

## LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT : INFECTIONS SPORADIQUES DE MILITAIRES FRANÇAIS HORS DES ZONES D'EPIDEMIES ACTUELLEMENT CONNUES

J.P. DURAND, L. RICHECOEUR, C. PEYREFITTE, J.P. BOUTIN, B. DAVOUST, H. ZELLER, M. BOULOY, H. TOLOU

*Med Trop* 2002; **62** : 291-294

**RESUME** • Depuis trois ans, le laboratoire de diagnostic des arbovirus de l'IMTSSA s'efforce d'identifier les étiologies des syndromes fébriles bénins et non palustres survenant au sein des troupes françaises séjournant hors métropole. La méthodologie suivie à N'Djamena a été de congeler sur place les prélèvements précoces contemporains d'une éventuelle virémie, puis de les mettre en culture à Marseille. Pendant la saison des pluies 2001, cinquante militaires français fébriles ont ainsi été prélevés. A partir des cultures réalisées, deux souches de virus de la fièvre de la vallée du Rift ont été isolées et identifiées. Le risque de contamination existe donc pour les troupes sur place mais aussi pour les services hospitaliers métropolitains qui accueilleraient de tels malades. Le diagnostic sérologique de cette maladie doit être envisagé chez tous les patients fébriles en poste ou au retour d'Afrique.

**MOTS-CLES** • Fièvre de la vallée du Rift - Fièvres hémorragiques - Syndromes fébriles tropicaux non palustres - Arboviroses - Afrique Centrale - Tchad.

**RIFT VALLEY FEVER: SPORADIC INFECTION OF FRENCH MILITARY PERSONNEL OUTSIDE CURRENTLY RECOGNIZED EPIDEMIC ZONES**

**ABSTRACT** • For three years the arbovirus surveillance unit of the Tropical Medicine Institute of the French Army Medical Corps (French acronym IMTSSA) in Marseille, France has been investigating causes of benign non-malarial febrile syndromes in French military personnel serving outside mainland France. The methodology used in N'Djamena consisted of sending frozen specimens collected concomitantly with viremia, to Marseille for culture. During the rainy season of 2001, specimens were collected from a total of 50 febrile soldiers. Cultures allowed isolation and identification of two strains of Rift Valley virus. The risk of contamination exists not only in the field but also in mainland hospital departments treating infected patients. Routine serological diagnosis for Rift Valley fever must be DISCUSSED for all patients in the field or returning from Africa.

**KEY WORDS** • Rift Valley fever - Hemorrhagic fever - Non-malarial tropical febrile syndromes - Arboviroses - Central Africa - Chad.

Tous les ans, au Tchad au moment de la saison des pluies entre juin et septembre, les médecins militaires français sont confrontés à des syndromes fébriles non palustres chez des personnels expatriés. L'étude clinique exhaustive n'a pas été réalisée du fait de la symptomatologie modérée du syndrome *dengue like* évoluant spontanément vers la guérison en moins d'une semaine. Cependant, afin d'en déterminer l'étiologie, une procédure de surveillance de la dengue et des arboviroses a été mise en place par le laboratoire de dia-

gnostic des arbovirus de l'IMTSSA. C'est ainsi que nous avons été amenés à isoler deux souches de virus de la fièvre de la vallée du Rift chez deux militaires.

### SURVEILLANCE DU RISQUE NATUREL LIÉ AUX ARBOVIRUS

Pour les personnels situés dans les régions du monde où l'expédition rapide d'échantillons par transporteur n'est pas possible, le dépistage sérologique est réalisé sur les spots de sang recueillis sur papier à chromatographie (papier Whatman 3MM CHR). Cette technique a pour elle l'avantage de permettre l'envoi des prélèvements par voie postale sans contraintes particulières. Les spots sont réalisés à partir de la ponction veineuse nécessaire aux examens de laboratoire standards pratiqués sur place. En cas de suspicion d'arbovirose, le technicien utilise un tube de sang total sur anticoagulant pour réaliser les spots (2, 3 gouttes de sang d'environ 25 µl), recueille le plasma et la couche leucocytaire dans deux tubes résistants au froid qui sont conservés conge-

• Travail de l'Unité de Virologie (J.P.D., Spécialiste de biologie médicale du SSA, Responsable de la Section Diagnostic des Arbovirus et Laboratoire associé au CNR; C.P., Assistant de recherche du SSA; H.T., Spécialiste de Recherche du SSA, Chef de l'Unité), de la Médecine des collectivités (J.P.B., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service), de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, du 3<sup>e</sup> RIMa (L.R., Médecin Adjoint), Vannes, France, du Service Vétérinaire (B.D., Vétérinaire Biologiste en chef, Spécialiste du SSA), Direction du Service de Santé en Région Terre Sud-Est, Lyon, du laboratoire des Arbovirus (H.Z., Chef de laboratoire, Directeur du CNR des Arbovirus), de l'Unité de génétique moléculaire des bunyaviridae (M.B., Chef de laboratoire, Chef de l'Unité), Institut Pasteur, Paris.

• Correspondance : J.P. DURAND, Unité de Virologie, IMTSSA, BP 46, Le Pharo, 13998 Marseille-Armées, France • Fax : +33 (0) 4 91 15 01 18 •

lés (-20°C). Selon les opportunités, ces tubes sont convoyés ultérieurement à Marseille.

Les spots permettent la réalisation de sérologies (IgM/IgG) contre plusieurs antigènes choisis par le laboratoire en fonction de la symptomatologie et de l'origine géographique du prélèvement. Pour le Tchad, les sérologies dengue, West Nile, Chikungunya et Wesselsbron sont systématiquement réalisées, les résultats étant communiqués par télécopie dans les 48 h. Les autres prélèvements sont traités dès leur réception : le plasma sert à un éventuel contrôle des sérologies et les couches leucocytaires sont mises en co-culture avec une lignée de cellules permissives pour la plupart des arbovirus (C6/36). Des analyses complémentaires par biologie moléculaire (PCR et séquençage éventuel) sont réalisés selon les besoins.

Cette méthodologie a permis l'isolement chez des militaires d'une souche de dengue sérotype 1 à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 1998 (1) et d'une souche de virus Wesselsbron au Tchad, en 1999 (2). La recherche systématique de l'implication de ce virus dans les syndromes fébriles bénins survenant à N'Djamena pendant la saison des pluies par la recherche d'anticorps est toujours restée négative, ce qui nous a incités à poursuivre les tentatives d'isolement d'autres agents viraux.

#### EXEMPLE DE SURVEILLANCE : N'DJAMENA ET SA REGION ENTRE LES MOIS D'AOUT ET SEPTEMBRE 2001

Le Tchad est un pays de 7 millions d'habitants et de 1 284 000 km<sup>2</sup>, situé au centre de l'Afrique, entre le tropique du Cancer au Nord, et le 5<sup>e</sup> parallèle au Sud. La région septentrionale se situe en plein Sahara avec les massifs montagneux du Tibesti. Le Sud est une région de savane arbustive dite de type soudanien. Au niveau de la capitale N'Djamena, les pluies commencent vers le mois de mai (20 mm), avec un maximum en juillet-août (100 à 200 mm par mois), pour se terminer en septembre. Au total, il tombe environ 500 mm d'eau par an.

Un peu moins d'un millier de soldats français séjournent dans ce pays, et pendant cette période de 2001, 50 militaires fébriles non paludéens ont été prélevés. Toutes les sérologies IgM réalisées à partir des spots se sont révélées négatives vis-à-vis des antigènes habituellement testés (cf. plus haut). En décembre, les prélèvements congelés et conservés à N'Djamena sont parvenus à Marseille et stockés en vapeur d'azote (-150°C).

A partir de trente et une couches leucocytaires mises en co-culture sur cellules C6/36 et Véro en janvier-février 2002, deux souches du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) ont été identifiées, par immunofluorescence indirecte utilisant une ascite de souris spécifique, avec confirmation par PCR et séquençage du produit amplifié.

La recherche d'anticorps anti-FVR (IgM et IgG) réalisée a posteriori sur tous les sérums initiaux et tardifs des cinquante personnes a été négative, sauf pour les seconds prélèvements des deux militaires chez qui les isolats avaient été réalisés. Ceux-ci présentaient alors des IgM au 1/200 000 et

des IgG au 1/5 000. Ces deux militaires ont pu être retrouvés en France dans leur affectation d'origine pour être examinés en raison de la possibilité de complications passées inaperçues. Les contrôles médicaux se sont révélés normaux et des renseignements complémentaires ont pu être obtenus.

L'un des deux malades, âgé de 23 ans, était arrivé au Tchad à la fin du mois de juillet 2002 pour rentrer en France le 23 octobre. Le 26 septembre il a consulté pour un syndrome fébrile isolé. Au moment du prélèvement, il s'était écoulé 4 jours depuis le début des symptômes. Affecté au camp Hadj Kousseï, il affirme ne pas avoir quitté N'Djamena pendant son séjour.

L'autre militaire, âgé de 44 ans, séjournait au Tchad depuis le mois d'avril 2001. Entre le 23 et le 28 août, il a effectué une mission d'inspection à une centaine de km de N'Djamena, avec bivouac dans une région où séjournent des nomades et de nombreux troupeaux. Invité sous la tente chez des Fulbe (Fulbe est le pluriel de Peul dans cette langue), il a accepté de boire le verre de lait de l'amitié. La fièvre s'est déclarée le 28, elle a duré jusqu'au premier septembre. Le sujet est rentré en France en bonne santé le 11 septembre.

#### LE VIRUS DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift est un arbovirus appartenant au genre Phlébovirus de la famille des Bunyaviridae. Il a été isolé pour la première fois en 1930 au Kenya (3). Il a été signalé au Tchad pour la première fois en 1967 (4), la même année au Cameroun.

Transmis par de nombreuses variétés de moustiques (et non par des phlébotomes), le virus est la cause d'avortements et de mortalité surtout néonatale chez les ovins, les caprins et les bovins. En dehors de la période péri-natale, le virus est moins pathogène chez l'animal mais il est responsable de pertes financières importantes dans des pays pauvres où l'élevage est un revenu notable.

Chez l'homme, la pathologie offre un large éventail clinique, depuis des formes asymptomatiques ou fébriles bénignes jusqu'à des formes compliquées de méningo-encéphalites, de rétinites, voire mortelles par syndrome hémorragique et hépatite aiguë.

Le virus est strictement africain, il circule selon deux modes : un mode local limité enzootique avec des émergences humaines sporadiques, un mode extensif, avec une tendance épizootique et épidémique. L'activité humaine est la cause d'autres extensions comme l'exportation de cheptel vers la péninsule arabique ou la déforestation à Madagascar par exemple. Les classifications basées sur des données de biologie moléculaire distinguent trois grands groupes de virus : un groupe ancien d'Afrique Centrale et de l'Est regroupant des souches évoluant sur un mode local enzootique et deux groupes plus récents responsables de formes épidémiques, l'un égyptien, l'autre d'Afrique de l'Ouest (5).

Les formes épidémiques sont meurtrières, à la fois pour le cheptel et l'homme : à chaque fois plusieurs centaines de morts, en Égypte en 1977 (6), en Mauritanie en 1987 (7),

à Madagascar en 1991, au Kenya en 1997 (8) et plus récemment au Yémen et en Arabie Saoudite (9).

Dans sa forme locale, le virus de la FVR peut aussi être responsable de cas humains mortels : sur cinq souches identifiées en République Centrafricaine en 1984-85, trois ont été fatales dans un tableau clinique de fièvre hémorragique avec hépatonéphrite (10).

Les génomes de nos deux isolats humains d'Afrique centrale sont en cours d'étude à l'Institut Pasteur de Paris.

---

### DISCUSSION:

---

En 2001, les pluies ont été particulièrement abondantes sur le Tchad. La persistance de l'eau dans les zones inondables contribue à la prolifération et à la diversification des populations de moustiques. Au début des pluies, ce sont surtout les *Aedes*, issus d'œufs porteurs du virus par transmission verticale et ayant résisté à la dessiccation qui sont infectants. La présence d'animaux sensibles en grand nombre et l'extension du virus à d'autres espèces de moustiques entraînent une amplification locale importante du cycle viral. C'est à ce moment que le risque d'épizootie puis d'épidémie devient important.

L'un des deux militaires infecté a séjourné dans une zone inondée où séjournaient de nombreux troupeaux. Il se trouvait donc dans des conditions favorables pour être en contact avec des moustiques infectés.

L'autre est resté en ville mais le camp militaire de N'Djamena se trouve à proximité des abattoirs municipaux et les troupeaux circulent à proximité. Notre observation démontre la possibilité d'être infecté par le FVR en ville, sans qu'il soit nécessaire d'aller sur le terrain, au contact du bétail.

A côté de la transmission du virus par un arthropode, la contamination peut être directe à partir des animaux. Le risque est d'autant plus important que le contact avec le bétail est étroit et c'est le cas pour diverses professions (éleveurs, bouchers, personnels de santé vétérinaires), ou lorsque humains et bétail partagent les mêmes habitations.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'efficacité de la transmission.

Les espèces animales sont plus ou moins facilement infectées et porteuses du virus avec dans l'ordre décroissant : moutons, chèvres et bovins ; les gestantes et leurs petits étant particulièrement sensibles.

Le contact avec le sang, la viande, les produits d'avortement peut constituer une source d'infection, le virus étant très abondant dans ces produits : les titres viraux sont chez le mouton de l'ordre de 10 puissance 10 ( $10^{10}$ ) doses infectieuses par ml de sang, moindre chez la chèvre et les bovins (108 ml). Dans ces conditions, une gouttelette de 1 microlitre contient de 100 à 10 000 doses infectieuses, et la transmission par aérosol est possible.

Des animaux ayant survécu à la phase aiguë de la maladie peuvent porter le virus pendant trois semaines, entretenant ainsi d'autant plus longtemps le cycle viral et le risque pour les humains.

Enfin, le virus peut être isolé du lait cru, et le fait d'en boire représente un mode de contamination possible. D'après la littérature, ce risque n'est pas statistiquement significatif chez les éleveurs africains de l'épidémie du Kenya (8). L'un de nos malades signale avoir accepté de boire un verre de lait sous la tente dans un camp de nomades Fulbe. D'après lui, c'est le seul risque qu'il ait pris, outre le fait de séjourner plusieurs jours dans cette région d'élevage inondée depuis deux mois.

Cette observation montre l'intérêt en Afrique d'établir, même a posteriori, l'étiologie de maladies fébriles non palustres et d'évolution bénigne. Cette surveillance permet la mise en évidence de la circulation à bas bruit d'un virus qui possède un potentiel épidémique et pathogène important. Elle participe à la veille sanitaire réalisée par les gouvernements locaux, les organisations internationales et les Instituts Pasteur d'outre-mer.

L'efficacité de cette surveillance dépend des médecins sur le terrain. Ils sont les premiers au contact du malade et il leur faut vouloir identifier des syndromes fébriles « viraux » qui, en principe, guérissent spontanément. Ils doivent donc faire conserver des prélèvements précoces qui n'apportent un résultat que plus tard, sans bénéfice immédiat pour le malade. A l'autre extrémité de la chaîne, il faut un laboratoire de diagnostic de ces arbovirus qui réponde dans des délais raisonnables si l'on veut maintenir la sensibilisation de ces médecins.

Les renseignements épidémiologiques ainsi obtenus permettent de découvrir des situations ignorées comme la circulation de ce virus de la FVR qui n'avait pas été isolé au Tchad depuis plus de trente ans. C'est également le cas du virus Wesselsbron, isolé par notre laboratoire, dans la même région et dans les mêmes conditions, chez un militaire français en 1999 (2). Ces observations font craindre l'émergence humaine d'une autre anthroponose qui existe aussi dans ces régions : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Au Niger, pays frontalier avec le Tchad, des études sérologiques ont montré la présence de ce virus avec, dans la région de Niamey en 1985, des chiffres de prévalence supérieurs à 50 % dans le bétail, apparemment sans cas humains (11).

Pour ces deux anthroponoses, la contamination de militaires ou d'éventuels touristes, est accidentelle et ponctuelle, ne survenant que chez ceux qui ont approché des troupeaux dont l'infection est ignorée, la circulation du virus y étant à un niveau faible. Celle-ci peut cependant être très variable : en un an, entre 1986 et 1987 au Burkina Faso, la prévalence des anticorps anti-RVF passe de 8,7 % à 48,1 % chez les ovins, de 16,7 % à 65 % chez les caprins (12). De telles variations de prévalence dans les populations animales ont été décrites comme précurseurs d'épidémies humaines.

---

### CONCLUSION

---

Les deux observations que nous rapportons rappellent la diversité des affections virales qui menacent la santé des populations humaines, locales ou expatriées, particulièrement

en régions tropicales. Si la plupart de ces affections se présentent généralement sous la forme de syndromes fébriles peu différenciés, ne permettant pas un diagnostic clinique, certaines d'entre elles sont susceptibles d'avoir une évolution clinique ou épidémique redoutable. Il est donc important, alors que les outils de diagnostic se développent, de parvenir à identifier les agents responsables et d'en préciser les régions et conditions de transmission, afin de leur opposer des mesures adaptées. Dans le cas de la fièvre de la vallée du Rift, l'absence actuelle de vaccin humain et de traitement spécifique **doit conduire à des mesures de protection contre les modes de contamination par le virus.** En particulier, les contacts avec les animaux réservoirs doivent être réduits au minimum. Pour les personnels militaires français, dès le début de la saison des pluies 2002, la surveillance médicale sera renforcée par la sensibilisation des médecins et des vétérinaires de terrain. Une sérologie systématique humaine et animale sera mise en place ainsi qu'un renforcement des mesures de lutte anti-vectorielles. On espère ainsi protéger les militaires en poste par la prévention d'éventuelles infections par ce virus. **La fièvre de la vallée du Rift doit être considérée comme une éventualité possible chez toutes personnes fébriles, résidentes ou expatriées, au retour d'un séjour en Afrique, même d'un pays indemne de toute épidémie. Outre le Centre National de Référence de l'Institut Pasteur, le diagnostic peut être réalisé à l'IMTSSA, laboratoire associé au CNR depuis 2002.**

## REFERENCES

- 1 - DURAND JP, VALLEE L, DE PINA JJ, TOLOU H - Isolation of a dengue type 1 virus from a human case in West Africa. *Emerg Infect Dis* 2000; **6** : 83-84.
- 2 - DURAND JP, de CAMARET X, ZELLER H *et Coll* - Exemple de surveillance médicale des troupes françaises projetées hors métropoles : premier isolement d'une souche de Wesselsbron au Tchad. *Med Trop* 2001; **61** : 283.
- 3 - DAUBNEY R, HUDSON JR, GRAHAM PC - Enzootic hepatitis of Rift Valley Fever, an undetectable virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *J Pathol Bacteriol* 1931; **34** : 545-579.
- 4 - MAURICEY - Premières constatations sérologiques sur l'incidence de la maladie de Wesselsbron et de la Fièvre de la Vallée du Rift chez les ovins et les ruminants sauvages du Tchad et du Cameroun. *Rev Elev Med Vet Pays Trop* 1967; **20** : 395-405.
- 5 - SALL A, ZANOTTO PMA, VIALAT P *et Coll* - Molecular epidemiology and emergence of Rift Valley Fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; **93** : 609-614.
- 6 - MEEGAN JM, HOOGSTRAAL H, MOUSSA MI - An enzootic of Rift Valley fever in Egypt in 1977. *Veterinary Record* 1979; **5** : 4-5.
- 7 - JOUAN A, LE GUENNO B, DIGOUTTE JP *et Coll* - A RVF epidemic in southern Mauritania. *Ann Inst Past Virol* 1988; **139** : 307-308.
- 8 - WOODS CW, KARPATI AM, GREIN T *et Coll* - An Outbreak of Rift Valley Fever in Northeastern Kenya, 1997-1998. *Emerg Infect Dis* 2002; **8** : 138-144.
- 9 - Flambée de fièvre de la vallée du Rift, Yémen, août-octobre 2000. *Weekly Epidemio Rec* 2000; **48** : 392-395.
- 10 - MEUNIER DMY, MADELON MC, LESBORDES JL, GEORGES AJ - La fièvre de la Vallée du Rift et les phléboviroses en République Centrafricaine. *Bull Soc Pathol Exot* 1988; **81** : 49-57.
- 11 - MARINER JC, MORILL J, KSIAZEK TG - Antibodies to hemorrhagic fever viruses in domestic livestock in Niger : Rift Valley Fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Am Trop Med Hyg* 1995; **53** : 217-221.
- 12 - AKAKPO AJ, SOME MJR, BORNAREL P *et Coll* - Épidémiologie de la Fièvre de la Vallée du Rift en Afrique de l'Ouest. Enquête sérologique chez les ruminants domestiques au Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1989; **82** : 321-333.