

## CLINIQUE/CLINICS

## Cas fatal de co-infection par le virus de la fièvre jaune et le SARS-CoV2 pendant la pandémie de Covid-19 de 2020 en Guyane

## Fatal case of co-infection with yellow fever virus and SARS-CoV2 during the 2020 Covid-19 pandemic in French Guiana

Caroline THOMAS\*, Clara PICHARD, Dominique ROUSSET, Magalie DEMAR, Félix DJOSSOU, Alice SANNA, Lise DUDOGNON, Mathieu NACHER, Jean-Marc PUJO, Céline MICHAUD, Mélanie GAILLET, Hatem KALLEL, Loïc EPELBOIN

**RÉSUMÉ** Le virus de la fièvre jaune (VFJ) récemment renommé *Orthoflavivirus flavi* est un arbovirus de la famille des Flaviviridae et du genre *Orthoflavivirus* endémique en Amérique du Sud et en Afrique tropicale. En Amérique latine, le Brésil a connu une épidémie d'une ampleur inégalée entre 2016 et 2018. La résurgence de nouveaux cas en Guyane ces dernières années a ravivé l'intérêt pour la maladie. En décembre 2019, la pandémie mondiale de Covid-19 a débuté et a rapidement atteint l'Amérique du Sud. Les premiers cas ont été recensés en Guyane en mars 2020. De nombreuses maladies tropicales circulent dans la région et augmentent ainsi la possibilité d'observer des co-infections. Nous rapportons ici le premier cas de co-infection VFJ-SARS-CoV2 chez un jeune Français amérindien de 14 ans vivant sur le Haut-Maroni, dont l'issue a été fatale en neuf jours. Il a reçu une dose unique de vaccin anti-amaril dans l'enfance.

**Mot clés:** *Orthoflavivirus flavi*, Fièvre jaune, SARS-CoV2, Vaccin, Décès, Co-infection, Kayodé, Guyane, Amérique du sud

**ABSTRACT** The yellow fever virus (YFV), recently renamed *Orthoflavivirus flavi*, is an arbovirus of the Flaviviridae family and *Orthoflavivirus* genus endemic in South America and Tropical Africa. Brazil experienced an epidemic of unprecedented magnitude between 2016 and 2018. The resurgence of new cases in French Guiana in recent years has rekindled interest in the disease. In December 2019, the global pandemic of Covid-19 began and rapidly reached South America. The first cases were reported in French Guiana in March 2020. Many tropical diseases circulate in the region and the possibility of co-infections is therefore high. Here, we report the first case of YF virus-SARS-CoV2 co-infection in a 14-year-old French Amerindian boy who died within nine days. He had received a single dose of YF vaccine in childhood.

**Key words:** *Orthoflavivirus flavi*, Yellow fever, SARS-CoV2, Vaccine, Death, Co-infection, Kayodé, French Guiana, South America

## Introduction

Le virus de la fièvre jaune (VFJ), récemment renommé *Orthoflavivirus flavi* est un arbovirus de la famille des Flaviviridae et du genre *Orthoflavivirus*<sup>1</sup> [3]. Il s'agit d'une arbovirose endémique, la plus grave qui circule en Amérique latine. En 2016-2018, une épidémie est survenue au Brésil, touchant des zones jusque-là indemnes [15]. Sur le plateau des Guyanes, qui inclut l'État de Bolivar au Venezuela, le Guyana, le Surinam, la Guyane et l'État de l'Amapá du Brésil, seuls neuf cas ont été rapportés entre 1990 et 2022 [22]. En décembre 2019, la pandémie mondiale de Covid-19 a débuté et a rapidement atteint l'Amérique du Sud. Les premiers cas ont été recensés en Guyane en mars 2020 [8]. La possibilité d'observer des co-infections est élevée dans cette zone où circulent de nombreux agents infectieux [6]. En effet, en juillet 2020, la Guyane connaît sa première vague de Covid-19 ainsi qu'une épidémie de dengue, principalement due au sérotype DENV2 [10,19]. Sur le Haut-Maroni, il y a également régulièrement des cas sporadiques de paludisme, principalement à *Plasmodium vivax* [20]. Par ailleurs il y a toujours beaucoup de cas de leptospirose, qui participent à accroître le nombre de diagnostics différentiels. Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté une co-infection par le VFJ et le SARS-CoV2 d'évolution fatale.

## Cas clinique

Le patient était un Amérindien de 14 ans né en Guyane [16]. Il vivait à Kayodé, village forestier du Haut-Maroni, en pays amérindien Wayana, à environ une heure et demie de pirogue de Maripasoula, ville la plus proche accessible par avion depuis Cayenne (Fig. 1). La famille, amérindienne teko, s'était installée dans le village quelques années plus tôt, arrivant de Camopi [6] (Fig. 1). Il présentait comme principal antécédent un retard de développement psychomoteur attribué à un syndrome d'alcoolisation fœtale. Il passait la majeure partie de son temps chez lui dans une maison en lisière de forêt, autonome dans la vie quotidienne, mais pas assez pour aller à l'école. Il n'avait pas de suivi médical régulier. Le 10 juillet, le patient a présenté de la fièvre, une rhinite, des céphalées, une toux, une asthénie et une anorexie, sans consulter de médecin. Le 6<sup>e</sup> jour, devant un état de prostration, ses parents

1. Source: International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV <https://ictv.global/>

## Introduction

Yellow fever virus (YFV), recently renamed *Orthoflavivirus flavi*, is an arbovirus of the Flaviviridae family and the *Orthoflavivirus* genus<sup>1</sup> [3]. It is an endemic arbovirose, the most serious circulating in Latin America. In 2016-2018, an epidemic occurred in Brazil, affecting areas previously free of the disease [15]. In the Guiana Shield, which includes the Venezuelan state of Bolivar, Guyana, Surinam, French Guiana and the Brazilian state of Amapá, only nine cases were reported between 1990 and 2022 [22]. In December 2019, the global Covid-19 pandemic began and quickly reached South America. The first cases were reported in French Guiana in March 2020 [8]. The possibility of co-infection is high in this zone, where numerous infectious agents circulate [6]. Indeed, in July 2020, French Guiana experienced its first wave of Covid-19 as well as an epidemic of dengue fever, mainly due to serotype DENV2 [10]. Sporadic cases of malaria, mainly *Plasmodium vivax*, also occur regular on the Haut-Maroni [20]. In addition, leptospirosis remains prevalent, increasing the number of differential diagnoses. We report the case of a patient with fatal co-infection with YFV and SARS-CoV2.

## Clinical case

The patient was a 14-year-old Amerindian boy born in French Guiana [16]. He lived in Kayodé, a forested village on the Haut-Maroni in Wayana Amerindian country, about an hour and a half by pirogue from Maripasoula, the nearest town accessible by air from Cayenne (Fig. 1). The family, Teko Amerindians, had settled in the village a few years earlier, coming from Camopi [6] (Fig. 1). His main antecedent was delayed psychomotor development attributed to fetal alcohol syndrome. He spent most of his time at home in a house at the edge of the forest, independent in daily life, but not enough to attend school. He had no regular medical follow-up.

On July 10, the patient presented fever, rhinitis, headache, cough, asthenia and anorexia, without consulting a doctor. On the 6th day, faced with a state of prostration, his parents took him to the nearest screening, prevention and care

1. Source: International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV <https://ictv.global/>



Source: Santé publique France. Centres délocalisés de prévention et de soins : une approche pour les territoires isolés de Guyane

Figure 1 : Structures de soins en Guyane

Figure 1: Health structure in French Guiana

l'ont emmené au centre de dépistage, de prévention et de soins (CDPS) le plus proche, à Talhuen, à une demi-heure de pirogue de Kayodé (Fig. 1). Un état de coma fébrile a été constaté avec un score de Glasgow à 7/15, accompagné d'un syndrome méningé, la présence d'un signe de Babinski bilatéral et une hémiparésie droite. Il a présenté par la suite deux crises d'épilepsie. L'évacuation médicale hélicoptérée vers le service de réanimation au Centre hospitalier de Cayenne (CHC) n'a été possible que le lendemain.

À l'arrivée en réanimation, le patient a présenté une polypnée à 35 cycles/min, une saturation à 100 % sous 9L/min d'oxygène et une douleur de l'hypochondre droit. Il a été intubé, ventilé et traité par ceftriaxone 1 g/ jour dans l'hypothèse d'un sepsis grave et /ou d'une leptospirose et dexaméthasone 10 mg IV pour la Covid une fois par jour dès son arrivée (J7).

center in Talhuen, half an hour by pirogue from Kayodé (Fig. 1). He was in a febrile coma with a Glasgow score of 7/15, accompanied by meningeal syndrome, bilateral Babinski sign and right hemiparesis. He subsequently had two epileptic seizures. Medical evacuation by helicopter to the intensive care unit (ICU) of the Centre hospitalier de Cayenne (CHC) was not possible until the following day.

On arrival to the ICU, the patient presented with polypnoea at 35 cycles/min, 100% saturation on oxygen with 9L/min and right hypochondrium pain. He was intubated, ventilated and treated with ceftriaxone 1g/day in the hypothesis of severe sepsis and/or leptospirosis and dexamethasone 10 mg IV for Covid once daily on arrival (D7).

Tous les résultats biologiques à l'arrivée figurent dans le Tableau I. L'analyse des gaz du sang réalisés sous ventilation mécanique avec Fi à 40 % retrouvait une acidose métabolique d'origine lactique. Un tableau d'hépatite fulminante avec TP < 10 %, ALAT et ASAT supérieures au seuil maximal, et une insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 à diurèse conservée était observé.

Les explorations microbiologiques sont rapportées dans le Tableau II. La détection de l'antigène NS1 était positive pour le DENV, mais la confirmation par PCR était négative, suggérant un faux positif de l'AgNS1 lié à une réaction croisée entre *Orthoflavivirus*. Un sérum prélevé à J7 du début des symptômes s'est révélé fortement positif en PCR FJ avec la technique RT-qPCR de Weidmann *et al.* [24] et négatif en sérologie FJ (méthode Elisa) : absence de détection d'IgG ni d'IgM contre le virus de la FJ dans le sang à J7 du début des symptômes. L'écouvillon nasopharyngé était positif pour le SARS-CoV2 en PCR.

Le scanner cérébral a montré un effacement des citernes de la base au niveau du trou occipital. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste a retrouvé une hypoventilation distale des deux pyramides basales réalisant des comblements alvéolaires, et un épanchement péritonéal et rétropéritonéal diffus de moyenne abondance. Il n'a pas montré de signe évocateur d'infection pulmonaire à SARS-CoV2.

Rapidement après l'admission on constate l'aggravation de la défaillance multiviscérale, avec une défaillance hémodynamique nécessitant de la noradrénaline jusqu'à 20 mg/h, une défaillance neurologique avec un coma, des crises d'épilepsie et un myosis serré bilatéral évoluant progressivement vers une mydriase bilatérale, une défaillance respiratoire avec augmentation progressive des besoins en oxygène sous ventilation mécanique (Fi 100 %) et enfin une défaillance rénale score KDIGO 3 (Kidney Disease/Improving Global Outcomes) et hépatique. L'épuration extra-rénale a été initiée avec une mauvaise tolérance hémodynamique. Une évacuation médicale vers un centre de transplantation hépatique en France métropolitaine a été envisagée, mais refusée en raison de l'instabilité hémodynamique du patient, non compatible avec un transport en avion de plusieurs heures, et de sa contagiosité par le SARS-CoV2 dans l'avion de ligne qui réalise les évacuations vers l'hexagone. L'adolescent est décédé au 9<sup>e</sup> jour de l'apparition des premiers symptômes (2<sup>e</sup> jour d'hospitalisation en réanimation).

L'enquête menée à l'issue de l'hospitalisation a

All biological results on arrival are shown in Table I. Blood gas analysis under mechanical ventilation with Fi at 40% showed metabolic acidosis of lactic origin. Fulminant hepatitis with PT < 10%, ALAT and ASAT above the maximum threshold, and acute renal failure KDIGO 3 with preserved diuresis was observed.

Microbiologic studies are reported in Table II. NS1 antigen detection was positive for DENV, but PCR confirmation was negative, suggesting a false positive for AgNS1 related to cross-reactivity between orthoflaviviruses. A serum collected at D7 of symptom onset was highly positive for YF PCR using the RT-qPCR technique of Weidmann *et al.* [24] and negative for YF serology (Elisa method): neither IgG nor IgM against YF virus was detected in the blood at D7 of symptom onset. The nasopharyngeal swab was PCR positive for SARS-CoV2.

Cerebral CT scan showed effacement of the basal cisterns at the level of the foramen magnum. A thoraco-abdomino-pelvic scan with contrast agent showed distal hypoventilation of the two basal pyramids, with alveolar filling, and a diffuse, moderately abundant peritoneal and retroperitoneal effusion. He did not have any signs suggestive of SARS-CoV2 pulmonary infection.

Multivisceral failure rapidly worsened after admission, with hemodynamic failure requiring norepinephrine up to 20 mg/h, neurological failure with coma, seizures, and bilateral tight miosis progressing to bilateral mydriasis, respiratory failure with progressive increase in oxygen requirements on mechanical ventilation (Fi 100%), and finally renal failure with KDIGO 3 (Kidney Disease/Improving Global Outcomes) and hepatic failure. Extra-renal dialysis was initiated due to poor hemodynamic tolerance. Medical evacuation to a liver transplant center in mainland France was considered, but was denied due to the patient's hemodynamic instability, which was incompatible with several hours of air transport, and his contagiousness with SARS-CoV2 in the passenger aircraft used for evacuation. The teenager died on the 9th day after the onset of symptoms (2nd day in intensive care).

Investigation after hospitalization revealed that the patient had received a first dose of yellow fever vaccine in Camopi before the age of 2, but had not received the booster vaccine usually recommended for six-year-olds in French Guiana. In the absence of anti-YFV IgG detection and neutralizing antibody testing, it is difficult to know whether the patient was unprotected against YFV or still

**Tableau I : Caractéristiques biologiques du patient à l'admission en réanimation au CHC**  
**Table I: Biological characteristics of the patient at admission to the CHC intensive care unit**

Variable / Variable	Norme / Standard	Résultat / Result
pH* / pH*	7,37-7,43	7,17
Pa (mmHg)* / Pa (mmHg)*	75-100	81
pC (mmHg)* / pC (mmHg)*	35-45	44
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)* / HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)*	22-29	19
Lactates (mmol/l) / Lactate (mmol/L)	0,3-0,8	8,2
TP (%) / PT (%)	>70	<10
TCA / aPTT	0,6-1,2	>6
ALAT (UI/l) / ALAT (IU/L)	<41	>7 000
ASAT (UI/l) / ASAT (IU/L)	<40	>7 000
Bilirubine totale/conjuguée (µmol/l) / Total/conjugated bilirubin (µmol/L)	<17 / 5	101,5 / 57,5
GGT (UI/l) / GGT (IU/L)	<60	53
PAL (UI/l) / ALP (IU/L)	<390	509
Hémoglobine (g/dl) / Hemoglobin (g/dL)	12,1-16,6	13,8
Plaquettes (G/l) / Platelets (G/L)	166-375	172
Leucocytes (G/l) / Leukocytes (G/L)	3,75-13	12,8
CRP (mg/l) / CRP (mg/L)	<5	63
Urée (mmol/l) / Urea (mmol/L)	2,8-8,1	12,6
Créatinine (µmol/l) / Creatinine (µmol/L)	40-68	326
Potassium (mmol/l) / Potassium (µmol/L)	3,5-5, 1	6
Sodium (mmol/l) / Sodium (mmol/L)	136-145	118
CPK (IU/l) / CPK (IU/L)	<195	3560
D-dimères (ng/ml) / D-dimers (ng/mL)	<0,5	94 926
Fibrinogène (g/l) / Fibrinogen (g/L)	2,38-4, 98	1,1
Lipase (UI/l) / Lipase (IU/L)	13-60	982

\* Gaz du sang réalisé sous ventilation mécanique Fi 40 % / Blood gas under mechanical ventilation Fi 40

Légende: ALAT: alanine aminotransférase; ASAT: aspartate aminotransférase; CPK: créatine phospho kinase; CRP: protéine C réactive; GGT: Gamma GT; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonates; PAL: phosphatases alcalines; Pa: pression artérielle en oxygène PC: pression artérielle en CO<sub>2</sub>; TCA: temps de céphaline activée; TP: taux de prothrombineLegend: ALAT: alanine aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; aPTT: activated partial thrombosis time; ASAT: aspartate aminotransferase; CPK: creatine phospho kinase; CRP: C-reactive protein; GGT:Gamma-GT; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonates; Pa: blood pressure in oxygen PC: blood pressure in C; PT: Prothrombin Levels

Cas fatal de co-infection par le virus de la fièvre jaune et le SARS-CoV2 pendant la pandémie de Covid-19 de 2020 en Guyane  
 Fatal case of co-infection with yellow fever virus and SARS-CoV2 during the 2020 Covid-19 pandemic in French Guiana

**Tableau II : Examens microbiologiques réalisés à l'admission au CHC**  
**Table II: Microbiological examinations carried out on admission in he CHC**

Agent infectieux / Infectious agent	Diagnostic direct / Direct diagnosis	Sérologie / Serology
VIH / HIV	Ag P24 nég / P24 Ag neg	
VHA / HAV		IgM nég - IgG pos / IgM neg - IgG pos
VHB / HBV	Ag HBs nég / HBs Ag neg	Ac anti HBs nég / Anti HBs Ab neg
VHC / HCV		IgG nég / IgG neg
VHD / HDV		IgM nég / IgM neg
VHE / HEV		IgM nég / IgM neg
HHV8 / HHV8	CV ADN < 2 000 copies/ml / CV DNA < 2 000 copies/ml	
HHV6 / HHV6		IgG nég / IgG neg
CMV / CMV		IgM nég / IgG nég / IgM neg - IgG neg
EBV / EBV		IgM VCA nég - IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA pos / VCA IgM nég - anti-VCA IgG and anti-EBNA IgG: Pos
Leptospirose / Leptospirosis	PCR nég sang et urines / Blood and urine PCR neg	IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
Rubéole / Rubella		IgM nég / IgM neg
HTLV / PTLVs		IgG nég / IgG neg
Dengue / Dengue fever	Ag NS1 pos PCR nég / NS1 Ag pos PCR neg	IgM nég / IgM neg
<i>S. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	Antigène urinaire nég / Urinary antigen neg	
<i>Legionella pneumophila</i> / <i>Legionella pneumophila</i>	Antigène urinaire nég / Urinary antigen neg	
SARS-CoV-2 / SARS-CoV-2	PCR pos / PCR pos	
Rickettsioses / Rickettsiosis		IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
HSV1 / HSV1		IgM nég - IgG pos / IgM neg - IgG pos
HSV2 / HSV2		IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
VZV / VZV		IgM nég - IgG pos / IgM neg - IgG pos
Coxsackie / Coxsackievirus		IgM nég / IgM neg
Oreillons / Mumps		IgM nég / IgM neg
PV B19 / PV B19		IgM nég / IgM neg
Rougeole / Measles		IgM nég / IgM neg
Paludisme / Malaria	Frottis et goutte épaisse : nég / Smear and thick drop: neg	
Chagas / Malaria		IgM nég / IgM neg
Toxoplasmose / Malaria	PCR nég / PCR neg	IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
<i>C. pneumoniae</i> / <i>C. pneumoniae</i>		IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
<i>M. pneumoniae</i> / <i>M. pneumoniae</i>		IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
Fièvre Jaune / Yellow fever	PCR pos / PCR pos	IgM nég - IgG nég / IgM neg - IgG neg
Tonate / Tonate		IgM nég / IgM neg

Mayaro / Mayaro		IgM nég / IgM neg
Chikungunya / Chikungunya		IgM nég / IgM neg
Hémocultures / Blood cultures	Culture négative / Negative culture	
LCR / CSF	Culture négative / Negative culture	
ECBU / CBEU	Culture négative / Negative culture	

Légende: Ac: anticorps; Ag: antigène; CMV: cytomégalovirus; EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen; EBV: Epstein Barr virus; ECBU: examen cyto bactériologique des urines; HBc: core du virus de l'hépatite B; HBs: surface du virus de l'hépatite B; HHV6: virus herpétique humain 6; HHV8: virus herpétique humain 8; HSV1: virus Herpès simplex de type 1; HSV2: virus Herpès simplex de type 2; HTLV: virus T-lymphotrope humain; LCR: liquide céphalo rachidien; Nég: négatif; Pos: positif; PV B19: Parvovirus B19; SARS-CoV-2: coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; VCA: Viral Capsid Antigen; VHA: virus de l'hépatite A; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; VHD: virus de l'hépatite D; VHE: virus de l'hépatite E; VIH: Virus d'immunodéficience humaine; VZV: varicella zona virus

Legend: Ag: antigen; CBEU: cytobacteriological examination of urine; CMV: Cytomegalovirus; CSF: cerebrospinal fluid; EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen; EBV: Epstein Barr virus; CBEU: Cytobacteriological examination of urine; HBc: hepatitis B virus core; HBs: surface of the hepatitis B virus; HHV6: Human Herpes Virus 6; HHV8: Human Herpes Virus 6; HSV1: herpes simplex virus 1; HSV2: herpes simplex virus 2; HTLV: Human T-lymphotropic virus; CSF: cerebrospinal fluid; mL: mm; Neg: negative; Pos: positive; PV B19: Parvovirus B19; VCA: Viral Capsid Antigen; HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HDV: hepatitis D virus; HEV: hepatitis E virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; VZV: varicella zoster virus

révélé que le patient a reçu une première dose de vaccin contre la FJ avant l'âge de deux ans à Camopi, mais qu'il n'a pas reçu le rappel habituellement recommandé à partir de six ans en Guyane. En raison de l'absence de détection d'IgG anti-VFJ, et en l'absence de réalisation d'une recherche d'anticorps neutralisants, il est difficile de savoir si le patient n'était pas protégé contre le VFJ ou s'il disposait encore d'anticorps neutralisants à titre théoriquement protecteur (échec vaccinal vrai).

had neutralizing antibodies at a sufficient level for theoretical protection (true vaccine failure).

## Discussion

À notre connaissance, il s'agit du premier cas de co-infection SARS CoV2-VFJ rapporté dans la littérature. Les co-infections avec le SARS-CoV2 les plus fréquentes chez les patients hospitalisés concernent les bactéries pour 7% [11]; seulement 3% concernent des virus, principalement le VRS et la grippe A [21]. Dans les zones tropicales, des co-infections ont déjà été décrites avec un autre *Orthoflavivirus*, le DENV (virus de la dengue) comme cela avait été rapporté à Mayotte et à la Réunion au début de l'épidémie de dengue DENV1 en mars 2020 [7,23]. Une co-infection fièvre jaune et virus de l'encéphalite japonaise a également été rapportée en Angola en mars 2016 [18].

Il est difficile de savoir si la co-infection par le SARS-CoV2 a aggravé le tableau clinique de la FJ, cette dernière étant habituellement suffisamment sévère pour l'expliquer. En outre, c'est l'atteinte respiratoire qui fait la gravité de la Covid-19 et dans le cas de ce patient, le scanner n'a pas

## Discussion

To our knowledge, this is the first case of SARS-CoV2-YF co-infection reported in the literature. The most common co-infections with SARS-CoV2 in hospitalized patients are bacterial (7% [11]); only 3% are viral, mainly RSV and influenza A [21]. In tropical areas, co-infections with another orthoflavivirus, DENV (dengue virus) have been described, as reported in Mayotte and Réunion at the beginning of the DENV1 epidemic in March 2020 [7,23]. Co-infection with yellow fever and Japanese encephalitis virus was also reported in Angola in March 2016 [17].

It is unclear whether co-infection with SARS-CoV2 aggravated the clinical picture of YF, as the latter is usually severe enough to explain it. Furthermore, the severity of Covid-19 is determined by respiratory involvement, and, in the case of this patient, despite clinical respiratory failure, the CT scan did not show the lesions usually associated with severe pulmonary forms. In addition, the health situation associated with

retrouvé les lésions habituellement associées aux formes pulmonaires graves, malgré une défaillance respiratoire clinique.

Par ailleurs, la situation sanitaire liée à la pandémie de Covid-19 a probablement contribué à la difficulté de la prise en charge médicale [14]. Deux éléments ont empêché l'évacuation sanitaire vers un centre spécialisé en France hexagonale pour une transplantation hépatique: tout d'abord, l'état clinique du patient s'est dégradé trop rapidement pour qu'un transfert aussi long par avion soit possible; ensuite, la positivité de ses échantillons respiratoires au SARS-CoV2, qui contre-indiquait à l'époque la possibilité d'un transfert par un avion de ligne en raison du risque de contamination des autres passagers. La transplantation hépatique, qui n'aurait été possible qu'en métropole, ne permet pas toujours de sauver les patients. En 2020, un patient transporté en urgence en France hexagonale pour transplantation hépatique sur hépatite fulminante liée à une fièvre jaune est décédé en post-opératoire [16]. Au cours de l'épidémie brésilienne de 2018, un total de sept patients avaient pu bénéficier d'une transplantation hépatique parmi lesquels seulement trois avaient survécu [5].

En outre, d'autres éléments que la Covid-19 ont pu contribuer à cette difficulté de prise en charge: les conditions socio-économiques précaires, l'absence de scolarisation, le retard de recours aux soins, la mise sous corticoïdes devant une gravité initiale attribuée à la Covid, le handicap du patient et enfin l'isolement sanitaire des habitants de Kayodé.

Concernant l'état vaccinal du patient, la recherche des anticorps neutralisants de la fièvre jaune par une technique de neutralisation (type PRNT80 ou 90) n'a pas été réalisée, ne permettant pas de conclure si cette absence d'IgG anti-fièvre jaune était liée à un échec vaccinal ou à une non-persistence à long terme des anticorps antiamarils. Mais la priorisation du prélèvement s'est portée sur l'isolement viral dans ce contexte de suspicion clinique de fièvre jaune aiguë.

Une enquête épidémiologique a été menée un mois plus tard, avec vérification et correction du statut vaccinal de l'ensemble de la population locale de Kayodé (Clara Pichard, Céline Michaud, Lise Dudognon et Mélanie Gaillet, données non publiées). Les statuts vaccinaux de 287 résidents du village de Kayodé, parmi lesquels 102 enfants de moins de 14 ans, ont pu être évalués: 4 (1,4%) étaient en retard pour la 1<sup>re</sup> dose de vaccin fièvre jaune, 36 (12,5%) pour la deuxième dose et 247

the Covid-19 pandemic probably contributed to the difficulty of medical management [14]. Two factors prevented medical evacuation to a specialized center in mainland France for liver transplantation: first, the patient's clinical condition deteriorated too rapidly for such a long transfer by air; second, his respiratory samples were positive for SARS-CoV2, which at the time contraindicated the possibility of air transfer due to the risk of contamination of other passengers. Liver transplantation, which would have been available only in mainland France, does not always save patients. In 2020, a patient transported to mainland France for liver transplantation for fulminant hepatitis associated with yellow fever died postoperatively [16]. During the 2018 epidemic in Brazil, a total of seven patients received liver transplants, only three of whom survived [5]. In addition to Covid-19, other factors may have contributed to the difficulty in managing the medical care: precarious socioeconomic conditions, lack of education, delayed access to care, the initial severity of the patient's condition attributed to Covid, the need to take corticosteroids, the patient's disability and, last but not least, the health isolation of the people of Kayodé.

With regard to the patient's vaccination status, the yellow fever neutralizing antibody test (PRNT80 or 90 type) was not performed, making it impossible to conclude whether the absence of yellow fever IgG was related to vaccine failure or long-term non-persistence of yellow fever antibodies. However, in this context of clinical suspicion of acute yellow fever, priority was given to virus isolation.

One month later, an epidemiological survey was conducted to verify and correct the vaccination status of the entire local population of Kayodé (Clara Pichard, Céline Michaud, Lise Dudognon and Mélanie Gaillet, unpublished data). The vaccination status of 287 inhabitants of the village of Kayodé, including 102 children under 14 years of age, was assessed: 4 (1.4%) were overdue for the 1st dose of yellow fever vaccine, 36 (12.5%) for the second dose, and 247 people (86.1% of the village population) were up to date with their yellow fever vaccination. Vector control measures were quickly implemented in the village by the Vector Control Department of French Guiana: removal of standing water from homes and surrounding areas (gutters, vases, used tires, plant pot saucers, and any other containers that may contain standing water); drainage of water from tarps; regular mowing of gardens.



personnes étaient à jour de leur vaccination fièvre jaune soit 86,1 % de la population du village. Des mesures de lutte antivectorielle ont été rapidement mises en place dans le village par le service de Lutte antivectorielle de la Collectivité territoriale de Guyane : suppression des eaux stagnantes au domicile et dans les alentours (gouttières, vases, pneus usagés, soucoupes de pots à plantes, tout autre récipient pouvant contenir de l'eau stagnante) ; évacuation de l'eau des bâches ; tontes régulières des jardins.

En Guyane, la couverture vaccinale contre le VFJ était estimée à 95 % en 2017, avec des chiffres un peu moins élevés le long du fleuve Maroni : 62,3 % à Grand-Santi, 76,9 % à Saint Laurent du Maroni et 78,3 % à Papaïchton [9]. Deux doses de vaccins contre la FJ sont recommandées dans l'enfance, l'une entre 9 mois et 2 ans et la seconde entre 6 et 12 ans [13]. Cette recommandation n'est cependant pas homogène sur toute la région amazonienne : elle n'est pas appliquée dans certains pays comme le Venezuela où une seule dose de vaccin dès l'âge de neuf mois suffit [21], alors qu'une recommandation équivalente existe au Brésil, qui a introduit une dose de rappel à 4 ans en 2020 [12]. Ce cas suggère que cette dose de rappel vaccinal anti-amariil devrait être administrée systématiquement. C'est ce que confirme une méta-analyse publiée en janvier 2024 dans le *Lancet Global Health* : ces populations de moins de deux ans, vivant en zone d'endémie, sont plus à risque [17]. Chez l'adulte aussi il convient d'être prudent en affirmant qu'une seule injection de vaccin contre le VFJ est suffisante pour la vie [2]. L'impact de la pandémie de Covid-19 a pu être important sur la couverture vaccinale des patients, en particulier sur les rappels de vaccins dans la population générale et pédiatrique. Un retard de 6 à 8 mois à l'issue de l'épidémie de Covid, lié à la réorganisation nécessaire des soins a été mis en évidence à Kayodé en août 2020, concernant la deuxième dose de vaccination contre le VFJ par le service de Protection maternelle et infantile [1]. Par ailleurs, la Guyane a connu à compter de 2021 une vague massive d'hésitation vaccinale liée à la vaccination anti-Covid-19 [4], qui s'est progressivement étendue à d'autres vaccins, ce qui risque de compliquer les futures campagnes de vaccination. Nous craignons que des retards similaires se soient produits dans d'autres pays d'Amérique du Sud, ce qui pourrait favoriser l'apparition de nouvelles épidémies de FJ.

In French Guiana, YF vaccination coverage was estimated at 95% in 2017, with slightly lower figures along the Maroni River: 62.3% in Grand-Santi, 76.9% in Saint Laurent du Maroni and 78.3% in Papaïchton [9]. Two doses of YF vaccine are recommended in childhood, one between 9 months and 2 years of age and the second between 6 and 12 years of age [13]. However, this recommendation is not uniform throughout the Amazon region: it is not applied in some countries, such as Venezuela, where a single dose of vaccine at 9 months of age is sufficient [21], whereas an equivalent recommendation exists in Brazil, which introduced a booster dose at 4 years of age in 2020 [12]. This case suggests that this yellow fever booster dose should be administered systematically. This is confirmed by a meta-analysis published in *Lancet Global Health* in January 2024: these populations under 2 years of age living in endemic areas are at higher risk [17]. Even in adults, we must be cautious in claiming that a single injection of YF vaccine is sufficient for life [2].

The impact of the Covid-19 pandemic may have been significant on the vaccination coverage of patients, particularly on booster doses in the general and pediatric populations. A delay of 6 to 8 months at the end of the Covid epidemic, related to the necessary reorganization of care, was highlighted in Kayodé in August 2020, for the second dose of YF vaccination by the Maternal and Child Protection Service [1]. In addition, French Guiana experienced a massive wave of vaccine hesitancy in 2021 related to Covid-19 vaccination [4], which gradually spread to other vaccines, potentially complicating future vaccination campaigns. We fear that similar delays have occurred in other South American countries, which could facilitate the emergence of new YF epidemics.

## Conclusion

Nous avons rapporté un cas exceptionnel de co-infection VFJ - SARS-CoV2, dont l'issue a été fatale. Le tableau clinique était principalement celui d'une hépatite fulminante, probablement liée au VFJ, avec une atteinte respiratoire clinique sévère, sans image radiologique évocatrice d'infection à SARS-CoV2. La co-infection par la Covid-19 a limité la possibilité de transfert du patient vers un centre de transplantation hépatique, déjà compromis par l'aggravation rapide de son état clinique. Ce cas a été l'occasion de mettre en évidence les couvertures vaccinales insuffisantes dans les territoires isolés en Guyane. Les programmes vaccinaux ont été renforcés par la suite. L'hésitation vaccinale globale, qui a suivi celle contre la Covid-19, risque d'avoir un retentissement sur la couverture des autres vaccins recommandés.

## Financement

Ce travail n'a bénéficié d'aucune source de financement.

## Consentement du patient

Le patient n'a pas manifesté d'opposition de son vivant à l'utilisation de ses données à des fins de recherche.

## Contribution des auteurs

La rédaction du cas a été réalisée par l'auteur principal, aidé du dernier auteur. Tous les coauteurs ont émis des suggestions pertinentes pour l'aide à la rédaction de ce cas, et ce de manière égale.

## Déclaration d'intérêt

Les auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt.

## Conclusion

We report an exceptional case of YF-SARS-CoV2 co-infection, with a fatal outcome. The clinical picture was predominantly a fulminant hepatitis, probably related to YF, with severe clinical respiratory involvement, without radiological findings suggestive of SARS-CoV2 infection. Co-infection with Covid-19 limited the possibility of transferring the patient to a liver transplant center, already compromised by the rapid deterioration of his clinical condition. This case highlighted the lack of efficient vaccination coverage in isolated areas of French Guiana. Vaccination programs were subsequently intensified. The global vaccine hesitancy that followed the Covid-19 case is likely to affect coverage of other recommended vaccines.

## Funding

No funding was provided for this work.

## Patient's consent

The patient has not objected to the use of his data for research purposes during his lifetime.

## Authors' contributions

The case was written by the lead author with the assistance of the last author. All co-authors made relevant suggestions to help write the case and contributed equally.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests.

**Autrices et auteurs / Authors**

Caroline THOMAS\* (1,2,3), Clara PICHARD (4, clara.pichard@live.fr), Dominique ROUSSET (5, drousset@pasteur-cayenne.fr), Magalie DEMAR (1, magalie.demar@ch-cayenne.fr), Félix DJOSSOU (2, felix.djossou@ch-cayenne.fr), Alice SANNA (6,7, alice.sanna@ch-cayenne.fr), Lise DUDOGNON (4, Mathieu NACHER (7, mathieu.nacher@ch-cayenne.fr), Jean-Marc PUJO (8, jean.pujo@ch-cayenne.fr), Céline MICHAUD (9, celine.michaud@ch-cayenne.fr), Mélanie GAILLET (4,9, melanie.gaillet@ch-cayenne.fr), Hatem KALLEL (10, hatem.kallel@ch-cayenne.fr), Loïc EPELBOIN (2,7, epelboincrh@hotmail.fr)

- Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane. Service de réanimation polyvalente, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Guadeloupe
- Unité des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane
- Service de réanimation polyvalente du CHU de Guadeloupe, Les Abymes, Guadeloupe
- Équipe mobile de santé publique en communes (EMSPEC), Centre hospitalier de Cayenne, Guyane
- Laboratoire de virologie, Centre national de référence (CNR) arbovirus, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane
- Agence régionale de santé de Guyane, Cayenne, Guyane
- Centre d'investigation clinique, Inserm 1424, CH de Cayenne, Guyane
- Service d'accueil des urgences et SAMU, CH de Cayenne, Guyane
- Centres délocalisés de prévention et de soins, CH de Cayenne, Guyane
- Service de médecine intensive réanimation, CH de Cayenne, Guyane

Autrice correspondante : thomascaroline183@gmail.com

**Références / References**

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Disponibilités des produits de santé de type vaccins.
- Caumes E, Oliosi E. Une injection du vaccin contre la fièvre jaune confère-t-elle vraiment une protection pour la vie ? La revue du praticien. 18 mars 2020;70(3):317.
- Chippaux JP, Chippaux A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2018 Aug 25;24:20. doi: 10.1186/s40409-018-0162-y.
- Douine M, Granier S, Brureau K, Breton J, Michaud C, Gaillet M, Agostini C, Ballet M, Nacher M, Valdes A, Abboud P, Adenis A, Djossou F, Epelboin L, Vignier N. Levers and Barriers to Vaccinate against Covid-19 in the Multicultural Context of French Guiana: A Qualitative Cross-Sectional Survey among Health Care Workers. Vaccines (Basel). 2021 Oct 20;9(11):1216. doi: 10.3390/vaccines9111216.
- Duarte-Neto AN, Cunha MDP, Marcilio I, Song ATW, de Martino RB, Ho YL, Pour SZ, Dolhnikoff M, Saldiva PHN, Duarte MIS, Takakura CF, Lima FR, Tanigawa RY, Iglezias SD, Kanamura CT, Dos Santos ABG, Perondi B, Zanotto PMA, D'Albuquerque LAC, Alves VAF. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. Histopathology. 2019 Nov;75(5):638-648. doi: 10.1111/his.13904.
- Epelboin L, Abboud P, Abdelmoumen K, About F, Adenis A, Blaise T, Blaizot R, Bonifay T, Bourne-Watrin M, Boutrou M, Carles G, Carlier PY, Carod JF, Carvalho L, Couppié P, De Toffol B, Delon F, Demar M, Destoop J, Douine M, Droz JP, Elenga N, Enfissi A, Franck YK, Fremery A, Gaillet M, Kallel H, Kpangon AA, Lavergne A, Le Turnier P, Maisonnobe L, Michaud C, Mutricy R, Nacher M, Naldjiman-Kodbaye R, Oberlis M, Odonne G, Osei L, Pujo J, Rabier S, Roman-Laverdure B, Rousseau C, Rousset D, Sabbah N, Sainte-Rose V, Schaub R, Sylla K, Tareau MA, Tertre V, Thorey C, Viallette V, Walter G, Zappa M, Djossou F, Vignier N. Panorama des pathologies infectieuses et non infectieuses de Guyane en 2022. Med Trop Sante Int. 2023 Feb 17;3(1):mtsi.v3i1.2023.308. doi: 10.48327/mtsi.v3i1.2023.308.
- Epelboin L, Blondé R, Nacher M, Combe P, Collet L. Covid-19 and dengue co-infection in a returning traveller. J Travel Med. 2020 Sep 26;27(6):taaa114. doi: 10.1093/jtm/taaa114.

- Epelboin L, Succo T, Michaud C, Oberlis M, Bidaud B, Naudion P, Dudognon L, Fernandes C, Cochet C, Caspar C, Jacoud E, Teissier S, Douine M, Rousset D, Flamand C, Djossou F, Nacher M, Rousseau C, Vignier N, Gaillet M. Covid-19 epidemic in remote areas of the French Amazon, March 2020 to May 2021: Another reality. Rev Soc Bras Med Trop. 2022 Apr 29;55:e02742021. doi: 10.1590/0037-8682-0274-2021.
- Flamand C, Bailly S, Fritzell C, Fernandes Pellerin S, Toure A, Chateau N, Saout M, Linares S, Dubois F, Filleul L, Kazanji M. Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Aug 19;13(8):e0007661. doi: 10.1371/journal.pntd.0007661.
- Gutiérrez LA, Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- Ministério da saúde. Calendario Nacional de Vacinação.
- Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Calendrier vaccinal Français 2021.
- Nacher M, Douine M, Gaillet M, Flamand C, Rousset D, Rousseau C, Mahdaoui C, Carroll S, Valdes A, Passard N, Carles G, Djossou F, Demar M, Epelboin L. Simultaneous dengue and Covid-19 epidemics: Difficult days ahead? PLoS Negl Trop Dis. 2020 Aug 14;14(8):e0008426. doi: 10.1371/journal.pntd.0008426.
- Rezende IM, Sacchetto L, Munhoz de Mello É, Alves PA, Iani FCM, Adelino TÊR, Duarte MM, Cury ALF, Bernardes AFL, Santos TA, Pereira LS, Dutra MRT, Ramalho DB, de Thoisy B, Kroon EG, Trindade GS, Drumond BP. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jun 4;12(6):e0006538. doi: 10.1371/journal.pntd.0006538.
- Sanna A, Andrieu A, Carvalho L, Mayence C, Tabard P, Hachouf M, Cazaux CM, Enfissi A, Rousset D, Kallel H. Yellow fever cases in French Guiana, evidence of an active circulation in the Guiana Shield, 2017 and 2018. Euro Surveill. 2018 Sep;23(36):1800471. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.36.1800471.
- Schnyder JL, de Jong HK, Bache BE, Schaumburg F, Grobusch MP. Long-term immunity following yellow fever vaccination: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2024 Mar;12(3):e445-e456. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00556-9.
- Simon-Lorriere E, Faye O, Prot M, Casademont I, Fall G, Fernandez-Garcia MD, Diagne MM, Kipela JM, Fall IS, Holmes EC, Sakuntabhai A, Sall AA. Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa. N Engl J Med. 2017 Apr 13;376(15):1483-1485. doi: 10.1056/NEJMc1701600
- Santé publique France. Bulletin de santé publique dengue en Guyane. Septembre 2023. [Internet].
- Santé publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 mai 2020, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2020 (à l'attention des professionnels de santé).
- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Esquema de vacunacion niños en Venezuela 2018.
- Thomas C, Michaud C, Gaillet M, Carrión-Nessi FS, Forero-Peña DA, Lacerda MVG, Duchemin J-B, Rodovalho S, Vredens S, Ramos R, Nacher M, Rousseau C, Sanna A, de Waard J, Tardieu L, Lekieffre M, Cossard Y, Djossou F, de Thoisy B, Blanchet D, Rousset D, Kallel H, Pujo J, Epelboin L. Yellow Fever Reemergence Risk in the Guiana Shield: a Comprehensive Review of Cases Between 1990 and 2022. Current Tropical Medicine Reports, 2023, vol. 10, n° 3, p. 138-145.
- Verduyn M, Allou N, Gazaille V, Andre M, Desroche T, Jaffar MC, Traversier N, Levin C, Lagrange-Xelot M, Moiton MP, Hoang S. Co-infection of dengue and COVID-19: A case report. PLoS Negl Trop Dis. 2020 Aug 3;14(8):e0008476. doi: 10.1371/journal.pntd.0008476.
- Weidmann M, Faye O, Faye O, Kranaster R, Marx A, Nunes MR, Vasconcelos PF, Hufert FT, Sall AA. Improved LNA probe-based assay for the detection of African and South American yellow fever virus strains. J Clin Virol. 2010 Jul;48(3):187-92. doi: 10.1016/j.jcv.2010.04.013.