

Séroprévalence de la fièvre jaune en zones Sahéliennes du Mali, 2016

Seroprevalence of yellow fever in Sahelian zones of Mali, 2016

Mady CISSOKO¹, Issa DIARRA², Dansiné DIARRA³, Abdoul Karim SANGARE^{4,5}, Adama CISSE²,
Ami DIAKITE², Charles ARAMA⁵, Sory Ibrahim DIAWARA⁵

DOI : 10.53318/msp.v14i1.3010

1 : Programme National de Lutte contre le Paludisme, Mali

2 : Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA), Faculté de Pharmacie, USTTB, Mali.

3 : Faculté d'Histoire et de Géographie, Université des Sciences Sociales et Gestion de Bamako

4 : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, Bamako, Mali.

5 : Malaria Research and Training Center, Faculté de Médecine, USTTB, Mali.

Auteur correspondant : Sory Ibrahim DIAWARA (S.I.D.), Médecin PhD, Santé publique-Epidémiologie ; Directeur de Recherche au Malaria Research and Training Center, Faculté de Médecine, USTTB, Mali ; courriel : sdiawara@icermali.org; Tel : +223 76 32 37 62.

Résumé

Introduction : La fièvre jaune est une arbovirose dont les épidémies ont été notifiées fréquemment dans les régions de savane au Mali avec des taux de mortalité atteignant 47 %. Contrairement aux régions de savane, les cas de fièvre jaune sont rarement notifiés dans les localités sahéliennes du Mali. Dans un contexte de changement climatique, d'augmentation de la capacité vectorielle des moustiques *Aedes* responsables de la transmission de la fièvre jaune, et de la forte mobilité de la population à cause des conflits armés, le virus de la fièvre jaune circulerait dans les localités sahéliennes du Mali.

Objectif : Estimer la séroprévalence de la fièvre jaune dans les localités sahéliennes du Mali. **Méthodologie** : c'était une étude transversale, conduite dans trois localités sahélienne du Mali : Diéma, Niono et Bandiagara. Au cours de cette étude, nous avons inclus 361 volontaires âgés de plus de 14 ans, chez qui nous avons collecté 5 millilitres de sang pour réaliser le test de neutralisation du virus. **Résultats** : Nous avons estimé la séroprévalence de la fièvre jaune à 51,2 % dans les régions sahéliennes du Mali. La séroprévalence de la fièvre jaune était comparable entre les hommes et les femmes : 52,1 % pour les hommes versus 50,9 % pour les femmes. Nous avons observé que le titre de neutralisation du virus augmentait avec l'âge. **Conclusion** : Ces résultats suggèrent le renforcement de la surveillance épidémiologique de la fièvre jaune en zone sahélienne du Mali.

Mots clés : Séroprévalence, fièvre jaune, Sahel, Mali.

Abstract

Introduction. Yellow fever is an aedes born disease, frequently reported in the savannah regions of Mali, with mortality rates of up to 47%. Contrary to the savannah regions, cases of yellow fever are rarely reported in Mali's Sahelian localities. In a context of climate change, increased vectorial capacity of *Aedes* mosquitoes, and high population mobility due to armed conflicts, the yellow fever virus may be circulating in Mali's Sahelian localities.

Objective. Estimate the yellow fever seroprevalence tree Sahelian regions of Mali: Diéma, Niono and Bandiagara.

Method. We conducted a prospective and cross-sectional study in three Sahelian localities of Mali: Diéma, Niono and Bandiagara. During this study, we included 361 volunteers

aged over 14 years, from whom we collected five millilitres of blood to perform the Virus Neutralisation test.

Results. Using the virus neutralization Test, we estimated yellow fever seroprevalence at 51.2 % in the Sahelian regions of Mali. In these localities, yellow fever seroprevalence was comparable between men and women: 52.1% for men versus 50.9% for women. We observed seroprevalence increased with age.

Conclusion. Ours results suggest the strengthening of epidemiological surveillance of the yellow fever in Mali's Sahelian areas.

Keywords: Seroprevalence, Yellow fever, Sahel, Mali.

Introduction

La fièvre jaune (FJ) est une arbovirose évitable par la vaccination depuis 1936 [1]. Causée par un *Flavivirus*, la FJ constitue un problème de santé publique pour 44 pays d'Amérique et d'Afrique. Sa transmission se fait par trois modes : cycle enzootique, cycle intermédiaire et cycle urbain. Le cycle enzootique correspond à la circulation du virus de la FJ (VFJ) entre les animaux sauvages et les moustiques *Aedes* dans les grandes forêts. Le cycle intermédiaire se déroule entre les habitants des zones limitrophes de la forêt tropicale et de la savane africaine, les singes, et les moustiques *Aedes*. Le cycle urbain survient dans les agglomérations, surtout en Amérique latine, il correspond à la circulation du VFJ entre les hommes et les moustiques *Aedes* [2].

La FJ se manifeste principalement par une fièvre, des céphalées, des vomissements, des myalgies, des douleurs sacro-lombaires, etc. Dans la majorité des cas, les patients guérissent spontanément ; environ 15 % évoluent vers les formes sévères, caractérisées par l'atteinte du foie, du rein, et du système nerveux. Chez ces formes sévères, le taux de létalité lié à la FJ peut atteindre 30 à 50 % [3].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, environ 84 000 à 170 000 cas graves de FJ, causant 29 000 à 60 000 décès surviennent annuellement en Afrique et en Amérique [4]. Le taux de létalité associé à la FJ était très variable en Afrique : 10 % au Ghana, 60 % au Kenya, et 86 % au Nigeria [5]. Plusieurs épidémies de FJ sont survenues au Mali ; la plus meurtrière fut celle de 1987, au cours de laquelle le pays a notifié 305 cas dont 145 décès, avec 47,5 % de mortalité [6]. Les récentes flambées de FJ et l'épidémie de 1987 au Mali ont surtout

affecté les localités de savane et très rarement les zones sahéliennes [7, 8]. Dans un contexte de changements climatiques, d'augmentation de la capacité vectorielle des moustiques *Aedes* qui transmettent le VFJ [9–11], de forte mobilité humaine à cause des conflits armés, le VFJ circulerait dans les zones sahéliennes du Mali, même si ces localités étaient considérées « indemnes » de la maladie. C'est dans ce contexte que nous avons conduit cette étude pour estimer la séroprévalence de la FJ et les facteurs associés dans trois localités sahéliennes du Mali : Diéma, Niono, et Bandiagara.

Matériel et méthodes

Sites d'étude

Nous avons conduit une étude transversale dans sept localités éco-climatiques différentes du Mali en 2016, pour détecter la circulation des virus émergents (Zika, Chikungunya, O'nyong nyong, FJ, Dengue, Ebola, etc.). Les localités de savane étaient: Bamako (commune IV), Kita (région de Kayes), Bougouni (région de Sikasso), et Kadiolo (région de Sikasso). En revanche les localités sahéliennes étaient : Diéma (région de Kayes, Niono (région de Ségou) et Bandiagara (région de Mopti) [12, 13]. Cette étude de séroprévalence de la FJ a concerné uniquement les trois zones sahéliennes (figure1).

Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, réalisée en novembre 2016 au Mali.

Population d'étude, taille de l'échantillon

Durant l'étude de 2016 nous avons inclus 2 100 volontaires (300/sites). Pour estimer la séroprévalence des pathologies virales émergentes (Zika, Chikungunya et l'infection par le virus O 'nyong nyong), nous avons sélectionné 793 volontaires âgés de plus de 14 ans, en bonne santé [12, 13]. Parmi ces 793 volontaires, 361 résidaient dans les trois localités sahéliennes du Mali (Diéma, Bandiagara et Niono) et 432 volontaires résidaient dans les 4 localités de savane. Nous avons utilisé les sérums des 361 volontaires pour estimer la séroprévalence de la fièvre jaune et les facteurs associés en zones sahéliennes du Mali.

Les variables utilisées étaient : la localité, l'âge, le sexe, le statut sérologique, et le titre de neutralisation du virus.

Problème de biais:

En 2016 nous avons réalisé un échantillonnage en grappe dans sept localités du Mali (300 volontaires/sites). Pour estimer la séroprévalence des pathologies virales émergentes, nous avons sélectionné les volontaires de plus de 14 ans dans l'espoir qu'ils répondent correctement aux questions de recherche. Ensuite, pour estimer les séroprévalences avec plus de précision, nous avons sélectionné les volontaires en bonne santé (pas de fièvre, sans antécédents de fièvre, pas d'affections chroniques connues, pas de plaies, pas de furoncles, etc.). Ces critères pourraient créer des biais de représentativité des populations d'étude, mais permettent de générer une séroprévalence proche de celle des donneurs de sang (considérés comme une population de référence en termes de bonne santé).

Echantillons de sang

Environ 5 mL de sang ont été collectés chez chacun des 361 volontaires. Après coagulation, les tubes étaient centrifugés à 2000 tours par minute pendant 10 minutes. Une fois séparés, les sérums étaient gardés à une température inférieure à – 15 degrés Celsius jusqu'à leur utilisation.

Test au laboratoire

Nous avons utilisé le test de neutralisation du virus ou *Virus Neutralization Test* (VNT) pour estimer la séroprévalence de la fièvre jaune. Ce test est basé sur l'Effet Cytopathique (ECP) [14]. Brièvement, le sérum dilué (1/10 à 1/160) était mélangé à volume égal avec 10^3 TCID₅₀ virus (c'est-à-dire, 10^3 virus vivants dans 100 µL du milieu de culture) pendant 1 h ; puis des plaques de 96 puits contenant des cellules Vero confluentes ATCC-CCL-81 ont été inoculées avec le mélange de virus et de sérum. L'Effet Cytopathique (ECP) était mesuré entre le 3^e et le 8^e jour après l'infection. Étaient considérés positifs, les sérums qui avaient un titre de neutralisation ≥ 40 .

Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS), de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), à travers la lettre No. 2016/113/CE/FMPOS. Tous les participants ont donné leur consentement pour participer à l'étude à travers la signature d'un formulaire de consentement éclairé.

Résultats

Nous avons conduit cette étude dans les localités sahéliennes appartenant à trois régions administratives différentes du Mali (Figure 1).

Les volontaires de cette étude étaient relativement jeunes, avec un âge médian de 33 ans.

L'âge moyen des participants était de $33,5 \pm 1$ ans. La moyenne d'âge était comparable entre les hommes et les femmes : $35,4 \pm 2$ ans versus $32,9 \pm 1$ ans, ANOVA sig = 0,059 (Tableau I).

La séroprévalence globale de la FJ sur nos trois sites sahéliens était de 51,2 % [95 % IC : 45,7 % - 65,2 %]. La plus forte séroprévalence a été observée à Diéma (63,3% [95 % IC : 53,5 % - 72,3 %]), suivie de Bandiagara (55,1 % [95 % IC : 47,1 % - 61,8 %]). Le site de Niono était le moins affecté par la FJ, avec une séroprévalence estimée à 20 % [95 % IC : 11,1 % - 31,7 %]. La différence entre les séroprévalences des trois sites était statistiquement significative, $p = 0,000$ (Tableau II).

Nous avons observé l'augmentation proportionnelle du titre moyen de VNT avec les séroprévalences de la FJ dans les trois sites ; il était de $49,97 \pm 9,2$, $40,75 \pm 7,5$ et $16,6 \pm 4,4$ respectivement pour Diéma, Bandiagara et Niono. La différence des titres de VNT entre les sites d'étude était statistiquement significative, ANOVA sig = 0,006 (Tableau II).

Dans les trois localités sahéliennes, les hommes et les femmes avaient des séroprévalences de la FJ comparables : 52,1 % [95 % IC : 41,6 % - 62,5 %] pour les

hommes versus 50,9 % [95 % IC: 44,4 % - 56,7 %] pour les femmes, Pearson $p = 0,842$ (Tableau III).

La moyenne géométrique des titres de VNT des trois sites était de $36,3 \pm 5$. De même que la séroprévalence, la moyenne géométrique des titres de VNT des hommes était comparable à celle des femmes : $38,55 \pm 10,4$ versus $35,5 \pm 5,7$; ANOVA $sig = 0,567$ (Tableau III).

La séroprévalence de la fièvre jaune était comparable entre les différentes classes d'âge, Pearson $p = 0,083$; elle était de 45,3 % [95 % IC: 37,4% - 53,4 %] pour la classe d'âge 15 - 29 ans, 51,4 % [95 % IC: 39,4% - 63,1 %] pour la classe d'âge 30 - 44 ans, 51,5 % [95 % IC: 38,9% - 64,0 %] pour la classe d'âge 45 - 59 ans et 64,5 % [95 % IC: 51,3% - 76,3 %] pour les plus âgés (Figure 2).

Contrairement à la séroprévalence, la moyenne géométrique des titres de VNT augmentait significativement avec l'âge, ANOVA $sig = 0,004$. Cette moyenne était de $30,26 \pm 6,7$ pour la classe 15 - 29 ans, $33,48 \pm 9,2$ pour la classe d'âge 30 - 44 ans, $40,00 \pm 13,6$ pour la classe d'âge 45 - 59 ans, et $57,20 \pm 14,2$ pour les participants âgés de plus de 59 ans (Figure 3).

Discussion

Cette étude nous a permis d'estimer la séroprévalence de la FJ dans les zones sahéliennes du Mali à 51,2 %. Pour estimer cette prévalence, nous avons utilisé le test de neutralisation du virus (VNT en anglais), qui a de très bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité supérieures à 98% [14].

La taille de 361 volontaires (Tableau 1) ne représente pas la population entière des trois sites d'étude, mais elle communique des résultats intéressants qui sont soutenus statistiquement. Une étude réalisée au Kenya sur presque la même taille (360 volontaires) avait estimé la séroprévalence de la FJ à 49,5 % au Kenya [15], qui était comparable à celle du Mali, $p = 0,654$. Mais, en cas d'épidémie en zones sahéliennes du Mali, la prévalence de la FJ chez les cas suspectés pourrait être nettement supérieure à 51,2%, car notre étude n'a concerné que les adultes de bonne santé.

La plus forte séroprévalence de la FJ a été observée dans la localité de Diéma (Tableau II). Cette localité faisait partie des foyers épidémiques de FJ en 1987 [6]. La forte circulation du virus de la FJ à Bandiagara et à Niono mérite des investigations supplémentaires (cliniques, laboratoires et entomologiques), car, selon les directions régionales de santé, aucune épidémie de fièvre FJ n'a été notifiée dans ces deux localités de 1960 à 2020.

Nous avons trouvé que le titre de VNT augmentait proportionnellement avec les séroprévalences dans les trois sites (Tableau II). Cette augmentation proportionnelle s'expliquerait par l'exposition répétée de la population au virus de la FJ. Cette observation a déjà été décrite au Mali lors de notre étude de séroprévalence sur le Zika, une maladie transmissible aussi par les moustiques *Aedes* [12].

La séroprévalence de FJ était comparable entre les hommes et les femmes, 52,1 % versus 50,9 % ($p = 0,842$) (Tableau III); ceci démontre que les populations ont le

même risque d'exposition au virus de FJ quel que soit le sexe. En effet, la variation de la séroprévalence en fonction du sexe constitue un désaccord entre les auteurs [16, 17].

Nous avons trouvé que la séroprévalence de la FJ ne variait pas avec l'âge (Figure 2). En effet, les 361 volontaires de cette étude n'étaient pas vaccinés contre la FJ théoriquement, car la campagne de vaccination anti-marielle chez les enfants a débuté au Mali en 2001 ; notre étude a été réalisée en 2016 (soit une différence de 15 ans). Notre étude ne concernait que les participants de plus de 14 ans ; donc les estimations de la séroprévalence en fonction des classes d'âge correspondaient à la réponse anticorps naturellement induite. Cependant, l'augmentation de la séroprévalence avec l'âge a été décrite dans les communautés non vaccinées en Tanzanie, en utilisant la technique ELISA [16].

Nous avons trouvé que le titre de VNT augmentait avec l'âge (Figure 3). Probablement, la population d'étude a subi plusieurs expositions naturelles au virus de FJ (survenue de plusieurs épidémies, mais passées inaperçues, probablement à cause de la similarité symptomatologique entre la FJ, le paludisme et la fièvre typhoïde). Donc, à chaque nouvel contact avec le VFJ correspond une dose de rappel vaccinale, donc un gain de titre d'anticorps. Cette hypothèse d'augmentation du titre d'anticorps avec l'âge et l'exposition a déjà été décrite [18].

Conclusion

Cette étude a clairement démontré une forte circulation du virus de la fièvre jaune avec des séroprévalences pouvant atteindre 63 % dans les régions sahéliennes du Mali.

Recommandations

Les résultats de cette étude démontrent la nécessité de renforcer la surveillance épidémiologique de la fièvre jaune dans ces régions, notamment le dépistage actif de la fièvre jaune chez les patients fébrile et la surveillance entomologique des moustiques *Aedes*.

Remerciements

Nous remercions les techniciens de laboratoire Mohamed THIERO et Bakary KOITA pour leurs contributions techniques. Nous remercierons également les chefs administratifs, coutumiers, le personnel de santé et les populations d'étude.

Contribution des auteurs

ID : Conception, collecte et analyses des données, écriture de l'article.

DD : Conception, collecte et analyses des données, écriture de l'article

MC : Conception, collecte et analyses des données, écriture de l'article

AKS : Conception, collecte et analyses des données, écriture de l'article

AC : Collecte et analyses des données, écriture de l'article

AD : Collecte et analyses des données, écriture de l'article
 CA : Conception et écriture de l'article.
 SID : Conception, collecte et analyses des données,
 écriture de l'article.

Déclaration de conflits d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun intérêt conflictuel.

Références bibliographiques

- [1] Saluzzo JF. [Is there an alternative to the amaril 17D vaccine?]. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; 92: 436.
- [2] Tuells J, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C. Yellow Fever: A Perennial Threat. *Arch Med Res* 2022; 53: 649–657.
- [3] Davis EH, Barrett ADT. Yellow Fever. *Manson's Tropical Diseases, Fourth Edition* 2025; 167–171.
- [4] Reed W, Carroll J, Agramonte A. Experimental yellow fever. 1901. *Mil Med* 2001; 166: 55–60.
- [5] Nwaiwu AU, Musekiwa A, Tamuzi JL, et al. The incidence and mortality of yellow fever in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*; 21. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1186/S12879-021-06728-X.
- [6] KURZ X. The yellow Fever epidemic in Western mali, september-november 1987: why did epidemiological surveillance fail? *Disasters* 1990; 14: 46–54.
- [7] KURZ X. The yellow Fever epidemic in Western mali, september-november 1987: why did epidemiological surveillance fail? *Disasters* 1990; 14: 46–54.
- [8] Konate I, Bane S, Traoré M, et al. Gestion de l'Épidémie de Fièvre Jaune Survenue dans les Districts Sanitaires de Koutiala et de Kolondieba en 2015 au Mali. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*; 20. Epub ahead of print 30 April 2019. DOI: 10.5281/HSD.V20I3.1378.
- [9] De Lamballerie X, Leroy E, Charrel RN, et al. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virol J*; 5. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1186/1743-422X-5-33.
- [10] Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, et al. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007; 3: 1895–1906.
- [11] Tsetsarkin KA, McGee CE, Volk SM, et al. Epistatic roles of E2 glycoprotein mutations in adaption of chikungunya virus to *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* mosquitoes. *PLoS One*; 4. Epub ahead of print 31 August 2009. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0006835.
- [12] Diarra I, Nurtop E, Sangaré AK, et al. Zika Virus Circulation in Mali. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 945–952.
- [13] Hozé N, Diarra I, Sangaré AK, et al. Model-based assessment of Chikungunya and O'nyong-nyong virus circulation in Mali in a serological cross-reactivity context. *Nat Commun*; 12. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1038/S41467-021-26707-9.
- [14] Nurtop E, Villarroel PMS, Pastorino B, et al. Combination of ELISA screening and seroneutralisation tests to expedite Zika virus seroprevalence studies. *Virol J*; 15. Epub ahead of print 27 December 2018. DOI: 10.1186/S12985-018-1105-5.
- [15] Endale A, Michlmayr D, Abegaz WE, et al. Community-based sero-prevalence of chikungunya and yellow fever in the South Omo Valley of Southern Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14: 1–16.
- [16] Kakulu RK, Kapinga JV, Rugarabamu S, et al. Seroprevalence and molecular analysis of yellow fever virus in mosquitoes at Namanga and Mutukula borders in Tanzania. *Int J Infect Dis*; 150. Epub ahead of print 1 January 2025. DOI: 10.1016/J.IJID.2024.107270.
- [17] Kwagonza L, Masiira B, Kyobe-Bosa H, et al. Outbreak of yellow fever in central and southwestern Uganda, February-may 2016. *BMC Infect Dis*; 18. Epub ahead of print 3 November 2018. DOI: 10.1186/S12879-018-3440-Y.
- [18] Mokaya J, Kimathi D, Lambe T, et al. What Constitutes Protective Immunity Following Yellow Fever Vaccination? *Vaccines (Basel)*; 9. Epub ahead of print 1 June 2021. DOI: 10.3390/VACCINES9060671.

Liste des tableaux et figures

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des volontaires

	Bandiagara	Diéma	Niono	Total
Hommes	58	27	9	94
Femmes	129	82	56	267
H/F	0,4	0,3	0,2	0,4
Age médian (ans)	35	28	35	33
Total	187	109	65	361

Tableau II : Séroprévalence de la fièvre jaune et moyenne géométrique des titres de neutralisation du virus en fonction des sites d'étude

	VNT négatif n (%)	VNT positif n (%)	Moy. Géom des titres VNT	Total N
Diéma	40 (36,7)	69 (63,3)	49,97±9,2	109
Bandiagara	84 (44,9)	103 (55,1)	40,75±7,5	187
Niono	52 (80,0)	13 (20,0)	16,6±4,4	65
Total	176 (48,8)	185 (51,2)	36,3±4,4	361

Tableau III : Séroprévalence de la fièvre jaune et la moyenne géométrique des titres de neutralisation du virus en fonction du sexe

	VNT négatif n (%)	VNT positif n (%)	Moy. Géom des titres VNT	Total N
Hommes	45 (47,9)	49 (52,1)	38,55±10,4	94
Femmes	131 (49,1)	136 (50,9)	35,5±5,7	267
Total	176 (48,8)	185 (51,2)	36,3±5	361

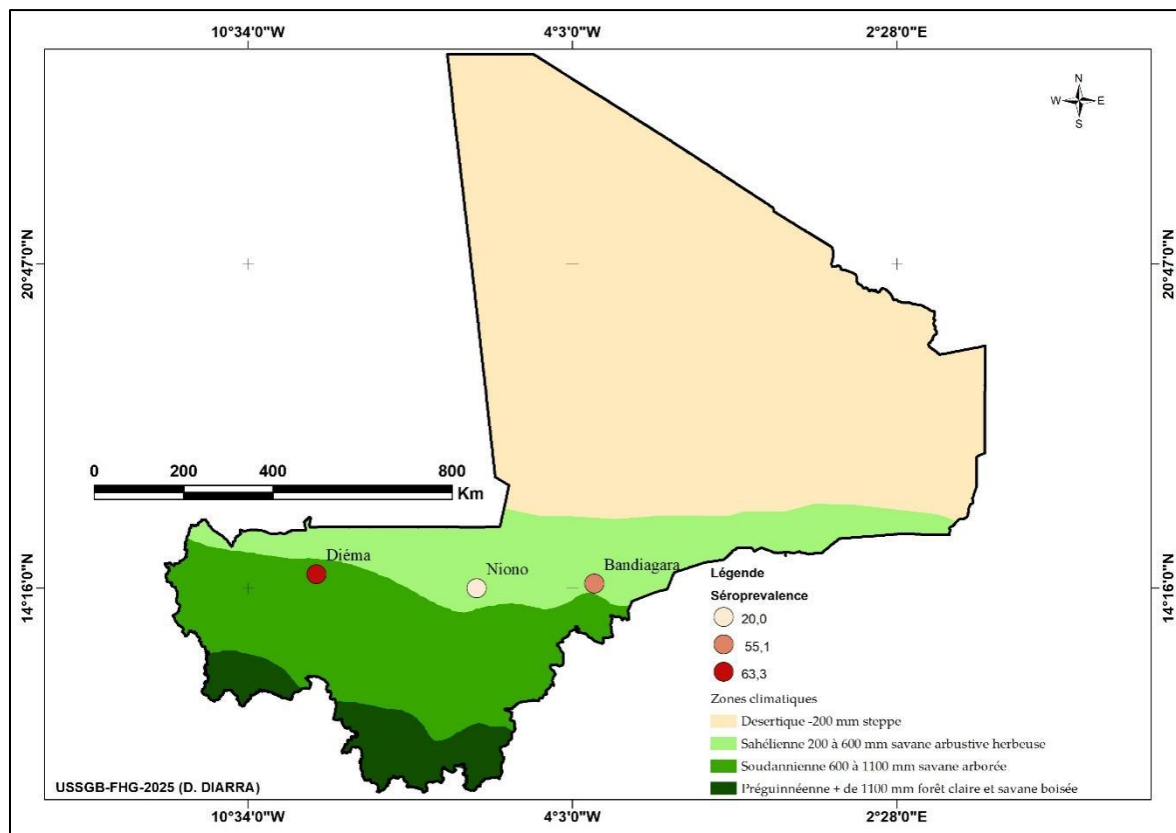


Figure 1: Localisation des sites d'étude.

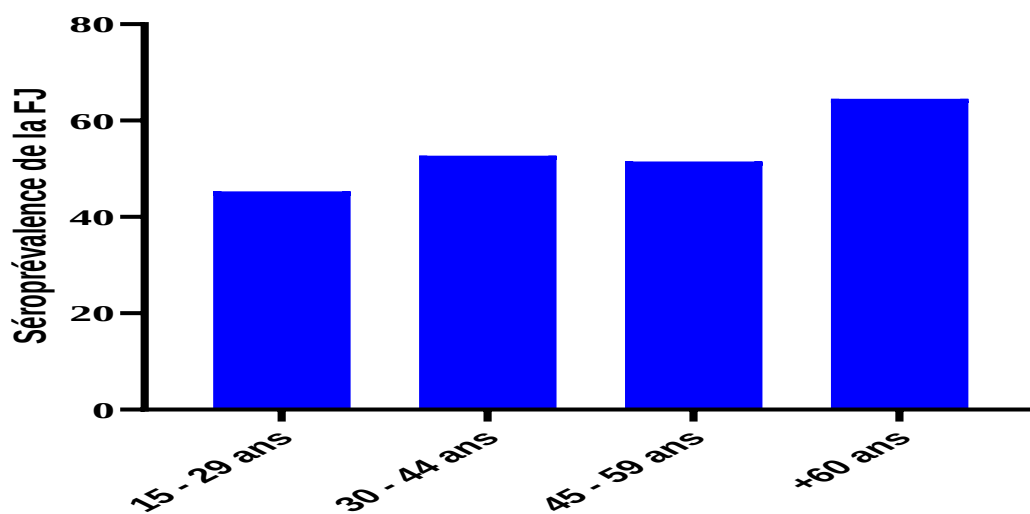


Figure 2: Séroprévalence de fièvre jaune en fonction des classes d'âge

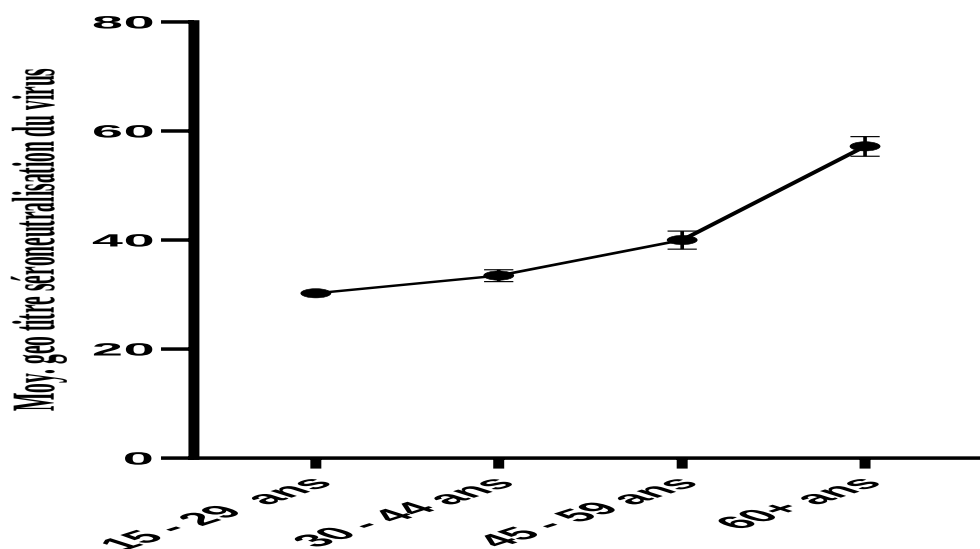


Figure 3: Moyenne géométrique des titres de neutralisation du virus en fonction des classes d'âge.