

Arbovirus

Items de l'ECN en relation :

- N°26 Prévention des risques fœtaux : infections, médicaments, toxiques, irradiations
 - ⇒ Expliquer les éléments de prévention vis-à-vis des infections à risque fœtal.
 - ⇒ Préciser le rôle des médicaments durant la grossesse.

- N°142 Surveillance des maladies infectieuses transmissibles
 - ⇒ Décrire les modes de transmission des agents infectieux à l'Homme.
 - ⇒ Définir les termes suivants en les appliquant aux maladies infectieuses : prévalence, incidence, taux d'attaque, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative.
 - ⇒ Nommer les sources d'information en précisant la liste des maladies infectieuses à DO et la liste de celles nécessitant des mesures d'éviction.
 - ⇒ Déclarer une maladie transmissible.
 - ⇒ Rôles de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

- N°171 Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant : conseils avant le départ, pathologies de retour : fièvre, diarrhée, manifestations cutanées
 - ⇒ Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
 - ⇒ Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
 - Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à Chikungunya.

- N°174 Risques émergents, bioterrorisme, maladies hautement transmissibles
 - ⇒ Connaître les définitions des risques émergents pour la santé, des infections émergentes et du bioterrorisme et leurs principaux agents.
 - ⇒ Connaître les sources d'informations pour accéder aux procédures d'alerte.

Rédacteurs : Dr M. Garcia, Pr N. Lévêque

Relecteurs : Dr I. Leparc-Goffart et Pr X. de Lamballerie

Décembre 2016

1. Classification

I. GENERALITES

Les arbovirus (« *Arthropod-borne virus* ») sont des virus transmis à l'Homme par des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes ou culicoïdes) à partir d'un réservoir animal ou d'un individu infecté. Ils regroupent un ensemble hétérogène de virus enveloppés à ARN appartenant à des familles et à des genres différents. L'infection peut se traduire par un tableau clinique polymorphe lié au tropisme vasculaire, hépatique et cérébral de ces virus. Les arbovirus circulent principalement dans les régions tropicales ou subtropicales avec, depuis quelques années, une augmentation de l'incidence des infections et la description de cas autochtones dans les régions tempérées dont la France métropolitaine.

Il existe plus de 500 arbovirus dont une centaine est pathogène pour l'Homme. Les arbovirus impliqués en pathologie humaine appartiennent principalement :

- ⇒ au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae* qui doit son nom au virus de la Fièvre jaune, *flavus* signifiant jaune en latin, et qui comprend également les virus de la Dengue, Zika, West Nile et de l'Encéphalite à Tique
- ⇒ au genre *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae* (Toga = toge donc virus enveloppés ; famille du virus de la rubéole) tel que le virus du Chikungunya
- ⇒ au genre *Phlebovirus* de la famille des *Bunyaviridae* constitué de virus transmis à l'Homme par les phlébotomes comme le virus Toscana sévissant dans le sud de la France et sur le pourtour méditerranéen.

Nous nous limiterons dans ce référentiel à l'étude des flavivirus de la Dengue, de la Fièvre jaune, Zika et West Nile, et de l'alphavirus du Chikungunya.

II. STRUCTURE DES ARBOVIRUS

La structure des flavivirus et des alphavirus présente de nombreuses similitudes (figure 1):

- ⇒ Il s'agit de petites particules sphériques, de 50 (flavivirus) à 70 nm (alphavirus) de diamètre, comportant une enveloppe lipidique, une capsidie protéique de symétrie cubique et un génome constitué d'un ARN linéaire, simple brin, de 11 (flavivirus) à 12 (alphavirus) kilobases (11 à 12000 nucléotides).
- ⇒ Leur polarité positive et l'existence d'une coiffe à l'extrémité 5' leur confèrent une structure identique à celle des ARN messagers cellulaires facilitant leur traduction dans le cytoplasme de la cellule infectée et l'échappement à la réponse immunitaire innée.
- ⇒ Le génome comprend un (flavivirus) à deux (alphavirus) cadres ouverts de lecture (open reading frame ou ORF) flanqués de deux régions non codantes (NC) aux extrémités 5' et 3' régulant la traduction et la réplication de l'ARN viral.
- ⇒ La traduction du ou des ORF aboutit à la synthèse d'une ou de deux polyprotéines virales qui seront clivées en protéines fonctionnelles par la protéase virale.
- ⇒ Les protéines virales sont constituées :
 - de protéines structurales participant à la structure de la particule virale dont la protéine d'enveloppe E impliquée dans la liaison du virus à son récepteur cellulaire, l'entrée du virus par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire, et cible principale de la réponse immunitaire humorale (anticorps neutralisants).
 - de protéines non structurales (NS) assurant la synthèse des protéines et de l'ARN du virus. On y retrouve notamment :
 - ⇒ une protéase réalisant le clivage de la polyprotéine virale
 - ⇒ une méthyltransférase ajoutant la coiffe à l'extrémité 5' NC du génome viral
 - ⇒ une ARN polymérase ARN-dépendante en charge de la réplication de l'ARN du virus.

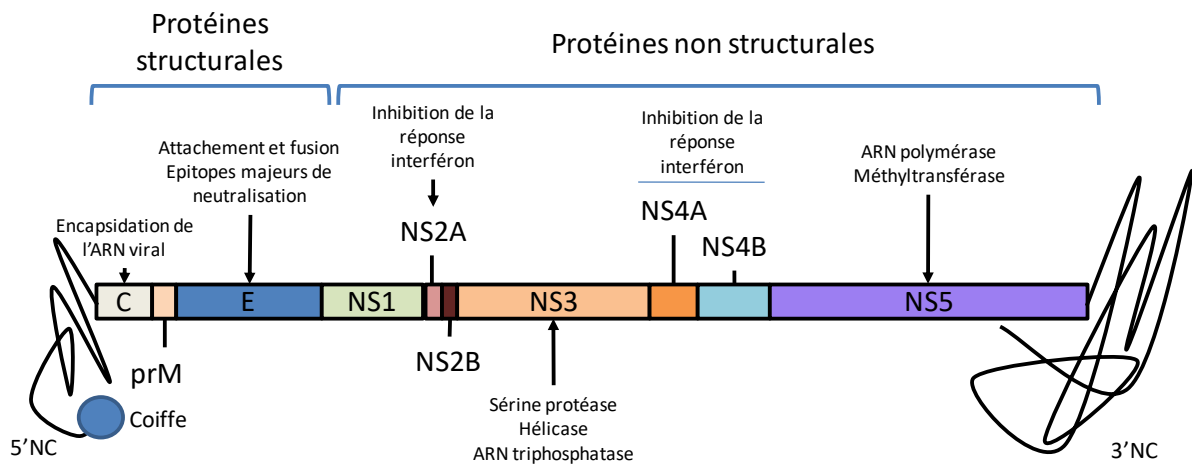


Figure 1: Organisation du génome du virus de la Dengue et fonctions des protéines virales synthétisées.

2. Modes de transmission et épidémiologie

EPIDEMIOLOGIE

A/ Notions générales

- Les arbovirus sont essentiellement des virus zoonotiques, c'est-à-dire à réservoir animal décrivant un **cycle** enzootique ou sylvatique impliquant uniquement l'arthropode vecteur et l'animal (du vecteur à l'animal puis de l'animal au vecteur ; figure 2A). L'Homme représente alors un hôte accidentel pour le virus lorsqu'il vit à proximité du réservoir animal constitué soit d'animaux sauvages (oiseaux, primates non humains...), soit d'animaux domestiques (porc...).
- Une virémie de courte durée et de faible concentration peut faire de l'Homme un cul-de-sac épidémiologique (surtout) évolutif pour le virus, ne permettant pas d'infecter en retour l'insecte vecteur et empêchant ainsi un cycle de transmission à partir des individus infectés (cas du virus West Nile).
- A l'inverse, certains arbovirus sont capables de se propager à partir des patients infectés lorsque ceux-ci présentent des virémies suffisamment élevées pour infecter le vecteur. Ils décrivent alors un second cycle dit urbain ou épidémique lorsque l'Homme vient se substituer au réservoir animal entretenant lui-même un cycle de transmission avec le vecteur. Ce second cycle est responsable d'épidémies en zones

urbaines ou péri-urbaines (cas des virus de la Dengue, de la Fièvre jaune et du Chikungunya) (figure 2B).

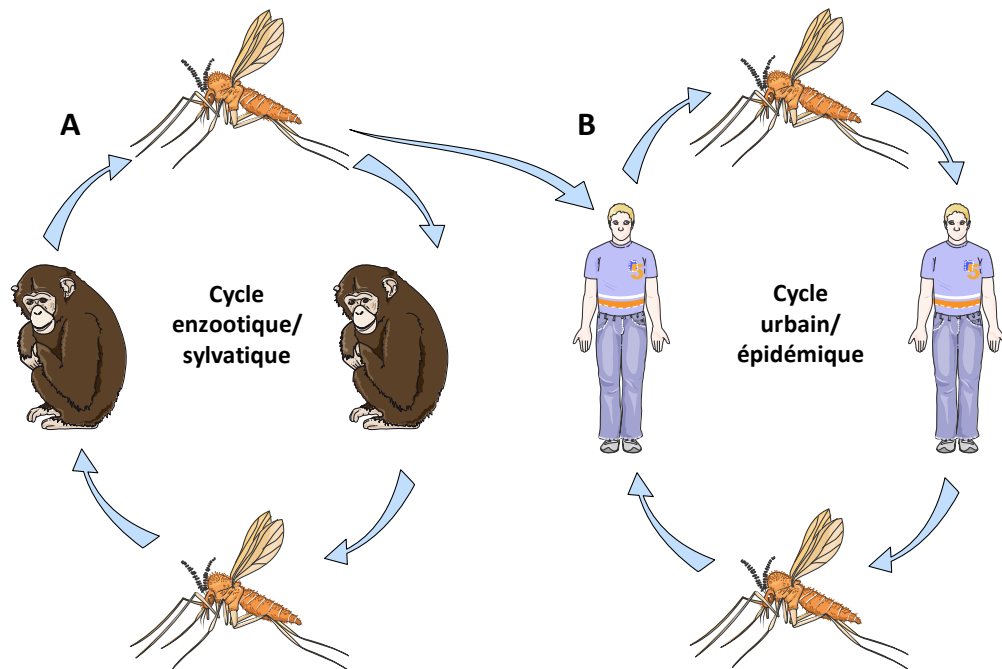


Figure 2 : Cycles de transmission des arbovirus. Les arbovirus décrivent dans la nature deux cycles de transmission distincts : (i) le cycle sauvage, enzootique ou sylvatique entre le vecteur et le réservoir animal dans lequel l'Homme représente un hôte accidentel ; (ii) le cycle urbain entre le vecteur et l'Homme à l'origine d'épidémie dans les zones à forte densité de population.

- Les arboviroses concernent préférentiellement les régions tropicales et subtropicales où leur incidence a considérablement augmenté.
 - ⇒ L'existence de zones de circulation souvent superposables et d'une présentation clinique identique, non spécifique, peuvent conduire à une confusion quant à l'arbovirus impliqué en l'absence de diagnostic virologique de confirmation.
 - ⇒ Toutes les arboviroses ne sont pas tropicales. Il existe des arbovirus autochtones, connus et implantés sur le territoire français métropolitain depuis de nombreuses années :
 - le virus de l'Encéphalite à Tique dans l'Est de la France
 - les virus West Nile et Toscana sur le pourtour méditerranéen.
- On assiste également à l'émergence des arboviroses tropicales en Europe et en Amérique du Nord avec description de cas autochtones de transmission => 11 cas de Chikungunya à Montpellier et 4 cas de Dengue en PACA en 2014.

- Cette émergence ou réémergence des arboviroses est liée :
 - (i) à l'adaptation de leurs vecteurs à de nouvelles aires géographiques du fait du réchauffement climatique
 - ⇒ cas d'*Aedes albopictus* ou moustique tigre apparu en Albanie en 1979 et présent en 2014 dans 20 pays européens et 18 départements de France métropolitaine
 - (ii) à l'intensification des voyages favorisant le déplacement de vecteurs ou d'animaux infectés (surtout !!!! l'Homme)
 - ⇒ émergence du virus West Nile sur le continent nord-américain en 1999 à partir de Tunisie ou d'Israël
 - ⇒ Emergence du Chikungunya dans les Amériques en 2013
 - (iii) aux situations de crises économique ou politique provoquant un démantèlement des services publics et des mesures de lutte anti-vectorielle
 - (iv) à la plasticité génétique de l'ARN des arbovirus dont les mutations permettent l'adaptation à de nouveaux vecteurs
 - ⇒ mutation de la glycoprotéine E du virus Chikungunya détectée en 2004 ayant permis au virus de passer de son vecteur traditionnel *Ae. aegypti* à *Ae. albopictus*.

B/ Caractéristiques spécifiques

⇒ **Au virus de la Dengue**

- ⇒ Transmission par la piqûre de moustiques du genre *Aedes*
- ⇒ Transmission interhumaine sans réservoir animal
- ⇒ Endémique en Afrique, en Asie, en Amérique latine et dans les Caraïbes = 100 pays tropicaux et sub-tropicaux = 2,5 milliards de personnes (2/3 de la population mondiale) exposées

- ⇒ 25 à 100 millions d'infections par an dont 250,000 formes sévères justifiant une hospitalisation
- ⇒ Cas autochtones en PACA en 2013, 2014 et à Nîmes en 2015 (1^{er} cas autochtones à Nice en 2010)
- ⇒ Existence de 4 sérotypes sans immunité croisée => réinfection possible (Dengue secondaire) de sévérité accrue (théorie des anticorps facilitants).

⇒ **Au virus de la Fièvre jaune**

- ⇒ Transmission par la piqûre d'*Aedes aegypti* en Afrique sub-saharienne et d'*Haemagogus* en Amérique du Sud
- ⇒ Réservoir animal constitué par les primates non humains
- ⇒ Endémo-épidémique en Afrique et en Amérique du Sud (200 000 cas/an ; 30 000 décès)
- ⇒ Epargne l'Asie, l'Océan indien et le Pacifique.

⇒ **Au virus Zika**

- ⇒ Transmission par la piqûre de moustiques du genre *Aedes*
- ⇒ Réservoir animal constitué par les primates non humains
- ⇒ Endémique sur les continents asiatique et africain (2 lignages distincts)
- ⇒ Epidémique sur le continent sud-américain et en Amérique centrale.

⇒ **Au virus West Nile**

- ⇒ Transmission par la piqûre de moustiques des genres *Culex* et *Aedes*
- ⇒ Réservoir animal constitué par les oiseaux migrateurs
- ⇒ Endémique sur les continents nord-américain, asiatique, européen, africain et en Australie
- ⇒ Cas autochtones rapportés en Camargue dès 2003.

⇒ **Au virus du Chikungunya**

- ⇒ Transmission par la piqûre de moustiques du genre *Aedes*
- ⇒ Réservoir animal constitué par les primates non humains
- ⇒ Présent sur les 5 continents
- ⇒ Cas autochtones rapportés à Fréjus en 2010 (1^{er} cas autochtones) et à Montpellier en 2014.

III. TRANSMISSION

- Principalement vectorielle : le virus présent dans la salive de l'arthropode vecteur est inoculé à l'hôte au cours du repas sanguin
- Par don de sang ou d'organes amenant à pratiquer des tests virologiques chez les donneurs vivant en zone d'endémie et à exclure temporairement les voyageurs de retour de zone de circulation
- Transplacentaire, périnatale (sécrétions génitales maternelles et par l'allaitement)
- Sexuelle pour le virus Zika.

3. Physiopathologie

Chez l'arthropode :

- Contamination lors de la piqûre d'un hôte virémique (Homme ou animal)
- Multiplication dans le tube digestif puis stockage dans les glandes salivaires

Chez l'Homme :

- Inoculation simultanément à la salive du vecteur dans le compartiment extra-vasculaire de l'épiderme et du derme
- Réplication dans les cellules résidentes de la peau (kératinocytes de l'épiderme ; fibroblastes et cellules dendritiques du derme)
- Migration dans les ganglions lymphatiques de drainage soit sous la forme de particules virales libres soit transporté par les cellules de Langerhans de l'épiderme ou les cellules dendritiques migratrices du derme
- Réplication dans les macrophages du plancher du sinus sous-cortical et de la médullaire du ganglion lymphatique
- Evacuation par le canal lymphatique efférent vers les vaisseaux sanguins
⇒ première phase virémique
- Infection et multiplication dans les monocytes circulants
⇒ deuxième phase virémique facilitant l'atteinte des organes cibles tels que le système nerveux central ou le tissu hépatique.

4. CLINIQUE

A/ Notions générales

- Infections asymptomatiques fréquentes (sauf Fièvre jaune et Chikungunya)
- Incubation courte, de 1 à 12 jours
- Tableaux cliniques variables entre arbovirus et pour un même arbovirus
- Quatre tableaux cliniques typiques :
 - ⇒ Syndrome pseudo-grippal
 - ⇒ Syndrome pseudo-grippal avec atteintes articulaires
 - ⇒ Syndrome neurologique
 - ⇒ Syndrome polyviscéral et/ou hémorragique
- Classification poreuse => le virus de la Dengue est responsable de syndromes pseudo-grippaux, neurologiques et hémorragiques.

B/ Caractéristiques spécifiques

⇒ **Au virus de la Dengue**

- Asymptomatique dans 50 à 90% des cas
- Forme typique = syndrome pseudo-grippal + troubles digestifs et éruption cutanée ; signes hémorragiques mineurs possibles
- Forme grave = syndrome polyviscéral et hémorragique = choc hypovolémique, choc hémorragique et/ou atteinte sévère d'organe (méningo-encéphalite, myocardite, hépatite fulminante, rupture de rate)
 - ⇒ facteurs favorisants : âge < 15 ans, drépanocytose, asthme, origine ethnique, diabète, Dengue secondaire
 - ⇒ signes cliniques d'alarme : douleurs abdominales, épanchements liquidiens, hémorragies des muqueuses, hépatomégalie, troubles de la vigilance
 - ⇒ signes biologiques d'alarme : thrombopénie + élévation de l'hématocrite à J4 (J2↔ J7) d'évolution.

⇒ **Au virus de la Fièvre jaune**

- Symptomatique dans 50 à 90% des cas
- Atteinte biphasique

- Forme typique ou phase « aiguë » = syndrome pseudo-grippal + troubles digestifs après 3 à 6 jours d'incubation
- Forme grave ou phase « toxique » = syndrome polyviscéral et hémorragique
 - ⇒ à partir du 4^{ème} ou 5^{ème} jour après le début des signes cliniques
 - ⇒ chez 15% des patients
 - ⇒ douleurs abdominales fébriles avec hépatite ictérique et hémorragies (muqueuses, rectorragies, hématomèse)
 - ⇒ 50% de décès / 50% de guérison sans séquelle.

⇒ **Au virus Zika**

- Symptomatique dans 50 % des cas
- Survenue progressive des symptômes
- Forme typique = exanthème maculo-papuleux ± syndrome pseudo-grippal ± hyperhémie conjonctivale ± des œdèmes des extrémités
- Formes graves :
 - ⇒ Atteinte neurologique de type Guillain-Barré
 - ⇒ Fœtopathies particulièrement lors des premier et deuxième trimestres de grossesse avec atteintes cérébrales (microcéphalie, calcifications cérébrales, hydranencéphalie...) et oculaires (atrophie chorioretinienne, atrophie maculaire, subluxation du cristallin...).

⇒ **Au virus West Nile**

- Asymptomatique dans 80 % des cas
- Forme typique = syndrome pseudo-grippal ± troubles digestifs, céphalées, rash cutané et adénopathies = évolution favorable dans la majorité des cas.
- Forme grave = syndrome neurologique
 - ⇒ <10 % des cas
 - ⇒ méningite, méningo-encéphalite, manifestations oculaires ou syndrome de Guillain-Barré
 - ⇒ facteurs favorisants = immunodépression, âge > 50 ans ou polymorphisme du gène codant la 2'-5' oligo-adénylate synthase de type 1
 - ⇒ létalité < 10%
 - ⇒ 1^{ère} cause d'encéphalite infectieuse aux Etats-Unis.

⇒ Au virus du Chikungunya

- Chikungunya = « l'homme qui marche courbé » en makondé (dialecte du sud-est de la Tanzanie)
- Symptomatique dans 75 à 95% des cas
- Forme typique = syndrome pseudo-grippal + polyarthralgies bilatérales et symétriques, et ténosynovites touchant préférentiellement les petites articulations, céphalées et éruption maculo-papuleuse
- Formes graves :
 - ⇒ douleurs et raideurs articulaires chroniques
 - ⇒ syndrome neurologique, atteintes cutanées sévères (éruptions bulleuses), hépatites, myocardites et rares formes hémorragiques particulièrement chez les personnes âgées, les patients présentant des pathologies sous-jacentes, nouveau-nés et jeunes enfants.

5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Il repose essentiellement sur la mise en évidence précoce du génome viral dans les échantillons biologiques. Le diagnostic sérologique plus tardif est rendu difficile par la proximité génétique entre flavivirus ou alphavirus à l'origine de réactions croisées.

A/ Objectifs

- Etablir le diagnostic étiologique d'un épisode fébrile associé ou non à une autre symptomatologie chez un patient de retour d'une zone de circulation virale
- Poser le diagnostic étiologique d'un syndrome neurologique chez un patient de retour ou séjournant dans une zone de circulation virale pendant la période d'activité des vecteurs (d'avril à novembre en France métropolitaine)
- Poser le diagnostic étiologique d'une foetopathie (microcéphalie) chez une femme enceinte séjournant ou ayant séjourné dans une zone de circulation du virus Zika
- Poser le diagnostic d'un cas suspect d'infection autochtone par un arbovirus dans une zone d'implantation d'*Aedes albopictus*.

B/ Prélèvements

- Plasma EDTA, sérum, liquide céphalorachidien
- Urines, sperme ou liquide amniotique pour le virus Zika
- Prélèvements foetaux
- Renseignements devant impérativement accompagner les prélèvements :
 - ⇒ lieu présumé de la contamination
 - ⇒ date de retour en métropole
 - ⇒ tableau clinique
 - ⇒ date de début des signes cliniques
 - ⇒ antécédent d'arbovirose
 - ⇒ vaccination contre un arbovirus (Fièvre jaune principalement)

C/ Méthodes

1. Directes

Applicables aux prélèvements réalisés précocement après le début des signes cliniques

- Détection de l'ARN viral par RT-PCR
 - ⇒ plasma/sérum : entre J0 et J7 à partir de l'apparition des symptômes
 - ⇒ urines (Zika) : jusqu'à J10
 - ⇒ sperme (Zika) : jusqu'à J140
- Mise en évidence de l'antigène NS1
 - ⇒ diagnostic spécifique de la Dengue
 - ⇒ protéine non structurale sécrétée dans le sérum des patients infectés jusqu'au 7ème jour du début des symptômes
 - ⇒ détection par technique ELISA ou test rapide immunochromatographique
 - ⇒ bonne spécificité mais sensibilité < à la RT-PCR

2. Indirectes séroneutralisation ? sinon retirer du tableau

- La sérologie
 - ⇒ ELISA ou immunofluorescence indirecte
 - ⇒ Anticorps de type IgM détectables dès J5 du début des signes cliniques
 - ⇒ Anticorps de type IgG apparaissant de J7 à J10

⇒ Réactions sérologiques croisées entre flavivirus (IgG) autorisant uniquement un diagnostic de genre et non d'espèce

3. Interprétation

- Le diagnostic d'une arbovirose repose sur la mise en évidence :
 - ⇒ du génome viral dans les échantillons biologiques prélevés avant J7 du début des signes cliniques (jusqu'à J10 dans les urines pour le virus Zika).
 - et/ou
 - ⇒ d'IgM spécifiques dès J5, d'une séroconversion et/ou d'une augmentation significative du titre des IgG (x 4) détectées par l'analyse de deux sérums distants de 10 à 15 jours.

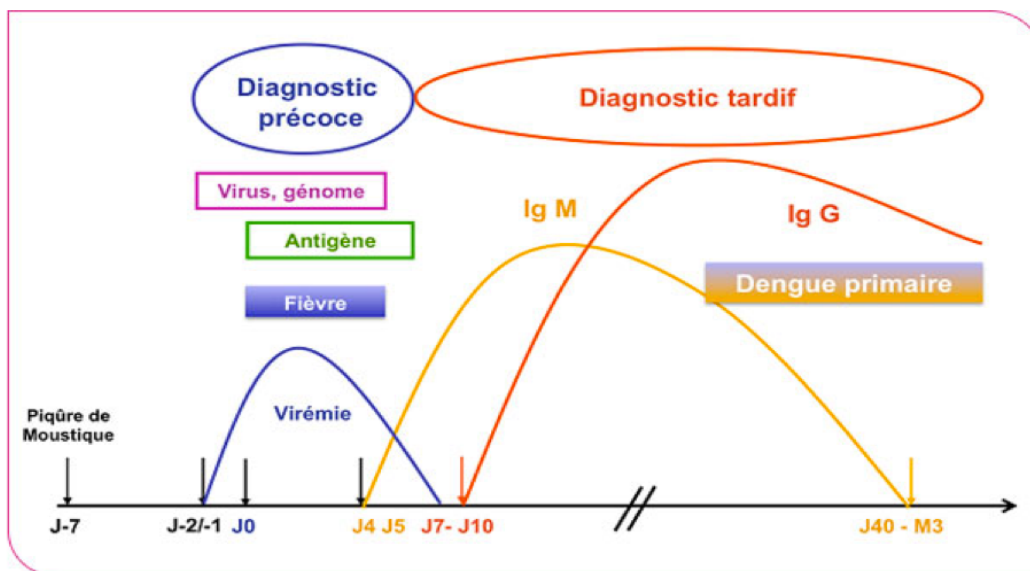


Figure 3 : Chronologie d'utilisation des outils du diagnostic virologique d'une arbovirose. Exemple de la Dengue (<http://www.invs.sante.fr/dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue>.)

6. PRISE EN CHARGE

A/ Thérapeutique

- Absence de traitement spécifique
- Traitement symptomatique uniquement, par paracétamol, AINS, support transfusionnel et remplissage en fonction des situations.

B/ Prophylactique

1. Vaccination

- Parmi les virus étudiés, il n'existe actuellement de prévention vaccinale que pour les virus de la Dengue et de la Fièvre jaune.
 - ⇒ Le vaccin contre la Dengue est un vaccin à virus vivant atténué couvrant les quatre sérotypes. Destiné aux pays de forte endémie avec une morbi-mortalité associée élevée, il n'est pas recommandé à ce jour pour les voyageurs.
 - ⇒ Le vaccin contre la Fièvre jaune ou vaccin amaril (Stamaril®) est un vaccin à virus vivant atténué recommandé pour tout voyageur séjournant en zone d'endémie et obligatoire pour les résidents du département de la Guyane. Il est disponible uniquement dans les centres agréés de vaccinations internationales. Le schéma vaccinal comporte une injection unique au moins 10 jours avant le départ assurant une protection à vie (pas de rappel nécessaire) chez l'immunocompétent.

NB : Il existe un vaccin contre deux autres arboviroses : l'Encéphalite à tique et l'Encéphalite japonaise.

2. Lutte anti-vectorielle et protection individuelle anti-moustique

- Essentielles dans la lutte contre les arboviroses
- Repose sur l'information et l'éducation
 - ⇒ vigilance à l'absence d'eau stagnante, au taillage des haies...
 - ⇒ port de vêtements couvrants
 - ⇒ utilisation de répulsifs anti-moustiques et de moustiquaires
 - ⇒ port du préservatif (Zika)

C/ Déclaration des cas

Les cas de Dengue, de Chikungunya et de Zika sont à déclaration obligatoire en France métropolitaine auprès de l'Agence régionale de santé (ARS).

7. POINTS CLEFS A RETENIR

	Dengue	Fièvre jaune	Zika	West Nile	Chikungunya
Famille	<i>Flaviviridae</i>				<i>Togaviridae</i>
Genre	Flavivirus				Alphavirus
Réservoir	Homme	Primates non humains Homme		Oiseaux	Primates Homme
Vecteur	<i>Aedes</i>				
		<i>Haemagogus</i>		<i>Culex</i>	
Autres modes de transmission	Dons sang/organes Transplacentaire Périnatale				
			SEXUELLE		
Répartition	Régions tropicales, subtropicales (Afrique, Amérique)				
	Asie, Océanie, Pacifique,		Asie, Océanie, Pacifique	Amérique du Nord, Europe	Asie, Océanie, Pacifique,
Clinique	Brutale	Brutale	Progressive	Brutale	Brutale
	Syndrome « dengue like »				
	Pseudo-grippale Hémorragique Neurologique	Hémorragique Hépatique Neurologique	Pseudo-grippale Neurologique	Pseudo-grippale Neurologique	Pseudo-grippale Rhumatologique
Diagnostic	Direct : RT-PCR sur sang entre J0 et J7 après le début des symptômes*§ *pour le virus Zika RT-PCR sur les urines jusqu'à J10 §pour la Dengue Ag NS1 Indirect : sérologie par technique ELISA				
Traitement	Symptomatique				
Vaccin	Oui	Oui	Non	Non	Non

8. REFERENCES

Traité de Virologie médicale, J-M Huraux, 2003.

Rémic - Référentiel en microbiologie médicale tome 2, SFM, 2015.

E-Pilly Trop 2016, http://www.infectiologie.com/fr/actualites/epillytrop-2016_-n.html.

E.Pilly, CMIT, 2016.