

1ères journées d'infectiologie de Polynésie française
14 octobre 2024

ARBOVIROSES

Henri-Pierre Mallet

Bureau de veille sanitaire et d'observation de la santé
Agence de régulation de l'action sanitaire et sociale



GÉNÉRALITÉS

- Agents : **arbovirus**
- Réservoirs : **vertébrés**
- Vecteurs : **arthropodes** hématophages
- Physiopathologie :
 - => piqûre du vertébré contagieux
 - => cycle intrinsèque du virus chez l'arthropode
 - => injection par la salive de l'arthropode
 - => inoculation => virémie
 - => atteinte organique
 - => dissémination
 - => réponse immune humorale et cellulaire
- Tropicité neurologique

Famille	Genre	Arbovirose	Vecteur	Répartition géographique
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	F. Jaune Dengue Zika E. Japonaise West Nile E à tiques	Moustiques (<i>Aedes</i>) Moustiques (<i>Aedes</i>) Moustiques (<i>Aedes</i>) Moustiques (<i>Culex</i>) Moustiques (<i>Culex</i>) Tiques	Afrique & Am. intertropicale Monde (Z. intertropicale) Monde (Z. intertropicale) Asie SE Am N, Afrique, Europe Europe centrale et du nord
Togaviridae	<i>Alphavirus</i>	Chikungunya O'Nyong Nyong E équines américaines Mayaro	Moustiques (<i>Aedes</i>) Moustiques (<i>Anophèles</i>) Moustiques (<i>Aedes, Culex</i>) Moustiques (<i>Aedes</i>)	Monde (Z. intertropicale) Afrique Amérique Amérique, Caraïbes
Bunyaviridae	<i>Phlebovirus</i>	Toscana virus V du Rift	Phlébotome Phlébotome	Pourtour méditerranée Afrique, MO
	<i>Nairovirus</i> <i>Bunyavirus</i>	Crimée Congo Oropouche	Tiques Moustiques (<i>Culex</i>)	Europe, Afrique, MO, Asie Amérique, Caraïbes
Reoviridae	<i>Orbivirus</i>	F. Du Colorado Orungo	Tique Moustique	Amérique N (Ouest) Afrique
Rhabdoviridae		Chandipura Virus	Phlébotome	Inde

NB : autres arboviroses moins fréquentes

Flavivirus : Usutu, Murray Valley, Kunjin, Kyasunur forest, Rocio, Saint-Louis, Powassan...

Alphavirus : Sindbis, Ross River, Barmah forest, Una...

Bunyavirus : Bwamba, Tataguine, Bunyamwera, Ilesha...

Orbivirus : Changuinola, Kemerevo...

Expression clinique

- Syndromes aigus **algo-fébriles-éruptifs « dengue-like »** :
Dengue, chikungunya, Ross River, Zika, ..
- Syndromes **encéphalitiques** :
Encéphalite japonaise, encéphalite à tique, West Nile
- Syndromes **hémorragiques** :
Dengue, fièvre jaune, Vallée du Rift, Crimée-Congo
- Formes **asymptomatiques** très fréquentes
- **Traitement** symptomatique

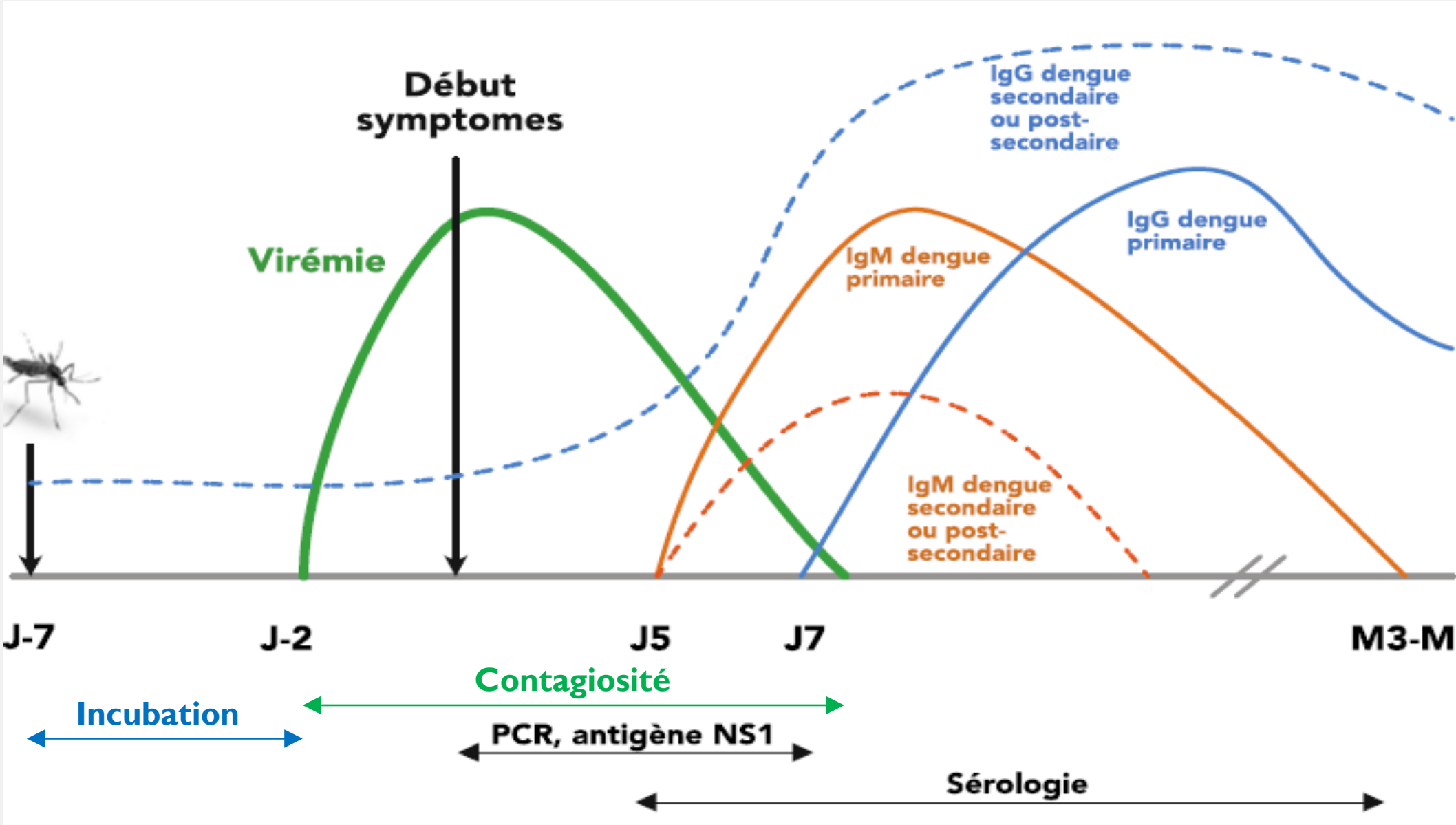
Diagnostic biologique

- **PCR** : phase initiale virémique
- **Sérologies** : IgM (> 5^o jour) et IgG (> 15^o jour) - Réactions croisées
- **Tests rapides (ICT)** :
dengue (AgNSI et IgM/IgG),
chikungunya (IgM/IgG)
- **Biologie** : Leucopénie, thrombopénie, cytolyse hépatique, CRP basse

Epidémiologie

- **Cycle** arthropode/vertébré
- **Arthropode** reste infectant toute sa vie
- **Incubation** courte (1 à 2/3 semaines max)
- **Virémie** de 7 jours en moyenne
- Influence forte du **contexte climatique et environnemental** sur les vecteurs

Clinique et biologie : exemple de la dengue



Expansion mondiale des vecteurs et des arboviroses

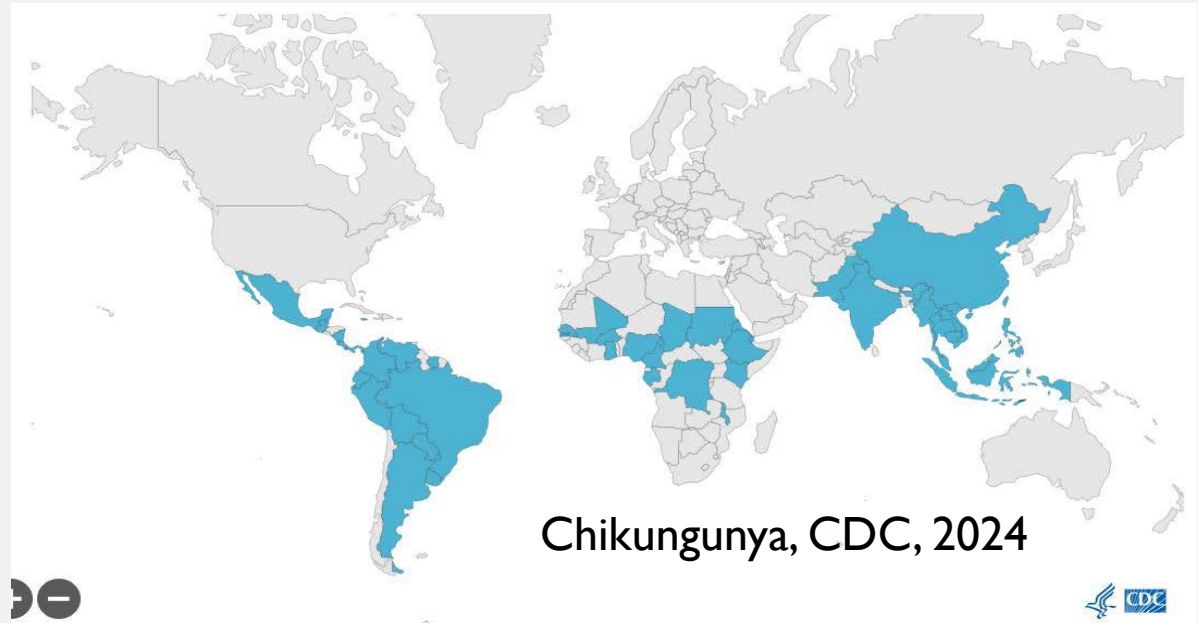
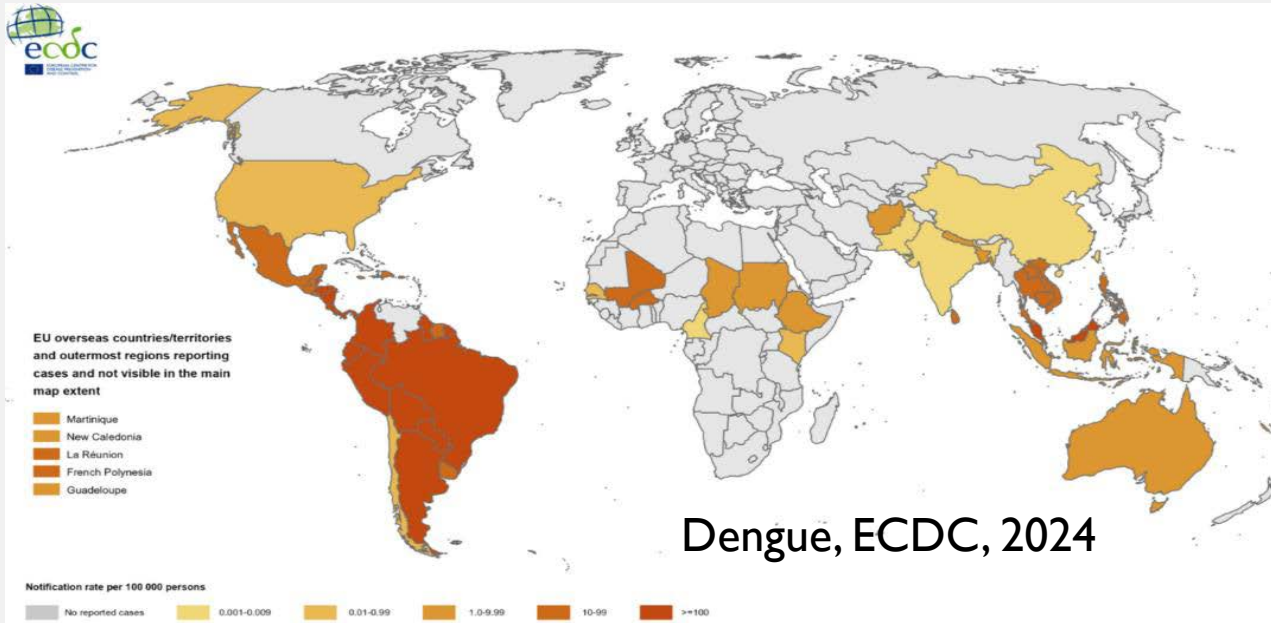
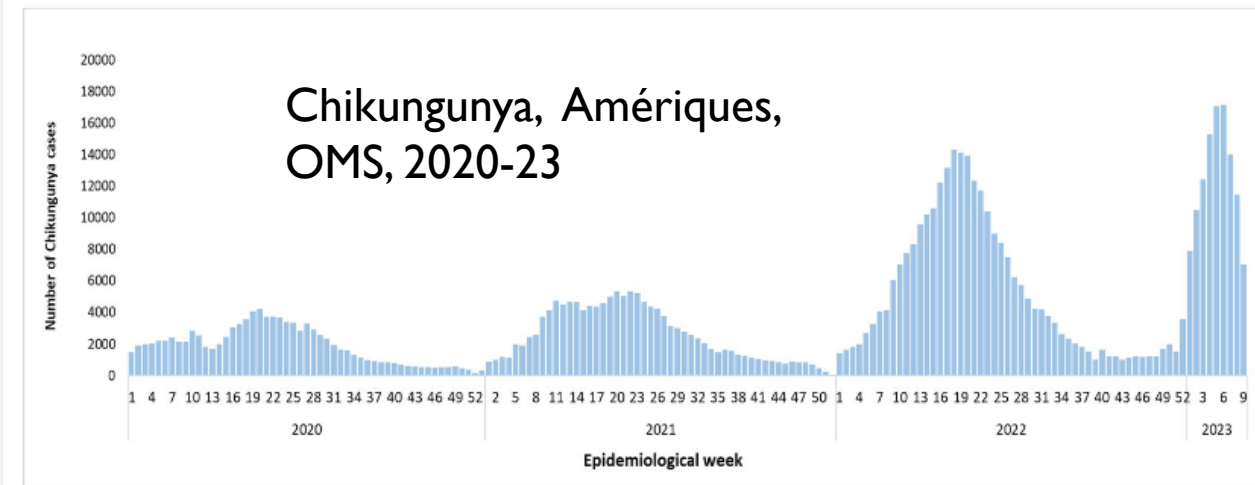
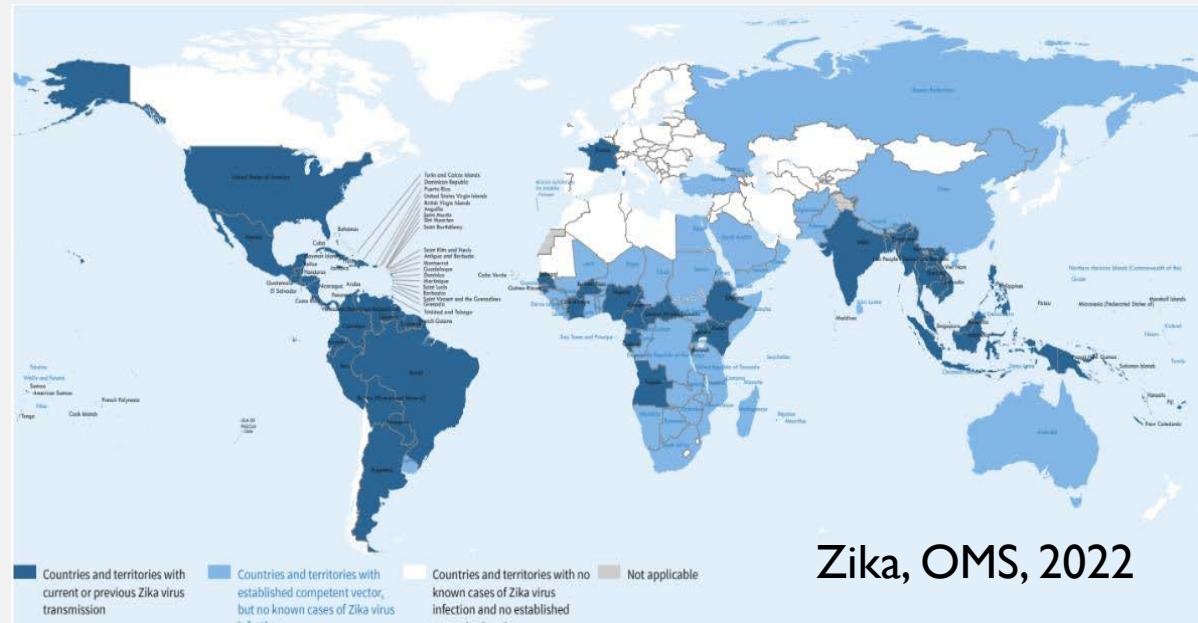


Figure 2. Cas de chikungunya par semaine épidémiologique (SE) de notification. Région des Amériques, du 1^{er} janvier 2020 au 4 mars 2023 (jusqu'à la SE 9 de 2023).

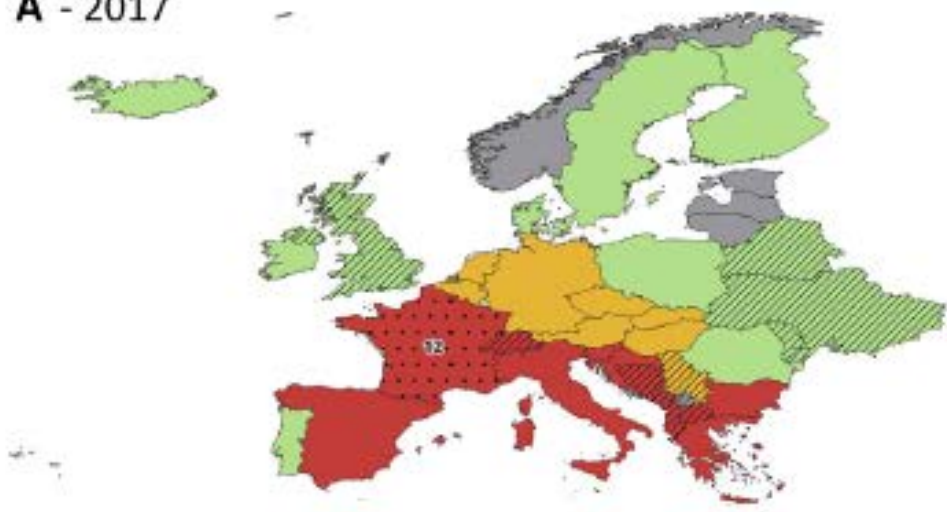


Source: PAHO/WHO Health Information Platform for the Americas (PLISA per its acronym in Spanish) as provided by Ministries and Institutes of Health of the countries and territories of the Region of the Americas. Washington DC: PAHO.

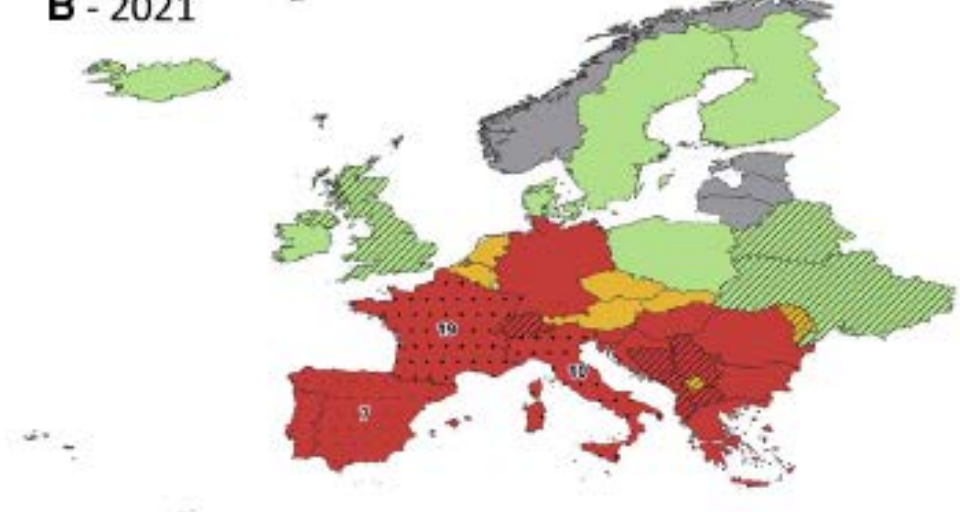


Exemple de la dengue en Europe

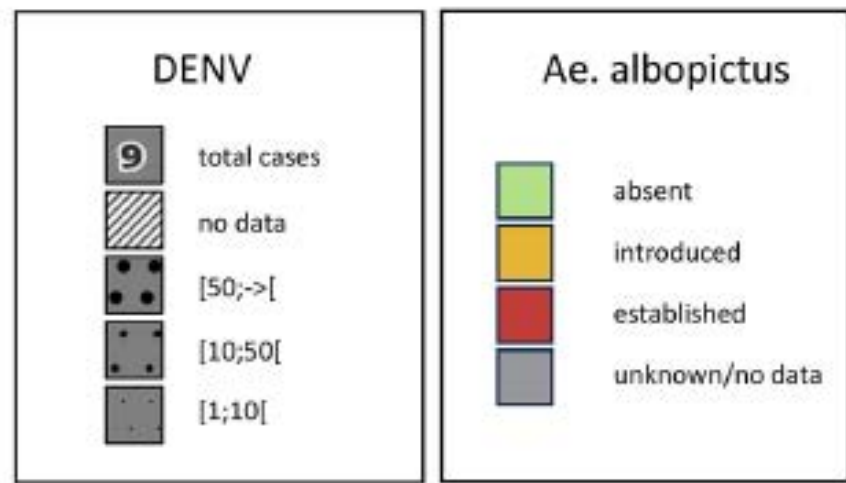
A - 2017



B - 2021



C - 2023



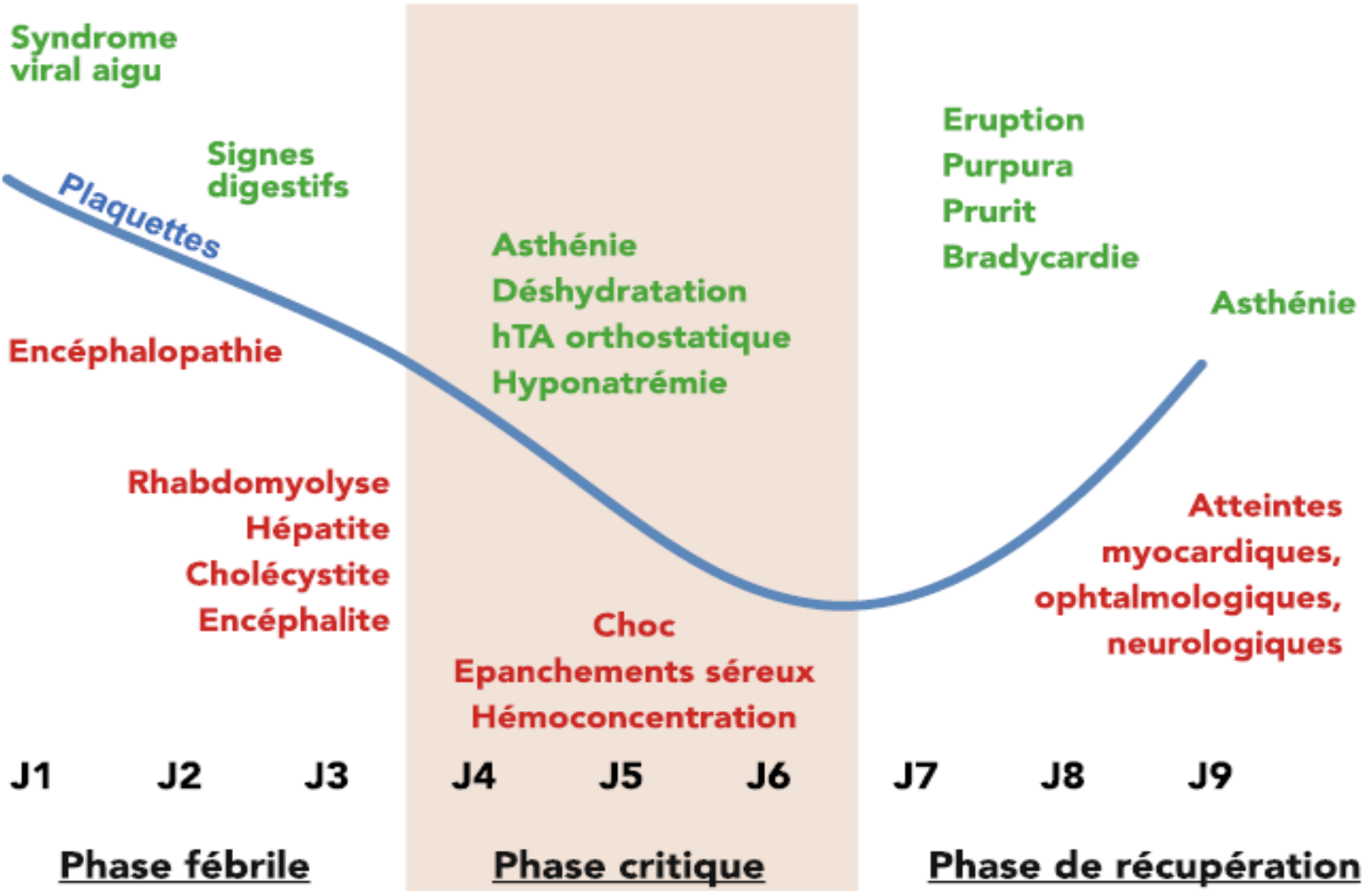
LA DENGUE

- *Flavivirus*
- *Tous continents – PF : endémo-épidémique*
- Asymptomatique : 50 à 90%
- Syndrome fébrile aigu algo-éruptif
- Diagnostic :
 - PCR (précoce, gold standard),
 - AgNSI (précoce, sensibilité limitée),
 - Sérologies IgM (>7j) et IgG (<10j) (spécificité limitée)
- **Arbovirose la plus fréquente** (100 M° formes cliniques/an, 500 000 hospi, 50 000 décès)
- 4 sérotypes ; immunité définitive pour le sérotype infectant, protection croisée temporaire, phénomène d'AC facilitants (dengue secondaire)
- Réservoir : homme ; Vecteurs : *Aedes aegypti* (et *polynesiensis*) et *albopictus*
- Trois formes évolutives : forme classique, forme avec signes d'alerte (anciennement dite hémorragique), **forme sévère avec choc hypovolémique (20% de létalité)**
- Traitement : symptomatique et réhydratation +++, réanimation



DENGUE

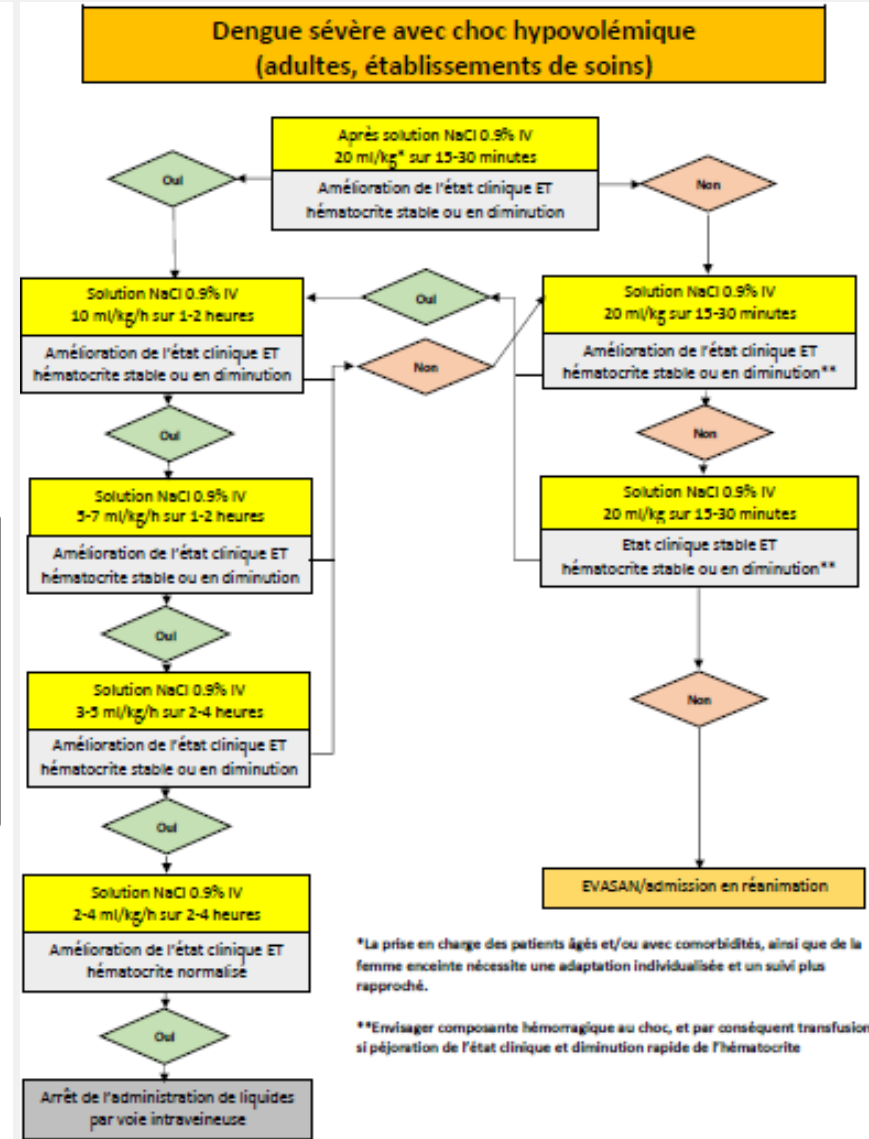
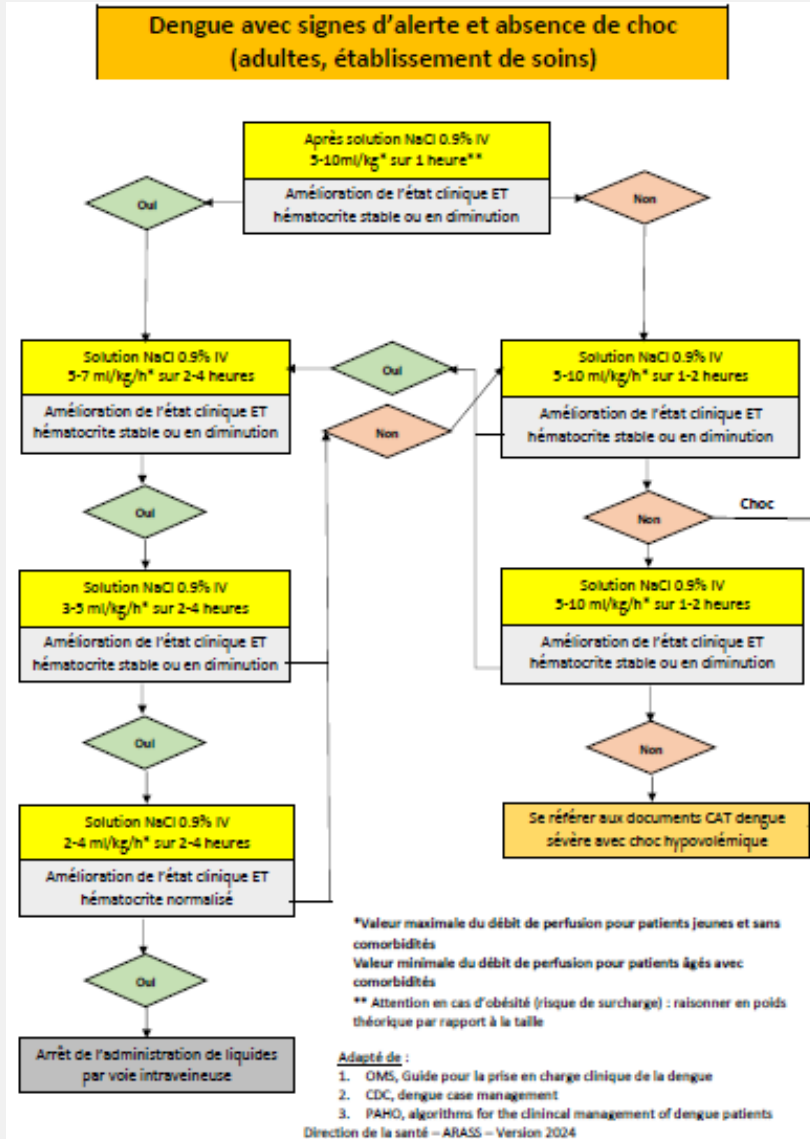
DENGUE GRAVE



« Guide clinique de prise en charge de la dengue en Polynésie française »

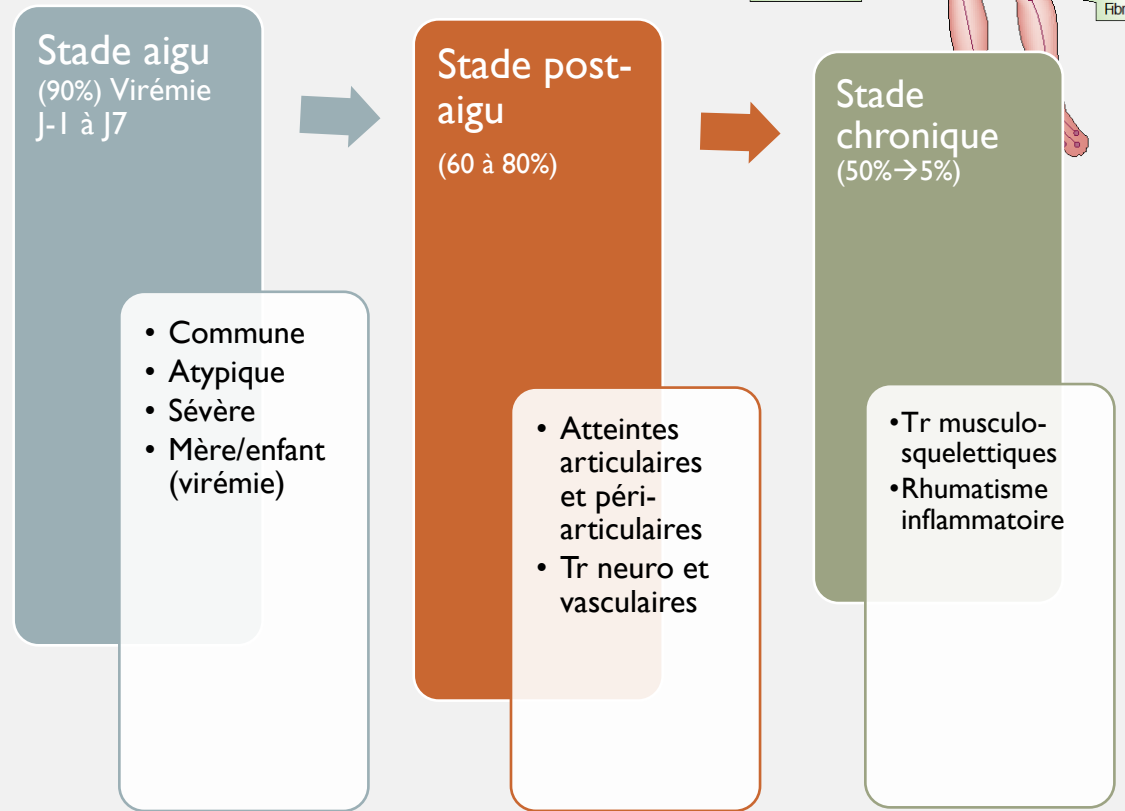
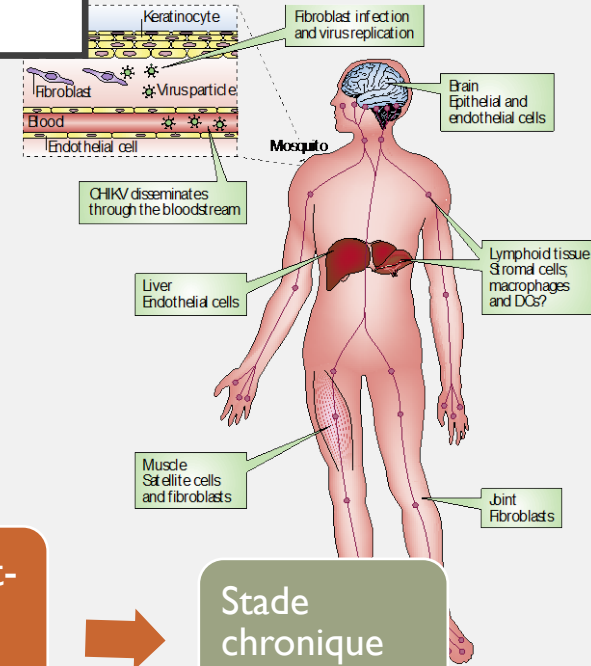
Signes d'alerte = > hospitalisation d'urgence

Dengue sans signes d'alerte ni sévérité (ambulatoire)	
Clinique	<p>Syndrome dengue : fièvre (> 38,5°C) d'apparition brutale et 1 signe parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête, douleurs retro-orbitaires, myalgies, arthralgie - Nausées, vomissements - Eruption cutanée - et absence de tout autre point d'appel infectieux (respiratoire en particulier) <p>Eliminer en urgence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis et choc septique, méningite, leptospirose, infection abdominale
Biologie	- Leucopénie, thrombopénie, élévation des transaminases
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Entre J1 et J3 : PCR (TROD NS1 si PCR non disponible) - Entre J3 et J7 : PCR et sérologie IgM - Après J7 : sérologie seule
Prise en charge	<p>Maintien à domicile possible*</p> <p>*Sauf si grosse, nourrisson, grand âge, diabète, insuffisance rénale, maladie hémolytique sous-jacente, contexte social (seul et/ou loin d'un centre médical) ou signes d'alerte/de sévérité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Repos - Hydratation orale fractionnée (> 5 verres de SRO/j) - Paracétamol 10 mg/kg/dose 4x/jour, dose journalière maximale 1000 mg 4x/jour (ou selon atteinte hépatique) - Médicaments contre-indiqués : aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens - Information du patient sur les signes d'alerte et sur la « période critique » suivant la défervescence si épisode antérieur de dengue - Protection individuelle systématique contre les moustiques (répulsifs et moustiquaire pendant la phase fébrile) et destruction des gîtes larvaires - Suivi diurèse par le patient (une fois toutes les 6 heures) - Suivi clinique toutes les 24 heures et biologique toutes les 48 heures jusqu'à 24-48h post défervescence <p>=> Détection de signes d'alerte ou de sévérité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes d'alerte : au moins 1 critère parmi : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur abdominale ou sensibilité à la palpation - Vomissements persistants et déshydratation (notamment absence de miction pendant 4 à 6 heures) - Léthargie ou agitation - Saignement des muqueuses - Hépatomégalie > 2 cm ou foie hypertrophié sensible à la palpation - Accumulation clinique de liquides (ascite, épanchement pleural) - Augmentation de l'hématocrite et baisse rapide de la numération plaquettaire • Signes de dengue sévère : au moins 1 critère parmi : <ul style="list-style-type: none"> - Etat de choc - Accumulation liquidienne avec détresse respiratoire - Saignements sévères - Détérioration de la conscience - Défaillance d'organe - Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT >1000 U/l) <p>En cas de signes d'alerte ou de sévérité => hospitalisation d'urgence</p>
Suivi	



CHIKUNGUNYA

- *Alphavirus*
- Asie, Afrique, Amériques – PF : épidémie 2014/15
- Asymptomatique : 10 à 25%
- Syndrome « dengue-like », avec arthralgies distales plus marquées, éruption maculo-papuleuse
- Diagnostic : PCR et sérologie
- Réservoir : homme, primates ; Vecteurs : *Aedes aegypti*, *albopictus* et *polynesiensis*
- **Formes chroniques** : douleurs articulaires persistantes ou récidivantes chez 15 à 70% des patients, évolution vers un rhumatisme inflammatoire chronique
- Complications possibles : myocardites, hépatites, syndromes de Guillain-Barré, décompensations de pathologies chroniques
- Gravité potentielle chez le nourrisson (infection congénitale ou néo-natale)



ZIKA

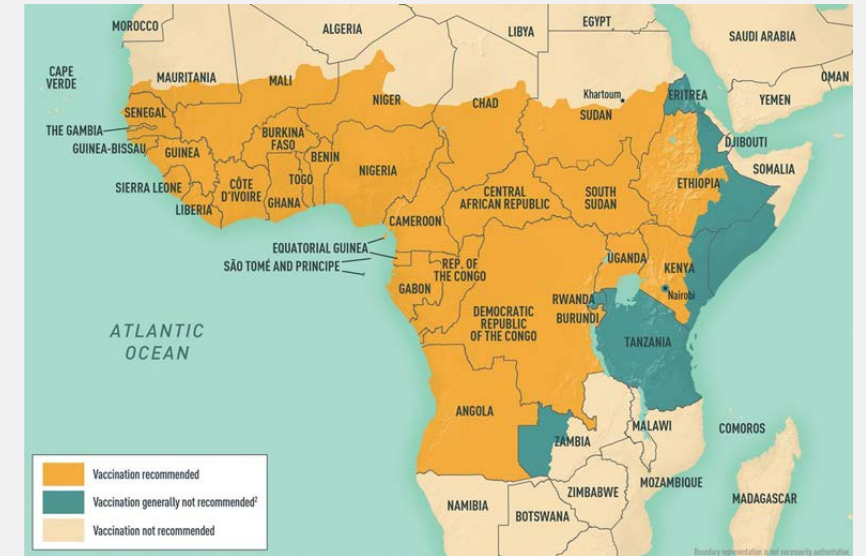
- *Flavivirus*
- Amériques, Asie, Afrique – *PF : épidémie 2013-14*
- Asymptomatique : 50 à 80 %
- Fièvre modérée, éruption maculo-papulaire, hyperhémie conjonctivale, oedèmes des mains/pieds, arthralgies
- Virémie brève
- Diagnostic : PCR précoce (sang, salive, sperme), sérologie (tardive)
- Réservoir : homme, primates ; Vecteurs : *Aedes aegypti*, *albopictus* et *polynesiensis*
- Transmission materno-fœtale et sexuelle
- **Complications possibles** : syndromes de Guillain-Barré, autres complications neurologiques
- Microcéphalies chez les fœtus de mères infectées



AUTRES ARBOVIROSES

FIÈVRE JAUNE

- *Flavivirus*
- Amérique latine, Afrique – PF : 0
- 50 à 85 % asymptomatique
- 45 pays, # 50 000 décès/an
- Réservoir : singe et homme
- Vecteurs : *Aedes africanus* pour le cycle selvatique et *A. aegypti* pour le cycle urbain en Afrique, *Haemagogus* pour le cycle selvatique en Amérique
- Hépatonéphrite hémorragique
- Début brutal, 2 phases : rouge (masque amaril) et jaune (ictère, vomito negro)
- Diagnostic : sérologie IgM x 4, PCR (sang ou organes)
- Un moyen de prévention efficace, individuel et collectif : la **vaccination** (1 dose unique sauf exceptions)



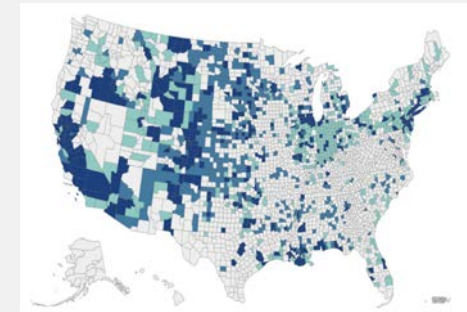
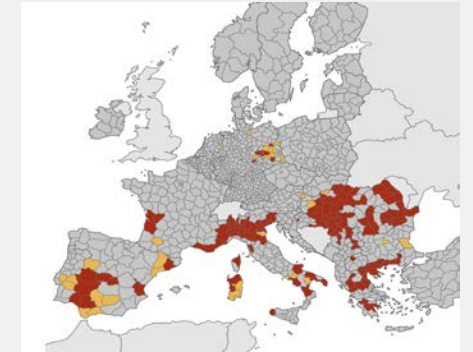
ENCÉPHALITE JAPONAISE

- *Flavivirus*
- *Asie, Australie*
- $PF=0$ (mais sero survey +)
- 68 000 cas symptomatiques par an, mais **létalité élevée** (#30%)
- Plus de **99% de formes asymptomatiques**
- Réservoir : Oiseaux aquatiques sauvages, porcs domestiques
- Vecteurs : *Culex* (rizières)
- Méningite/méningo-encéphalite, séquelles neurologiques
- PCR dans le LCR

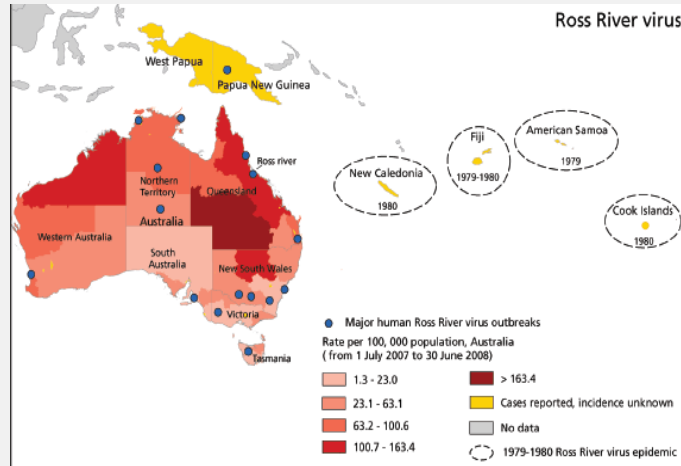


WEST NILE VIRUS

- *Flavivirus*
- *Europe, Amérique*
- $PF=0$ (mais serosurvey +)
- Répartition très large
- Epidémies humaines et équine
- Réservoir : Oiseaux
- **Impasses : Homme** et chevaux
- Vecteur : *Culex*
- 20% de formes symptomatiques : fièvre, encéphalite, néphropathie chronique post-infection.
- Sérologie IgM spécifiques



ROSS RIVER



OROPOUCHE

- *Bunyavirus*
- Grandes épidémies en *Amérique latine*
- Réservoir : Inconnu
- Vecteur : *moucheron Culicoides paraensis* (présent en PF)
- Syndrome dengue-like



ENCÉPHALITE À TIQUES (TBE)

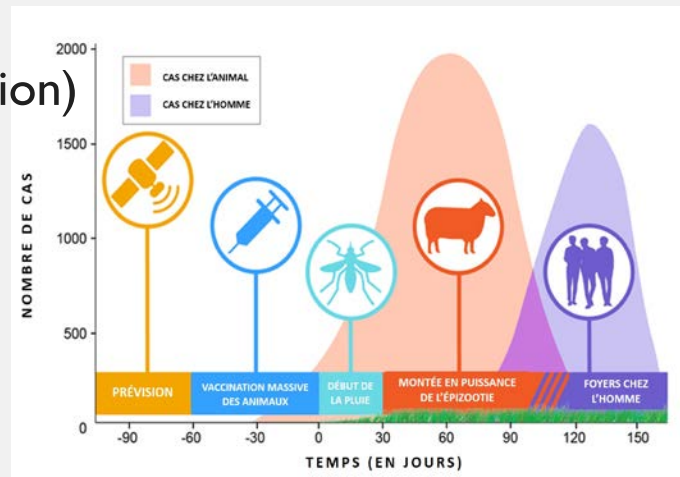
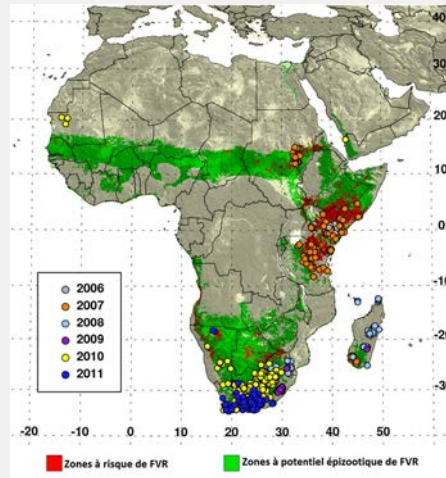
- *Flavivirus*
- Endémique en *Europe orientale, centrale et septentrionale, Nord de la Chine, Mongolie, Russie*
- *Augmentation en France*
- Réservoir : micro-mammifères
- Vecteur : tique du genre *Ixodes*
- Contamination par piqûre de tique ou consommation de produits laitiers crus d'animaux contaminés
- 20 à 30% de formes neurologiques



- *Alphavirus*
- Endémique en *Australie* et épidémies dans plusieurs *territoires insulaires du Pacifique* (années 1980)
- *PF=0* (mais serosurvey +)
- Réservoir : Marsupiaux (mais aussi mammifères)
- Vecteurs : *Culex, Aedes*
- Polyarthrite aiguë
- Diagnostic sérologique

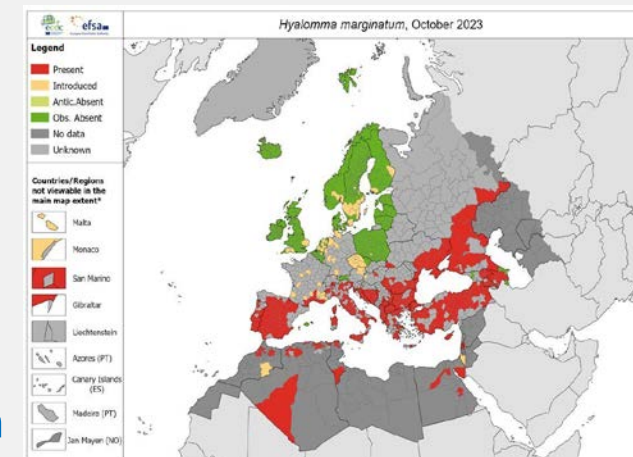
FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

- *Phlébovirus*
- Limité à la région *Afrique*
- **Zoonose principalement animale** bovins, moutons, chameaux
- Vecteurs : *Culex, Aedes, Anopheles, Mansonia*
- Premier mode de contamination : contact direct avec la viande ou des produits animaux (par inoculation ou ingestion)
- Formes asympto : 50% , bénignes : 45%
- Formes graves (3-4%) : fièvre hémorragique, atteinte oculaire (rétine), méningo-encéphalite
- Existence d'un vaccin vétérinaire



FIÈVRE HÉMORRAGIQUE DE CRIMÉE-CONGO

- *Nairovirus*
- *Europe du Sud-Est, Afrique, Moyen-Orient, Asie*
- Poussées épidémiques liées aux contacts avec sacrifices d'animaux (pays musulmans)
- Réservoir : **grands herbivores**, oiseaux
- Vecteurs : tiques (*Hyalomma*)
- Fièvre hémorragique
- **Potentiel d'expansion**
- Transmission **nosocomiale** possible (contact direct)



ÉPIDÉMIOLOGIE DES ARBOVIROSES EN POLYNÉSIE FRANÇAISE ET DANS LE PACIFIQUE

DENGUE

- Premières épidémies au XIX^e siècle
- Depuis années 90 : 3000 hospitalisations, 11 décès
- Circulation alternée de sérotypes jusqu'en 2000, prédominance DEN-1 depuis 10 ans
- Immunité élevée de la population pour au moins 1 sérotype, maximale pour DEN-1, plus faible pour DEN-2

ZIKA

- Arbovirose peu connue jusqu'à l'épidémie mondiale récente
- Emergence en Pf en 2013, détection d'un cluster d'éruptions, 7 mois : 32000 cas estimés, 62 hospitalisations, 40 SGB, 2 décès
- Identification de complications inconnues (SGB, neuro, microcéphalies) : apport majeur des travaux en PF

CHIK

- Historique de La Réunion
- Emergence en Pf en 2014, 8 mois : 844 hospitalisations
- Complications : encéphalites, myocardites, GBS, sd néonataux, décès (comorbidités)
- Séquelles rhumatologiques à long terme



DENGUE, ZIKA AND CHIKUNGUNYA OUTBREAKS IN FRENCH POLYNESIA

Arbovirus	Period of outbreak	Period of circulation	No. of infections estimated during outbreak	No. of infections confirmed during outbreak	No. of hospitalizations during outbreak	No. of deaths during outbreak	Probable area of virus importation
DENV-1	1944	NA	26 000 ^a	NA	NA	NA	NA
DENV-3	Aug 1964–May 1965	Aug 1964–Dec 1965	NA	7	NA	0	Caribbean
DENV-3	Jun 1969–Oct 1969	Jun 1969–Oct 1969	NA	NA	NA	NA	Caribbean
DENV-2	May 1971–Sep 1971	May 1971–May 1975	42 200 ^a	>50	33	3	Caribbean
DENV-1	Jul 1975–Mar 1976	Mar 1975–Mar 1979	34 100 ^a	694	0	0	Southeast Asia
DENV-4	Jan 1979–May 1979	Jan 1979–May 1988	37 500 ^a	630	50	1	Southeast Asia
	Mar 1985–Jul 1985		NA	92	NA	NA	
DENV-1	Dec 1988–Jun 1989	Nov 1988–Nov 1989	35 100 ^a	1976	0	0	South America
DENV-3	Aug 1989–Jun 1990	Apr 1989–Dec 1996	49 500 ^a	1357	401	11	Oceania
DENV-2	Aug 1996–Apr 1997	Aug 1996–Dec 2000	43 500 ^a	2027	232	1	Southeast Asia
DENV-1	Jan 2001–Nov 2001	Jan 2001–Jul 2009	33 800	~2400	1379	8	Southeast Asia
	Aug 2006–Nov 2007		NA	2262	241	1	
DENV-4	Feb 2009–Sep 2009	Jan 2009–Dec 2010	24 500	2473	105	0	Oceania
DENV-3	Feb 2013–Dec 2013	Feb 2013–Dec 2014	11 000–22 000 ^b	1434 ^b	115 ^b	1 ^b	South America
DENV-1	Feb 2013–Dec 2014	Feb 2013–Ongoing	NA	3678 ^c	~340 ^c	1 ^c	NA
ZIKV	Oct 2013–Apr 2014	Oct 2013–Apr 2014	32 000	383	69	2	Southeast Asia
CHIKV	Sep 2014–Mar 2015	Sep 2014–Apr 2015	69 000	4443	844	18	Caribbean
DEN-2		Juil 2019-Aout 2021		3342	211	1	
DEN-2		Dec 2023-A ce jour		163	18	0	
DEN-1							

D'après : Aubry M, Cao-Lormeau VM. History of arthropod-borne virus infections in French Polynesia. New Microbes New Infect. 2019 Feb

MENACES POUR LE FUTUR EN PF

- Les vecteurs :
 - **Aedes** polynesiens, *A. aegypti* : DEN, ZIK, CHIK, (RRV)
 - *Culex annulirostris*, *C. quinquefasciatus* : RRV
 - *Aedes vexans* (nocturnus) : RRV, (CHIK, ZIK)
- Les réservoirs : Homme, mais aussi autres **mammifères**
 - Exemple du RRV : Marsupiaux, mais aussi sans doute vaches, chevaux, chèvres, cochons, chiens, rats,
 - *Togami E et al. First evidence of concurrent enzootic and endemic transmission of Ross River virus in the absence of marsupial reservoirs in Fiji. Int J Infect Dis. 2020 Jul*
- Les virus : Etudes de séroprévalence en Pf
 - **RRV**: 35% (étude de 2014 dans les 5 archipels (*Aubry Met al. Ross River Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. Emerg Infect Dis. 2017 Oct*))
 - **WNV** : 1,5% (donneurs de sang 2011-2013)
 - **JEV** : 1,3% (donneurs de sang 2011-2013)
 - Diminution des taux de séroprévalence dans le temps et donc de l'immunité en population, exemple du Zika : de 37% à 22% entre 2014 et 2015 chez les adultes (*Henderson AD et al. . Zika seroprevalence declines and neutralizing antibodies wane in adults following outbreaks in French Polynesia and Fiji. Elife. 2020 Jan*)

OBJECTIF : IDENTIFIER LES ÉMERGENCES

- Problème de santé publique croissant, y compris pour les pays non tropicaux (cas importés et diffusion des vecteurs)
- Nécessité d'identification précoces des principales arboviroses pour freiner la diffusion
- Problème de disponibilité et coût du **diagnostic de référence (RT-PCR)**
- Symptomatologies proches de la dengue, du Zika et du Chikungunya
- Proposition d'utilisation d'une **définition de cas syndromique** « dengue-like » algo-éruptif
- Exemple de « **arbo-score** » : score de diagnostic rapide basé sur la présence ou l'absence de : i) rash, ii) leucopénie, iii) myalgie, iv) symptômes respiratoires, v) hypertransaminasémie

Vellere I et al : *A Rapid Score for Early Identification of Patients with Imported Arbovirose Caused by Dengue, Chikungunya and Zika Virus*. Microorganisms. 2020 Nov 4;8(11):1731.

Table 3. Multivariable model and risk score for arbovirose.

Variables	OR _s (95% CI)	p	Regression Coefficient	Risk Score Weight
Rash	23.46 (2.79–196.88)	0.004	3.15	1
Thrombocytopenia	0.47 (0.06–3.55)	0.463	−0.76	na
Leukopenia	54.93 (4.56–661.57)	0.002	4.01	2
Hypertransaminasemia	9.41 (1.23–71.66)	0.031	2.24	1
People returning from Africa	0.04 (0.00–12.18)	0.278	−3.10	na
Retro-orbital pain	2.82 (0.35–22.90)	0.331	1.04	na
Conjunctival hyperemia	0.80 (0.07–9.52)	0.862	−0.22	na
Myalgia	13.48 (1.97–92.17)	0.008	2.60	1
Respiratory symptoms	0.10 (0.01–0.74)	0.024	−2.26	−1

Table 4. Youden index, sensitivity, and specificity of different cut-off points of a score for the early identification of imported arbovirose infections in febrile ill travelers returning from an endemic country, based on three clinical signs (myalgia +1 point, rash +1 point, respiratory symptoms −1 point) and two laboratory values (leukopenia +2 points, hypertransaminasemia +1 point).

Cut-off Point	Sensibility (%)	Specificity (%)	Youden Index
≥−1	100.00	0.00	0
≥0	100.00	14.29	0.14
≥1	94.12	58.93	0.53
≥2	82.35	96.43	0.79
≥3	52.94	98.21	0.51
≥4	23.53	100.00	0.23
≥5	11.76	100.00	0.12
>5	0	100.00	0

LES VACCINS ARBOVIROSES

Vaccins existants utilisés en France

- **Fièvre jaune**
 - Vaccin vivant atténué (Stamaril®),
 - 1 dose (sauf épidémies), EI graves rarissimes, CI immunodépression
- **Encéphalite à tiques**
 - Inactivé (Tipovac®, Encepur®), rappels nécessaires
- **Encéphalite japonaise**
 - Inactivé (Ixiaro®)

Vaccins contre la dengue

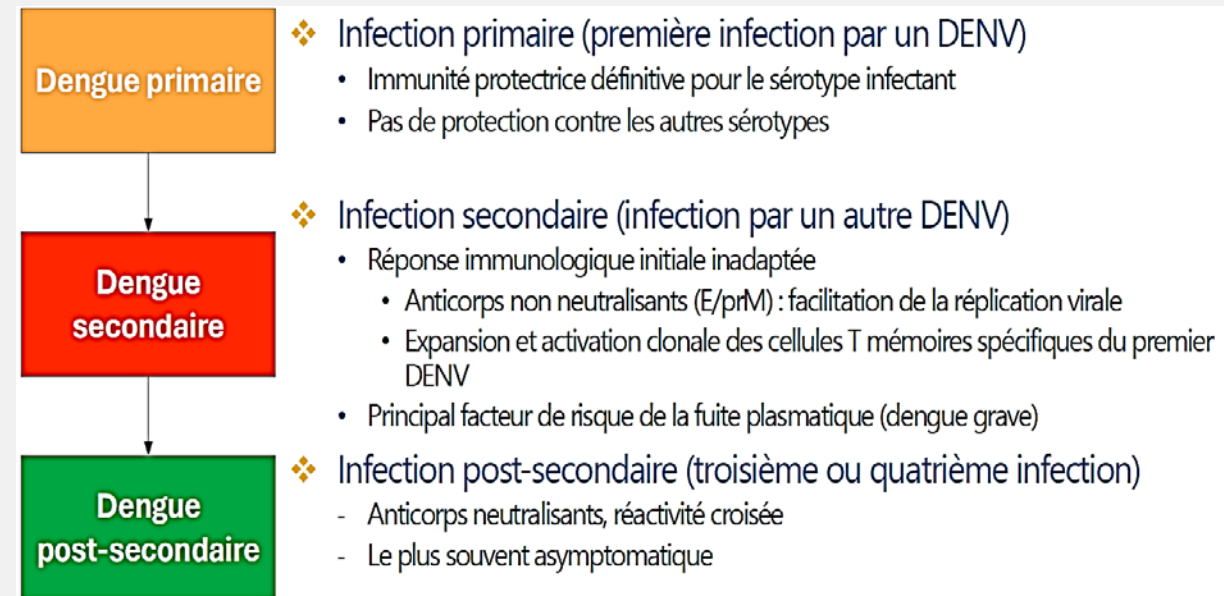
Dengvaxia®

- Vaccin tétravalent recombinant atténué
- Efficacité partielle (faible sur sérotype 2 et 1)
- Surrisque d'hospitalisation et de dengue sévère chez les enfants de 2 à 5 ans (initialement séronégatifs)
- AMM depuis 2018, mais indiqué seulement si atcd de dengue (sérologie positive)
- Recommandation limitée de la HAS :

« Usage réservé aux personnes âgées de 6 à 45 ans qui ont été infectées par le virus de la dengue dans le passé et qui vivent dans des régions où la dengue est endémique. La survenue d'une infection préalable doit être prouvée par un résultat de test positif. Le vaccin est alors administré en trois doses à un intervalle de six mois. »
- Arrêt de commercialisation depuis mars 2024

Qdenga®

- Vaccin vivant atténué chimérique(DENV-2) tétravalent
- Efficace à 80% sur les infections
- et à 95% sur les hospitalisations à 15 mois,
- et à 3 ans : 60% sur les dengues sévères et 83,6% sur les hospitalisations
- moindre efficacité chez les séronégatifs (surtout pour DENV-3 et 4)
- Efficacité sur tous les sérotypes chez les séropositifs (mais supérieure pour DENV-2)
- 2 doses à 3 mois d'intervalle
- AMM européenne et Etats-Unis
- Utilisé au Brésil et en Indonésie
- Pour les voyageurs en Belgique
- Pas de recommandation spécifique de la HAS
- **Intérêt +++ pour éviter les dengues sévères lors de l'infection secondaire**



Autres vaccins en développement ou peu utilisés

- Chikungunya
 - Vivant vivant atténué (Ixchik®),
 - 1 dose unique, à partir de 18 ans
 - Efficacité vaccinale (AC neutralisants) > 99% (études complémentaires en cours)
 - AMM Etats-Unis et Européenne (juin 2024)
 - En attente avis HAS
- Zika
- West Nile