

a 61978

WHO/Ma1/305

2 août 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

OBSERVATION CONCERNANT L'INFLUENCE POSSIBLE DE LA FIEVRE
O'NYONG-NYONG SUR LE PALUDISME¹⁾

par

J. de Zulueta,² J. P. Woodall,³ J. R. Gullen²
M. C. Williams,³ G. W. Kafuko² et J. D. Gillett³

Au cours d'enquêtes épidémiologiques menées dans le sud du district de Masaka (Ouganda) en 1960, on a constaté une diminution considérable des taux d'impaludation et de transmission du paludisme, associée à l'apparition dans la zone considérée de la fièvre o'nyong-nyong (ONN), nouvelle maladie épidémique à virus observée en Afrique orientale.

Les études paludologiques en cours visaient à déterminer les fluctuations saisonnières des densités anophéliennes et les variations éventuelles de la transmission du paludisme au cours d'une période d'un an, dans une zone représentative de l'Ouganda central, le Masaka méridional. Les observations seront analysées dans un autre document et nous ne consignerons ici que celles qui semblent indiquer, dans la zone, une influence possible de l'ONN sur le paludisme.

La fièvre o'nyong-nyong, maladie épidémique à virus dont les manifestations cliniques sont voisines de celles de la dengue, a été observée pour la première fois en 1959 dans le nord-ouest de l'Ouganda. De là, elle s'est propagée vers le sud et l'est, au-delà de la frontière du Kenya, jusqu'aux rives septentrionales du Lac

¹ Rapport sur les travaux exécutés par le East Africa Virus Research Institute et par le personnel affecté au projet pilote d'éradication du paludisme en Ouganda, avec l'appui conjoint du Ministère de la Santé d'Ouganda et de l'Organisation mondiale de la Santé.

² Membres du personnel de l'OMS affectés au projet d'éradication du paludisme en Ouganda.

³ East Africa Virus Research Institute.

Victoria. Pour plus de détails sur l'affection elle-même, le lecteur est invité à se reporter à une étude récemment publiée par Haddow, Davies et Walker (1960). Il suffira ici d'indiquer que la maladie s'accompagne de fièvre, de céphalée, d'une éruption prurigineuse et surtout de douleurs articulaires et dorsales qui, dans l'Ouganda septentrional, l'ont fait appeler "o'nyong-nyong" ou "la briseuse d'articulations" (joint-breaker). Dans le district de Masaka, elle est appelée "Kikonyogo", ce qui, littéralement, signifie qui frappe ou bat à l'aide d'un "enkonyogo", sorte de court gourdin.

Il ressort des enquêtes menées par l'East Africa Virus Research Institute et par les Services de santé de l'Ouganda et du Kenya que la maladie s'est propagée en 1959 sur un large front dans l'Ouganda septentrional et dans le Kenya et qu'elle a frappé environ 750 000 personnes, sans toutefois provoquer de décès (Haddow, Davies et Walker, 1960). Avant mai 1960, début de nos observations dans le district de Masaka, aucun cas d'ONN n'avait été signalé dans cette région de l'Ouganda. En ce qui concerne la transmission, les recherches menées par l'East Africa Virus Research Institute ont montré que les deux principaux vecteurs du paludisme en Afrique, Anopheles gambiae et Anopheles funestus, peuvent être les hôtes du virus de l'ONN et qu'au moins l'un des deux, A. funestus, est capable de le transmettre.

Nos enquêtes paludologiques mensuelles dans le Masaka méridional ont porté surtout sur la petite ville de Rakai (Saza ou County Koki). Notre zone d'étude couvre approximativement 350 miles carrés (environ 900 km²); elle s'étend des rives du Lac Victoria (altitude 3720 pieds, soit environ 1100 m) jusqu'à environ 60 miles (près de 100 km) vers l'intérieur. Le pays, plat ou faiblement accidenté, qui était à l'origine une région de savane, ne dépasse jamais 4700 pieds (moins de 1500 m) d'altitude. La ville même de Rakai est située à 4100 pieds (environ 1250 m) d'altitude. On trouvera au tableau I l'indication des hauteurs pluviométriques de cette agglomération pendant la période de nos observations. Nous avons étudié le paludisme dans cette zone depuis décembre 1959. Le degré d'endémicité varie selon les localités : état hyperendémique (indice splénique chez les enfants de 2 à 10 ans dépassant 50 %), état mésoendémique (indice splénique chez les enfants de 2 à 10 ans variant de 11 à 50 %). Les deux vecteurs régionaux sont A. gambiae et A. funestus. Des prélèvements d'échantillons sanguins pour l'étude de l'indice parasitaire mensuel des nourrissons sont pratiqués dans cette zone depuis avril 1960 (voir tableau II).

Les chiffres mensuels des captures effectuées après pulvérisations aériennes à l'intérieur des habitations ont été établis à partir de mai 1960 (les résultats des prises de A. gambiae et de A. funestus figurent au tableau III). Les données mensuelles résultant des dissections de glandes salivaires de A. gambiae et A. funestus remontent à la même date (voir tableau IV). On avait d'abord envisagé que les observations relatives aux captures et aux dissections porteraient sur une période de douze mois (mai 1960 à avril 1961), mais étant donné le caractère particulier des observations faites en mai 1960 - sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement -, il a été décidé que la période engloberait également le mois de mai 1961.

Les hauteurs pluviométriques (tableau I) accusent en 1960, deux maximums; l'un en avril et l'autre, moins marqué, en septembre. On note, d'autre part, deux périodes de sécheresse, l'une vers la fin et l'autre vers le milieu de l'année. Ces traits correspondent à la pluviosité normale dans le district de Masaka et, d'ailleurs, de la majeure part de l'Ouganda central et occidental. La densité de A. gambiae, calculée d'après les captures faites à l'intérieur des habitations (tableau III), a atteint son maximum en mai, immédiatement après les grandes pluies d'avril. La densité d'A. funestus a atteint son maximum en août, peu après la période sèche de juin-juillet; elle a marqué une tendance à augmenter de nouveau en décembre, au cours de la deuxième période sèche.

La coïncidence, d'une part, entre de fortes densités d'A. gambiae et des pluies abondantes et, d'autre part, entre de fortes densités de A. funestus et des périodes de sécheresse, est conforme au comportement général de ces deux espèces en Afrique orientale. Ce qui est exceptionnel toutefois dans nos observations, ce sont les fortes densités de A. gambiae et de A. funestus pendant le mois de mai 1960, où l'on constate l'existence simultanée de conditions météorologiques favorables à la transmission et d'un indice sporozoïtique extrêmement faible (tableau IV). Sur 533 spécimens de A. gambiae disséqués en mai, trois seulement portaient des sporozoïtes dans leurs glandes, et des 295 spécimens de A. funestus disséqués durant le même mois, aucun n'était infecté. Ces chiffres donnent un indice sporozoïtique de 0,6 % pour la première espèce et de 0,0 % pour la seconde. L'indice sporozoïtique général de A. gambiae, de juin 1960 à la fin de mai 1961, d'après l'examen de 969 spécimens, atteint 3,2 et celui de A. funestus, d'après l'examen de 5729 spécimens, s'établit pour la même période à 0,6.

L'indice sporozoïtique de 0,6 % chez A. gambiae est difficile à expliquer, d'autant plus qu'à Rakai et dans les postes de capture de la région intérieure voisine, sur un total de 386 spécimens de A. gambiae, la dissection des glandes n'a révélé aucun cas d'infection. Les trois spécimens positifs ont été découverts parmi 147 vecteurs capturés dans des postes proches du Lac Victoria. L'absence de toute infection chez A. funestus est moins significative puisque l'indice sporozoïtique général que nous avons relevé au cours de notre série d'observations est beaucoup moins élevé pour cette espèce que pour A. gambiae. A une date plus tardive du mois de novembre, la dissection d'un échantillonnage important de A. funestus (537 spécimens) n'a décelé aucun cas d'infection sporozoïtique.

Précisons ici qu'en mai 1960, outre les dissections de glandes dont les résultats sont mentionnés au tableau IV, nous avons effectué 50 dissections stomacales de A. gambiae et 50 de A. funestus provenant de la zone de Rakai, avec des résultats négatifs dans tous les cas. Les dissections de glandes effectuées en mai 1961 ont également donné des résultats normaux (tableau IV).

L'indice sporozoïtique exceptionnellement faible observé en mai 1960 coïncide avec un indice parasitaire faible chez les nourrissons durant le même mois, le plus faible que nous ayons constaté au cours de notre période d'observations (tableau II). Dans notre zone d'étude du district de Masaka, nous avons mené sur les indices splénique et parasitaire des écoliers trois enquêtes générales dont voici les résultats :

	Nombre de cas examinés	Hypertrophie de la rate	Indice splénique (%)	Sangs positifs	Indice parasitaire (%)
1ère enquête, déc. 1959	691	302	43,7	234	33,9
2ème enquête, juin 1960	845	337	39,9	181	21,4
3ème enquête, nov./déc. 1960	691	215	31,1	104	15,0

On constate une lente dégression des indices splénique et parasitaire de décembre 1959 à la fin de décembre 1960. Mais cette diminution n'est pas comparable à la chute brutale des taux de paludisme chez les écoliers de Rakai en mai 1960. Trois examens successifs de ces écoliers ont donné les résultats ci-après :

Date	Nombre de cas examinés	Hypertrophie de la rate	Indice splénique (%)	Sangs positifs	Indice parasitaire (%)
3.12.59	76	46	60,5	40	52,6
19.5.60	149	98	65,8	16	10,7
30.11.60	76	41	53,9	16	21,0

La chute de l'indice parasitaire chez les écoliers de Rakai, de 52,6 % (décembre 1959) à 10,7 % (mai 1960) est bien plus nette que toutes les autres dégradations constatées par nous dans le reste du district de Masaka; elle a d'ailleurs été compensée ultérieurement par une légère augmentation, jusqu'à 21,0 % (novembre 1960), qui l'a sensiblement alignée sur les données relatives aux autres parties du district.

Pour ce qui est de l'aspect virologique de la question dans la zone, nous avons noté des cas d'une fièvre cliniquement semblable à l'ONN en mai 1960. Deux enquêtes ont eu lieu, à la mi-juin et à la mi-juillet, en vue d'isoler le virus et de prélever des échantillons de sérum pour l'étude des anticorps. Les techniques utilisées à cette fin ont été décrites par Williams et Woodall (1961) et celles qui étaient pratiquées pour l'inhibition de l'hémo-agglutination par Clarke et Casals (1958), ainsi que par Williams, Woodall et Porterfield (publication sous presse).

L'enquête de juin a permis d'isoler 14 fois le virus de l'ONN sur des cas aigus dans la zone d'enquête paludologique et a confirmé (par détection des anticorps) que 35 autres sujets, dont les antécédents commémoratifs semblaient concluants, avaient été atteints de la fièvre ONN. Sur ces 49 cas, 43 ont précisé que l'infection avait commencé au cours de la première quinzaine de juin. Les captures de moustiques effectuées en juin après la réalisation de pulvérisations dans les cases des sujets gravement atteints ont permis d'isoler le virus de l'ONN dans deux cas sur un total de

165 spécimens de A. funestus et dans deux autres cas sur un total de 24 spécimens de A. gambiae provenant de Kakuto, localité située à 12 miles (environ 20 km) au sud de Rakai dans la zone d'enquête paludologique, mais, sur un total de 326 A. funestus et 11 A. gambiae, provenant de Rakai même, le virus n'a été trouvé dans aucun cas.

L'enquête de juillet a permis d'isoler le virus chez trois sujets humains seulement; les résultats ont été entièrement négatifs chez les moustiques (260 A. funestus); on avait donc l'impression que l'épidémie s'était calmée. On a prélevé sur les sujets que l'on avait observés gravement atteints en juin et qui ont pu être retrouvés, des échantillons couplés de sérum de convalescents et on a procédé à une étude du sérum chez 13 habitants de quatre huttes de la zone de Rakai qui servaient dans les activités antipaludiques à la capture mensuelle régulière d'anophélins. Bien que neuf de ces habitants aient déclaré qu'ils avaient eu la fièvre ONN, six d'entre eux seulement se sont révélés porteurs d'anticorps. On peut y voir l'indication qu'un bon nombre des spécimens de A. gambiae et de A. funestus disséqués pour la recherche des parasites avait été en contact des sujets atteints d'ONN. En juin 1961, on a pu obtenir de plus amples renseignements sur la fréquence des cas nouveaux de la maladie dans la zone d'enquête paludologique en découvrant des anticorps chez 34 des 77 écoliers examinés dans la zone de Rakai. La population locale a déclaré que la maladie était apparue en mars 1960, aux environs de Rakai, et qu'elle s'était propagée à la zone d'enquête paludologique.

L'étude virologique indique donc une forte incidence de l'ONN dans la zone d'enquête paludologique, avec un grand nombre de cas chez l'homme en juin 1960, ce qui fait supposer que l'infection des moustiques a atteint un maximum en mai (car il y a probablement une période d'incubation d'une semaine au moins chez l'homme et une période de latence entre l'infection du moustique et la transmission). En juillet, l'épidémie, qui avait probablement commencé aux environs de mars, déclinait nettement.

... DISCUSSION ...

Toutes nos données entomologiques indiquent, on le voit, une très forte diminution de la transmission du paludisme au cours du mois de mai 1960, à un moment où les conditions météorologiques favorables et les fortes densités de vecteurs faisaient prévoir un taux de transmission élevé; d'ailleurs, les deux espèces de vecteurs, A. funestus et A. gambiae, ont transmis le virus de l'ONN avec beaucoup d'activité dans la zone considérée durant cette période. On peut en conclure que le virus pourrait avoir inhibé le développement des parasites du paludisme, soit chez le vecteur même, soit chez l'hôte humain.

Nous tenons à souligner que nos observations indiquent seulement une influence possible de l'ONN sur le paludisme et que le présent document n'en apporte qu'une preuve indirecte. L'étude expérimentale que nous avons entreprise en août et septembre 1960 pour vérifier en laboratoire le lien qu'on peut établir entre les deux constatations n'a pu être achevée par manque de porteurs de gamétocytes nécessaires aux expériences. Il y aurait un intérêt considérable à démontrer qu'une maladie à virus comme l'ONN peut influencer sur une maladie à protozoaires comme le paludisme, et nous recommandons que d'autres études expérimentales sur la question soient entreprises dans des instituts qui disposent de volontaires ou de cas relevant de la paludothérapie et soient capables d'organiser et d'exécuter de façon satisfaisante des expériences sur la transmission.¹

Rappelons que l'on connaît au moins deux cas d'action réciproque entre virus et parasites du paludisme. Le degré de virémie de l'encéphalite équine occidentale semble plus faible chez les canaris auxquels on a inoculé ce virus et Plasmodium relictum (Barnett, 1956) que chez les canaris non paludéens. Au cours d'une autre série d'expériences, on a pu retarder le développement des parasites du paludisme chez des

¹ Outre la possibilité d'une action inhibitrice du virus - si celui-ci est présent dans un pourcentage suffisamment élevé de moustiques - sur le développement des parasites du paludisme, il se pourrait que ce virus abrège la durée moyenne de vie du vecteur du paludisme et influe ainsi sur la transmission. Cet aspect du problème mériterait d'être étudié. [Note de la rédaction.]

canctons auxquels on avait inoculé Plasmodium lophurae et une dose appropriée d'un virus que l'auteur désignait du nom de "virus de la nécrose splénique" (Trager, 1959). S'il peut exister une interaction entre des virus et des parasites du paludisme aviaire, il paraît d'autant moins impossible qu'il en soit de même dans le cas de l'ONN et du paludisme humain, étant donné qu'on sait que le virus de l'ONN subsiste dans les deux principaux vecteurs du paludisme en Afrique, A. gambiae et A. funestus.

RESUME

Le présent document relate des observations directes indiquant une influence possible de la fièvre o'nyong-nyong sur le paludisme. Cette fièvre a été découverte accidentellement au cours d'enquêtes épidémiologiques sur le paludisme menées dans le Masaka méridional, en Ouganda. Contre toute attente, on a observé un taux de transmission et un indice parasitaire faibles en mai 1960, époque où la transmission de la fièvre o'nyong-nyong atteignait son maximum dans la zone. La question se pose donc d'une influence possible de cette nouvelle maladie à virus sur le paludisme; aussi les auteurs du présent document recommandent-ils que soient entreprises des recherches de laboratoire en vue d'élucider ce point.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude à tous ceux qui leur ont facilité l'exécution des travaux relatés dans le présent compte rendu, notamment au Dr P. Esmonde, M.C., Principal Medical Officer (Bouganda), pour l'intérêt qu'il a manifesté et le concours qu'il a prêté, ainsi qu'au Dr A. K. Kibaya, M.B.E. District Medical Officer (Masaka), pour sa très active collaboration et sa participation personnelle aux recherches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Barnett, H. C. (1956) Experimental studies of concurrent infections of canaries and of the mosquito Culex tarsalis with Plasmodium relictum and Western equine encephalitis. Amer. J. trop. Med. Hyg., 5, 99-109
- Clarke, D. H. & Casals, J. (1958) Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. Amer. J. trop. Med. & Hyg., 7, 561-573
- Haddow, A. J., Davies, C. W. & Walker, A. J. (1960) O'nyong-nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa. Trans. Roy. soc. trop. Med. Hyg., 54, 517-522
- Trager, W. (1959) A new virus of ducks interfering with development of malaria parasite (Plasmodium lophurae). Proc. Soc. exp. Biol., 101, 579-582
- Williams, M. C. & Woodall, J. P. (1961) O'nyong-nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa. II. Isolation and some properties of the virus. Trans. Roy. soc. trop. Med. Hyg., 55, 135-141
- Williams M. C., Woodall, J. P. & Porterfield, J. S. (in press) O'nyong-nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa. V. Human antibody studies by plaque-inhibition and other serological tests

TABLEAU I
Hauteurs pluviométriques à Rakai, Masaka méridional (en pouces)

Année	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
1960	2,18	2,64	3,99	6,07	3,61	0,45	0,15	1,34	3,08	2,55	1,42	0,74
1961	0,43	3,29	4,79	3,36	2,20							

TABLEAU II
Résultats des enquêtes mensuelles sur l'indice parasitaire des nourrissons dans le Masaka méridional

	1960												1961			
	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Janvier	Févr.	Mars	Avril			
Nombre des cas examinés	86	322	194	90	135	73	113	96	108	176	145	86	131			
Nombre des cas positifs	16	36	52	30	22	19	19	17	15	47	26	18	21			
Indice parasitaire des nourrissons (%)	18,6	11,2	26,8	33,3	16,3	26,0	16,8	17,7	13,9	26,7	17,9	20,9	16,0			

TABIEAU III

Résultats des captures mensuelles de *A. gambiae* et de *A. funestus* à l'intérieur des habitations dans 46 postes de capture du Masaka méridional

	1960										1961				
	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Janvier	Févr.	Mars	Avril	Mai		
<i>A. gambiae</i>	2 336	601	115	33	47	31	12	11	24	23	52	150	141		
<i>A. funestus</i>	1 540	2 044	2 262	3 636	1 629	612	458	875	835	719	941	903	1 107		

TABIEAU IV

Résultats de la dissection des glandes salivaires prélevées sur des spécimens de vecteurs du Masaka méridional

Mois	<i>A. gambiae</i>				<i>A. funestus</i>			
	Nombre de spécimens disséqués	Nombre de cas positifs	Indice sporozoïtique (%)	Nombre de spécimens disséqués	Nombre de cas positifs	Indice sporozoïtique (%)	Nombre de cas positifs	Indice sporozoïtique (%)
1960 Mai	533	3	0,6	295	0	0,0	0	0,0
Juin	390	19	4,9	402	2	0,5	2	0,5
Juillet	80	5	6,3	369	5	1,3	5	1,3
Août	24	0	0,0	370	3	0,8	3	0,8
Septembre	44	0	0,0	581	4	0,7	4	0,7
Octobre	27	1	3,7	410	6	1,5	6	1,5
Novembre	49	0	0,0	537	0	0,0	0	0,0
Décembre	25	2	8,0	610	1	0,2	1	0,2
1961 Janvier	24	1	4,2	399	1	0,3	1	0,3
Février	22	0	0,0	540	3	0,6	3	0,6
Mars	53	0	0,0	501	3	0,6	3	0,6
Avril	113	0	0,0	507	1	0,2	1	0,2
Mai	118	3	2,5	503	5	1,0	5	1,0

Le but des documents de la Série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme, au moyen d'exposés succincts;
- b) présenter à ces mêmes personnes et institutions des comptes rendus d'opérations et autres communications qui offrent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) faire connaître aux intéressés différents articles qui sont destinés à être publiés ultérieurement, mais qui, en raison de leur actualité, méritent une diffusion immédiate.

La publication d'un article dans cette série n'a donc rien d'officiel et, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, tout article ainsi publié pourra paraître aussi dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention de fabricants et de produits commerciaux n'implique aucune recommandation ou approbation de la part de l'Organisation mondiale de la Santé.