

ARBOVIRUS TROPICAUX : RISQUES DE TRANSMISSION EN ZONE TEMPÉRÉE

Claude CHASTEL, Brest

Risques d'importation en métropole et d'extension locale d'arbovirus exotiques

PLAN

- I. Dengue
- II. Chikungunya
- III. Fièvre hémorragique *Congo-Crimée*
- IV. Fièvre *jaune*
- V. Fièvre *de la Vallée du Rift*

Poids de la Dengue dans le monde

LA DENGUE

- 2,5 milliards de personnes exposées
- 250 000 à 500 000 cas annuels (dengue « classique », dengue hémorragique, dengue avec syndrome de choc)
- Pour la seule Amérique Latine (1995) : 284 483 cas déclarés dont 7850 formes hémorragiques et 106 décès (1,35 %)

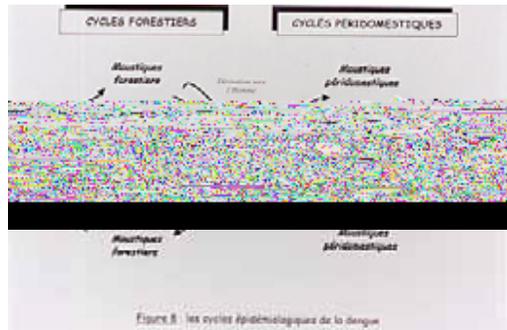
Répartition géographique mondiale

LA DENGUE



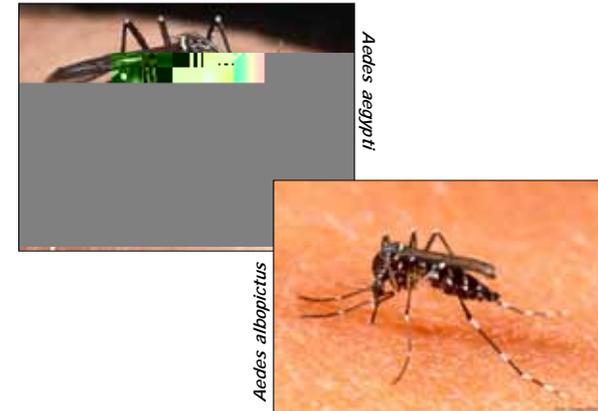
Cycles épidémiologiques de la dengue

LA DENGUE



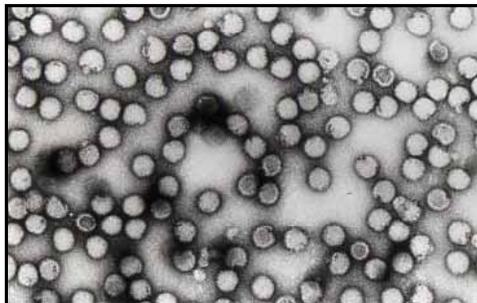
Vecteurs

LA DENGUE



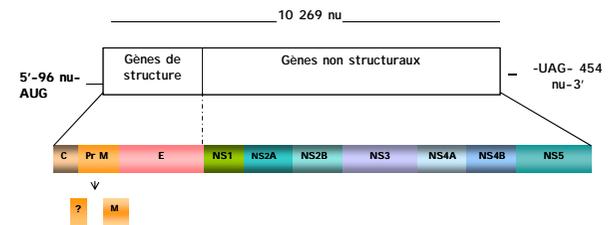
Le virus : *flavivirus* (4 sérotypes)

LA DENGUE



Génome du virus DEN 2

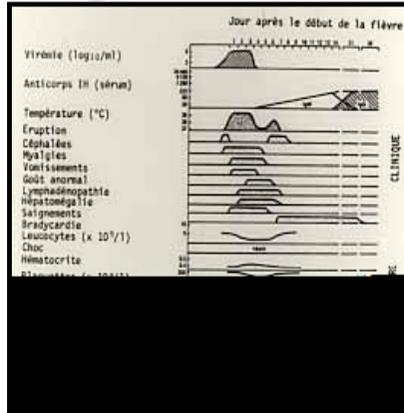
LA DENGUE



Génome du virus Dengue type 2 [génotype « Jamaïca »]

La dengue classique

FORMES CLINIQUES DE LA DENGUE



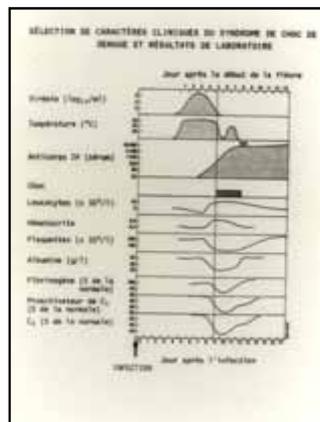
La dengue hémorragique

FORMES CLINIQUES DE LA DENGUE



La dengue hémorragique

FORMES CLINIQUES DE LA DENGUE



Caractères cliniques et biologiques

La dengue hémorragique

FORMES CLINIQUES DE LA DENGUE



La dengue hémorragique

FORMES CLINIQUES DE LA DENGUE

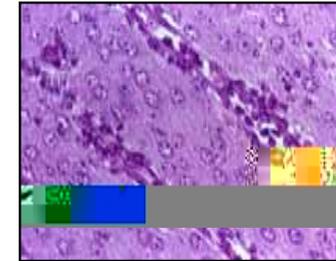
Atteinte de la vésicule biliaire
(Indonésie, Guyane Française)



La dengue hémorragique : pathogénie

Tropisme des virus de la dengue pour les capillaires

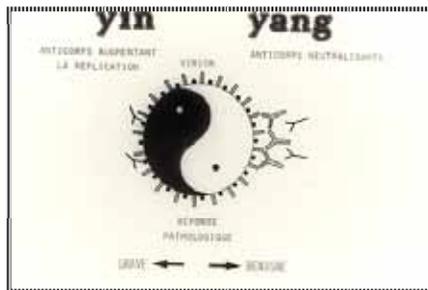
(DEN 1 - Cambodge)



La dengue hémorragique : pathogénie

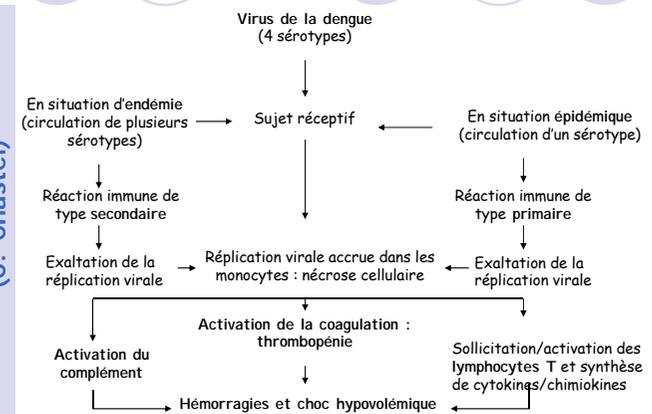
Le yin et le yang

(S.B. Halstead)



La dengue hémorragique : pathogénie

Thèse unificatrice
(C. Chastel)



La dengue : autres formes cliniques

- Infections inapparentes : 3,3 pour une forme apparente
- Dengue à expression neurologique :
 - Encéphalites, paralysies faciales, polyradiculonévrites
 - Virus isolé de l'encéphale (décès) ou du LCR
 - Région d'endémie et cas importés en France
- Dengues oculaires : rares cas chez des touristes

La dengue : transmission materno-foetale

- Dengue classique ou hémorragique, survenant en fin de grossesse
- Zones d'endémie : DEN 1, 2, 3, 4
- Chez le nouveau-né : fièvre, thrombopénie, hépatomégalie, hémorragies cutanées et viscérales. Rares décès. Avenir fonctionnel ?

La dengue : diagnostic de laboratoire

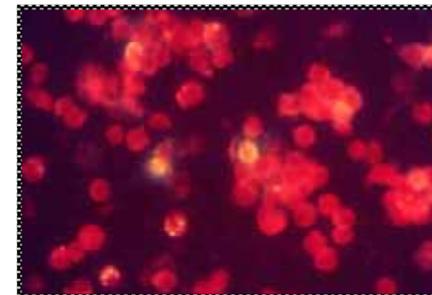
Diagnostic direct :

- Prélèvement : sérum recueilli dans les 5-6 premiers jours de la maladie; LCR; tissu cérébral ou autres tissus
- Isolement du virus : cellules C6/36 et anticorps monoclonaux
- Génome viral : RT-PCR; épidémiologie moléculaire

Diagnostic indirect :

- Inhibition d'hémagglutination, fixation du complément
- ELISA capture (IgG/IgM)

La dengue : diagnostic de laboratoire



Cellules C6/36 infectées
par DEN2

La dengue : risque d'importation en France et en Europe

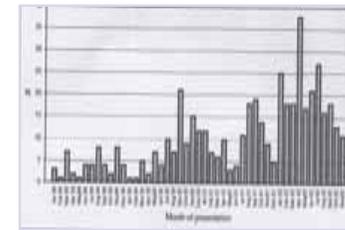
Cas importés annuellement en France : environ quelques centaines (H. Toulou, 2007)

Cas importés en Europe (1999-2002) : 483 cas dont 13 de dengue hémorragique (2,7%) (*Trop Net Europ*, 2003)

Origine géographique : Asie du Sud-est, Amérique centrale, Caraïbes, Océanie

Sujets à risque : touristes, commerciaux, militaires en opex

La dengue : risque d'importation en Europe



Cas de dengue rapportés via les réseaux *Trop Net Europ* et *SIMPID* entre janvier 1999 et Décembre 2002 (n = 483)



Wichmann O et al. *Dengue bulletin*, 2003, 27, 126-137

La dengue : risque d'extension épidémiologique en France et en Europe

Présence d'*Aedes albopictus* sur notre sol : Alpes maritimes, Languedoc-Roussillon, Dombes, Corse, Région parisienne, Normandie, (Brière)

Présence dans d'autres pays Européens : Albanie, Bosnie-Herzégovine, Croatie, Grèce, Italie, Pays-Bas, Serbie, Monténégro, Slovénie, Espagne, Suisse (Eurosurveillance - 11 mai 2006)

Réchauffement climatique : favorisant l'extension des vecteurs

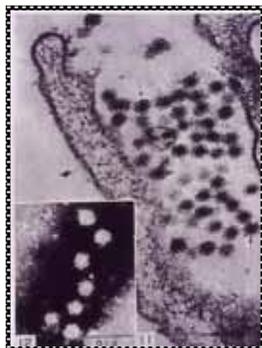
Les infections à virus Chikungunya

Le virus Chikungunya

- **Alphavirus** de la famille des *Togaviridae*
- Transmis par des moustiques du genre *Aedes*
- Isolé en Ouganda lors d'une épidémie survenue en 1952 - 1953 au Tanganyika (Tanzanie)
- Baptisé « **Chikungunya** », ce qui veut dire en swahili : **qui marche plié en deux**

Les infections à virus Chikungunya

Microscopie électronique



Les infections à virus Chikungunya

Pouvoir pathogène expérimental



Lésions vasculaires

Souche H-61.1
Institut Pasteur
Phnom-Penh



Lésions neurologiques

Les infections à virus Chikungunya

Epidémiologie

Géographie : Afrique de l'ouest, du centre, de l'est et du sud (Transvaal), Inde et Sud-Est asiatique

Epidémies : plusieurs dizaines de milliers de cas.
Saison des pluies, *Aedes aegypti*

Causes favorisantes : Hygiène publique négligée, arrêt des campagnes de déoustication

Cycles enzootiques sauvages (Afrique de l'est), singes, moustiques du genre *Aedes* ou *Mansonia*

Les infections à virus Chikungunya

Cycles épidémiologiques



Les infections à virus Chikungunya chez l'Homme (avant 2006)

➤ Forme habituelle :

Incubation : 3 à 12 jours. Fièvre élevée, arthralgies +++, myalgies, céphalées, éruption maculo-papuleuse. Evolution favorable. Convalescence marquée par une forte asthénie et des arthralgies persistantes, invalidantes

➤ Forme hémorragique :

Épistaxis, gingivorragies, éruption pétéchiiale, melaena (exceptionnel)

➤ Forme neurologique :

Surtout chez l'enfant. Encéphalites et méningo-encéphalites, rarement mortelles. Séquelles rares.

Les infections à virus Chikungunya

Diagnostic et traitement

➤ Diagnostic :

Impossible sans le secours d'un laboratoire de virologie spécialisé :

- ✓ IgM spécifiques décelées après le 5ème jour
- ✓ Isolement du virus (souriceau nouveau-né, cellules Vero ou C6/36, à partir du sang avant le 5ème jour)
- ✓ RT-PCR

➤ Traitement :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques non salicylés

Epidémie de la Réunion (2005 - 2007)

Géographie



Epidémie de la Réunion (2005 - 2007)

Bilan désastreux

- Entre 300 000 et 350 000 cas
- De 38 à 45% de la population touchée
- Apparition des formes cliniques nouvelles et graves
- 260 décès plus ou moins directement imputables au virus
- 898 cas importés en France et plus de 40 en Europe ; quelques cas dans le reste du monde : Guyane française, Antilles françaises, USA, Hong Kong

Epidémie de la Réunion : des pathologies nouvelles émergent en 2006

- Des formes neurologiques de l'adulte
- Des hépatites graves ou fulminantes
- Des atteintes cutanées sévères
- Transmission materno-fœtale du virus CHIK prouvée
- Une mortalité élevée : Rôle du virus ?

Epidémie de la Réunion

Formes neurologiques de l'adulte

- Méningo-encéphalites et polyradiculonévrites
- Peu nombreuses, mais assistance respiratoire indispensable
- Imagerie médicale en défaut : EEG et EMG plus utiles
- Pas de décès
- Étiologie CHIK prouvée : RT-PCR et/ou IgM spécifiques dans LCR

Epidémie de la Réunion

Hépatites graves ou fulminantes

- Survenant dans la semaine suivant l'infection CHIK
- Ethylisme, Paracétamol, médicaments locales
- Mortalité très élevée
- Histologie : Hépatite nécrosante sub-massive dans les formes les plus graves. RT-PCR positive 2 fois sur 3 dans le tissu hépatique

Epidémie de la Réunion

Atteintes cutanées sévères

- **Chez l'enfant** : éruptions bulleuses contemporaines de l'infection CHIK. Ibuprofène, paracétamol
 - La surface corporelle atteinte peut être > 10%
 - Evolution possible en décollement étendu ; pathogénie?
- **Chez l'adulte** :
 - Exanthème du tronc et des membres dans plus de la moitié des cas, parfois oedémateux
 - Décollement rares ; séquelles dyschromiques

Epidémie de la Réunion

Atteintes cutanées
sévères



Epidémie de la Réunion

Atteintes cutanées
sévères



Epidémie de la Réunion

Atteintes cutanées
sévères



Epidémie de la Réunion

Transmission
materno - fœtale
du virus CHIK

Grossesse avant la 22ème semaine d'aménorrhée : arrêt possible de la grossesse. Présence du virus CHIK dans le liquide amniotique, le placenta et le cerveau

Grossesse après la 22ème semaine d'aménorrhée et femme virémique au moment de l'accouchement : infection du nouveau-né entre le 3ème et le 7ème jour de la vie

Chez le nouveau-né : prostration douloureuse, impossibilité de téter, exanthème, œdème des extrémités. Complications éventuelles : convulsions, thrombopénie sévère, CIVD, encéphalite

Epidémie de la Réunion

Rôle du virus dans la mortalité observée

- 260 certificats de décès mentionnant le virus CHIK
- Rôle **direct** évident dans très peu de cas : enfants sans antécédents médicaux connus
- Rôle **indirect** probable pour des sujets âgés, voire très âgés, ayant des pathologies lourdes associées
- **Surmortalité** générale dans l'île corrélée avec l'acmé de l'épidémie. Comparaison avec la grippe saisonnière hivernale en métropole

Risques d'importation et de diffusion du virus CHIK en France

- En 2006, **898 cas importés** en France : régions marseillaise et parisienne (communautés comoriennes) ; en fait tout le territoire
- Un cas **secondaire nosocomial** : infirmière (contact avec le sang d'une malade de retour de l'Océan Indien)
- Présence d'*Aedes albopictus* : surtout région PACA et Languedoc-Roussillon
- Nécessité d'une **surveillance épidémiologique** en France des infections virales importées. Déclaration obligatoire de la dengue et des infections à virus CHIK, *enfin!*

Infection à virus CHIK : prévention individuelle

- **Pas de vaccin disponible** : vaccin vivant américain en cours de requalification
- **Eviter les piqûres de moustique** : la moustiquaire est peu efficace (les *Aedes* piquant volontiers de jour), vêtements longs. Diffuseurs (coûteux)
- **Répulsifs chimiques** : le DEET est, en France, déconseillé pour les femmes enceintes et l'enfant de moins de 12 ans. Utiliser plutôt citriodol, KBR, et IR 3535

La Fièvre Hémorragique Congo - Crimée

- Fièvre hémorragique provoquée par un *navivirus* transmis par des tiques, surtout des *Hyalomma*
- **Zones rurales** d'Europe (Balkans, Russie), du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique tropicale
- **Mortalité** : 9 à 50% chez les malades hospitalisés
- **Infections nosocomiales** ++++
- **Diagnostic virologique** : isolement du virus (Vero E6) ou RT-PCR (P4), IgM spécifiques

Importation d'un cas de Fièvre hémorragique Congo - Crimée en France (2004)

- Femme française, 60 ans : 1ère hospitalisation à Dakar (4 **Novembre 2004**), syndrome pseudo-grippal
- Evacuée sur le CHU de Rennes, le **11 Novembre**, pour aggravation
- Sérum prélevé le **15 Novembre** : IgM CCFH décelées le **22 Novembre** (+18 jours)
- Mesures d'isolement et recherche des contacts
- Pas de cas secondaires parmi **181 contacts**, dont le personnel du CHU Rennes (Tarantola A. *et al. Emerg Infect Dis*, 2006, 12, 1424-1426)

La Fièvre jaune

Risque permanent

- **Sénégal** : 5 épidémies majeures entre 1965 et 2002 : 598 cas et 368 décès (61,5%)
- **Côte d'Ivoire** : Abidjan, 280 cas et 6 décès, en 2001. Guerre civile. En brousse, 2 cas, en 2006
- **Amérique latine** : entre 20 et 150 cas annuels. Un cas mortel en Guyanne française, en 1998

LA FIEVRE JAUNE N'EST PAS UNE MALADIE DU PASSE !

La Fièvre jaune des touristes inconscients

- **Négligence impardonnable** car il existe un excellent vaccin anti-amarile, le 17 DD, conférant une immunité de plus de 10 ans et très bien toléré
- **Sénégal 1979** : 2 touristes non vaccinés, séjournant seulement 24 heures à Toubakouta, relai touristique dans le sud du pays : 2 morts
- **Barrett et Monath (2003)** : 6 cas mortels (touristes non vaccinés) entre 1996 et 2002. Géographie : Brésil, Vénézuéla, Côte d'Ivoire, Gambie

La Fièvre de la Vallée du Rift

- **Fièvre hémorragique** provoquée par un phlebovirus transmis par des moustiques, mais surtout par **contact** avec des animaux domestiques malades (aérosols, produits d'avortement). Essentiellement rurale.
- **Mortalité élevée** : environ 50%
- **Epidémie récente** en Afrique de l'Est (2006-2007), ayant touché la Tanzanie, le Kenya, la Somalie : 1062 cas et 215 décès
- **Risque possible** de contamination de touristes, d'ONG, de militaires en Opex
- **Se protéger** des moustiques ; pas de contact avec des animaux ; ne pas consommer de lait cru



N'entrent pas dans le cadre de cet exposé les arboviroses déjà présentes sur notre sol

Encéphalite européenne à tiques : Alsace, Lorraine, Région Aquitaine

Infection à virus West-Nile : Camargue, Alpes Maritimes

Infections à virus Toscana : Région marseillaise, Corse

Conclusions



➤ Beaucoup d'arboviroses sont en **recrudescence** dans le monde (dengue, CHIK, FVR, encéphalite japonaise, etc ...)

➤ Du fait de **l'augmentation du trafic aérien international** (> 800 millions de voyageurs internationaux en 2005), de plus en plus de voyageurs risquent d'être infectés dans les régions d'endémie

➤ Ces **cas importés** peuvent être à l'origine de **nouveaux foyers épidémiques**, là où des vecteurs adéquats sont présents

➤ Ces infections peuvent provoquer des **maladies graves** chez les femmes enceintes, les sujets âgés ou porteurs de pathologies associées lourdes

➤ Il existe de **bons vaccins** contre la Fièvre jaune et l'encéphalite japonaise

