

LA FIEVRE HEMORRAGIQUE DE LA FORET DE KYASANUR

P.E. ROLLIN*

RESUME : Après un bref rappel historique décrivant les circonstances de l'observation des premiers cas, l'auteur passe en revue les principaux caractères du virus, le tableau clinique de la maladie chez l'Homme et l'épidémiologie. L'origine de cette nouvelle maladie demeure inconnue.

SUMMARY : After a short historical summary of the observation of the first cases, the author presents the main data about the virus and the clinical signs of the disease in man, as well as its epidemiology. The origin of this new disease is still unknown.

*
* *

La fièvre hémorragique de la forêt de Kyasanur a été décrite en Inde dans l'Etat de Mysore à la suite des travaux débutés en mars et avril 1957. Outre le fait que la morbidité et la mortalité de cette affection ne sont pas négligeables, cette maladie virale présente de grands intérêts virologique, épidémiologique et clinique : il s'agissait à l'époque de la première apparition d'une arbovirose à tiques en Inde et de la deuxième arbovirose à retentissement humain impliquant des singes à un moment du cycle ; les formes graves de la maladie sont dominées par des complications hémorragiques permettant de rattacher cette affection à l'entité fièvres hémorragiques virales.

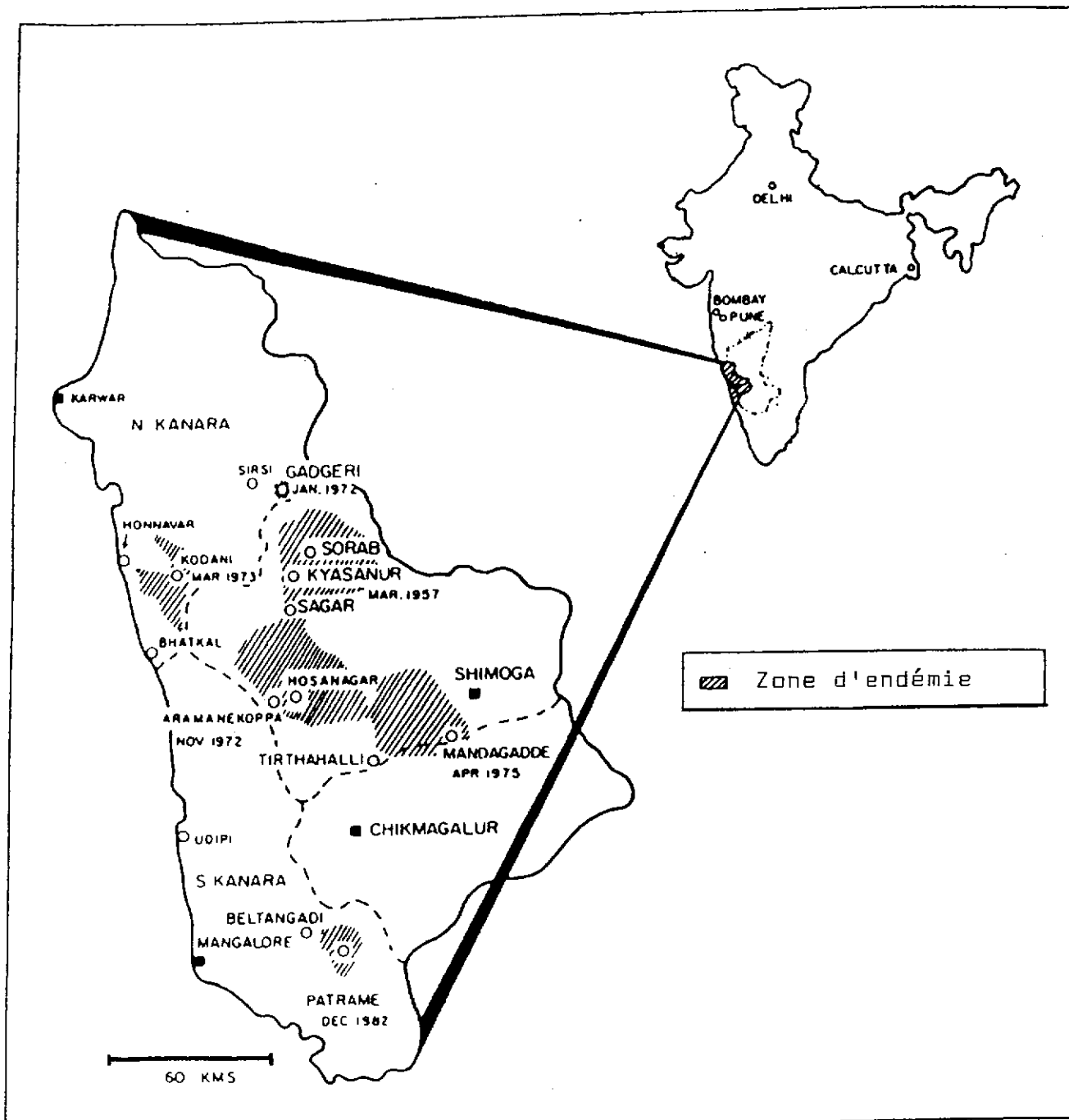
RAPPEL HISTORIQUE

Le Centre de Recherches Virologiques de Poona reçut le 23 mars 1957 un rapport signalant des épizooties fatales frappant des singes sauvages appartenant à deux espèces (l'entelle d'Hanuman *Presbytis entellus* et le macaque à bonnet d'Inde du sud, *Macaca radiata*) dans des régions boisées du district de Shimoga (figure 1), Etat de Karnataka (autrefois Mysore) (Work, 1958). A l'époque, seule la fièvre jaune était connue pour provoquer de telles épizooties chez le singe en Amérique centrale et en Amérique du Sud. L'invasion du continent indien par cette zoonose fut tout d'abord suspectée.

Les autorités sanitaires locales informèrent l'équipe épidémiologique, dès son arrivée, de l'existence d'un syndrome particulier observé de février à avril 1956 et de janvier à mars 1957.

* Laboratoire des fièvres hémorragiques virales, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015, Paris.

Figure 1 : Distribution géographique de la fièvre de la forêt de Kyasanur
 (d'après Sreenivasan et coll., 1986).



Cette affection était appelée par les villageois "maladie des singes" car elle se déclarait le plus souvent après avoir vu ou même simplement repéré par l'odeur un cadavre de singe.

Le 27 mars 1957, un virus fut isolé à partir d'un entelle moribond ramassé dans la forêt de Kyasanur. Ce premier isolement fut suivi, les jours suivants, de deux autres à partir d'organes de macaques, un à Shigga et un autre dans la forêt de Kyasanur. Cette maladie fut donc appelée maladie de la forêt de Kyasanur du nom de l'endroit où le virus fut la première fois isolé à partir d'organes de singe. Par la suite, il fut isolé chez des malades et à partir de tiques.

Depuis cette date et jusqu'en 1972, l'activité épizootique et épidémique du virus de la maladie de la forêt de Kyasanur est restée confinée à une zone relativement limitée autour du foyer initial (Sreenivasan et coll., 1986). Toutefois, entre 1972 et 1975, 4 nouveaux foyers isolés ont fait leur apparition. Les 2 premiers ont été découverts en 1972 à quelques kilomètres au nord et au sud. En 1973, un troisième foyer est apparu à 50 kilomètres à l'ouest et en 1975, un quatrième au sud-est. Entre les mois de décembre 1982 et de mars 1983, 563 cas humains, dont 46 mortels ont été signalés dans le district du South Kanara toujours dans l'état de Karnataka mais plus au sud (O.M.S., 1983).

LE VIRUS

Le virus de la maladie de la forêt de Kyasanur appartenait au genre Flavivirus de la famille des Togaviridae. Du fait des particularités de structure, de séquence et de stratégie de répllication des virus formant ce genre, ce dernier a été récemment élevé au rang de famille : les Flaviviridae. Il s'agit de virus enveloppés, à ARN de polarité positive. Les Flaviviridae provoquent des infections chez un grand nombre de vertébrés et beaucoup sont transmis par des arthropodes. On retrouve au sein du genre Flavivirus de cette famille, entre autres, les virus de la fièvre jaune, de la dengue, de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite à tiques et de la fièvre hémorragique d'Omsk (Westaway et coll., 1985).

LE SYNDROME HUMAIN

On estime que la période d'incubation dure de 3 à 8 jours (les patients rapportent en général un séjour ou un passage dans la forêt dans la semaine précédente). La maladie se déclare avec une brusque montée de fièvre, des céphalées et des myalgies importantes, parfois une prostration importante empêchant tout interrogatoire. Il existe très souvent une conjonctivite avec photophobie, une polyadénopathie. Une éruption vésiculopapuleuse du voile du palais est fréquente. Cette phase aiguë dure environ 2 semaines. Dans les cas graves, on observe des troubles gastro-intestinaux avec vomissements et diarrhée et des hémorragies à type d'épistaxis, hématoméses, mélena. On constate parfois une atteinte bronchiolaire, avec toux persistante et expectorations teintées de sang. Il n'existe pas d'éruption cutanée (Work, 1958 ; O.M.S., 1985).

Chez un certain nombre de patients, la maladie suit un cours diphasique. La seconde phase est caractérisée par une méningoencéphalite bénigne après une période afébrile de 7 à 21 jours.

Elle se manifeste par un retour de la fièvre, de fortes céphalées suivies d'une raideur cervicale, de troubles mentaux, de tremblements, de vertiges. La convalescence est généralement longue, pouvant durer jusqu'à 4 semaines. Le taux de létalité a été estimé à environ 5 à 10 %.

Peu d'examen hématologiques ou biochimiques ont été pratiqués. On remarque une leucopénie et une thrombopénie. Une albuminurie se déclare dans la plupart des cas pendant le stade fébrile aigu. Le liquide céphalo-rachidien est normal pendant la première phase. Chez les sujets qui présentent une deuxième phase, on retrouve une protéinorachie élevée et on signale la présence de cellules dans le L.C.R.

Les renseignements histopathologiques recueillis sur les cas mortels humains et lors d'autopsie de singes malades montrent des hémorragies pulmonaires et gastrointestinales sans lésion causale apparente, parfois des lésions de nécrose hépatique très localisées. Les lésions observées semblent vraiment minimales par rapport à la sévérité de la clinique (Work, 1958).

Le diagnostic étiologique

Contrairement à beaucoup d'autres arbovirus, le virus de la maladie de la forêt de Kyasanur a une phase de virémie prolongée de 10 jours ou plus. Parmi les sérums prélevés pendant les 8 premiers jours de la maladie, 95 % environ contenaient le virus (Upadhyaya et coll., 1975a ; O.M.S., 1985). Les anticorps sont titrés le plus souvent par épreuve d'inhibition d'hémagglutination ou d'immunodiffusion en gel d'agarose. Des anticorps neutralisants persistent à un taux élevé pendant au moins 10 ans (Achar et coll., 1981).

Traitement et prévention

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie de la forêt de Kyasanur. Le traitement symptomatique associe les analgésiques, la réhydratation et les transfusions sanguines en cas d'hémorragies.

EPIDEMIOLOGIE

Depuis la découverte de cette maladie, les études épidémiologiques ont été une des priorités du Virus Research Center de Poona. Le district de Shimoga est situé sur la façade ouest de l'Inde à une altitude variant entre 450 et 550 mètres au dessus du niveau de la mer et se présente sous la forme d'une mosaïque de forêts à feuillage permanent ou semi-permanent, en partie déboisées pour l'installation de zones d'habitations et de cultures (riz). Les cas humains sont surtout observés avant la période de la mousson (décembre à mai), bien que des cas sporadiques apparaissent tout au cours de l'année (Upadhyaya et coll., 1975). Il s'agit principalement de sujets masculins qui effectuent des travaux dans la forêt à cette période sèche de l'année (mousson terminée, riz récolté). Les singes, dont les populations dans cette région sont très importantes, sont malades à la même période et la courbe d'incidence des cas observés se calque parfaitement sur la courbe humaine (Goverdhan et coll., 1974 ; Sreenivasan et coll., 1986). Ces observations ajoutées au fait que le virus de la forêt de Kyasanur peut être isolé du cadavre de ces singes dans la zone d'endémie et uniquement dans cette zone, suggèrent que les primates jouent un rôle important

dans la persistance et peut-être la dissémination du virus. Aucun contact direct singe-homme ne se révèle nécessaire pour contracter la maladie. Il faut donc un intermédiaire et en l'absence de moustiques écologiquement capables d'effectuer ce lien, les tiques furent mises en cause. Cette hypothèse fut rapidement confortée par l'isolement de virus à partir de tiques (Trapido et coll., 1959) et la découverte sur presque tous les singes de stades larvaires et/ou nymphaux de tiques du genre *Haemaphysalis* en particulier *Haemaphysalis spinigera*. La composition des récoltes de tiques (espèces et stades) varie saisonnièrement, mais la collecte de tiques sur le sol et leur inoculation permet de montrer que les épizooties coïncident avec l'apparition en grand nombre de nymphes d'*Haemaphysalis spinigera* sur le sol (Rajapogalan et coll., 1968) et le pic de fréquence d'isolement de virus (Boshell et coll., 1968a). Ces nymphes sont les seules retrouvées chez l'homme et la majorité de celles retrouvées sur les singes.

Les mammifères prédominants dans la région sont par ordre de fréquence les rats *Rattus rattus wroughtoni*, les musaraignes *Suncus murinus* et les écureuils *Funambulus tristriatus*. Les enquêtes sérologiques pratiquées chez ces animaux montrèrent une prévalence d'anticorps non négligeable et plusieurs souches de virus furent isolées à partir de rongeurs et de musaraignes (Boshell et coll., 1986b) et des tiques collectées sur ceux-ci. La virémie observée expérimentalement est suffisante pour permettre l'infection de tiques et la transmission ultérieure à un autre animal (Singh et coll., 1968). Oiseaux et chauves-souris paraissent être des hôtes accidentels du virus. Les bovins, également nombreux dans cette zone, présentent par endroit une prévalence importante en anticorps spécifiques mais, lors d'inoculations expérimentales, il fut difficile de mettre en évidence une virémie. Par contre, les stades adultes d'*Haemaphysalis spinigera* sont très facilement et très fréquemment trouvés sur les bovins à la saison humide.

L'hypothèse actuelle sur le cycle du virus est que l'homme est un hôte accidentel et ne joue aucun rôle dans la transmission du virus. Le comportement de toilettage des singes entraîne la formation de zones de forte densité de tiques (Boshell et coll., 1986c). Les petits mammifères constituent le principal réservoir du fait de leur abondance et leur renouvellement rapide, les oiseaux et les chauves-souris étant des hôtes moins importants. Les bovins jouent un rôle très important dans l'entretien, le renouvellement et la dissémination des populations de tiques mais aucun dans celui du virus (Rajagopalan et coll., 1981). Les tiques, en particulier à certains stades, se nourrissent sur d'autres mammifères, comme des singes, qui présentent une virémie marquée et prolongée et une maladie dont ils peuvent mourir. Les singes sont donc des hôtes amplificateurs de virus. Les tiques éliminées lors du toilettage ou se détachant du cadavre de l'animal avant la fin du repas sanguin nécessaire à la mue doivent trouver un autre hôte et pourraient transmettre le virus à ce dernier (Sreenivasan et coll., 1979).

POURQUOI CETTE NOUVELLE MALADIE ?

Le virus existait-il avant 1957 ? Un clinicien expérimenté reconnut rétrospectivement un cas en décembre 1955 (Work, 1958). Les villageois des zones atteintes en 1957 et après ont affirmé n'avoir jamais eu connaissance auparavant de singes malades ou morts dans la périphérie de leur lieu de résidence.

Par contre, dès août 1957, des cadavres de primates furent signalés même dans les zones situées à la périphérie de la zone d'endémie. Le rôle éventuel des oiseaux migrateurs est très discutable car depuis le début de cette épizootie, aucun foyer éloigné n'a été décrit, seuls des cas humains ponctuels et sporadiques ont été rapportés (déplacement d'un malade en période d'incubation).

Pourquoi une persistance et une diffusion ? Il semble que la maladie fasse son apparition près de villages bordant des zones forestières nouvellement défrichées. Pendant les opérations de déboisement, les rongeurs et les singes avec leurs ectoparasites migrent vers d'autres régions, élargissant ainsi le foyer de l'infection naturelle (800 km² en 1957, 6.000 km² en 1983). Le bétail mis en pâture dans cette zone offre ainsi aux tiques une nouvelle et abondante source de repas sanguins, ce qui permet une formidable augmentation de la population acarienne (O.M.S., 1985). L'exemple type est celui de la dernière flambée, en 1982-1983. Une partie de la forêt de Nidle d'environ 400 hectares a été déboisée par le Département des forêts. Les villageois ont remarqué quelques singes morts dans la forêt vers la fin du mois d'octobre et les premiers cas humains de la maladie ont été signalés à partir de décembre 1982.

CONCLUSION

La fièvre hémorragique de la forêt de Kyasanur décrite en 1957 pour la première fois reste toujours d'actualité dans les zones touchées depuis trente ans maintenant. Certains facteurs sont bien compris à l'heure actuelle : les différentes étapes de son cycle et son apparition par bouffées épidémiques rythmées par les saisons et les agrandissements successifs des zones de culture aux dépens de la forêt. Aucune explication ne peut être fournie sur les causes de son apparition brutale.

BIBLIOGRAPHIE

- . ACHAR (T.R.), PATIL (A.P.), and JAYADEVAIAH.- Persistence of humoral immunity in Kyasanur forest disease. *Indian J. Med. Res.*, 1981, 73, 1-3.
- . BOSHELL (M.J.), RAJAGOPOLAN (P.K.), PATIL (A.P.) and PAVRI (K.M.).- The isolation of Kyasanur forest disease virus from Ixodid ticks : 1961-64. *Indian J. Med. Res.*, 1986a, 56 Suppl., 541-568.
- . BOSHELL (M.J.), RAJAGOPOLAN (P.K.), GOVERDHAN (M.K.) and PAVRI (K.M.). The isolation of Kyasanur forest disease virus from small mammals of the Sagar-Sorab forests, Mysore state, India, 1961-1964. *Indian J. Med. Res.*, 1968b, 56 Suppl., 569-572.
- . BOSHELL (M.J.) and RAJAGOPOLAN (P.K.).- Observations on the experimental exposure of monkeys, rodents and shrews to infestation of ticks in forest in Kyasanur forest disease area. *Indian J. Med. Res.*, 1968, 56 Suppl., 573-588.
- . GOVERDHAN (M.K.), RAJAGOPOLAN (P.K.), NARASIMHA MURTHY (D.P.), UPADHYAYA (S.), BOSHELL (M.J.), TRAPIDO (H.) and RAMACHANDRA RAO

- (T.).- Epizootiology of Kyasanur forest disease in wild monkeys of Shimoga district, Mysore state (1957-1964). *Indian J. Med. Res.*, 1974, 62, 497-510.
- . ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.- Surveillance des maladies à arbovirus. Maladie de la forêt de Kyasanur. *Relevé épidém. Hebd.*, 1983, 30, 234-235.
 - . ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.- Fièvres hémorragiques virales. Série de rapports techniques n° 721, 1985, pp. 141.
 - . RAJAGOPALAN (P.K.), PATIL (A.P.) and BOSHELL (M.J.).- Studies on Ixodid tick populations on the forest floor in the Kyasanur forest disease area (1961-1964). *Indian J. Med. Res.*, 1968, 56 Suppl. 497-509.
 - . RAJAGOPALAN (P.K.), and SREENIVASAN (M.A.).- Ixodid ticks on cattle and buffaloes in the Kyasanur forest disease area of Karnataka state. *Indian J. Med. Res.*, 1981, 73, 880-889.
 - . SINGH (K.R.P.), GOVERDHAN (M.K.) and RAMACHANDRA RAO (T.).- Experimental transmission of Kyasanur forest disease virus to small mammals by *Ixodes petauristae*, *I. ceylonensis* and *Haemaphysalis spinigera*. *Ind. J. Med. Res.*, 1968, 56 Suppl., 594-609.
 - . SREENIVASAN (M.A.), BHAT (H.R.) and RAJAGOPALAN (P.K.).- Studies on the transmission of Kyasanur forest disease virus by partly fed ixodid ticks. *Indian J. Med. Res.*, 1979, 69, 708-713.
 - . SREENIVASAN (M.A.), BHAT (H.R.) and RAJAGOPALAN (P.K.).- The epizootics of Kyasanur forest disease in wild monkeys during 1964 to 1973. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80, 810-814.
 - . TRAPIDO (H.), RAJAGOPALAN (P.K.), WORK (T.H.) and VARMA (MG.R.).- Isolation of Kyasanur forest disease virus from naturally infected ticks of the genus *Haemaphysalis*. *Indian J. Med. Res.*, 1959, 47, 133-138.
 - . UPADHYAYA (S.), NARASIMHA MURTHY (D.P.) and YASHODHARA MURTHY (B.K.).- Viraemia studies on the Kyasanur forest disease human cases of 1966. *Indian J. Med. Res.*, 1975a, 63, 950-953.
 - . UPAHYAYA (S.), NARASIMHA MURTHY (D.P.) and ANDERSON (C.R.).- Kyasanur forest disease in the human population of Shimoga district, Mysore state, 1959-1966. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1975b, 63, 1556-1563.
 - . WESTAWAY (E.G.), BRINTON (M.A.), GAIDAMOVICH (S.Ya), HORZINEK (M.C.), IGARASHI (A.), KAARIAINEN (L.), LVOV (D.K.), PORTEFIELD (J.S.), RUSSELL (P.K.) and TRENT (D.W.).- Flaviviridae. *Intervirol*, 1985, 24, 183-192.
 - . WORK (T.H.).- Russian spring-summer virus in India. Kyasanur forest disease. *Prog. Med. Virol.*, 1958, 1, 248-277.