> <i>Haemongus spgazzini</i> <i>Haemongus equinus</i> <i>Haemongus capricornii</i> <i>Aedes leucocelaenus</i> <i>Trichoprosopon frontosus</i> <i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes taeniorhyncus</i> <i>Culex fatigans</i> <i>Psorophora ferox</i>	<i>Aedes serratus</i> <i>Aedes terrens</i> <i>Aedes nubilis</i> <i>Mansonia albicosta</i> <i>Mansonia fasciolata</i> <i>Mansonia chrysonotum</i> <i>Mansonia titillans</i> <i>Mansonia justamansonia</i> <i>Psophora cingulata</i>

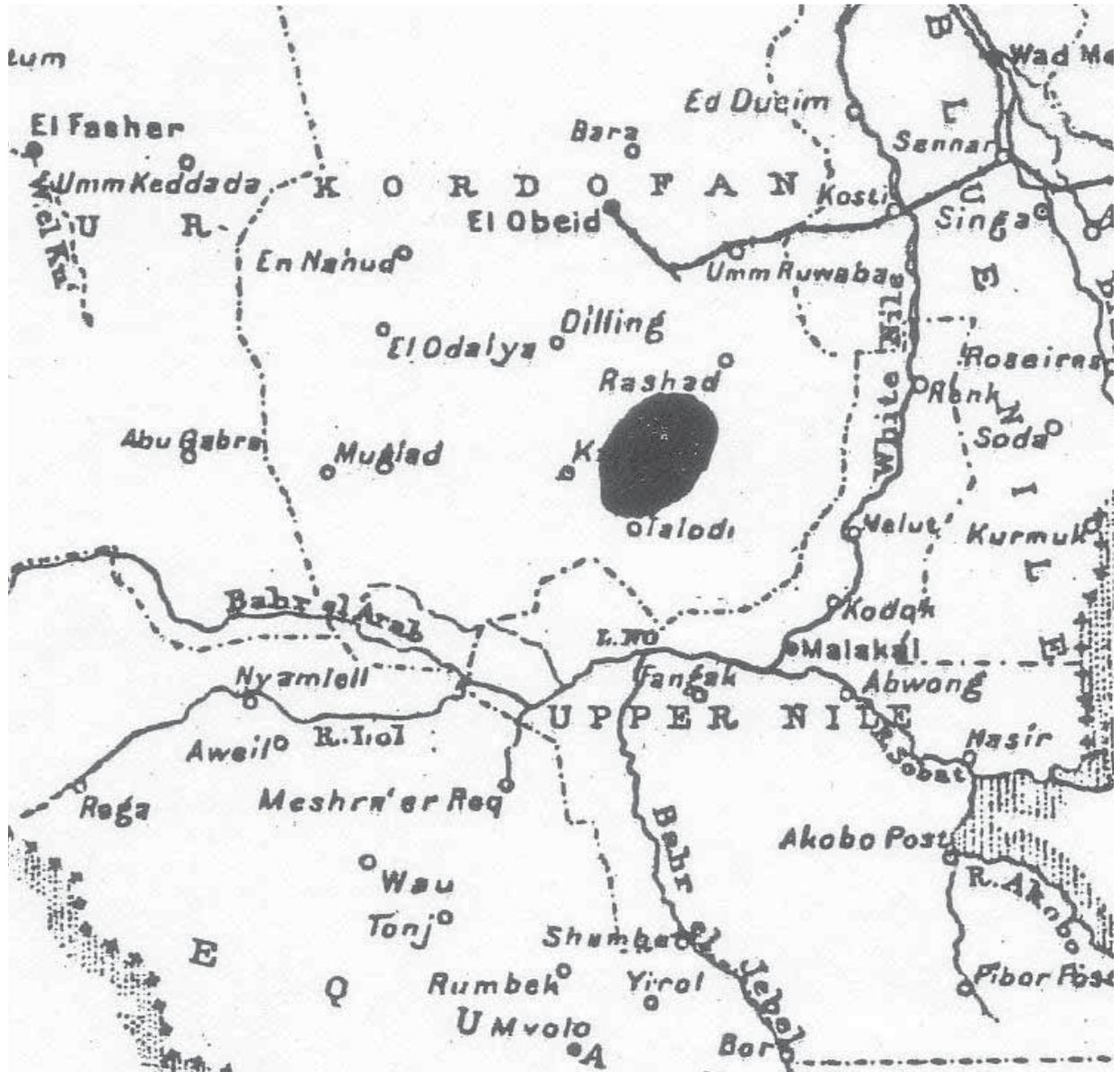
Tableau 2: insectes trouvés infectés en laboratoire avant 1946 (Laemmert *et al*, 1946).

Waddel s'attache à l'efficacité des *Haemongus* en tant que vecteur (Waddel, 1949). Il détermine pour cela des ratios d'infectivité en se basant sur la proportion de moustiques infectés par rapport au nombre total et sur la proportion de moustiques transmettant la maladie par rapport à tous les moustiques testés. Il attribue ensuite à *Aedes aegypti* l'indice d'infectivité 1 ce qui correspond à 18,2 % de moustiques transmettant l'infection. Il calcule alors ce même indice pour plusieurs *Haemongus* : 0.16 pour *H. splendens*, 0.73 pour un mélange d'*H. capricornii* et d'*H. spegazzini* et 0.45 pour *H. equinus*.

Enfin, de nombreux cycles recréés en laboratoire utilisent ces moustiques. Waddel et Taylor complètent trois cycles avec des ouistitis et *Haemongus equinus*. Bates et Roca-garcia font aussi des passages cycliques entre des marsupiaux ou des primates et *Haemongus capricornii* ou *Haemongus spegazzini*.

Aedes leucocelaenus est quant à lui incriminé comme vecteur de la fièvre jaune par Shannon, Withman et Franca qui transmettent l'infection à un singe rhésus par piqûres. Waddel lui reconnaît un indice d'infectivité de 1.29.

Il apparaît donc que toutes les épidémies de fièvre jaune enregistrées entre 1900 et 1931 ont été transmises par *Aedes aegypti* et qu'à partir de cette date, les vecteurs des épidémies de fièvre jaune de brousse sont essentiellement du genre *Haemongus*.



Carte 9 : Soudan anglo-égyptien. La zone ombrée montre la position de l'épidémie (Kirk, 1941). Echelle 1/3000000

B. En Afrique

Entre 1930 et 1960, le péril amaril touche essentiellement l'Afrique de l'Est. Les chercheurs africains, qui bénéficient des avancées faites en Amérique du Sud, constatent rapidement que la situation épidémiologique africaine est très différente malgré de nombreuses similitudes avec le nouveau continent. Ils réussissent ainsi à définir un cycle selvatique comparable à la fièvre jaune de brousse mais avec des intervenants différents.

1. Soudan

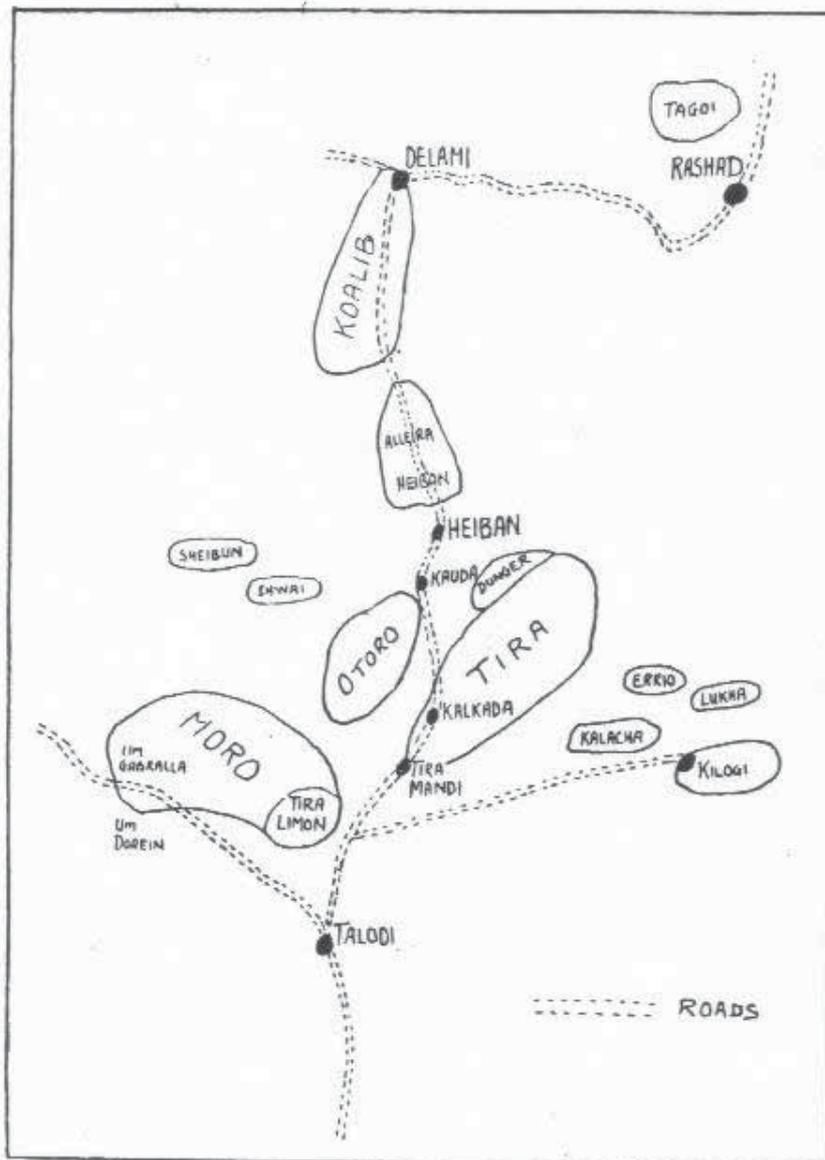
a. L'épidémie de 1940

i. Déroulement et contexte

L'existence de la fièvre jaune dans les monts Nuba est suggérée d'une part par les campagnes de surveillance immunitaire menées en 1934, qui ont révélé 23 % de sérums positifs, et d'autre part par l'examen histo-pathologique du foie d'un patient mort à Malakal en 1936 (Kirk, 1941). La surveillance qui s'est poursuivie dans la région a montré de forts taux de positivité même en l'absence de cas cliniques.

En 1940, une épidémie de fièvre jaune survient sur les collines de Tira et d'Otoro, dans les monts Nuba. (cartes 9 et 10). Elle débute en mai, culmine entre juillet et octobre puis décline en novembre, à la fin de la saison des pluies. Cette épidémie, la première enregistrée en Afrique centrale et en Afrique de l'Est, est la plus importante jamais observée sur ce continent. Elle affecte toute la population quels que soient le sexe et l'âge des individus à l'exception des plus jeunes. Le nombre de malades s'élève à 15267 avec un taux de létalité d'environ 10% (1577 morts), plus élevé chez les personnes âgées.

La formation volcanique de Nuba occupe le coin Sud-Est de la province de Kordofan. Ce pays est attractif en toute saison. Les flancs de collines finement boisés sont interrompus par de larges vallées, des gorges escarpées et des ravines rétrécies. Les villages sont constitués de huttes couvertes de chaume et construites sur de grandes pierres plates ou entre des gros cailloux.



Carte 10 : aire épidémique (détail de la zone ombrée) avec les collines affectées (Kirk, 1941).

Les précipitations sont un facteur dominant du climat. Elles durent de mai à octobre et varient entre 650 et 990 mm par an. Avec les premières pluies, les différences entre les températures nocturnes et diurnes s'amenuisent. La croissance des plantes s'accélère. Les creux des rochers et les trous des arbres, notamment les acacias et les baobabs, se remplissent d'eau permettant ainsi l'élevage d'innombrables moustiques. Les torrents des montagnes et les cours d'eau enflent, des marais se forment rendant l'accès à la région impossible si ce n'est à pied ou à dos de mules. Quand les pluies cessent, le pays s'assèche rapidement et les moustiques disparaissent. Les seules surfaces d'eau restantes sont les petits torrents, les flaques persistantes et les containers domestiques (de nombreux lieux d'élevage à *Stegomyia* sont réalisés par l'homme). Les six mois de sécheresse, comprenant des journées chaudes et des nuits froides, rendent la région défavorable au développement de la fièvre jaune.

La population s'élève à 230000 habitants. L'introduction du coton américain a révolutionné les conditions économiques locales développant les rapports entre le Nuba et le monde extérieur. Les Nubas sont avant tout des cultivateurs mais seule une petite proportion de la région est exploitée. Ils ont aménagé des terrassements sur les flancs de vallée avec des gros cailloux et des petits arbres où pullulent les moustiques. Le principal produit céréalier est le sorgho ; sont également cultivés de l'arachide, des haricots, du sésame, du coton et du tabac.

L'extension de l'épidémie de fièvre jaune de 1940 a d'ailleurs été facilitée par le commerce florissant du tabac à Heiban. Cette épidémie est probablement originaire du Tira limon où les premiers cas sont apparus en mai. Tira limon est la colline la plus haute et la plus inaccessible de Moro. Elle est peuplée par une des tribus les plus sauvages. Peu de temps avant le début de l'épidémie, un dispensaire s'est installé sur la colline. Mais quand les premières personnes du dispensaire meurent, les indigènes y voient une influence maléfique.

Suite à une invasion de criquets à Um Gabralla en 1939, les habitants de cette région sont obligés d'acheter leurs haricots à Tira Limon. L'épidémie se poursuit ainsi à Um Gabralla en juin puis à Kororak et Um Dorien qui servent de dépôts pour les haricots. Elle s'étend également à l'est à Um Durdu début octobre mais ne se déplace pas vers le sud, à Talodi. Tous les cas rencontrés dans cette ville sont des cas importés. Quelques cas se sont déclarés sur la route de Talodi dans les marchés et les champs de coton. Enfin, un dernier fait remarquable est la crainte qu'a pu inspirer cette épidémie comme cela a déjà été vu lors d'épidémies affectant des communautés plus civilisées.

ii. Origine

L'origine de l'épidémie et ses facteurs favorisants restent incertains, tels que les conditions de guerre au Soudan ou bien l'introduction de l'infection par l'Afrique de l'Ouest. L'origine la plus probable est le Tira Limon où la fièvre jaune existe depuis très longtemps et s'est réveillée encore très récemment. D'après les anciens, une maladie similaire aurait existé à l'époque du Mahdi (fin du XIX^e siècle), avant l'occupation britannique, suggérant l'existence d'un foyer naturel dans cette région très isolée. Mais comment la maladie a-t-elle pris une forme épidémique à ce moment précis ?

Les dommages causés par les criquets ont été très inégaux et à l'origine de famines mais ils ne peuvent expliquer à eux seuls l'importance de cette épidémie. D'après la distribution de l'immunité anti-amarile, Tira, Otoro et Shwai avaient les taux les plus bas et c'est pourquoi, elles ont été les plus sévèrement touchées. Findlay et Davey suggèrent en 1936 que les moustiques peuvent être impliqués dans des « cycles de populations », observés chez d'autres insectes. Ces cycles pourraient être responsables d'épidémies périodiques. Aucune donnée dans les monts Nuba n'a révélé ce phénomène mais les travailleurs expérimentés ont noté qu'il y avait des « années à fièvre jaune », lors de multiplications anormalement importantes de moustiques.

Le déclin de l'épidémie est, lui, plus facile à comprendre. L'élimination des sujets susceptibles, comme à Tira où 80% de la population s'est immunisée, a joué une part importante. Mais c'est surtout la disparition des moustiques qui a permis l'extinction de cette épidémie.

iii. Vecteurs

En 1935, Soper définissait en Amérique du Sud quatre types de fièvre jaune : urbain et rural en présence d'*Aedes aegypti*, rural et selvatique en l'absence d'*Aedes aegypti*. Jusqu'alors, il a été impossible de montrer l'existence de fièvre jaune selvatique puisque aucune zone rurale n'avait été trouvée sans ce moustique.

Lors de l'épidémie du Soudan en 1940, sept vecteurs potentiels de la maladie sont reconnus parmi les vingt quatre espèces de moustiques collectés (Lewis, 1943). *Aedes aegypti* n'est pas considéré comme le principal vecteur de l'épidémie. En effet, sa faible portée de vol ne coïncide pas avec le caractère rapide et explosif de l'épidémie. Cette espèce a joué un rôle mineur dans la transmission à l'exception de certaines localités comme Moro et Heiban.

Aedes Taylora et *Aedes furcifer*, qui lui est similaire, sont plus actifs pour le vol et sont considérés comme des vecteurs plus importants, notamment dans les zones où il existe peu de creux dans les rochers car ils se développent préférentiellement dans les trous d'arbres. Ces moustiques ne sont pas des vecteurs domestiques et la situation des villages Nuba, entourés de forêt, a favorisé le contact avec les hommes, surtout le soir.

Aedes vittatus est le principal vecteur de cette épidémie de par sa présence en grand nombre surtout sur les collines. Il est, en outre, le seul à piquer la journée et le soir. De plus, des pluies continues ont eu lieu en mai, mois le plus favorable à la multiplication des *Aedes vittatus*.

Aedes metallicus a eu des mouvements trop restreints pour être un vecteur important.

Aedes luteocephalus est un moustique très actif qui a eu une certaine importance dans la transmission de la maladie.

Aedes simpsoni var. *lilii* et *Taeniorhynchus (Mansonioides) africanus* sont des espèces trop peu communes pour avoir joué le rôle de vecteurs.

Des mesures anti-moustiques auraient dû être prises. Or elles sont irréalisables dans la plus grande partie des monts Nuba et ne peuvent être faites que près des villes. Les Nubas ont ainsi quitté leurs cases sur les collines, pour aller cultiver du coton et d'autres plantes dans les plaines. Ce processus a éloigné les populations des lieux fréquentés par *Aedes vittatus*. De part le caractère anthropophile de cette espèce au Soudan, le nombre de moustiques a ainsi diminué naturellement.

b. Notion de cycle sauvage, 1944

Cette notion n'apparaît pas au Soudan mais à l'Institut Pasteur de Dakar au Sénégal. Toutefois, elle doit être mentionnée ici car cette hypothèse développée par les chercheurs, Durieux, Boiron et Koerber, constitue une étape clé dans l'épidémiologie de la fièvre jaune. Elle conditionnera les investigations menées par la suite au Soudan et en Ouganda. En 1940, Durieux, Boiron et Koerber constatent qu'en Côte d'Ivoire, des conditions épidémiologiques particulières caractérisent les manifestations de fièvre jaune. En effet, la maladie persiste dans des régions où la population humaine est dispersée, des cas apparaissent dans des groupes isolés vivants à proximité de la forêt sans relation entre eux et sans preuve de l'introduction du virus par l'homme. Les auteurs remarquent alors : « En présence de ces constatations, l'idée vient à l'esprit que le virus amaril est lui-même en relation étroite avec la forêt et que celle-ci abrite une variété de fièvre jaune entretenue par un réservoir de virus autre que l'homme » (Durieux *et al*, 1947).

Les enquêtes épidémiologiques qui suivent se révèlent toujours dans l'incapacité de trouver une origine humaine à la contamination, comme si le virus se transmettait directement d'hôte sauvage à l'homme. Des recherches sont alors pratiquées sur des singes pour étayer cette hypothèse. Ces singes proviennent de Gambie où ils vivent nombreux et en troupes le long des rives boisées du fleuve de Gambie. Pour les capturer les chasseurs indigènes se précipitent à leur poursuite faisant fuir les animaux. Mais les plus jeunes sont rapidement épuisés et abandonnés par les adultes. Ils finissent par s'immobiliser de frayeur et les chasseurs s'en emparent sans difficulté. Les auteurs se procurent ainsi en mai 1944 un lot de singes âgés de un à trois ans constitué de 33 babouins (*Papio papio*) et d'un callitriche (*Cercopithecus aethiops sabaesus*). Les 33 cynocéphales donnent 29 résultats fortement positifs et le callitriche présente lui-aussi une forte immunité. C'est la première fois qu'à l'Institut Pasteur de Dakar des chercheurs mettent en évidence une immunité naturelle contre la fièvre jaune dans de telles proportions (88,2%). Durieux, Boiron et Koerber surpris du caractère exceptionnel de leurs résultats décident de recourir à la séparation des albumines du sérum. Ils confirment qu'il s'agit d'une neutralisation spécifique et que 30 singes sur 34 ont bien été infectés par le virus amaril.

Les 29 babouins porteurs d'anticorps ont été capturés dans un espace suffisamment restreint pour appartenir à la même tribu. Cette tribu a ainsi récemment subi une vague épizootique qui ne peut s'expliquer que par l'existence d'un réservoir du virus animal en l'absence de manifestation amarile apparente chez l'homme. Le dernier cas suspect de fièvre jaune est un jeune Syrien de Georgetown en janvier 1938. Toutefois, les enquêtes immunologiques pratiquées dans la région, en 1939 et poursuivies en 1945, montrent qu'environ 60% de la population humaine est immunisée contre la maladie. Les auteurs ont donc la certitude qu'un cycle sauvage existe assurant la conservation du virus et expliquant les longs intervalles silencieux qui séparent les épidémies.

c. Réservoir animal au Soudan, 1953-1955

Suite à l'étude de l'épidémie du Soudan en 1940 et à la découverte de l'existence d'un cycle sauvage, Kirk et Haseeb (1953) puis Taylor, Haseeb et Work (1955) tentent d'identifier les hôtes vertébrés de la fièvre jaune dans ce pays. Ces recherches profitent, de plus, des découvertes faites lors de l'épidémie d'Ouganda en 1948. Ainsi, Kirk et Haseeb testent l'immunité et la sensibilité de quelques espèces capturées dans tout le Soudan tandis que Taylor, Haseeb et Work soumettent 110 primates à des tests de neutralisation.

i. Singes

Après la découverte de la fièvre jaune selvatique en Amérique du Sud (Soper, 1935), Taylor note en 1951, l'existence sur les continents américains et africains d'un cycle dans la forêt indépendamment de l'homme et d'*Aedes aegypti*. Ce cycle est présent dans la canopée et sa transmission est assurée par des moustiques selvatiques. En 1937, Mac Callum trouve des anticorps contre la fièvre jaune tout d'abord chez un singe parmi quinze spécimens capturés dans la province Fung au Soudan. Une surveillance accrue des singes dans la province Fung grâce à la pratique de tests de protection montre que ces animaux peuvent jouer un rôle dans la maintenance de l'infection, bien que ce territoire ne soit pas comparable aux zones forestières d'Ouganda, seul endroit en Afrique où un cycle a été décrit entre les singes et les moustiques dans la canopée (cf. Ouganda, 1948). Les seules régions du Soudan étudiées qui rappellent les conditions observées en Ouganda sont les forêts humides des montagnes d'Imatong. Là, malgré la négativité sérologique de deux *Colobus polykomos*, il apparaît qu'un quart de la population est immunisée (Kirk et Haseeb, 1953). Mahaffy et ses collaborateurs en déduisent qu'il existe un foyer de fièvre jaune dans les montagnes d'Imatong comme dans la vallée de la rivière Semliki, dans l'Ouest de l'Ouganda. Il est peu probable que les singes jouent un rôle aussi important dans les monts Nuba. Il s'agit ici de conditions de savanes sèches et les singes sont plutôt rares en comparaison à d'autres régions comme celle de Fung. Ainsi parmi les singes testés par Kirk et Haseeb, seuls deux réagissent. Ce sont des singes grivets (*Cercopithecus aethiops*) capturés dans l'aire de Fung. Les autres singes, certes négatifs, se sont tout de même montrés sensibles à la maladie.

Taylor, Haseeb et Work testent 110 primates, recouvrant 4 espèces, attrapés dans les monts Nuba et dans les plaines à l'Ouest de cette chaîne jusqu'à El Muglad. Ils trouvent une proportion élevée d'animaux immuns parmi les babouins (94%) et les cercopithèques (77%) (Taylor *et al*, 1955). Toutefois, ces espèces sont en si petit nombre dans la région considérée qu'elles ne peuvent guère jouer un rôle prépondérant dans le maintien de l'infection.

Les galagos (*Galagos senegalensis senegalensis*) sont relativement communs dans les monts Nuba. Selon Bugher et Taylor en 1951, cette espèce est sensible au virus amaril et constitue un hôte potentiel comme la plupart des singes africains (Kirk et Haseeb, 1953). Toutefois en 1941, Findlay ne trouve aucun sérum positif sur 10 galagos puis en 1954, Taylor, Haseeb et Work ne trouvent qu'une faible proportion de galagos immuns (1 sur 56) (Taylor *et al*, 1955). Les monts Nuba, situés dans les savanes soudanaises, ne comptent aucune forêt humide et, durant quelques mois, le développement des moustiques cesse totalement, comme dans les régions sèches du Kenya et d'Ouganda où les galagos, plus que les singes, jouent un rôle dans la survie du virus dans la nature. Cependant, il n'y aucune évidence que les galagos ou les singes puissent jouer le même rôle dans les monts Nuba. Bugher ne trouve en outre aucun *Galagos senegalensis* immuns en Afrique de l'Ouest et plus précisément près de Zaria (Nigeria), région couverte de savanes avec des forêts ouvertes sans canopée.

On peut donc imaginer que l'homme, le babouin et le cercopithèque sont les hôtes vertébrés privilégiés de la fièvre jaune et qu'ils sont tous trois piqués par les moustiques qui assurent la transmission du virus. Les conditions climatiques qui règnent dans les monts Nuba rendent cette explication plausible. La saison sèche attire près des points d'eau les singes et les populations nomades qui conduisent leurs troupeaux. Le cycle de transmission est ainsi entretenu grâce aux mouvements saisonniers de ces populations qui, des forêts méridionales où les conditions sont favorables à la persistance du virus amaril, se déplacent vers le nord et vont camper autour des points d'eau, rencontrant là des moustiques qui peuvent s'infecter, et des singes auxquels le virus peut ensuite être transmis.

ii. Autres animaux

Les hérissons élagueurs (*Atelerix pruneri*) sont très répandus au Soudan et leur participation à la maintenance du virus amaril dans la nature mérite d'être étudiée. C'est Findlay et Clarke qui démontrent pour la première fois en 1934 la sensibilité d'un hérisson européen (*Erinaceus europaeus*), puis Findlay, Hewer et Clark infectent quatre hérissons soudanais (*Atelerix pruneri*) obtenus en Omdurman au Soudan (Kirk et Haseeb, 1953). Tous tombent malades, trois meurent montrant des signes histo-pathologiques caractéristiques de fièvre jaune. Le virus est d'ailleurs isolé à partir de leurs organes. Toutefois, Findlay et Mahaffy montrent la résistance d'une espèce proche (*Atelerix spiculus*) capturée dans le Nord du Nigeria et sur les cinq hérissons soudanais de la région de Heiban testés par Kirk et Haseeb, aucun n'est immun. Mais alors que les hérissons soudanais proviennent d'une zone en dehors de l'aire de distribution de la fièvre jaune, les hérissons nigériens sont issus de Kano où des épidémies sont déjà survenues. La résistance de ces derniers semble donc d'origine naturelle et non liée à une immunité acquise.

Enfin un daman (*Procavia sp.*) sur quatre, capturés dans les monts Nuba, a présenté des anticorps anti-fièvre jaune (Kirk et Haseeb, 1953). Cette observation indique que le daman peut s'infecter dans la nature mais il est improbable que cette espèce, commune dans la région, puisse être une source d'infection pour les moustiques.

Des espèces domestiques incluant des vaches, des chiens, des porcs et des moutons ont présenté des substances neutralisantes (Kirk et Haseeb, 1953). Findlay et Stefanopoulo ont montré pour la première fois une immunité chez des animaux domestiques en 1936. Ces résultats sont confirmés par Mac Callum et Findlay (1937), Saleun (1938) et Smith (1940) sur des vaches et des moutons en Afrique française équatoriale et au Nigeria. Mais Findlay et ses collègues trouvent aussi des substances immunisantes chez ces animaux dans des régions indemnes de fièvre jaune. Ces réactions doivent donc être liées à la présence de substances neutralisantes anti-virales non spécifiques.

Chercheurs	Espèces	Pays
Findlay, Stefanopoulo, Davey et Mahaffy	<i>Anthropopithecus troglodytes</i> <i>Papio sp.</i> <i>Colobus badius</i>	Guinée française (Guinée) Congo Belge (Congo et Zaïre) Côte de l'Or (Ghana)
Findlay et Mac Callum	<i>Cercopithecus aethiops centralis</i> <i>Colobus vellerosus</i> <i>Cercopithecus sp.</i> <i>Cercopithecus diana diana</i> <i>Procolobus badius badius</i> <i>Procolobus badius waldroni</i>	Soudan et Ouganda Côte de l'Or, Sierra Leone Libéria Côte de l'Or Côte de l'Or Côte de l'Or
Van den Berghe	<i>Colobus polykomos</i>	Congo Belge
Haddow, Smithburn, Mahaffy et Burgher	<i>Cercocebus albigena johnstoni</i> <i>Cercopithecus mitis stuhlmanni</i> <i>Cercopithecus mona denli</i> <i>Cercopithecus nictitans mpangae</i> <i>Colobus polykomos vellensis</i> <i>Papio doguera tessellatus</i>	Ouganda Ouganda Ouganda Ouganda Ouganda Ouganda
Haddow, Smithburn et Dick	<i>Cercopithecus aethiops centralis</i> <i>Cercopithecus aethiops johnstoni</i> <i>Cercopithecus neglectus</i> <i>Colobus badius ellioti</i> <i>Colobus badius lephrosceles</i> <i>Colobus polykomos kikuguensis</i> <i>Pan troglodytes schweinfurthi</i> <i>Galago crassicaudatus lasiotis</i>	Ouganda Kenya Ouganda Ouganda Ouganda Kenya Ouganda Kenya

Tableau 3 : liste des primates africains observés immuns dans la nature (Smithburn et Haddow, 1949).

2. Ouganda, 1948

a. Vecteurs

Depuis 1937, une équipe de l'institut de recherche de la fièvre jaune du comté de Bwamba s'intéresse à l'épidémiologie de la maladie à l'Ouest de l'Ouganda (Haddow *et al*, 1948). Cette aire d'étude est composée d'une zone agricole densément peuplée et d'une large ceinture de forêt humide, en continuité avec la forêt d'Ituri du bassin du Congo. Les premières enquêtes d'abord menées dans des régions habitées révèlent une immunité chez les populations africaines dont l'incidence augmente près des aires forestières, où les enfants peuvent aussi être immunisés. En 1942, Mahaffy et ses collaborateurs isolent le virus amaril à partir d'un Africain malade et d'un moustique semi-domestique (*Aedes simpsoni Theobald* qu'ils pourraient avoir confondu avec *Aedes bromeliae*) dont les habitats favoris sont les plantations de bananes. Ce dernier cas semblant dérivé d'une infection issue des animaux sauvages, une attention particulière est portée sur la forêt principale dans l'espoir de trouver le vecteur responsable de la transmission virale.

En 1947, Haddow et Smithburn établissent que la fièvre jaune est endémique chez les singes dans les plaines du Bwamba. Les auteurs sélectionnent une forêt marécageuse où les singes sont abondants pour approfondir leurs recherches et décident de concentrer leurs efforts sur *Aedes africanus*, pour plusieurs raisons. Ce moustique est largement répandu en Afrique centrale et abonde dans la canopée. C'est un vecteur efficace sous des conditions de laboratoire. Lors d'une collecte de moustiques en 1944 à Mongiro, Smithburn et Haddow ont déjà isolé le virus d'un lot d'*Aedes africanus*. Ce dernier pique la nuit tombée. Ce détail a son importance, les singes passant leur journée au sol et dormant dans les arbres. Il survit à l'état adulte, durant la saison sèche, dans les aires boisées d'Ouganda. Enfin, il a déjà piqué des singes en captivité ou sur des plates-formes. C'est pourquoi, de larges collectes de moustiques sont organisées et des singes rhésus sont installés sur des plates-formes, dans les arbres (Programme des singes sentinelles). Ainsi, de 1945 à 1946, 78387 moustiques sont collectés dont 3951 *Aedes africanus*. La plupart sont inoculée à des animaux de laboratoire sans qu'aucun virus ne soit isolé. En 1947, 41168 moustiques sont collectés, incluant 1140 *Aedes africanus*. Un lot de cette espèce, issu de Mongiro et de Mamirimiri, se révèle alors infecté par le virus amaril. La même année, un singe sentinelle, stationné près d'Entebbe, devient immun à la fièvre jaune indiquant que le vecteur de la maladie a ses habitudes dans les arbres.

Enfin, en décembre 1947, un singe rhésus meurt douze jours après avoir reçu une inoculation de suspension d'*Aedes africanus* attrapés dans des forêts inhabitées du Bwamba confirmant l'infection possible de ces moustiques dans la nature. *Aedes africanus* est donc impliqué comme vecteur dans le cycle selvatique de la fièvre jaune en Afrique centrale.

b. Hôtes vertébrés

Les recherches effectuées en Ouganda ont pour finalité de déterminer la susceptibilité de nouvelles espèces mais aussi d'espèces déjà étudiées. Concernant les primates, Smithburn et Haddow poursuivent les études de Findlay, Stefanopoulo, Davey, Mahaffy, Mac Callum et Van den Berg, qui ont déjà trouvé une immunité pour la fièvre jaune chez des primates de diverses régions d'Afrique (tableau 3).

Mais l'observation d'une espèce donnée s'immunisant dans la nature ne l'implique pas forcément dans un cycle naturel d'infection. Si le virus circule pendant une période très brève ou à de faibles quantités chez l'animal, ces derniers constituent des impasses biologiques comme l'ont suggéré Waddel et Taylor en Amérique du Sud. C'est pourquoi, l'étude du rôle possible d'un animal dans un cycle épidémiologique naturel passe par des expériences sur la multiplication du virus chez cet animal et sur la période durant laquelle le virus est présent dans le sang, ou bien par des travaux visant à déterminer son aptitude à maintenir le virus dans une transmission cyclique. Les études effectuées montrent qu'aucun primate africain n'est aussi sensible aux souches africaines que le *Macaca mulatta*. En général, la plupart des espèces survivent à l'infection et deviennent immunes. Seules certaines présentent une circulation virale importante et se montrent capables d'infecter des moustiques.

Certains phénomènes généraux sont démontrés d'après la réaction des animaux sauvages suite à l'inoculation virale (Smithburn et Haddow, 1949):

- Plus la dose inoculée est grande, plus tôt le virus apparaît dans le sérum.
- Plus la dose inoculée est grande, plus bas est le pic de virémie et plus tôt le virus disparaît de la circulation.
- L'inoculation d'une faible dose virale est suivie d'une courte période d'incubation durant laquelle l'animal ne présente aucune fièvre et aucun virus circulant avant deux à cinq jours.
- L'inoculation d'une faible dose virale est suivie d'une période plus longue de circulation et d'un pic plus élevé.
- La réaction fébrile n'apparaît généralement pas avant que le pic viral soit atteint.

Enfin, si toutes les espèces de singes étudiées en Ouganda sont suffisamment sensibles pour être des hôtes naturels de la maladie, elles ne sont pas nécessairement d'égale importance d'un point de vue épidémiologique. Par exemple, *Cercopithecus l'hostei l'hostei* vit dans les forêts montagneuses à des altitudes supérieures à celles où la fièvre jaune sévit. Il a donc peu de chance d'être infecté dans la nature. De plus, même si ce singe peut s'introduire dans des forêts moins élevées à la recherche de nourriture et ainsi être infecté, il ne peut donner suite à cette infection en raison de l'absence de vecteurs appropriés dans son habitat. De même, *Erythrocebus patas*, en tant que résident de la savane verdoyante à ciel ouvert et non de la forêt, est un hôte peu probable de la maladie. D'un autre côté, d'autres espèces sont des habitants normaux des forêts de basses altitudes en Afrique centrale et sont sans doute impliquées dans des cycles infectieux. Il s'agit de *Cercopithecus aethiops*, *Cercopithecus nictitans*, *Colobus polykomos* et *Papio doguera*. Les deux premiers, parfois présents dans les plantations, sont les liens les plus probables entre le cycle infectieux de la forêt et les populations humaines. Les autres espèces ont une importance considérable dans le maintien de la maladie dans la forêt, mais un rôle moindre dans l'apport de l'infection à l'homme. Enfin, les chimpanzés et les gorilles ne jouent pas un grand rôle malgré leur forte sensibilité et ceci en raison de leur rareté.

Smithburn et Haddow étudient ensuite le rôle épidémiologique du daman (*Procavia sp.*), du cochon rouge ougandais (*Potamochoerus porcus intermedius Lönnberg*), du léopard (*Felis pardus iturensis*) et de sept espèces de rongeurs (Smithburn et Haddow, 1949).



Carte 11: aire infectée. Les ronds noirs représentent les sentinelles qui se sont infectées. Les ronds blancs représentent les sentinelles qui sont restées indemnes. Localités: 1-Bundimuguma, 2-Mbango, 3-Amagburugburu, 4-Bundikitibo Nord, 5-Manjuguja central, 6-Manjuguja Sud, 7-Bundinyama (Smithburn *et al*, 1949).

Deux espèces de rongeurs (*Arvicanthus abyssinicus* et *Lemniscomys striatus*) semblent participer au cycle naturel. Une espèce de rongeur (*Cricetomys striatus*), le daman, le cochon rouge et le léopard donnent des résultats qui ne sont pas caractéristiques des espèces sensibles importantes d'un point de vue épidémiologique. Les quatre dernières espèces de rongeurs semblent peu sensibles au virus amaril malgré des tests peu concluants.

Les pottos et les galagos sont des espèces fortement arboricoles et très répandues en Afrique centrale. Certains sont présents dans des forêts primitives mais aussi dans les bushes et les savanes découvertes. C'est pourquoi, si ces animaux se révèlent sensibles à la fièvre jaune, ils pourraient avoir une importance épidémiologique dans les régions où les singes sont rares voire absents. Smithburn trouve alors que le virus se propage chez les pottos et est présent dans leur sang à des quantités considérables durant quelques jours (Smithburn, 1949). Les galagos sont encore plus sensibles puisque la moitié meurt de la maladie. Le virus de la fièvre jaune est aussi transmis, en laboratoire, d'un galago à un autre grâce à deux *Aedes africanus*. Enfin, des galagos capturés sur les côtes du Kenya montrent une immunité naturellement acquise. Ces résultats indiquent donc que certaines espèces de pottos et de galagos peuvent jouer un rôle dans l'épidémiologie des cycles extra-humains de la maladie.

c. Cycle

Après avoir mis en évidence que le cycle de la fièvre jaune implique des animaux sauvages et que les primates sont les principaux hôtes vertébrés du virus dans les cycles extra-humains, Smithburn et Haddow associés à Lumsden tentent de localiser et de définir les foyers de fièvre jaune selvatique (Smithburn *et al*, 1949).

Le programme des singes sentinelles auquel nous avons déjà fait allusion est alors lancé dans le comté de Bwamba en août 1945 sachant qu'il n'existe pas d'indicateurs naturels de la maladie (les singes récupèrent le plus souvent de leur infection bénigne). Ces stations sentinelles sont constituées d'une plate-forme située à environ 50 pieds de hauteur et d'un singe rhésus placé dans une cage. Le nombre total de ces sentinelles passe rapidement de 16 à 39 dans la canopée et à 12 dans les plantations. Mais ces stations ne donnent dans un premier temps aucun résultat dans le sens où aucun singe ne tombe malade. Des expériences montrent alors que les *Aedes africanus* ne rentrent pas dans les cages qui enferment les singes.

Les singes sont donc placés sur les plates-formes en l'absence de cage. Huit infections dues à la fièvre jaune se déclarent alors chez des singes installés dans quatre endroits différents (Sud de Bundikitibo, Nord de Manjuguja, rivière Tokwe, Buhanda), entre les mois de mai et d'octobre 1948, parmi lesquelles quatre cas fatals, un dans chaque endroit. Aucune infection n'est constatée sur les autres postes sentinelles de la forêt Semliki (carte 11).

Un travail entomologique intensif est aussitôt mené et permet d'identifier *Aedes africanus* comme principal hôte et vecteur du virus amaril dans les cycles selvatiques. En effet, six singes rhésus sont inoculés par une suspension d'*Aedes africanus*, collectés entre juin et octobre, aux endroits où des singes sentinelles ont été infectés. Quatre de ces singes deviennent malades, le virus étant isolé chez trois d'entre eux. De plus, durant cette étude, les auteurs découvrent que les phlébotomes peuvent transmettre l'infection. Mais, il est possible que les phlébotomes s'infectent occasionnellement sachant que l'activité virale dans la région est considérable.

Toutes ces informations indiquent que la fièvre jaune en Afrique atteint l'homme d'une manière différente que celle démontrée en Amérique du Sud. Ainsi, certains singes, sensibles à la fièvre jaune, sont largement distribués. Ils font des incursions dans des aires cultivées en dehors des forêts et s'exposent aux piqûres d'*Aedes simpsoni*, vecteur avéré chez l'homme (Mahaffy *et al*, 1942). Ce moustique est d'ailleurs capable de quitter son habitat normal, les plantations, et d'avancer en lisière de forêt, dans la canopée, où il peut piquer des singes infectés. *Aedes africanus* pique au maximum à une certaine distance du sol dans la canopée et présente une activité optimale à un moment où l'homme n'est plus dans la forêt (Haddow, Gillett et Highton, 1947). C'est pourquoi, il semble qu'en Afrique de l'Est, d'après l'exemple de Bwamba, la fièvre jaune soit dicyclique et que le vecteur selvatique ne transmette pas la maladie à l'homme. Ce dernier est infecté par *Aedes simpsoni*, qui a lui-même été infecté par un singe, l'insecte et le singe ayant quitté temporairement leur habitat naturel. *Aedes africanus* est lui le principal vecteur selvatique et hôte réservoir de la fièvre jaune, grâce à sa survie lors de la saison sèche.

Ross et Gillett décident en 1950 de recréer le cycle de transmission de la fièvre jaune entre *Cercopithecus aethiops centralis* Neumann et *Aedes africanus*, dans des conditions artificielles, afin de vérifier si le virus se maintient uniquement par ce cycle. Les séries de ces expériences débutent par l'injection à des singes rhésus de sérums infectés et titrés à l'aide de souris (Ross et Gillett, 1951). Les premières transmissions se font entre *Macacus rhesus* et *Aedes aegypti* puis le cycle naturel est reproduit en laboratoire. Pour cela, les singes sont immobilisés sur des planches cruciformes et les moustiques contenus dans des fioles sont appliqués sur la peau abdominale rasée des singes. Le virus est maintenu 65 jours dans la première série et 122 jours dans la deuxième. Ces deux séries prennent fin faute de moustiques et de singes non-immuns, ces deux difficultés étant occultées dans la nature.

Dans la forêt extensive du Bwamba où les populations simiennes sont importantes et *Aedes africanus* actif, la situation est très favorable au maintien du virus. Toutefois, dans les petites forêts plus isolées et moins étendues, il existe une proportion aussi importante de singes immuns alors qu'ils y sont moins nombreux et que la saison sèche y est plus longue. Ceci pourrait s'expliquer si le renouvellement de la population simienne était suffisamment rapide pour permettre l'introduction de jeunes singes sensibles à mesure que les sujets plus âgés s'immunisent.

Le virus de la fièvre jaune peut donc être maintenu grâce à un cycle de singes à singes par l'intermédiaire d'*Aedes africanus* sans facteurs additionnels mais dans des forêts limitées et isolées, ce cycle, seul, serait inadéquat à la pérennisation de l'infection.

3. Afrique de l'Ouest, 1948-1953

A cette époque, la fièvre jaune reste assez inégalement présente d'un pays à l'autre d'Afrique de l'Ouest. On constate tout de même, jusqu'en 1949, une diminution progressive des malades allant de paire avec la vaccination anti-amarile systématiquement appliquée sur certains territoires (Bonnell et Deutschman, 1954).

Au Dahomey (actuel Bénin), en septembre 1951, deux cas mortels sont enregistrés à Bimbéréké et à Parakou, distants d'une centaine de kilomètres. Des gîtes larvaires d'*Aedes aegypti* sont trouvés dans ces deux localités et un singe porteur d'un taux élevé d'anticorps anti-amarils est capturé à Bimbéréké. Bimbéréké est en effet situé en pleine brousse dans une zone boisée qui héberge de nombreuses tribus de primates.

En Guinée française (actuelle Guinée), à Koundoura, un homme meurt de fièvre jaune, en 1952. Dans cette région, la population simienne est très abondante notamment les cynocéphales (*Papio papio*) et trois animaux se révèlent porteurs du virus.

Au Sénégal, en 1953, deux cas mortels sont observés à Boudel. Cette localité se situe en bordure d'une forêt qui abrite probablement un cycle animal. Et des larves d'*Aedes simpsoni* sont trouvées dans des aisselles de plantes, dans le jardin de la maison de la première victime. Il est donc possible que ces moustiques se soient infectés sur un singe maraudeur venu de la forêt et qu'ils aient transmis le virus aux deux personnes, comme cela a été décrit en Ouganda.

En Gambie, aucun cas humains n'est observé depuis 1935 alors qu'il existe un foyer animal actif, décrit par Durieux en 1944.

En Sierra Leone, une épidémie de fièvre jaune survient en 1949 et 1950, dans Kabala et ses environs. Elle se manifeste par plusieurs cas isolés. Cette région comprend de hautes collines où vivent de nombreux singes sauvages et surtout des chimpanzés. Des larves d'*Aedes aegypti* sont de plus récoltées près des habitations dans des récipients domestiques mais aussi à distance, dans des trous d'arbres, des aisselles de plantes,...

En Côte-de-l'Or (actuel Ghana), de nombreux cas de fièvre jaune sont enregistrés entre 1948 et 1952.

Au Nigeria, trois épidémies se succèdent entre 1946 et 1953 (Mac Namara, 1954). La première sévit de mai à juin 1946, à Ogbomosho. Près de 60 malades, avec 4 décès, sont confirmés alors qu'en réalité, il y a probablement des milliers de cas. Mais, l'épidémie reste bénigne et touche essentiellement les enfants. La deuxième épidémie survient de novembre 1951 à janvier 1952, dans une zone rurale, autour de Ngwo. On estime le nombre de cas à 6000 et le nombre de décès à 600. La troisième épidémie est plus focalisée et moins sévère. Elle prend place autour d'Ufuma, à 480 km au Sud-Ouest de la précédente, de décembre 1952 à janvier 1953. Parmi la population de 5000 habitants, environ 40% semble avoir été affecté. On compte un grand nombre de cas bénins ou à symptomatologie inapparente. Lors de la première épidémie, le virus est isolé à partir d'*Aedes aegypti*, impliquant ce moustique dans la transmission de l'infection. Pour les deux autres épidémies, aucune espèce de moustiques n'a

pu être incriminée. Toutefois des larves d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes africanus* ont été récoltées. Des recherches ultérieures permettent de découvrir des *Aedes simpsoni*, mais qui ne piquent pas et des *Aedes africanus* qui, eux, piquent au niveau du sol. Ce dernier aurait donc pu jouer un rôle actif dans l'éclosion de la maladie.

Au Libéria et en Guinée espagnole (actuelle Guinée équatoriale), aucun cas avéré n'est signalé. En Guinée portugaise (actuelle Guinée-Bissau), les derniers cas remontent aux années 1943, 1944 et 1945, la dernière grave épidémie datant de 1932, avec 46 cas dont dix fatals.

Au Cameroun et en Afrique équatoriale française, des cas ont été enregistrés, avant 1949, éparpillés sur cette immense territoire. Les recherches entomologiques effectuées dans les foyers de l'Oubangui-Chari montrent l'abondance d'*Aedes africanus* et la présence d'autres vecteurs potentiels (*Mansonia africana*, *Mansonia uniformis*, *Aedes simpsoni*, *Aedes vittatus*, *Aedes aegypti* et *Eretmapodites chrysogaster*).

Enfin, au Congo belge (actuel Congo et Zaïre), des cas mortels de fièvre jaune surviennent entre 1950 et 1953 chez des indigènes non vaccinés. *Aedes aegypti* est présent dans certaines localités touchées. Mais, le caractère sporadique et isolé de ces épidémies fait de la fièvre jaune une maladie d'origine sylvestre, dans ce pays.

4. Bilan en Afrique, 1950-1960

C'est Bonnel et Deutschman qui, en 1954, font le point sur les connaissances épidémiologiques de la fièvre jaune en Afrique. Ils évaluent l'importance de cette maladie en considérant le nombre de cas et de décès entre 1940 et 1953 à partir des rapports de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) (cartes 12 et 13) (Bonnel et Deutschman, 1954).

Mais ces données ont tendance à être sous-estimées en raison de l'insuffisance de qualification des organisations sanitaires et du caractère fruste que peut prendre la maladie. L'O.M.S. organise alors de 1951 à 1953 avec le concours des instituts spécialisés d'Entebbe (Ouganda) et de Johannesburg (Afrique du Sud) une vaste enquête d'immunité dans les territoires méridionaux d'Afrique, dans le but de préciser la limite Sud de l'infection amarile sur ce continent. Mais là encore, il ne faut pas attacher une valeur absolue à ces données, biaisées par l'inclusion de sujets vaccinés. Les résultats permettent tout de même d'évaluer l'incidence de la maladie dans de nombreux pays d'Afrique.

Dans un premier temps, les auteurs considèrent le climat et la structure des régions intéressées. Le climat se répartit régulièrement sur le continent africain en raison de la monotonie du relief et de la rareté des massifs montagneux. Que ce soit dans l'hémisphère Nord ou dans l'hémisphère Sud, les zones climatiques se succèdent dans le même ordre : zone équatoriale, zone tropicale et zone désertique. Seules jouissent d'un climat tempéré quelques régions d'étendue limitée dont l'altitude élevée s'accompagne d'une température modérée. Les zones climatiques s'expliquent par le régime des pluies qui conditionne les zones de végétation. Dans l'hémisphère Nord, la zone recevant annuellement plus de 500 mm de pluies se situe au-dessous d'une ligne Dakar – Massoua (Tchad). Dans l'hémisphère Sud, cette zone est au Nord-Est d'une courbe reliant le Cap à l'embouchure du Congo. La zone équatoriale se caractérise par de faibles variations annuelles de température et par la présence de deux grandes formations végétales, la forêt et la savane.

Comme toute forêt équatoriale, la forêt africaine possède plusieurs étages superposés de végétation offrant des conditions de vie particulières aux animaux et aux moustiques qui l'occupent. Mais elle n'est jamais aussi épaisse que les grandes sylves du Brésil. La savane entoure les zones de forêt. Elle est tantôt herbeuse, tantôt buissonneuse ou même boisée et couvre une grande partie de la zone tropicale entre le Sénégal et l'Éthiopie. Ici, c'est la succession des périodes pluvieuses et sèches plus que les différences de températures qui rythme l'existence des mondes végétal et animal. Enfin, la zone désertique (Sahara au Nord, Kalahari au Sud) ne présente évidemment pas les conditions indispensables au développement et à la conservation du virus amaril. Dès lors, il n'est pas surprenant que les facteurs écologiques et épidémiologiques diffèrent d'une région à une autre.

La zone où est présent le virus amaril coïncide avec celle où les précipitations annuelles sont supérieures à 500 mm. Les 350 cas déclarés officiellement se sont produits dans une bande située entre le 15° Nord et le 4° Sud. Cette aire qui reçoit plus de 1000 mm de pluies par an est entièrement située dans les zones climatiques équatoriales humides et semi-humides, 87% des cas ayant eu lieu dans la zone à climat équatorial humide, zone des grandes forêts. L'incidence de la fièvre jaune varie peu avec les saisons sauf parfois comme au Nigeria où l'apparition des cas coïncide avec la fin de la saison des pluies.

Il est admis, à cette époque, d'une part qu'il n'y a pas en Afrique d'animal réservoir au sens strict, le virus circulant dans le sang des primates infectés pendant trois à quatre jours seulement à un taux suffisant pour contaminer l'insecte vecteur, et d'autre part que les moustiques infectés le restent toute leur vie. Les recherches sur les moustiques se multiplient alors permettant de dresser une liste des vecteurs incriminés (tableau 4).

Aedes aegypti a été ainsi incriminé en Afrique occidentale comme *Aedes simpsoni* et *Aedes africanus* en Afrique orientale, au Nigeria (1952) et au Sénégal (1953). Si ces trois moustiques sont reconnus capables de transmettre la fièvre jaune, leurs mœurs diffèrent considérablement. *Aedes aegypti* est un moustique domestique même si dans certaines régions il peut être zoophile et habiter la forêt. *Aedes simpsoni* est péri-domestique se reproduisant dans les aisselles de plantes tel que les bananiers ou les ananas cultivés à proximité des habitations. Il est le chaînon intermédiaire entre l'enzootie animale et l'homme. *Aedes africanus* est un moustique selvatique qui entretient cette enzootie. Toutefois, il peut dans certaines conditions s'attaquer à l'homme au niveau du sol.

Territoire	Année	Vecteur	
Afrique occidentale française			
Dahomey	1951	<i>Aedes aegypti</i>	probable
Sénégal	1953	<i>Aedes simpsoni</i>	probable
Sierra Leone	1950	<i>Aedes aegypti</i>	possible
Côte-de-l'Or	1950-1951	<i>Aedes aegypti</i>	probable
Nigeria	1946-1953	<i>Aedes aegypti</i>	prouvé
	1952-1953	<i>Aedes africanus</i>	possible
		<i>Aedes aegypti</i>	présent, mais ne piquait pas
		<i>Aedes simpsoni</i>	présent, mais ne piquait pas
Congo Belge	1948-1953	<i>Aedes aegypti</i>	possible
Soudan			
Monts Nuba	1940	<i>Aedes vittatus</i>	probable
		<i>Aedes aegypti</i>	possible
		<i>Aedes simpsoni</i>	possible
Torit	1942	<i>Aedes africanus</i>	probable
Kenya	1943	<i>Aedes aegypti</i>	possible
		<i>Aedes deboeri</i>	probable
Ouganda	1941	<i>Aedes simpsoni</i>	prouvé
		<i>Aedes africanus</i>	prouvé
Kassunganyanja	1952	<i>Aedes simpsoni</i>	possible
		<i>Aedes africanus</i>	probable

Tableau 4: liste des vecteurs incriminés lors d'enquêtes épidémiologiques (Bonnell et Deutschman, 1954).

	Examinés	Porteurs d'anticorps	Taux %
Famille des Simnopithécidés			
genre <i>Colobus</i>	248	125	51
Famille des Cercopithécidés			
genre <i>Cercopithecus</i>	796	319	40
genre <i>Cercocebus</i>	55	22	40
genre <i>Erythrocebus</i>	16	0	0
genre <i>Papio</i>	223	48	22
Famille des Anthroïdes ou Pongidés			
genre <i>Pan</i>	26	6	28
genre <i>Gorilla</i>	4	0	0
Total	1368	520	38

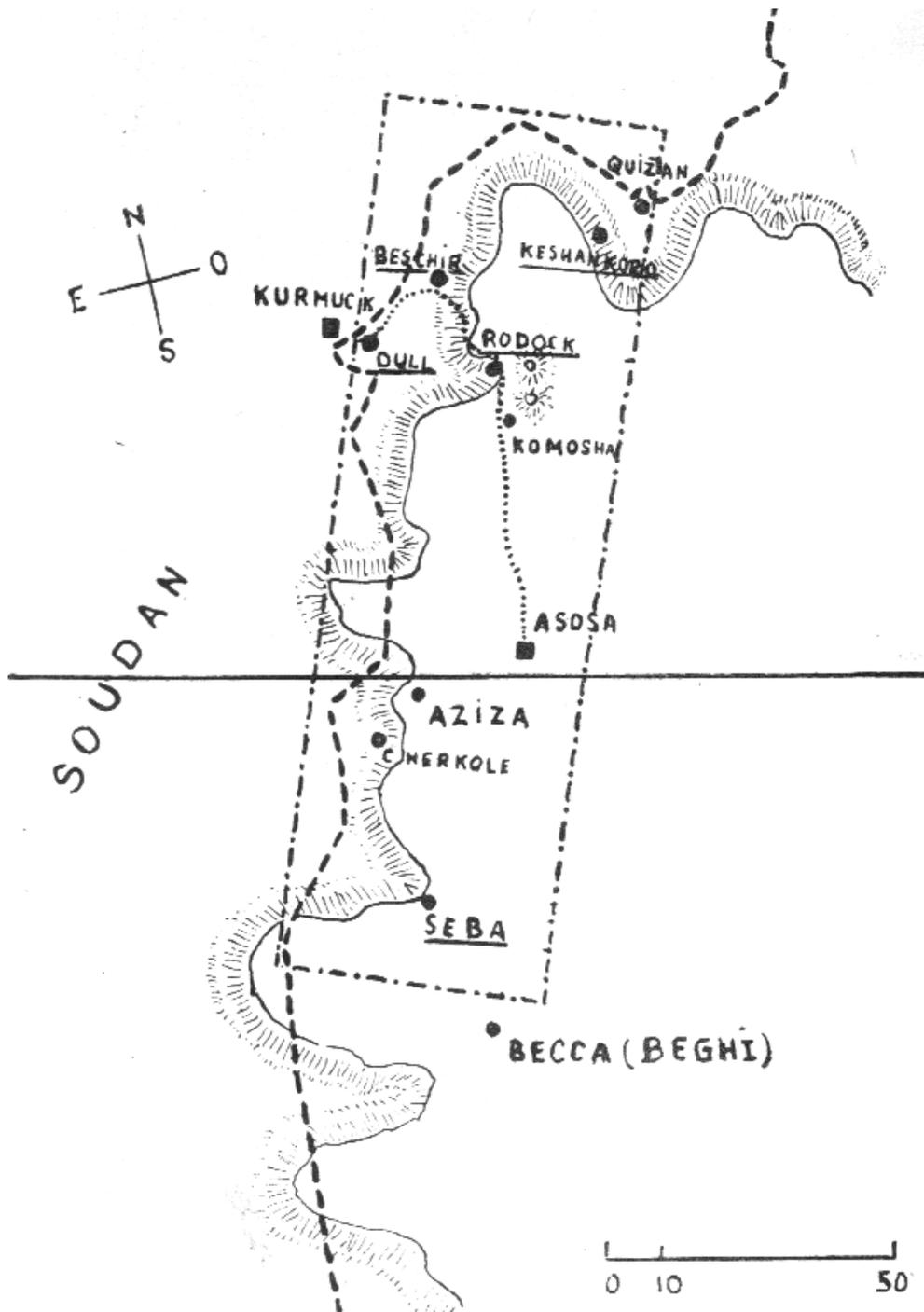
Tableau 5 : résultats des recherches sérologiques faites entre 1937 et 1951 sur 1368 singes (Bonnell et Deutschman, 1954).

Mais d'autres moustiques semblent capables de transmettre expérimentalement l'infection amarile. Parmi eux, les uns peuvent transmettre le virus par piqûre : *Taeniorhynchus africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes metallicus*, *Aedes vittatus* , *Aedes stokesi*, *Aedes taylori*, *Eretmapodites chrysogaster*, *Culex thalassius* et *Aedes streliziae*. D'autres peuvent conserver le virus pendant une période plus ou moins prolongée sans le transmettre : *Taeniorhynchus uniformis*, *Aedes cumminsi*, *Aedes irritans*, *Aedes nigricephalus*, *Aedes linneatopennis*, *Aedes punctocostalis* et *Aedes pseudoafricanus*. Des Arthropodes autres que les moustiques mentionnés n'ont pu être incriminés dans la conservation du virus amaril bien que certains (tiques, réduves, phlébotomes) se soient montrés capables de l'héberger en laboratoire.

Expérimentalement, on a constaté qu'aucun singe africain neuf ne résiste à l'inoculation du virus amaril. Les études réalisées entre 1937 et 1951 portant sur 1368 singes montrent une proportion de porteurs d'anticorps amarils qui s'élève à 38%, soit 520 sur 1368 (tableau 5).

Les contrôles effectués avec d'autres animaux (insectivores, rongeurs, carnivores, antilopes) ont donné des résultats négatifs ou douteux à l'exception de certains lémurins du genre *Galago* et du hérisson *Ateletrix albiventris*. A cette époque, aucun animal ne peut être considéré comme réservoir de virus au sens strict. Bonnel et Deutschman émettent alors l'hypothèse qu'il est possible que le singe, tout comme l'homme, s'infecte de façon accidentelle et que l'endémicité amarile dépende d'un cycle qui nous est encore inconnu. Aucune explication satisfaisante n'est donnée sur la persistance du virus dans la forêt africaine ou sur les vagues d'infection. Enfin, l'origine des épizooties locales qui surviennent chez les singes reste un mystère. Elles correspondent soit à l'introduction du virus amaril en provenance de l'extérieur soit à une manifestation épizootique d'une enzootie amarile permanente dont le siège est la forêt humide.

Les connaissances sur l'épidémiologie de la fièvre jaune comportent donc encore de grandes lacunes limitant la prophylaxie collective. Et tant qu'il sera impossible de circonscrire et de neutraliser les foyers du virus, la vaccination restera la seule mesure de protection individuelle vraiment efficace sur les sujets susceptibles d'être atteints.



Carte 14: aire de distribution de l'épidémie éthiopienne de 1959 (Berdonneau *et al*, 1961).

III. 1960 à nos jours : schémas épidémiologiques actuels

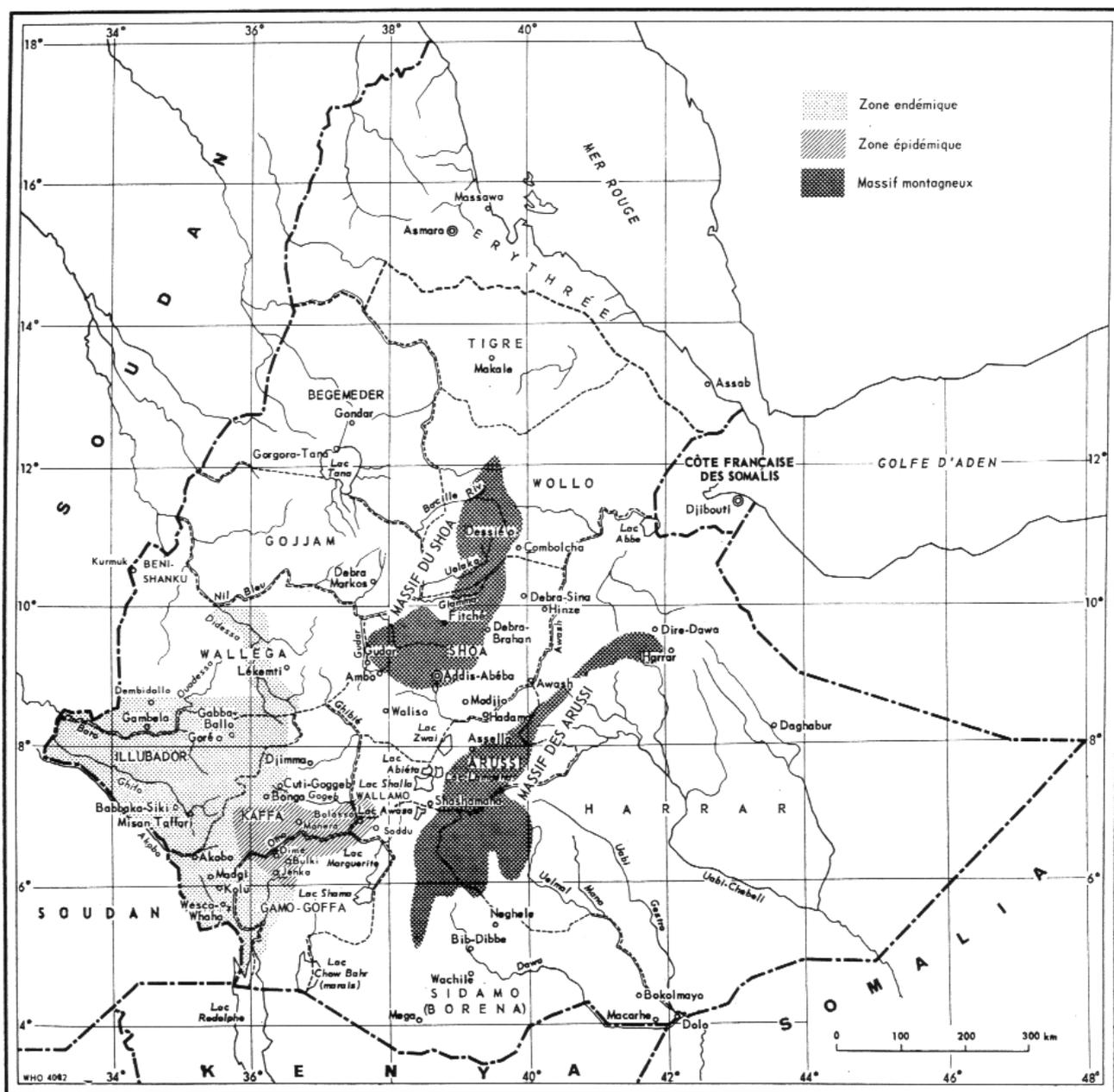
A. En Afrique

1. Epidémies de 1960 à 1980

a. Ethiopie, 1960-1962

Après l'épidémie de 1940 au Soudan, diverses enquêtes sont menées afin de déterminer la situation de l'Ethiopie face à la fièvre jaune. En 1955, Chabbaud et Ovazza concluent à l'absence d'endémicité amarile dans ce pays à l'exception de la zone d'Assab. Mais en novembre 1959, l'O.M.S. avise le gouvernement éthiopien qu' « une épidémie hautement suggestive de fièvre jaune » touche la frontière soudano-éthiopienne, dans la province de Wollega (Berdonneau *et al*, 1961).

Cette épidémie débute en septembre, dans le Sud du district de Fung, Soudan (carte 14). Elle s'étend ensuite au nord, englobant la région de Kurmuck. En octobre, elle touche plusieurs villages éthiopiens limitrophes mais la barrière montagneuse, qui suit imparfaitement la frontière politique entre le Soudan et l'Ethiopie, empêche l'infection de diffuser vers l'est. L'épidémie s'éteint avec la fin de la saison des pluies. Cette épidémie essentiellement soudanienne n'a ainsi pratiquement pas atteint le plateau éthiopien. Le bilan fait tout de même état de 114 cas au Soudan et de 237 cas en Ethiopie. A la fin de l'année 1960, la fièvre jaune pénètre plus profondément le territoire éthiopien sous la forme d'une poussée épidémique importante. En octobre 1961, l'O.M.S. lance une vaste enquête conduite par Sérié et ses collaborateurs pour étudier l'ensemble du Sud-Ouest éthiopien (Sérié *et al*, 1968). Elle se poursuivra jusqu'en 1964.



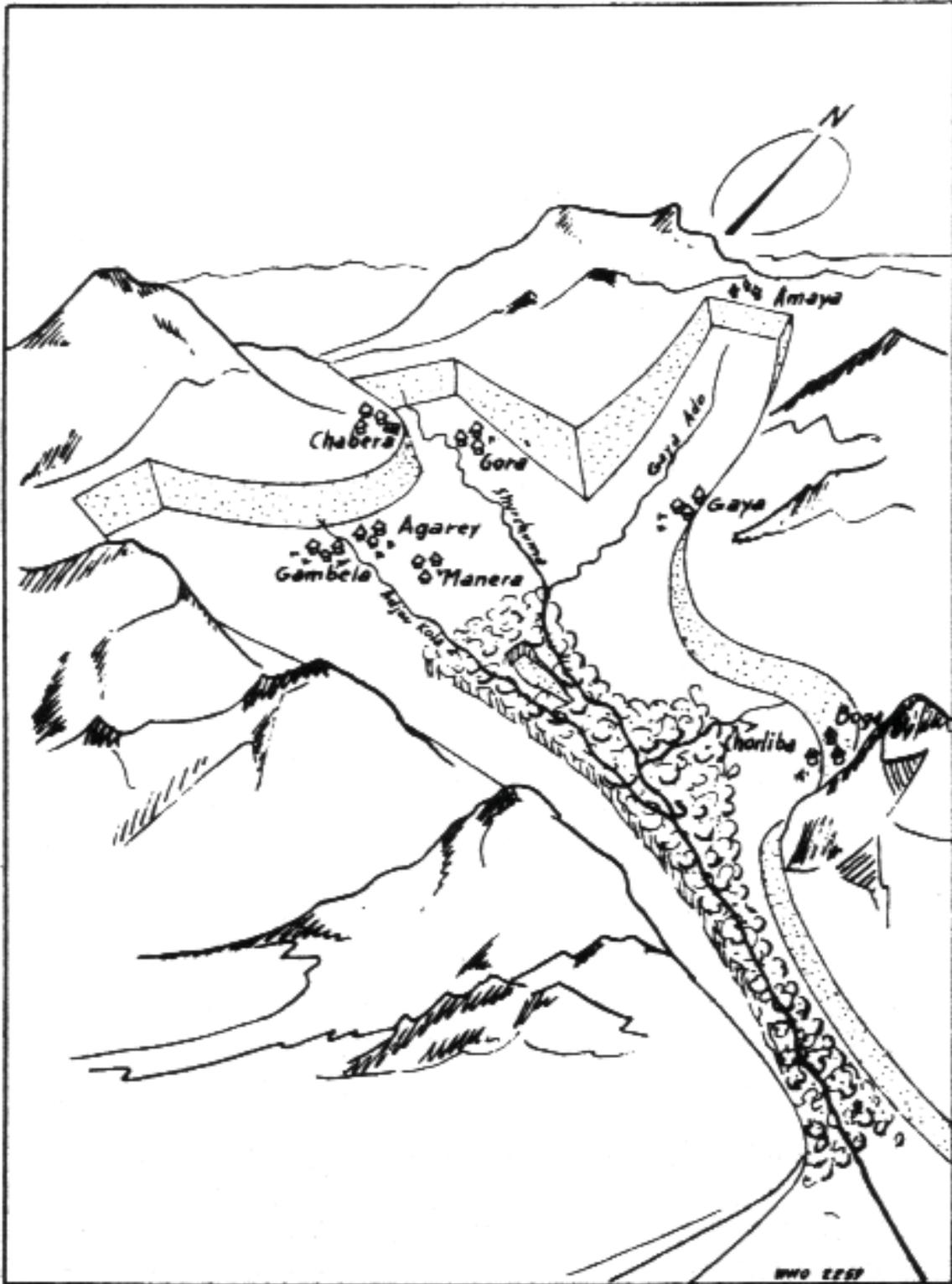
Carte 15 : épidémiologie de la fièvre jaune en Ethiopie (Sérié *et al*, 1968).

Le Sud-Ouest de l’Ethiopie est marqué par deux massifs montagneux, Shoa et Arussi dont l’altitude varie entre 1800 et 2800 m (carte 15). Entre les deux, s’étend la faille des lacs, 500 à 1000 m plus bas. Le massif de Shoa est taillé de quatre grandes vallées fluviales : l’Omo, le Nil bleu, la Didessa, le Baro. Ces quatre fleuves traversent des plaines, situées entre 500 et 600 m d’altitude, en continuation géographique avec le Soudan et le Kenya. Ils représentent ainsi des axes de pénétration privilégiés pour toute infection et propagation épidémique.

En 1960, la fièvre jaune pénètre par la rivière de l’Omo et se propage dans le triangle Dimé-Boulki-Jenka. Cette épidémie est extrêmement meurtrière avec le décès de près de 85% des personnes touchées. L’épidémie cesse en février 1961 à Kouré, suite à l’apparition de la saison sèche. La basse vallée de l’Omo est alors prospectée et de nombreux foyers épidémiques sont découverts entre 1961 et 1962 dans les régions de Magi, Wallamo, Baro, Ghilo, Didessa, Chouchouma, Kaffa, Coulou-conta et Tchabera. On estime le nombre de personnes atteintes à 100000 dont 30000 morts.

Sérié et ses collaborateurs sont amenés à diviser le Sud-Ouest éthiopien en une zone endémique, allant du lac Rodolphe au Nil Bleu limitrophe du Soudan, et en une zone épidémique touchant le Gamo Goffa, le Wallamo et le Kaffa. Dans cette zone, la propagation s’opère par foyers indépendants et non sur un front continu, épargnant ainsi plusieurs vallées. Ils mettent en évidence le rôle des conditions d’altitude, de température et d’hygrométrie dans l’apparition des foyers. Alors qu’aucun foyer n’est décelé au-delà de 1600 m, les foyers les plus importants se situent entre 1100 et 1500 m, pour une température oscillant de 20°C la nuit à 35-40°C la journée et pour une hygrométrie variant de 70 à 100%.

Les études sérologiques et virologiques de la faune selvatique ainsi que les recherches entomologiques faites par la suite vont permettre de préciser l’origine de l’épidémie, d’établir le cycle de transmission de l’infection et d’expliquer son mode de propagation. Les réservoirs selvatiques étudiés sont surtout les singes mais aussi les galagos considérés par Haddow comme un réservoir potentiel, les petits rongeurs, les chauves-souris et les oiseaux (Andral *et al*, 1968). L’étude des singes porte sur un total de 66 animaux abattus lors de deux campagnes. De janvier à mars 1962, 38 singes sont tués au fusil et prélevés immédiatement par ponction cardiaque.



Carte 16: vallée de Chouchouma et station expérimentale de Manéra (Sérié *et al*, 1968).

Deux an plus tard, près de la station de Manéra (carte 16), 28 animaux sont également abattus après des essais infructueux de captures à l'aide du fusil Palmer et de seringues anesthésiques auto-injectantes. Cette fois, le sang est prélevé à la veine iliaque et un morceau de foie est fixé au liquide de Bouin. Les têtes des singes sont rapidement transportées au laboratoire de la station. Les cerveaux servent à inoculer des souris et à préparer des fragments fixés au formol en vue d'examens histo-pathologiques ultérieurs.

La majorité des singes ainsi étudiés sont des colobes abyssins (53 sur 66). Les examens sérologiques s'avèrent les plus concluants. Sur les 18 sérums prélevés à la forêt de Bonga en 1962, seuls deux contiennent des anticorps amarils. Dans la forêt de Manéra, les sérums des 16 singes abattus contiennent tous des anticorps amarils soit seuls dans la moitié des cas soit accompagnés d'anticorps Zika ou du groupe A. Dans la même région, en 1964, 25% des sérums ne contiennent aucun anticorps, seulement 18% contiennent des anticorps uniquement amarils et 25% contiennent des anticorps mixtes, le nombre de sérums positifs vis à vis des antigènes du groupe A ayant doublé. Sur les 140 chauves-souris (genre *Epomorphus*), 3,5% réagissent positivement à des arbovirus et 4 possèdent des anticorps amarils. Enfin, les résultats sérologiques obtenus sur les rongeurs et les oiseaux sont presque tous négatifs. Ces résultats impliquent les singes et en particulier les colobes abyssins dans le cycle de la fièvre jaune dans la région.

Les premières études entomologiques faites de novembre 1961 à mars 1962 dans la zone épidémique se sont poursuivies de novembre 1962 à juillet 1964 à la station expérimentale de Manéra (Néri *et al*, 1968). Le village de Manéra est constitué d'une centaine de cases sur 1 km², entourées de plantations de « faux-bananiers » et de *Colocasia esculentum*. La forêt de Manéra est une forêt galerie qui s'allonge le long de la rivière de Chouchouma. Cette forêt vierge de type secondaire est caractérisée par un épais sous-bois et de grands arbres essentiellement du type ficus.

Ces enquêtes révèlent près de trente espèces de moustiques, *Aedes simpsoni* étant la plus abondante (carte 17). Ce moustique attaque plutôt l'homme aux heures les plus chaudes de 10 à 15 heures, à l'ombre et le plus souvent à l'intérieur des plantations. Il s'aventure parfois aux portes des habitations sans toutefois y pénétrer, chassé par la fumée. Ses gîtes larvaires sont les aisselles des feuilles de « faux-bananiers », de *Colocasia esculentum* mais aussi de *Draconeia* et d'ananas.



Carte 17: résultats des enquêtes entomologiques faites en Ethiopie en 1962 (Sérié *et al*, 1968). Echelle 1/10000000

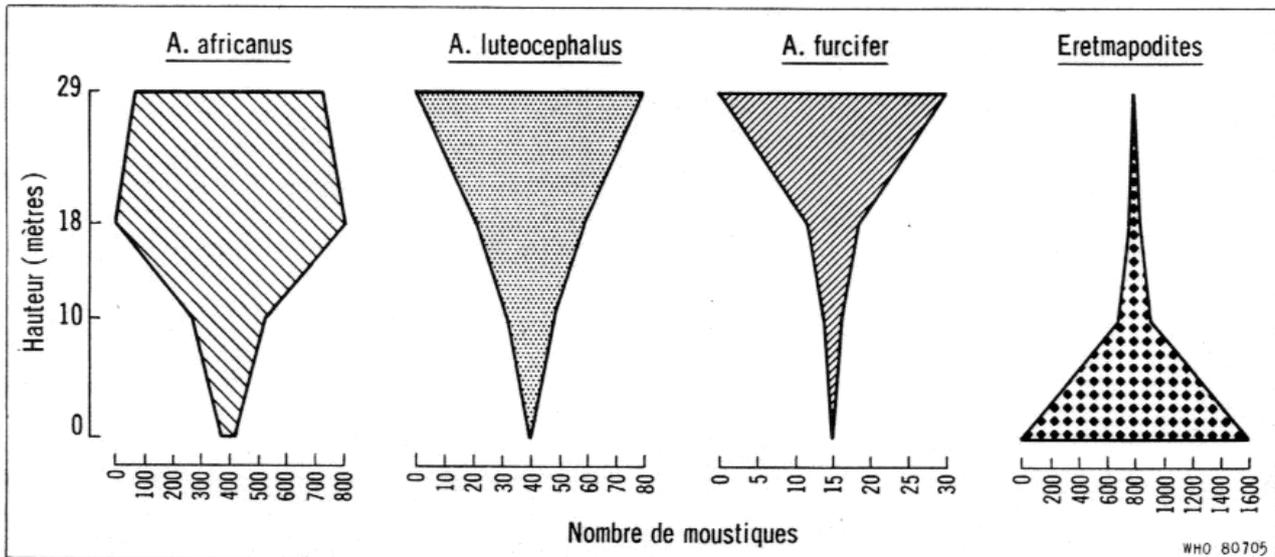
Aedes africanus se rencontre dans la forêt à une hauteur supérieure à 18 mètres ce qui ne l'empêche pas de s'attaquer à l'homme au niveau du sol. Sa population augmente avec la chaleur. Il est influencé par le vent puisqu'il est impossible de le rencontrer au-delà de 18 mètres en présence d'un vent modéré. Ses gîtes larvaires sont les creux des arbres situés dans la forêt ou parfois dans le village de Manéra.

Aedes aegypti n'est collecté qu'à trois reprises sur les 120000 moustiques capturés. Aucun *Aedes aegypti* n'est trouvé à l'état adulte dans le village de Manéra. Par contre, les larves sont en nombre considérable dans les récipients en terre cuite et les couvercles des bidons d'essence. Dans la vallée de Chouchouma, ce moustique semble zoophile, comme Haddow a pu le constater en Ouganda (1944).

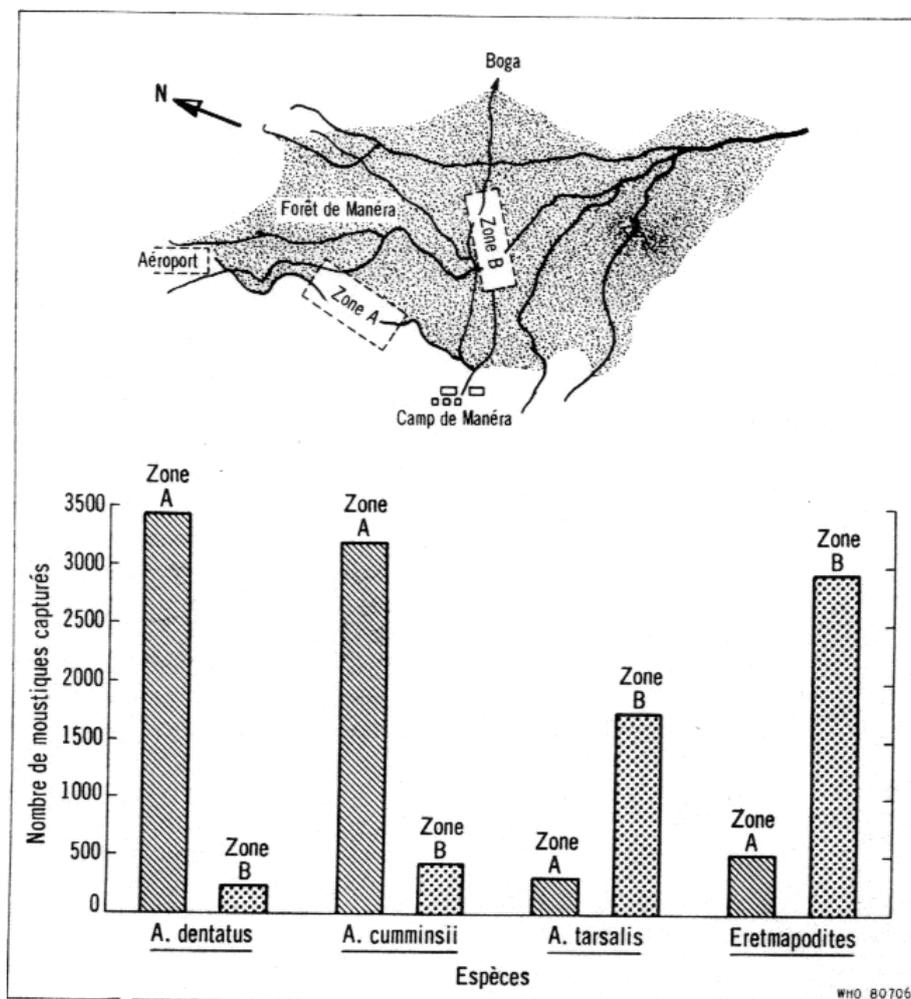
Le genre *Eretmapodites* représente une fraction importante de la faune culicidienne (32%), avec comme groupe le plus répandu, celui des *Chrysogaster*. Leurs gîtes sont constitués des feuilles mortes au niveau du sol. Cette espèce a donc besoin de pluie pour se développer.

La pratique de chasses quotidiennes, de 18 à 20 heures sur des plates-formes installées à 10, 18 et 29 mètres, a permis d'appréhender la distribution verticale de quatre espèces de moustiques : *Eretmapodites* au ras du sol, *Aedes africanus* à 18 m, *Aedes luteocephalus* et *Aedes furcifer* à 30 m au niveau de la voûte des arbres (graph. 2). Une comparaison de la distribution horizontale est aussi établie pour quatre espèces, différentes des précédentes. *Aedes dentatus* et *Aedes cumminsii* sont plus nombreux en lisière de forêt tandis qu'*Aedes tarsalis* et le genre *Eretmapodites* préfèrent à l'intérieur de la forêt (graph. 3). Les résultats des chasses menées sur 24 heures objective bien la répartition des différentes espèces de moustiques dans le temps en fonction de leur activité. *Aedes africanus* au même titre qu'*Aedes furcifer* et *Aedes luteocephalus* possède un pic unique d'activité entre 18 et 20 heures. Par opposition, *Anopheles gambiae* semble être essentiellement nocturne.

Ces travaux s'achèvent par des tentatives d'isolement du virus (Sérié *et al*, 1968). Trois cents soixante sept lots sont ainsi constitués à partir de 52000 moustiques. Une fois broyés et mélangés à une solution d'ovalbumine, ils sont inoculés à des souriceaux nouveau-nés. 12 souches amariles sont ainsi isolées à partir d'*Aedes simpsoni*, une à partir d'*Aedes africanus* et une à partir d'*Aedes dentatus* (chez qui le virus amaril est isolé ici pour la première fois dans la nature). Chez le genre *Eretmapodites*, pourtant suspecté comme un vecteur potentiel de la fièvre jaune dans la région en raison de son abondance, aucune souche amarile n'a pu être isolée.



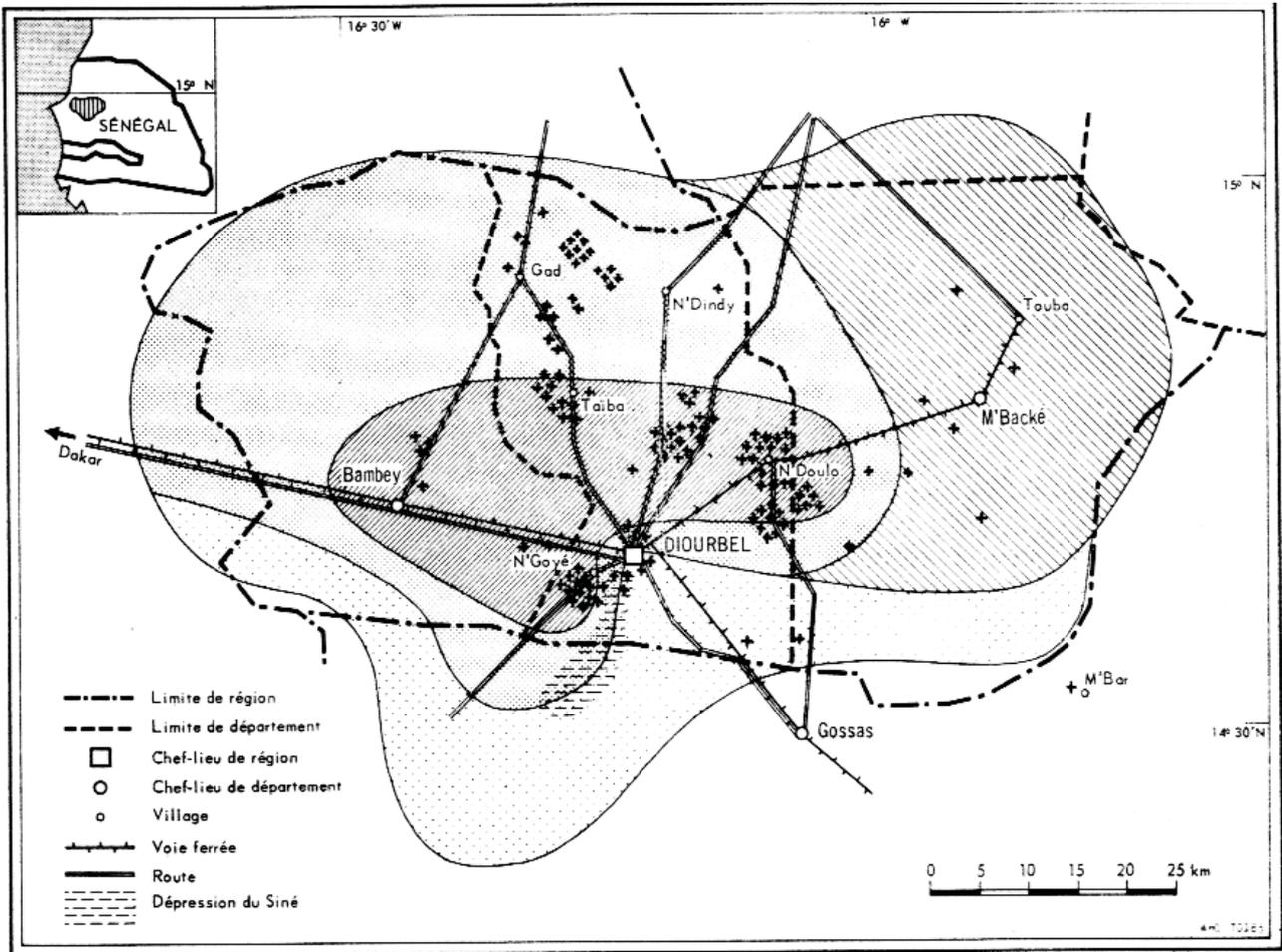
Graphique 2: distribution verticale des espèces, Ethiopie, 1961-1962 (Neri *et al*, 1968).



Graphique 3: distribution horizontale des espèces, Ethiopie, 1961-1962 (Néri *et al*, 1968). La zone A est située en lisière de forêt, la zone B, à l'intérieur de la forêt.

Les nombreuses informations recueillies, en particulier à la station de Manéra, permettent de mieux cerner les caractères de cette épidémie (Sérié *et al*, 1968). C'est une épidémie de type rural qui a affecté essentiellement les villages en raison de la biologie du vecteur. Son intensité a varié selon les régions. Dans la vallée de l'Omo, l'épidémie a été massive, transmise par *Aedes simpsoni* dont l'efficacité est comparable à celle d'*Aedes aegypti* dans les villes. Dans la vallée de la Didessa, l'épidémie a pris un caractère sporadique du fait de la végétation rabougrie (quelques arbustes, aucune plantation), de la population nomade et de l'absence de vecteur inter-humain. Chaque cas sporadique correspond à un cas de fièvre jaune selvatique où le vecteur sauvage *Aedes africanus* pique directement l'homme comme cela a été décrit en Amérique du Sud avec *Haemongus spegazzini*. L'application des principes établis par Haddow en 1945 a permis d'établir le mode de diffusion du virus. Le moustique *Aedes africanus* et le singe *Colobus abyssinicus* sont les relais selvatiques essentiels qui ont permis la propagation de l'infection le long des cours d'eau, recouverts de galeries forestières. L'épidémie est ensuite « sortie » de ces galeries selon le lien qui s'est établi entre la forêt et le village. Les babouins qui dorment dans la forêt et qui se nourrissent dans les plantations constituent l'élément de liaison le plus probable. Le relais se fait ainsi entre le babouin et l'homme par *Aedes simpsoni*, la transmission inter-humaine apparaissant limitée au vu du rayon d'action de ce moustique. L'irrégularité de l'épidémie selon les villages s'explique par l'irrégularité des sorties des singes eux-même infectés de façon sporadique. L'hypothèse selon laquelle un homme contaminé dans la forêt soit la cause d'une épidémie de village est peu probable car les règles religieuses et les superstitions locales interdisaient aux hommes d'y pénétrer.

Enfin, l'origine de l'épidémie demeure un mystère même s'il semble y avoir eu un épicode épidémique sur la rivière Omo. Le virus a pu se propager en Ethiopie à partir du Soudan par une zone relativement étroite dépourvue de barrières. Sur le reste du Sud-Ouest éthiopien, s'étend tout le long de l'Omo une bande désertique de sable infranchissable pour le moustique. Les chauves-souris, en particulier le genre *Epomorphus* migrateur, pourraient aussi avoir été à l'origine de l'infection de la rivière Omo. Toutes sortes d'hypothèses ont été avancées sans jamais avoir été très concluantes.

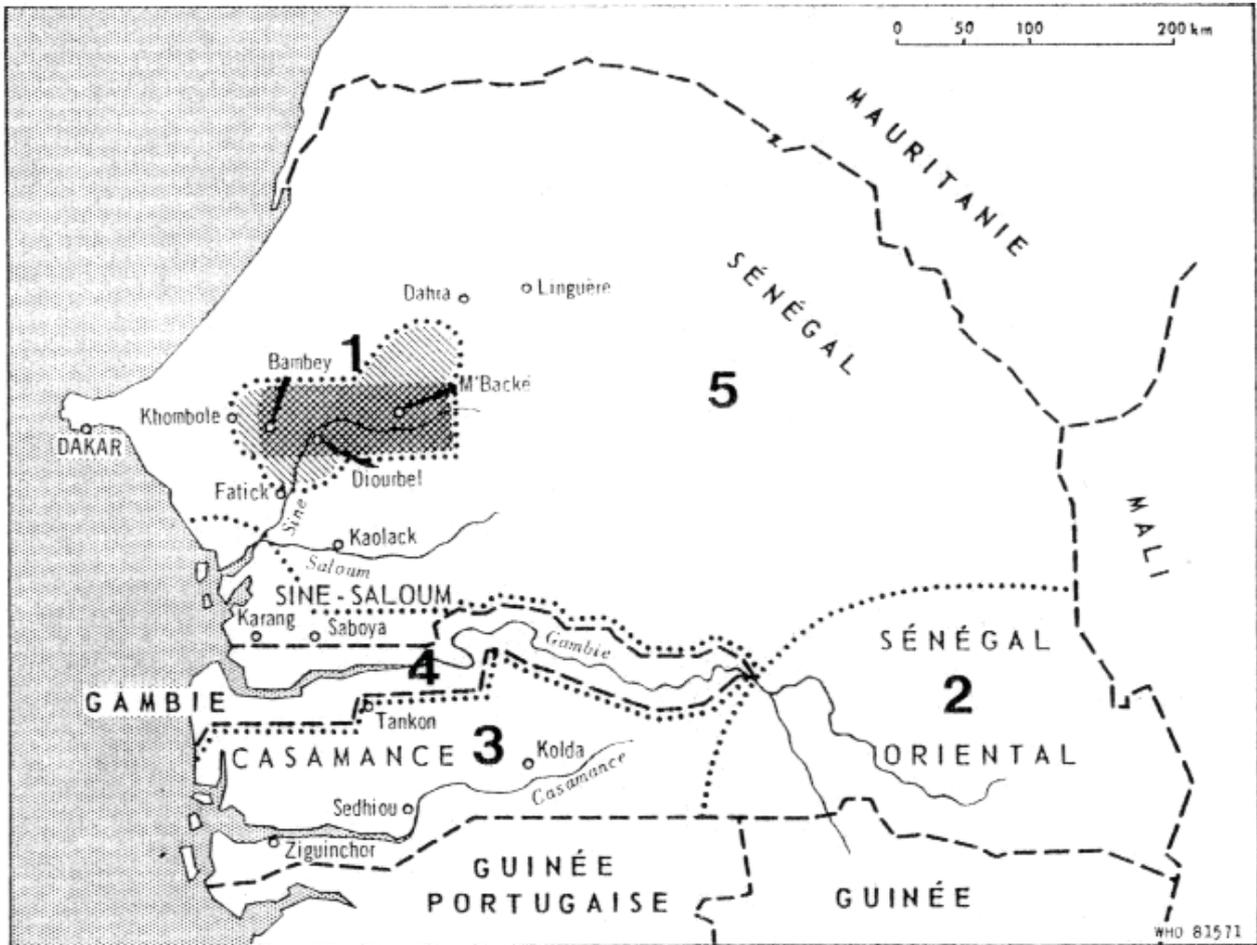


Carte 18: situation géographique du foyer épidémique, Sénégal, 1965 (Chambon *et al*, 1967).

b. Sénégal, 1965

De 1778 à 1938, on observe au Sénégal onze retours offensifs de fièvre jaune (Chambon *et al*, 1967). Suite à la terrible épidémie de 1927, une lutte anti-stégomyienne est lancée dans les grandes villes et dans les ports. Puis, en 1940, une vaste campagne de vaccination est entreprise aboutissant à une immunisation massive des populations. A partir de 1953, aucun cas n'est déclaré en Afrique occidentale francophone. Mais certains enfants vont manifester des accidents encéphalitiques à l'injection du vaccin aboutissant en 1960 à l'arrêt de la vaccination chez les enfants de moins de dix ans. En 1965, une épidémie se déclare alors à Diourbel, à la fin de la saison des pluies, à proximité d'une zone endémique connue depuis longtemps (Brès, 1969). Le foyer épidémique situé à 140 km de Dakar englobe les départements de Diourbel, M'Backé et une petite partie de Bambey (carte 18). La région est couverte de savane arborée à une altitude inférieure à 100 m. Le climat est de type soudanien très sec sauf à la saison des pluies de juillet à octobre avec un réseau hydrographique temporaire constitué de mares discontinues qui amorcent la vallée du Siné. En saison sèche, l'eau, très rare, doit être recherchée à plus de soixante mètres sous terre. La population humaine, en grande majorité rurale, est assez dense et sujette à une transhumance annuelle.

L'enquête entomologique sur la faune culicidienne commence dès la découverte des premiers cas mais elle est vite rendue impossible par l'emploi précoce et massif d'insecticides. Kartman, en 1947, puis Hamon, en 1955, avaient inventorié de nombreux vecteurs possibles pour le virus amaril mais seul *Aedes aegypti* est capturé en grand nombre. C'est l'espèce la plus répandue en milieu rural tandis qu'elle est surveillée et maîtrisée dans les centres urbains. La pullulation de ce moustique est favorisée par la présence au centre de chaque groupe d'habitations d'un enclos où sont entreposées de grandes jarres en terre cuite à moitié enterrées appelées « canaris ». Ces canaris ne sont jamais complètement vidés et servent de réserve d'eau ménagère. Les *Aedes aegypti* adultes abondent dans les cases entourant ces gîtes. Ils piquent l'homme au crépuscule aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, quelques femelles pouvant se gorger la journée mais toujours à l'intérieur. Malgré le faible nombre de moustiques collectés, cinq lots d'*Aedes aegypti*, représentant 189 individus, sont inoculés à des souriceaux nouveau-nés sans donner lieu à l'isolement d'une souche virale (Brès *et al*, 1966). La preuve de l'intervention d'*Aedes aegypti* est ainsi apportée par son grand nombre et la facilité de la contagion inter-humaine. L'épidémie de Diourbel est donc de type urbain bien que survenant en zone rurale.



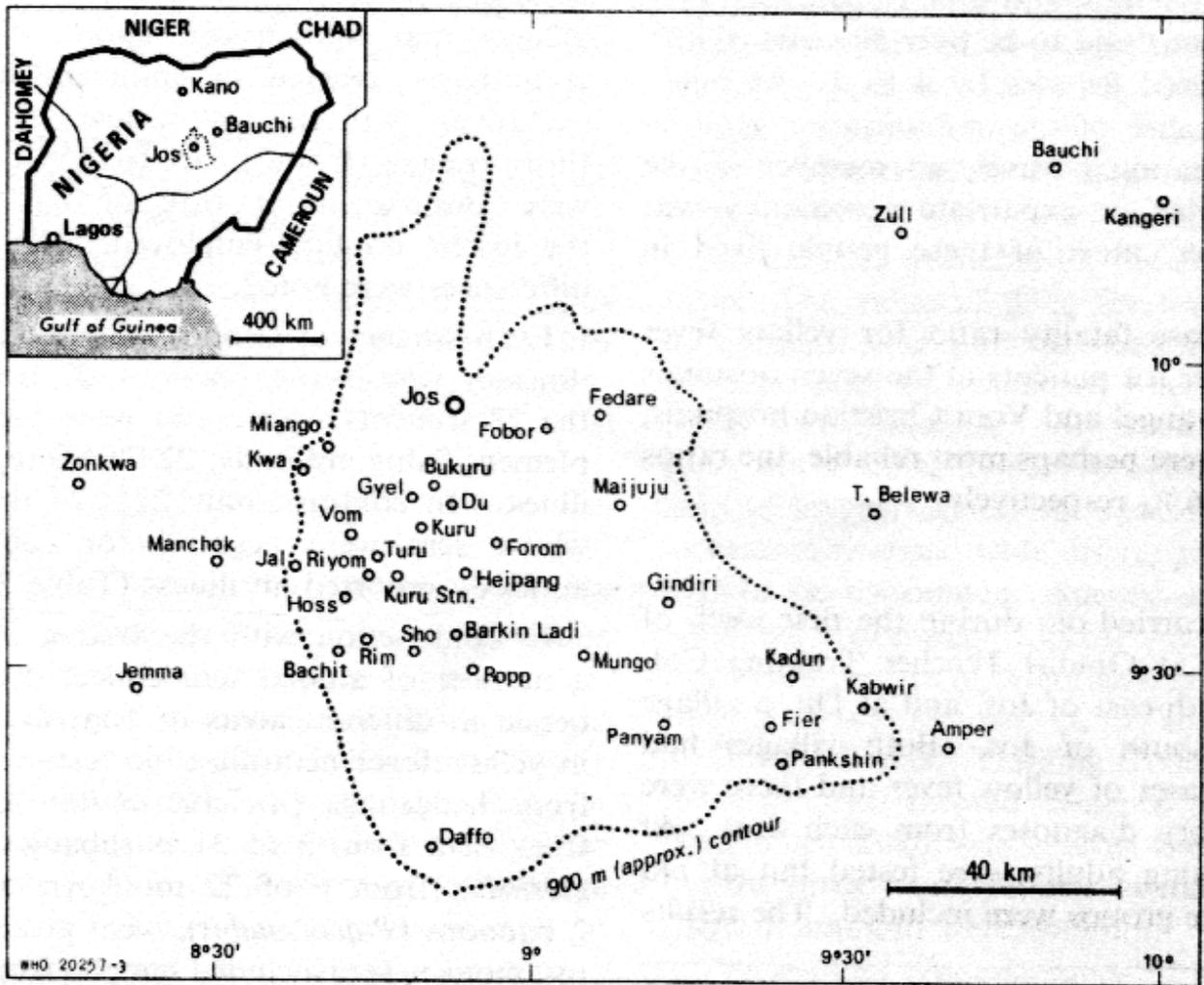
Carte 19: zones bioclimatiques et épidémiologiques de la fièvre jaune au Sénégal (Cornet *et al*, 1968).

Les causes favorisantes de l'épidémie sont rapidement mises en avant, en l'occurrence l'existence d'une fraction réceptive importante de la population et la pullulation du vecteur *Aedes aegypti*. Mais aucun argument ne permet de trancher quant à l'origine du virus. Était-il issu d'un foyer selvatique local ou avait-t-il été introduit à partir d'une zone infectée plus ou moins éloignée ? La recherche d'un foyer selvatique va se poursuivre jusqu'en 1966 (Cornet *et al*, 1968). Au total, 2290 animaux seront soit capturés à l'aide de pièges (rongeurs) ou de filets (oiseaux, chiroptères) soit abattus au fusil (singes, carnivores). 1670 serviront à inoculer des souris et 2163 font l'objet d'études sérologiques.

Cornet va diviser le Sénégal en cinq zones « bioclimatiquement » distinctes (carte 19) :

- Zone 1 : foyer épidémique, savane sèche très déboisée
- Zone 2 : Sénégal oriental, savane humide avec galeries forestières
- Zone 3 : Casamance, savane humide avec îlots forestiers et galeries de mangrove
- Zone 4 : Gambie et Sud du Sine-Saloum, savane encore relativement humide avec d'importantes galeries de mangrove
- Zone 5 : reste du Sénégal, savane sèche ou subdésertique

Dans la zone 1, les résultats ne plaident pas en faveur d'un foyer selvatique local mais plutôt d'une atteinte récente de la faune sauvage, en particulier les singes. Durieux, Boiron et Koerber avaient déjà prouvé en 1947 l'existence d'un important foyer selvatique dans les autres zones entre la Gambie et le Saloum. Les résultats les plus intéressants sont obtenus par l'étude des singes (*Papio papio*, *Colobus badius*, *Cercopithecus aethiops*, *Erythrocebus patas*) qui semblent avoir joué pleinement leur rôle d'amplificateurs - disséminateurs. La zone 2 est marquée par des atteintes amariles comprises entre 50 et 58% prouvant l'existence d'un foyer selvatique ancien et important. Dans la zone 3, on compte 18% d'atteintes amariles dont la majorité assez récente. Le virus circule donc de façon permanente mais le foyer est peu actif. Dans la zone 4, 9% d'atteintes amariles sont retrouvées douteuses en raison de récentes polyinfections par des arbovirus du groupe B. Enfin, dans la zone 5, les sérums étudiés sont tous négatifs signant une région probablement indemne. L'étude des galagos (*Galagos senegalensis*), ne révèlent que 3 individus sur 63 présentant des anticorps amarils tandis que parmi les autres animaux (près de 1000), 19 montrent des anticorps amarils (8 chauves-souris, 6 rongeurs, 5 carnivores dont 1 chacal).



Carte 20: localisation des cas de fièvre jaune sur le plateau de Jos, Nigeria, 1969 (Carey *et al*, 1972). Chaque rond correspond à un ou plusieurs cas à l'intérieur d'une localité.

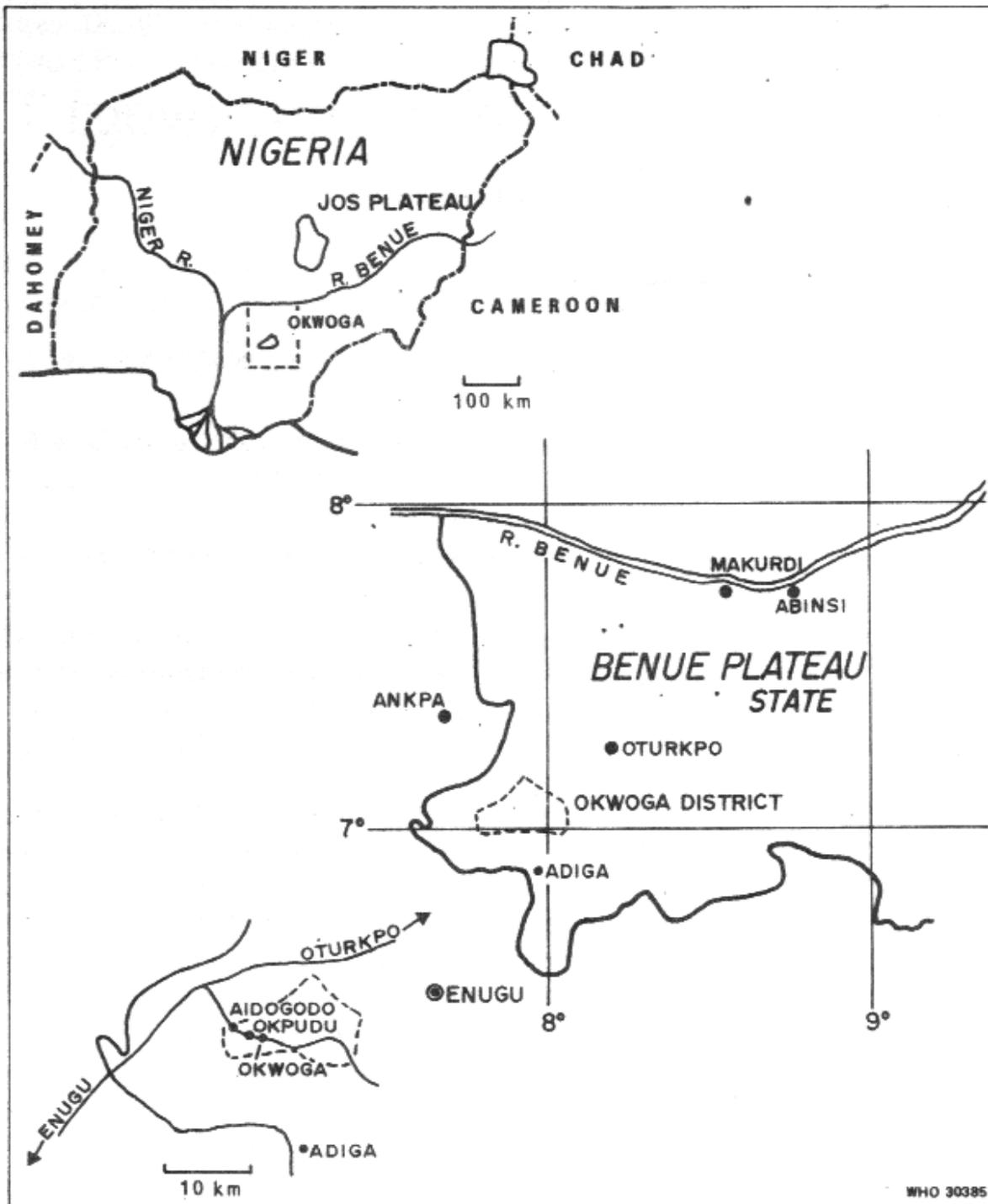
Mais l'ensemble de ces résultats n'est pas concluant car la majorité des individus positifs ont été capturés dans des zones d'endémicité faible ou nulle. Il existe donc un important foyer selvatique de fièvre jaune dans le Sénégal oriental qui se prolonge, en perdant de son intensité, en Casamance et jusqu'aux deltas de Sine et du Saloum. L'épidémie s'est ainsi épanouie à partir de cette région vers les endroits où le vecteur *Aedes aegypti* a persisté durant la saison sèche et où ses habitudes domestiques l'ont mis en contact étroit avec l'homme.

c. Nigeria, 1969-1970

Le plateau de Jos, au centre du Nigeria se compose de vastes prairies, de fermes et, ici et là, d'élévations rocheuses et d'îlots d'arbres. La saison des pluies dure de mai à octobre avec une pluviosité annuelle de 1720 mm en 1969, bien supérieure à la moyenne annuelle égale à 1300 mm. La population d'environ un million d'habitants se compose de trois groupes ethniques principaux : les Birom, les Hausa et les Fulani. Leur activité est surtout axée sur l'agriculture et l'exploitation des mines d'étain. Les échanges avec les autres régions du Nigeria sont très importants facilités en cela par les nombreuses voies d'accès (Lee, 1972).

Une épidémie de fièvre jaune survient sur le plateau de Jos en 1969 après une accalmie de 17 ans (Carey *et al*, 1972). Les précédentes épidémies remontent à 1946 à Ogbomoshu et dans l'Est du Nigeria en 1951-1953. L'épidémie de 1969 est dépistée en septembre alors qu'elle semble avoir commencé en juillet. Elle atteint son pic, fin octobre, au moment où les précipitations diminuent et les températures baissent. Ces changements rapides de climat vont mettre fin à l'épidémie au mois de décembre (carte 20).

Les sept hôpitaux de la région admettent au total 307 malades entre le 7 septembre et le 31 décembre avec des diagnostics de fièvre jaune, d'hépatite ou d'ictère. Cent seize personnes n'en ressortiront pas vivantes. La majorité des hospitalisés sont de jeunes adultes avec une proportion très supérieure d'hommes probablement liée à leur propension à l'hospitalisation. Une surveillance sérologique est menée sur la population locale mais aussi sur des animaux capturés dans la région. Les sérums de 42 hérissons (*Atelerix albiventris*) se révèlent négatifs. Par contre, ils se révèlent positifs chez 3 galagos (*Galagos senegalensis*) et 6 singes (*Papio anubis*, *Cercocebus torquatus*, *Cercopithecus mona*) impliquant ces animaux dans le cycle de la fièvre jaune au Nigeria.

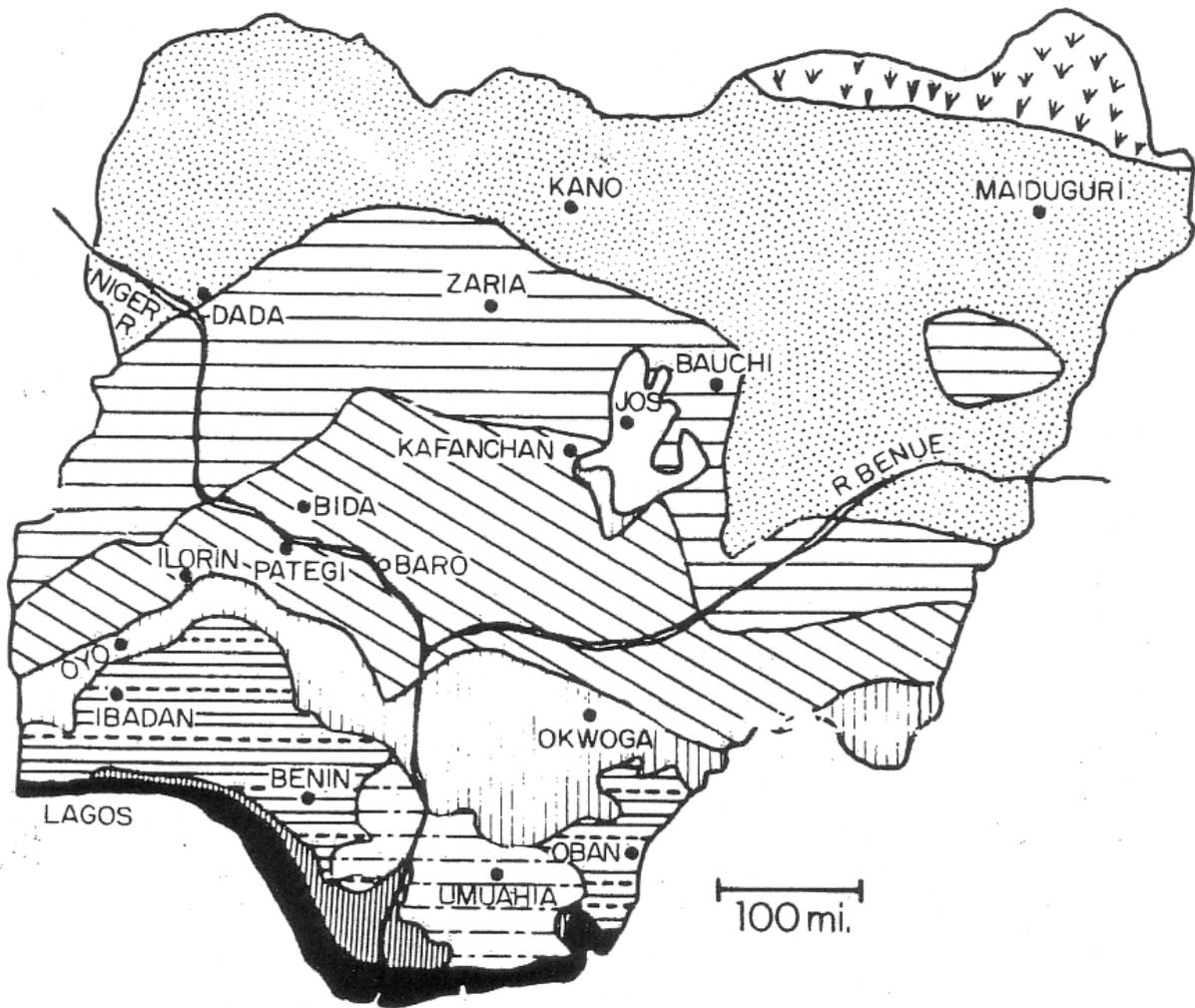


Carte 21: site de l'épidémie de fièvre jaune, district d'Okwoga, Nigeria, 1970-1971 (Monath *et al*, 1973).

Par la suite, les enquêtes entomologiques permettent de capturer 2023 femelles, 25% sur hôtes humains et 75% par pulvérisations (Lee *et al*, 1972). *Aedes aegypti* est retrouvé en très petit nombre tant sous forme de larve que sous sa forme adulte et tous les individus collectés sur le plateau sont des formes sombres (cf. α . *Aedes aegypti*). Dans les villes et les villages ruraux, les pots de terres, servant de réserves d'eau, ne montrent la présence d'aucune larve, et ceci pour deux raisons. Tout d'abord, la forme sombre d'*Aedes* est une espèce sauvage et non-domestique. Ensuite l'eau étant relativement disponible, son stockage en grande quantité ou sur de longue période n'est pas nécessaire. Quant aux autres moustiques, aucune larve d'*Aedes africanus* n'est découverte et seulement 10 femelles sont capturées. De nombreux gîtes larvaires d'*Aedes simpsoni* et d'*Aedes vittatus* sont décelés mais très peu d'adultes sont capturés. La récolte la plus fructueuse concerne *Aedes luteocephalus* avec 354 femelles mais aucune larve.

La fièvre jaune a sévi particulièrement en milieu rural avec pour vecteur probable *Aedes luteocephalus* même si le virus amaril n'a pu être isolé qu'à partir d'un mélange d'*Aedes* endommagés, non identifiés. Le fait que la population urbaine ait été épargnée peut s'expliquer par l'absence d'*Aedes aegypti* domestique. Par contre, on ignore encore si la fièvre jaune est endémique sur le plateau ou si elle y a été introduite. Les enquêtes révèlent la présence de la maladie au Sud, dans la province du Benue, en 1968, et la dissémination du virus vers le nord, par des personnes infectées, aurait initié l'épidémie. Des preuves historiques suggèrent que ce phénomène se produit tous les 20 à 30 ans sur le plateau.

Un an après cette épidémie, une seconde poussée de fièvre jaune se manifeste à 193 km plus au sud dans le district d'Okwoga, Etat du plateau du Benue (carte 21). Cette région compte 19772 habitants, répartis sur 12 villages dont le plus grand est Aidogodo (Monath *et al*, 1973). La zone est recouverte d'une savane de type guinéen et de savane boisée à une altitude de 122-152 mètres. La saison des pluies dure d'avril à octobre avec des précipitations annuelles d'environ 1500-2000 mm. Cette zone se caractérise par une étendue herbeuse accompagnée de quelques arbres. Le long des cours d'eau, des galeries forestières existent, en particulier près d'Aidogodo. On ne retrouve pas d'*Euphorbia* qui servent de gîtes larvaires comme sur le plateau de Jos. Les villages sont dispersés et séparés par des plantations. Le stockage de l'eau n'est pas une pratique courante et les pots sont remplis chaque jour à partir des cours d'eau et des puits.



Carte 22: différentes zones de végétation au Nigeria (Carey *et al*, 1972).

-  Mangrove – végétation côtière
-  Marais d'eau douce
-  Forêt tropicale humide (en plaine)
-  Végétation dérivée de la savane
-  Savane sud-guinéenne
-  Brousse de palmier (zone déboisée)
-  Savane nord-guinéenne
-  Plateau de Jos
-  Savane soudanienne
-  Savane sahélienne

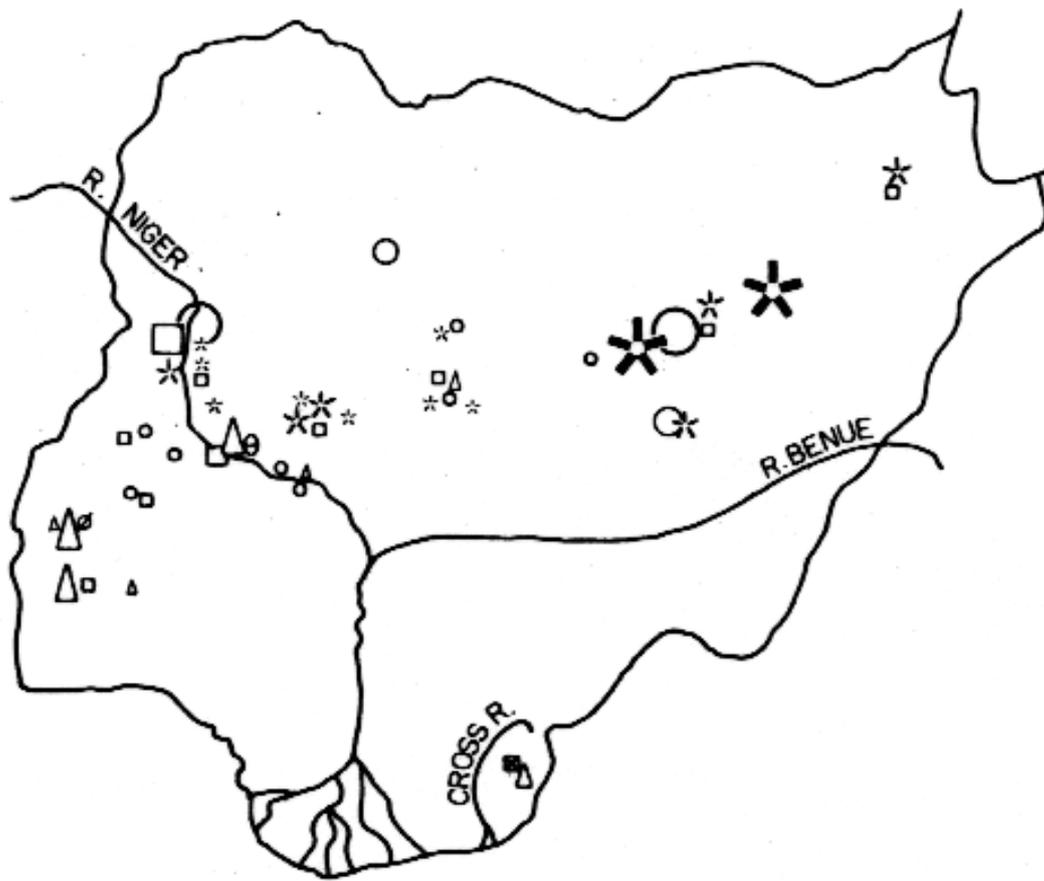
L'épidémie reste assez focalisée, dans l'espace et dans le temps. En effet, le village d'Aidogodo est le plus touché et, bien que les premiers cas apparaissent en août, aucun autre cas n'est recensé avant la mi-octobre. L'épidémie atteint son apogée en novembre et disparaît après janvier.

L'enquête menée sur le réservoir animal, auprès des chasseurs montrent la présence de galagos bien qu'ignorés de la population locale et d'une population simienne rare .

Les investigations entomologiques débutent deux mois et demi après les dernières pluies. Tous les gîtes larvaires sont secs et les collectes sur hôtes humains sont très pauvres. Afin de déterminer l'espèce vecteur, on inonde les trous des arbres et les souches des bambous. Si cette enquête note l'absence d'*Aedes aegypti*, elle met en évidence *Aedes africanus* et *Aedes simpsoni*, les incriminant comme vecteurs potentiels de cette épidémie même si *Aedes aegypti* et *Aedes luteocephalus* devaient être présents à la saison des pluies (Monath *et al*, 1973).

Comme en Ethiopie et sur le plateau de Jos, la fièvre jaune à Okwoga est de type rural, les agriculteurs étant les plus exposés aux gîtes larvaires. Son origine reste inconnue mais deux hypothèses sont évoquées. Soit elle résulte de l'introduction du virus dans une population sensible tandis que les facteurs écologiques et entomologiques étaient favorables à la transmission inter-humaine. Soit elle est endémique dans la région ou elle l'est devenue après 1969. La rareté des singes et les données entomologiques seraient plus en faveur de la première hypothèse mais la source de l'introduction n'est pas connue. Un foyer enzootique d'activité de fièvre jaune similaire à ceux décrits en Afrique de l'est n'a donc pas pu être démontré au Nigeria.

En 1972, Monath et Kemp tentent de définir clairement le rôle des primates non-humains dans la maintenance et l'amplification de la fièvre jaune au Nigeria et au-delà en Afrique de l'Ouest comme cela a été fait en Afrique centrale et orientale. Ils superposent alors les différentes zones écologiques du Nigeria à la répartition approximative de plusieurs espèces de singes dans le pays (cartes 22 et 23).



- | | |
|------------------------|--------------------------|
| △ Cercopithecus mona | ○ Papio anubis choras |
| □ C. aethiops tantalus | ■ Mandrillus leucophaeus |
| θ C. nictitans martini | ☆ Erythrocebus patas |
| ∅ Cercocebus torquatus | |
| ☆ 0-9 Animals | ☆ 10-49 ☆ 50+ |

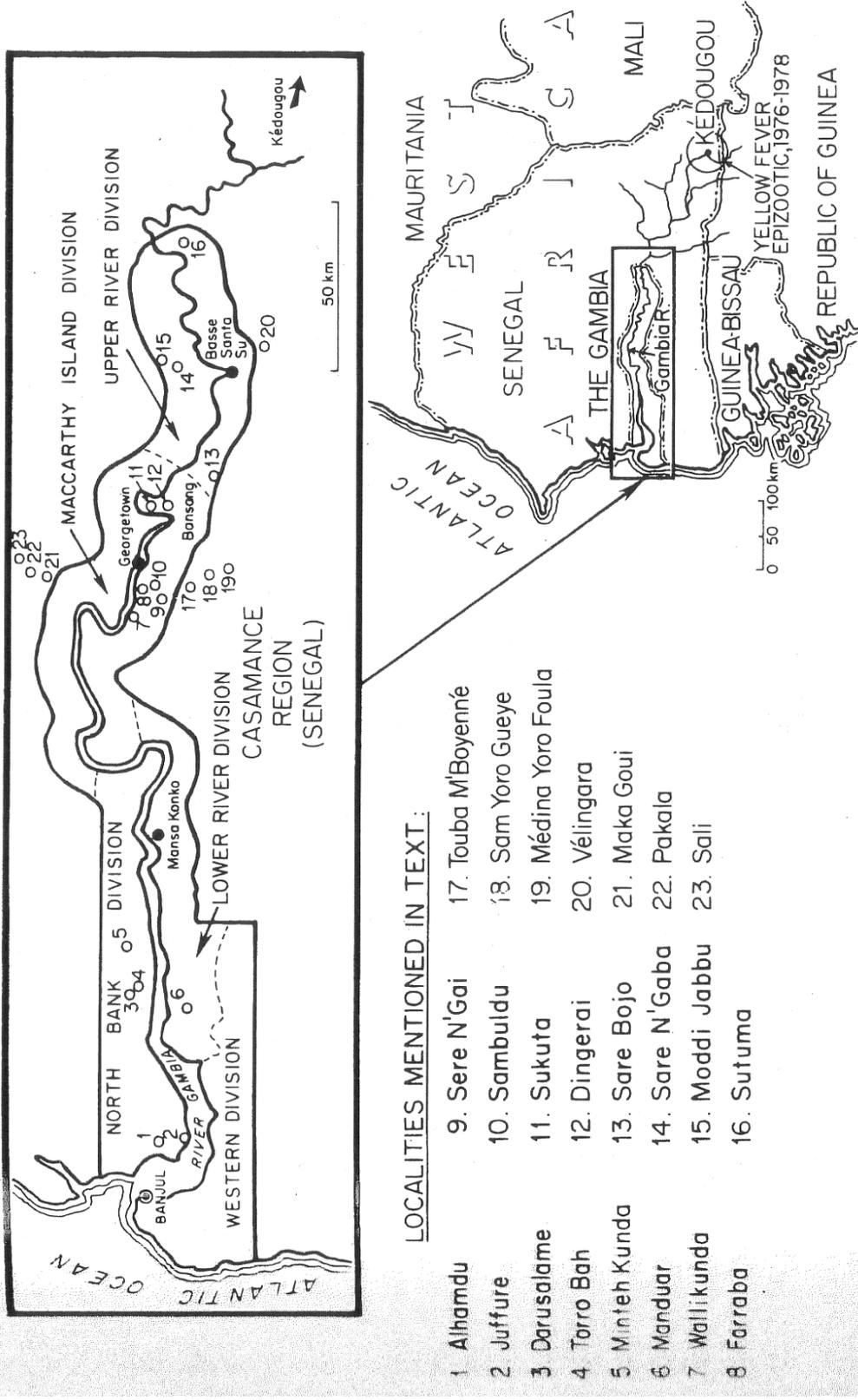
Carte 23: distribution des singes au Nigeria (Carey *et al*, 1972).

La population simienne est moins nombreuse qu'en Afrique de l'est et diminue encore du fait des incursions de l'homme dans son habitat naturel (Monath et Kemp, 1973). Toutefois, les singes restent abondants dans certaines zones (réserves forestières à l'Ouest, rivière Niger et est de la rivière Cross). Malgré les mouvements limités de ces animaux, le virus amaril peut ainsi être maintenu sur une aire relativement étendue sous la forme de vagues épizootiques ou enzootiques. Le transport du virus peut s'effectuer par des espèces terrestres ou semi-terrestres comme les *Erythrocebus patas*, les babouins (*Papio*) et même les *Cercopithecus aethiops* qui traversent les savanes et les lisières des forêts. La maintenance du virus semble, quant à elle, assurée par une circulation de l'infection, à des faibles taux, chez une population suffisamment importante d'animaux non-immuns. Ce mécanisme s'appliquerait à la forêt de Nupeko considérée comme un foyer naturel de fièvre jaune. Mais les précédentes études indiquent que les *Stegomyia* sont des vecteurs peu répandus sur cette aire. Monath et Kemp pensent que la transmission de la maladie, dans la région de Nupeko, est permise par un autre moustique, *Mansonia africana*, connu pour être un vecteur potentiel mais inefficace. Les surveillances sérologiques menées sur les hommes et les singes confirment l'existence de ce cycle mais toutes les tentatives visant à isoler le virus à partir de moustiques ou de Vertébrés ont échoué.

d. Sénégal-Gambie, 1976-1979

Suite à l'épidémie de Diourbel en 1965, des recherches systématiques sont entreprises, dès novembre 1970, sur la faune sauvage afin d'expliquer la conservation du virus amaril durant les périodes inter-épidémiques. Si l'existence du foyer selvatique du Sine Saloum est ainsi infirmé, les résultats obtenus sur les singes sont en faveur de l'existence d'un foyer endémique local dans le Sénégal oriental. En effet, trois singes présentent une atteinte ancienne tandis que trois autres ont été atteints récemment. L'intérêt grandissant des informations recueillies dans cette région, centrée sur la ville de Kédougou (carte 24), encourage les chercheurs à poursuivre leurs prospections.

Le Sénégal oriental est une région de collines et de falaises, contrastant avec la vaste plaine qui s'étend sur le reste du pays (Taufflieb *et al*, 1973). Il est traversé par le fleuve Gambie qui reçoit de nombreux affluents dont la Thiokoye qui passe dans la zone étudiée. Toute cette région appartient au domaine phytogéographique soudano-guinéen avec des forêts sèches, des galeries forestières étroites, mais nombreuses, et des savanes boisées.



LOCALITIES MENTIONED IN TEXT:

- | | | |
|----------------|-----------------|-----------------------|
| 1 Alhamdu | 9. Sere N'Gai | 17. Touba M'Boyenné |
| 2 Juffure | 10. Sambuidu | 18. Sam Yoro Gueye |
| 3 Darusalame | 11. Sukuta | 19. Médina Yoro Foula |
| 4 Torro Bah | 12. Dingerai | 20. Vélingara |
| 5 Minteh Kunda | 13. Sare Bojo | 21. Maka Goui |
| 6 Manduar | 14. Sare N'Gaba | 22. Pakala |
| 7 Wallikunda | 15. Moddi Jabbu | 23. Sali |
| 8 Farraba | 16. Sutuma | |

Carte 24: épidémie de fièvre jaune en Gambie à proximité de Kédougou, Est du Sénégal, où une épizootie de fièvre jaune a progressé depuis décembre 1976 (Monath *et al*, 1980). Les localités sont repérées sur la carte du haut par des chiffres. L'épizootie de 1976-1978 à Kédougou est mentionnée sur la carte du bas.

La pluviométrie y est élevée avec 1360 mm avec une température moyenne annuelle de 28,3°C. La population est très clairsemée, répartie dans des petits villages à l'exception de Kédougou, agglomération assez importante.

De 1970 à 1972, de nombreux vecteurs potentiels sont collectés dans cette région. *Aedes africanus*, *Aedes simpsoni*, *Aedes stokesi* et *Eretmapodites* restent cantonnées dans les galeries forestières. *Aedes furcifer-taylori* est par contre très actif dans les villages. *Aedes aegypti*, *Aedes luteocephalus* et *Aedes vittatus* sont abondants dans les forêts galeries mais se manifestent également dans les villages.

L'analyse sérologique de trois espèces de singes bien représentées dans la région (*Erythrocebus patas*, *Cercopithecus aethiops sabaesus*, *Papio papio*) montre une constance remarquable des atteintes amariles (Taufflieb *et al*, 1973).

Les enquêtes sérologiques humaines montrent, quant à elles, une progression des sérologies positives au virus amaril chez les enfants de 0 à 9 ans, durant ces trois années.

Taufflieb, Cornet, Le Gonidec et Robin en déduisent la présence d'un foyer selvatique permanent de fièvre jaune où le virus circule à bas bruit laissant une proportion notable de singes non immuns (50% en 1970, 31% en 1971 et 50% en 1972). Si l'existence d'un cycle selvatique actif du virus est admise, on ignore encore s'il est constamment en déplacement sous forme de vagues épizootiques ou s'il se maintient au niveau de foyers enzootiques permanents. Toutefois, la constance et la stabilité des résultats rendent peu plausible la théorie des vagues épizootiques et tendent à privilégier l'idée d'une propagation sur un mode enzootique.

Le problème de la conservation du virus durant la saison sèche se pose alors dans ce foyer de Kédougou. En 1972, Taufflieb et ses collaborateurs ne font ni la preuve de la survie des vecteurs durant les trois derniers mois de cette saison, ni la preuve d'une résurgence éventuelle d'un virus latent, sous l'effet d'un stress, chez un animal atteint précédemment. La seule certitude reste la recrudescence du virus amaril sous l'influence de certains facteurs déjà évoqués.

En 1972, l'Institut Pasteur et l'O.R.S.T.O.M. (Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer) de Dakar créent une station permanente d'observation à Kédougou qui va permettre l'étude et la surveillance de ce foyer naturel de fièvre jaune. Les premières investigations montrent une forte prévalence saisonnière de certains vecteurs potentiels dans les galeries forestières. Il faut attendre 1976 pour qu'une souche virale soit isolée d'un lot d'*Aedes furcifer-taylori* (Salaun *et al*, 1981).

En 1977, la région de Kédougou est frappée par une poussée épizootique de fièvre jaune selvatique. En pleine saison des pluies, 69 souches virales sont isolés à partir de 1056 lots regroupant 28632 moustiques (9 chez *Aedes luteocephalus*, 1 chez *Aedes vittatus*, 1 chez *Aedes neoafricanus* et 58 chez *Aedes furcifer-taylori*). Mais, ils isolent surtout et pour la première fois trois souches à partir de lots de mâles d'*Aedes furcifer-taylori* (Cornet *et al*, 1979). Ces isollements montrent soit la réalité de la transmission transovarienne (évoquée il y 70 ans par Marchoux et Simond) soit la possibilité d'une contamination des mâles par des femelles infectées (en insectarium, il arrive que les mâles se gorgent de sang en suçant les déjections des femelles). Cornet et ses collaborateurs privilégient cette hypothèse. En effet, la chronologie des isollements cadre mal avec la biologie de l'espèce. Les éclosions s'arrêtant en septembre, il devrait y avoir plus de mâles infectés en septembre-octobre qu'en novembre-décembre si la transmission transovarienne avait été réellement efficace. La majorité des isollements ayant eu lieu en novembre-décembre, ils sous-estiment alors ce phénomène.

Mais l'hypothèse de la transmission verticale est confirmée deux ans plus tard par Aitken et Beaty (cf. i. Transmission transovarienne). Ce mode de transmission permet les résurgences du virus d'une année à l'autre, malgré la disparition des moustiques en saison sèche et d'expliquer la rémanence du virus pendant deux ou trois années consécutives. Le moustique apparaît ainsi comme le véritable réservoir du virus, les singes jouant le rôle d'amplificateur. Ces derniers sont d'ailleurs très touchés par la poussée épizootique avec des taux de séroconversion élevés. Le retentissement sur la population humaine varie beaucoup selon les villages. Des enfants sont épisodiquement atteints de fièvre jaune, mais aucun cas grave n'est recensé.

En 1978, une nouvelle épizootie se déclare mais plus tard dans la saison des pluies. Des souches virales sont alors isolées à partir de 55 moustiques et de 5 singes. Chez l'homme, aucun aspect épidémique n'est observé. En 1979, le virus existe toujours à Kédougou mais à des taux très faibles, confirmant le déclin de l'épidémie (Salaun *et al*, 1981).

Ce foyer de Kédougou prend toute son importance car les épizooties de 1976 et 1978 semblent être à l'origine de l'épidémie gambienne qui a sévit entre 1978 et 1979. En effet, la reconnaissance des premiers cas de fièvre jaune à l'extrême est de la Gambie en mai-juin 1978 suggère l'introduction du virus par l'intermédiaire d'une vague épizootique touchant la population simienne dans les forêts galeries le long du fleuve Gambie (carte 24).

Cette épidémie est importante en terme de morbidité et de mortalité. Si seulement 244 cas ont pu être réellement identifiés dont 65 décès, l'extrapolation des analyses sérologiques porterait ce chiffre à plus de 8400 cas et 1600 morts (Monath *et al*, 1980). La prédominance masculine est très nette à l'image des épidémies selvatiques de l'Ouest africain avec une nette incidence chez les enfants de moins de 9 ans, sans doute liée à la fréquence élevée des primo-infections. L'épidémie, qui a duré de mai 1978 à janvier 1979 avec un pic en octobre, s'est focalisée sur la moitié est de la Gambie, en particulier la division Mac Carthy Island, puis s'est progressivement étendue vers l'ouest.

La population de la Gambie est essentiellement rurale et dispersée dans des villages de moins de 1000 habitants. Les villages sont entourés de plantations et de savanes partiellement cultivées. La rivière Gambie domine la géographie et s'écoule depuis la région de Kédougou. La zone traversée par la rivière est couverte de forêts galeries, de marais d'eau douce et d'étendues herbeuses. *Colobus badius* et *Cercopithecus aethiops* sont prédominants dans les mangroves et les forêts tandis que les babouins (*Papio papio*) et *Erythrocebus patas* sont nombreux dans les savanes. *Galago senegalensis* est aussi présent.

Les premières enquêtes entomologiques sont menées par Port et Wilkes autour de la ville de Bansang du 24 novembre au 5 décembre 1978 (Port et Wilkes, 1979). Ils ne trouvent aucun *Aedes aegypti* que ce soit à l'état adulte ou à l'état larvaire. Trois autres espèces d'*Aedes* sont collectées : deux *Aedes circumluteolus* qui ne sont pas des vecteurs connus de fièvre jaune, deux *Aedes vittatus* qui sont d'importance mineure au Sénégal et 19 *Aedes furcifer-taylori* qui sont considérés comme les vecteurs les plus probables de l'épidémie. Lors des recherches entomologiques conduites en janvier 1979, *Aedes aegypti* est le seul vecteur de fièvre jaune présent (Germain *et al*, 1980). Deux souches virales sont isolées à partir de femelles. Les indices larvaires, relativement faibles, sont variables d'un village à un autre et corrélés à l'incidence de la maladie.

Aedes furcifer-taylori a donc joué un rôle déterminant pendant la saison humide en Gambie orientale, assurant la transmission inter-simienne et du singe à l'homme, et entraînant ainsi une fièvre jaune sporadique selvatique avec parfois des allures d'épidémies rurales. *Aedes aegypti* est ensuite devenu le principal vecteur donnant à la maladie une allure épidémique de type urbain, pendant la saison sèche, en Gambie occidentale.

Les événements du Sénégal et de la Gambie ont constitué un modèle d'observation extrêmement intéressant pour l'épidémiologie de la fièvre jaune. Le Sénégal oriental, le Sine Saloum et la Gambie font partie de la zone d'émergence du virus où le cycle se met en place à la suite de deux conjectures favorables :

- La reconstitution d'une population simienne et humaine réceptive après une période silencieuse
- Une saison des pluies longue et abondante favorisant la pullulation culicidienne

A la fin des années 1970, les connaissances épidémiologiques sur la fièvre jaune sont donc suffisantes pour cerner la situation en Afrique, et notamment en Afrique de l'Ouest.

2. Situation épidémiologique en 1980

a. Faune sauvage

En 1971, Taufflieb et Cornet, entomologistes médicaux à l'O.R.S.T.O.M., associés à Robin, sous-directeur de l'Institut Pasteur de Dakar, passent en revue les nombreuses espèces de Vertébrés étudiées dans l'épidémiologie de la fièvre jaune avec une attention particulière pour les singes (Taufflieb, 1971).

i. Primates africains

Ils comprennent deux grands Sous-Ordres : les *Simioidae* ou Singes proprement dits et les *Lemuroidae* ou Lémuriens ou Prosimiens.

α. Singes

Le chimpanzé *Pan troglodytes verus* est le premier singe inoculé expérimentalement (Marchoux et Simond, 1906 puis Thomas, 1907). Il est d'abord considéré comme réfractaire au virus amaril mais en 1949, Smithburn et Haddow observent une virémie de trois jours chez *Pan troglodytes schweinfurthi*, espèce présente en Ouganda. Quoiqu'il en soit, la densité toujours faible des populations de chimpanzés et leur répartition clairesmée leur ôtent toute possibilité de jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la fièvre jaune.

Le gorille (*Gorilla gorilla*), peu étudié, semble posséder une réceptivité analogue à celle du chimpanzé. Il présente lui aussi peu d'intérêt du fait de sa rareté et de son habitat encore plus limité.

La famille des *Cercopithecidae*, en particulier les Cercopithèques, a été la plus étudiée sur le continent africain où elle est très répandue. Les premières expériences faites sur *Cercopithecus aethiops* et *Cercopithecus aethiops sabaesus* ont montré une apparente résistance due à l'absence de signes cliniques. Mais chez ces espèces, l'infection provoque en fait une virémie suffisante pour infecter des moustiques. En Ouganda, *Cercopithecus aethiops centralis* et *Cercopithecus nictitans mpongae* font le lien entre le cycle animal forestier et l'homme lors de leurs incursions dans les plantations. D'autres sous-espèces (*Cercopithecus mitis kibonotensis*, *Cercopithecus mitis kolbi* et *Cercopithecus mitis stullhmanni*) maintiennent le virus en forêt tandis que *Cercopithecus l'hostei l'hostei*, malgré sa réceptivité, ne joue aucun rôle, du fait de sa répartition extérieure aux zones d'endémicité amarile.

Ces singes sont aussi de bons indicateurs des foyers d'endémicité car ils sont très sédentaires. Si l'étude de ces singes a été moins poussée en Afrique occidentale qu'en Afrique orientale, la participation de *Cercopithecus aethiops*, à l'épidémie du Sénégal de 1965, prouve leur rôle dans la dissémination du virus à partir des foyers selvatiques.

Les patas (*Erythrocebus patas*) sont très répandus dans les savanes sèches au nord de l'équateur, du Sénégal à la Tanzanie. Cette espèce terrestre grimpe rarement aux arbres et fréquente volontiers les plantations humaines. Ces singes sont réceptifs au virus amaril mais ils participent peu aux cycles naturels permanents en raison de leur distribution et de leur écologie liées aux savanes ouvertes.

Les mangabeys (*Cercocebus*) ont une répartition qui se superpose à la forêt africaine. *Cercocebus torquatus*, sensible au virus, est un hôte naturel possible alors que *Cercocebus albigena johnstoni* présente une virémie, suite à l'infection, insuffisante à l'établissement d'un cycle avec le moustique. Cependant, des tests réalisés en Ouganda révèlent chez ces animaux des taux de protection élevés qui démontrent la circulation continue et régulière du virus dans la région.

Le genre *Macacus* est uniquement représenté par l'espèce *Macacus sylvanus* qui vit en Afrique du nord, c'est-à-dire en dehors des zones d'endémicité amarile.

Les drills et les mandrills (genre *Mandrillus*) se répartissent en dehors des régions où la fièvre jaune a fait l'objet de recherches poussées.

Les babouins (*Papio*) vivent en troupes dans des biotopes ouverts allant des régions subdésertiques aux savanes boisées. Ces animaux surtout terrestres, malgré leur agilité à grimper aux arbres, ont été très étudiés dans les régions d'endémicité amarile. D'abord considérés comme réfractaires, *Papio papio*, *Papio jubilaeus* et *Papio anubis* ont ensuite été reconnues comme des espèces très réceptives. Chez *Papio anubis*, la virémie dure deux à trois jours à un titre élevé et entraîne une immunité solide dans un délai de dix jours. D'après les enquêtes sérologiques, menées en Ouganda, au Sénégal, en Gambie, au Soudan et en Guinée, ces espèces participent de façon habituelle et continue aux cycles naturels.

Les colobes (genre *Colobus*) sont les singes africains les plus arboricoles et vivent dans toute la zone forestière humide tropicale, où existe la plupart des foyers de fièvre jaune. *Colobus abyssinicus* est un très bon hôte du virus amaril avec une virémie longue et importante. Les enquêtes sérologiques, pratiquées en Ouganda, au Kenya et en Ethiopie, prouvent l'implication de cette espèce dans les cycles forestiers. C'est d'ailleurs chez un *Colobus abyssinicus*, en Ethiopie, que le virus amaril est isolé pour la première fois sur un singe africain contaminé dans la nature. De même, les enquêtes menées au Ghana, au Sénégal et en Sierra Leone montrent la participation de *Colobus badius* et *Colobus polykomos* dans les cycles naturels.

Les singes africains sont donc dans l'ensemble peu sensibles mais assez réceptifs au virus de la fièvre jaune, qui provoque chez eux une virémie de quelques jours et la production d'anticorps. Contrairement aux singes du continent américain qui meurent de l'infection, les singes africains font des affections inapparentes avec une légère augmentation de température. La virémie des singes est toujours suivie d'une immunité qui couvre la vie entière de l'individu. Les taux de reproduction étant trop faibles pour assurer un renouvellement suffisant des individus non-immuns, il est difficile de considérer les singes comme de bons réservoirs du virus. Ils jouent donc plutôt le rôle d'amplificateur et de disséminateur.

β. Lémuriens

Ce groupe comprend les pottos et les galagos.

Les pottos sont des animaux nocturnes, strictement arboricoles et confinés à la grande forêt tropicale. Leur activité ralentie en fait des proies faciles pour les moustiques. L'inoculation expérimentale du virus amaril par voie sous-cutanée chez ces animaux provoque l'apparition d'une virémie de 4 à 8 jours à un taux suffisant pour infecter des moustiques mais sans aucune manifestation clinique. Malgré leur réceptivité, leur relative rareté limite leur intérêt épidémiologique.

Les galagos sont également nocturnes, essentiellement arboricoles et occasionnellement terrestres. Grâce à leur taux de reproduction plus élevé que celui des singes, la proportion d'individus non-immuns apparaît plus importante et plus fréquemment.

Galago senegalensis est l'espèce la plus largement distribuée en Afrique. Il vit dans les savanes boisées et la forêt claire. Les tests de séro-protections pratiqués sur les sujets capturés ont donné des résultats très variables. Haddow et Ellice (1964) expliquent cette irrégularité par l'écologie de ces animaux qui vivent en petits groupes familiaux isolés les uns des autres. Ainsi quand le virus amaril contamine un groupe, entièrement ou presque, il peut laisser indemne le groupe voisin.

Galagos crassicaudatus a un habitat comparable à *Galagos senegalensis*. C'est l'espèce la plus sensible de tous les animaux africains avec un taux de mortalité égal à 50%. Au Kenya et dans le nord de l'Ouganda, il est possible qu'il soit le principal hôte vertébré du virus de la fièvre jaune, la proportion de singes immuns étant infimes.

Galago demidovi est un petit primate qui vit dans les étages supérieurs de la canopée dans la grande forêt. Il fait preuve d'une remarquable résistance au virus.

Les autres espèces de galagos africains n'ont fait l'objet d'aucune recherche.

Les Lémuriens semblent donc participer d'une façon très inégale au cycle naturel du virus.

ii. *Autres Vertébrés*

α. Insectivores

Les hérissons étudiés se comportent très différemment suite à l'inoculation du virus. *Erinaceus europaeus*, l'hérisson européen et *Erinaceus pruneri*, l'hérisson soudanais sont sensibles alors que *Erinaceus albiventris*, une espèce ouest-africaine, est résistant. De plus, le nombre de hérissons capturés dans la nature puis testés est trop limité pour pouvoir en tirer des conclusions.

Différentes espèces de musaraignes d'Ouganda paraissent complètement résistantes au virus.

β. Chiroptères

Les espèces frugivores (*Epomorphus wahlbergi*, *Eidolon helvum*, *Rousettus aegyptiacus*) montrent une sensibilité variable tandis que chez les chauves-souris du genre *Tadarida*, on n'a pu déceler que des traces de virémie.

χ. Rongeurs

Les souris sauvages du sous genre *Leggada* ont une sensibilité variable suivant les espèces. De nombreux autres Muridés d'Afrique ont été étudiés appartenant à la majorité des genres subsahariens. Après une inoculation expérimentale, ces animaux font une virémie transitoire à des titres bas voire inexistant à l'exception de *Steatomys opimus* en Centrafrique.

Les loirs (*Claviglis murinus*) sont résistants au virus de même que les écureuils (*Heliosciurus rufobrachium* en Ouganda et *Funiscirus lemniscatus* en Centrafrique).

Les recherches sérologiques menées dans toute l'Afrique n'ont révélé que très peu d'individus positifs et la spécificité des réactions reste douteuse.

δ. Lagomorphes

Chez le lapin (*Oryctolagus*), aucune virémie ne se développe mais des anticorps apparaissent. En 1965, au Sénégal, un lièvre (*Lepus*) a montré une sérologie compatible avec une atteinte amarile.

ε. Carnivores

Les chats réagissent variablement en fonction de la souche virale et de l'individu. Les chiens font une virémie, montrent une légère hyperthermie et des lésions organiques. Des animaux sauvages comme la civette (*Civettictis civetta*), la mangouste (*Ichneumia albicauda*), le chat sauvage (*Felix lybica*) et le ratel (*Mellivora capensis*) ne font aucune virémie et ne présentent pas d'anticorps. La panthère (*Felis pardus*) fait, quant à elle, une virémie nulle ou transitoire mais développe des anticorps. Par contre, les genettes (*Genetta tigrina*) font une virémie dans 50% des cas et développent des anticorps.

Chez les carnivores capturés, les réactions sérologiques n'ont été positives que dans de rares cas.

φ. Hyracoïdes

Les damans sont peu sensibles et seul un spécimen, capturé au Soudan, a réagi à l'infection.

γ. Artiodactyles

Les porcs, les moutons et les veaux montrent une faible sensibilité. Les nombreux tests de séro-protection pratiqués sur divers ongulés domestiques (dromadaires, moutons, chèvres, bovins, porcs) ont révélé des réactions positives importantes mais chez ces animaux, ces réactions ne sont pas spécifiques.

L'inoculation de quelques artiodactyles sauvages (*Cephalophus leucogaster*, *Cephalophus nigrifrons*, *Potamochoerus porcus*) a mis en évidence leur faible sensibilité. Les tests sérologiques pratiqués sur des phacochères (*Phacochoerus aethiopicus*), diverses antilopes et des *Ourebia ourebi* ont montré que ces animaux ne participent pas au cycle de la fièvre jaune. En Ouganda, 42% des hippopotames testés ont réagi posant le problème de la spécificité des réactions.

η. Oiseaux

Les enquêtes menées sur des espèces assez variées ont donné dans la plupart des cas des résultats négatifs.

1. *Batraciens, reptiles*

Les espèces testées se sont toutes révélées négatives.

b. Vecteurs

Les épidémies de fièvre jaune de 1969 en Afrique de l'Ouest focalisent l'attention des responsables de la santé publique. Les recherches sur l'épidémiologie de la maladie et sur la bio-écologie de ses vecteurs se multiplient ainsi sous l'impulsion de l'O.M.S et de l'O.C.C.G.E. (Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Epidémies). En 1971, Hamon et ses collaborateurs font un bilan complet de ces travaux en Afrique de l'Ouest (Hamon *et al*, 1971). Trois ans après, Cordellier, Germain et Mouchet reprennent l'article d'Hamon, l'actualisent et l'étendent à toute l'Afrique. Nous évoquerons ainsi les principaux moustiques qui ont fait l'objet d'études entomologiques. Le virus amaril a pu être isolé chez certains. La capacité de transmission a été prouvée chez d'autres. *Aedes aegypti*, *Aedes africanus*, *Aedes simpsoni*, *Aedes luteocephalus* (Cordellier *et al*, 1974) et depuis peu *Aedes furcifer-taylori* (Salaun *et al*, 1981) appartiennent à ces deux catégories.

α. Aedes aegypti

Aedes aegypti comprend deux sous-espèces : *Aedes aegypti formosus*, confiné au Sud du Sahara, et *Aedes aegypti aegypti* typique, limité aux régions côtières. Il existe certainement des différences physiologiques entre ces deux formes, mais à l'époque, elles semblent dotées des mêmes capacités à transmettre le virus.

La résistance des œufs durant la saison sèche assure la pérennité de l'espèce. Les larves se développent dans une grande variété de gîtes contenant de l'eau généralement peu polluée même si les débris végétaux constituent un élément attractif. Ces gîtes peuvent se distinguer de la manière suivante : les gîtes domestiques liés au stockage de l'eau dans les maisons ou leurs abords immédiats ; les gîtes péri-domestiques constitués de récipients abandonnés, de vieux pneumatiques, de ferrailles autour des habitations ; les gîtes naturels qui sont entre autres des trous d'arbres, des noix de coco, des cabosses de cacao, des coquilles vides et des plantes à feuilles engainantes.

L'activité des gîtes péri-domestiques et des gîtes naturels est étroitement liée au régime des pluies alors que, dans les régions où *Aedes aegypti* est domestique, les indices stégomyiens sont relativement constants toute l'année.

La dynamique de la population adulte suit de près le rythme de la population larvaire. Le cycle d'activité est diurne et bi-modal avec deux pics : le matin et le soir en Tanzanie, l'après-midi et le crépuscule en Afrique de l'Ouest. L'accouplement se produit au moment du premier repas sanguin et autour de l'hôte. Ce moustique est très polyphage. Les populations sauvages des forêts d'Afrique de l'est ne piquent pas l'homme tandis que les populations domestiques restent inféodées à l'homme pour leur nourriture et leur habitat. Entre ces deux situations extrêmes, on rencontre tous les intermédiaires. Ainsi, pour chaque région, il est nécessaire d'étudier les rapports entre ce moustique et l'homme, dans le biotope présent.

La densité d'*Aedes aegypti* est très variable d'un endroit à un autre. Les gîtes naturels ne sont pas souvent générateurs de population importante. Les facteurs anthropiques liés au stockage de l'eau dans les zones sèches sont à l'origine des plus gros foyers stégomyiens. Cette pratique, fréquente en Afrique de l'Ouest en raison des coutumes locales, est beaucoup plus rare en Afrique de l'est. Les gîtes péri-domestiques peuvent également être une source considérable de moustiques mais uniquement durant la saison des pluies.

β. Aedes africanus

Aedes africanus est, avec *Aedes simpsoni*, l'espèce la plus importante des espèces sauvages responsables de la transmission inter-simienne. Il est largement réparti dans l'Afrique intertropicale, en particulier la zone où la pluviométrie est égale ou supérieure à 1000 mm et avec moins de cinq mois secs consécutifs. Son habitat d'élection est plus les galeries de la zone péri-forestière que la forêt proprement dite.

Ses gîtes larvaires sont surtout constitués de trous d'arbres, de bambous coupés mais aussi de creux de rochers et d'aisselles de plantes telles que le palmier raphia, l'ananas. Les larves d'*Aedes africanus* peuvent également cohabiter avec des larves d'*Aedes aegypti* dans des gîtes péri-domestiques.

Les caractères comportementaux de ce moustique sont assez caractéristiques. Il a une activité diurne prédominante au sol et une activité nocturne essentiellement canopéenne avec un pic d'agressivité crépusculaire marqué, à tous les niveaux du massif végétal. Mais ce cycle d'activité peut tout de même varier d'une région à l'autre tout en conservant ses traits fondamentaux. L'alternance de l'agressivité d'*Aedes africanus* prouve l'existence de migrations verticales biquotidiennes.

Les variations saisonnières des populations adultes sont induites par celles de la pluviosité, avec un décalage de 2 à 8 semaines, caractéristique des espèces ayant leurs gîtes dans les trous d'arbres.

Ce moustique a une préférence trophique pour l'homme et les autres primates. Ainsi, dans les galeries de raphias au Cameroun, lors des séances de capture sur appâts humains, les femelles affluaient en masse. Ce phénomène, appelé « effet d'intrusion », se produit lorsqu'il existe une grande disparité entre la population importante de moustiques et les rares hôtes disponibles.

Aedes africanus a, de plus, une grande aptitude à la dispersion. Au Cameroun, les femelles volent sur 3 km en 4 à 8 jours lors de la saison humide alors que la sécheresse inhibe leurs déplacements. En Côte d'Ivoire, les distances parcourues sont très faibles en forêt et atteignent, en savane guinéenne, 600 m au maximum en 24 h.

Aedes africanus joue donc un rôle prépondérant dans le maintien du virus amaril dans la nature. Ses mouvements verticaux rendent possible la circulation virale, depuis la canopée jusqu'à l'homme, sans le recours du singe, expliquant la survenue des cas sporadiques. Son importance dans les régions pré-forestières et son agressivité diurne au niveau du sol font de ce moustique un vecteur inter-humain rural.

χ. *Aedes simpsoni*

C'est un moustique de forêt et de savane humide qui est toutefois susceptible de coloniser des zones très sèches. Il est représenté inégalement sur tout le continent, au Sud du Sahara à l'exception du Sud-Ouest africain, et abonde dans les plantations. Son caractère par-domestique le rend épidémiologiquement dangereux surtout lorsqu'il est anthropophile.

Les gîtes larvaires prépondérants de cette espèce sont les aisselles des feuilles engainantes de plantes sauvages (*Pandanus*, *Dracæna*, *Sansevieria*) ou cultivées (bananiers, ananas, *Colocasia*, faux-bananiers). *Aedes simpsoni* est donc une espèce essentiellement rurale. En Afrique orientale, il colonise fréquemment les gîtes péri-domestiques en association avec *Aedes aegypti*.

Aedes simpsoni est diurne avec un rythme diphasique, comportant un pic modéré en fin de matinée et un pic plus important en milieu d'après-midi.

Son anthropophilie est extrêmement variable. Il semble qu'un gradient décroissant d'affinité pour l'homme existe d'Est en Ouest, *Aedes simpsoni* étant strictement zoophile en Afrique occidentale.

Les tendances dispersives de cette espèce sont très faibles. Les captures, hors des bananeraies sont rares, les adultes vivant principalement à proximité des gîtes larvaires.

Aedes simpsoni est donc, dans certaines zones d'Afrique centrale et orientale, un vecteur rural majeur.

δ. *Aedes luteocephalus*

Il possède comme *Aedes africanus*, une très large distribution au Sud du Sahara, sur l'ensemble de l'Afrique intertropicale. Il est présent en forêt mais son habitat préférentiel est la galerie forestière en savane.

Les gîtes larvaires les plus fréquents sont les trous d'arbres mais on le rencontre aussi dans les creux des rochers et divers récipients, quelquefois en association avec *Aedes aegypti*, et à proximité des habitations notamment dans les savanes guinéennes du Nigeria.

En forêt et dans les galeries forestières de savane, les femelles sont actives de jour comme de nuit. En milieu ouvert, seule l'activité nocturne est maintenue. Dans les mangroves, au Sénégal, elles piquent toute la journée. Partout, cette espèce présente un pic d'agressivité crépusculaire très marqué.

Elle est anthropophile en Afrique de l'Ouest alors qu'au Nigeria, dans des zones peu habitées, elle se nourrit de préférence sur les Bovidés.

Enfin, ses déplacements restent limités.

ε. *Aedes dentatus*

Cette espèce a été signalée en Ethiopie, au Soudan, au Kenya, en Ouganda, au Zaïre et au Nigeria.

Le développement larvaire de ce moustique se fait dans des milieux marécageux.

Au Kenya, où il est très abondant, il pique l'homme l'après-midi et le soir, à proximité des lisières forestières. Il apparaît donc dans ce pays comme le vecteur selvatique majeur.

φ. *Coquilletidia fuscopennata theobald*

Le virus amaril a été isolé chez ce moustique dans la forêt de Zika en Ouganda, à l'occasion d'une épizootie qui a sévi dans la population simienne en 1972. *Coquilletidia fuscopennata* est très présent en Afrique orientale où son anthropophilie marquée fait de lui une véritable nuisance pour l'homme.

Les larves se développent dans les marécages.

Dans la forêt, les adultes sont actifs le jour, au niveau du sol, et la nuit, à tous les étages : le soir, ils dominent la canopée ; en milieu de nuit, ils se concentrent à nouveau au sol et en fin de nuit, ils remontent dans les hauteurs. Comme *Aedes africanus*, cette espèce se livre ainsi à des déplacements verticaux mais de façon plus répétée. Il semble donc que ce soit dans la canopée que la transmission virale soit la plus favorisée, d'autant plus qu'il y existe un pic d'activité principale crépusculaire et un pic secondaire en fin de nuit.

γ. *Aedes vittatus*

L'aire de distribution de cette espèce intéresse l'ensemble des régions non strictement désertiques. Résistant à la sécheresse, ce moustique est nettement savanicole et du fait de son écologie larvaire, il est abondant dans les régions riches en affleurement rocheux comme les monts Nuba au Soudan. Les œufs sont, en effet, pondus dans les creux de rochers, le plus souvent ensoleillés même si les gîtes peuvent être péri-domestiques.

Le développement pré-imaginal très rapide associé à l'éclosion simultanée de tous les œufs entraîne dès les premières pluies, l'apparition soudaine et massive d'adultes. Les femelles sont actives de jour comme de nuit avec un pic crépusculaire marqué. D'après les

observations faites en Ouganda, elles ne piqueraient qu'au niveau du sol. *Aedes vittatus* n'a de plus aucune spécificité trophique. Son anthropophilie est donc très variable en fonction des régions.

Si ce moustique a de faibles tendances dispersives, il est, par contre, apte à piquer dans les villages. Il est donc susceptible d'assurer la transmission entre les vertébrés sauvages et l'homme mais aussi entre les hommes.

η. *Aedes metallicus*

Il est répandu dans les savanes soudano-angolaises et les steppes à épineux de type sahélien. Comme *Aedes vittatus*, son adaptation à la sécheresse est remarquable. Les gîtes larvaires sont constitués par les trous d'arbres. Les adultes ont une activité essentiellement nocturne avec un pic crépusculaire, l'homme étant une proie préférentielle.

ι. *Aedes pseudoafricanus*

Cette espèce, très peu répandue, vit dans les mangroves. Les larves se développent dans les racines d'*Avicennia*. Les femelles sont très agressives pour l'homme et piquent au niveau du sol, toute la journée.

φ. *Aedes stokesi*

Il est largement distribué en Ethiopie. On le rencontre dans le secteur pré-forestier où ses gîtes larvaires sont les trous d'arbres. Si *Aedes stokesi* ne pique l'homme qu'exceptionnellement en Afrique de l'Ouest et centrale, il est relativement anthropophile en Ethiopie avec une activité diurne.

κ. *Aedes du groupe taylori-furcifer*

Les femelles d'*Aedes taylori* et d'*Aedes furcifer* ne peuvent pas être différenciées à l'aide de critères morphologiques et les deux espèces coexistent souvent dans une même région. Les observations entomologiques portent donc en général sur des populations mixtes. *Aedes furcifer-taylori* est largement répandu au Sud du Sahara dans les forêts, les savanes et les milieux de type sahélien.

Les gîtes larvaires constitués par les creux d'arbres se trouvent plutôt en hauteur.

Les adultes ont une activité nocturne avec un pic crépusculaire. Dans les forêts humides du Nigeria et d'Ouganda, les femelles piquent surtout dans la canopée et peu au sol. Dans la savane soudanienne du Burkina Faso, leur activité est plus importante au sol. Ces moustiques se déplacent en 24h de 200 à 300 m sous galeries forestières et de 100 à 200 m en savanes découvertes.

Les femelles anthropophiles ont même tendance à aller piquer l'homme dans les villages voisins des forêts galeries, assurant le relais entre l'infection selvatique et la population humaine.

λ. *Eretmapodites* du groupe *chrysogaster*

Ces moustiques se rencontrent dans toute l'Afrique dans les zones forestières et pré-forestières, et dans les galeries des savanes de type guinéen. Les gîtes larvaires se composent de divers débris végétaux susceptibles de recueillir de l'eau, en pleine saison des pluies. Ces gîtes peuvent fréquemment prendre un caractère péri-domestique.

Les *Eretmapodites* ne semblent piquer l'homme qu'en Afrique orientale, où leur activité essentiellement diurne se manifeste sous ombrage et au niveau du sol.

c. Epidémiologie de la fièvre jaune en 1980

Afin de cerner l'épidémiologie d'une arbovirose, comme la fièvre jaune, il est nécessaire de prendre en considération les rapports existant entre le virus et son milieu (hôtes successifs), mais aussi le comportement de ces hôtes et leurs rapports avec leur environnement. Le fait que tous ces éléments évoluent dans un grand nombre de zones phyto-géographiques, depuis la forêt sempervirente jusqu'à la savane soudanienne, complique cette étude (carte 25). Les chercheurs ont ainsi proposé un schéma de circulation virale avec une aire d'endémicité et son foyer naturel, une zone d'émergence endémique et une aire d'épidémicité (Germain *et al*, 1978).

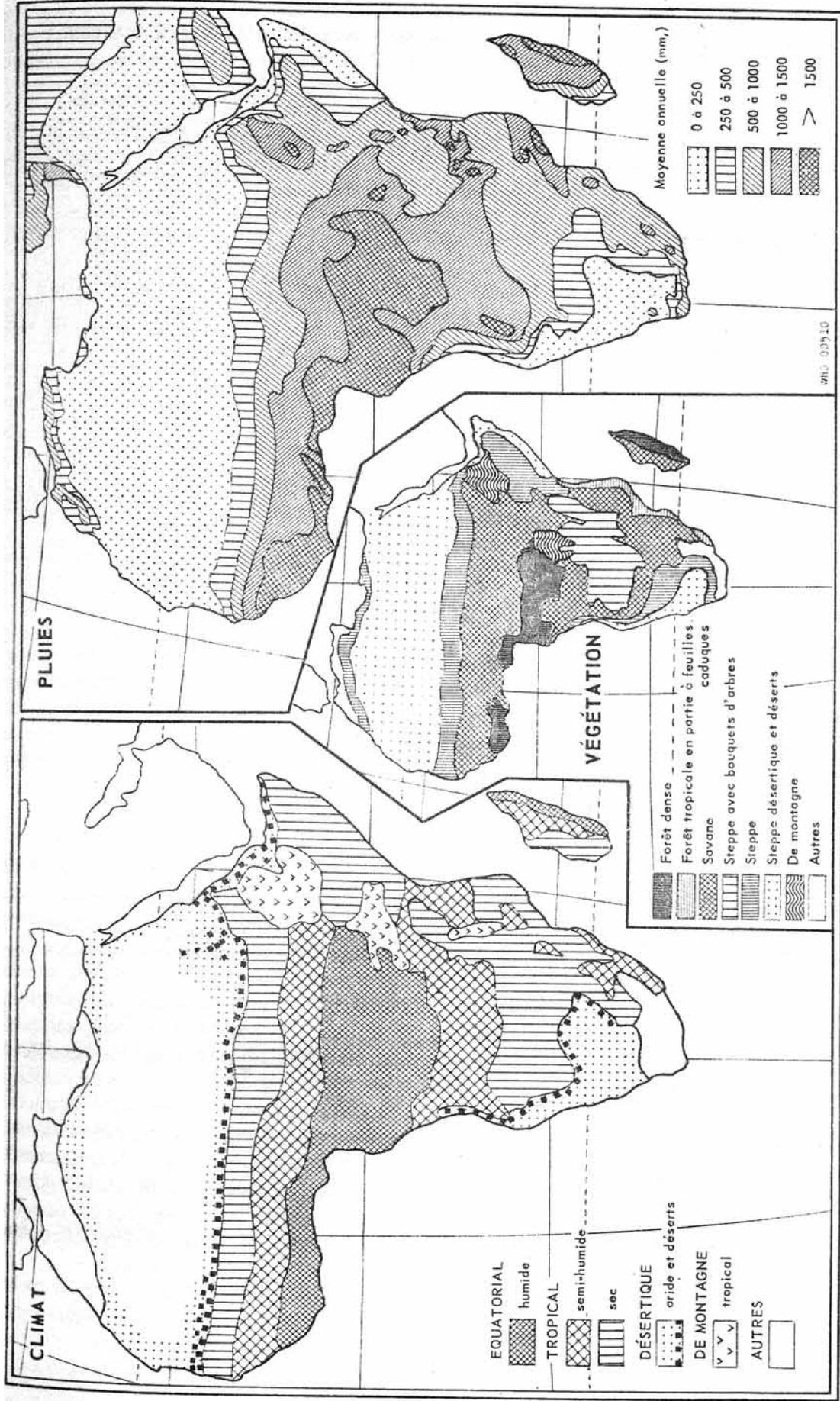
i. Aire d'endémicité

Selon Germain et ses collaborateurs, appartient à un foyer d'endémicité amarile tout lieu dans lequel le virus de la fièvre jaune est susceptible de circuler entre ses hôtes vertébrés sauvages et ses vecteurs potentiels sans qu'aucun fait de transmission inter-humaine n'ait dû obligatoirement lui servir d'introducteur. Un tel lieu se prête à la circulation primaire du virus. Cette aire est le lieu privilégié pour le développement de la fièvre jaune selvatique ou fièvre jaune de brousse (Germain *et al*, 1981).

α. Zone forestière ou aire d'endémicité vraie

Le régime pluviométrique peu contrasté et l'humidité peu variable font de la forêt, notamment sa canopée, le « sanctuaire » de la fièvre jaune, où les vecteurs sont abondants toute l'année. *Aedes africanus* est le responsable majeur de la transmission inter-simienne. En Afrique de l'est, *Aedes simpsoni* est le médiateur entre le cycle naturel et l'homme. En Afrique de l'Ouest, *Aedes simpsoni* devenant quasi-strictement zoophile, *Aedes africanus* assure directement le passage à l'homme.

Dans cet environnement, la notion de « dilution » apparaît alors (Germain *et al*, 1981). En effet, dans un environnement continu, la dispersion des populations de vecteurs et de singes empêche à la circulation virale de prendre une tournure épizootique comme dans des milieux plus ouverts. De même, les contaminations humaines sporadiques (seuls vrais cas humains de fièvre jaune selvatique) sont favorisés par des contacts plus étroits entre les vecteurs selvatiques et l'homme à l'intérieur des écotones (lieux de transition entre les biotopes : lisières, clairières de déforestation, transition forêt-savane).



Carte 25: régions climatiques, pluies et zones de végétation en Afrique (Brès, 1970).

β. Zone de transition forêt-savane ou zone d'émergence

Elle comprend la mosaïque forêt-savane et les savanes indifférenciées relativement humides. Les conditions climatiques y sont intermédiaires, la saison sèche variant de 3 à 5 mois. La région de Kédougou, au Sénégal, et celle de Bida, au Nigeria, appartiennent à cette zone et jalonnent sa marge nord. Les enquêtes sérologiques, menées sur les singes en Côte d'Ivoire, au Mali et au Burkina Faso, fixent comme limite approximative du foyer endémique, la latitude 11° Nord.

On constate, dans les forêts galeries de cette zone, un contact favorisé entre les vecteurs selvatiques et l'homme. *Aedes africanus* y est abondamment représenté en saison humide et très actif au niveau du sol. Dans le nord, plus sec, il est relayé par *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus* et *Aedes furcifer-taylori*.

Le virus amaril ne peut se maintenir dans la zone de transition qu'à l'aide de réintroductions périodiques à partir de la forêt dense humide et du secteur pré-forestier. *Aedes africanus* au Sud et *Aedes luteocephalus* au Nord ont déjà montré d'importantes tendances dispersives facilitant la diffusion du virus lors de ces épizooties. Les singes *Erythrocebus patas*, très répandus dans ces savanes et possédant des terrains de parcours extrêmement vastes (environ 300 km²), interviennent également dans ce processus de diffusion.

ii. Aire d'épidémicité

Cette aire comprend les savanes soudanaises, celles de type indifférencié relativement sèches et les pseudo-steppes à épineux caractérisant le sahel. C'est l'homme qui est le plus susceptible d'introduire la maladie dans ces régions. En 1971, Gayral et Cavier citent les trois conditions qu'exige le déclenchement d'une épidémie : l'introduction du virus, une population sérologiquement réceptive et une densité de vecteurs suffisamment élevée. A ceci, Germain ajoute une quatrième condition : la longévité du vecteur doit être compatible avec la durée du cycle viral.

α. Fièvre jaune épidémique de type urbain

Ce type d'épidémie sévit dans les grandes villes et les villages de savanes sèches. Seuls les vecteurs domestiques (quasi exclusivement *Aedes aegypti*) et l'homme participent à la circulation du virus (Cornet *et al*, 1977). Ces épidémies, souvent massives et meurtrières, s'étendent en tache d'huile. Le risque épidémique varie d'une région à l'autre. L'urbanisation et le développement industriel, en multipliant les « déchets de civilisation » favorables à l'établissement de gîtes péri- et para-domestiques, augmentent ce risque. Ce dernier devient très préoccupant dans les régions, où la pratique du stockage de l'eau est traditionnelle et offre à *Aedes aegypti* de nombreux gîtes domestiques. Outre l'intervention de l'homme par les vaccinations et les insecticides, l'épidémie s'éteint d'elle-même par immunisation de la population ou lorsque les conditions climatiques deviennent défavorables à l'activité du vecteur ou à la multiplication du virus.

β. Fièvre jaune épidémique de type rural

Dans ce type épidémiologique, la transmission inter-humaine est essentiellement assurée par des vecteurs selvatiques (*Aedes simpsoni* en Ethiopie, 1960-1962 ; *Aedes vittatus*, *Aedes metallicus* et *Aedes furcifer-taylori* au Soudan, 1940 ; *Aedes luteocephalus* au Nigeria, 1969). L'intervention d'*Aedes aegypti* est accessoire dans ce cas en raison de sa faible représentation ou de sa non-anthropophilie. Le contact homme-moustique peut avoir lieu à l'intérieur ou en dehors des villages. On parle parfois aussi de fièvre jaune intermédiaire. En effet, ce type épidémiologique est un mélange entre la fièvre jaune selvatique et la fièvre jaune urbaine, tous les éléments pouvant intervenir (vecteurs domestiques et sauvages, homme et faune sauvage). Les atteintes humaines sont moins nombreuses et plus disséminées que précédemment. Les cas, isolés ou groupés, apparaissent simultanément en plusieurs points, laissant entre eux des villages indemnes.

d. De nouvelles considérations

i. Transmission transovarienne

L'idée qu'un moustique infecté puisse transmettre l'agent causal de la fièvre jaune à sa descendance remonte à 1899, lorsqu'elle est évoquée par Finlay. Les premières expériences concluantes sont faites par Marchoux et Simond à Cuba en 1906, mais aucune étude par la suite ne confirme leurs résultats. Il faut attendre les années 1970 pour voir des chercheurs s'intéresser à l'existence d'une transmission transovarienne d'un virus donné chez les moustiques : le virus de La Cross chez *Aedes triseriatus* (1973), le flavivirus Koutango chez *Aedes aegypti* (1976), les virus de l'encéphalite japonaise et de la dengue chez *Aedes albopictus* et *Aedes togoi* (1978) (Rosen, 1981). Sur la base de ces expériences, Aitken, Beaty et Tesh tentent de montrer l'existence d'un tel phénomène chez trois types géographiques d'*Aedes aegypti* (Thaïlande, Ouganda, République Dominicaine) infectés par voie intrathoracique avec deux souches de virus amaril (Aitken *et al*, 1979 ; Beaty *et al*, 1980).

Des adultes infectés, aussi bien mâles que femelles, sont détectés dans la génération F1, issus seulement des trois premiers cycles ovariens. Les descendants sont obtenus à partir d'œufs conservés depuis plus de quatre mois. Les adultes sont ensuite gardés en moyenne deux à trois jours après éclosion avant d'être tués par congélation. Les taux minimum d'infection sont calculés grâce au rapport entre le nombre de moustiques infectés et le nombre total de moustiques. Ces taux sont relativement faibles. Pour le premier cycle ovarien, ils varient de 1:593 à 1:1472 en fonction du type de moustique et de la souche virale. Ces taux diminuent au deuxième puis encore au troisième cycle ovarien.

Ces expériences démontrent donc l'existence d'une transmission transovarienne du virus de la fièvre jaune chez *Aedes aegypti*. Cette dernière apparaît comme le meilleur moyen qu'ait trouvé le virus pour se maintenir lors des périodes critiques. Les moustiques assurent ainsi parfaitement leur rôle de vecteur-réservoir, d'autant plus qu'ils restent infectés toute leur vie, même si leur aptitude à transmettre le virus peut varier dans le temps (Germain *et al*, 1981).

ii. *Transmission par les tiques*

Aragao est le premier, en 1933, à suspecter le rôle des tiques dans la transmission naturelle de la fièvre jaune. En effet, il réussit à contaminer un singe par piqûre et observe le passage vertical du virus amaril avec *Amblyomma cajennense* (Germain *et al*, 1979).

Quarante ans plus tard, dans le cadre d'une surveillance virologique continue, Germain et ses collaborateurs isolent le virus à partir d'un lot de vingt adultes mâles d'*Amblyomma variegatum* récoltés sur des bovins à l'abattoir de Bangui (République Centrafricaine). Ces résultats interviennent dans un contexte épidémiologique particulier, puisque des épizooties amariles ont été signalées quatre mois auparavant dans la zone de transition forêt-savane. Or, les troupeaux sont obligatoirement acheminés à l'abattoir de Bangui par cette zone. Les tiques trouvées contaminées se sont donc probablement infectées à une stase pré-imaginale sur des singes virémiques (dans les conditions naturelles, seules les larves et les nymphes piquent les singes).

Le 13 février 1978, les mêmes chercheurs récupèrent une femelle *Amblyomma variegatum* après qu'elle se soit gorgée sur un bovin. Ils isolent alors le virus à partir de sa ponte, à partir des larves issues de sa ponte et à partir d'un singe, hôte de ses larves (Germain *et al*, 1979). Pour la dernière expérience, ils déposent sur un *Cercopithecus aethiops* 300 larves, qui vont ainsi se gorger de sang. Le singe présente un accès thermique quatre jours après et des échantillons sanguins régulièrement prélevés conduisent à l'isolement d'une souche virale, identique à celle des isolements précédents. Un acarien apparaît alors pour la première fois comme vecteur selvatique et réservoir de la fièvre jaune. Germain et ses collaborateurs réalisent également une transmission expérimentale du virus amaril de singe à singe par l'intermédiaire de cette tique (Cornet *et al*, 1982).

Amblyomma variegatum est une tique très répandue dans toute l'Afrique intertropicale (Dégallier, 1985). Elle est abondante de mai à juillet, les pré-imagos étant plus nombreux d'octobre à janvier. Il existe donc une génération par an. Une fois infectée, elle le reste toute sa vie à des taux moyens. Les tiques se retrouvent sur une gamme extrêmement variée de vertébrés, dont 90% d'ongulés, insensibles au virus amaril. Ce facteur de dissipation diminue leur importance épidémiologique. Néanmoins, *Amblyomma variegatum* reste susceptible de maintenir le virus pendant la saison sèche puis de le disséminer.

3. Epidémies de 1980 à nos jours

a. Côte d'Ivoire, 1982

Une épidémie de fièvre jaune débute en avril dans les villages de Ouassadoukou, Dézidoukou et Totodougou-Anzandougou (centre-est de la Côte d'Ivoire), tous situés dans la zone intermédiaire entre la forêt dégradée et la mosaïque forêt-savane (carte 26). Dans cette zone, le climat est de type équatorial de transition avec deux pics de précipitations (mai et septembre) séparés par une courte saison sèche (Lhuillier, 1985). Il faut savoir qu'en 1982, le mois de mai fut particulièrement sec d'où des difficultés d'approvisionnement en eau. La région, peuplée de 12000 personnes, est dominée par les N'Gain (20 villages sur 28). Ce groupe ethnique stocke l'eau dans des canaris de 50 à 70 litres, à l'intérieur des maisons, dans des fûts métalliques de 200 litres, à l'extérieur, et parfois dans des citernes en béton. De par leur activité essentiellement agricole, les hommes circulent sur de longues distances entre les villages et les plantations.

Lors de cette épidémie, 90 cas sont confirmés sur les 218 individus examinés. L'infection touche surtout les jeunes du fait de l'absence de couverture vaccinale de la population depuis plus de vingt ans. Les 4 décès enregistrés chez des enfants de 2 à 12 ans montrent le caractère aggravant de la fièvre jaune chez les jeunes n'ayant pas acquis d'anticorps contre des virus de ce groupe.

Selon Lhuillier et ses collaborateurs, l'épidémie ivoirienne est de type rural, avec une transmission inter-humaine assurée par *Aedes aegypti* chez qui huit souches de virus amaril ont été isolées dans les villages.

Cette première épidémie de fièvre jaune des années 1980 est riche en enseignements. Elle correspond tout d'abord à l'un des schémas épidémiologiques énoncés plus haut. Elle montre l'importance des connaissances ethno-géographiques dans les zones d'endémies puisque seuls des villages N'Gain, habitués à conserver l'eau, ont été touchés par la maladie. Enfin, les chercheurs mettent au point, à cette occasion, une technique de titrage des IgM anti-amariles. L'intérêt de ces IgM réside dans le diagnostic rapide et spécifique de la fièvre jaune portant sur un seul prélèvement. Cette technique permet aussi, au niveau épidémiologique, d'établir un bilan d'extension de l'infection.



Carte 26: localisation géographique de la fièvre jaune en Côte d'Ivoire en 1982 (Lhuillier, 1986). Les villages de Ouassadougou, Dézidougou et Totodougou-Anzandougou sont situés à l'intérieur de la zone épidémique rayée. Echelle 1/500000

La surveillance, qui est poursuivie en 1982, dans le centre et l'Ouest du pays, permet de diagnostiquer 31 nouveaux cas. Trois schémas épidémiologiques sont observés à cette occasion (Lhuillier, 1986) (carte 26):

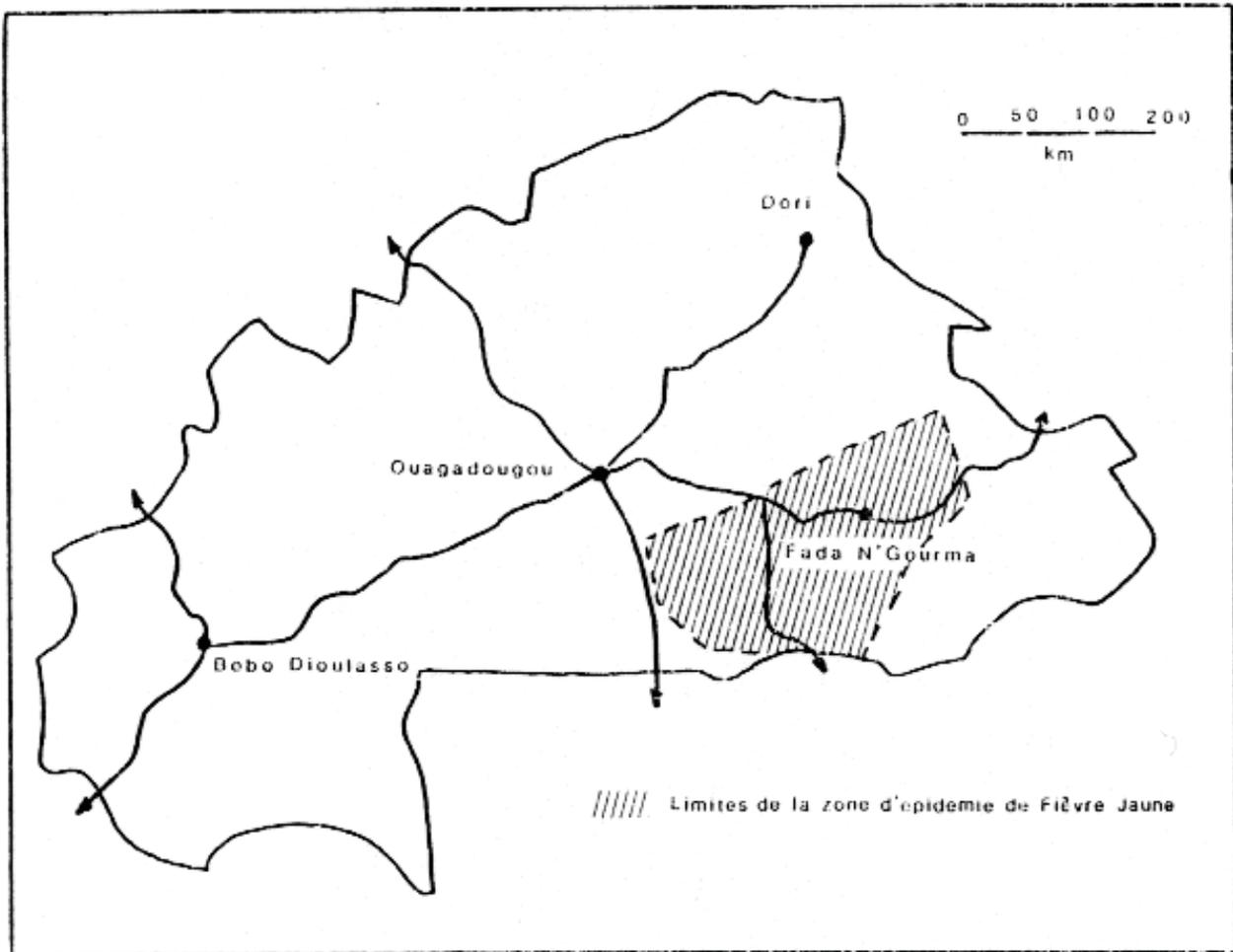
- A M'Bahiakro, une épidémie avec transmission inter-humaine assurée par *Aedes aegypti*.
- A Man, Arikokaha et Dabakala, des émergences endémiques avec contamination hors agglomérations assurée par des vecteurs selvatiques dont *Aedes africanus*
- A Ouéréguékaha, une polyémergence avec pour vecteur *Aedes furcifer-taylori*, au sein d'une même communauté mais sans transmission inter-humaine

b. Burkina Faso, 1983

L'épidémie touche le Sud-Est du pays sur une superficie de 38000 km² (carte 27). C'est une région de savane située sur un plateau vallonné avec de nombreuses galeries forestières. La pluviométrie enregistrée en 1983 a été de 650 mm, répartie de mai à septembre. La population, estimée à 700000 habitants, est composée des Gourmantchés et des Peuls. Les Peuls sont les plus touchés par l'épidémie. Cette ethnie d'éleveurs et d'agriculteurs s'est installée, durant les quinze dernières années, près des lisières de forêts galeries. De par leurs activités, ils se déplacent avec leurs troupeaux bovins dans un rayon de 30 à 50 km autour du campement principal (Baudon *et al*, 1986 ; Roux *et al*, 1984).

Au niveau des foyers épidémiques, qui regroupent entre 25000 et 35000 habitants, on estime la morbidité totale (infections apparentes et inapparentes) à 50% et la mortalité à 4%.

Les enquêtes entomologiques révèlent une nette prédominance d'*Aedes furcifer*, qui semble le responsable de la grande majorité des contaminations. En effet, le virus amaril est isolé à partir de 25 des 32 lots d'*Aedes furcifer* et, pour la première fois, à partir d'un lot d'*Aedes metallicus*. Les *Aedes* sont surtout actifs au crépuscule, au moment où les Peuls sont rentrés au campement. Ainsi, un homme au sol, dans une galerie forestière, reçoit, au crépuscule, 18,4 piqûres de vecteurs potentiels de la fièvre jaune dont 14,3 d'*Aedes furcifer*.



Carte 27: zone épidémique de fièvre jaune au Burkina Faso (Roux *et al*, 1984).

L'épidémie a donc probablement débuté par une épizootie affectant les singes de la région (*Papio anubis*, *Cercopithecus aethiops* et *Erythrocebus patas*), nombreux dans les forêts galeries. Suite à cette amplification virale, les hommes, plus particulièrement les Peuls, proches de ces galeries, ont été contaminés par des vecteurs sauvages (*Aedes furcifer* surtout), également responsables de transmissions inter-humaines. Il s'agissait donc d'une épidémie de fièvre jaune de type rural, dont l'ampleur s'explique par l'introduction récente d'une population humaine réceptive. Il n'y a heureusement pas eu d'épidémisation urbaine de la maladie. D'une part, les enquêtes larvaires ont montré que le nombre de vecteurs domestiques (*Aedes aegypti* et *Aedes vittatus*) était insuffisant pour entretenir une transmission inter-humaine. D'autre part, une vaccination massive et précoce fut mise en place.

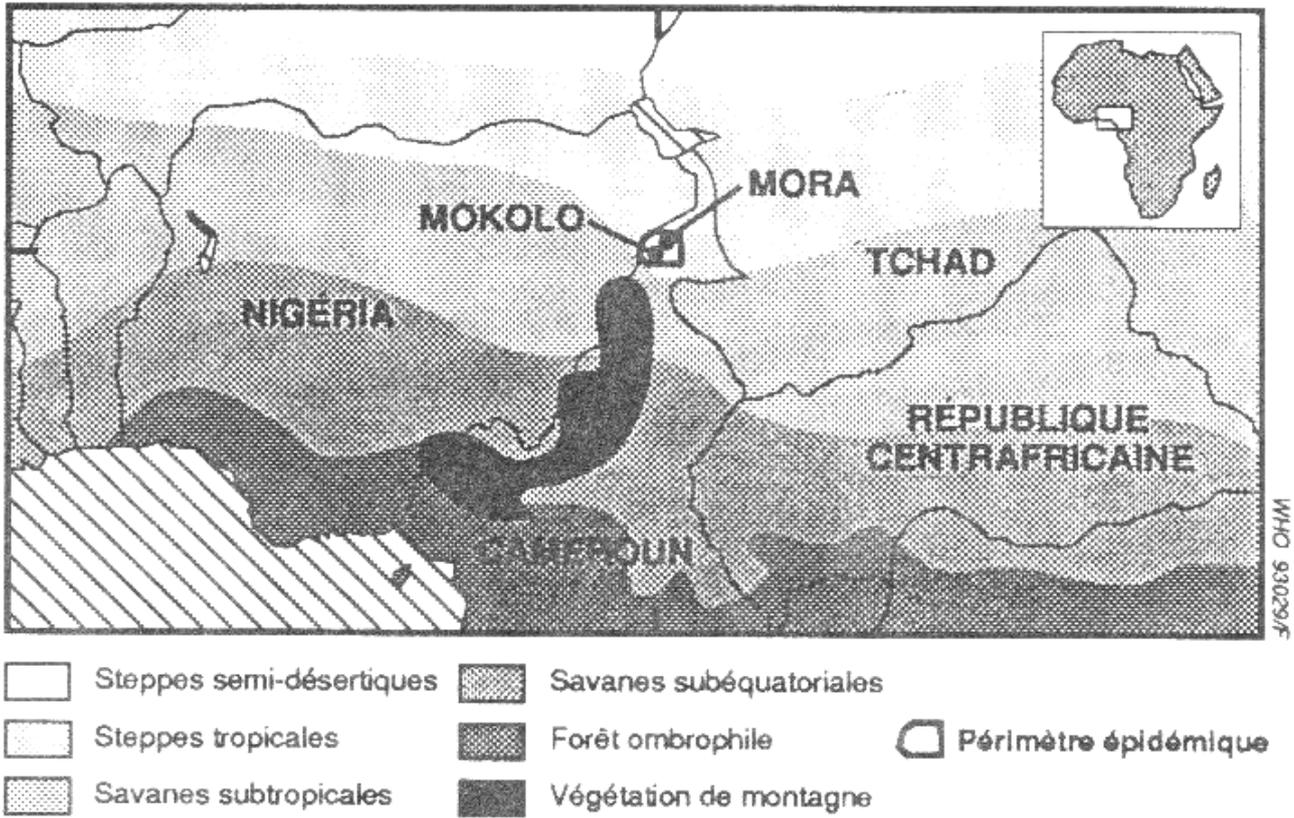
c. Nigeria, 1986-1987

En 1986, une épidémie de fièvre jaune éclate à Oju, Etat de Benue, près de la zone de l'épidémie de 1970 (De Cock *et al*, 1988). Cette région est couverte de savanes guinéennes avec des galeries forestières le long des ruisseaux et des rivières. Les villages sont isolés et adjacents aux forêts. La majorité de la population vit d'une agriculture de subsistance. Le stockage de l'eau est ici une pratique moins courante que dans d'autres régions en raison de la proximité avec les cours d'eau.

Cette épidémie est considérée comme l'une des plus importantes d'Afrique de l'Ouest durant ces dix dernières années. Les taux de morbidité et de mortalité, calculés d'après des enquêtes sérologiques, suggèrent, sur toute la région d'Oju, l'apparition de 9800 cas et la mort de 5600 individus.

Aedes africanus se révèle être le vecteur responsable de la contamination humaine. L'absence d'*Aedes aegypti* dans cette zone s'explique par les coutumes locales, la conservation de l'eau étant inutile. Il s'agit donc d'une épidémie rurale de fièvre jaune sans urbanisation.

Mais, un an plus tard, survient plus à l'Ouest du Nigeria, dans l'Etat d'Oyo, une épidémie de fièvre jaune urbaine (Nasidi *et al*, 1989). L'Etat d'Oyo est l'une des zones les plus peuplées d'Afrique avec une densité de 198 habitants au km². Il est couvert de savanes guinéennes. Les précipitations avoisinent les 1250 mm par an d'avril à octobre avec une courte période sèche en août.



Carte 28: épidémie de fièvre jaune au Cameroun (Vicens *et al*, 1993). Le périmètre épidémique englobe les localités de Mokolo et de Mora. Echelle 1/1500000

Cette épidémie, survenue d'avril à mai 1987, résulte probablement de l'introduction du virus par des voyageurs infectés. Si 805 malades, dont 416 morts, ont été enregistrés, il est possible que le nombre de cas s'élève en fait à 120000 et le nombre de décès à 24000. *Aedes aegypti* apparaît comme le vecteur responsable de l'importante extension de la maladie et ceci pour quatre raisons : l'absence d'autres vecteurs capturés dans la région, les nombreux cas signalés dans les zones urbaines, les indices larvaires élevés d'*Aedes aegypti* et la survenue de l'épidémie durant la saison sèche.

Il s'agit de la première véritable épidémie de fièvre jaune de type urbain depuis 40 ans en Afrique de l'Ouest. En effet, la recrudescence d'*Aedes aegypti* accroît de plus en plus les risques d'urbanisation des épidémies.

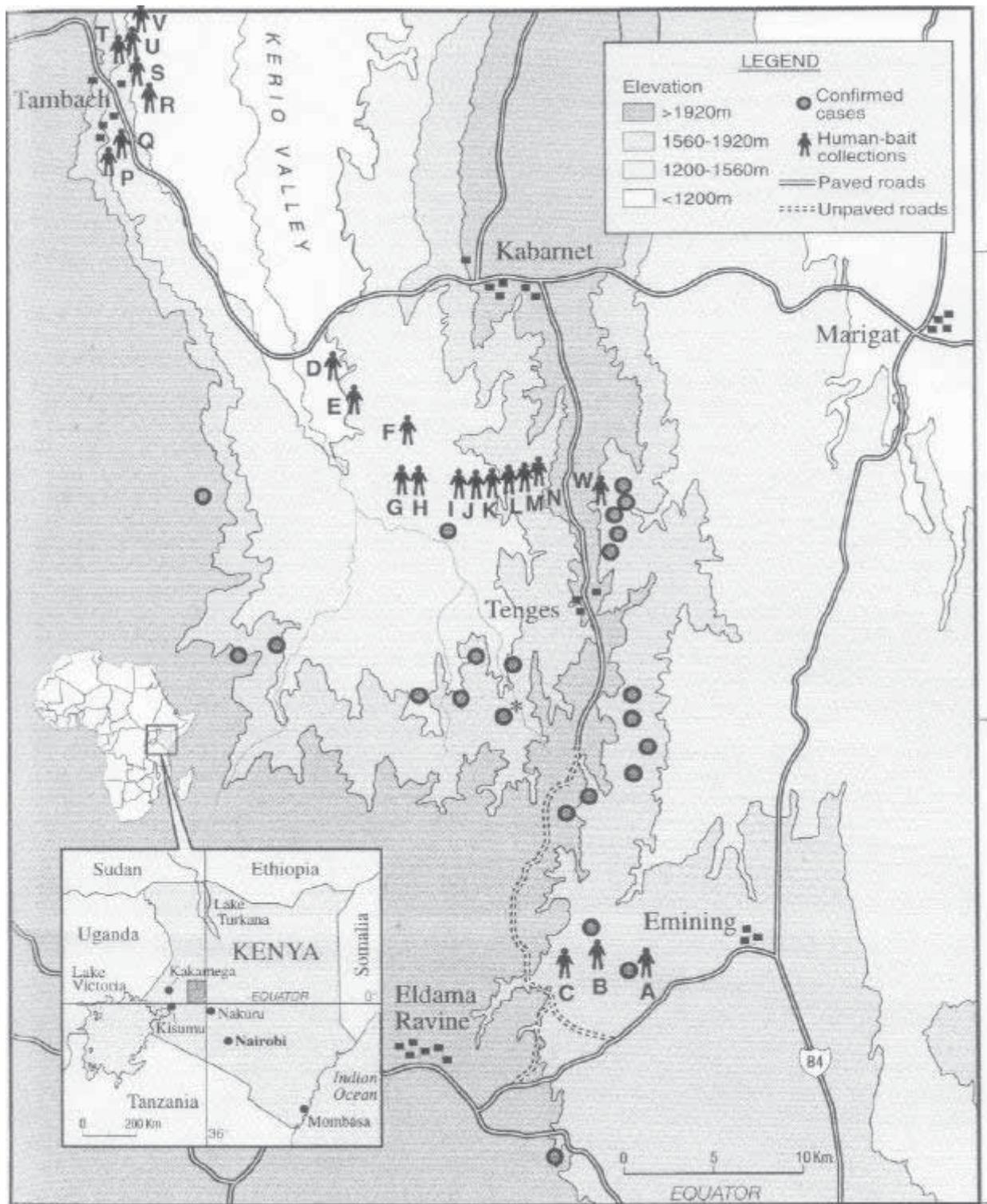
Lors de cette épidémie, Miller et ses collaborateurs ont également constaté que des populations denses de vecteurs incompétents peuvent initier et maintenir une circulation virale. Les expériences menées sur des *Aedes aegypti* collectés à Ogbomosho donnent les résultats suivants : 26% des moustiques ayant ingérés le virus deviennent infectés et seulement 7% sont capables de le transmettre (Miller *et al*, 1989). Ce phénomène, associé à l'immunisation de la population, a permis de limiter l'incidence et l'extension géographique de l'épidémie.

A la fin de l'année 1987, une dernière épidémie de fièvre jaune gagne le nord du Nigeria, probablement grâce aux autoroutes qui quittent Oyo et Ogbomosho. Les autorités font état de 644 cas dont 149 morts. Le vecteur n'a, quant à lui, pas été identifié.

d. Cameroun, 1990

De 1979 à 1985, des cas présumés de fièvre jaune sont régulièrement enregistrés à l'extrême nord du Cameroun (carte 28) (Vicens *et al*, 1993). De septembre à décembre 1990, une épidémie survient dans les départements de Mayo-Sava (préfecture Mora) et de Mayo-Tsanaga (Mokolo). On connaît 182 cas dont 125 décès mais on estime le nombre de cas réels entre 5000 et 20000 et le nombre de décès entre 500 et 1000. Les enfants de 10 ans sont les plus atteints et les femmes sont quasiment autant touchées par l'infection que les hommes.

La zone essentiellement affectée est située dans l'aire d'épidémicité. Elle est montagneuse et habitée par une population rurale dense, appartenant au groupe Mafa/Kirdi. Le climat, tropical soudanien sec, présente une unique saison pluvieuse de mai à octobre avec un total annuel moyen de 800 mm.



Carte 29: épidémie de fièvre jaune dans la vallée du Rift, Kenya, 1993. Les ronds représentent les cas confirmés. Les personnes représentent les lieux de collectes de moustiques sur appâts humains (Reiter *et al*, 1998).

Les enquêtes entomologiques, qui se déroulent fin novembre, permettent la capture de différents *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*) ayant un taux d'agressivité relativement faible. Des gîtes larvaires sont prospectés. Les gîtes domestiques, constitués de jarres enterrées pour l'eau de boisson et d'abreuvoirs pour les animaux, sont productifs en *Aedes aegypti*. Les gîtes péri-domestiques, constitués de débris de poterie, sont secs lors des investigations. Il existe une relation entre l'observation des *Aedes aegypti* et les lieux où des cas de fièvre jaune ont été signalés. *Aedes aegypti* est donc le vecteur principal de la transmission inter-humaine lors de cette épidémie urbaine.

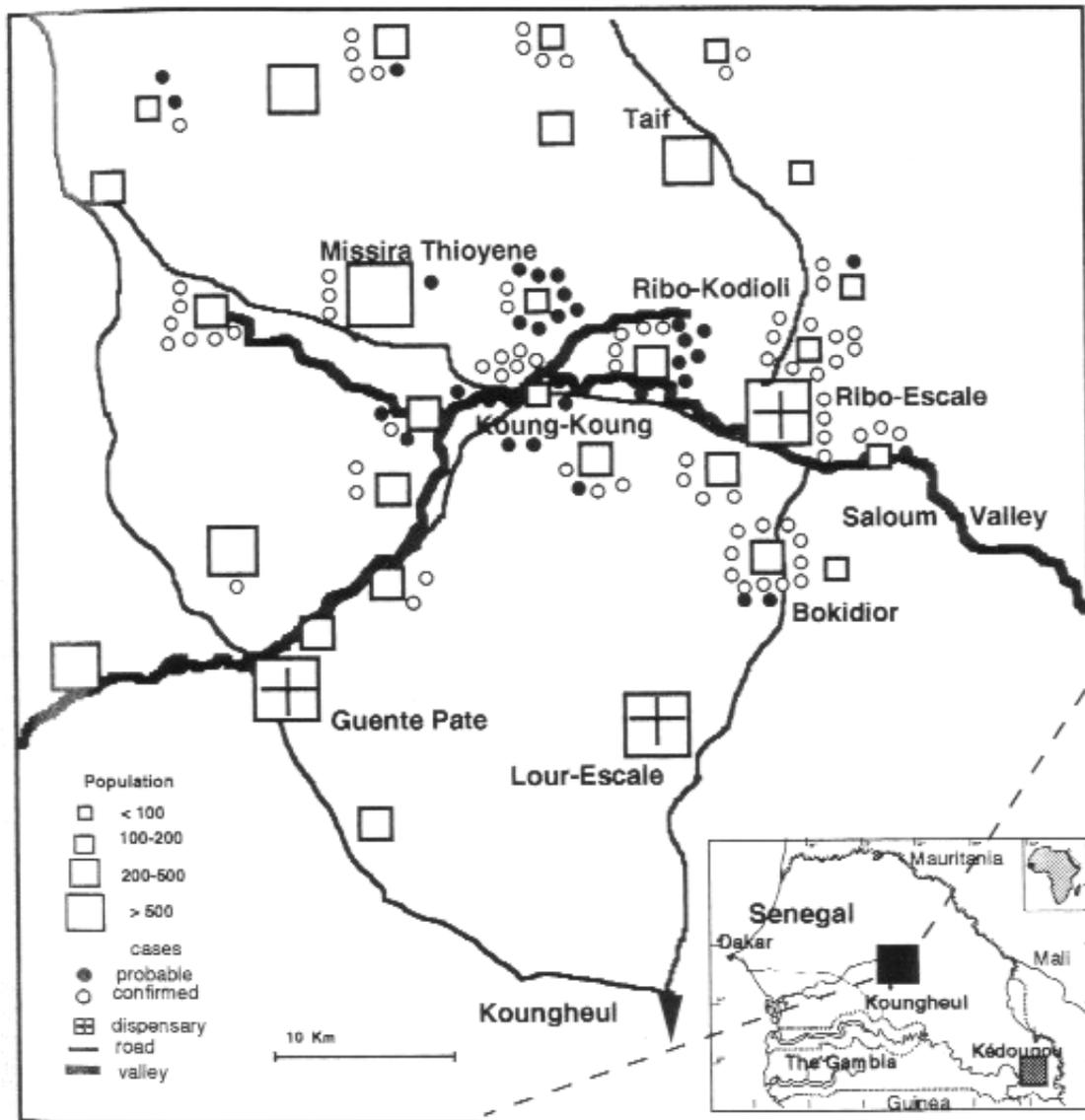
L'origine de l'épidémie est probablement l'introduction du virus par un ou plusieurs hommes en phase virémique en provenance du Nigeria. Une population immunologique réceptive et la présence de nombreux vecteurs, en pleine saison des pluies, ont autorisé le déroulement et l'amplification de l'épidémie. L'homme a joué un rôle considérable dans la dissémination du virus en raison de la faible capacité de vol des *Aedes aegypti* et de la présence de populations simiennes réduites. Toutefois, un rôle secondaire des vecteurs selvatiques, dans la dissémination locale, n'a pas été exclu.

Cette épidémie, comme celle du Nigeria en 1987, montre donc les risques d'épidémisation urbaine à l'heure actuelle. De plus, la réalité de la fièvre jaune au Cameroun est attestée par le premier isolement du virus chez un homme dans ce pays.

e. Kenya, 1992-1993

En septembre 1992, des cas de fièvres hémorragiques sont signalés dans la vallée Kerio, Kenya, et le diagnostic de fièvre jaune est très vite posé dans un pays qui n'avait jamais connu d'épidémie jusqu'alors (Sanders *et al*, 1998). On estime le nombre total de cas à 800 avec un taux de létalité d'environ 38%. D'après l'étude de 55 cas confirmés, tous les malades vivent dans des zones rurales, 81% ont entre 10 et 39 ans et 73% sont des hommes (carte 29).

L'épidémie a affecté le Sud de la vallée Kerio (district de Keiyo) et le versant est des collines Amasha. La vallée Kerio possède une végétation semi-aride avec des buissons épineux et des forêts galeries discontinues. Les collines Amasha sont moins arides, plus peuplées et plus développées. Elles sont caractérisées par une forêt discontinue et des villages éparpillés. Le climat est régulé par deux saisons des pluies d'avril à juin et d'octobre à novembre.



Carte 30: localisation de l'épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1995 (Thonnon *et al*, 1998).

- Population
- Cas probable
- Cas confirmé
- ⊕ Dispensaire
- Route
- Vallée

En février-mars 1993, des investigations entomologiques sont lancées par la capture d'adultes, aérienne et sur appâts humains, ainsi que par la surveillance de containers autour des habitations (Reiter *et al*, 1998). La transmission du virus amaril s'est surtout déroulé dans des forêts plus ou moins denses à une altitude de 1300-1800 mètres. *Aedes africanus*, très abondant dans ce biotope, apparaît comme le principal vecteur de l'épidémie. De plus, le virus est isolé deux fois à partir de lots d'*Aedes africanus* et une fois à partir d'un lot d'*Aedes keniensis*. L'absence de vecteurs domestiques et la rareté de cas multiples à l'intérieur des familles montrent bien qu'il s'agissait d'une épidémie de fièvre jaune de brousse. Les hommes, en contact étroit avec la forêt, étaient infectés par des moustiques sauvages (*Aedes africanus*). Chaque cas humains était directement lié à l'épizootie et indépendant les uns des autres.

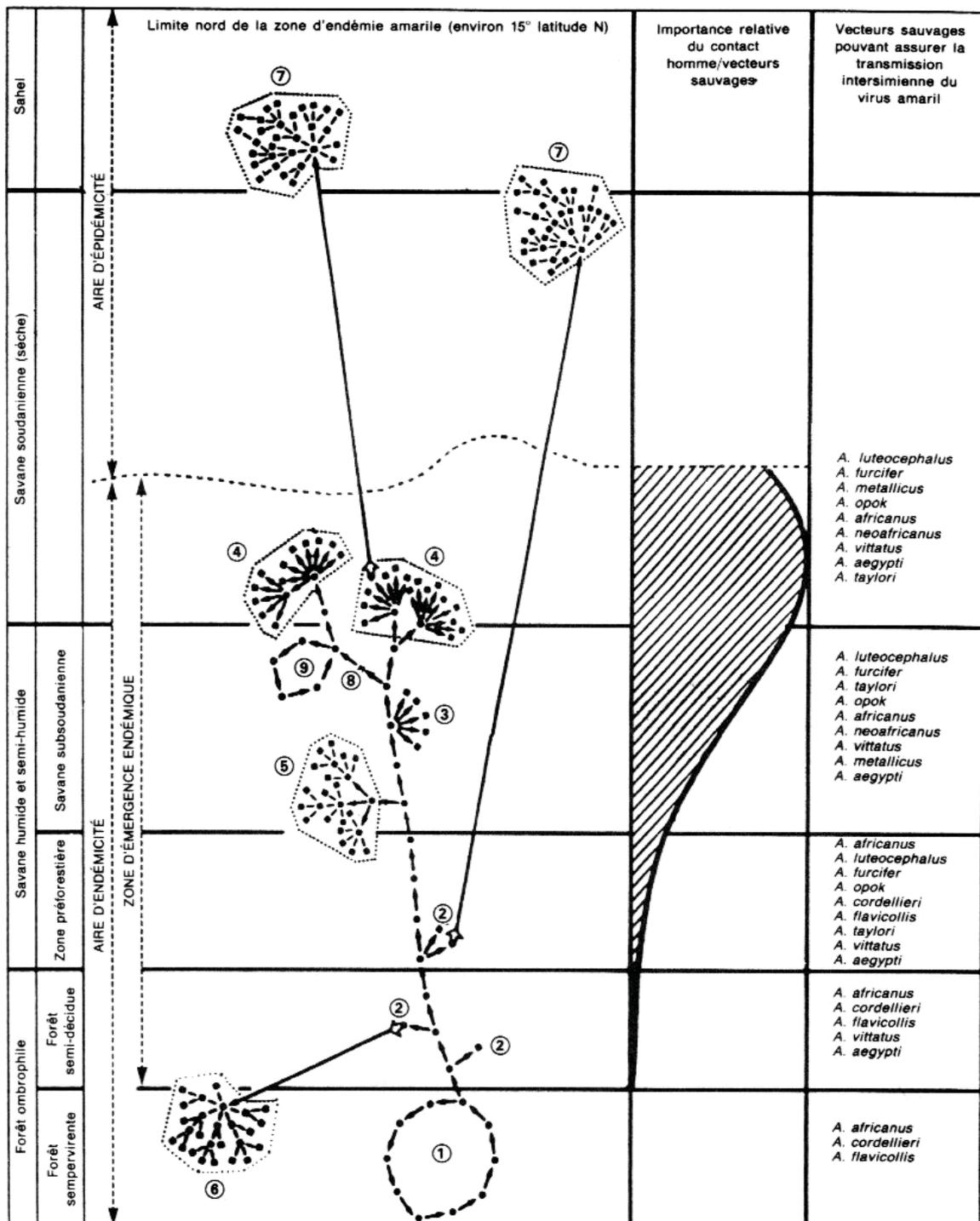
La vallée Kerio semble donc sujette à des vagues épizootiques récurrentes caractéristiques des zones endémiques de la fièvre jaune. Mais comment aucune précédente épidémie n'a-t-elle pu être enregistrée si la maladie est endémique dans cette région ?

Dans le passé, les éleveurs et les travailleurs en forêt pourraient ne pas avoir remarqué ou diagnostiqué des cas de fièvre jaune. Ensuite, la sécheresse de 1991-1992 a concentré les populations de singes autour des points d'eau peu nombreux. Ceci a favorisé les contacts entre les hôtes et les vecteurs, qui sont devenus très abondants après les pluies importantes d'avril 1992. Enfin, la population kenyane étant en pleine expansion, les incursions humaines dans la forêt ont augmenté afin d'étendre les cultures.

f. Sénégal, 1995

Après l'épidémie du Kenya en 1992-1993, plusieurs épidémies se succèdent dans le reste de l'Afrique : Ghana (1993), Gabon (1994), Liberia (1995) et Nigeria (régulièrement depuis le début des années 1990). Celle du Sénégal affecte le centre du pays avec un pic fin octobre 1995 (Thonnon *et al*, 1998). A cette occasion, 79 cas sont confirmés par le titrage des IgM ou l'isolement du virus, le taux de létalité atteignant 18,9%. Les hommes âgés de 10 à 29 ans, appartenant à l'ethnie des Peuls, sont les plus touchés par la maladie.

L'épidémie éclate dans deux districts, Ribo-Escale et Guente-Pate (carte 30). Cette région est caractérisée par une savane semi-humide. Dans la vallée de la rivière Saloum, des mares temporaires se forment à la saison des pluies. Cette dernière s'étend de juin à octobre avec une moyenne annuelle de 750 mm.



- Vecteurs sauvages — Vecteurs domestiques ● Singes ■ Homme - - - - - Front d'émergence
 1. Foyer naturel 4. Epidémie selvatique 7. Epidémie urbaine ("rurale")
 2. Emergences endémiques isolées 5. Epidémie intermédiaire 8. Transmission transovarienne du virus
 3. Emergences endémiques multiples 6. Epidémie urbaine (en ville) 9. Circulation post-transmission transovarienne

Figure 2: cycle épidémiologique de la fièvre jaune en Afrique occidentale (Cordellier, 1991). Les deux premières colonnes indiquent les différentes zones écologiques présentes en Afrique de l'Ouest. L'aire d'endémicité englobe la forêt ombrophille, la savane humide et semi-humide et une partie de la savane soudanienne. L'aire d'épidémicité regroupe l'autre partie de la savane soudanienne et une partie du sahel. La zone d'émergence endémique se superpose à l'aire d'endémicité mais exclue la forêt sempervirente. La 3^e colonne illustre les différents types de schémas épidémiologiques, tous numérotés. Les carrés (les hommes) et les ronds (les singes) représentent les victimes de la fièvre jaune. Les flèches à traits fins et épais représentent les vecteurs respectivement domestiques et sauvages. L'importance relative du contact homme/vecteurs sauvages (4^e colonne) est la plus grande près du front d'émergence (ligne pointillée). La dernière colonne spécifie les vecteurs sauvages qui assurent la transmission inter-simienne du virus amaril.

La population locale, essentiellement rurale, représente environ 20000 habitants. Elle comprend deux ethnies, les Peuls et les Wolof, qui vivent dans de petits villages tout près les uns des autres. Les Peuls ont probablement été les plus affectés par l'épidémie à cause de leur pratique du stockage de l'eau.

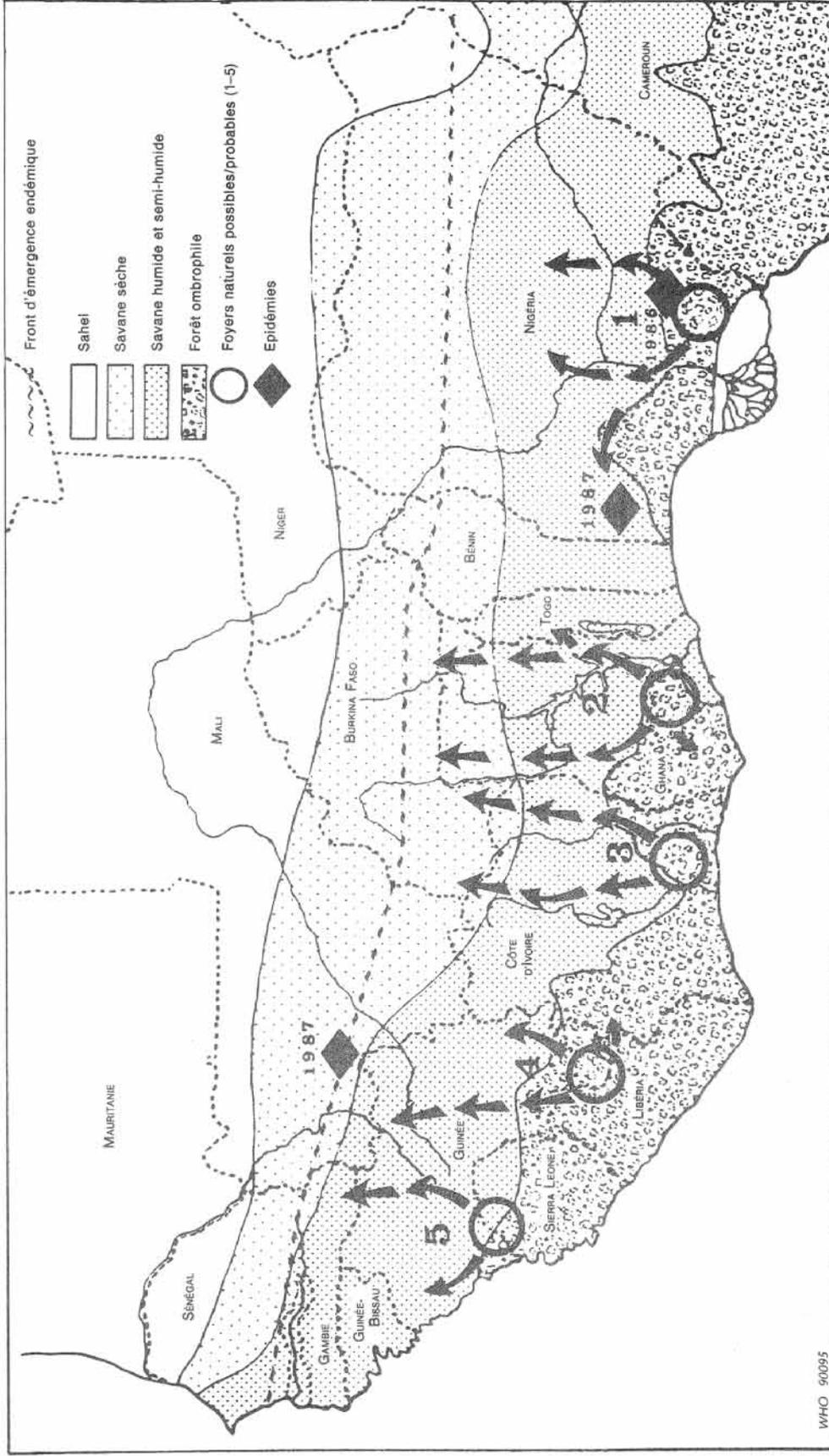
Lors des enquêtes entomologiques, *Aedes aegypti* est le moustique le plus capturé. Au total, 28 souches virales sont isolées à partir de lots d'*Aedes aegypti* et de lots de vecteurs sauvages (*Aedes furcifer*, *Aedes metallicus* et *Aedes luteocephalus*). Le virus amaril est de plus isolé chez quatre mâles *Aedes aegypti*, collectés dans la nature et un élevé à partir de larves en insectarium (Fontenille, 1997). Ces résultats démontrent pour la première fois l'existence d'une transmission verticale naturelle chez *Aedes aegypti*. Cette découverte a deux implications épidémiologiques. D'une part, les femelles peuvent transmettre le virus quelques jours après leur émergence sans avoir complété un cycle extrinsèque. Ceci peut accélérer et augmenter la transmission horizontale à l'homme. D'autre part, le virus peut persister jusqu'à la prochaine saison des pluies dans des œufs secs, infectés et déposés dans leurs futurs gîtes larvaires. Ainsi, lors de cette épidémie, les chercheurs trouvent des populations importantes d'*Aedes aegypti* dans les containers.

La circulation virale a ainsi débuté chez les moustiques selvatiques qui ont disparu à la fin de la saison des pluies. Puis, elle a été assurée par *Aedes aegypti*, abondant dans les villages, et principal responsable de la transmission inter-humaine. Cette épidémie a donc un profil de fièvre jaune intermédiaire.

4. Actualisation du schéma épidémiologique

Les événements récents (Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Nigeria, Mali, Sénégal) ont fait progresser les connaissances sur la fièvre jaune notamment en Afrique de l'Ouest. En 1991, Cordellier, directeur de recherche à l'O.R.S.T.O.M., propose un schéma épidémiologique dynamique, à la fois complet et précis (fig. 2) (Cordellier, 1991).

La transmission verticale par voie transovarienne, démontrée expérimentalement et dans la nature, s'impose comme la clé du maintien du virus dans des zones où la durée de la saison sèche est supérieure à la longévité des vecteurs. Le foyer naturel n'est donc plus confiné au seul bloc forestier, la circulation selvatique ne repartant pas nécessairement des régions forestières.



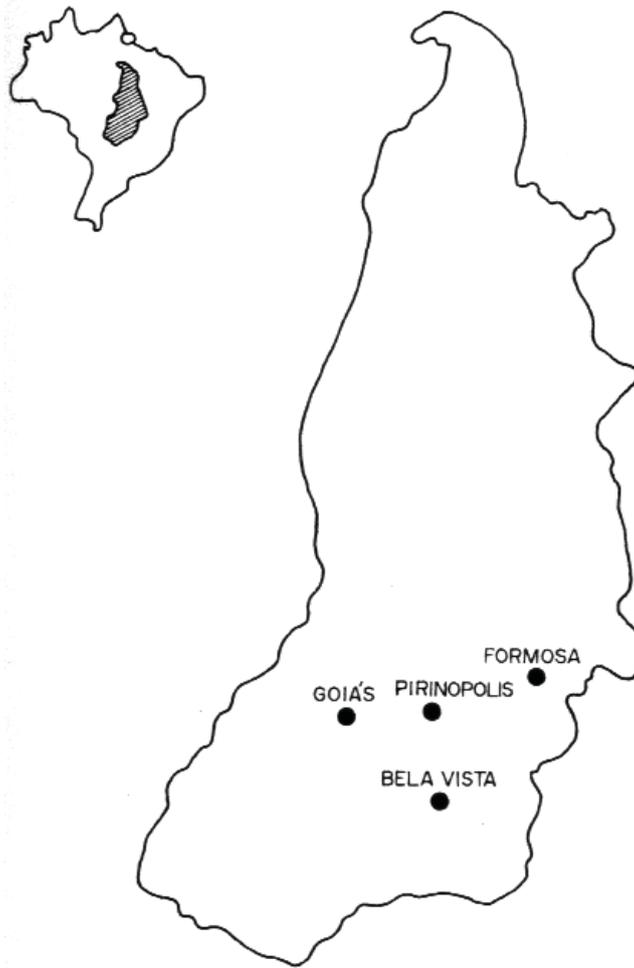
Carte 31: foyers naturels et localisation des épidémies de fièvre jaune en Afrique occidentale, 1986-1987 (Cordellier, 1991). Chaque cercle numéroté représente un foyer naturel, les flèches indiquant la propagation du virus à partir de chaque foyer. Les losanges noirs situent les épidémies du Nigeria de 1986 et 1987 et du Mali de 1987. Echelle 1/17500000.

Le cycle d'amplification peut commencer plus tôt et plus près de l'aire d'épidémicité. Mais, l'incidence réelle de cette transmission est atténuée par le faible taux d'infection de la descendance. Les hôtes vertébrés sensibles, en particulier les singes, sont donc indispensables à l'amplification virale.

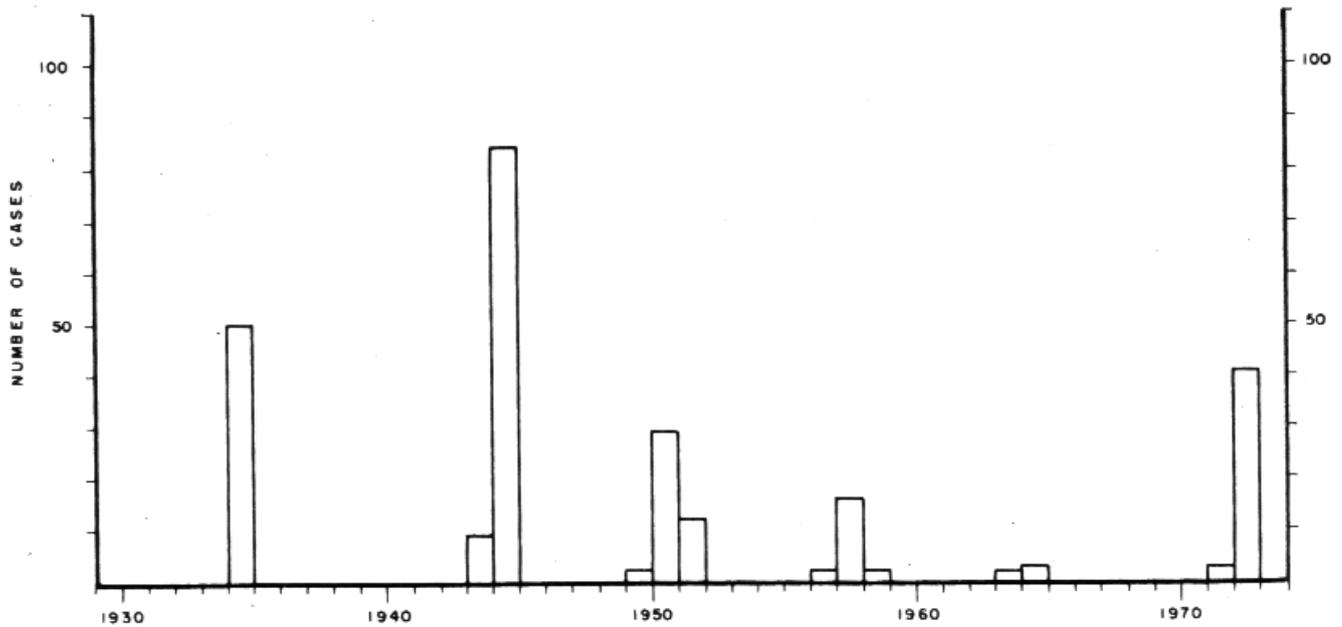
La zone d'émergence endémique tend de plus en plus à coïncider avec l'aire d'endémicité. En effet, le nombre de cas selvatiques de fièvre jaune augmente sans cesse depuis 1977. Ils se manifestent aussi bien dans les zones de forêt anciennement dégradées qu'au cours des déboisements pour la mise en culture. A l'heure actuelle, les pressions agroalimentaires sont telles que la zone d'émergence pourrait un jour atteindre les réserves intégrales de forêt primaire. De plus, la multiplication en forêt des petites et moyennes agglomérations, où les gîtes péri-domestiques d'*Aedes aegypti* sont abondants, augmente les risques d'apparition d'épidémies dans le futur.

Le schéma épidémiologique actuel de la fièvre jaune possède en fait une double dynamique, spatiale et temporelle. Le but est de situer les épisodes amarils humains dans le contexte des variations climatiques saisonnières. Cordellier donnent ainsi quatre raisons à l'apparition tardive des cas dans un lieu donné. Premièrement, le foyer permanent est éloigné de ce lieu. Deuxièmement, les populations de vecteurs se développent lentement après les premières pluies dans les zones où la saison sèche a entraîné leur extinction. Troisièmement, la saison des pluies apparaît tardivement. Quatrièmement, les températures moyennes basses rallongent la phase extrinsèque de l'incubation virale (fonction de l'espèce vecteur).

Cordellier suggère finalement l'existence de cinq grands foyers principaux en Afrique de l'Ouest. Mais, aujourd'hui, on ne connaît relativement bien que les mécanismes de fonctionnement du foyer ivoirien (carte 31).



Carte 32: Etat de Goiás et aire d'étude (Pinheiro *et al*, 1978).



Graphique 4: distribution annuelle des hommes morts de fièvre jaune dans l'Etat de Goiás entre 1930 et 1980 (Pinheiro *et al*, 1981).

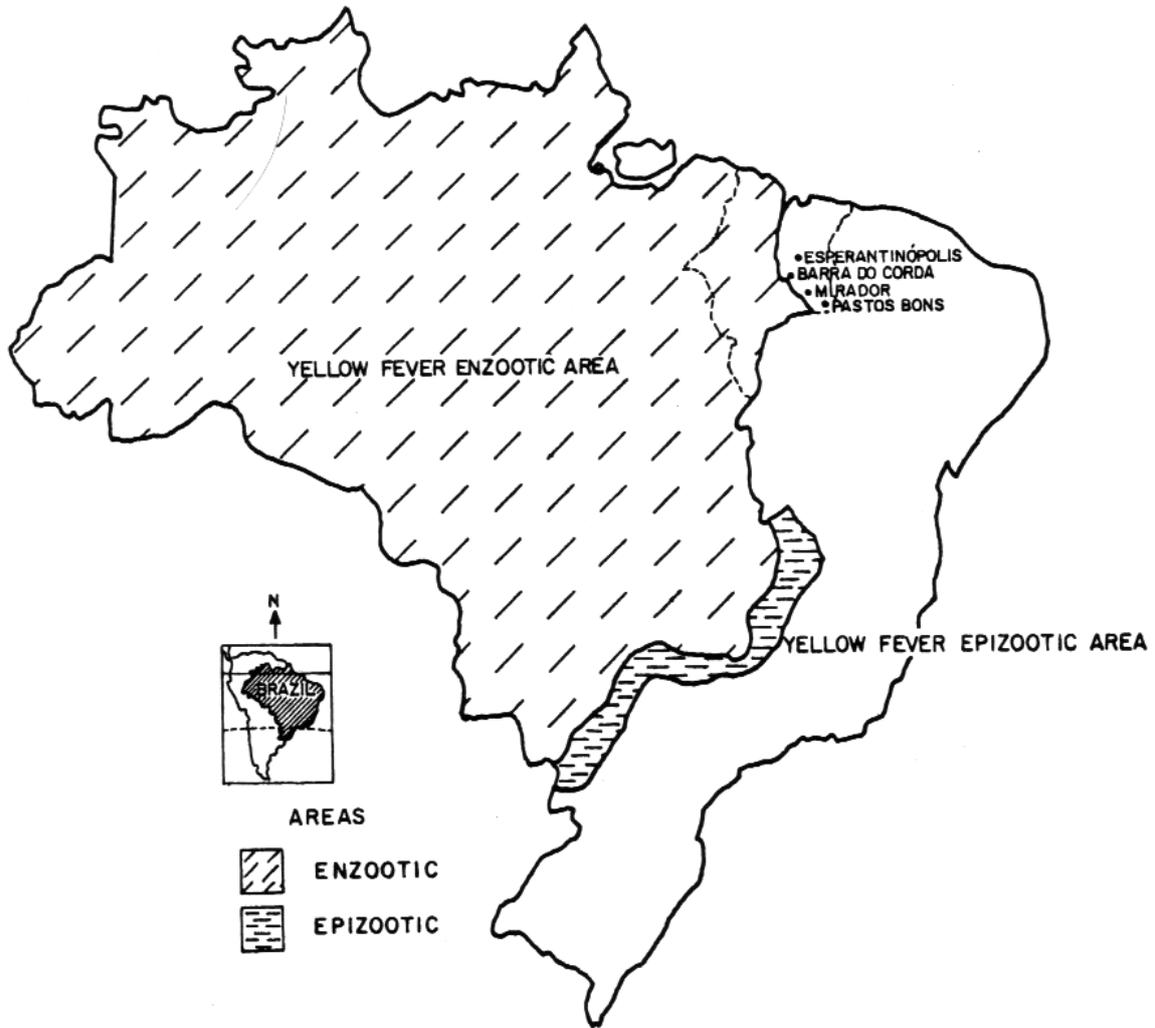
B. En Amérique du Sud

1. Récentes épidémies

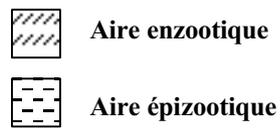
Entre décembre 1972 et mars 1973, survient dans l'Etat de Goiás, Brésil, une épidémie de fièvre jaune (carte 32). Sur les 71 cas avérés, 44 se révèlent fatals (Pinheiro *et al*, 1978). La première épidémie prouvée dans ce même Etat remonte à l'année 1935. Depuis, tous les 5 à 9 ans, de nouvelles manifestations de la maladie sont signalées, toutes dans des zones rurales. Ces épidémies semblent refléter des sorties du virus à l'extérieur des aires endémiques présentes dans la région amazonienne. Lors de l'épidémie de 1972-1973, tous les malades recensés habitent ou travaillent dans ces mêmes zones rurales. Une enquête sérologique réalisée sur 1201 personnes, apparemment saines, suggère qu'au total, 21000 individus sur les 1,5 millions d'habitants aient été infectés par le virus. Une proportion élevée d'hommes est hospitalisée par rapport aux femmes (9 : 1) et les jeunes adultes sont les plus souvent atteints. Ceci indique que l'infection se fait à l'intérieur ou en bordure des forêts. Des enquêtes sont donc lancées dans quatre comtés (Formosa, Bela Vista, Goiás et Pirinópolis) pour identifier le vecteur du virus et pour caractériser le rôle des Vertébrés selvatiques. Les comtés étudiés ont chacun hébergé des cas avérés de fièvre jaune. Ils sont caractérisés par une savane avec, ici et là, des petits arbres en croissance. Des galeries forestières sont présentes le long des cours d'eau ou sur les flancs de collines. La majorité des terres sert à la culture du riz ou du maïs ainsi qu'à l'élevage. La saison des pluies s'étend d'octobre à mai.

Les chercheurs parviennent à isoler le virus amaril à neuf reprises sur 1688 *Haemongus* collectés (Pinheiro *et al*, 1981). Bien que l'habitat naturel des *Haemongus* soit la forêt, où s'est déroulée la majorité des captures, quelques *Haemongus* sont récupérés à l'intérieur et autour des maisons. Le cycle de transmission dépendant de ce moustique est donc selvatique mais il ne reste pas confiné à la forêt. Les deux autres principaux moustiques répertoriés sont *Haemongus leucocelaenus* et *Sabethes chloropterus*, mais aucun virus n'est isolé à partir de ces moustiques. L'absence d'*Aedes aegypti* dans les villes de cette région peut expliquer l'absence de cas urbains.

L'étude des hôtes vertébrés est d'abord marquée par la rareté des singes morts à Goiás, même si un cas fatal de fièvre jaune est constaté sur un singe hurleur. Toutefois, les singes sont très



Carte 33: épidémiologie de la fièvre jaune dans l'Etat de Maranhao et le reste du Brésil (Vasconcelos *et al*, 1997). L'Etat de Maranhao se situe dans l'aire épizootique. Echelle 1/30000000



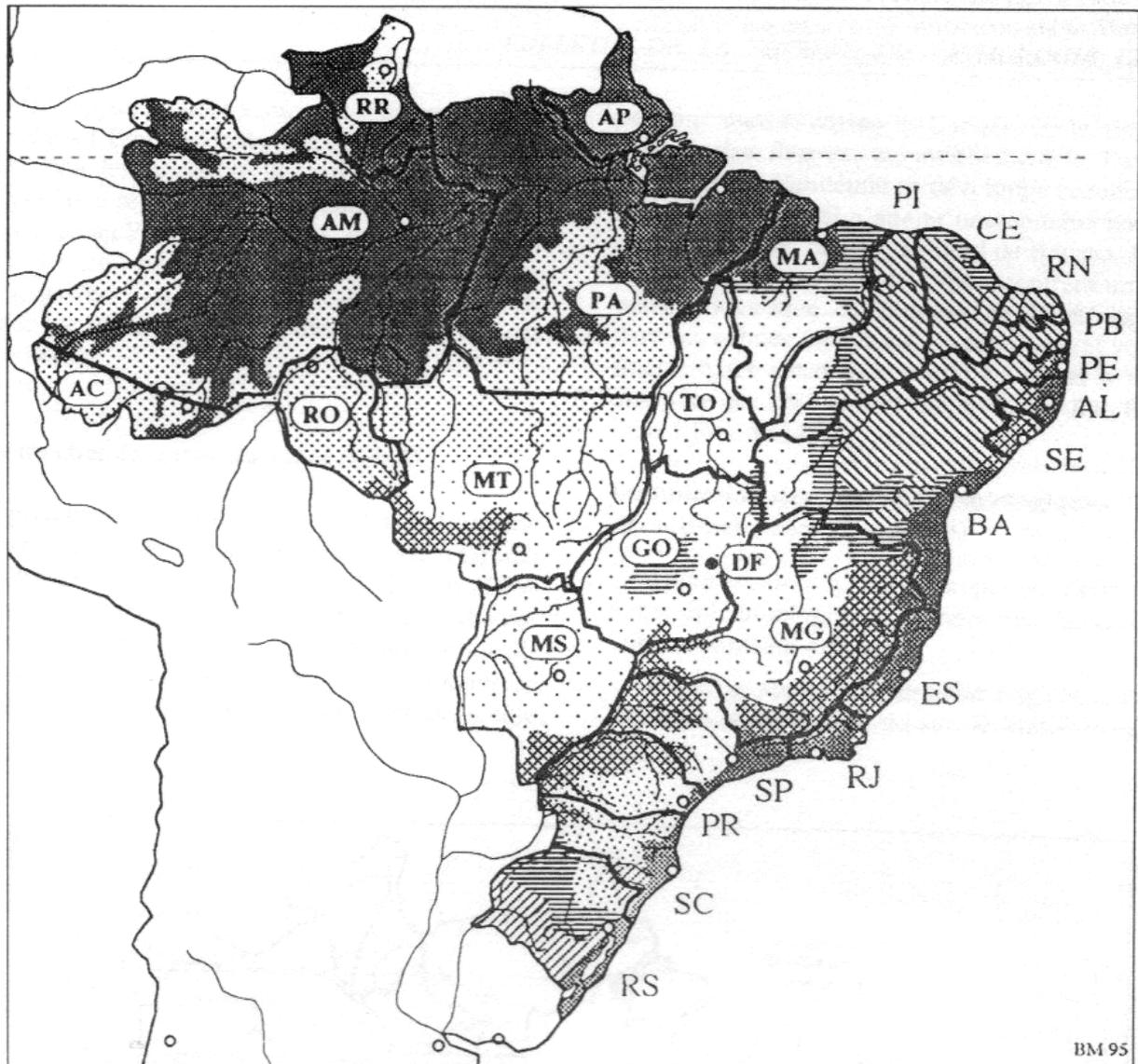
impliqués dans le cycle de la maladie sur cette zone. En effet, le virus est isolé chez un capucin (*Cebus*) et des anticorps sont présents chez 30,4% des primates testés. Le rôle des marsupiaux reste flou puisque seul un *Caluromys* possède des anticorps contre le virus amaril.

Un cycle selvatique existe donc faisant intervenir les singes et les *Haemongus*. L'apparition périodique de la fièvre jaune dans l'Etat de Goiás (graph. 4) semble provenir de foyers endémiques entre l'Amazonie et les bassins de Parana ou représenter des extensions du cycle enzootique qui existe dans la région amazonienne. A cette époque, de nouvelles données sont apportées sur l'existence d'une transmission transovarienne chez les moustiques par Aitken et Cornet. Selon Pinheiro, si cela venait à être confirmé, la persistance d'un foyer endémique à Goiás s'expliquerait par ce phénomène.

Mais l'épidémie de 1973 ne se limite pas à l'Etat de Goiás. Elle s'étend vers l'ouest et le sud comme cela a pu être observé dans les années 1934-1940. Onze cas mortels sont ainsi diagnostiqués entre 1973 et 1974 dans les Etats de Minas Gerais et de Mato Grosso et neuf cas sont signalés au Paraguay. Le programme de vaccination doit donc continuer, en particulier chez les personnes vivant en zones rurales.

A partir de 1981, la fièvre jaune n'est plus signalée que dans cinq Etats d'Amérique du Sud : Pérou, Bolivie, Brésil, Colombie et Equateur. L'épidémie de Para, Brésil, en 1984, touchent aussi bien les hommes que les femmes, les jeunes que les plus âgés. En 1986-1989, un pic notable d'activité amarile est observé au Pérou avec un taux de létalité de 87% (Chippaux *et al*, 1993). De même, en 1993-1994, la transmission du virus de la fièvre jaune est très active dans l'Etat de Maranhao au Brésil (carte 33). Au total, 90 cas sont diagnostiqués dont 13 fatals et en 1993, on enregistre 45,2% d'infections asymptomatiques (Vasconcelos *et al*, 1997). Ceci semble en accord avec l'estimation faite en Afrique : un cas sévère pour dix infections bénignes ou asymptomatiques.

L'Etat de Maranhao est une région agricole principalement basée sur la culture de canne à sucre et l'élevage de bétail. De plus, durant la saison des pluies (décembre à mai), dans les municipalités affectées, les femmes et les enfants partent dans la forêt pour y cueillir une fève vendue par la suite sur les marchés. Ainsi, l'infection touche beaucoup plus ces individus que lors des précédentes épidémies selvatiques. Les études entomologiques, menées par Vasconcelos et ses collaborateurs, permettent d'isoler 16 souches virales à partir de 1318 *Haemongus janthinomys* et une souche à partir de *Sabethes chloropterus*.



BM 95

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Savane ("Cerrado") |  Forêt Ombrophile dense |
|  "Caatinga" |  Forêt Ombrophile ouverte |
|  Steppe ("Campos") |  Forêt Ombrophile mixte |
| |  Forêt Décidue |
| |  Forêt Semi-décidue |

 Etat où apparaît la Fièvre jaune

Région Nord :

AC : Acre
 AM : Amazonas
 AP : Amapá
 PA : Pará
 RO : Rondônia
 RR : Roraima
 TO : Tocantins

Région Centre-Ouest

DF : Distrito Federal
 GO : Goiás
 MS : Mato Grosso do Sul
 MT : Mato Grosso

Région Sud-Est

ES : Espírito Santo
 MG : Minas Gerais
 RJ : Rio de Janeiro
 SP : São Paulo

Région Sud

PR : Paraná
 RS : Rio Grande do Sul
 SC : Santa Catarina

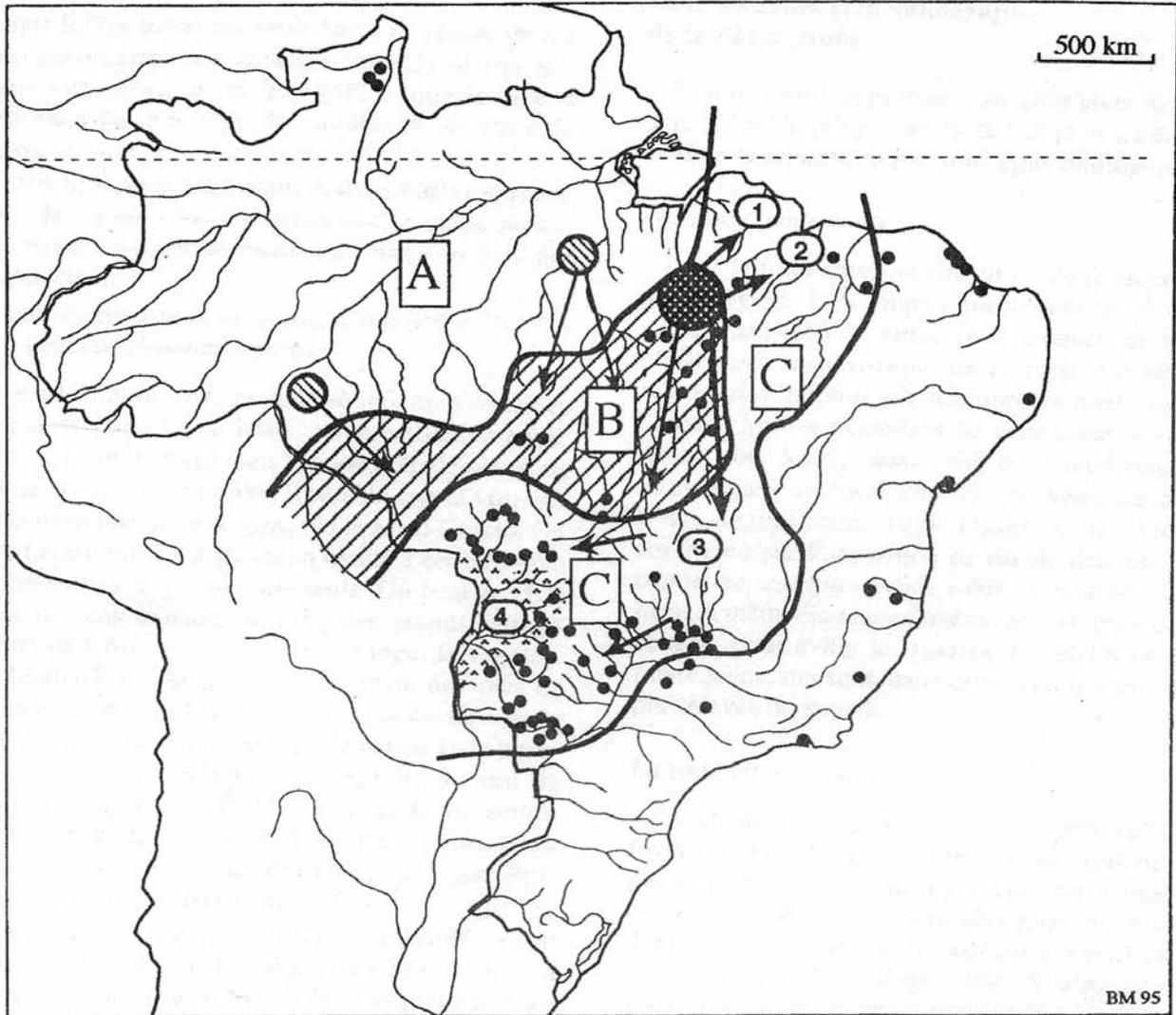
Région Nord-Est

AL : Alagoas
 BA : Bahia
 CE : Ceará
 MA : Maranhão
 PB : Paraíba
 PE : Pernambuco
 PI : Piauí
 RN : Rio Grande do Norte
 SE : Sergipe

Carte 34: Brésil politique, types de végétation naturelle et Etats touchés par la fièvre jaune depuis 1972 (Mondet *et al*, 1996). Chaque Etat cité est indiqué par deux lettres qui sont entourées lorsque la fièvre jaune y est présente.

Cette épidémie est la plus importante, au Brésil, depuis les vingt dernières années. Elle résulte d'un manque de vaccination et elle coïncide avec la saison des pluies, période durant laquelle la population de moustiques selvatiques augmente fortement. Les mesures de contrôle, notamment la vaccination, sont donc essentielles dans la lutte contre la fièvre jaune, d'autant plus qu'*Aedes aegypti* réapparaît sur certains territoires, accentuant les risques d'épidémisation urbaine.

En 1996, Mondet, Travassos Da Rosa et Vasconcelos font le point sur les différents types de végétation naturelle au Brésil, les Etats touchés par la fièvre jaune, les différentes zones épidémiologiques et le cheminement viral (cartes 34 et 35) (Mondet *et al*, 1996). La zone d'épidémicité englobe au Sud : le Goias, le Mato Grosso do sul, le Mato Grosso et une partie du Minas Gerais ; au nord : le Maranhao et une partie du Para. Le Tocantins, situé dans une région de cas d'émergence, est une zone intermédiaire entre la région épidémique et la région endémique tandis que le fleuve Tocantins est une voie de circulation du virus du nord vers le sud. Le Sud du Para apparaît comme la région d'où est originaire le virus, représentant un foyer permanent à l'intérieur de l'aire d'endémicité. Il semblerait que le virus puisse se déplacer d'environ 500 km par an et ceci pendant plusieurs années.



Carte 35: zones épidémiologiques (A, B, C) de la fièvre jaune et répartition des cas de dengue au Brésil (Mondet *et al*, 1996). A : zone d'endémicité (foyer primaire permanent), B : zone de transition, C : zone d'épidémicité (foyer secondaire temporaire). Les chiffres entourés situent les épidémies de : 1-Para, 2-Maranhao, 3-Goiias, 4-Mato Grosso do Sul.

- Origine des plus importantes épidémies de fièvre jaune
- ▨ Origine de nombreux cas d'émergence
- Localisation des cas de Dengue
- direction prise par le virus dans ses déplacements aboutissant aux épidémies précédemment citées

2. Situation épidémiologique

Le schéma épidémiologique de la fièvre jaune en Amérique du Sud est établi au début des années 1980. On y distingue deux cycles : un cycle urbain et un cycle selvatique. Le premier est un cycle *Aedes aegypti*-homme-*Aedes aegypti* (fièvre jaune épidémique). Dans le second, la transmission s'effectue entre les singes par l'intermédiaire de moustiques selvatiques (fièvre jaune enzootique). La sortie et le transport du virus depuis la forêt jusqu'aux agglomérations sont assurés par l'homme.

L'Amazonie constitue un territoire de choix qui favorise l'entretien du cycle naturel de la maladie (Travassos da Rosa, 1987). En effet, elle est couverte de forêts sempervirentes et en périphérie, de savanes plus ou moins arborées et de forêts galeries le long des cours d'eau. Il est intéressant dès lors de mieux caractériser les acteurs de ce cycle.

Les vecteurs sont essentiellement les moustiques du genre *Haemongus* (tableau 6). Dix espèces de moustiques ont été trouvées infectées dans la nature tandis que quinze (plus une espèce de tique) ont transmis expérimentalement le virus. Leur rôle de vecteur dépend à la fois de leur contact avec les singes et de leur longévité. Or les espèces forestières brésiliennes sont fortement primatophiles. Elles sont actives dans la canopée et s'alimentent en milieu de journée, aux heures où les singes se reposent. De plus, les moustiques infectés le restent toute leur vie. *Haemongus janthinomys* transmet le virus à chaque repas jusqu'au soixantième jour après son repas infectant. Quant aux femelles *Sabethes chloropterus*, elles vivent au moins deux mois. Enfin, suite à la démonstration de la transmission transovarienne chez *Aedes aegypti*, Dutary et Le Duc prouvent l'existence d'un tel phénomène chez *Haemongus equinus* (le virus amaril avait déjà été isolé plusieurs fois chez ce moustique aux Honduras-Guatemala en 1954-1955) (Dutary et Le Duc, 1981).

Le maintien du virus durant toute la vie du moustique et le passage de génération en génération par la voie transovarienne confèrent aux *Haemongus* le rôle de « vecteur-réservoir » comme les *Aedes* en Afrique. Ils jouent également un rôle dans la dispersion du virus du fait de leurs déplacements relativement importants. Des expériences de marquage-lâcher-recapture ont montré qu'*Haemongus janthinomys* pouvait parcourir jusqu'à 11,5 km.

Espèces	Transmission expérimentale	Isolements <i>in natura</i>	Importance dans la transmission
<i>Aedes aegypti</i>	+	+	++++
<i>Haemongus janthinomys</i>	+	+	++++
<i>Haemongus albomaculatus</i>		+	+++
<i>Haemongus equinus</i>	+	+	+++
<i>Haemongus lucifer</i>	+	+	++
<i>Haemongus leucocelaenus</i>	+	+	++
<i>Sabethes chloropterus</i>	+	+	++
<i>Haemongus celeste</i>	+		+
<i>Aedes scapularis</i>	+		+
<i>Aedes fulvus</i>		+	+
<i>Aedes taeniorhyncus</i>	+		+
<i>Trichoprosopon frontosum</i>	+		+
<i>Amblyomma cajennense</i>	+		?
<i>Anopheles neivai</i>		+	-
<i>Culex quinquefasciatus</i>			-

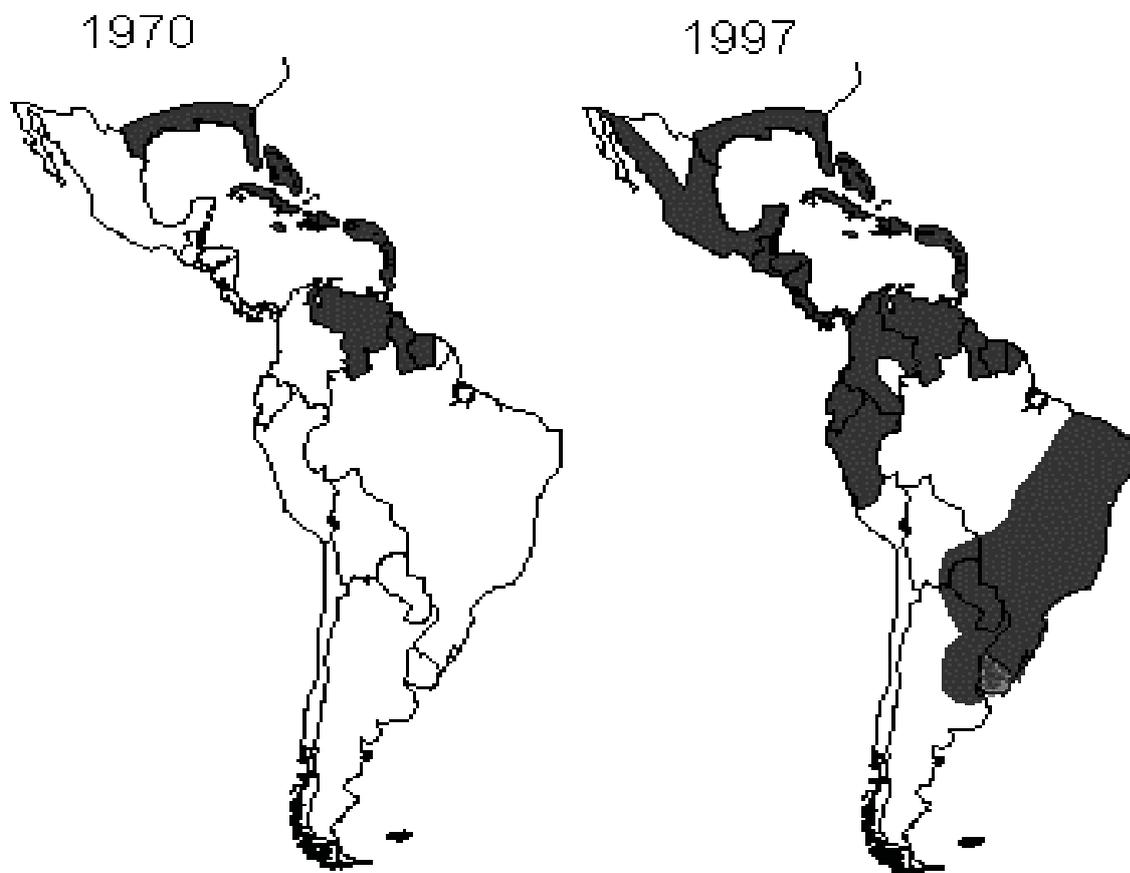
Tableau 6: vecteurs de la fièvre jaune en Amazonie (Travassos da Rosa *et al*, 1987).

Les hôtes primaires, c'est-à-dire ceux qui entrent dans le cycle de maintien du virus amaril à l'intérieur de son foyer naturel, comprennent la totalité des singes et quelques marsupiaux. Concernant les singes, certaines espèces sont très sensibles au virus amaril et les épizooties servent de révélateurs à une menace épidémique. Il s'agit surtout des ouistitis (*Callithrix*), des singes hurleurs (*Alouatta*), des singes araignées (*Ateles*), des singes écureuils (*Saimiri*), des douroucoulis et des singes hiboux (*Aotus*). D'autres espèces ne font pas d'affections apparentes, ce qui n'exclut pas leur intervention dans la conservation du virus, puisqu'elles présentent tout de même une virémie. Ce sont les capucins (*Cebus*), diurnes et arboricoles strictes, et les singes laineux (*Lagothrix*).

Les singes jouent un rôle d'amplificateur car une fois infectés, ils font une virémie de 2 à 6 jours en moyenne durant laquelle un grand nombre de moustiques peuvent s'infecter. Ils jouent également le rôle de disséminateur, le virus se propageant par vagues dans les populations simiennes qui le transportent d'une localité à une autre. Cependant, ils ne peuvent pas être considérés comme un réservoir étant donné que le singe infecté meurt ou acquiert une immunité définitive.

Les hôtes secondaires qui ne figurent pas habituellement dans le cycle naturel sont les hommes, très sensibles comme les autres primates. Ils s'infectent en pénétrant dans les foyers ou par des vecteurs qui en sortent. Le passage du virus à l'homme se fait ainsi au niveau du sol, en forêt ou moins souvent en lisière. Mais pour expliquer des épidémies comme celle de Para en 1984 où la population fut touchée dans son ensemble et pas seulement les jeunes hommes, il a fallu faire appel à un concept nouveau évoqué plus haut : à l'intérieur d'une localité, pour chaque cas de fièvre jaune typique, de nombreux cas asymptomatiques passent inaperçus. L'institut E. Chagas a montré grâce à des enquêtes sérologiques que lors d'épidémies selvatiques au Brésil, 91 % des atteintes amariles étaient atypiques. Un passage répété chez l'homme pourrait être nécessaire aux souches afin qu'elles s'expriment sous une forme virulente. L'existence d'un cycle *Haemongus*-homme-*Haemongus* semble donc indispensable à l'apparition de cas susceptibles d'être diagnostiqués cliniquement et les cas de fièvre jaune selvatique sporadiques constitueraient des révélateurs de ce cycle inapparent.

En Amérique du Sud, les foyers enzootiques de fièvre jaune se répartissent dans les bassins de l'Amazonie, de l'Orinoco et de la Rio Magdalena. A l'intérieur de ces foyers, il est difficile de localiser le virus avec précision. Il circule par l'intermédiaire de grandes vagues épizootiques passant d'un groupe de singes à un groupe voisin. Ainsi, dans la région amazonienne, la circulation virale relativement lente se manifeste par des épizooties tous les 8-10 ans.



Carte 36: distribution actuelle d'*Aedes aegypti* (Centers for Disease Control and Prevention, 2001).

3. Les risques actuels d'épidémisation urbaine de la fièvre jaune

Il y a 25 ans, l'Amérique du Sud avait presque réussi l'éradication d'*Aedes aegypti*, le dangereux responsable des épidémies urbaines. Depuis, différents facteurs tels que l'accroissement des populations humaines dans les zones enzootiques, le développement de la résistance des moustiques aux insecticides, le relâchement des mesures de contrôle des gîtes larvaires, ont permis la réinfestation de l'Amérique centrale et d'une grande partie de l'Amérique du Sud (carte 36). *Aedes aegypti* occupe maintenant des habitats voisins des zones endémiques de transmission et la situation est redevenue celle qui existait autrefois, recréant un risque d'urbanisation de la fièvre jaune.

De plus, en 1986, on découvre, dans l'Etat de Sao Paulo, *Aedes albopictus*, vecteur potentiel de la dengue, comme *Aedes aegypti*, qui s'avère capable de transmettre d'autres arboviroses dont la fièvre jaune (Mondet, 1996). *Aedes albopictus* est un moustique domestique plutôt péri-urbain alors qu'*Aedes aegypti* est une espèce domestique surtout urbaine. Il se retrouve d'ailleurs dans les trous d'arbres. Son aire de répartition, plus limitée que celle d'*Aedes aegypti*, s'étend de l'est vers l'ouest. Par opposition, *Aedes aegypti* a colonisé Sao Paulo en 1983-1984 puis s'est déplacé en sens inverse.

Ainsi, coexistent actuellement au Brésil les trois vecteurs d'arboviroses suivants : *Haemagogus janthinomys*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, alors que la fièvre jaune et la dengue y sont endémiques. Même si cela n'a pas encore été observé, un cycle, typique d'une épidémie intermédiaire pourrait exister faisant intervenir successivement : singe-*Haemagogus*-homme-*Aedes albopictus*-homme-*Aedes aegypti*-homme. Il ne serait donc plus nécessaire qu'*Aedes aegypti* soit en contact étroit avec les vecteurs sauvages pour qu'une épidémie de type intermédiaire survienne.

L'épidémie qui se déclare en 1998 à Santa Cruz, Bolivie, témoigne de cette nouvelle menace (Van der Stuyft *et al*, 1999). Santa Cruz est entourée de plusieurs aires où la fièvre jaune selvatique est endémique. En 1981-1982, elle connaît une épidémie de fièvre jaune après la déclaration d'un foyer selvatique à moins de 10 km de la ville. En 1987 et 1996, elle subit deux épidémies de dengue. Entre décembre 1997 et juin 1998, six cas de fièvre jaune sont diagnostiqués dont cinq fatals. Deux de ces cas n'avaient pas quitté la ville pendant la période d'incubation et un autre cas avait seulement visité une zone où la transmission selvatique du

Afrique de l'Ouest		Afrique centrale Afrique de l'Est	Amérique du Sud	
I	II		I	II
Ghana 27 (Asibi)	Côte d'Ivoire 73	Soudan 40	Brésil 35, 78	Pérou 77, 81, 95
Sénégal 27	Côte d'Ivoire 82	Ouganda 48	Equateur 79	Equateur 81
Sénégal 65	Burkina Faso 83	Zaire 59	Panama 74	
Sénégal 76, 90	Nigeria 46	Ethiopie 61	Colombie 79	
Mali 87	Nigeria 86	Ouganda 64		
Côte d'Ivoire 91	Nigeria 91	RCA* 77, 78, 85, 91		
	Cameroun 90	Kenya 93		

Tableau 7: les cinq génotypes actuels du virus de la fièvre jaune. Les chiffres correspondent aux dates d'isolement. *RCA : République centrafricaine (Toulou et al, 1998).

virus était impossible. Pour ces trois cas, la ville de Santa Cruz a donc été le lieu de leur contamination, à une période où la densité d'*Aedes aegypti* était maximale. Si cette épidémie est restée limitée dans l'espace et dans le temps, elle prouve qu'il existe un risque réel d'urbanisation des futures épidémies de fièvre jaune.

4. L'épidémiologie moléculaire

L'origine ancestrale de la fièvre jaune demeura longtemps une énigme. Entre l'Amérique et l'Afrique, personne ne parvenait à trancher. En 1930, les savants privilégiaient l'origine américaine. De vieux écrits relataient la seconde arrivée de Christophe Colomb au Nouveau Monde en 1493 et la mort de plusieurs de ses compagnons d'une maladie, inconnue des Européens (Leger, 1928). De plus, la maladie avait été décrite pour la première fois au Yucatan, Mexique, en 1648. Mais, l'épidémiologie moléculaire allait apporter un nouveau regard sur la question (Toulou *et al*, 1998).

En effet, le virus de la fièvre jaune n'est pas invariant. Comme tous les virus à ARN, il subit des mutations faisant apparaître des particules virales filles différentes, à l'origine de populations virales hétérogènes. La variabilité du virus amaril fut établie la première fois en 1944 par la démonstration de l'existence de plusieurs niveaux de virulence chez les animaux de laboratoire. A l'inverse des souches africaines, les souches américaines entraînaient une forte mortalité chez les ouistitis. Plus tard, des études sur souriceaux nouveau-nés ont montré que la souche d'Afrique de l'Ouest était plus virulente que celle d'Afrique centrale. Enfin, des expériences ultérieures ont révélé de petites différences antigéniques et physico-chimiques entre les protéines E et NS1 de différents virus.

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire a permis une caractérisation fine des virus isolés dans différentes conditions épidémiologiques. Deubel et ses collaborateurs sont les premiers à différencier les souches africaines et américaines par l'analyse des génomes (Deubel *et al*, 1986) et à montrer la stabilité des souches virales ayant circulé au Sénégal sur une période de 18 ans (Deubel *et al*, 1985). Ces génotypes sont associés à des zones géographiques et évoluent peu dans le temps. Ils reçoivent le nom de topotypes.

Lepiniec et ses collaborateurs confirment l'existence et la stabilité des trois topotypes Afrique centrale, Afrique de l'Ouest et Amérique du Sud, les deux derniers pouvant être subdivisés en deux sous-groupes (Lepiniec *et al*, 1994). On compte ainsi actuellement cinq géotypes majeurs du virus amaril (tableau 7).

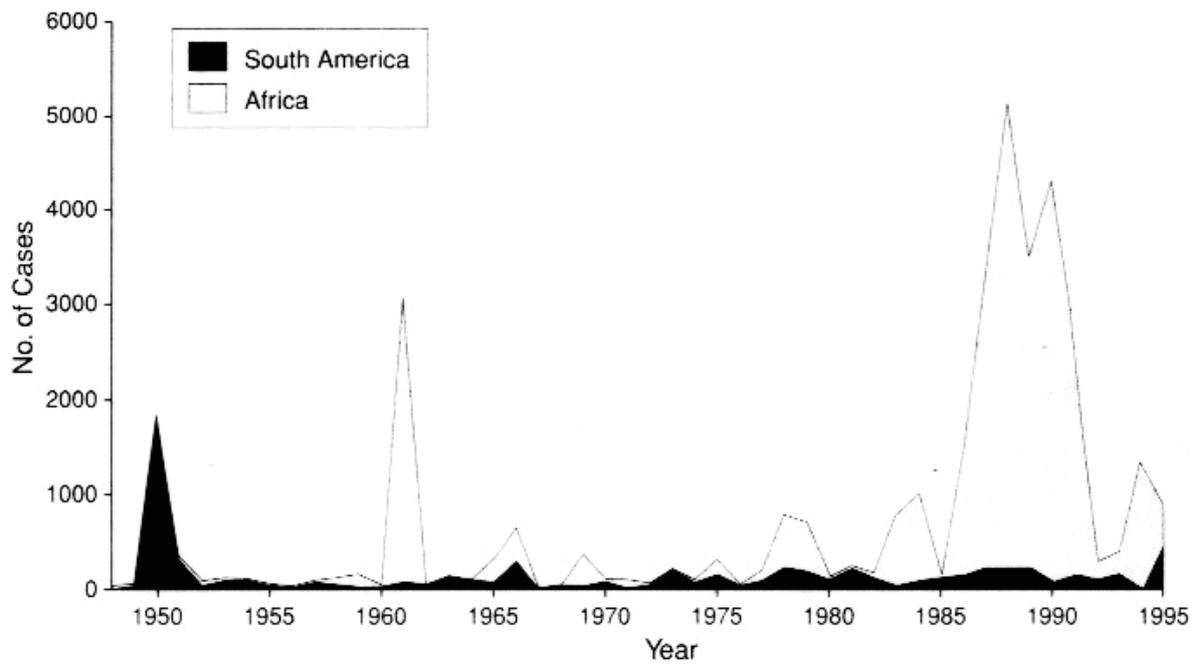
La mesure des distances génétiques entre les principaux topotypes connus permet de penser que le virus de la fièvre jaune est originaire d'Afrique, où il a bifurqué précocement en deux topotypes, Afrique de l'Ouest et Afrique centrale. Les souches américaines semblent avoir évolué à partir de souches d'Afrique de l'Ouest, dont elles restent relativement proches, après leur arrivée en Amérique par le trafic d'esclaves. Là, un nouvel environnement (moustiques et primates différents) a favorisé certaines mutations à l'origine de quelques différences phénotypiques, comme une virulence accrue dans certains modèles animaux. L'hypothèse d'une arrivée récente du virus en Amérique est confortée par la grande sensibilité des singes américains. Ces derniers, contrairement à leurs cousins africains, font fréquemment une fièvre jaune mortelle, qui serait le signe d'une adaptation réciproque incomplète.

Conclusion

La fièvre jaune est donc, comme toutes les arboviroses d'intérêt médical, une zoonose. En effet, le virus circule naturellement au sein des populations animales, notamment les singes. L'homme peut-être considéré comme un « accident » terminal du cycle de transmission. La fièvre jaune devient alors une anthro-po-zoonose (Cordellier, 1991).

Les schémas épidémiologiques de cette maladie sont assez bien connus en Amérique du Sud et en Afrique où elle sévit encore aujourd'hui. En Afrique, des cas de fièvre jaune urbaine et selvatique continuent à apparaître chaque jour, le Nigeria étant le pays le plus affecté. Elle a émergé au Kenya en 1992 après 40 ans d'absence en Afrique de l'est. Les récentes épidémies du Libéria, du Gabon et du Sénégal témoignent de l'incidence persistante de l'infection sur le territoire africain. En Amérique du Sud, 80% des cas sont répertoriés chez des travailleurs forestiers, la fièvre jaune de type urbain n'étant plus signalée dans la région depuis 1954. Mais la réinfestation du continent américain par *Aedes aegypti* et l'épidémie de Bolivie en 1998, prouvent les risques d'apparition d'épidémies urbaines. Ainsi entre 1987 et 1991, 18735 cas et 4522 morts ont été enregistrés dans le monde. Ceci représente la plus importante activité de la maladie, sur une période de cinq années, enregistrée par l'O.M.S. depuis 1948 (graph.5).

A l'heure actuelle, le moyen de prévention de choix est la vaccination, la lutte anti-moustique semblant dérisoire. La vaccination contre la fièvre jaune a été ajoutée au E.P.I. (Expanded Program on Immunisation ou Programme élargi de vaccination) suite à l'épidémie de Gambie de 1978-1979. Cependant, le financement du vaccin constitue un obstacle majeur et seulement 16 pays à risques, sur les 33 comptabilisés en Afrique, ont obtenu les fonds nécessaires pour se procurer suffisamment de doses. L'O.M.S. a estimé qu'un support financier d'environ 70 millions de dollars permettrait de contrôler la maladie dans l'Afrique sub-saharienne. Dans ce programme, la priorité est la poursuite des vaccinations chez près de 18 millions d'enfants, chaque année. Les deux autres priorités sont la vaccination des populations vivant à proximité de la forêt (46 millions de dollars) et la recherche scientifique (2 millions de dollars) (Robertson *et al*, 1996).



Graphique 5: cas de fièvre jaune répertoriés par l'O.M.S. de 1948 à 1995 (Robertson *et al*, 1996). La partie noire représente l'Amérique du Sud, la partie blanche, l'Afrique.

Les études épidémiologiques ont souvent montré que les épidémies coïncidaient avec une forte amplification du cycle sauvage. Il est alors possible de prévoir les émergences de l'infection amarile par une surveillance annuelle de ce cycle et d'en aviser les autorités au plus tôt. Seule une campagne de vaccination raisonnée sur les zones à risques permettra de réduire son coût et d'accroître son efficacité.

GLOSSAIRE ZOOLOGIQUE

Les Singes



Illustration 3: *Macacus rhesus* (Thompson, 2001).



Illustration 4: *Cebus capucinus* (Steinmetz et Mondin, 2001).



Illustration 5: *Lagothrix lagotricha* (Saude animal, 2001).



Illustration 6: *Saimiri sciureus* (Steinmetz et Mondin, 2001).

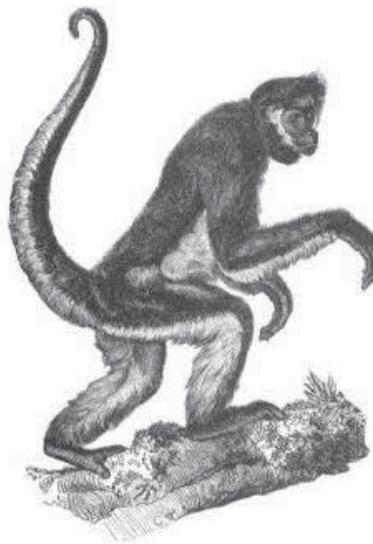


Illustration 7: *Ateles ater* (Aye-Aye's Primate primer, 2001).

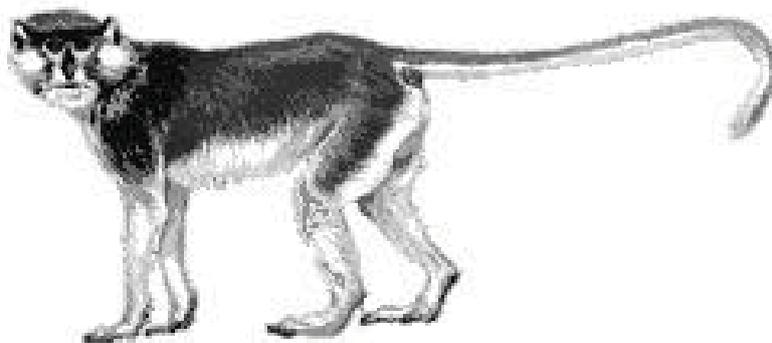


Illustration 8: *Erythrocebus patas* (Saude animal, 2001).



Illustration 9: *Callithrix penicillata* (Thompson, 2001).



Illustration 10: *Alaoutta seniculus* (Steinmetz et Mondin, 2001).



Illustration 11: *Aotes trivirgatus* (Steinmetz et Mondin, 2001).

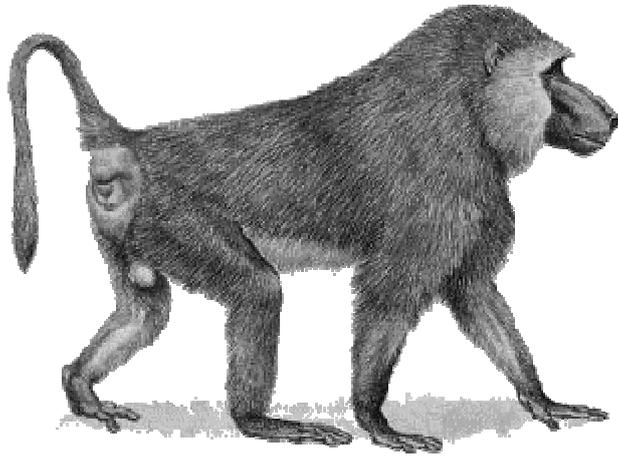


Illustration 12: *Papio anubis* (Cholette, 2001).



Illustration 13: *Cercocebus torquatus* (Saude animal, 2001).



Illustration 14: *Colobus guereza* (Detroit Free Press, 2001).



Illustration 15: *Mandrillus mandrillus* (Cholette, 2001).

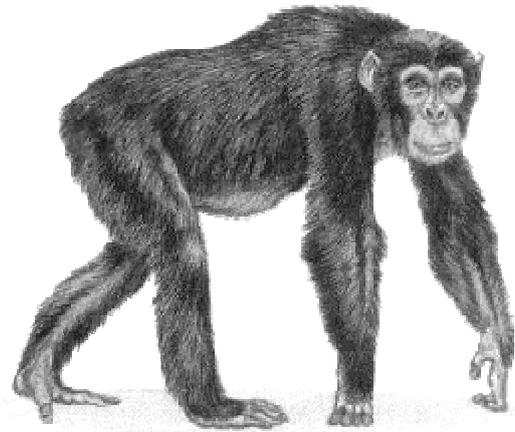


Illustration 16: *Pan troglodytes* (Cholette, 2001).

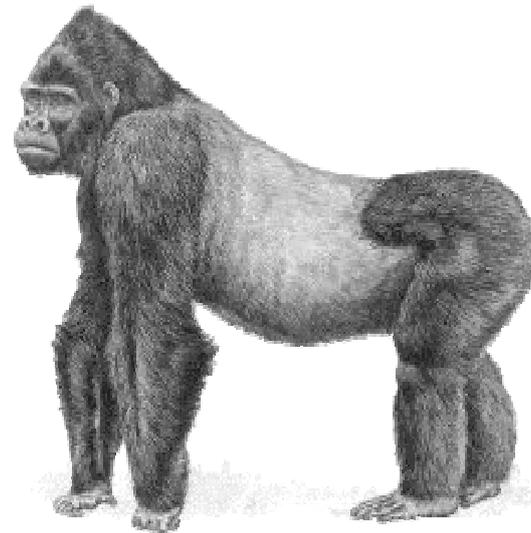


Illustration 17: *Gorilla gorilla* (Cholette, 2001).

Les Lémuriens

Les Galagos



Illustration 18: *Galagos senegalensis* (Goehring, 2001).

Les Pottos

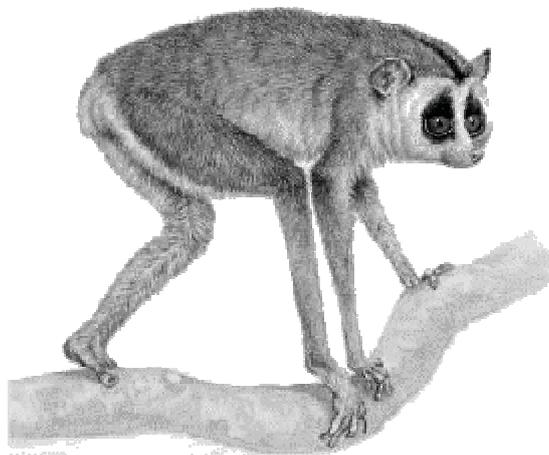


Illustration 19: *Loris tardigradus* (Cholette, 2001).

Les Marsupiaux



Illustration 20: *Didelphis marsupialis* (Instituto Nacional de Biodiversidad, 2001).

Les Insectivores

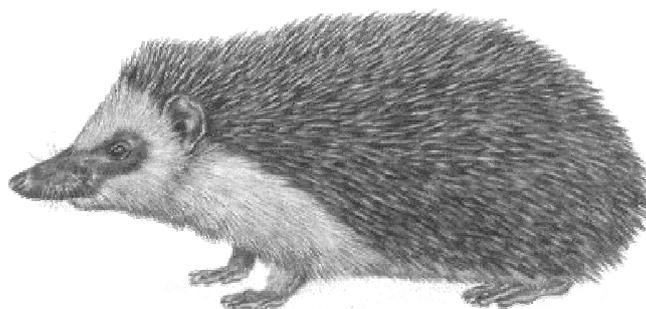


Illustration 21: *Erinaceus europaeus* (Cholette, 2001).

Les Chiroptères

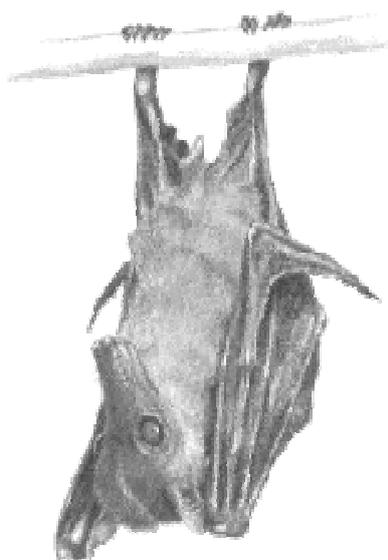


Illustration 22: *Rousettus aegyptiacus* (Cholette, 2001).

Les Rongeurs

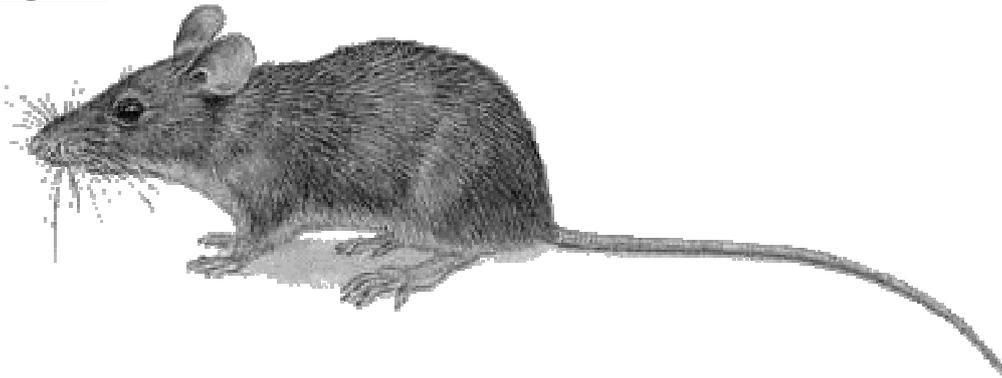


Illustration 23: *Mus musculus* (Cholette, 2001).

Les Hyracoïdes

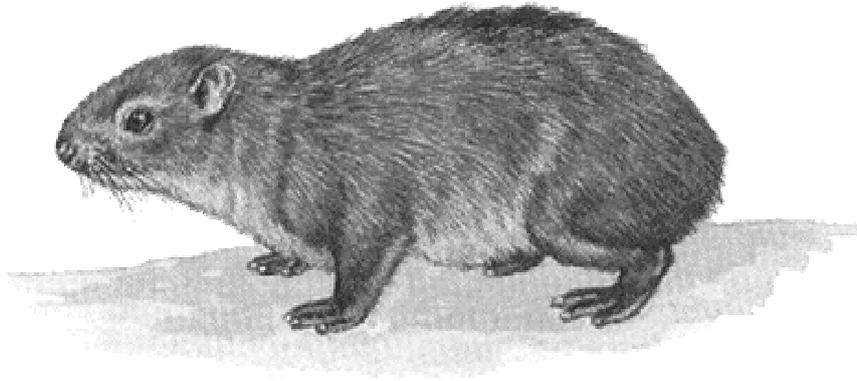


Illustration 24: *Procavia capensis* (Cholette, 2001).

Les Edentés

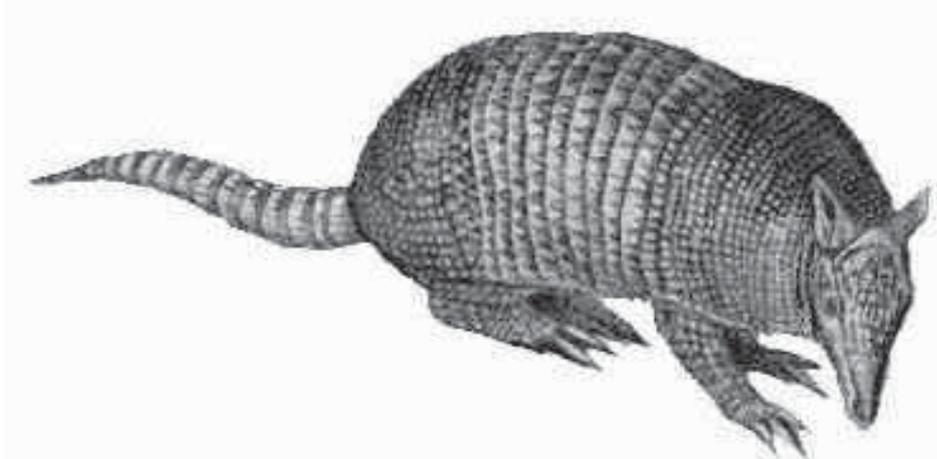


Illustration 25: *Dasypus novimcinctus* (Cholette, 2001).

Les Artiodactyles

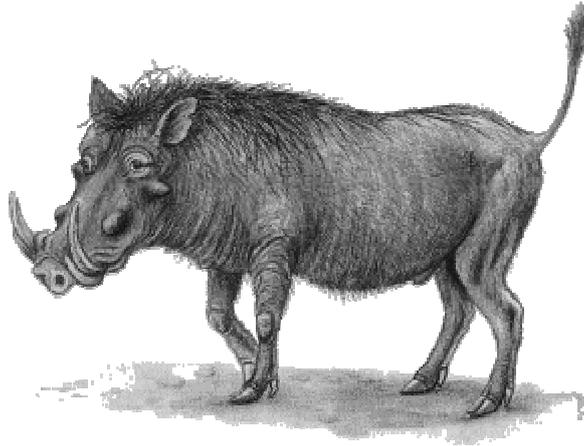


Illustration 26: *Phacochoerus aethiopicus* (Cholette, 2001).

Les Carnivores

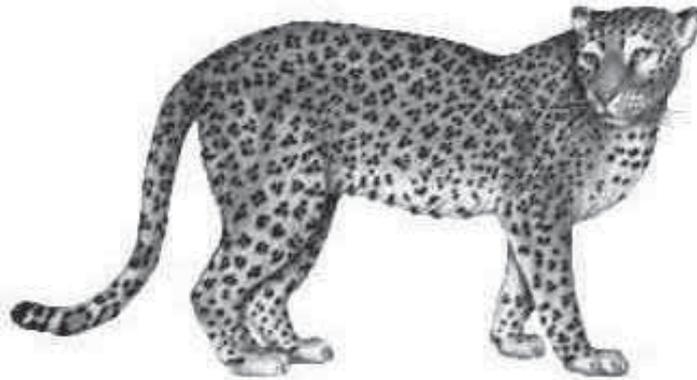


Illustration 27: *Felis pardus* (Cholette, 2001).

BIBLIOGRAPHIE

AITKEN T.H.G., TESH R.B., BEATY B.J. *et al.* - Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1979, **28**, 119-121.

ANDRAL L., BRES P., SERIE C. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. 3-Etude sérologique et virologique de la faune sylvatique. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 855-861.

AYE-AYE'S PRIMATE PRIMER. (Page consultée le 29 octobre 2001). Aye-Aye's Primate Primer, [en ligne]. Adresse URL : <http://members.home.net/ideaweb/ayeayes/spider.htm>

BALFOUR A. - Wild monkey as reservoir for virus of yellow fever. *Lancet*, 1914, **1**, 1176-1178.

BATES M. et ROCA-GARCIA M. - Experiments with various Columbian marsupials and primates in laboratory cycles of yellow fever. *Am. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, a, 437-453.

BATES M. et ROCA-GARCIA M. - The development of the virus of yellow fever in *Haemongus* mosquitoes. *Am. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, b, 585-605.

BAUDON J., ROBERT V., ROUX J. *et al.* - L' épidémie de fièvre jaune au Burkina Faso en 1983. *Bull. WHO*, 1986, **64**, 873-882.

BAUER J.H. - Transmission of yellow fever by mosquitoes other than *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med.*, 1928, **8**, 261-282.

BEATY B.J., TESH R.B. et AITKEN T.H.G. - Transovarial transmission of yellow fever virus in *Stegomyia* mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1980, **29**, 125-132.

BERDONNEAU R., SERIE C., PANTHIER R. *et al.* - Sur l'épidémie de fièvre jaune de l'année 1959 en Ethiopie (frontière soudano-éthiopienne). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 2, 276-283.

BONNEL P.H et DEUTSCHMAN Z. - La fièvre jaune en Afrique au cours des années récentes. *Bull. WHO*, 1954, **11**, 325-389.

BOSHELL-MANRIQUE J. et OSORNO MESA E. - Observations on epidemiology of jungle yellow fever in Santander and Boyaca, Colombia, September, 1941 to April, 1942. *Am. J. Hyg.*, 1944, **40**, 170-181.

BRES P. - L'épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965, considérations épidémiologiques. *Médecine d'Afrique Noire*, 1969, **16**, 2, 173-176.

BRES P. - Données récentes apportées par les enquêtes sérologiques sur la prévalence des arbovirus en Afrique, avec référence spéciale à la fièvre jaune. *Bull. WHO*, 1970, **43**, 223-267.

BRES P., CAUSSE G., ROBIN Y. *et al.* - L'épidémie de fièvre jaune de 1965 au Sénégal. *Méd. Trop.*, 1966, **26** (numéro spécial), 21-38.

BUGHER J.C., BOSHELL-MANRIQUE M., ROCA GARCIA M. *et al.* - Epidemiology of jungle yellow fever in eastern Colombia. *Am. J. Hyg.*, 1944, **39**, 16-51.

CAREY D.E., KEMP G.E., TROUP J.M. *et al.* - Epidemiological aspects of the 1969 yellow fever epidemic in Nigeria. *Bull. WHO*, 1972, **46**, 645-651.

CHAMBON L., WONE I., BRES P. *et al.* - Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965. L'épidémie humaine. *Bull. WHO*, 1967, **36**, 113-150.

CHIPPAUX A., DEUBEL V., MOREAU J.P. *et al.* - Situation actuelle de la fièvre jaune en Amérique latine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1993, **86**, 5, 460-464.

CHOLETTE C. (Page consultée le 4 novembre 2001). Université du Québec à Chicoutimi - travaux pratiques des cours de Vertébrés 1 et 2, [en ligne]. Adresse URL: <http://dsf.uqac.quebec.ca/dept/cours/1bio412/mammiferes/>

CORDELLIER R. - Epidemiology of yellow fever in West Africa. *Bull. WHO*, 1991, **69**, 1, 73-84.

- CORDELLIER R., GERMAIN M. et MOUCHET J. - Les vecteurs de fièvre jaune en Afrique. *Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Med. et Parasitol.*, 1974, **XII**, 1, 57-75.
- CORNET J.P., HUARD M., CAMICAS J.L. *et al.* - Transmission expérimentale du virus de la fièvre jaune par la tique *Amblyomma variegatum* (F) (Acarida: Ixodida). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1982, **75**, 2, 136-140.
- CORNET M., JAN C. et COZ J. - Place de l'homme dans les cycles épidémiologiques de la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest. *Méd. Trop.*, 1977, **37**, 265-268.
- CORNET M., ROBIN Y., HANNOUN C. *et al.* - Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965. Recherches épidémiologiques. *Bull. WHO*, 1968, **39**, 6, 845-858.
- CORNET M., ROBIN Y., HEME G. *et al.* - Une poussée épizootique de fièvre jaune selvatique au Sénégal oriental. Isolement du virus de lots de moustiques adultes mâles et femelles. *Méd. Mal. Infect.*, 1979, **9**, 63-66.
- DAVIS N.C. - Susceptibility of capuchin (*Cebus*) monkeys to yellow fever virus. *Am. J. Hyg.*, 1930, **11**, 321-334.
- DAVIS N.C. The susceptibility of marmosets to yellow fever virus. *J. Exp. Med.*, 1930, **52**, 405-415.
- DE COCK K.M., MONATH T.P., NASIDI A. *et al.* - Epidemic yellow fever in Nigeria, 1986. *Lancet*, 1988, **8586**, 1, 630-633.
- DEGALLIER N., CORNET J.P., SALUZZO J.F. *et al.* - Ecologie des arbovirus transmis par tiques en République centrafricaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1985, **78**, 3, 296-310.
- DELAPORTE F. - Histoire de la fièvre jaune. 1^{ère} édition. Paris VI : Payot, 1989, 182 p.
- DE RODANICHE E. - Survey of primates captured in Panama, R. P. during the years 1952-1956 for protective antibodies against yellow fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 835-839.

- DETROIT FREE PRESS. (Page consultée le 4 novembre 2001). Amazing animals, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.yakscorner.com/animal/colobus.html>
- DEUBEL V., PAILLEZ J.P., CORNET M. *et al.* - Homogeneity among Senegalense strains of yellow fever virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, **34**, 976-983.
- DEUBEL V., DIGOUTTE J-P., MONATH T.P. *et al.* - Genetic heterogeneity of yellow fever virus strains from Africa and the Americas. *J. Gen. Virol.*, 1986, **67**, 209-213.
- DIXON B. - Yellow fever triumph and tragedy. *British Medical Journal*, 1994, **308**, 6934, p. 956.
- DURIEUX C., BOIRON H. et KOERBER R. - Sur l'existence d'un réservoir de virus amaril animal en Afrique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, **40**, 111-118.
- DUTARY B.E. et LE DUC J.W. - Transovarial transmission of yellow fever virus by a sylvatic vector, *Haemongus equinus*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1981, **75**, 1, p.128.
- FONTENILLE D., DIALLO M., MONDO M. *et al.* - First evidence of natural vertical transmission of yellow fever virus in *Aedes aegypti*, its epidemic vector. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997, **91**, 533-535.
- FOSTER K.R., JENKINS M.F. et TOOGOOD A.C. - The Philadelphia Yellow fever epidemic of 1793. *Scientific American*, 1998, **279**, 2, 68-73.
- GALINDO P. et SRIHONGSE S. - Evidence of jungle yellow fever activity in Eastern Panama. *Bull. WHO*, 1967, **36**, 1, 151-161.
- GERMAIN M., CORNET M., MOUCHET J. *et al.* - La fièvre jaune selvatique en Afrique : données récentes et conceptions actuelles. *Méd. Trop.*, 1981, **41**, 1, 31-43.
- GERMAIN M, FRANCY D.B., MONATH T.P. *et al.* - Yellow fever in the Gambia, 1978-1979: entomological aspects and epidemiological correlations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1980, **29**, 929-940.

GERMAIN M., MOUCHET J., CORDELLIER R. *et al.* - Epidémiologie de la fièvre jaune en Afrique. *Méd. Malad. Infect.*, 1978, **2**, 69-77.

GERMAIN M., SALUZZO J.F., CORNET J.P. *et al.* - Isolement du virus de la fièvre jaune, de la ponte et des larves d'une tique *Amblyomma variegatum*. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences - Série D, Sciences Naturelles*, 1979, **289**, 635-637.

GOEHRING K. (Page consultée le 4 novembre 2001). Anthropology at College of the Siskiyous, [en ligne]. Adresse URL: <http://www.snowcrest.net/goehring/a2/primates/>

HADDOW A.J., SMITHBURN K.C., DICK G.W.A. *et al.* - Implication of the mosquito *Aedes (Stegomyia) africanus* Theobald in forest cycle of yellow fever in Uganda. *Ann. Trop. Med.*, 1948, **42**, 218-223.

HAMON J., PICHON G. et CORNET M. - La transmission du virus amaril en Afrique occidentale. Ecologie, répartition, fréquence et contrôle des vecteurs, et observations concernant l'épidémiologie de la fièvre jaune. *Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Med. Parasitol.*, 1971, **IX**, 3-60.

INSTITUTO NACIONAL DE BIODIVERSIDAD. (Page consultée le 31 octobre 2001).

UBIs unidades basicas de informacion, [en ligne]. Adresse URL :

<http://www.inbio.ac.cr/bims/ubi/mamiferos/ubiespejo/ubiid=1483&-find.html>

KETTLE D.S. - Medical and veterinary entomology. 2nd edition. Wallingford: CAB International, 1995, 725 p.

KIRK R. - Epidemic of yellow fever in Nuba mountains, Anglo-Egyptian Sudan. *Ann. Trop. Med.*, 1941, **35**, 67-107.

KIRK R. et HASEEB M.A. - Animals and yellow fever infection in the Anglo-Egyptian Sudan. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1953, **47**, 225-231.

KUMM H.W. et CRAWFORD P.J. - The recent distribution of endemic yellow fever in Central America and neighbouring countries. *Am. J. Trop. Med.*, 1943, **23**, 421-431.

LAEMMERT H.W. - Studies on susceptibility of marsupalia to different strains of yellow fever virus. *Am. J. Trop. Med.*, 1944, **24**, 33-46.

LAEMMERT H.W. et DE CASTRO FERREIRA L. - The isolation of yellow fever from wild caught marmosets. *Am. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, 231-232.

LAEMMERT H.W., DE CASTRO-FERREIRA L. et TAYLOR, R.M. - An epidemiological study of jungle yellow fever in an endemic area in Brazil. Part II-Investigations of vertebrates hosts and arthropods vectors. *Am. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, 23-69.

LEE V.H. - Ecological aspects of Jos plateau, Nigeria. *Bull. WHO*, 1972, **46**, 641-644.

LEE V.H. et MOORE D.L. - Vectors of the 1969 yellow fever epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bull. WHO*, 1972, **46**, 669-673.

LEGER M. - Epidémiologie de la fièvre jaune dans les colonies de l'Ouest africain français. *Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique*, 1925, **17**, 7, 727-739.

LEGER M. - Etat actuel de nos connaissances sur l'épidémiologie de la fièvre jaune. *Journal de médecine de Bordeaux*, 1928, **24**, 970-982.

LEPINIEC L., DALGARNO L., HUONG V.T.Q *et al.* - Geographic distribution and evolution of yellow fever viruses based on direct sequencing of genomic cDNA fragments. *J. Gen. Virol.*, 1994, **75**, 417-423.

LEWIS D.J. - Mosquitoes in relation to yellow fever in Nuba mountains, Anglo-Egyptian Sudan. *Ann. Trop. Med.*, 1943, **37**, 65-76.

LHUIILLER M., SARTHOU J.L., CORDELIER R. *et al.* - Epidémie rurale de fièvre jaune avec transmission inter humaine en Côte d'Ivoire en 1982. *Bull. WHO*, 1985, **63**, 527.

LHUIILLER M., SARTHOU J.L., CORDELIER R. *et al.* - Emergence endémique de la fièvre jaune en Côte d'Ivoire : place de la détection des Ig M anti-amariles dans la stratégie de surveillance. *Bull. WHO*, 1986, **64**, 415-420.

LOWY I. et RODHAIN F. - Paul-louis Simond et la fièvre jaune. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1999, **92**, 5 bis, 392-395.

MAC NAMARA F.N. - Diagnostic procedure for yellow fever in west Africa. *Bull. WHO*, 1954, **11**, 391-401.

MARCHOUX E. et SIMOND P.L. - La fièvre jaune. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1904, **2**, 1, 1-10.

MARCHOUX E. et SIMOND P.L. - La transmission héréditaire du virus de la fièvre jaune chez le *Stegomyia fasciata*. *Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris)*, 1905, **59**, 259-260.

MARCHOUX E. et SIMOND P.L. - Etudes sur la fièvre jaune. Deuxième mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, **20**, 16-40.

MARCHOUX E., SALIMBENI A.T. et SIMOND P.L. - La fièvre jaune - Rapport de la mission française. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, **17**, 665-731.

MATHIS C., SELLARDS A.W. et LAIGRET J. - Sensibilité du *Macacus rhesus* au virus de la fièvre jaune. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris)*, février 1928, **186**, 604-606.

MILLER B.R., MONATH T.P., TABACHNICK W.J. *et al.* - Epidemic yellow fever caused by an incompetent mosquito vector. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, **40**, 4, 396-399.

MONATH T.P., CRAVEN R.B., ADJUKIEWICKZ A. *et al.* - Yellow fever in Gambia, 1978-1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1980, **29**, 912-928.

MONATH T.P. et KEMP E. - Importance of nonhuman primates in yellow fever epidemiology in Nigeria. *Tropical and geographical medicine*, 1973, **25**, 28-38.

MONATH T.P., WILSON D.C., LEE V.H. *et al.* - The 1970 yellow fever epidemic in Okwoga district, Benue plateau state, Nigeria. I. Epidemiological observations. *Bull. WHO*, 1973, **49**, 113-121.

MONATH T.P., WILSON D.C., LEE V.H. *et al.* - The 1970 yellow fever epidemic in Okwoga district, Benue plateau state, Nigeria. II. Immunity survey to determine geographic limits and origins of the epidemic. *Bull. WHO*, 1973, **49**, 123-128.

MONDET B., TRAVASSOS DA ROSA A.P. et VASCONCELOS P.F. - The risk of urban yellow fever outbreaks in Brazil by dengue vectors. *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1996, **89**, 2, 107-114.

NASIDI A., MONATH T.P., DE COCK K.M. *et al.* - Urban yellow fever epidemic in Western Nigeria, 1987. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **83**, 401-406.

NELSON C. et DAVIS N.C. - Transmission of yellow fever; experiments with woolly monkey, spider monkey and squirrel monkey. *J. Exp. Med.*, 1930, **51**, 703-720.

NERI P., SERIE C., ANDRAL L. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. 4-Recherches entomologiques à la station de Manéra. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 863-872.

PETIT A., STEFANOPOULO G.J. et KOLOCHINE C. - Sur la réceptivité des singes au virus de la fièvre jaune. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1928, **99**, 260-261.

PINHEIRO F.P., TRAVASSOS DA ROSA A., MORALES M. *et al.* - An epidemic of yellow fever in central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, **27**, 1, 125-132.

PINHEIRO F.P., TRAVASSOS DA ROSA A. et MORALES M. - An epidemic of yellow fever in central Brazil. 1972-1973. II. Ecological studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1981, **30**, 1, 204-211.

PHILIP C.B. - Studies in transmission of experimental yellow fever by mosquitoes other than *Aedes*. *Am. J. Trop. Med.*, 1930, **10**, 1-16

PORT G.R. et WILKES T.J. - *Aedes (Diceromyia) furcifer taylori* and a yellow fever outbreak in the Gambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1979, **73**, 3, 341-344.

PORTERFIELD J.S. - Yellow fever in west Africa: a retrospective glance. *British Medical Journal*, 1989, **299**, 1555-1557.

REITER P., CORDELLIER R., OUMA J.O. *et al.* - First recorded outbreak of yellow fever in Kenya, 1992-1993 - II - Entomologic investigations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, **59**, 4, 650-656.

ROBERTSON S.E., HULL B.P., TOMORI O. *et al.* - Yellow fever : a decade of re-emergences. *Journal of the American Medical Association*, 1996, **276**, 14, 1157-1162.

ROSEN L. - Transmission transovarienne des arbovirus par les moustiques. *Méd. Trop.*, 1981, **41**, 1, 23-29.

ROSS R.W. et GILLETT J.D. - The cyclical transmission of yellow fever virus through the grivet monkey *Cercopithecus aethiops centralis* Neumann and the mosquito *Aedes africanus* Theobald. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1950, **44**, 351-356.

ROUX J., BAUDON D., ROBERT V. *et al.* - L'épidémie de fièvre jaune du Sud-Est de la Haute-Volta (oct-déc 1983). Etude épidémiologique-résultats préliminaires. *Méd. Trop.*, 1984, **44**, 303-309.

SALAUN J.J., GERMAIN M., ROBERT V. *et al.* - La fièvre jaune au Sénégal de 1976 à 1980. *Méd. Trop.*, 1981, **41**, 1, 45-51.

SANDERS E.J., MARFIN A.A., TUKEI P.M. *et al.* First recorded outbreak of yellow fever in Kenya, 1992-1993 - I - Epidemiologic investigations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, **59**, 4, 644-649.

SAUDE ANIMAL. (Page consultée le 28 octobre 2001). Saude animal, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.saudeanimal.com.br/index.htm>

SERIE C., ANDRAL L., CASALS J. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. 5- Isolement de souches virales de vecteurs arthropodes. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 873-877.

SERIE C., ANDRAL L., POIRIER A. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. 6-Etude épidémiologique. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 879-884.

SERIE C., LINDREC A., POIRIER A. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. Observations préliminaires. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 299-319.

SERIE C., LINDREC A., POIRIER A. *et al.* - Etudes sur la fièvre jaune en Ethiopie. 1- Introduction. Symptomatologie. Clinique amarile. *Bull. WHO*, 1968, **38**, 835-841.

SMITHBURN K.C. - The susceptibility of African wild animals to yellow fever. III. Pottos and Galagos. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 414-423.

SMITHBURN K.C. et HADDOW A.J. - The susceptibility of African wild animals to yellow fever. I. Monkeys. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 389-408.

SMITHBURN K.C. et HADDOW A.J. - The susceptibility of African wild animals to yellow fever. II. Rodents, bush pig, hyrax, leopard. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 409-414.

SMITHBURN K.C., HADDOW A.J. et LUMSDEN W.H.R. - An outbreak of sylvan yellow fever in Uganda with *Aedes (Stegomyia) africanus* Theobald as principal vector and insect hosts of the virus. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, **43**, 74-89.

SOREL F. - Epidémie de fièvre jaune à Dakar en 1927. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1928, **21**, 503-508.

STEFANOPOULO G.J. - Recherches sur la fièvre jaune expérimentale de la souris et du cobaye. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, **5**, 553-595.

STEINMETZ S. et MONDIN M. (Page consultée le 31 octobre 2001). Brazilian Primates, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.geocities.com/RainForest/Vines/5810/index.html>

STOKES A., BAUER J.H. et HUDSON N.P. - Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Am. J. Trop. Med.*, 1928, **8**, 253-254.

TAUFFLIEB R., CORNET M. et ROBIN Y. - Le virus amaril et la faune sauvage en Afrique. *Cah. ORSTOM, Ser. Ent. Med. Parasitol.*, 1971, **IX**, 351-371.

TAUFFLIEB R., CORNET M., LE GONIDEC G. *et al.* - Un foyer selvatique de fièvre jaune dans le Sénégal oriental. *Cah. ORSTOM, Ser. Entomol. Med Parasitol.*, 1973, **XI**, 211-220.

TAYLOR R.M. et FONSECA DA CUNHA A. - An epidemiological study of yellow fever in endemic area in Brazil. Part I. Epidemiology of human infections. *Am. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, 1-22.

TAYLOR R.M., HASEEB M.A. et WORK T.H. - A regional reconnaissance on yellow fever in the Sudan with special reference to primate hosts. *Bull. WHO*, 1955, **12**, 711-725.

THOMAS H.W. - Yellow fever in chimpanzee. *British Medical Journal*, 1907, p. 138

THOMPSON R.E.Jr. (Page consultée le 28 octobre 2001). Art-Prints-Posters-Books.com, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.art-prints-posters-books.com/monkeys-monkey-prints-posters.htm>

THONNON J., FONTENILLE D., TALL A. *et al.* - Re-emergence of yellow fever in Senegal in 1995. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, **59**, 1, 108-114.

TOULOU H., PISANO M.R. et DURAND J.P. - Epidémiologie moléculaire de la fièvre jaune. *Méd. Trop.*, 1998, **58**, 2, 37-41.

TRAN D., CHASTEL C. et CENAC A. - Paul-louis Simond et la mission Marchoux au Brésil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1999, **92**, 5 bis, 388-391.

TRAVASSOS DA ROSA A.P.A., DEGALIER N., HERVE J.P. *et al.* - Recherche sur les arbovirus en Amazonie. In : Connaissance du milieu amazonien : actes du séminaire ORSTOM, Paris, France, 1987, G.C.ORSTOM, 223-247.

VAN DER STUY P., GIANELLA A., PIRARD M. *et al.* - Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet*, 1999, **8**, 353 (9164), 1558-1562.

VASCONCELOS P.F.C., RODRIGUES S.G., DEGALLIER N. *et al.* - An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhao state, Brazil, 1993-1994 - epidemiologic and entomologic findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, **57**, 2, 132-137.

VICENS R., ROBERT V., PIGNON D. *et al.* - Epidemic of Yellow fever in North Cameroon in 1990 - First Isolation of Yellow Fever Virus in Cameroon. *Bull. WHO*, 1993, **71**, 2, 173-176.

WADDEL M.B. et TAYLOR R.M. - Studies on cycle passage of yellow fever virus in South America mammals and mosquitoes. I. Marmosets (*Callithrix aurita*) and Cebus monkeys (*Cebus versutus*) in combination with *Aedes aegypti* and *Haemongus equinus*. *Am. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, 225-230.

WADDEL M.B. et TAYLOR R.M. - Studies on cycles passage of yellow fever virus in South America mammals and mosquitoes. II. Marmosets (*Callithrix penicillata* and *Leontocebus chrysomelas*) in combination with *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, 455-463.

WADDEL M.B. - Comparative efficacy of certain South America *Aedes* and *Haemongus*. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 567-575.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES