



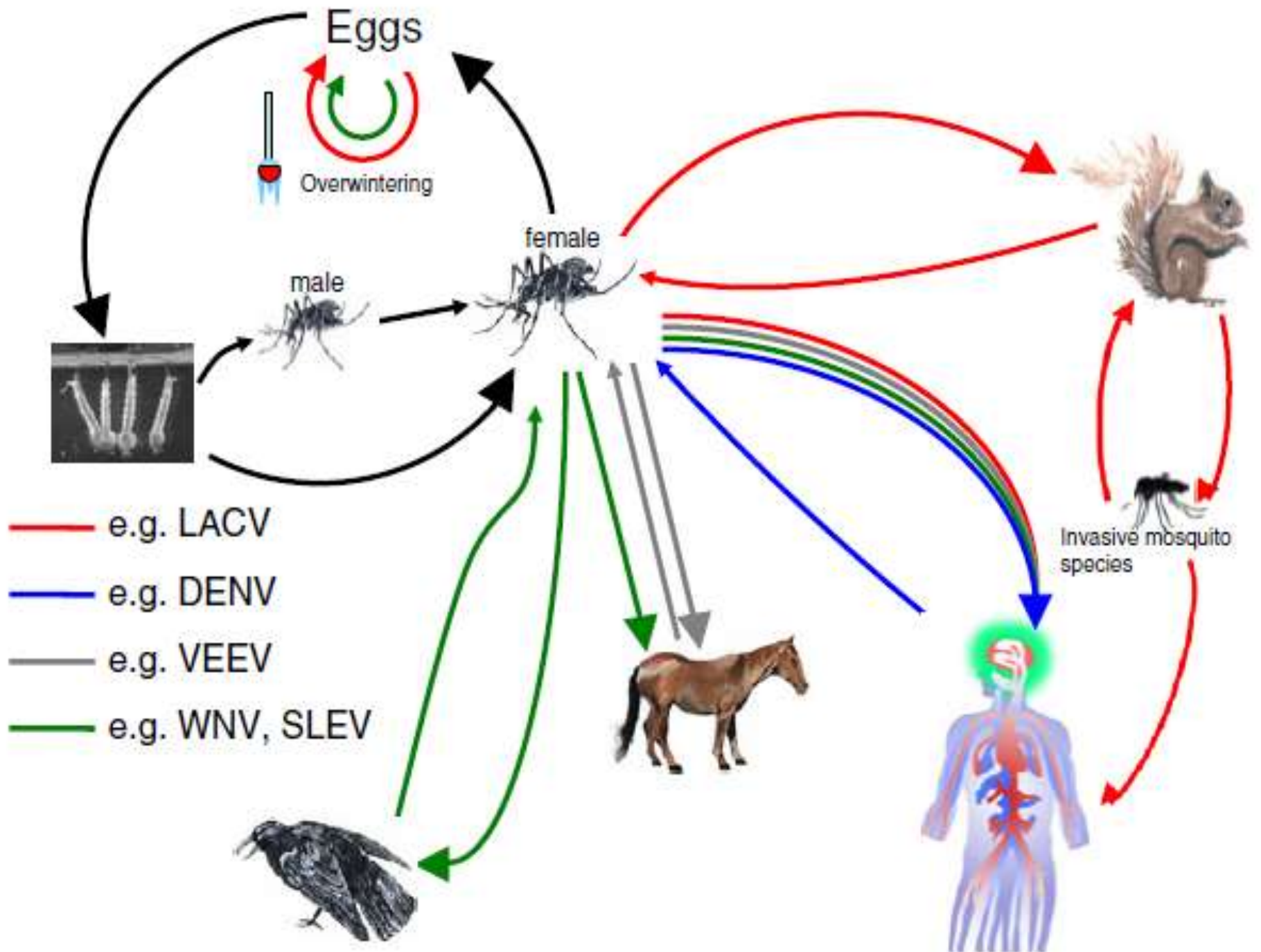
Neuroarboviroses

Stéphane Jauréguiberry
Service des Maladies
Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pitié Salpêtrière
Paris, France

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

UPMC
PARISUNIVERSITAS





Worldwide Distribution of Major Arboviral Encephalitides



EEE: Eastern equine encephalitis
JE: Japanese encephalitis
LAC: LaCrosse encephalitis
MVE: Murray Valley encephalitis
POW: Powassan encephalitis

SLE: St. Louis encephalitis
TBE: Tick-borne encephalitis
WEE: Western equine encephalitis
WN: West Nile encephalitis
VEE: Venezuelan equine encephalitis

Virus Family	Vertebrate Reservoir	Primary Vector	Distribution	References
Hollidge. J Neuroimmune Pharmacol. 2010				
<i>Flaviviridae</i>				
Japanese encephalitis virus	Birds, Pigs	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	SE Asia, Pacific Rim	(van den Hurk et al. 2009)
Murray Valley encephalitis virus	Birds	<i>Culex annulirostris</i>	Australia	(Broom et al. 2002)
St. Louis encephalitis virus	Birds	<i>Culex</i> species	Americas	(Day 2001)
West Nile Virus	Birds	<i>Culex</i> species, <i>Aedes albopictus</i>	North America, Africa, Europe, Asia, Australia	(Kramer et al. 2007)
<i>Bunyaviridae</i>				
California encephalitis virus	Rodents, rabbits	<i>Aedes melanimon</i>	North America	(Griot et al. 1993)
La Crosse virus	Chipmunks, squirrels	<i>Ochleratus triseriatus</i> and <i>A. albopictus</i>	North America	(Borucki et al. 2002)
Rift Valley fever virus	Sheep, cattle	<i>Aedes</i> and <i>Culex</i> species	Africa	(Bird et al. 2009)
Toscana virus	Bats, humans	Phlebotomine flies	Europe	(Dionisio et al. 2003)
<i>Alphaviridae</i>				
Chikungunya virus	Primates, humans	<i>Aedes aegypti</i>	Africa, India, SE Asia	(Cavrini et al. 2009)
Eastern equine encephalitis virus	Birds	<i>C. melanura</i> , <i>Psorophora</i> , <i>Ochlerotatus</i> , and <i>Aedes</i> species	Americas	(Zacks and Paessler 2010)
Venezuelan equine encephalitis virus	Rodents, horses	<i>A. aegypti</i>	Americas	(Zacks and Paessler 2010)
Western equine encephalitis virus	Birds, mammals	<i>Culex tarsalis</i>	North America	(Zacks and Paessler 2010)

Virus Family	Vertebrate Reservoir	Primary Vector	Distribution	References
<i>Flaviviridae</i>				
Japanese encephalitis virus	Birds, Pigs	<i>Culex tritaeniorrhynchus</i>	SE Asia, Pacific Rim	(van den Hurk et al. 2009)
Murray Valley encephalitis virus	Birds	<i>Culex annulirostris</i>	Australia	(Broom et al. 2002)
St. Louis encephalitis virus	Birds	<i>Culex</i> species	Americas	(Day 2001)
West Nile Virus	Birds	<i>Culex</i> species, <i>Aedes albopictus</i>	North America, Africa, Europe, Asia, Australia	(Kramer et al. 2007)
<i>Bunyaviridae</i>				
California encephalitis virus	Rodents, rabbits	<i>Aedes melanimon</i>	North America	(Griot et al. 1993)
La Crosse virus	Chipmunks, squirrels	<i>Ochleratus triseriatus</i> and <i>A. albopictus</i>	North America	(Borucki et al. 2002)
Rift Valley fever virus	Sheep, cattle	<i>Aedes</i> and <i>Culex</i> species	Africa	(Bird et al. 2009)
Toscana virus	Bats, humans	Phlebotomine flies	Europe	(Dionisio et al. 2003)
<i>Alphaviridae</i>				
Chikungunya virus	Primates, humans	<i>Aedes aegypti</i>	Africa, India, SE Asia	(Cavrini et al. 2009)
Eastern equine encephalitis virus	Birds	<i>C. melanura</i> , <i>Psorophora</i> , <i>Ochlerotatus</i> , and <i>Aedes</i> species	Americas	(Zacks and Paessler 2010)
Venezuelan equine encephalitis virus	Rodents, horses	<i>A. aegypti</i>	Americas	(Zacks and Paessler 2010)
Western equine encephalitis virus	Birds, mammals	<i>Culex tarsalis</i>	North America	(Zacks and Paessler 2010)

4 viroses d'importance pour :

1ère arbovirose mondiale :
Dengue

Sa gravité : Encéphalite japonaise

Sa menace : WNV

Sa redécouverte : Chikungunya



Dengue, DHF, DSS

Flavivirus, 4 sérotypes

Transmission : *Aedes aegypti*, *Ae albopictus*

Endémie : 100 pays

Exposition : 2,5 milliards de personnes

Cas : 50 millions/an

Sd algo éruptif, a- ou paucisymptomatique
(15-75%)

DHF, DSS : 500 000, par infection
séquentielle

Décès : 20000 à 30000 / an

2,5% à 20%,

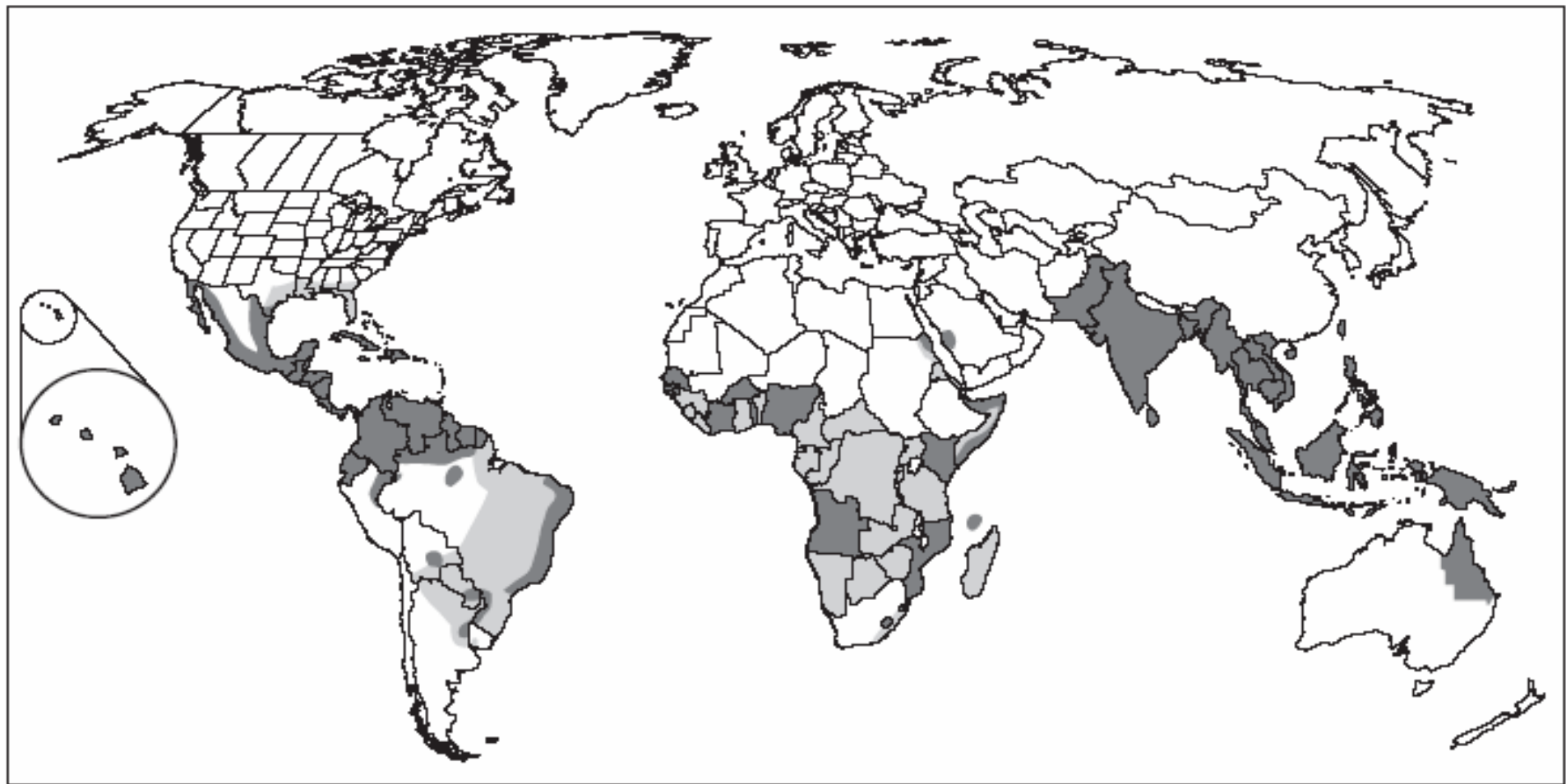
1% si prise en en charge adaptée



OMS. 2009

Distribution mondiale

(*Tropical Infectious Diseases – Second Edition, Elsevier, 2006*)



- ▨ Zones infestées par *Aedes aegypti*
- Zones infestées par *Aedes aegypti* et où circule le virus de la Dengue

Encéphalopathie/ Encéphalite ?

Au cours de DHF/DSS

0.5 à 1.5% → 5%

Pancharoen. Southeast Asian J Trop
Med Public health. 2001

Atteintes diverses :

1. Encéphalopathie fébrile

Crise convulsives, myoclonies

Confusion

Coma

Méningites

2. Déficit moteur pur par myosite ?

3. Myélite transverse

4.

5. ADEM et Sd Guillain Barré

Cam. AJTMH. 2001

Misra. J Neurol Sci. 2006

Gulati. Trop Med Int Health. 2007

Vietnam

Dengue retrouvée dans 4,2 % au cours

Solomon. Lancet. 2000

DEN 3

Plus fréquent

Physiopathologie (1)

Fuite capillaire

Sd hémorragique

Hépatique

Rénale

Hyponatrémie

Anoxie

Hors facteurs confondants et co-infection

Solomon. Lancet. 2000

Lum. AJTMH. 1996

Physiopathologie (2)

Neurotropisme du virus ?

Lésion directe tissulaire : franchissement de la barrière hémato encéphalique

Virus isolé dans le LCR de 5/6 pts

Ag viraux sur biopsies cérébrales

Rôle des macrophages infectés ?

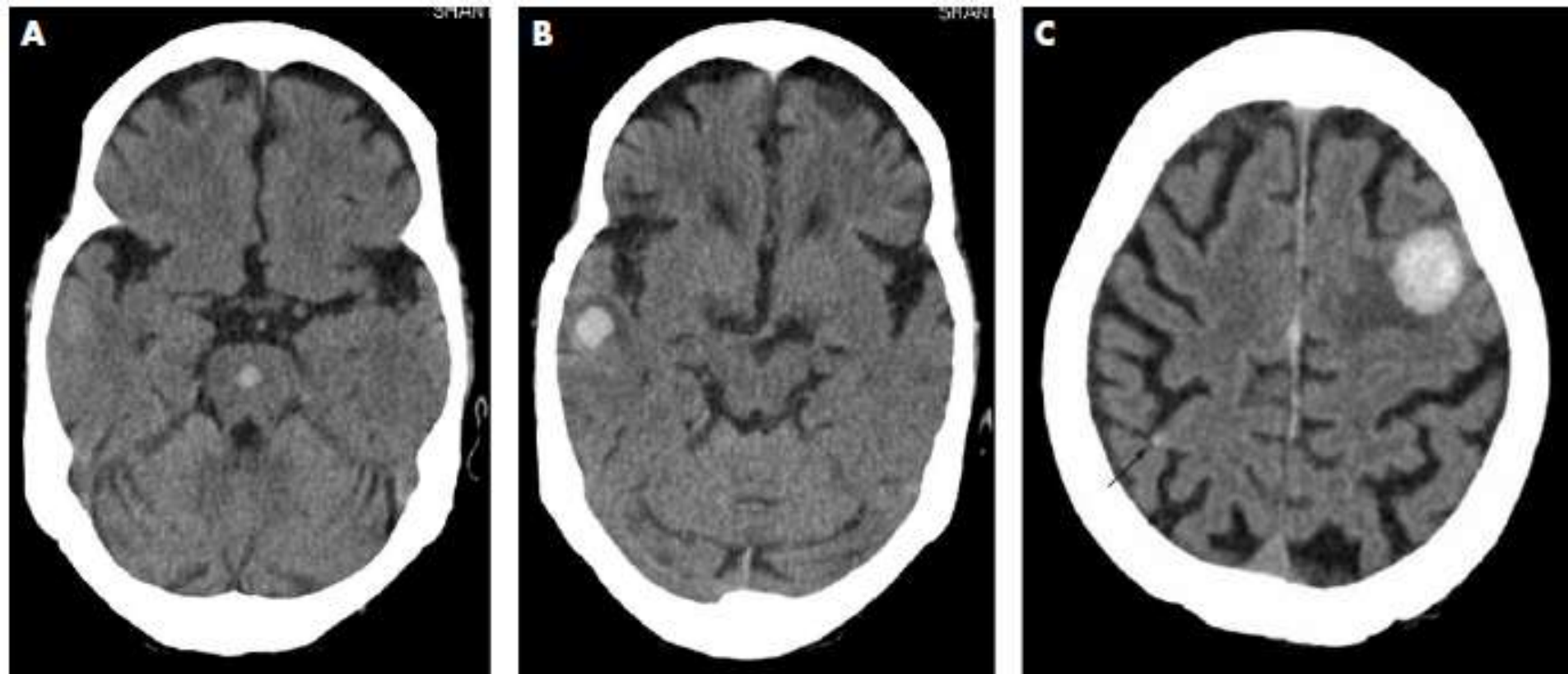
Nécropsie : 150 LCR, 120 biopsies : rt-PCR, NS1, IgM, immunohistochimie, culture virale

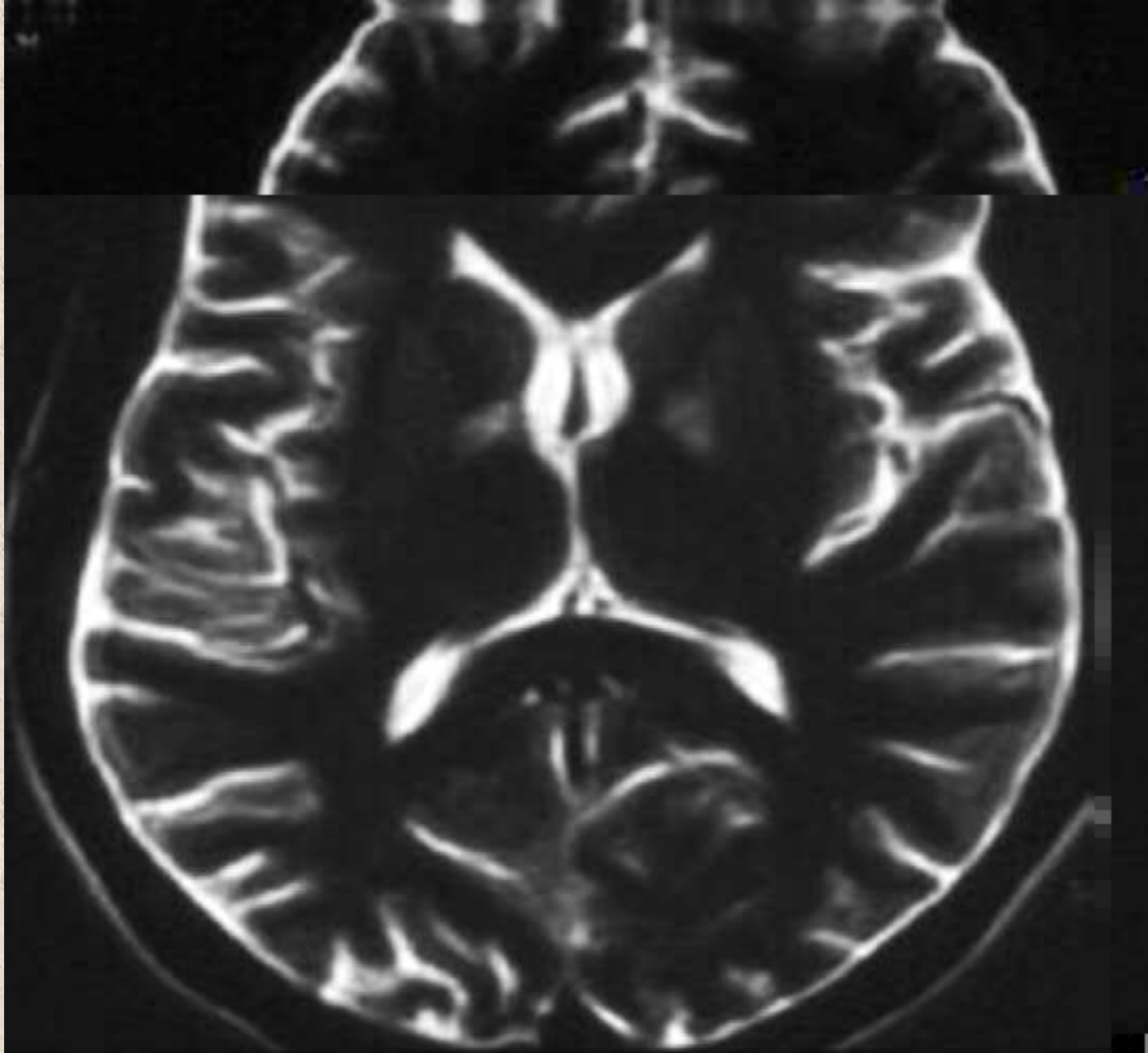
41/84

Lum. AJTMH. 1996

Miasgotovitch. Clin Neuropathol. 1997

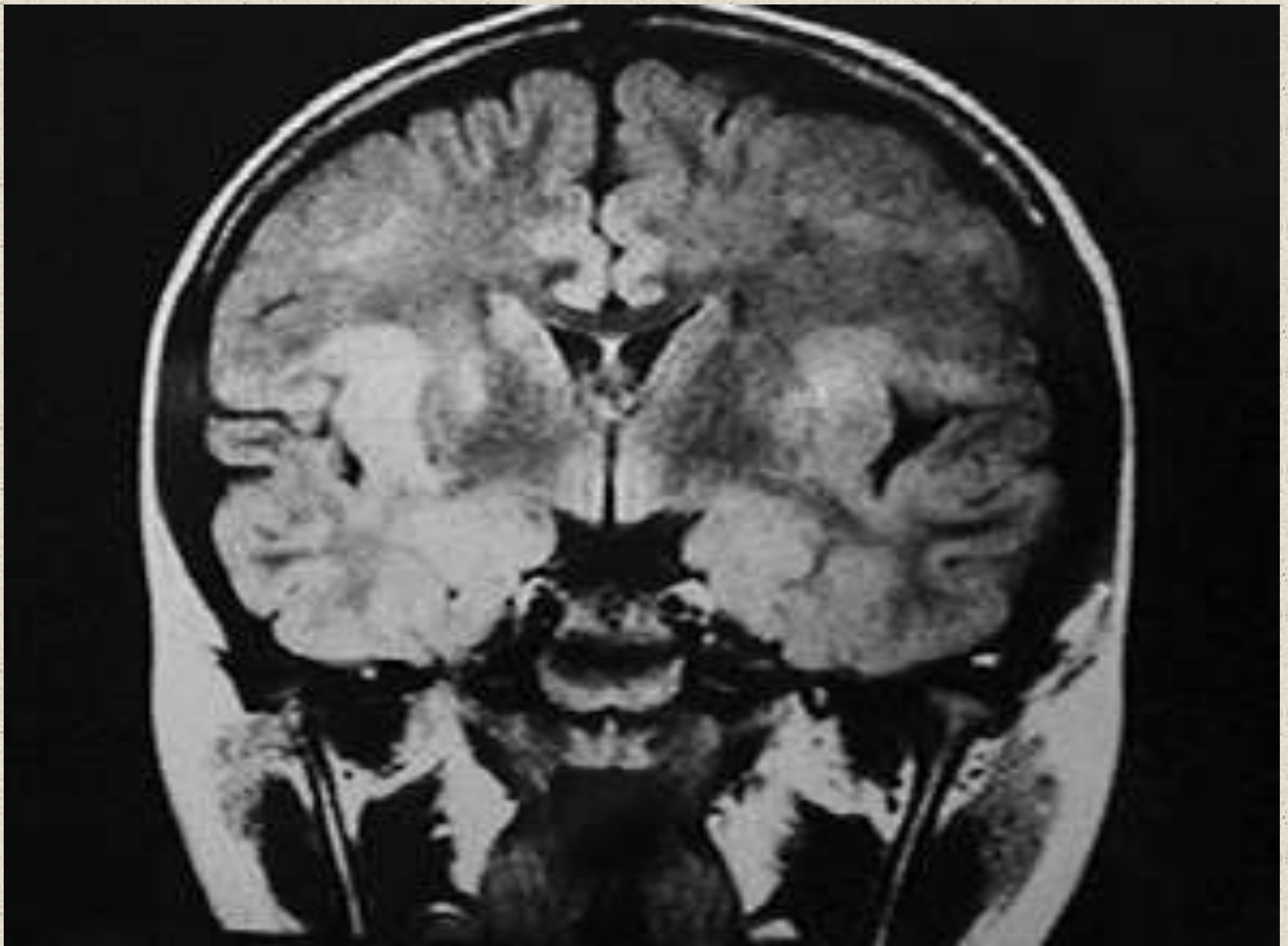
Araujo. Neurology. 2012





Dengue et crise convulsive,
hypoxie ?

Misra. J Neurol Sci. 2006



LCR : HSV neg, IgM anti Dengue + !

Muzaffar. Singapore Med J. 2006

Neurodengue : pronostic

Mauvais

178 encéphalopathes → 50% de mortalité

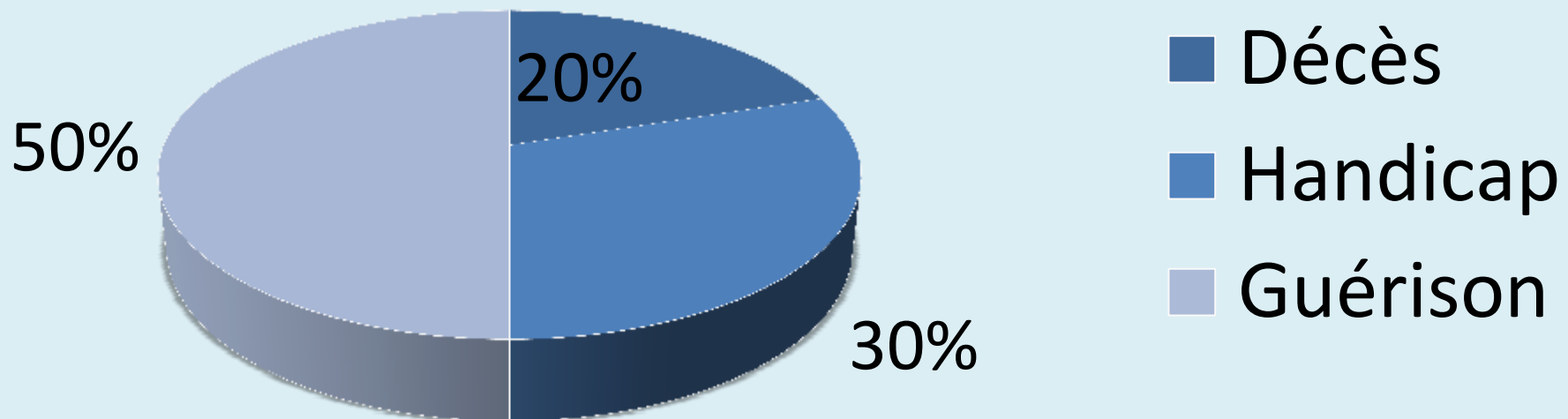
Toutes causes confondues (DHF/DSS)

17 pts en Inde

Angibaud. J Clin Neurosci. 2001

Misra. J Neurol Sci. 2006

27% morts ou séquelles, 45% guéris à 1 mois



Encéphalite Japonaise

Flavivirus, 5 génotypes

Transmission : *Culex* spp

Endémie : ASE

Exposition : 3 milliards de personnes

Cas : 50 000 /an, enfants++

Asymptomatique dans 99% des cas

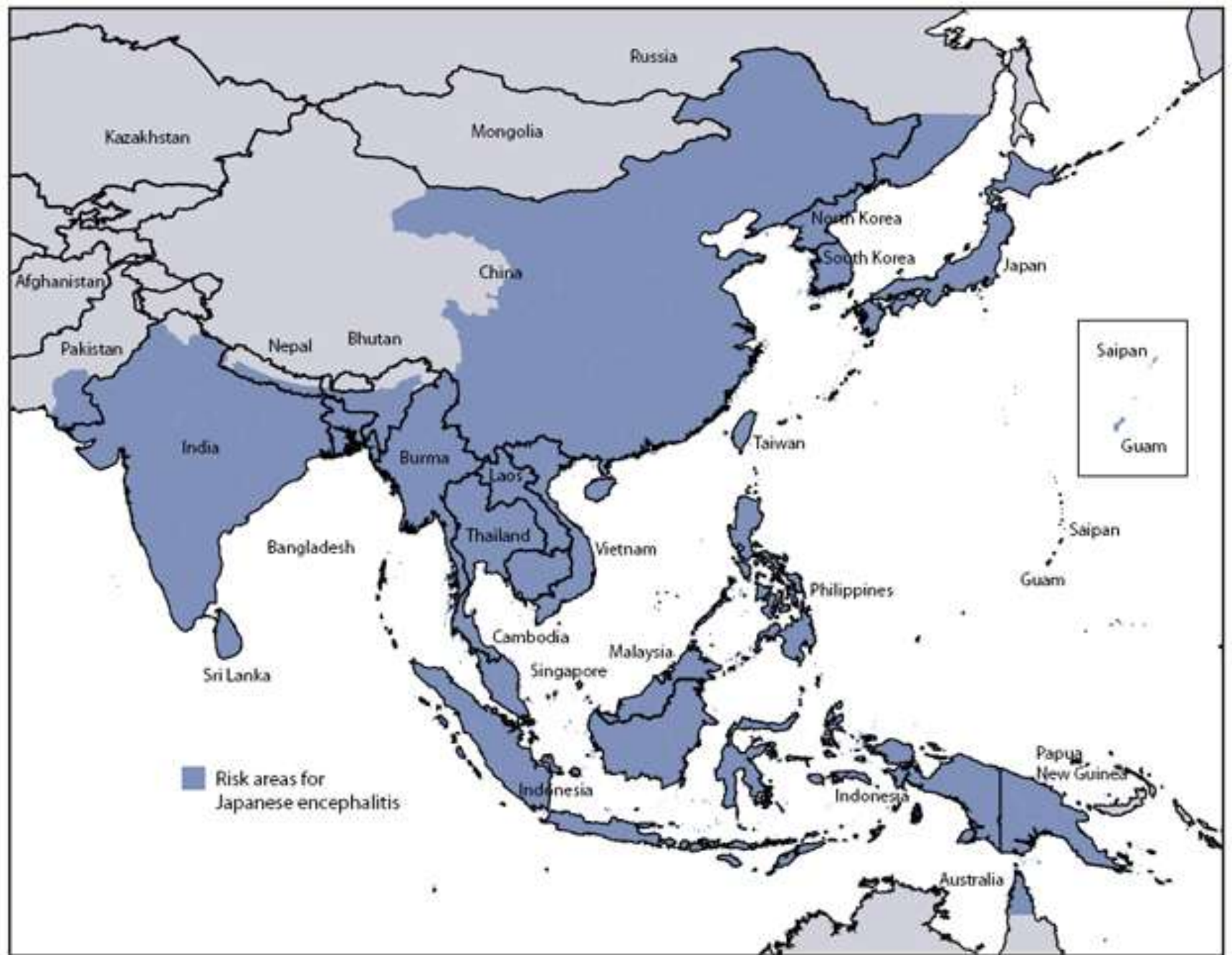
Encéphalite aiguë

Formes atténuées : adulte

Décès : 15 000/ an, 25-30%

Séquelles : 30%





EJ : atteintes neurologiques

1. Pauci symptomatique :

- Céphalées fébriles, toux
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées

2. Méningite aseptique

Ghosh. Plos Neglect Trop Dis. 2009

3. « Poliomyelite like »

Solomon. Curr Top Microbiol Immunol. 2002

Gould. Lancet. 2008

4. Méningoencéphalite sévère

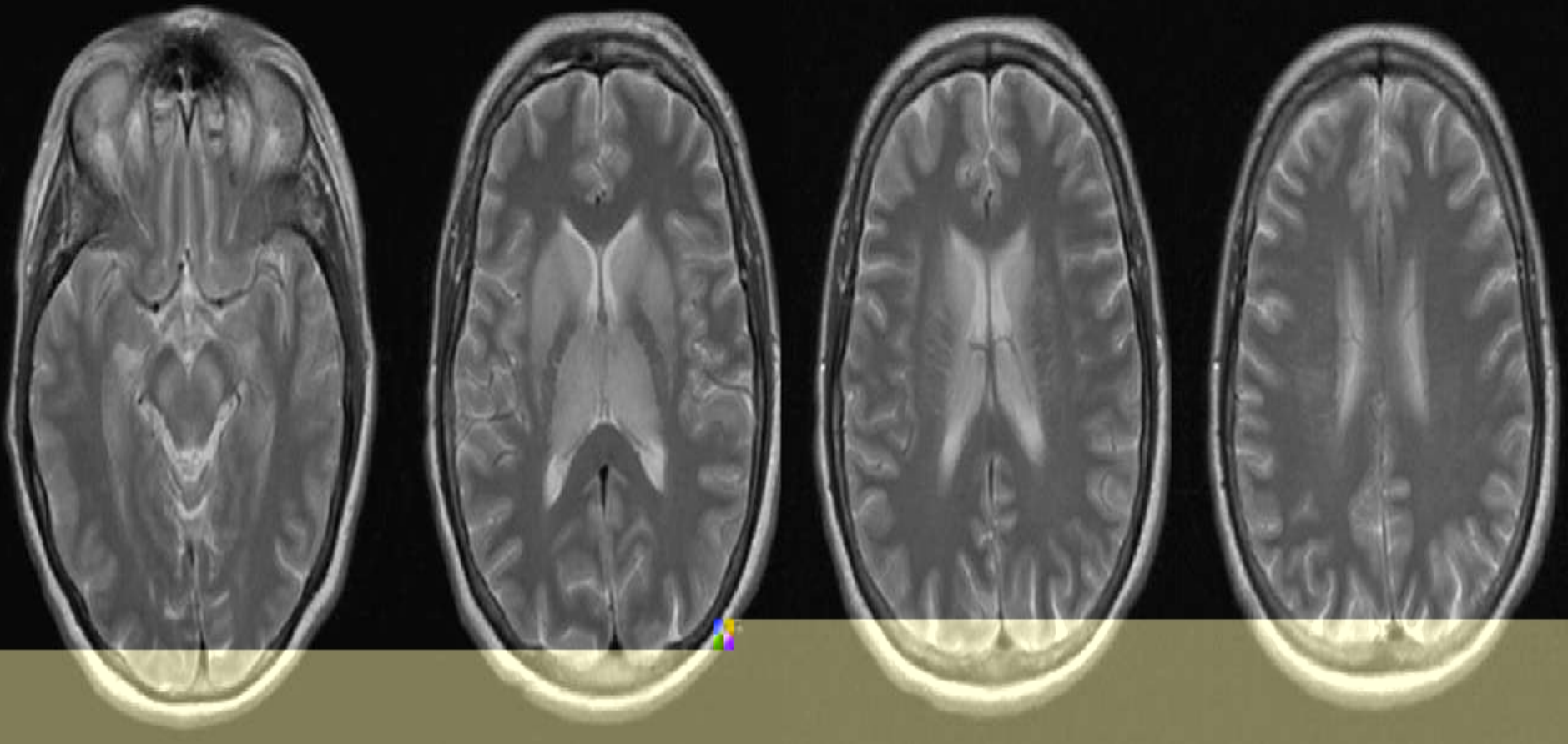
« Parkinson like »

Sd confusionnel, sd cerebelleux

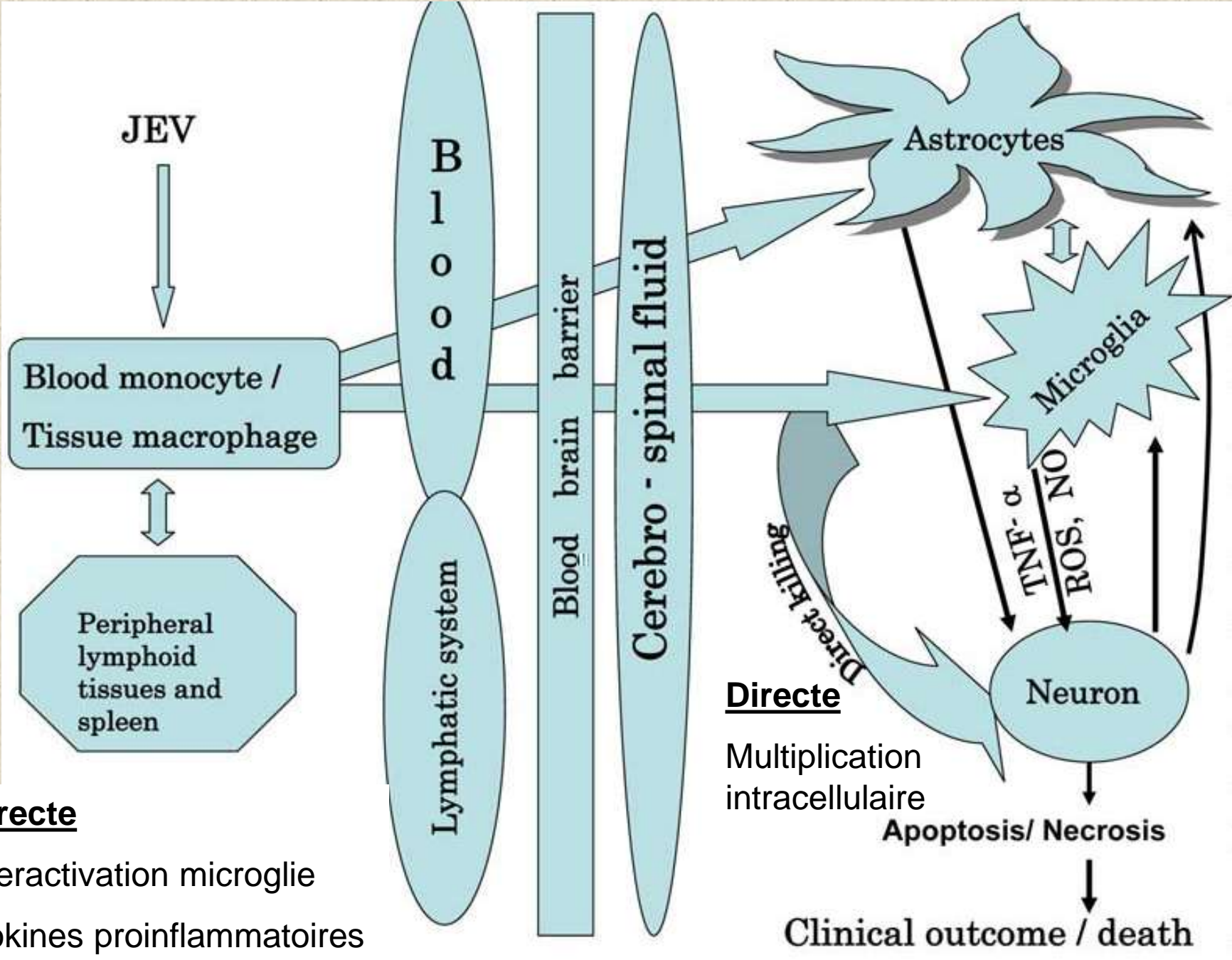
Crise convulsive +++

Paires crâniennes, troubles du langage

Troubles de conscience, coma, décès



T2, altérations diffuses, thalami,
substance blanche



Indirecte

- Hyperactivation microglie
- Cytokines proinflammatoires
- Infiltration cellulaire + NO

Support génétique de la virulence > variabilité génotypique du virus

Inde 2007-2009

142 pts :

66 encéphalites (IgM/RT-PCR+)

16 fièvres nues (IgM +)

60 sujets « sains » (IgG+)

→ Polymorphismes région promotrice TNF-

Allèles -308A, -863C : associé aux formes sévères de EJ

↑ TNF-

EJ : Suivi

118 pts, Sarawak, Malaisie, 1997-2005

Mortalité 8% durant la phase aiguë

41% semble avoir guéri

Dans le suivi 3 et 6 mois

86 pts

15 aggravations, > 50% séquelles neuropsychologiques
et troubles du comportement

Troubles de perfusion cérébrale, coma initial, > 2
crises convulsives

EJ : pronostic

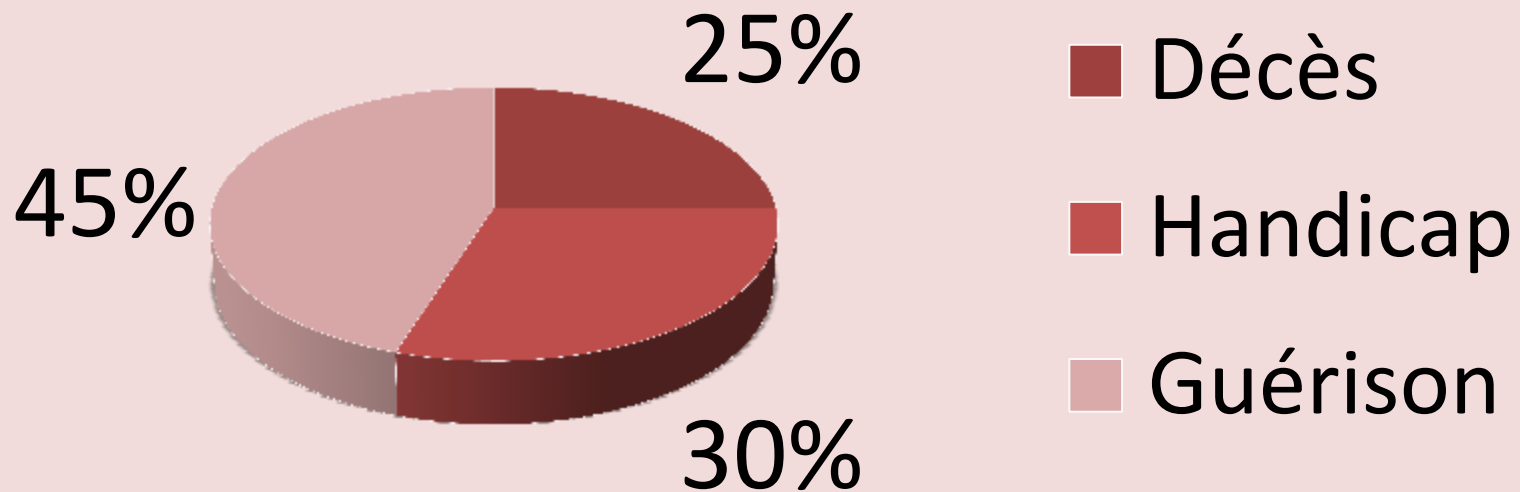
Épilepsie séquellaire

Paralysie

Sd cérébelleux et extrapyramidal

Déficits cognitifs

Troubles de comportements



West Nile Virus

Flavivirus

Zoonose ubiquitaire

Transmission:

Piqûre de moustiques genre *Culex* (*Aedes* peut être vecteur)

Transfusion sanguine, greffes

Materno-

Réservoir : oiseaux

Hôtes accidentels : nombreuses espèces animales, dont cheval et homme

West Nile Virus

Ubiquitaire: présent sur les 5 continents

Surveillance épidémiologique non exhaustive

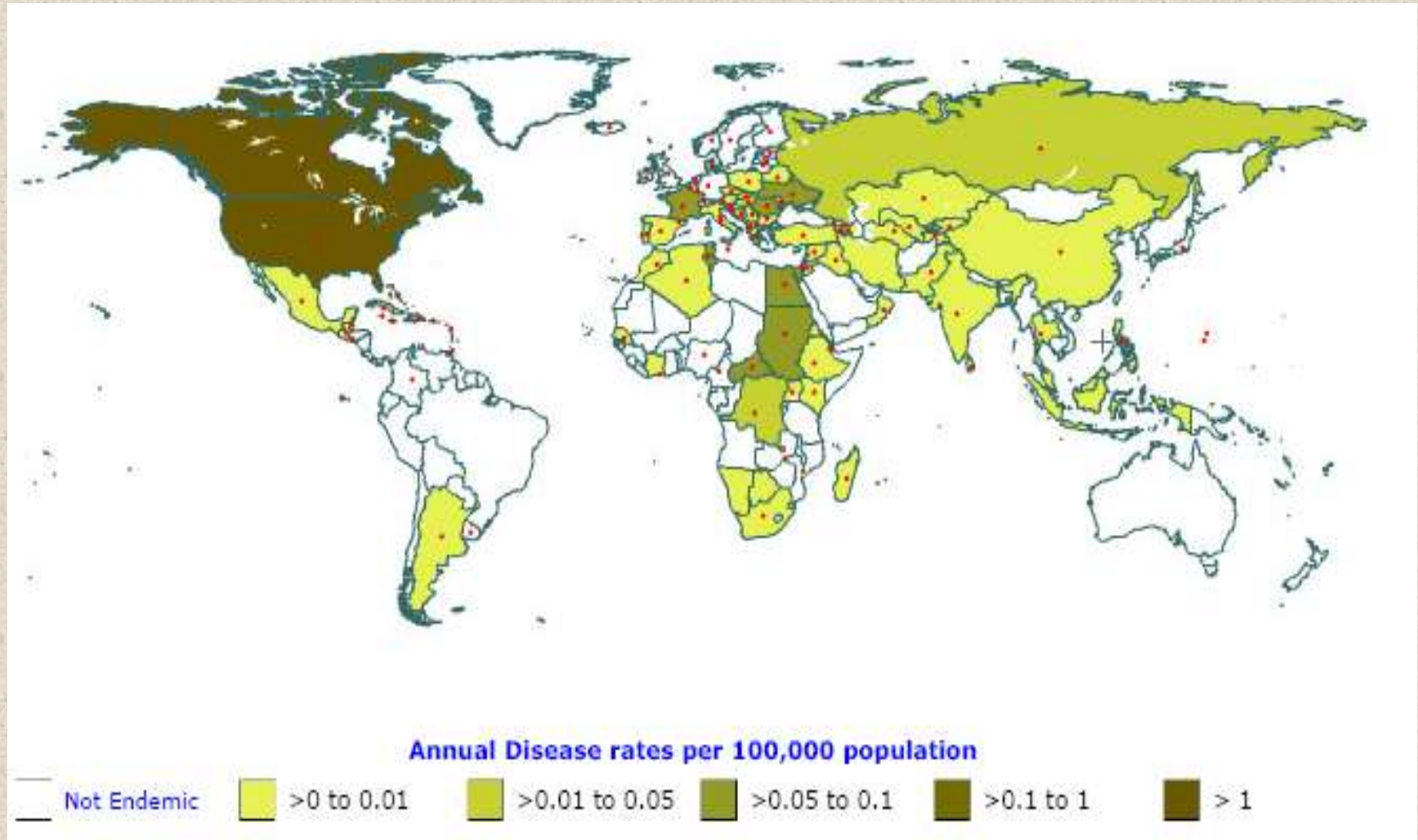
Premières épidémies en Europe dans les années 60

Soviétique

1^{ère} épidémie en Am du Nord en 1999, puis extension au Canada et Am du Sud

WNV : distribution mondiale

Incidence annuelle pour 100 000 habitants (source Gideon Database)



West Nile Fever

-15 jours

~ 80% des infections sont inapparentes

Sd algo éruptif

Exanthème : 50% des cas (enfant ++)

Troubles digestifs

Polyadénopathie

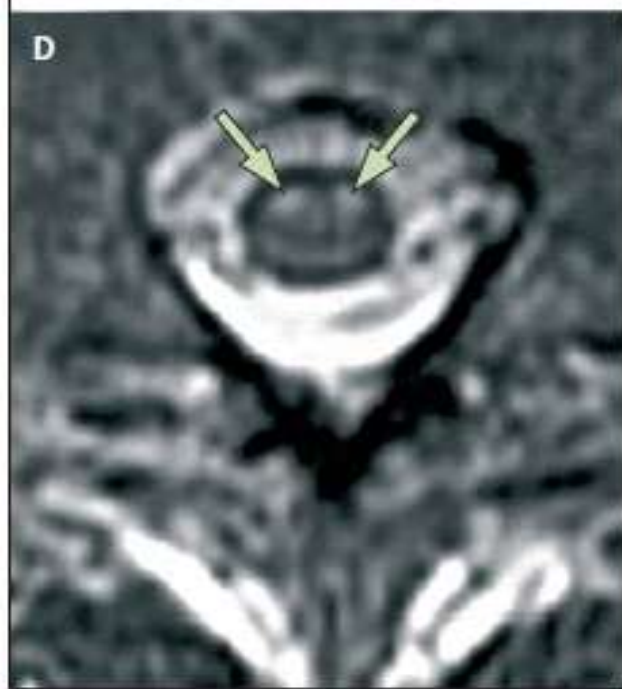
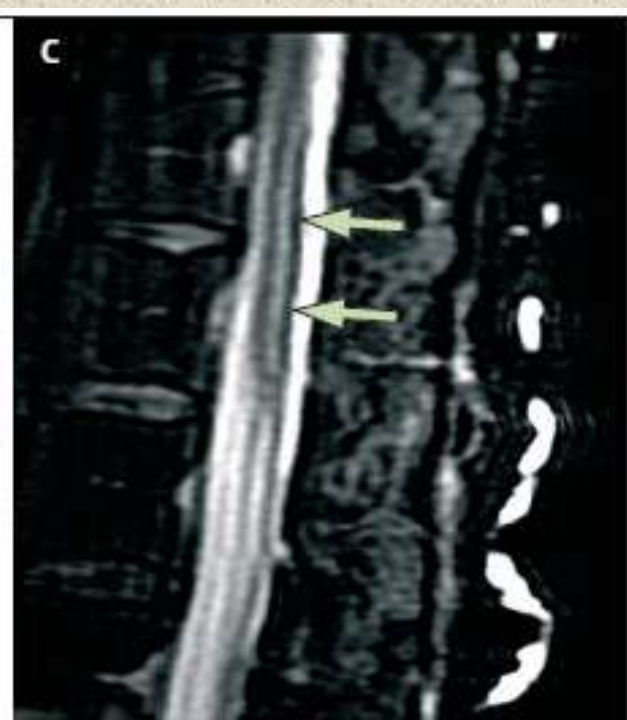
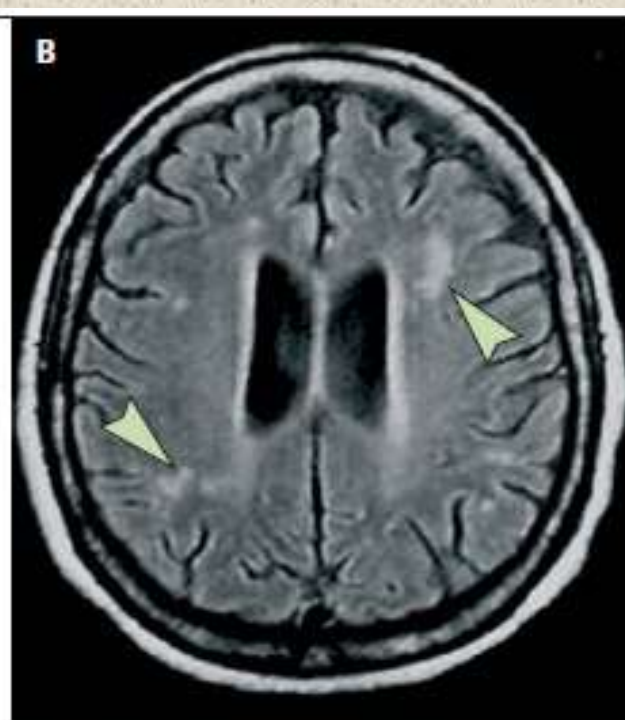
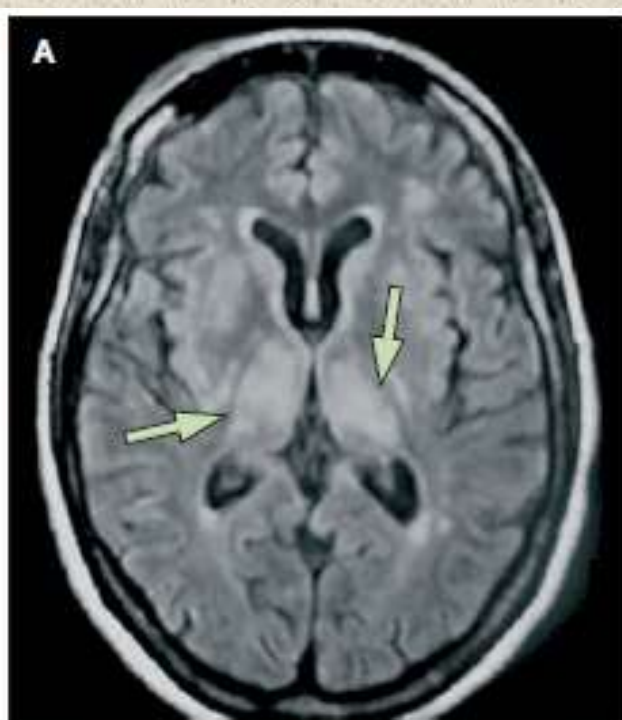
< 1% de formes graves (méningite, encéphalite) :
létalité de 3 à 15%

NeuroWN : atteintes neurologiques

< 1% de formes graves : neuroinvasive
méningite, encéphalite : létalité de 3 à 15%

1. Encéphalite : 60%, Méningite isolée : 40%

Ataxie cérébelleuse
Crises convulsives



Physiopathologie

Dissémination virale

 Système réticuloendothélial

 Voie ascendante : axonale rétrograde (periph)

 Virémie : infection microvascularisation cérébrale

TCD8+ : rôle protecteur MAIS

Glass. J Exp Med. 2006

 Destruction des cellules neuronales infectées

 Cytokines proinflammatoires

Bradley. J Neuroimmune Pharmacol. 2010

Gyure. J Neuropathol Exp Neurol. 2009

NS3 → apoptose (caspase 8)

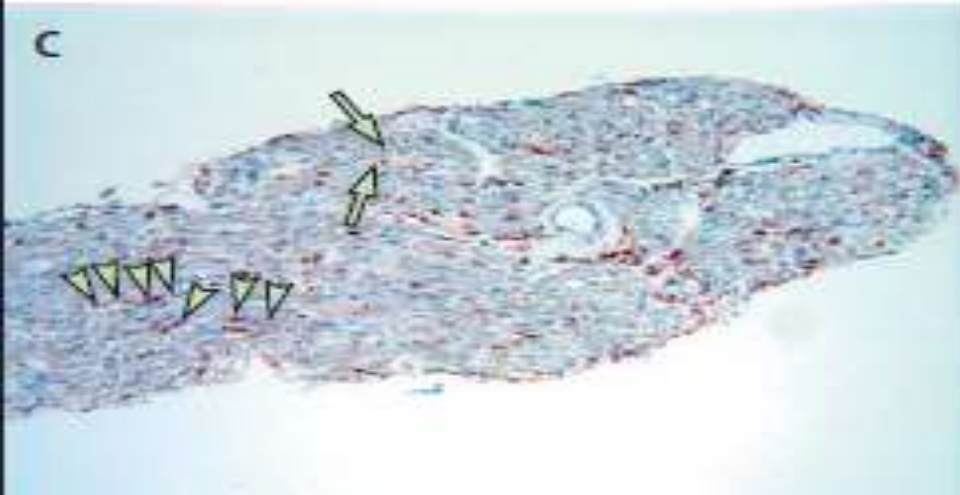
NS1, NS2A, NS4B → effet anti interferon



Raréfaction des motoneurones



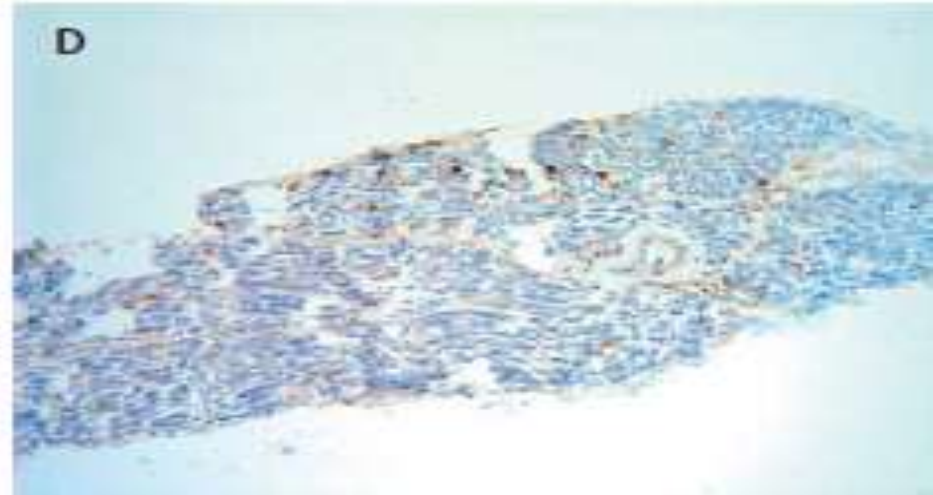
Ballonisation



Infiltrats cellulaires

CD68+

Le long des motoneurones en dégénérescence



CD3+

NeuroWN : pronostic

Les survivants, à 1 an :

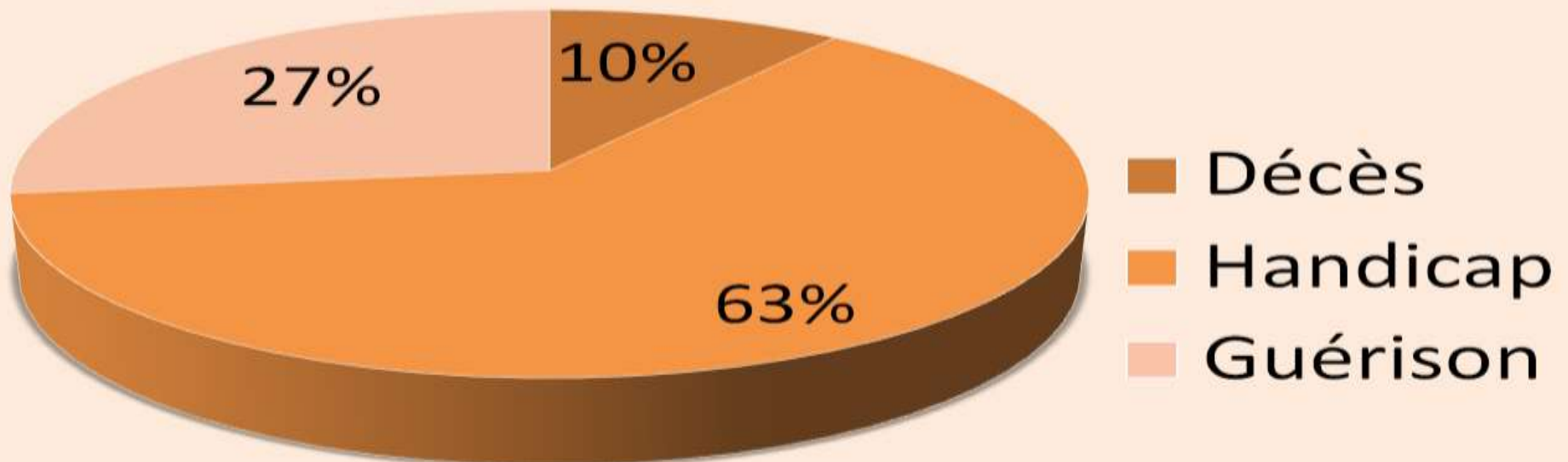
Réplication virale à minima

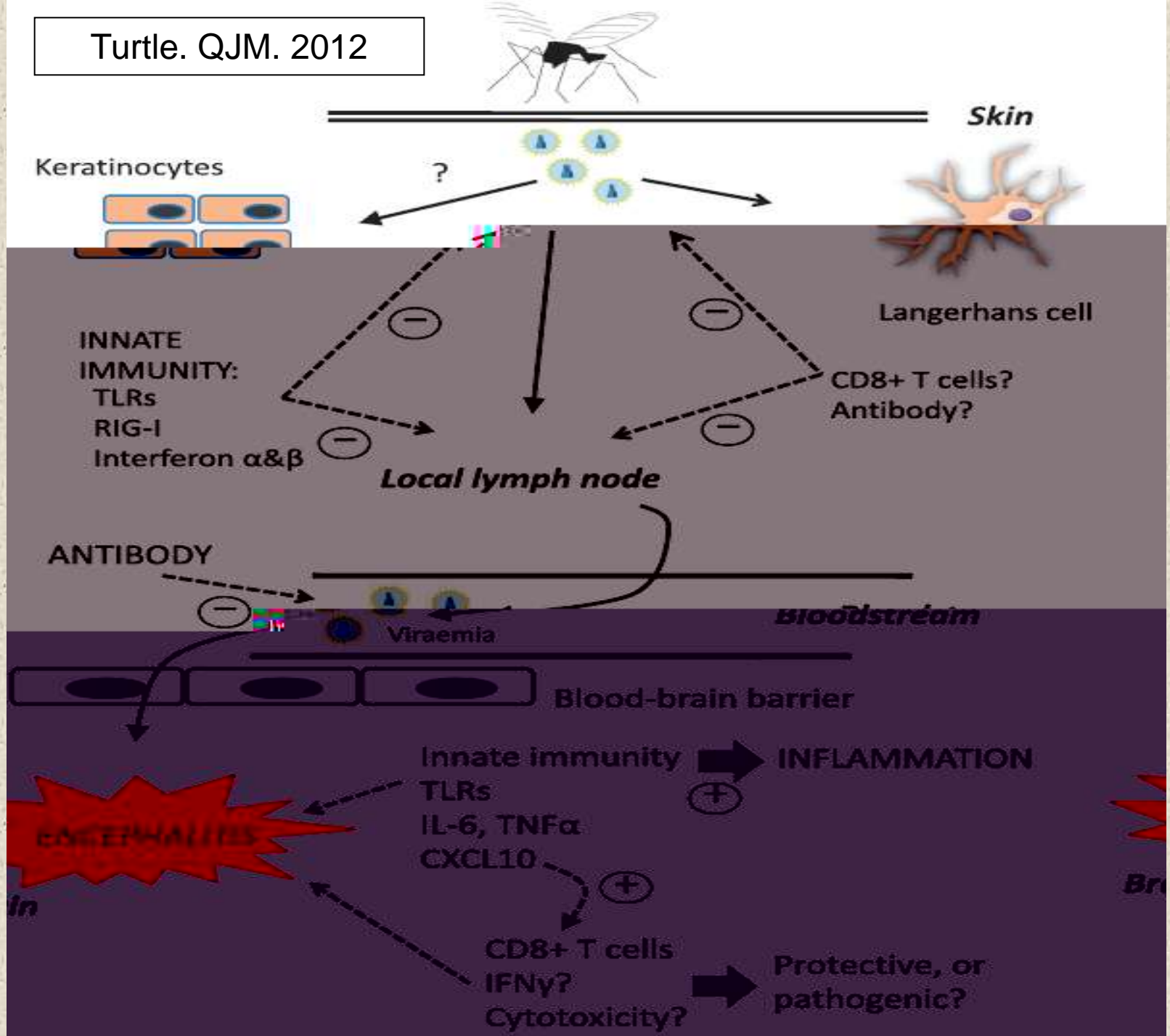
Troubles cognitifs persistants, insomnie,
dépression

Déficits musculaires persistants

Meilleur pronostic chez le sujet jeune

Rossi. Clin Lab Med.
2010



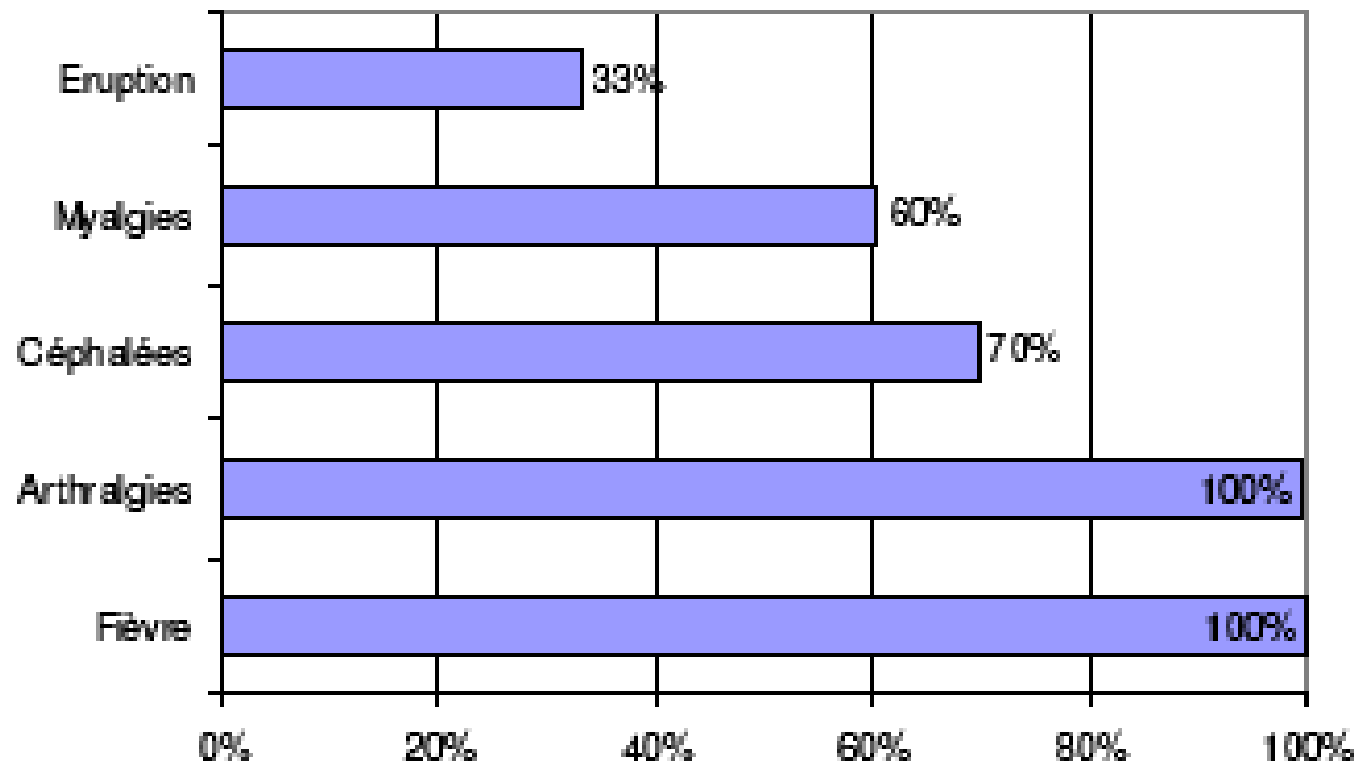


Chikungunya

- 1953 1er isolement
- 1960 documenté en **Asie**: Thaïlande, Cambodge, Burma, Vietnam, Indonésie, Philippines, Inde du sud, Sri Lanka..
- C virus est proche d'autres alphavirus : *O'nyong-nyong* (Afrique), *Ross River Fever* (Australie, îles du Pacifique), *Sindbis fever*...
- Transmis surtout par **Aedes** (*A aegypti*, *A albopictus* et autres), moins souvent par **Mansonia** sp (Afrique) **Culex** sp (Asie) (*C fatigans*, *C tritaeniorhynchus*, *C gelidus*)
- Rural et urbain (?) (comparativement à la dengue essentiellement urbaine)
- Survient en petites épidémies pendant la saison des pluies
- Chez des sujets de tous âges
- Majorité des infections = asymptomatiques (*selon enquêtes sérologiques*)
- Réservoir mal connu : primates non humains, autres vertébrés: oiseaux ?

Fièvre éruptive avec arthromyalgies

Figure 4. Répartition des principaux signes cliniques de chikungunya rapportés par les médecins sentinelles depuis le 1^{er} janvier 2006, La Réunion.



Source des données : ORS, CIRE

Formes neurologiques (1)

15 à 30%

Méningo encéphalite

Déjà décrit (Inde, Cambodge, Thaïlande), chez

EEG

RT PCR et IgM spécifique dans le sang et le LCR

4 récupérations

PRN GB

Martinet. Med Mal Inf. 2006

Gaüzère. Bull Soc Path Exot. 2007

Rajakakse. TRSTMH. 2010

Knee	92 (60.9)
Metacarpophalangeal joints	75 (49.6)
Metatarsal joints	62 (41)
Shoulder	55 (36.4)
Rachis	52 (34.4)
Elbow	48 (31.7)
Wrist	44 (29.1)
Sternoclavicular joints	24 (15)
Hip	11 (7.2)
Swollen joints	
All cases	50 (31.8)
Ankle	35 (70.0)
Metacarpophalangeal joints	19 (38.0)
Metatarsal joints	16 (32.0)
Wrist	10 (20.0)
Skin rash	
All cases	63 (40.1)
Site	
Limbs	27 (42.8)
Trunk	20 (31.7)
Face	9 (14.3)
Itching	34 (54.0)
Bullous lesions	3 (4.8)
Headache	74 (47.1)
Gastrointestinal symptom ^c	74 (47.1)
Neurological signs	
All	19 (12.1)
Delirium	12
Dizziness	5
Convulsions	2
Hemorrhagic signs	
All	10 (6.4)
Purpura	2
Bleeding gums	2
Hematemesis	2
Macroscopic hematuria	1

157 patients de la Réunion

Dg ≠ : Dengue

→ Arthralgies : +++

Méningoencéphalite
Myelopathie
Neuropathie
Crises convulsives
Névrite optique

ADEM

Borgherini. CID. 2007
Nimmanitya. AJTMH. 1969
Economopoulou. Epidemiol Infect. 2009

Formes neurologiques (2)

Sur 23 pts réunionnais

Sd confusionnel : 20 (95%)

Céphalées : 7 (33%)

Crise convulsives : 6

Sd méningé : 1 (5%)

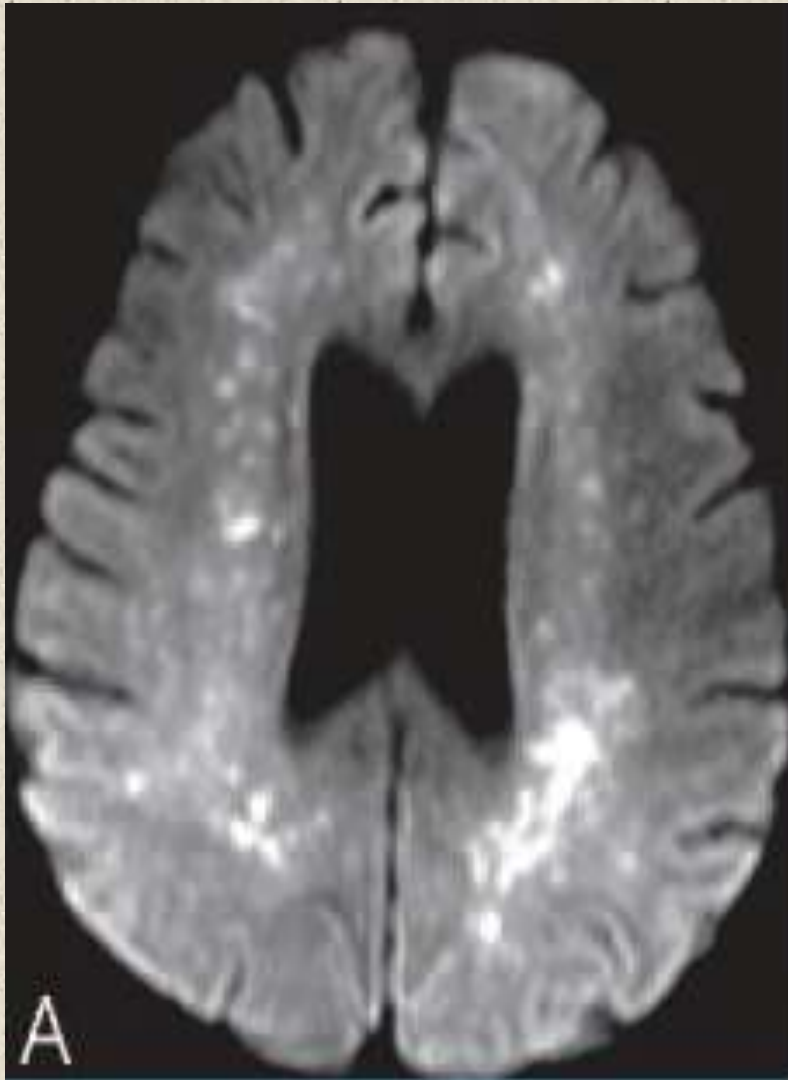
Déficit moteur : 1

Déficit sensitif : 1

57% : « comorbidités neurologiques »

Méningite

RT PCR ou IgM spécifique

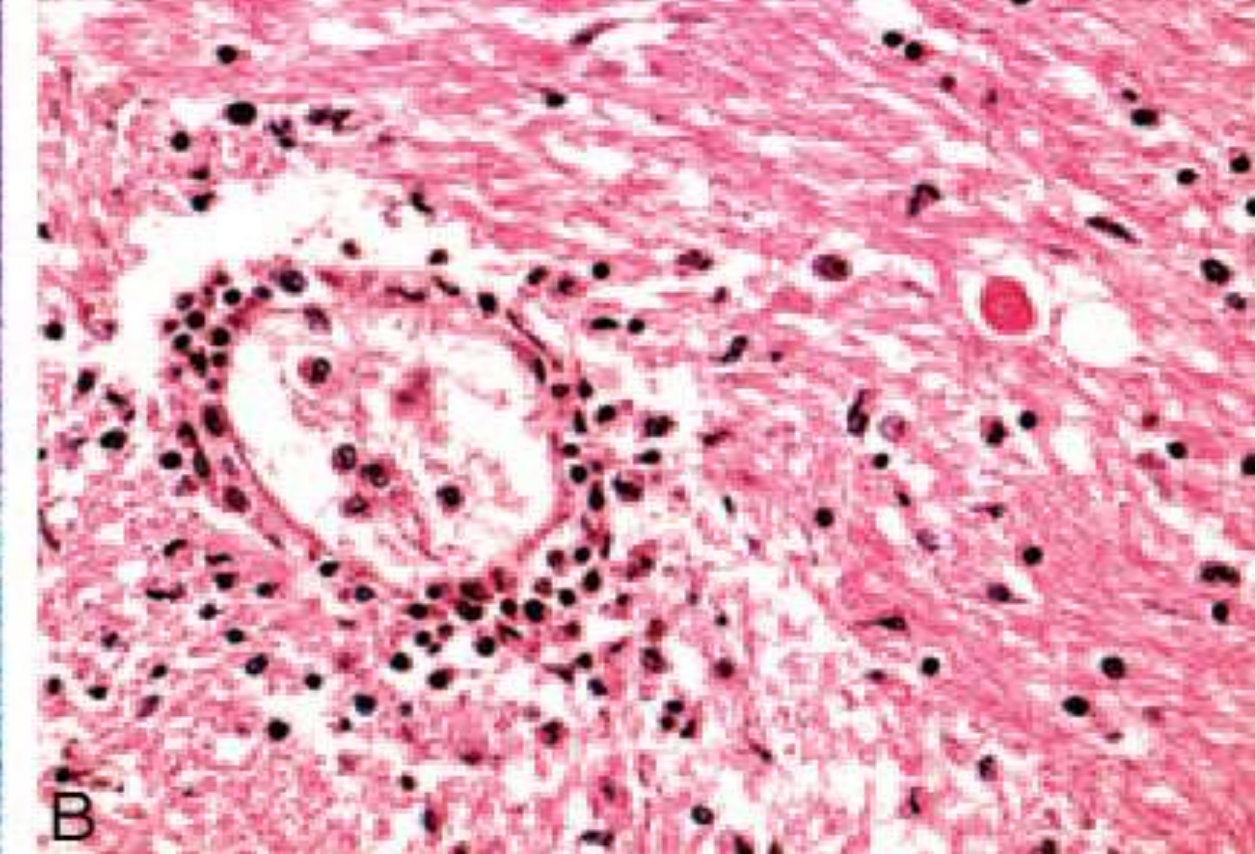


Encéphalite virale CHIKV

Confusion, sd méningé

Neuropathie axonale généralisée

Ganesan. AJNR. 2008



**Zone de
démýélinisation,
Substance blanche**

**Infiltrats lymphocytaires
périvasculaires
Ganglions de la base**

**Absence de réponse astrogliale
Absence d'inclusions virales**

Ganesan. AJNR. 2008

CONCLUSION

Atteinte sévère, séquelles

Lien de causalité pas toujours clair mais association

CHIKUNGUNYA

Conseils aux voyageurs
revenant de l'Océan Indien

Plusieurs cas de fièvre chikungunya « d'importation » ont déjà été recensés aux Antilles et en Guyane. Compte tenu de l'abondance du moustique vecteur de la maladie aux Antilles-Guyane, le risque d'implantation du virus est important. Votre participation est essentielle pour limiter ce risque.

Que devez-vous faire, si vous avez été malade la semaine précédant votre arrivée aux Antilles-Guyane ou si vous le devenez dans les 15 jours suivant votre départ de l'Océan Indien ?

- **CONSULTEZ** le plus rapidement possible votre médecin traitant et lui signalez que vous revenez de l'Océan Indien.
- **NE SIGNALEZ** auprès du médecin de la Clinique de votre territoire d'origine de la DSDS, sans retardement, non pas le lieu de votre dernière traversée.
- **NE PRENEZ PAS** de médicaments sans avis médical ; certains médicaments, notamment les anti-inflammatoires et l'aspirine sont contre-indiqués du fait de risques hémorragiques.

Directions de la Santé et du Développement Social
Centres de soins communautaires

Martinique	Guadeloupe	Guyane
du 01 au 02/04	du 01 au 02/04	du 01 au 02/04
du 03 au 04/04	du 03 au 04/04	du 03 au 04/04
du 05 au 06/04	du 05 au 06/04	du 05 au 06/04

Services de Communauté

Martinique	Guadeloupe	Guyane
du 01 au 02/04	du 01 au 02/04	du 01 au 02/04
du 03 au 04/04	du 03 au 04/04	du 03 au 04/04
du 05 au 06/04	du 05 au 06/04	du 05 au 06/04

CHIKUNGUNYA

Conseils aux voyageurs
revenant de l'Océan Indien

Plusieurs cas de fièvre chikungunya « d'importation » ont déjà été recensés aux Antilles et en Guyane. Compte tenu de l'abondance du moustique vecteur de la maladie aux Antilles-Guyane, le risque d'implantation du virus est important. Votre participation est essentielle pour limiter ce risque.

Que devez-vous faire, si vous avez été malade la semaine précédant votre arrivée aux Antilles-Guyane ou si vous le devenez dans les 15 jours suivant votre départ de l'Océan Indien ?

- **CONSULTEZ** le plus rapidement possible votre médecin traitant et lui signalez que vous revenez de l'Océan Indien.
- **NE SIGNALEZ** auprès du médecin de la Clinique de votre territoire d'origine de la DSDS, sans retardement, non pas le lieu de votre dernière traversée.
- **NE PRENEZ PAS** de médicaments sans avis médical ; certains médicaments, notamment les anti-inflammatoires et l'aspirine sont contre-indiqués du fait de risques hémorragiques.

Directions de la Santé et du Développement Social
Centres de soins communautaires

Martinique	Guadeloupe	Guyane
du 01 au 02/04	du 01 au 02/04	du 01 au 02/04
du 03 au 04/04	du 03 au 04/04	du 03 au 04/04
du 05 au 06/04	du 05 au 06/04	du 05 au 06/04

Services de Communauté

Martinique	Guadeloupe	Guyane
du 01 au 02/04	du 01 au 02/04	du 01 au 02/04
du 03 au 04/04	du 03 au 04/04	du 03 au 04/04
du 05 au 06/04	du 05 au 06/04	du 05 au 06/04