
Arboviroses

Fabrice SIMON

Servie de pathologie infectieuse et tropicale

HIA Laveran

13998 Marseille

Arboviroses, un concept

- Maladies transmises par un arthropode

→ maladies du risque vectoriel

cycle, foyer, extension, prévention

→ maladies à un ou plusieurs hôtes

plasticité

→ maladies virales aiguës

incubation courte, première phase commune

Arboviroses, un groupe hétérogène

- Hétérogénéité des virus
- Hétérogénéité des vecteurs
- Hétérogénéité géographique
- Hétérogénéité clinique

Tropisme vasculaire, neurologique, articulaire, hémorragies

Classification virologique

<u>Flaviviridae</u>	<u>Bunyaviridae</u>	<u>Togaviridae</u>
<p>Dengue (DEN1-4)</p> <p>Fièvre jaune (FJ)</p> <p>West Nile (WN)</p> <p>Encéphalite japonaise (EJ)</p> <p>Encéphalites à tiques</p> <p>Kyasanur</p> <p>Fièvre hémorragique d'Omsk</p> <p>...</p>	<p><u><i>Bunyavirus</i></u></p> <p>Bunyamwera</p> <p>...</p> <p><u>Nairovirus</u></p> <p>Crimée-Congo(CC)</p> <p>...</p> <p><i>Phlebovirus</i></p> <p>Fièvre de la vallée du Rift</p> <p>Toscana</p> <p>...</p>	<p><u><i>Alphavirus</i></u></p> <p>Chikungunya</p> <p>O Nyong Nyong</p> <p>Ross River</p> <p>Sindbis</p> <p>Mayaro</p> <p>...</p>

Arboviroses et vecteurs



Flavivirus

fièvre jaune

dengue

West-Nile*

encéphalite japonaise*

Wesselsbron

Kyasanur forest

Alkhurma

encéphalites à tiques

encéphalite de Saint Louis

fièvre d'Omsk



Alphavirus

Chikungunya

O'Nyong-nyong

Mayaro

encéphalites équines*

Ross River



Bunyaviridae

fièvre de la Vallée du Rift

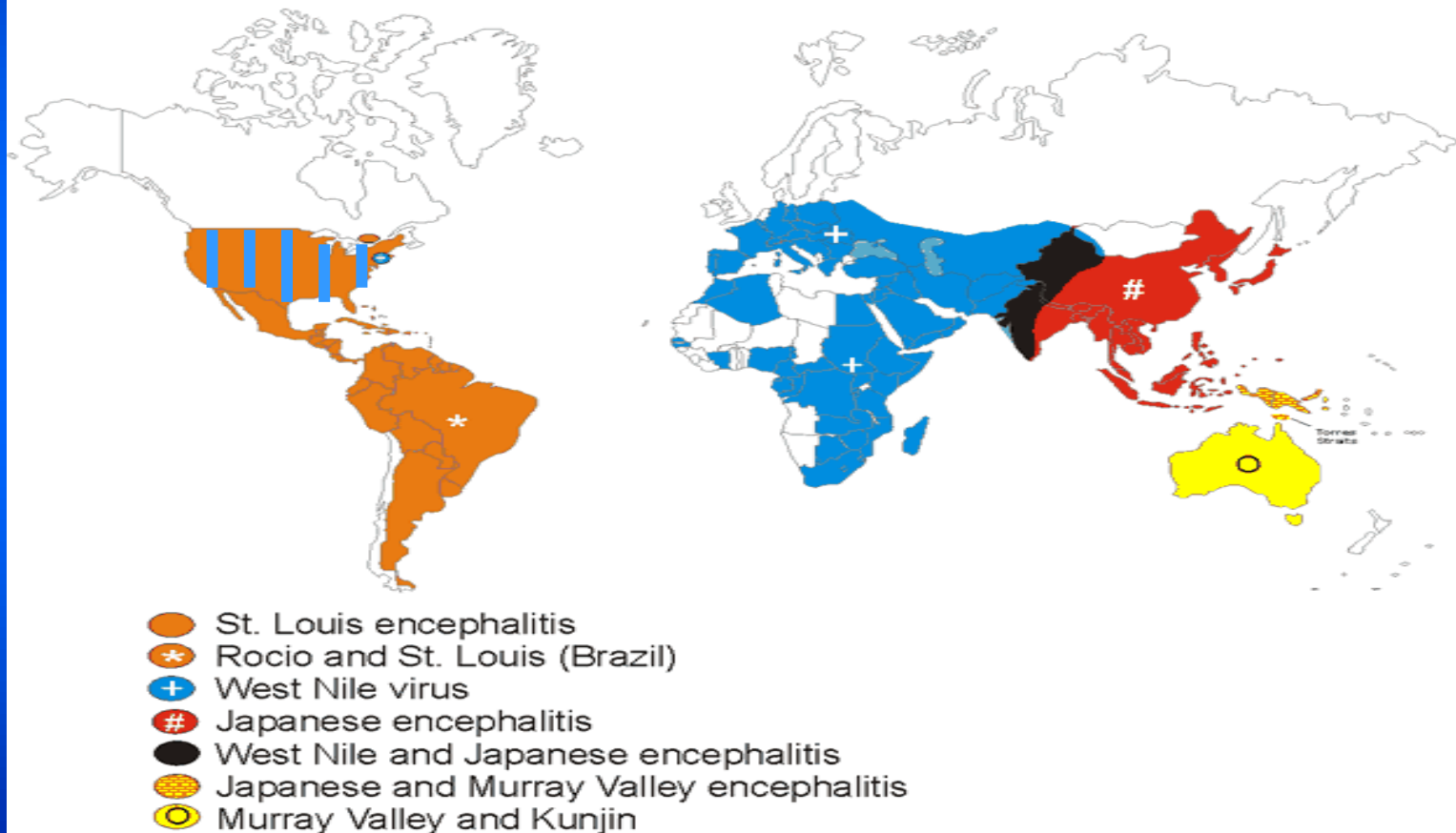
fièvre de Crimée-Congo*

Sand-fly fever

Toscana

Arboviroses, risque universel

The Geographic Distribution of the Japanese Encephalitis Serocomplex of the Family Flaviridae, 2000.



Arboviroses et clinique

Syndrome grippal

fièvre de la Vallée du Rift
Dengue
Sand-fly fever
Toscana

Vasculaire

dengue

Arthrites

Chikungunya
O'Nyong-nyong
Mayaro
Ross River

Encéphalites, méningites

West-Nile
encéphalite japonaise
encéphalites à tiques
encéphalite de Saint Louis
encéphalites équines
Toscana
dengue

Hémorragies

fièvre de la Vallée du Rift
fièvre de Crimée-Congo
fièvre jaune
Kyasanur forest
fièvre d'Omsk
Alkhurma

Arbovirose ≠ fièvre hémorragique virale

Arboviroses

Fièvres
hémorragiques
virales

WN
EJ
Autres encéphalites
CHIK
...
...

DEN
FJ
RVF
CC
...

Ebola
Marburg
Lassa
...

Arboviroses, trois exemples

- Dengue
- Chikungunya
- Fièvre jaune

Dengue, le virus

- Virus à ARN → plasticité génétique → évolutivité
- Flavivirus
- 4 sérotypes : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4

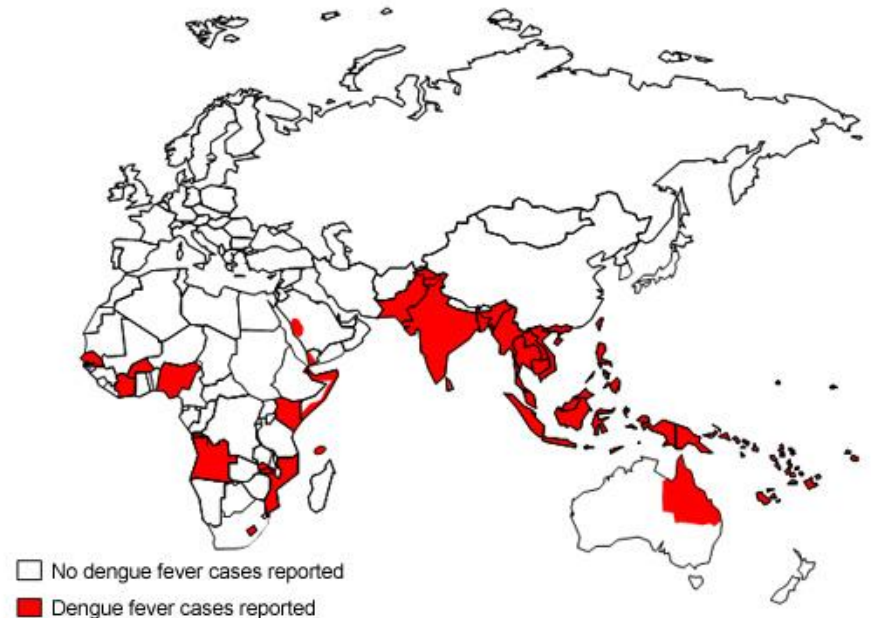
Dengue, les vecteurs

- *Aedes spp. (Stegomyia)*
 - *Aè. aegypti*
 - *Aè. albopictus*
 - Transmission transovarienne
- Impact épidémiologique majeur
 - Extension – émergences
 - Inféodation
 - Saisonnalité (pluies)

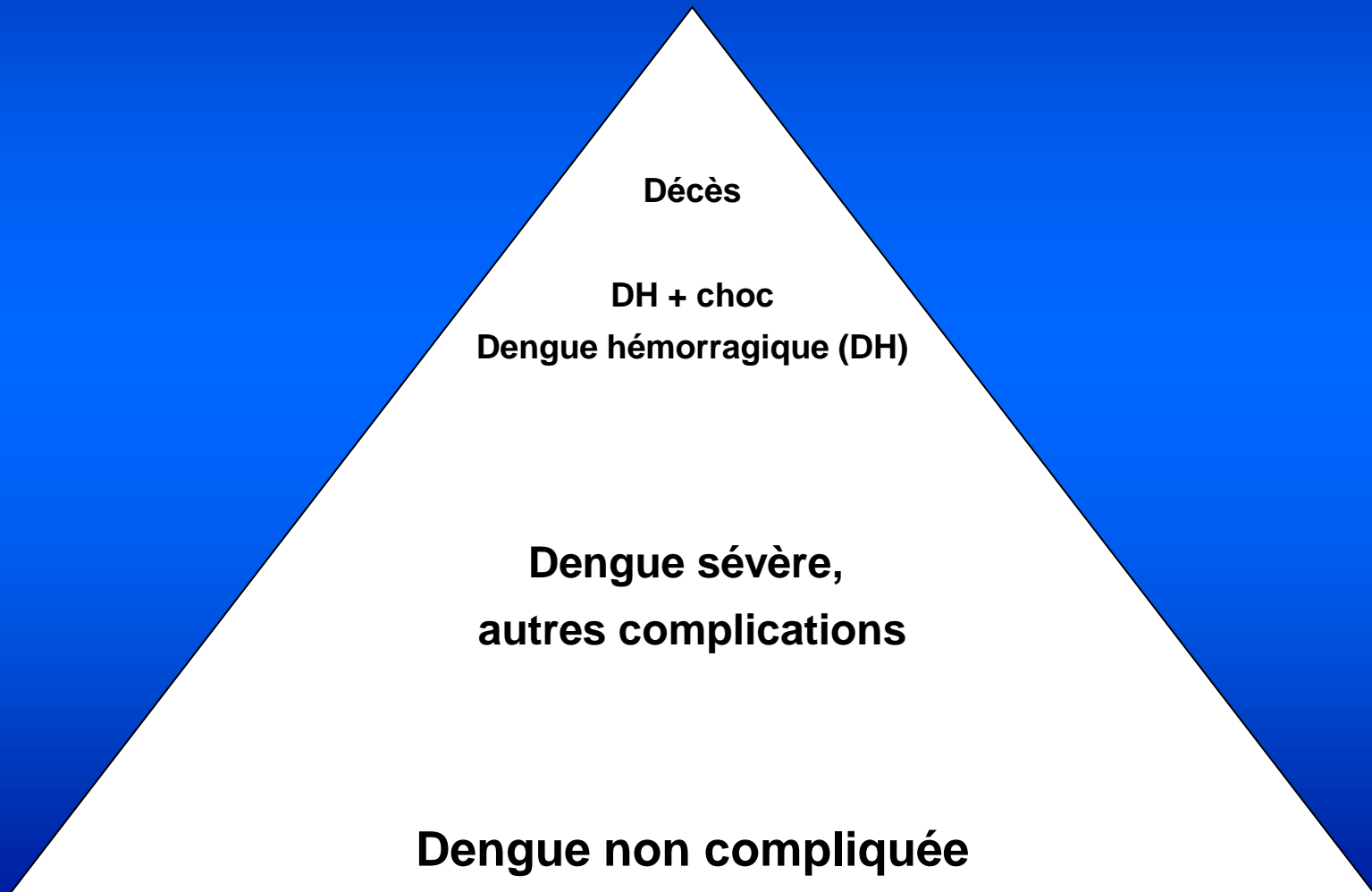


Dengue, zone d'endémie

- x30 en 50 ans, 50 millions de cas, 20000 morts/an
- Zones d'endémie : Am. Sud, Asie SE, Pacifique
- Zones à risque épidémique : 100 pays, 2 milliards



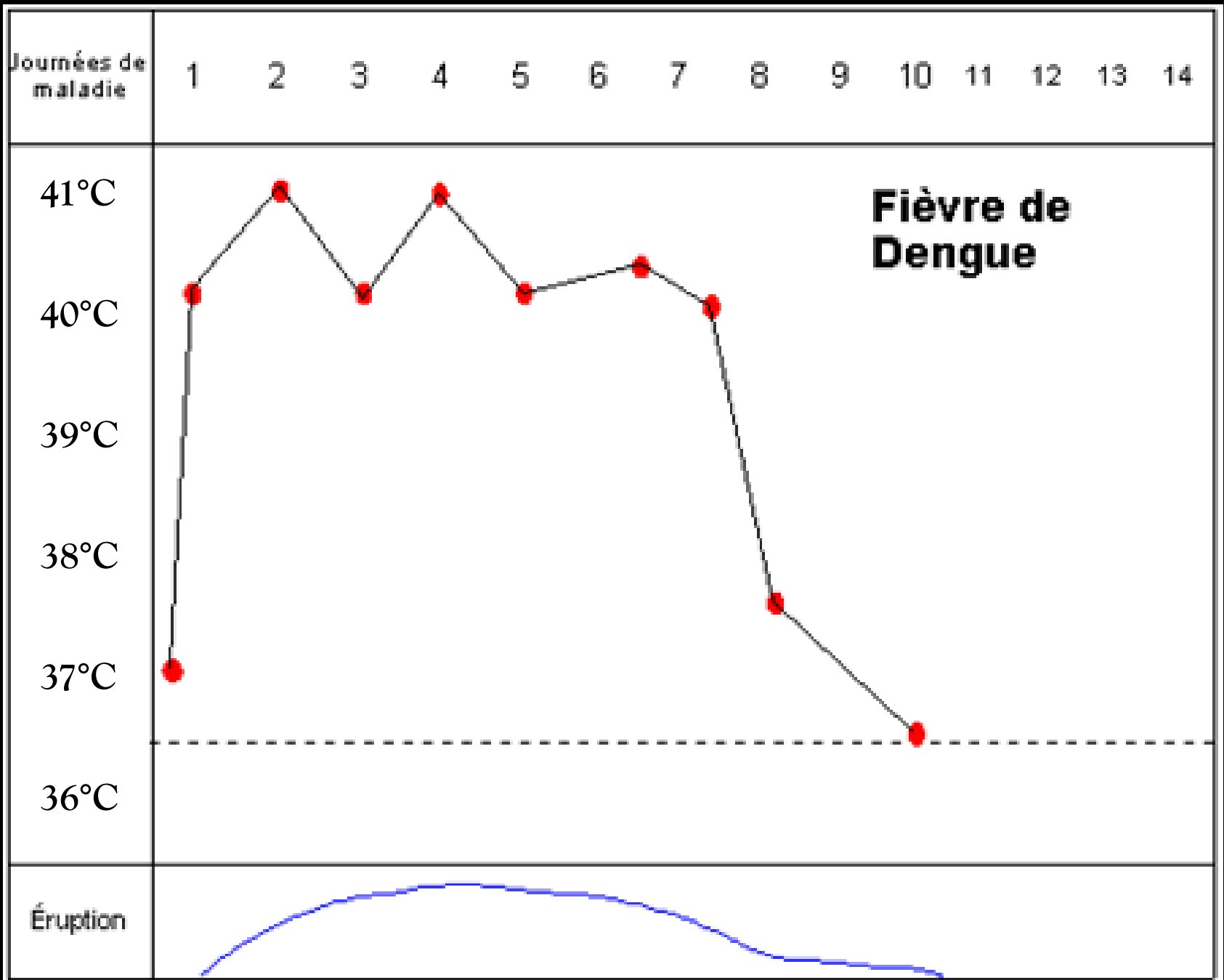
Dengue, spectre clinique



Formes asymptomatiques

Dengue non compliquée

- *Asymptomatique*
- *Typique*
 - Fièvre aiguë pendant 3 à 6 jours
 - Céphalée frontale et rétro-orbitaire, dysgueusie
 - Arthralgies, myalgies
 - Exanthème maculo-papuleux inconstant
 - Apyrexie : érubescence, prurit-œdème-desquamation PP
 - Asthénie prolongée





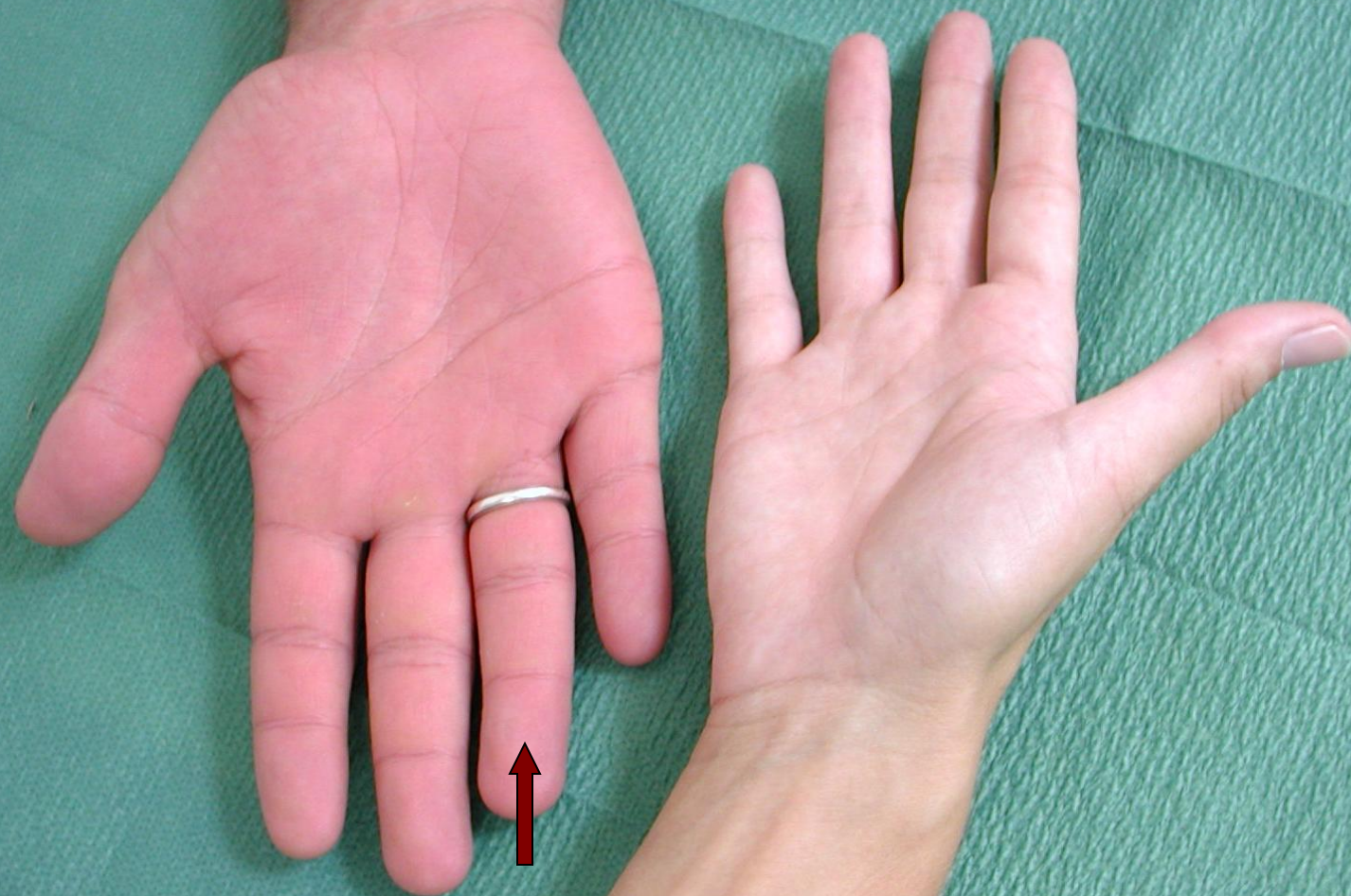
*J3-J5 : hyperémie cutanée diffuse
→ signe du pochoir*

J3-J5 : exanthème diffus (inconstant)





J5-J7 : hyperémie, œdème et purpura



J5-J7 : hyperémie palmo-plantaire prurigineuse

J5-J7 : hyperémie, œdème et purpura



Première phase typique

J5

*Évolution
bénigne*

Formes sévères

Formes graves

Première phase typique

J5

*Évolution
bénigne*

Formes sévères

Formes graves

Évolution bénigne

- Fièvre aiguë isolée de quelques jours
- Fièvre prolongée sur plusieurs semaines
- Asthénie sur plusieurs mois

Première phase typique

J5

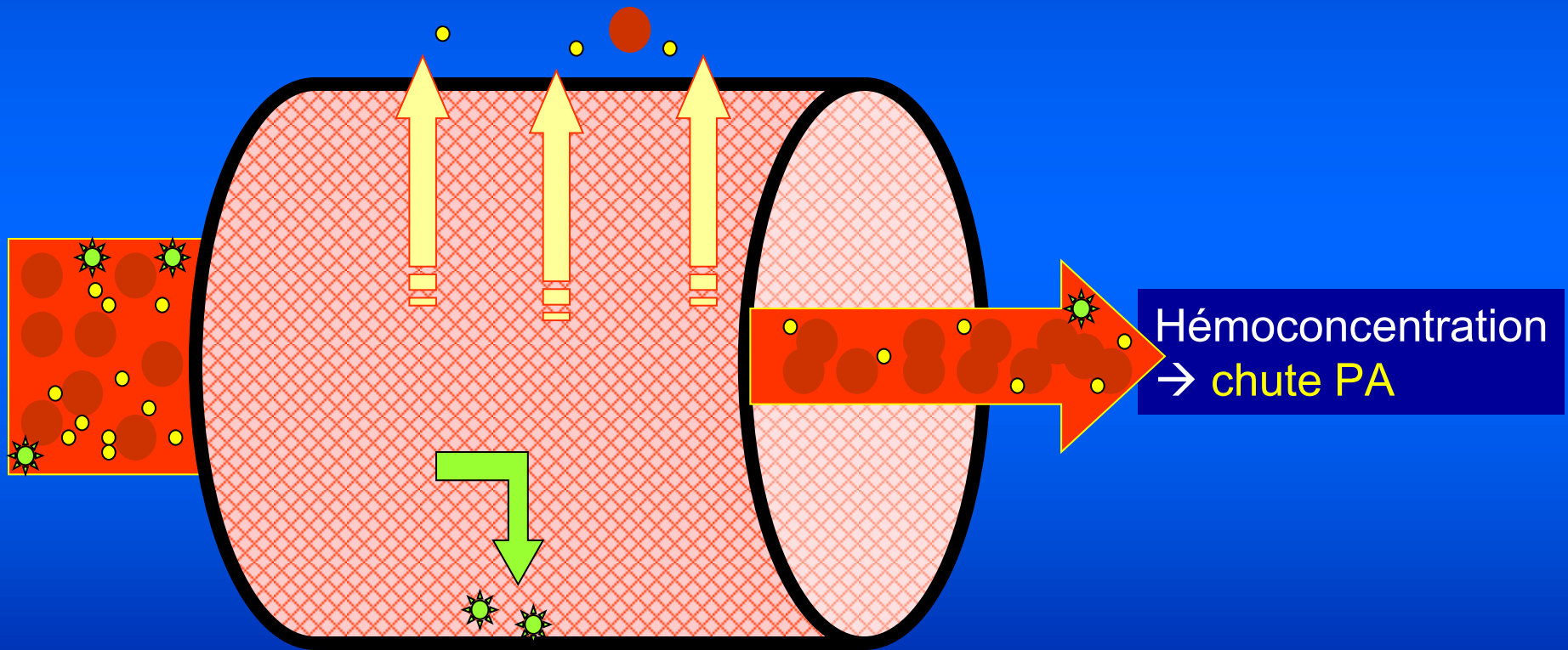
*Évolution
bénigne*

Formes sévères

Formes graves

J5 → perméabilité capillaire avec fuite plasmatique
J8-10 → réparation endothéliale

Hypoalbuminémie → œdèmes, épanchements séreux
Extravasation des hématies → hyperémie



Hémoconcentration
→ chute PA

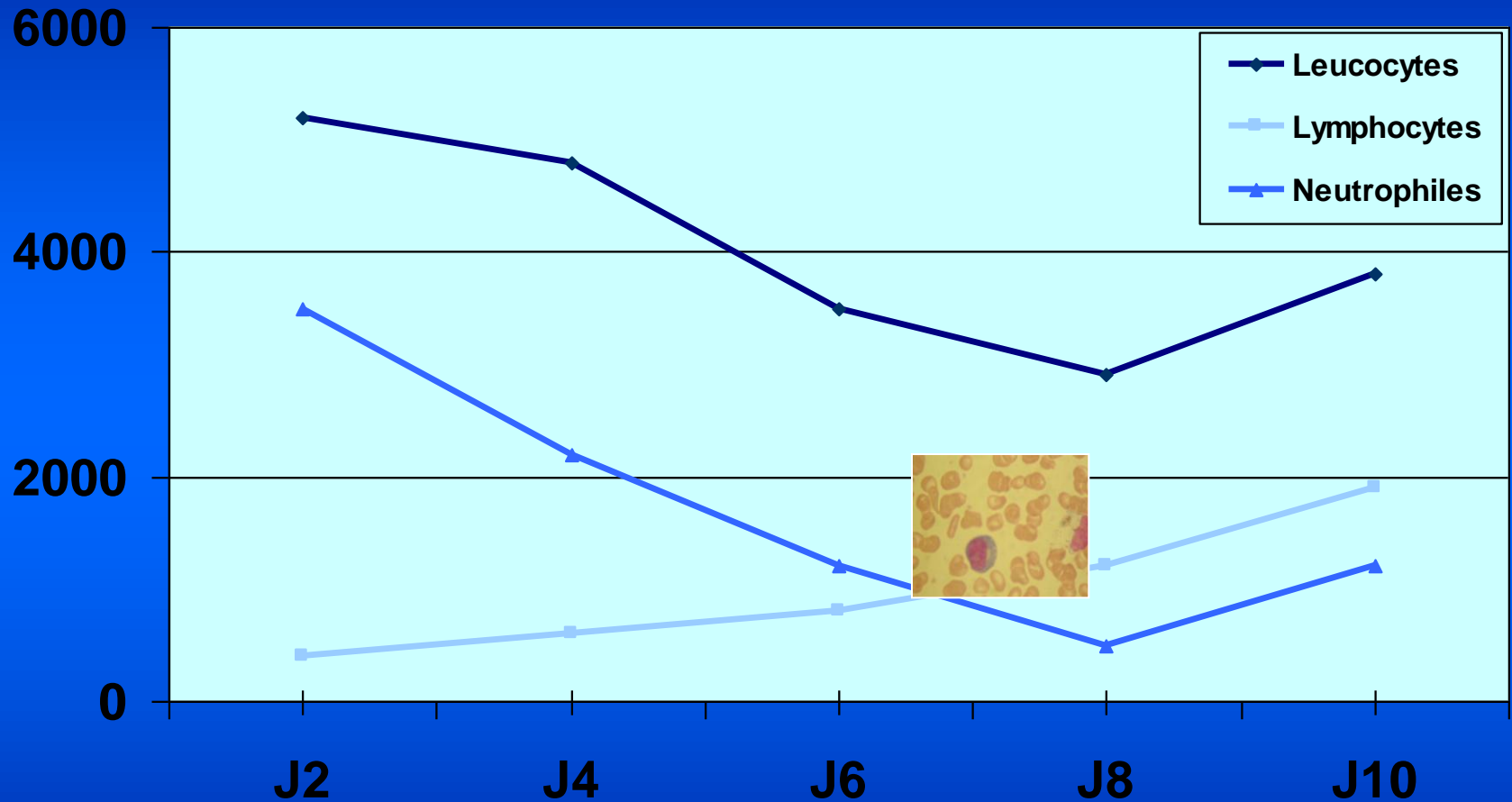
Thrombopénie périphérique → hémorragies

Formes sévères

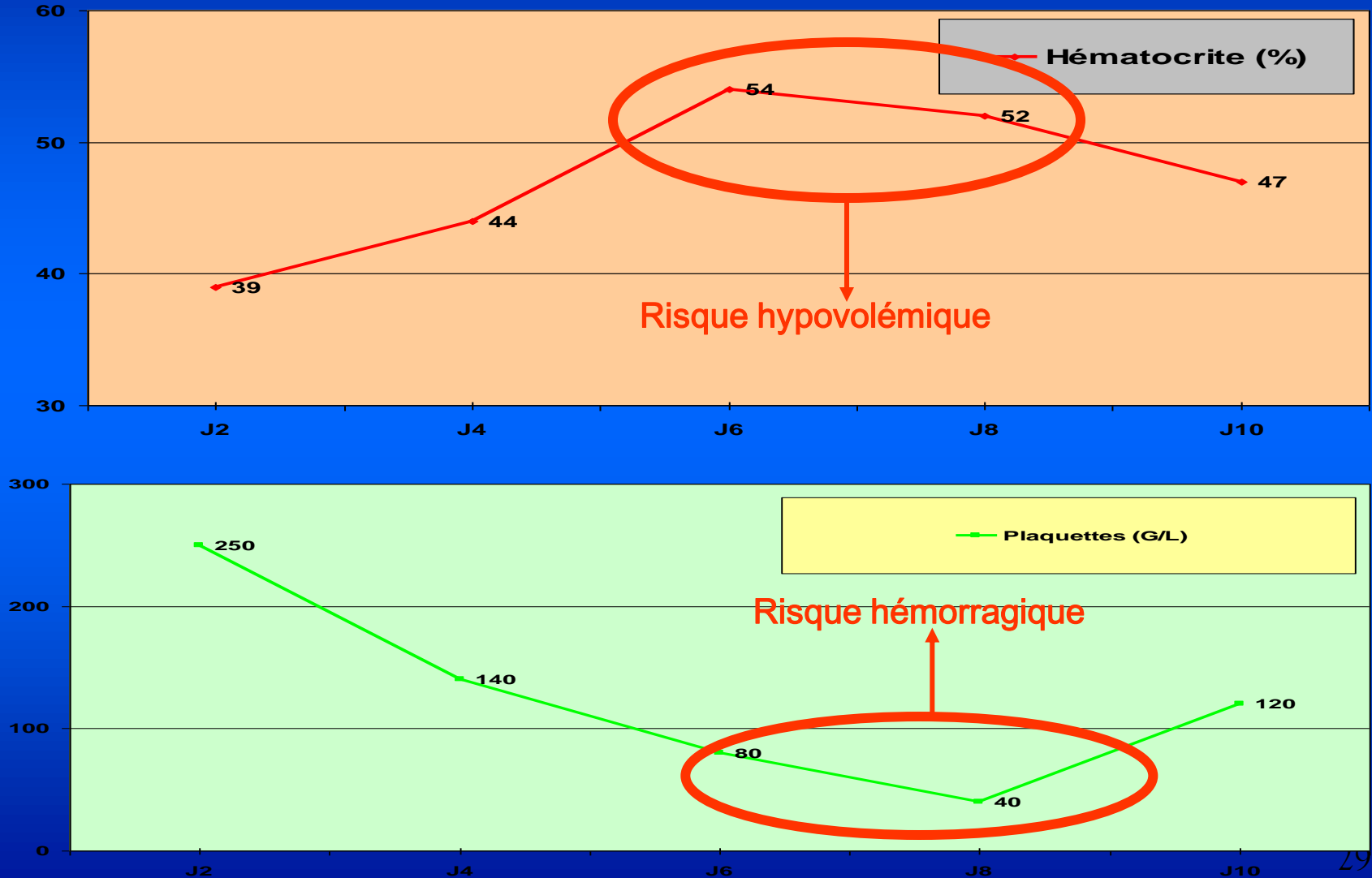
- Fièvre en plateau > 40°C, rebelle
- Asthénie invincible
- Saignements mineurs, s. du lacet, s. du tourniquet
- Tendence hypotensive marquée à l'apyrexie +++
 - risque élevé de chute à l'orthostatisme
- Douleurs hypochondre droit
 - cholécystite alithiasique, hépatite



Dengue, cinétique leucocytaire

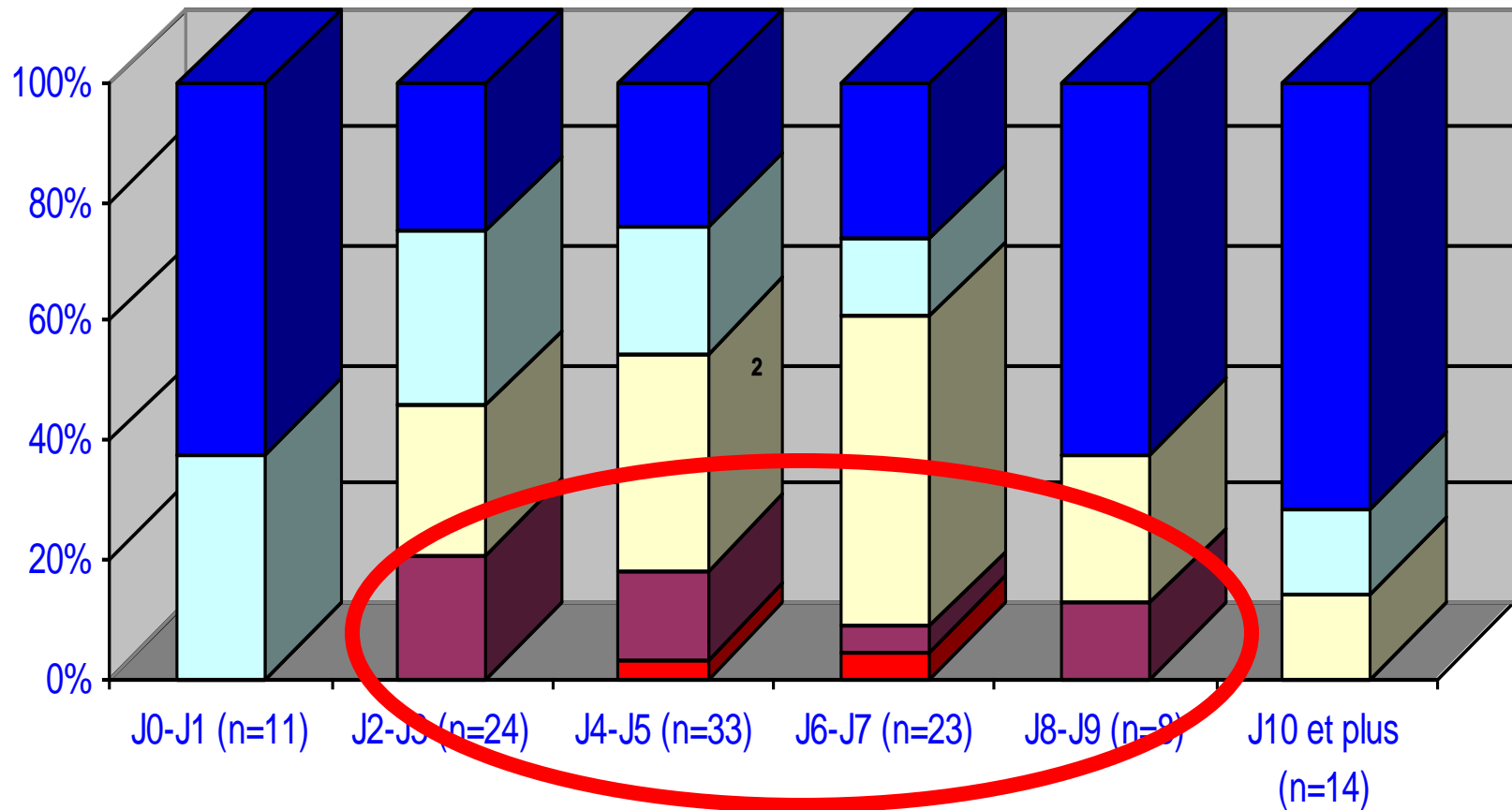


Hématocrite et plaquettes : pronostic



Nadir plaquettaire

■ plq<20000 ■ 20000-49999 ■ 50000-99999 ■ 100000-14999 ■ >150000



Série de 41 patients avec dengue certaine, CHA Bouffard, Djibouti, 2000-2003
Thèse Benoit HOUZE, Université de Bordeaux II, 2003.

Première phase typique

J5

*Évolution
bénigne*

Formes sévères

Formes graves

Dengue hémorragique

DH = DHF (critères OMS 1997)

- Saignement mineur ou majeur
- Et thrombopénie $< 10^5/\mu\text{L}$
- Et fuite capillaire avérée
 - hémococoncentration : Δ hématocrite $> 20\%$
 - ou épanchement pleural ou autre
 - ou hypoalbuminémie / hypoprotidémie
- Mortalité traitée : 0-2 %

Dengue hémorragique avec choc

DHC =DSS (critères OMS 1997)

- Dengue hémorragique
 - saignement min. ou maj., thrombopénie, fuite capillaire
- Et défaillance circulatoire
 - différentielle pincée < 20 mmHg
 - hypotension ou collapsus
- Mortalité sous traitement : 12-44 %

Autres complications

- Méningo-encéphalite aiguë
- Myocardiopathie
- Hépatite aiguë
- Rupture de rate

Critères cliniques d'alerte à J5–J6

- Hypothermie brutale ?
- Chute tensionnelle ?
- Purpura vasculaire ? Saignement muqueux ?
- Douleur abdominale ?
- Agitation ? Somnolence ?
- Vomissements ?



Admission, surveillance, soins adaptés

Dengue, traitement antipyrétique

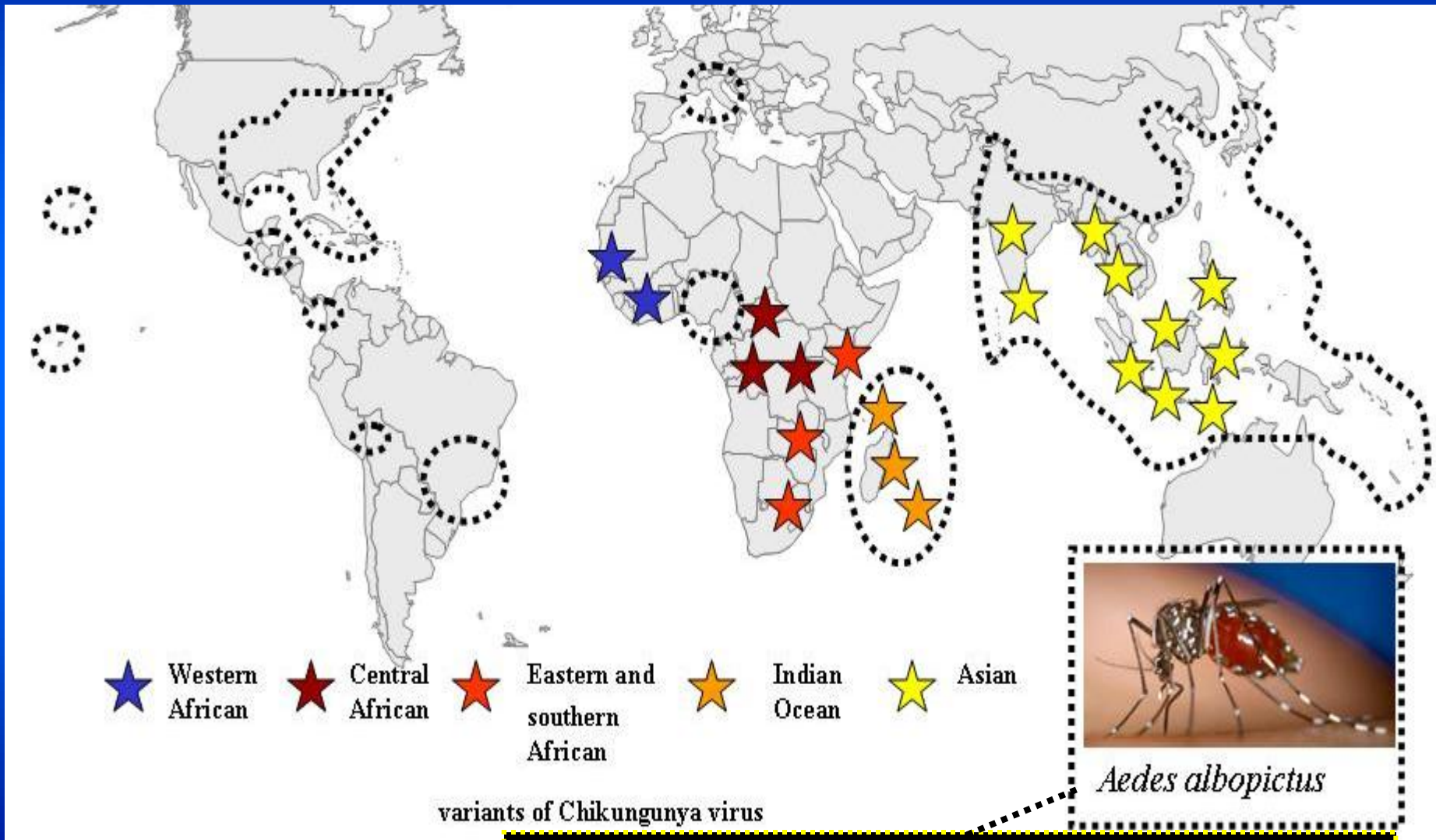
- Paracétamol : VO ou IV, 3 à 4 g/j
- Pas d'aspirine

- Climatisation
- Ventilation
- Linges humides
- Glaçage à la racine des membres

Dengue, remplissage vasculaire

- En urgence
- sur VVP (1 ou 2)
- Ringer lactate ou autre macromolécules
 - Simple tendance hypotensive : 1-2 L /24 h
 - Choc avéré : bolus de 10-20 mL/kg jusqu'à restauration de la PA > 90 mmHg puis entretien
 - Surveiller Hte/2-4 h, diurèse/6h

Chikungunya, le nouveau géant



Le moustique tigre d'Asie

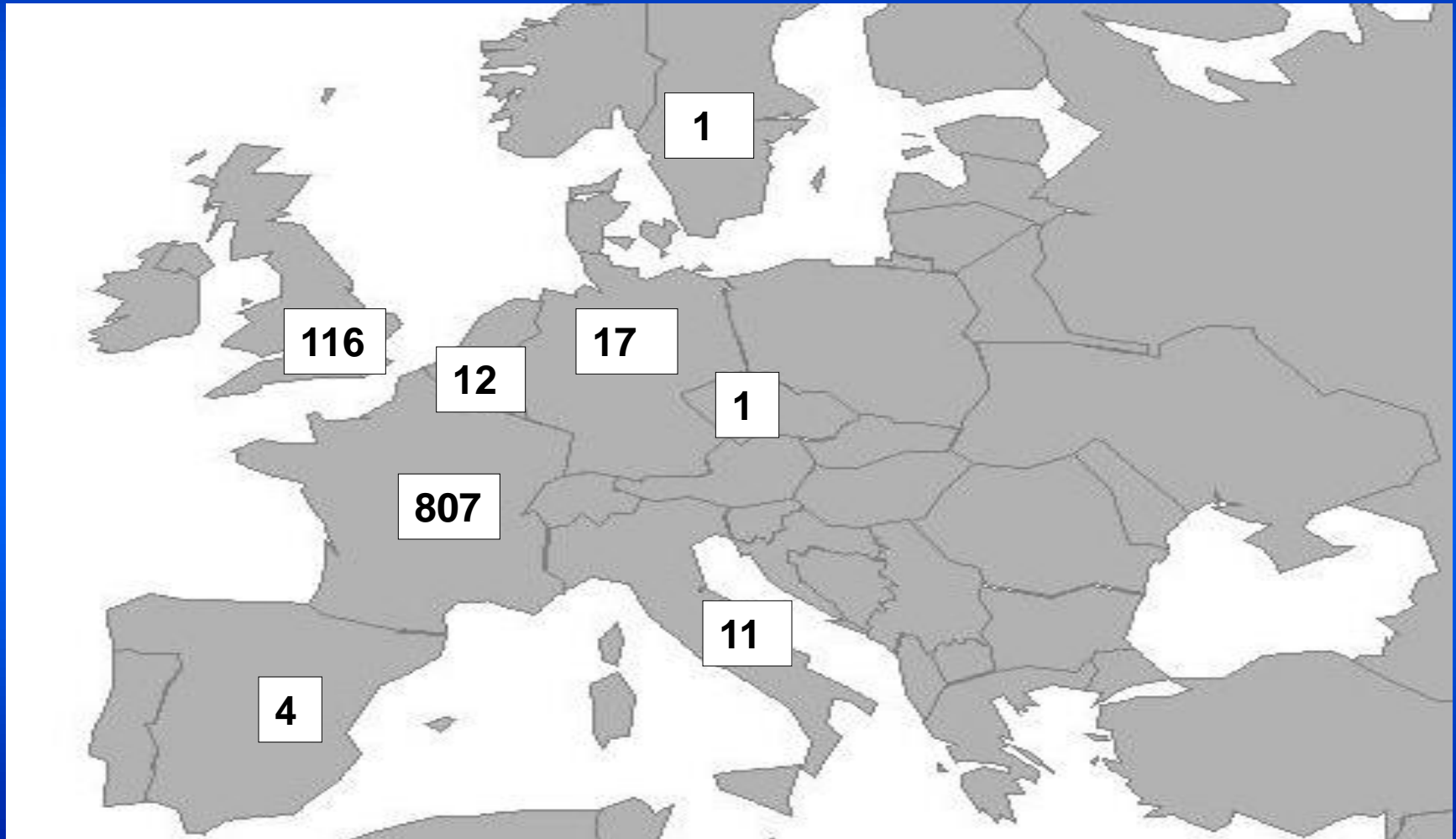
Approximate Global Distribution of Chikungunya Virus, by Country, 2007*



*Modified from: Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol.* Sep 2007;88(Pt 9):2363-2377.



Chikungunya et voyageurs



Chikungunya Infection

An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned From Indian Ocean Islands. Report of 47 Cases

Fabrice Simon, MD, Philippe Parola, MD, PhD, Marc Grandadam, PhD, Sabrina Fourcade, MD, Manuela Oliver, MD, Philippe Brouqui, MD, PhD, Pierre Hance, MD, Philippe Kraemer, MD, Ali Mohamed, MD, Xavier de Lamballerie, MD, PhD, Rémi Charrel, MD, PhD, and Hugues Tolou, MD, PhD

Medicine

Volume 86, Number 3, May 2007

Chikungunya, expérience de Marseille

13 dans les 10 premiers jours de la maladie

6 hospitalisés:

- Fièvre + arthralgies invalidantes
- 1 pancytopenie sévère + septicémie
- 1 myocardite

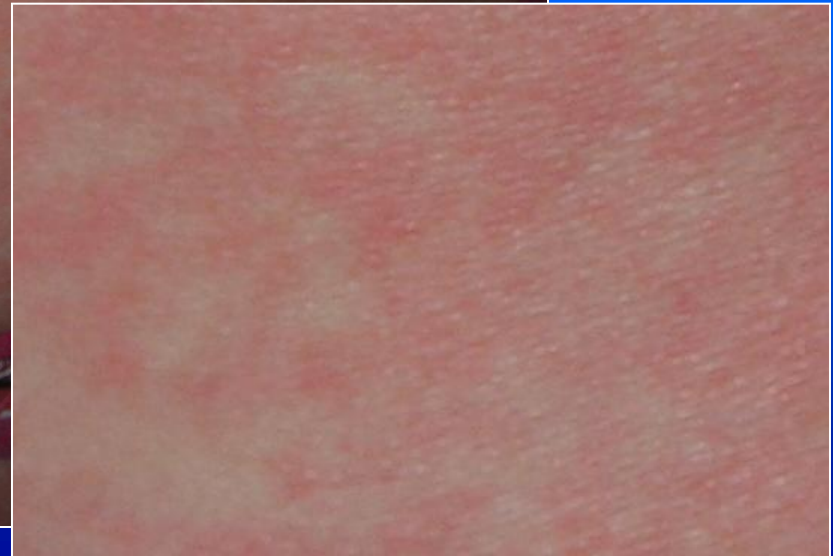
33 après les 10 premiers jours de la maladie

3 hospitalisés pour arthralgies sévères

Chikungunya, phase aiguë (J0-J9)

- Fièvre
- Eruption
- Polyarthrite

Chikungunya, rash



Chikungunya, hyperémie cutanée



Chikungunya, éruption oedémateuse



Chikungunya, polyarthrite

100% des malades en phase aiguë
Parfois décalées / fièvre et éruption

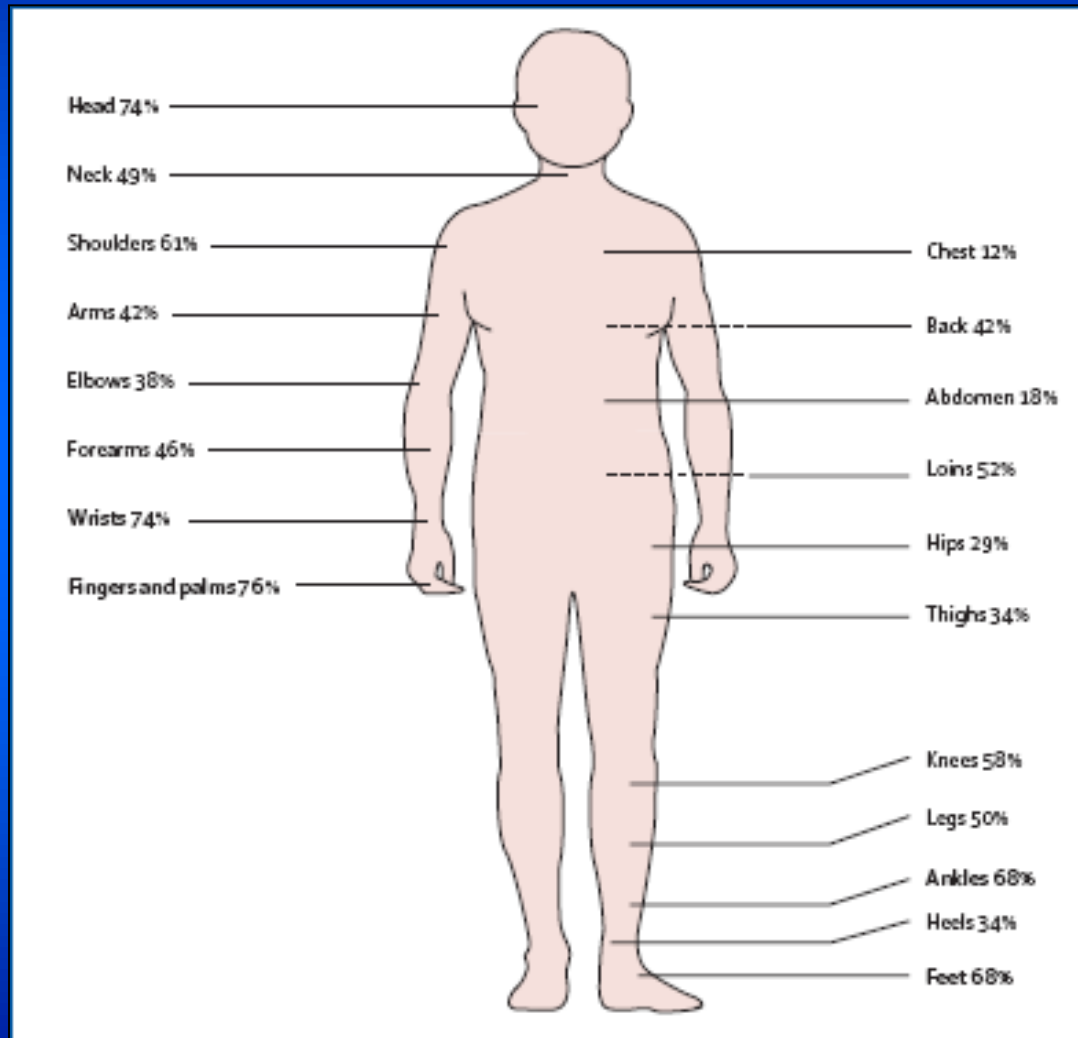
Atteinte bilatérale et symétrique (40/45)
> 8 groupes périphériques atteints (37/45).

Le plus souvent:
doigts, poignets, orteils, chevilles

Douleur des poignets (ténosynovite) : pression, flexion

Oedème périarticulaire fréquemment associé (20/45)

Topographie des arthrites







After a 4-day anti-inflammatory treatment

Chikungunya ou dengue ?

Robinson en 1955:

“absence of adenopathy, the frequent dissociation of the rash and the secondary rise of the temperature, the lack of post-orbital pain, or pain on moving the eyes, and the long continuance of chronic joint pains” .

Les leçons de l'épidémie 2004 - 2006

- Evolution en 2 phases
- Ténosynovites multiples et périphériques
- Douleurs typiques à la pression des poignets
- Phénomènes de Raynaud

Robinson MC. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49:28-32

Parola P, et al. Emerg Infect Dis 2006; 12:1493-9

Simon et al. Medicine, 86 (3), May 2007

Formes graves à la Réunion

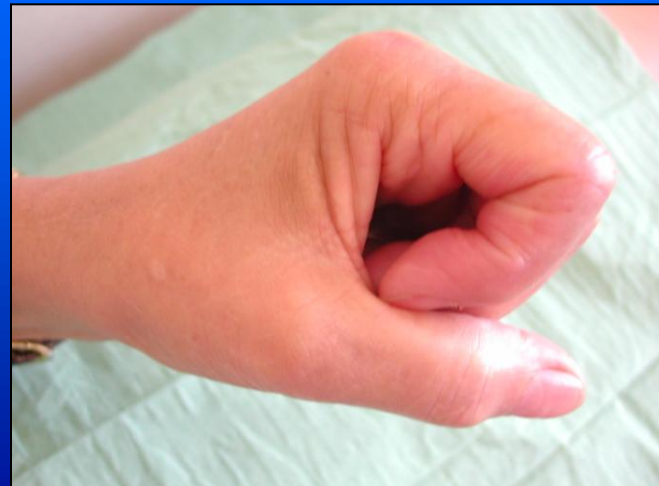
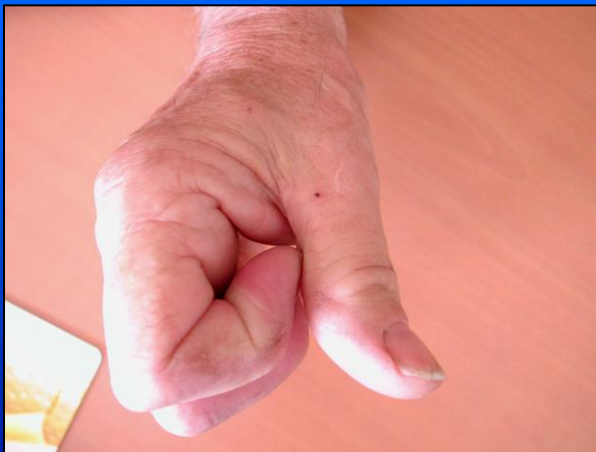
- 237 cas sévères
 - Méningo-encephalites (RT-PCR): 1/8 mort
 - Polyradiculites, syndrome de Guillain-Barré (4)
 - Atteintes Cardiaques / hépatiques (paracetamol!)/ rénales
 - 63 morts
- Transmissions néonatales



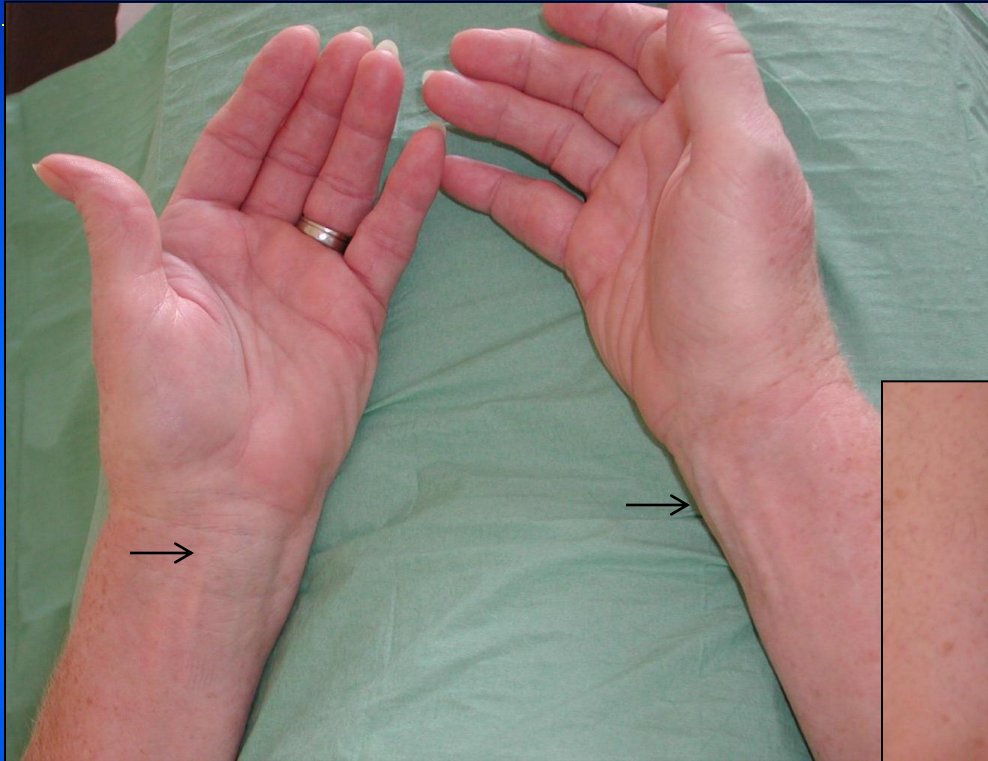
Chikungunya, phase chronique (> J10)

- 38 / 45 patients (82%) **symptomatiques** après J10
- Persistance/ recrudescence du rhumatisme (“rechutes”)
 - Tenosynovites + + + en général > 2 tendons
 - Syndrome du canal carpien ou cubital
 - Syndrome de Raynaud, érythermalgie (M2-M3)
 - Pas de récurrence de fièvre

Chikungunya, rhumatisme persistant



Chikungunya, tenosynovite compressive

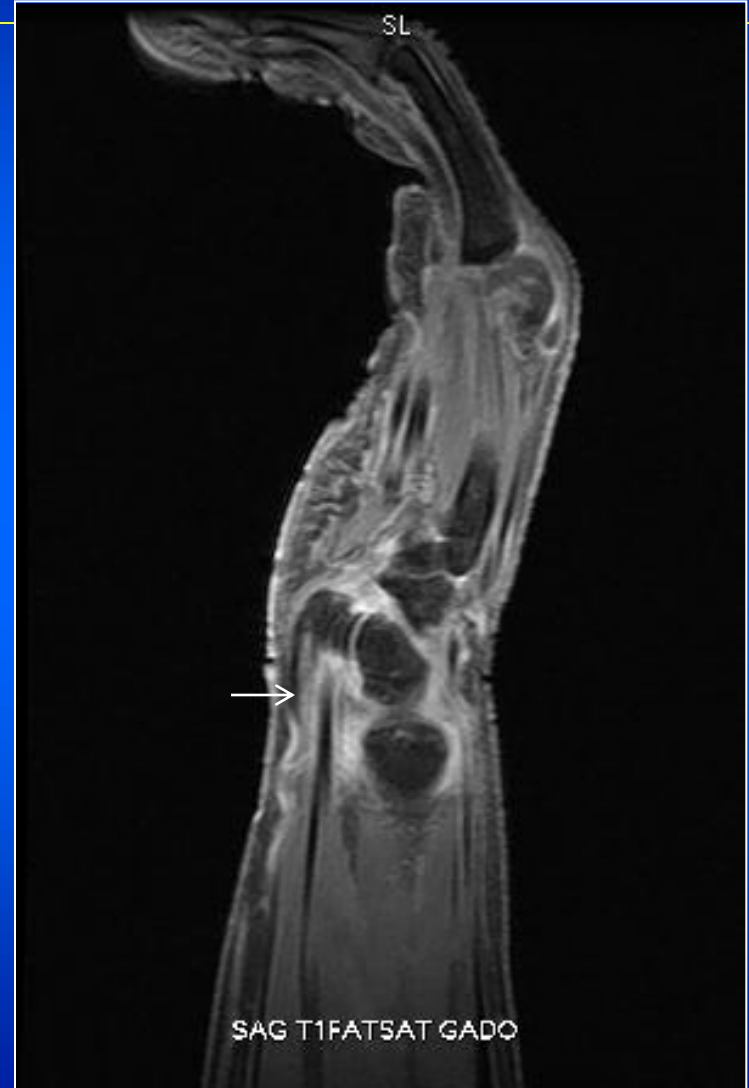




Chikungunya, tenosynovites



Chikungunya, handicap

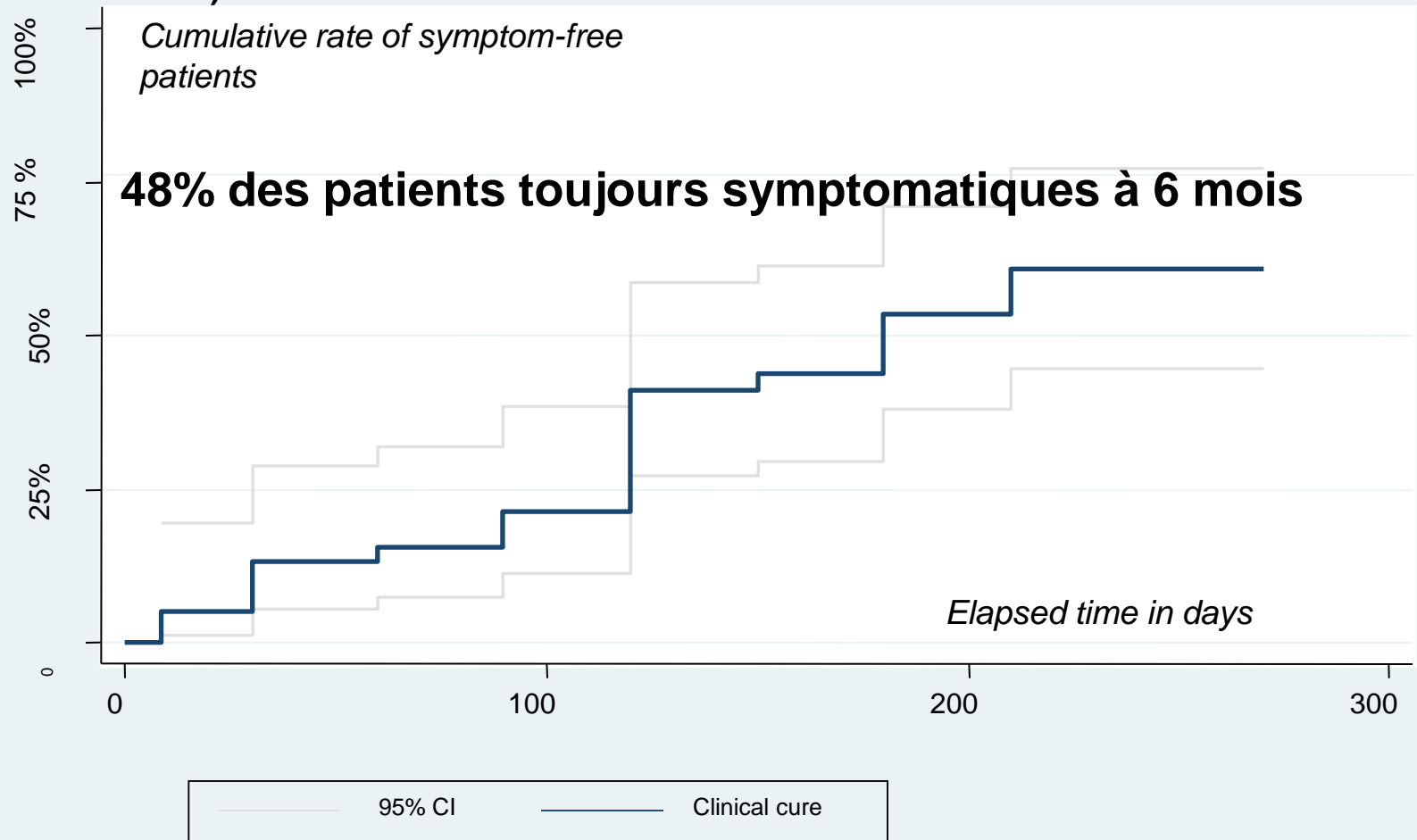


Chikungunya, phénomène de Raynaud



Chikungunya à moyen terme

Kaplan-Meier estimate of clinical outcome among 38 Chikungunya-infected travellers followed-up in Marseilles, France, March 2005 – October 2006. (truncated data after 9 months : 38 followed-up patients, 55% self-declared cured).



Chikungunya, infection virale chronique

Identification de génome viral *in situ*
dans les macrophages d'un hygroma à
18 mois de l'infection aiguë !

Impact sur la qualité de vie

Fatigue :

Totalement incapacitante pour 37,2%, importante à très importante pour 47,3%, assez ou peu importante dans 15,5%, absente jamais.

Moral :

Complètement déprimé : 4,6%, démoralisé : 35,5%, affaiblis moralement : 47,4%, normal 12,5%

Gendarmes en poste en 2006 → auto-questionnaire

A deux ans

Gendarmes en poste en 2006 → auto-questionnaire en 2008

61.6% réponses sur 657 questionnaires → 102 déclaraient eu le Chikungunya

→ âge moyen : 42,5 ans.

→ 35,3% estimaient ne pas être guéris deux ans après l'infection

→ Durée moyenne de la maladie : < 15 j dans 27,4% des cas, 15-30 j dans 14,7%, >30 j dans 33.3% des cas (moyenne : 12 mois).

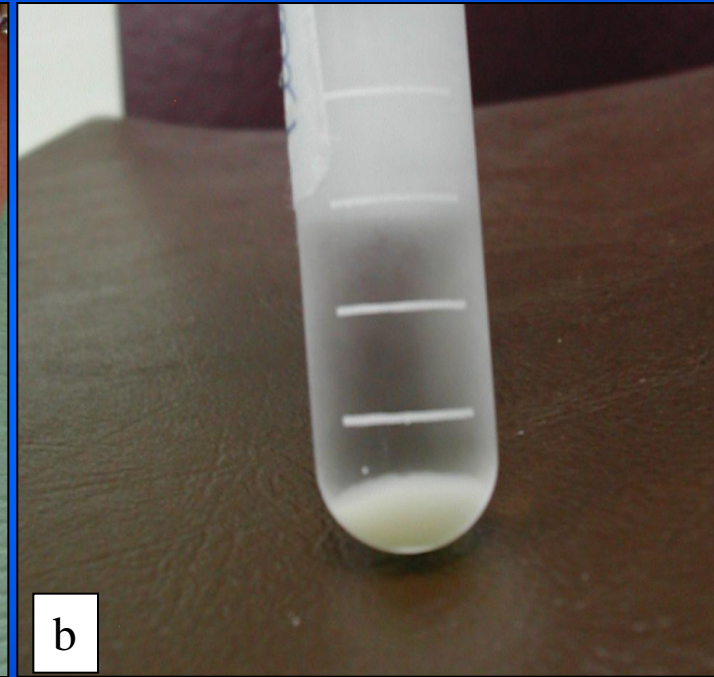
→ 37% avaient au moins un symptôme articulaire en juillet 2006 → fréquence quasi-stable 2 ans après (29%).

→ Douleurs articulaires des membres > fatigue > raideur articulaire des membres > douleur du rachis > syndromes canaux.

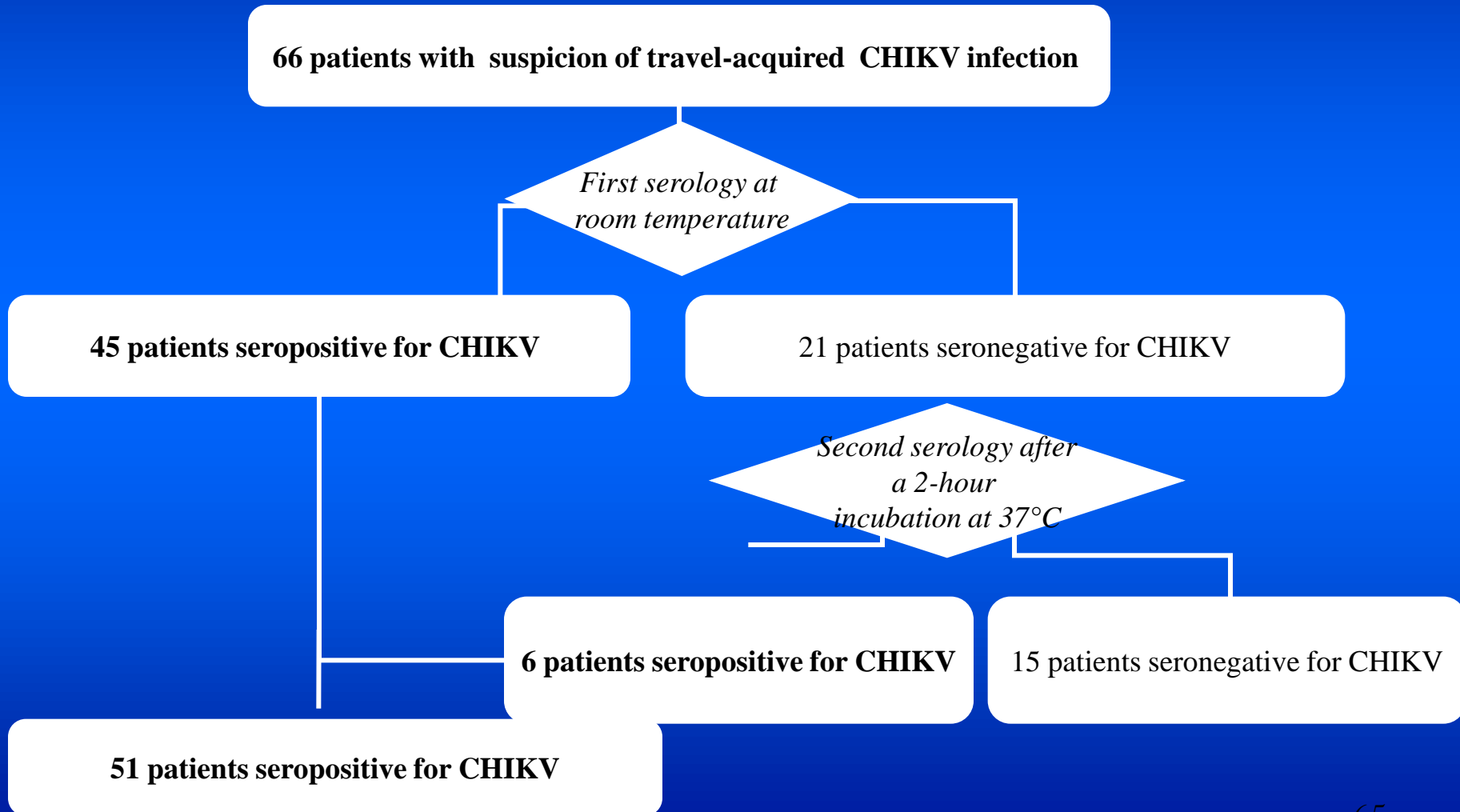
→ Maladie responsable d'une dégradation de la qualité de vie : gêne dans la vie sociale et les relations avec les proches : moyenne pour 41,2%, grande pour 8,8%.

→ Moyenne de 4 arrêts de travail par personnel Chik+ sur 2 ans (moyenne : 26 j)

Chikungunya : 94% de cryoglobulinémie



Attention aux faux négatifs !



Chikungunya, traitement

- Antalgiques
- AINS locaux ou généraux
- Kinésithérapie
- Corticothérapie au cas par cas (épargne ++)
- Chloroquine : non
- Méthotrexate

Fièvre jaune, endémie



Fièvre jaune, clinique

- Chez un sujet non vacciné (voir carnet de vaccination)
- Fièvre aiguë, myalgies, céphalées, nausées
- Rémission à J4
- Reprise fébrile
 - + ictère
 - + hémorragies
 - + oligurie
 - +/- décès vers J10-J14

Arboviroses, démarche diagnostique

- **Arguments épidémiologiques**
 - Retour de zone d'endémie (sites EDISAN, CDC, ProMed)
 - Fièvre aiguë < 3 semaines du retour
- **Arguments cliniques**
 - Signes d'accompagnement : cutanés, articulaires, neurologiques, rénaux (BU)...
- **Arguments biologiques**
 - Absence de paludisme ++, leuco-lymphopénie
 - Cytolyse hépatique modérée, LDH

Arboviroses, orientation clinique

Syndrome grippal

fièvre de la Vallée du Rift

Dengue

Sand-fly fever

Toscana

Vasculaire

dengue

Arthrites

Chikungunya

O'Nyong-nyong

Mayaro

Ross River

Encéphalites, méningites

West-Nile

encéphalite japonaise

encéphalites à tiques

encéphalite de Saint Louis

encéphalites équines

Toscana

dengue

Hémorragies

fièvre de la Vallée du Rift

fièvre de Crimée-Congo

fièvre jaune

Kyasanur forest

fièvre d'Omsk

Alkhurma

Fièvre précoce + saignement : alerte

Dengue ou autre fièvre virale hémorragique ?



Isolement technique et respiratoire

Précautions universelles de sécurité / sang

Collaboration avec le laboratoire de biologie

Alerte des autorités sanitaires

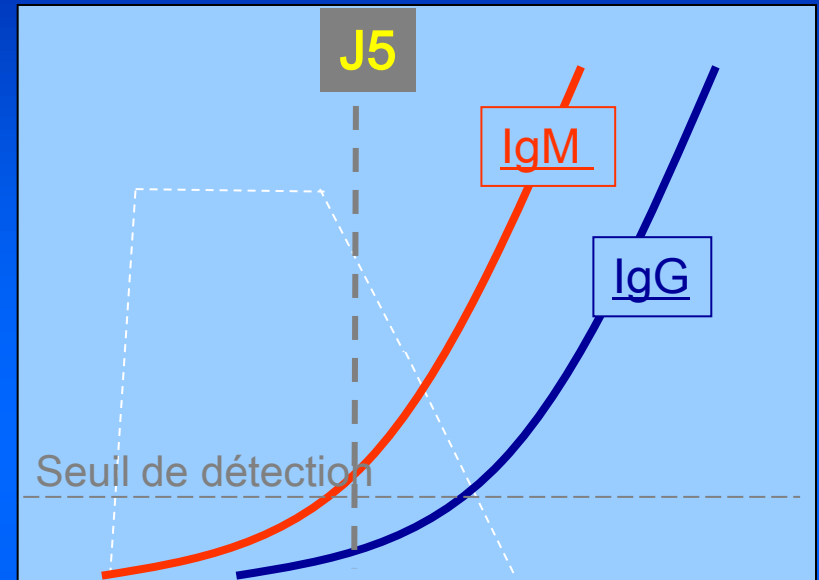
Confirmation urgente du diagnostic (ribavirine?)

Arboviroses, démarche diagnostique (2)

- Nombreux diagnostics différentiels
 - Paludisme ++++++++
 - Fièvre typhoïde
 - Leptospirose
 - Primo-infections virales (PIVIH...)
 - Rickettsioses
 - ...

Sérologie

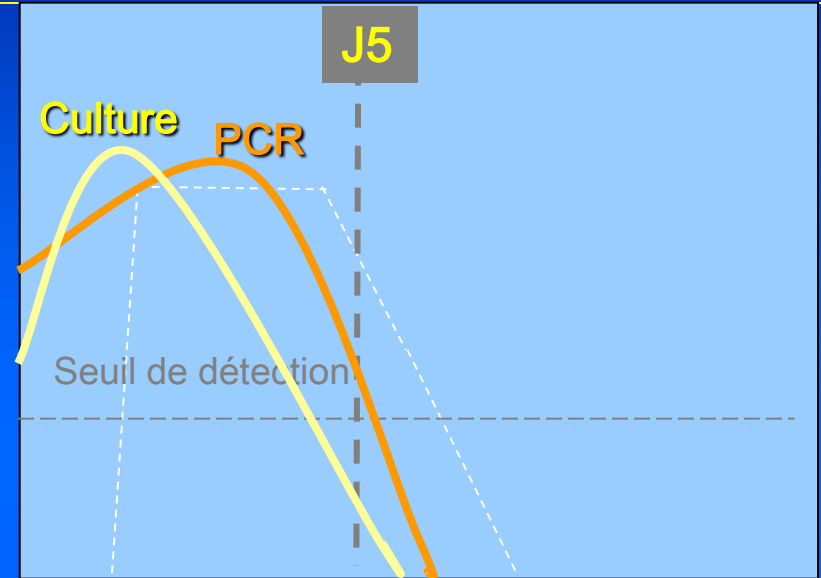
- En première intention
- ELISA, immunocapture
- Sensibilité liée au temps
 - > J5, contrôle à 2 semaines
- Manque de spécificité
 - Réactions croisées avec autres flavivirus
 - Interprétation spécialisée (CNR) : faux + ? I^{re} ou II^{re} ?
- Résultats tardifs



Méthodes directes

- **Biologie moléculaire**

- RT-PCR
- Sang, LCR
- Spécificité : 100 %
- Bonne sensibilité avant J5



- **Culture virale = méthode de référence**

- Laboratoire spécialisé P3
- Sang (couche leucocytaire), LCR (+4°C, congélation)
- Spécificité : 100 %
- Bonne sensibilité avant J5
- Identification du sérotype

Confirmation diagnostique

	<i>J0 à J5</i>	<i>> J6</i>
<i>Sérologie IgM et IgG</i>	faux négatifs	intérêt individuel deux sérums I ^{re} ou II ^{re} ?
<i>PCR</i>	intérêt individuel	sans intérêt
<i>Culture virale</i>	épidémiologie	sans intérêt

Traitement symptomatique

- La plupart des cas !
- Remplissage vasculaire pour la dengue : attention J5
- Traitement antiviral ciblé pour FHV

Traitement par ribavirine

- Rébétol ® : cp ou Virazole ® : amp
- Bunyavirus (Crimée-Congo) mais pas flavivirus
- Tableau hémorragique ou infection avérée

	Contained Casualty Setting	Mass Casualty Setting†
Adults	Loading dose of 30 mg/kg intravenously (IV) (maximum, 2 g) once, followed by 16 mg/kg IV (maximum, 1 g per dose) every 6 hours for 4 days, followed by 8 mg/kg IV (maximum, 500 mg per dose) every 8 hours for 6 days	Loading dose of 2000 mg orally once, followed by 1200 mg/d orally in 2 divided doses (if weight >75 kg), or 1000 mg/d orally in 2 doses (400 mg in AM and 600 mg in PM) (if weight ≤75 kg) for 10 days‡
Pregnant women§	Same as for adults	Same as for adults
Children	Same as for adults, dosed according to weight	Loading dose of 30 mg/kg orally once, followed by 15 mg/kg per day orally in 2 divided doses for 10 days

Démarche de santé publique

- Isolement si suspicion de fièvre hémorragique
- Précautions standard vis-à-vis du sang
- Mise sous moustiquaires

- Déclarations obligatoires
- Alertes sanitaires

